

**Aus dem Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Medizinischen
Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

Direktor: Prof. Dr. med. Rafael Mikolajczyk

**Kolorektale Neoplasien im Landkreis Aue-Schwarzenberg
Analyse der Koloskopien am HELIOS Klinikum Aue im
Zehnjahreszeitraum 1996-2005**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)**

**vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**von: Karin Ursula Cornelia Singer
geboren am 18.05.1982 in Freital (Sachsen)**

Betreuer:

Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Christoph Rink

Gutachter / Gutachterin:

1. Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting
2. Prof. Dr. med. Jonas Rosendahl
3. Prof. Dr. med. Ingolf Schiefke (Leipzig)

03.04.2018

11.03.2019

Referat:

Alle im 10-Jahreszeitraum vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2005 am HELIOS Klinikum Aue durchgeführten Koloskopien wurden hinsichtlich der Ergebnisse analysiert. In dem Auswertungszeitraum wurden neben Koloskopien bei symptomatischen Patienten auch die Vorsorgekoloskopien im Landkreis Aue-Schwarzenberg nur am HELIOS Klinikum Aue sowie in einer weiteren ambulanten Einrichtung durchgeführt. Es wurden insgesamt 10.771 Koloskopien am HELIOS Klinikum Aue durchgeführt und ausgewertet. Das mittlere Alter aller Teilnehmer bzw. Patienten betrug 62,0 Jahre. Bis zum 01.08.2009 erfolgte die Nachbeobachtung der Karzinompatienten hinsichtlich des Überlebens. Im Rahmen der Auswertung der histopathologischen Befunde konnten bei 3.106 der 10.771 koloskopischen Untersuchungen (28,8%) Adenome, Karzinome, hyperplastische Polypen bzw. weitere benigne oder maligne Neoplasien oder Kombinationen der Entitäten gefunden werden. Adenome und / oder Karzinome lagen bei 2.644 Koloskopien vor (24,5%). Insgesamt wurden 3.998 Adenome abgetragen und histologisch begutachtet. Histopathologisch wurden 76,2% aller Adenome als tubulär, 17,2% als tubulovillös bzw. villös und 6,6% als gemischt hyperplastisch-adenomatös klassifiziert. Die tubulovillösen und villösen Adenome wiesen in einem höheren prozentualen Anteil hochgradige intraepitheliale Neoplasien auf und waren größer. In 699 der 2.644 Untersuchungen (26,4%) mit Nachweis von Adenomen und / oder Karzinomen wurden isoliert proximale Adenome bzw. Karzinome beschrieben. Bei 544 der 10.771 koloskopischen Untersuchungen (5,1%) konnten maligne Tumore in Kolon und Rektum am HELIOS Klinikum Aue erstdiagnostiziert werden. Von den 544 Karzinomen waren 522 primäre Adenokarzinome mit kolorektalem Ursprung. Bei 34 Patienten lagen metachrone bzw. synchrone Karzinome vor. In die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse konnten 478 Patienten mit am HELIOS Klinikum Aue erstdiagnostiziertem kolorektalen Adenokarzinom eingeschlossen werden, wobei die mediane Überlebenszeit bei der Betrachtung des Endpunktes Tod jeglicher Ursache stadienübergreifend 6,9 Jahre betrug. Bei Erstdiagnose lagen bei 93 Patienten, dies entspricht 25,2% aller Patienten mit kolorektalem Karzinom mit exakt definiertem Tumorstadium (n=369) bereits Fernmetastasen und somit ein Stadium UICC IV vor. Die mediane Überlebenszeit betrug im Stadium UICC IV 1,2 Jahre. Eine Erkennung und Behandlung von kolorektalen Neoplasien in einem frühen Stadium (UICC 0 und UICC I) war mit einem deutlich längeren Überleben verbunden. Im Stadium UICC 0 und I überlebten 75% der Patienten 7,6 Jahre. Divertikel wurden bei 3.056 von 10.653 Koloskopien beschrieben. Bei 118 von 10.771 Koloskopien gab es keine Angaben bezüglich des Vorkommens von Divertikeln. Komplikationen traten bei 64 von 10.771 Koloskopien (0,6%) auf. Davon waren 60 Blutungskomplikationen, die mit einer Adrenalinunterspritzung oder Clipapplikation versorgt werden mussten. Blutungskomplikationen wurden in bisherigen Arbeiten, z.B. Regula et al. (2006), Rutter et al. (2012) und Crispin et al. (2009) unterschiedlich definiert und klassifiziert. Die vorliegende Arbeit präsentiert einen Vorschlag zur Vereinheitlichung der Klassifizierung und Erfassung von Blutungskomplikationen und schlägt die Etablierung eines entsprechenden Qualitätssicherungsbogens für alle Koloskopien vor.

Singer, Cornelia: *Kolorektale Neoplasien im Landkreis Aue-Schwarzenberg. Analyse der Koloskopien am HELIOS Klinikum Aue im Zehnjahreszeitraum 1996-2005.* Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Dissertation 70 Seiten, 2018

Inhaltsverzeichnis:

1	Einleitung.....	1
1.1	Epidemiologie.....	1
1.2	Klassifikation, Lokalisation und Prävalenz der kolorektalen Adenome und Karzinome.....	1
1.3	Ätiologie und Pathogenese kolorektaler Neoplasien.....	2
1.3.1	Adenom-Karzinom-Sequenz.....	3
1.3.2	Alternative Wege der Karzinomentstehung.....	3
1.3.3	Hereditäre Syndrome mit erhöhtem Risiko für ein kolorektales Karzinom.....	4
1.3.4	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.....	5
1.4	TNM-Klassifikation, UICC-Einteilung sowie Überlebenszeiten und Nachsorgeuntersuchungen bei kolorektalen Neoplasien.....	6
1.4.1	TNM- und UICC-Klassifikation kolorektaler Karzinome.....	6
1.4.2	Nachsorge.....	7
1.5	Koloskopie-Screening in Deutschland.....	8
1.6	Screeningmethoden.....	8
1.6.1	CT-Kolonographie (virtuelle Koloskopie).....	9
1.6.2	Die Kolonkapsel (Pillcam).....	9
1.6.3	Test auf okkultes Blut (FOBT).....	9
1.6.4	Flexible Rektosigmoidoskopie.....	10
1.6.5	Barium-Doppelkontrasteinlauf.....	10
2	Studienziele.....	11
3	Material und Methoden.....	11
3.1	Datenerfassung.....	11
3.2	Klassifikation der Daten.....	12
3.3	Statistische Methoden.....	14
4	Ergebnisse.....	15
4.1	Durchgeführte Koloskopien und deren Auswertung nach makroskopisch vorliegenden Befunden.....	15
4.1.1	Altersverteilung koloskopisch untersuchter Patienten.....	15
4.1.2	Abbruchgründe und Komplikationen.....	17
4.1.3	Kolondivertikel.....	19
4.2	Auswertung aller Koloskopien mit histopathologischem Nachweis von hyperplastischen Polypen, Adenomen und benignen bzw. malignen Tumoren.....	20
4.2.1	Anzahl kolorektaler Neoplasien je Koloskopie.....	22
4.2.2	Altersmittel der koloskopischen Untersuchungen und Häufigkeiten von Adenomen und malignen Neoplasien in den einzelnen Altersklassen.....	23
4.2.3	Lokalisation von Adenomen und Karzinomen im Kolon.....	24

4.2.4	Darstellung der histopathologischen Ergebnisse koloskopischer Untersuchungen mit Nachweis von Adenomen und / oder Karzinomen.....	25
4.2.5	Histologische Befunde und ihre Lokalisation im Kolon.....	25
4.2.6	Beziehung zwischen Histopathologie und Größe von Adenomen und Karzinomen.....	26
4.2.7	Beziehung zwischen Neoplasiegrad und histopathologischem Befund bei Adenomen und Karzinomen	28
4.2.8	Untersuchungen mit ausschließlich hyperplastischen Polypen	29
4.3	Auswertung aller Koloskopien mit Erstdiagnose einer malignen Neoplasie am HELIOS Klinikum Aue .	30
4.3.1	Auswertung der malignen kolorektalen Neoplasien.....	31
4.3.2	Operationsmethoden und Ergebnisse	34
4.3.3	Überlebenszeitanalyse der Patienten mit kolorektalem Karzinom nach Kaplan-Meier.....	36
5	Diskussion und Schlussfolgerung.....	41
6	Zusammenfassung der Arbeit	60
7	Literaturverzeichnis	62
8	Thesen	69
9	Anhang	70
9.1	Amsterdam- und Bethesda-Kriterien nach Kullmann (2003)	70

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

ADR	Adenom-Detektions-Rate
and.	andere(r / n)
APC	Argon-Plasma-Koagulation
APC-Gen	Adenomatöses-Polyposis-Coli-Gen
ASS	Acetylsalicylsäure
BAX	Co-Faktor des Tumorsuppressor-Proteins p53
B-raf-Gen	Onkogen, rapidly accelerated fibrosarcoma-Gen
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung
CIN	chromosomal instability pathway
Cis	Carcinoma in situ
cm	Zentimeter
CT	Computertomografie
CTX	Chemotherapie
DALM	Dysplasia-associated lesion or mass
DCC	Deleted in colon cancer
df	Freiheitsgrad
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
ECOG-Score	Eastern Cooperative Oncology Group-Score
et al.	et alii / et aliae (und andere)
etc.	et cetera
EU-Staaten	Staaten der europäischen Union
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	Fecal Occult Blood Test (Test auf okkultes Blut im Stuhl)
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
gFOBT	guaiac fecal occult blood test
habil.	habilitatus (habilitiert)
HNPCC	hereditäres nicht-Polyposis-assoziiertes kolorektales Karzinom
IEN	intraepitheliale Neoplasie
iFOBT	immunologic fecal occult blood test
IGFHR	Insulin like growth factor hormon receptor
KI	Konfidenzintervall
K-ras	Onkogen, Kirsten rat sarcoma oncogene
KRK	kolorektales Karzinom
Lk	Lymphknoten
Lk-Met.	Lymphknotenmetastase
MAP-Kinase	mitogen-activated protein-Kinase
MLH1 bzw. 3	mutL homolog 1 bzw. 3, DNA-Mismatch-Reparaturgen
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomografie
MSH2 bzw. 6	MutS protein homolog 2 bzw. 6, DNA-Mismatch-Reparaturgen
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
n	Anzahl
NET	neuroendokrine Tumore
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OP	Operation
PMS1 bzw. 2	postmeiotic segregation increased 1 bzw. 2, DNA Mismatch-Reparaturgen

pos.	positiv
Priv.-Doz.	Privatdozent
Prof.	Professor
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
p-Tis	pathologisch nachgewiesenes Carcinoma in situ
p53	Tumorprotein p53
reg.	regional
RER+	positiv für Replikationsfehler
rer. nat.	rerum naturalium (Naturwissenschaft)
RKI	Robert-Koch-Institut
SD	Standardabweichung
SSA	sessiles serratiertes Adenom
TCF-4	Transcription factor 4
TEM	Transanale endoskopische Mikrochirurgie
TGFBR2	Transforming Growth Factor-Beta Receptor 2
TNM	Tumorklassifikationssystem (Tumor, Nodus, Metastasen)
TSA	traditionell serratiertes Adenom
u.a.	unter anderem
UICC	Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs)
ÜLZ	Überlebenszeit
US	United States (Vereinigte Staaten)
USPSTF	United States Preventive Service Task Force
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
zsg.	zusammengefasst

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste Krebsart weltweit. Allein im europäischen Raum erkrankten im Jahr 2012 ca. 446.800 Menschen an einem kolorektalen Karzinom (Ferlay et al., 2013). Für das Jahr 2016 schätzen das Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Institutes (RKI) und das deutsche epidemiologische Krebsregister die Zahlen der Neuerkrankungen auf 33.400 bei Männern und 27.600 bei Frauen (Krebsinformationsdienst.de, 2017). Damit ist es bei Männern nach dem Prostata- und Lungenkarzinom der dritthäufigste und bei Frauen nach dem Mammakarzinom der zweithäufigste maligne Tumor (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2017). Die Wahrscheinlichkeit, im Laufe des Lebens ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, wird in den Vereinigten Staaten von Amerika mit 6% angegeben (Johnson et al., 2003). Auch in Deutschland liegt sie mit 6,9% bei Männern und 5,7% bei Frauen in einem ähnlichen Bereich (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2015).

1.2 Klassifikation, Lokalisation und Prävalenz der kolorektalen Adenome und Karzinome

Adenome werden neben ihrer Größe nach ihrem histologischen Wachstumstyp in tubulär (ca. 80% aller Adenome), tubulovillös und villös (zusammen ca. 20% aller Adenome), sowie nach ihrem Grad der intraepithelialen Neoplasie in niedrig- und hochgradige intraepitheliale Neoplasien klassifiziert. Im Durchschnitt erhöht sich das Volumen von Adenomen um ca. 52% in zwei Jahren (Tannapfel et al., 2010).

Am häufigsten kommen Adenome, analog zu der von Grützmann in Abbildung 1 dargestellten Verteilung der Karzinome, mit 66-77% im Bereich des Rektums und des Kolon sigmoideums vor (Tannapfel et al., 2010).

Fortgeschrittene Adenome sind als direkte Vorstufen des kolorektalen Karzinoms zu werten, da sie sich in 30-40% der Fälle binnen zehn Jahren über die von Muto, Bussey und Morson 1975 (Muto et al., 1975) beschriebene und von Vogelstein und Mitarbeitern (Vogelstein et al., 1988) adaptierte Adenom-Karzinom-Sequenz zum Karzinom entwickeln. Adenome mit einer Größe von über 1cm bzw. mit villöser Struktur oder mit einer hochgradigen Dysplasie werden den fortgeschrittenen Adenomen zugeordnet (Brenner et al., 2007 und 2010). Patienten mit vollständig und erfolgreich entfernten Adenomen haben ein Risiko von 40-50% für die erneute Entwicklung von Adenomen (Schmiegel et al., 2009, Martinez et al., 2009). Die jährlichen Übergangsraten eines fortgeschrittenen Adenoms in ein Karzinom steigen mit zunehmendem Alter und liegen in einem Bereich zwischen 2,6-5,6% (Brenner et al., 2013).

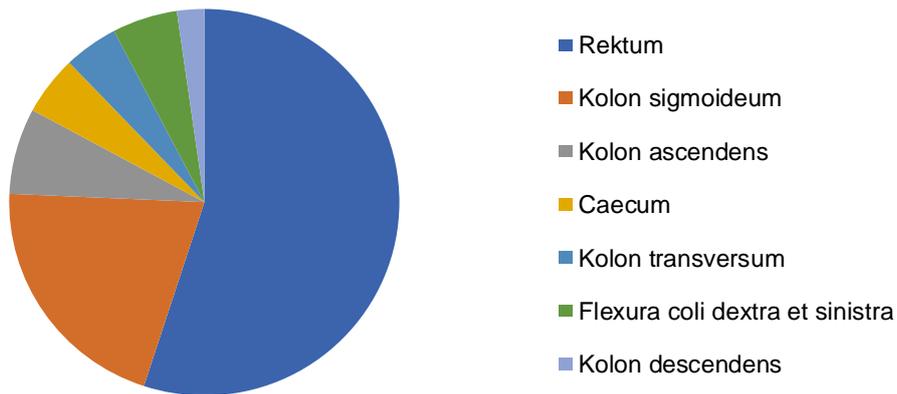


Abbildung 1: Lokalisation KRK (nach Grützmann, 2006)

Betrachtet man die in der Literatur beschriebene Lokalisationsverteilung der kolorektalen Karzinome, so ergibt sich die obenstehende Darstellung (Abbildung 1). Daraus wird ersichtlich, dass ca. 55% der Karzinome im Rektum und ca. 45% im Kolon zu finden sind. Von den im Kolon lokalisierten Karzinomen liegen 46% im Kolon sigmoideum, 16% im Kolon ascendens, 11% im Caecum, 10% im Kolon transversum, je 6% in den Kolonflexuren und 5% im Kolon descendens. Histologisch sind die Kolonkarzinome zu 85% Adenokarzinome und zu 10-15% muzinöse Adenokarzinome. Siegelringzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome und andere Entitäten sind selten (Grützmann, 2006).

1.3 Ätiologie und Pathogenese kolorektaler Neoplasien

Genetische Faktoren und Umweltfaktoren spielen eine Rolle in der Ätiologie und Pathogenese kolorektaler Neoplasien. Abbildung 2 zeigt eine Übersicht über die Häufigkeitsverteilung der Ätiologie kolorektaler Karzinome. Während ca. 80% aller kolorektalen Karzinome als sporadisch einzuordnen sind, werden 15-20% als familiär klassifiziert und ca. 5-6% sind auf vererbare Keimbahnmutationen zurückzuführen (Dionigi et al., 2007). Von allen kolorektalen Karzinomen entstehen etwa 1% auf Basis einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, vor allem einer Colitis ulcerosa (Grützmann, 2006).

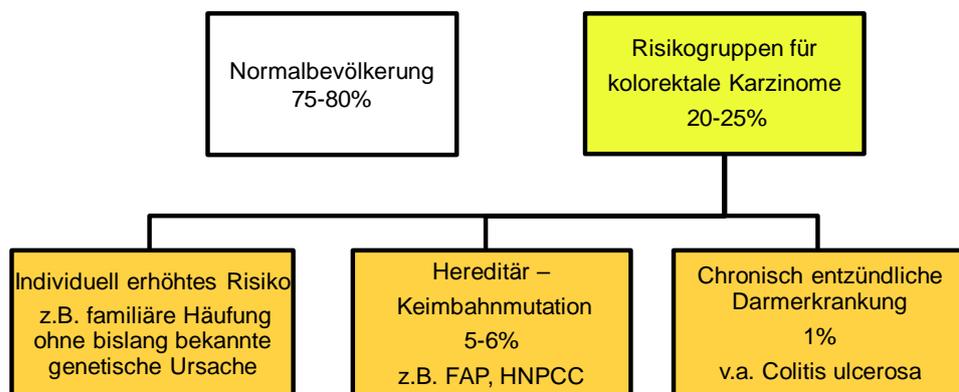


Abbildung 2: Risikogruppen für KRK (nach Grützmann, 2006; Schmiegel und Pox, 2008)

Ein Anteil von 23-32% der sporadischen kolorektalen Karzinome liegt im rechtsseitigen Kolon (Dionigi et al., 2007). Kolorektale Karzinome des rechtsseitigen Hemikolon scheinen bei Frauen sowie im höheren Lebensalter häufiger zu sein und gehen oft mit einer schlechteren Differenzierung und lokal fortgeschrittenem Tumorstadium einher (Kube et al., 2011). Ein kolorektales Karzinom liegt vor, wenn die Lamina muscularis mucosae der Kolonwand durchbrochen ist und folglich die Submukosa infiltriert wird. Karzinome, welche gerade die Lamina muscularis mucosae durchbrechen und als pT1 klassifiziert werden, bezeichnet man als Frühkarzinome. Sie werden bei 2-12% der Polypektomiepräparate beschrieben (Deinlein et al., 2003).

1.3.1 Adenom-Karzinom-Sequenz

Die Schlüsselmutation zur Entstehung von Adenomen ist die Mutation des APC-Gens, einem Tumorsuppressorgen. Bei dem Übergang in ein Karzinom treten, wie in Abbildung 3 dargestellt, weitere Mutationen in DCC, K-ras und p53 auf (Kullmann, 2003, Cappell, 2007, Eickhoff und Riemann, 2010). Dieser Entstehungsweg wird auch als „chromosomal instability pathway“ (CIN) bezeichnet (Kullmann, 2003, Eickhoff und Riemann, 2010). Auf Grundlage der Adenom-Karzinom-Sequenz entstehen ca. 70-75% aller kolorektalen Karzinome, wohingegen 25-30% über alternative Wege entstehen (Jass, 2002). Epithelzellen von Tumoren mit einer chromosomalen Instabilität entwickeln Verluste bzw. Zunahmen von einzelnen Chromosomen mit einer 10-100-fach höheren Rate im Vergleich zu normalen Epithelzellen (Kullmann, 2003).



Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung der Adenom-Karzinom-Sequenz variiert nach Kullmann, 2003

1.3.2 Alternative Wege der Karzinomentstehung

a) Mikrosatelliteninstabilität

Die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) tritt vor allem beim HNPCC infolge von Mutationen in DNA-Mismatch-Repair-Genen (z.B.: MSH2, MLH1 etc.) auf (Dionigi et al., 2007). Der Weg der Karzinomentstehung durch MSI wird vereinfacht in Abbildung 4 gezeigt. Mutationen in DNA-Mismatch-Repair-Genen können hereditär aber auch sporadisch auftreten (Kullmann, 2003).



Abbildung 4: Darstellung des Mikrosatelliten-Instabilitäts-Weges modifiziert nach Kullmann, 2003

Beim Auftreten von Defekten in DNA-Mismatch-Repair-Genen kommt es durch Replikationsfehler u.a. zur Deletion von Cytosin / Adenin- bzw. Guanin / Thymin-Dinukleotiden sowie Guanin / Guanin / Cytosin-Trinukleotiden (Kullmann, 2003). Die Karzinome mit Nachweis von Mikrosatelliteninstabilität bzw. Replikationsfehlern

(RER+) treten zu ca. 12% sporadisch auf. In 80-90% der Fälle liegt eine Keimbahnmutation im Sinne eines HNPCC zugrunde (Kullmann, 2003).

b) Serratiertes Pathway

Bei dem serratierten Pathway handelt es sich um den zuletzt erforschten Weg der Entstehung kolorektaler Karzinome. Grundlage ist die Entstehung sogenannter serratierter Adenome. Dies sind meist kleine und flache Läsionen mit großer Ähnlichkeit zu hyperplastischen Polypen (Eickhoff und Riemann, 2010). Zu den serratierten Polypen gehören die sessilen serratierten Adenome (SSA), die traditionell serratierten Adenome (TSA), die gemischt mukosalen Polypen (mixed polyps), welche Anteile von serratierten Adenomen, hyperplastischen Polypen und klassischen Adenomen beinhalten und die hyperplastischen Polypen (Schmiegel und Pox, 2008). Serratierte Adenome kommen im rechten Hemikolon vorwiegend als sessile serratierte Adenome (SSA) beziehungsweise im linken Hemikolon und Rektum meist als traditionelle serratierte Adenome (TSA) vor und besitzen ein rasches Wachstum sowie ein erhöhtes Malignitätspotential (Tannapfel et al., 2010). Genetische Grundlage ist eine Fehlregulation in der MAP-Kinase der Signalkaskade. In einer Studie von Tannapfel et al. (2010) wurde die Häufigkeit sessiler serratierter Adenome mit 7% und traditioneller serratierter Adenome mit 1-3% aller Adenome angegeben. Die Schlüsselmutation für den serratierten Pathway der sessilen serratierten Adenome liegt im B-raf-Gen, einem Protoonkogen (Tannapfel et al., 2010). Dem traditionell serratierten Adenom liegt eine K-ras-Mutation zugrunde. (Tannapfel et al., 2010). Tannapfel et al. (2010) sehen einen Teil der größeren hyperplastischen Polypen (>1cm) mit bereits vorliegenden K-ras- oder B-raf-Mutationen als Vorläuferläsion der traditionellen serratierten Adenome und der sessilen serratierten Adenome.

1.3.3 Hereditäre Syndrome mit erhöhtem Risiko für ein kolorektales Karzinom

a) FAP (Familiäre adenomatöse Polyposis)

Die FAP wird autosomal dominant durch eine Keimbahnmutation im APC-Gen, einem Tumorsuppressorgen, vererbt. Die Häufigkeit wird auf ca. 1:10.000-1:13.000 geschätzt (Kullmann, 2003, Dionigi et al., 2007). Die Erkrankung ist charakterisiert durch das Auftreten von über 100 Polypen mit zunehmender Häufigkeit von proximal nach distal. Die Wahrscheinlichkeit für einen Übergang in ein Kolonkarzinom liegt bei 100% (Kullmann, 2003). Das durchschnittliche Alter bei der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms von FAP-Patienten liegt zwischen 34 und 43 Jahren. Bei Patienten mit FAP werden auch extraintestinale Manifestationen wie Hautläsionen, eine kongenitale Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels, Hepatoblastome, Schilddrüsenkarzinome und maligne ZNS-Tumoren beschrieben (Dionigi et al., 2007, Schmiegel und Pox, 2008).

b) HNPCC (Lynch-Syndrom)

Auch das HNPCC folgt einer autosomal dominanten Vererbung und entsteht aufgrund von Mutationen in DNA-Mismatch-Repair-Genen (MSH2, MSH6, MLH1, PMS1, PMS2). Die Keimbahnmutationen bei HNPCC liegen zu 95% in MSH1 oder 2. In Folge der Mutationen kommt es zu einer Mikrosatelliteninstabilität mit konsekutiver

Entstehung eines Kolonkarzinoms auf der Grundlage einer isolierten Neoplasie. Im Falle eines HNPCC ist das kolorektale Karzinom in 60-80% der Fälle rechtsseitig im proximalen Kolon gelegen. Bei Vorliegen einer Mutation in oben genannten Genen liegt das Lebenszeitrisiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms bei ungefähr 60-80% mit einer Manifestation im Mittel um das 44. Lebensjahr (Kullmann, 2003, Dionigi et al., 2007). Beim HNPCC werden zahlreiche extrakolonische Manifestationen beschrieben. Dazu zählen vor allem Endometrium-, Ovarial-, Urothelzell- und Magenkarzinome. Als Diagnosekriterien dienen die Amsterdam- und Bethesda-Kriterien, welche im Anhang dieser Arbeit dargestellt werden (Kullmann, 2003, Dionigi et al., 2007).

c) *Hamartomatöse Polyposis Syndrome*

Zu den Hamartomatösen Polyposis Syndromen gehören das Peutz-Jeghers-Syndrom, das juvenile Polyposis-coli-Syndrom und das Cowden-Syndrom. Alle drei Syndrome werden autosomal-dominant vererbt und gehen mit einem erhöhten Risiko sowohl für intestinale als auch für extraintestinale Karzinome einher (Schmiegel und Pox, 2008).

1.3.4 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

a) *Colitis ulcerosa*

Das Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms ist bei Patienten mit einer Colitis ulcerosa signifikant erhöht (Lübbbers et al., 2010). Bei bestehender Pancolitis beträgt das kumulative Karzinomrisiko ca. 2% nach 10 Jahren, 9% nach 20 Jahren und 18% nach 30 Jahren (Schmiegel und Pox, 2008).

b) *Morbus Crohn*

Bei dem Morbus Crohn ist die Datenlage bezüglich der Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms nicht so einheitlich wie bei der Colitis ulcerosa. Das Risiko für die Entwicklung eines Dünndarmkarzinoms scheint erhöht zu sein. Das Vorliegen einer primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) gilt bei Patienten mit Morbus Crohn ebenfalls als Risikofaktor für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms (Schmiegel und Pox, 2008, Lübbbers et al., 2010).

1.4 TNM-Klassifikation, UICC-Einteilung sowie Überlebenszeiten und Nachsorgeuntersuchungen bei kolorektalen Neoplasien

1.4.1 TNM- und UICC-Klassifikation kolorektaler Karzinome

Zum Zeitpunkt der Befunderhebung sowie der Befundauswertung war die TNM- und UICC Klassifikation nach Wittekind et al., 2002 die gültige und angewandte Version.

Tabelle 1: TNM-Klassifikation (Wittekind et al., 2002)

TNM	
Tis	intraepithelial oder Lamina propria
T1	Infiltration der Submukosa
T2	– Muscularis propria
T3	– Subserosa oder des perikolischen / perirektalen Gewebes
T4	– in andere Organe per continuitatem oder Perforation des viszeralen Peritoneums
T4a	Perforation des viszeralen Peritoneums
T4b	Infiltration direkt in Nachbarorgane oder Strukturen
N1	1-3 perikolische / perirektale Lk (von mindestens 12 Lk)
N1a	Metastase in 1 regionären Lk
N1b	Metastasen in 2-3 regionären Lk
N1c	Tumorknötchen bzw. Satelliten* im umliegenden Fettgewebe** ohne reg. Lk-Metastasen
N2	>4 perikolische / perirektale Lk (von mindestens 12 Lk)
N2a	Metastasen in 4-6 regionären Lk
N2b	Metastasen in ≥ 7 regionären Lk
M1	Fernmetastasen

* Satelliten sind makroskopische oder mikroskopische Knötchen im Fettgewebe ohne histologisch erkennbare Reste eines Lymphknotens

** Fettgewebe der Subserosa oder im nicht-peritonealisierten perikolisch / perirektalen Fettgewebe

Tabelle 2: UICC-Stadien nach TNM-Klassifikation (Wittekind et al., 2002)

Stadien (UICC)	TNM
I	T1, T2 N0 M0
IIA	T3 N0 M0
IIB	T4a N0 M0
IIC	T4b N0 M0
III	jedes T N1 / 2 M0
IIIA	T1 N2a; T1 / 2 N1a M0
IIIB	T1 / 2 N2b; T2 / 3 N2a; T3 / 4a N1 M0
IIIC	T4b N1 / 2; T3 / 4b N2b; T4a N2a M0
IVA	jedes T jedes N M1a
IVB	jedes T jedes N M1b

* Bei überlappenden Lokalisationen unterschiedlicher Ausdehnung wird der größte Anteil zu einem Bezirk definiert.

** Rektum wird definiert bis 16 cm ab ano oder Lage gegenüber dem Promontorium.

1.4.2 Nachsorge

Nach der kurativen Versorgung eines kolorektalen Karzinoms besteht in den ersten 5 Jahren ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines lokalen oder lokoregionären Rezidivs (3-25%). Ebenso ist das Risiko für Fernmetastasen (25%) und metachrone Zweitumore (1,5-10%) erhöht (Schmiegel und Pox, 2014). Im Stadium UICC I mit R0-Resektion wird nach S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom von 2014 keine Nachsorge empfohlen (Schmiegel und Pox, 2014). Ein Überblick über das empfohlene Nachsorgeschema im Stadium UICC II und III ist der Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Nachsorgeschema nach kolorektalem Karzinom (Schmiegel und Pox, 2014)

Untersuchung	Monate										
	3	6	9	12	15	18	21	24	36	48	60
Anamnese, körperliche Untersuchung, CEA		X		X		X		X	X	X	X
Koloskopie		X*		X**					X**		
Abdomensonographie		X		X		X		X	X	X	X
Sigmoidoskopie (Rektoskopie) ***		X		X		X		X			
Spiralcomputertomographie ****	X										
Röntgen-Thorax											

* wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt ist

** bei unauffälligem Befund (kein Adenom, kein Karzinom) nächste Koloskopie nach 5 Jahren

*** nur beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie

**** nur beim Rektumkarzinom 3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie

In der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom von 2014 wurden leicht veränderte Nachsorgeempfehlungen nach Polypektomie im Vergleich zu der vorangegangenen Version festgelegt. Demnach sollte nach 5 Jahren eine Kontroll-Koloskopie erfolgen, wenn ein bzw. zwei tubuläre Adenome mit einer Größe von <10mm vorlagen und vollständig im Gesunden entfernt wurden. (Schmiegel und Pox, 2014). Das Risiko für die Detektion von fortgeschrittenen Adenomen oder Karzinomen ist nicht höher als von Patienten mit unauffälliger Koloskopie (Liebermann et al., 2007). Liegen drei oder mehr Adenome oder mindestens ein fortgeschrittenes Adenom vor, wird nach vollständiger Entfernung die Koloskopiekontrolle bereits nach 3 Jahren erforderlich (Schmiegel et al., 2009). Bei zehn oder mehr Adenomen bzw. mehreren fortgeschrittenen Adenomen ist eine frühere Kontrolle nach bereits einem Jahr indiziert. Eine Kontrolle in 2-6 Monaten nach initialer Koloskopie sollte bei in „piece-meal“-Technik entfernten Adenomen oder nur unvollständig abgetragenen Adenomen erfolgen (Schmiegel et al., 2009).

Nach Entfernung einzelner, kleiner und hyperplastischer Polypen ist eine Nachsorge erst nach zehn Jahren erforderlich, da hier kein höheres Risiko als bei einer unauffälligen Koloskopie besteht. Hierzu liegt aber bislang noch kein eindeutiger Konsens vor (Schmiegel et al., 2009).

Serratierte Läsionen besitzen ein erhöhtes Malignitätspotential über den serratierten Karzinogeneseweg („serratiertes Pathway“). Eine Nachsorge ist daher ähnlich wie bei fortgeschrittenen Adenomen erforderlich. Nach erfolgreicher Entfernung im Gesunden ist nach spätestens drei Jahren eine Kontroll-Koloskopie erforderlich (Schmiegel et al., 2009). Unter den bislang als hyperplastisch klassifizierten Polypen befinden sich in ca. 8% der Fälle sessile serratierte Adenome, die ein Progressionspotential zum Karzinom besitzen. Das Malignitätsrisiko gilt insbesondere bei einer Größe über 1cm und einer Lokalisation im rechtsseitigen Hemikolon als erhöht (Schmiegel und Pox, 2008).

1.5 Koloskopie-Screening in Deutschland

1977 wurde in der BRD das erste Screeningprogramm für das kolorektale Karzinom gestartet. Es umfasste einen jährlichen Test auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT) sowie eine rektal-digitale Untersuchung (Brenner et al., 2001). Bei diesem Programm zeigte sich eine geringe Teilnehmerate von 14% der berechtigten Männer und 34% der berechtigten Frauen (Pox und Schmiegel, 2008).

Seit Oktober 2002 ist die Vorsorgekoloskopie als Angebot zur Darmkrebsfrüherkennung für asymptomatische Personen ab einem Alter von 55 Jahren in Deutschland Bestandteil des gesetzlichen Programms zur Krebsfrüherkennung. Bei unauffälligem Befund ist eine Wiederholung nach 10 Jahren möglich.

Das Koloskopie-Screening verfolgt zwei wesentliche Zielstellungen (Bond, 2005):

1. Das Aufspüren von noch benignen Vorläuferläsionen, z.B. adenomatösen Polypen und
2. die frühzeitige Entdeckung von Kolonkarzinomen in potentiell kurativ behandelbaren Tumorstadien.

Beide Aspekte stellen die Voraussetzung für das Ziel dar, eine Mortalitätsreduktion für das kolorektale Karzinom zu erreichen.

1.6 Screeningmethoden

Die Screeningmethoden umfassen den Test auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT), die rektal-digitale Untersuchung, die flexible Sigmoidoskopie und Koloskopie, sowie die CT- / MRT-Kolonographie (Brenner et al. 2001, Eickhoff und Riemann, 2010). Die Koloskopie ist für die Früherkennung bzw. Vorsorge von kolorektalen Karzinomen als Goldstandard etabliert. Ergebnisse aus randomisierten Studien fehlen hierzu jedoch noch (Schmiegel und Pox, 2014). Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über Möglichkeiten der Früherkennungsuntersuchungen für kolorektale Karzinome und Adenome gegeben. Im Falle eines positiven Befundes erfordert jede der nachfolgenden Methoden die Durchführung einer hohen Koloskopie (Levin et al., 2008). Befragungen unter Teilnehmern am Darmkrebsfrüherkennungsprogramm haben gezeigt, dass diese sich im Falle einer invasiven Diagnostik mehrheitlich für die Durchführung einer Koloskopie entscheiden würden (Levin et al., 2008). Koloskopie-Screeningteilnehmer müssen sich im Falle einer erfolgreichen hohen Koloskopie keinen weiteren der nachfolgend aufgeführten Maßnahmen bzw. Tests unterziehen (Schmiegel und Pox, 2008).

1.6.1 CT-Kolonographie (virtuelle Koloskopie)

Bei der CT-Kolonographie ist analog zur Koloskopie eine adäquate Darmvorbereitung notwendig. Eine Darmdistension wird durch eine rektale Luftinsufflation erreicht. Intravenöses Kontrastmittel kann verabreicht werden und trägt zur besseren Strukturdifferenzierbarkeit bei (Levin et al., 2008). Der Vorteil der Untersuchung im Vergleich zur Koloskopie ist die geringe Invasivität sowie der Verzicht auf sedierende Medikamente. Bei auffälligen Befunden muss jedoch eine Koloskopie angeschlossen werden (Levin et al., 2008). Kritisch zu werten ist die beträchtliche Strahlenbelastung der CT-Untersuchung (Levin et al., 2008).

1.6.2 Die Kolonkapsel (Pillcam)

Ein weiteres in Studien getestetes Verfahren ist die Kolonkapsel (Pillcam). Diese wird aktuell nicht routinemäßig eingesetzt (Eickhoff und Riemann, 2010). Wie bei allen rein visualisierenden Verfahren ist bei Nachweis eines pathologischen Befundes eine Koloskopie zur Biopsie bzw. zur Abtragung der auffälligen Läsion notwendig.

1.6.3 Test auf okkultes Blut (FOBT)

In großen randomisierten Studien hat sich bei Durchführung eines jährlichen FOBT eine Senkung der kolorektalen Karzinom bedingten Mortalität um ca. 16 - 33% gezeigt (Brenner et al., 2001, Hassan et al., 2008, Hewitson et al., 2008, Levin et al., 2008, Schmiegel und Pox, 2008, Eickhoff und Riemann, 2010). Bei der Durchführung eines gFOBT (Guajak basierter FOBT) sollten 2-3 Proben gewonnen werden und die Probenasservierung vor Durchführung einer rektal-digitalen Untersuchung erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Befunde zu reduzieren (Levin et al., 2008). Seit April 2017 ersetzt der iFOBT (immunologischer FOBT) den gFOBT in der Vorsorgediagnostik (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016). Für den iFOBT wird nur noch eine Stuhlprobe benötigt. Der iFOBT ist ein immunologischer Stuhltest, welcher antikörpergestützt nach humanem Hämoglobin sucht. Die Sensitivität lag beim gFOBT bei 10-15% für Adenome und 30-35% für Karzinome. Für den iFOBT wird, in Abhängigkeit des Referenzwertes, eine verbesserte Sensitivität bei fortgeschrittenen Adenomen aber auch bei Karzinomen beschrieben. Dabei ist die Spezifität im Vergleich zum gFOBT unverändert (Guittet et al., 2007). Bei guajak-basierten Tests müssen im Gegensatz zum iFOBT bestimmte diätetische Maßnahmen vor der Durchführung eingehalten werden (Hassan et al., 2008). Der Genuss von rotem Fleisch, Fisch und Geflügel sollte vor Durchführung eines gFOBT vermieden werden. Ebenso sollte auf die Einnahme von ASS oder NSAR beziehungsweise Vitamin C verzichtet werden (Levin et al., 2008). Bezüglich ASS gibt es jedoch widersprüchliche Daten. Laut einer Studie von Brenner et al. (2010) wurde durch ASS die Sensitivität des guajak-basierten FOBT deutlich verbessert. Fortgeschrittene Adenome wurden in der ASS Gruppe mit 70,8% gegenüber 35,9% der nicht-ASS Gruppe erkannt. Tests auf okkultes Blut werden bei Nutzung als Screeninginstrument oft zu unregelmäßig durchgeführt (Levin et al., 2008). Zuletzt gab es Hinweise auf eine erhöhte Teilnahme berechtigter Personen am Früherkennungsprogramm, wenn ein iFOBT angeboten wurde (Moss et al., 2017).

1.6.4 Flexible Rektosigmoidoskopie

Im Gegensatz zu einer hohen Koloskopie ist die flexible Rektosigmoidoskopie einfacher durchzuführen, erfordert nur einen rektalen Einlauf als Vorbereitung und bedingt eine geringere Patientenbelastung. Bei der flexiblen Rektosigmoidoskopie ist eine Einführung des Gerätes bis über 40cm obligat und eine Sedierung meist nicht erforderlich (Levin et al., 2008). Die Perforationsrate wird mit $<1/20.000$ angegeben (Levin et al., 2008). Problematisch erscheint, dass sich 30% aller Läsionen im rechten Hemikolon befinden und durch eine alleinige Rektosigmoidoskopie nicht detektiert werden. Patienten mit proximalen Neoplasien weisen in 46-52% keine zusätzlichen distalen Adenome auf (Imperiale et al., 2000, Liebermann et al., 2000). Sollte in der Rektosigmoidoskopie ein Polyp entdeckt werden, so ist stets eine hohe Koloskopie zwingend erforderlich, da das Risiko für Neoplasien im rechten Hemikolon bei in der Rektosigmoidoskopie gefundenen Polypen erhöht ist (Hassan et al., 2008, Levin et al., 2008). Bei einer unauffälligen flexiblen Rektosigmoidoskopie wird eine Wiederholung nach 5 Jahren empfohlen (Levin et al., 2008).

1.6.5 Barium-Doppelkontrasteinlauf

Hierbei handelt es sich um ein heute nur noch in Ausnahmefällen eingesetztes Verfahren. Es erfolgt nach entsprechender Darmvorbereitung ein Einlauf mit Barium als Kontrastmittel. Anschließend wird das Darmlumen mit Luft gefüllt, um einen Doppelkontrast zu erreichen. Danach erfolgen die Röntgenaufnahmen. Die Sensitivität liegt bei 85-97% für die Detektion eines kolorektalen Karzinoms (Levin et al., 2008). Für Adenome lag die Sensitivität mit 32-73% entsprechend niedriger (Pignone et al., 2002, Levin et al., 2008).

1.6.6 Rektal-digitale Untersuchung

Die rektal-digitale Untersuchung dient neben der Detektion von tiefsitzenden Rektumkarzinomen auch der Beurteilung von Pathologien der Prostata, des Sphinktertonus und etwaigen makroskopisch sichtbaren Blut- oder Schleimbeimengungen

2 Studienziele

Das Ziel dieser Arbeit ist die Auswertung aller Koloskopien innerhalb des 10-Jahres-Zeitraums vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2005 am HELIOS Klinikum Aue unter besonderer Berücksichtigung von nachgewiesenen Polypen und Karzinomen. Im ausgewerteten Zeitraum wurden sowohl Vorsorgekoloskopien als auch kurative Koloskopien zur Abklärung und Behandlung von Beschwerden und Symptomen durchgeführt. Im Vordergrund steht die Auswertung der Polypen hinsichtlich ihrer Lokalisation, Größe, Struktur und ihres Neoplasiegrades, sowie eine Analyse der Häufigkeiten in den jeweiligen Altersklassen. Weiterhin wird die Stadienverteilung der kolorektalen Karzinome erfasst und die Überlebenszeitkurven nach Kaplan-Meier für Tod jeglicher Ursache und für tumorbedingten Tod ermittelt. Komplikationen, die während oder kurz nach einer Koloskopie auftraten, werden ebenso ausgewertet. Zudem erfolgt eine Erfassung der Divertikelhäufigkeit geschlechtsspezifisch und nach Altersklassen. Die Häufigkeit einer vollständigen Koloskopie als Qualitätskriterium, das heißt das Erreichen von Caecum bzw. terminalem Ileum mit dem Koloskop, wird ermittelt.

Weiterhin sollen aus den Studienergebnissen Thesen generiert werden, um diese in einer nachfolgenden kritischen Diskussion mit bisherigen Erkenntnissen zu vergleichen und gegebenenfalls entsprechende Schlussfolgerungen für künftige Untersuchungen zu generieren. Aufgrund einer in der Literatur fehlenden einheitlichen Definition von Blutungskomplikationen im Rahmen von koloskopischen Untersuchungen wird in der vorliegenden Arbeit ein Vorschlag für eine entsprechende Definition und Klassifizierung erarbeitet.

3 Material und Methoden

3.1 Datenerfassung

Für die Datenerfassung wurden die Patientenakten stationärer und ambulanter Patienten des HELIOS Klinikum Aue genutzt. Dabei erfolgte die systematische Auswertung und Analyse aller Koloskopien, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.1996 und dem 31.12.2005 durchgeführt worden waren. Hierzu wurden aus den Patientenakten der Endoskopieabteilung für den betreffenden Zeitraum jeweils die vom Untersucher frei formulierten Koloskopiebefunde extrahiert und analysiert. Im Fall von erfolgten Biopsien oder Polypektomien wurde zusätzlich der Histologiebefund ausgewertet. Die Koloskopien wurden von Fachärzten oder von Assistenzärzten unter fachärztlicher Supervision durchgeführt. Im Falle einer nachfolgenden Operation wurden zusätzlich zu den Koloskopiebefunden der Operationsbericht und die histopathologischen Befunde in die Auswertung einbezogen. Anhand der vorliegenden Epikrisen und mittels der im SAP-System hinterlegten Staginguntersuchungen wurden die jeweiligen UICC-Stadien bestmöglich ermittelt. Bei allen Patienten mit kolorektalem Karzinom erfolgte mittels SAP-Datensystem bzw. durch vorliegende Totenscheine in der Krankenakte sowie telefonischer oder schriftlicher Nachfrage bei den jeweiligen Hausärzten die Ermittlung des Todeszeitpunktes und der Todesursache zur Bestimmung der patientenbezogenen Überlebenszeit bis zum Ende des Beobachtungszeitraums am 01.08.2009. Bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstorben waren, wurde das Todesdatum und die Todesursache (tumorbedingt oder tumorassoziiert bzw. nicht tumorbedingt) erfasst. Bei allen anderen

war entweder das Überleben bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes gesichert, oder es wurde das Datum erfasst, bis zu dem der Patient nachweislich noch am Leben war.

3.2 Klassifikation der Daten

Um die für die Auswertung relevanten Daten erfassen zu können, wurden mehrere Tabellen mittels Microsoft Excel und SPSS 14.0 Student Version für Windows XP Home erstellt.

Zunächst wurden zur Verschlüsselung der Patienten und Zuordnung der einzelnen Koloskopien die Patientendaten mit Name, Geburtsdatum, Untersuchungsdatum, Postleitzahl und Hausarzt in einer Tabelle von Microsoft Excel erfasst. Jeder Patient erhielt eine Patientenidentifikationsnummer und jeder Koloskopie wurde eine Untersuchungsidentifikationsnummer zugeordnet. Angaben über Koloskopien bei den erfassten Patienten, die vor dem 01.01.1996 durchgeführt worden waren, wurden nicht erhoben. Ebenso wurden die durchführenden Endoskopiker der jeweiligen Koloskopien nicht in den Auswertungstabellen vermerkt.

Die Untersuchungen konnten nachfolgend anonymisiert im SPSS aufgenommen werden. Die aufgenommenen Untersuchungsergebnisse für die jeweiligen Koloskopien wurden numerisch verschlüsselt in den SPSS-Tabellen dokumentiert.

Die Auswertung der Befunde erfolgte anhand von insgesamt 3 Tabellensystemen. In Tabellensystem 1 wurden alle Koloskopien von Patienten und Teilnehmern im Zeitraum vom 01.01.1996 bis 31.12.2005 mit den entsprechenden Ergebnissen erfasst. Hieraus wurden jeweils die Tabellensysteme 2 und 3 generiert, wobei das Tabellensystem 2 alle Befunde mit Polypen und / oder Karzinomen und das Tabellensystem 3 die ausschließlich malignen Befunde enthält. Um eine genauere Bewertung von Polypen und Karzinomen zu ermöglichen, wurden im Tabellensystem 2 und 3 die Lokalisation im Kolon, das makroskopische Erscheinungsbild, die Neoplasieart, die Größe, das Grading (Neoplasiegrad), sowie bei Malignomen zusätzlich noch das UICC-Stadium, die Operations- bzw. Therapiemethode und das Resektionsergebnis im Vergleich zum Tabellensystem 1 ergänzt.

Die in Tabellensystem 1 aufgenommen koloskopischen Untersuchungen wurden nach makroskopischen Kriterien aufgeschlüsselt.

Zu jeder Untersuchung wurden Indikation, maximale Höhe der Koloskopie sowie die erreichte oder nicht erreichte Intubation des terminalen Ileums beschrieben. Die Gründe für einen eventuellen vorzeitigen Abbruch bzw. etwaige Komplikationen wurden numerisch kodiert dokumentiert. In Tabellensystem 1 erfolgte außerdem die Zuordnung der bis zu 2 führenden makroskopischen Befunde aus jeder Untersuchung. Jedem Befund (1 und 2) wurde weiterhin ein etwaiger histopathologischer Befund – maligne, benigne, unbekannt / keine Biopsie (z.B. auf Grund fehlender Gerinnungsparameter) oder bestimmte Prozeduren (z.B. Dilatation, Ligatur, etc.) zugeordnet. Zusätzlich wurde für jede Koloskopie erfasst, ob Divertikel vorlagen.

Bei Vorliegen eines relevanten histopathologischen Befundes (z.B. Adenom, Karzinom, Karzinoid, etc.) wurde die jeweilige zur Untersuchungsidentifikationsnummer gehörige Koloskopie zur weiteren Auswertung in

Tabellensystem 2 übernommen. Im Tabellensystem 2 sind folglich alle Koloskopien mit gesicherter und relevanter Histopathologie aufgeführt. Es erfolgte die exakte und wiederum numerisch verschlüsselte Beschreibung der Polypen bzw. des Tumors mit jeweiliger Angabe der makroskopischen Wuchsform, der Lokalisation im Kolon, der Neoplasieart, der Größe sowie des Neoplasiegrades (Grading). Hierbei wurden bis zu 8 Adenome bzw. Karzinome je Untersuchung weiter erfasst und klassifiziert.

Bei hyperplastischen Polypen wurde nur die makroskopische Wuchsform und Lokalisation im Kolon erfasst. Des Weiteren wurde die vom Untersucher mitgeteilte Anzahl der Polypen in der Untersuchung beschrieben. Bei Polypen, die nicht biopsiert oder abgetragen wurden, erfolgte in Tabellensystem 2 keine Beschreibung, auch nicht nach den makroskopischen Kriterien Größe, Wuchsform oder Lokalisation. Die nicht biopsierten oder nicht abgetragenen Polypen wurden in der Gesamtanzahl der Polypen pro Koloskopie nicht mitberücksichtigt, wenn diese anschließend in einer Folgekoloskopie abgetragen wurden. Hierdurch sollte eine Mehrfachzählung dieser Polypen verhindert werden.

Bei der makroskopischen Wuchsform der Polypen wurde zwischen gestielt, breitbasig / sessil, flach, polypös, zirkulär / stenosierend sowie rasenartig unterschieden.

Die Beschreibung der Lokalisation im Kolon erfolgte nach Rektum, Kolon sigmoideum, Kolon descendens, Kolon transversum, Kolon ascendens, Caecum, Ileum, linke Flexur, rechte Flexur, Anastomose, Appendix und keine Angabe.

Bei der numerischen Verschlüsselung der Neoplasieart wurde zwischen tubulär, tubulovillös, villös, Adenokarzinom und keine Angabe unterschieden. Es wurde unterschieden in Metastase eines Karzinoms, Carcinoma in situ (Cis), gemischte Polypen (hyperplastisch mit Adenomanteil) und andere (z.B. neuroendokrine Tumore).

Bezüglich der Größe wurde unterteilt in Polypen oder Tumoren kleiner als 1,0cm, 1-2cm, größer als 2,0cm und keine Angabe der Größe.

Die Einteilung des Differenzierungsgrades erfolgte nach low-grade, high-grade, Adenokarzinom, low-grade mit fokal high-grade-Anteilen, high-grade mit Übergang in ein Karzinom (=Carcinoma in situ), Lymphom, Karzinoid, neuroendokriner Tumor und Metastase.

Für weitere Analysen im Falle vorliegender maligner Tumoren wurden diese in Tabellensystem 3 nochmals gesondert aufgeführt. Ein kolorektales Karzinom liegt vor, wenn die Lamina muscularis mucosae der Kolonwand durchbrochen ist und folglich die Submukosa infiltriert wird. Dafür wurde eine Unterscheidung nach Karzinomtyp, Neoplasiegrad, Lokalisation im Kolon, UICC-Stadium, Operations- bzw. Therapiemethoden, Resektionsergebnis und Todesursache gewählt. In das Tabellensystem 3 wurden nur am HELIOS Klinikum Aue erstdiagnostizierte Karzinome aufgenommen. Bei Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstorben waren, wurde das Todesdatum und die Todesursache (tumorbedingt oder tumorassoziiert bzw. nicht tumorbedingt) erfasst. Bei allen anderen war entweder das Überleben bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes am

01.08.2009 gesichert, oder es wurde das Datum erfasst, bis zu dem der Patient nachweislich noch am Leben war.

3.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit Hilfe der PC-Software SPSS 14.0 Student Version für Windows XP Home, Microsoft Excel und mittels XLSTAT 2015. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die Werte der einzelnen Parameter tabellarisch sowie als Histogramme und Diagramme zur Darstellung gebracht. Hierbei erfolgte die gesamte und gruppenspezifische Auswertung der Patienten nach den unter „Klassifikation der Daten“ aufgeführten Kriterien. Mit Hilfe der Poisson-Regression (Kreienbrock et al., 2012) und dem Wald-Chi-Quadrat Test wurde das Risiko für Blutungskomplikationen in Abhängigkeit von multiplen Risikofaktoren wie Geschlecht, Alter des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt, Untersuchungsjahr, Vorhandensein von Kolondivertikeln, Erst- oder Folgekoloskopie am HELIOS Klinikum Aue sowie Indikation für die Koloskopie analysiert.

Aufgrund des Studiendesigns ergeben sich vorwiegend Fallhäufigkeiten bezogen auf eine bestimmte Untersuchungsanzahl. Da in die Auswertung sowohl Vorsorgekoloskopien als auch diagnostische und kurative Koloskopien infolge von Symptomen einbezogen worden, können die erhobenen Häufigkeiten nicht als Prävalenzen gewertet werden.

Während des Auswertungszeitraumes wurden bei verschiedenen Patienten mehrere Koloskopien zu unterschiedlichen Zeiten durchgeführt. Daher beziehen sich die Angaben zum Alter der Patienten immer auf den Zeitpunkt der jeweiligen koloskopischen Untersuchung.

Es handelt sich somit zusammenfassend um Häufigkeitsbeschreibungen bezogen auf die im Zeitraum vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2005 am HELIOS Klinikum Aue durchgeführten Koloskopien.

Für die Überlebenszeitanalyse der Patienten mit kolorektalem Karzinom (Tabellensystem 3) wurde die Kaplan-Meier-Analysefunktion benutzt und die Überlebenszeitunterschiede zwischen den einzelnen UICC-Stadien wurden mittels Logrank-Test auf Signifikanz überprüft. Es erfolgte sowohl eine Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Tod jeglicher Ursache wie auch für den Endpunkt tumorbedingter bzw. tumorassoziierter Tod.

Für die Häufigkeitsverteilungen wurde generell auf zufallskritische statistische Prüfung verzichtet, einerseits, weil die Fallzahlen jeweils sehr groß waren, und andererseits, da aufgrund der Vielzahl der berichteten Vergleiche innerhalb der Auswertung und ohne vorab formulierte konkrete Hypothesen die Gefahr der Inflation der alpha-Fehler groß erschien.

Im Rahmen der tabellarischen Auswertung wurden bei Prozentangaben üblicherweise mathematische Rundungen durchgeführt. Daher kann es bei der Addition der einzelnen Prozentangaben dazu kommen, dass die Gesamtprozentzahl geringfügig von 100,0% abweicht.

4 Ergebnisse

4.1 Durchgeführte Koloskopien und deren Auswertung nach makroskopisch vorliegenden Befunden (Tabellensystem 1)

Tabellensystem 1 erfasst alle koloskopischen Untersuchungen am HELIOS Klinikum Aue im Zeitraum vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2005. Neben einer Dokumentation von Geschlecht, Alter und Vollständigkeit der Koloskopie im Sinne der am weitesten proximal erreichten Darmlokalisation wurden für die Untersuchungen makroskopisch beschriebene Auffälligkeiten wie z.B. Entzündungen, Polypen und Tumore registriert. Komplikationen, die während der Untersuchung oder noch in der Endoskopie auftraten, wurden dokumentiert und nach Komplikationsart verschlüsselt. Weiterhin wurde im Falle einer Folgekoloskopie innerhalb eines Zeitraumes von 15 Tagen bei dem gleichen Patienten nachträglich nach Komplikationen gesucht. Ein vorzeitiger Abbruch der Koloskopie wurde ebenfalls mit dem zugehörigen Grund in Tabellensystem 1 aufgenommen.

Es wurden 10.771 Koloskopien im 10-jährigen Zeitraum vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2005 ausgewertet. Die Nachbeobachtung der Karzinompatienten bezüglich des Überlebens erfolgte bis zum 01.08.2009 und somit über mindestens 43 Monate. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 6,98 Jahren. Von den 10.771 Untersuchungen wurden 5.325 (49,4%) bei Männern und 5.445 (50,6%) bei Frauen durchgeführt. Die 10.771 koloskopischen Untersuchungen verteilten sich auf 6.883 verschiedene Patienten. Dabei waren 3.228 (46,9%) männlich und 3.655 (53,1%) weiblich. Bei einer Untersuchung war das Geschlecht aus den verwendeten Unterlagen nicht zu ermitteln. Es lagen in 53,0% der Fälle mindestens 2 Untersuchungen pro Patient im ausgewerteten Zeitraum vor.

4.1.1 Altersverteilung koloskopisch untersuchter Patienten

Das Alter lag geschlechtsunabhängig bei allen Untersuchungen im Mittel bei 62,0 Jahren mit einem Median von 65,0 Jahren. Bezogen auf das Geschlecht zeigte sich bei den Männern ein etwas geringerer Mittelwert von 61,4 Jahren und ein Median von 63,8 Jahren. Die Frauen waren mit 63,0 Jahren im Mittel und 66,6 Jahren im Median zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt etwas älter.

Einen Überblick über die Altersgruppen der Patienten bei den Untersuchungen (n=10.770) gibt Abbildung 5 und Tabelle 4.

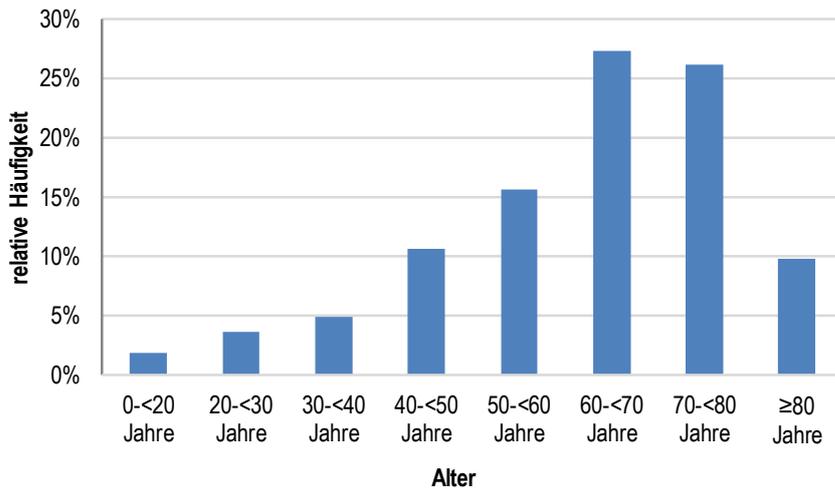


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Altersgruppen koloskopisch untersuchter Patienten

Insgesamt wurden 5.770 Untersuchungen (53,5%) bei Patienten im Alter zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr durchgeführt. Die meisten Untersuchungen bei männlichen Patienten wurden im Alter zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr durchgeführt (n=1.670), wohingegen bei Frauen die meisten Untersuchungen zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr erfolgten (n=1.531). In der Altersgruppe über 80 Jahren waren bei insgesamt 1.054 koloskopischen Untersuchungen mehr Patienten mit weiblichem Geschlecht (n=709) als männlichem Geschlecht (n=345) vertreten. Ein etwas höherer Männeranteil ließ sich hingegen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr feststellen (n=894 gegenüber n=787 für Frauen). Insgesamt wurden 10,5% aller koloskopischen Untersuchungen (n= 1.129) bei Patienten vor dem 40. Lebensjahr durchgeführt. Ein Anstieg der Untersuchungszahlen kann ab dem 40. Lebensjahr festgestellt werden. Dabei gab es keine relevanten Unterschiede in der Verteilung zwischen beiden Geschlechtern bei den insgesamt 1.137 Untersuchungen (n=578 für Männer und n=559 für Frauen) von Patienten in der 5. Lebensdekade.

Tabelle 4: Koloskopien unterteilt nach Altersgruppen und Geschlecht zum Untersuchungszeitpunkt

Alter in Jahren	Koloskopien bei Männern	Koloskopien bei Frauen	Koloskopien bei Männern und Frauen	Anteil [%]
0-<20	82	119	201	1,9
20-<30	202	193	395	3,7
30-<40	261	272	533	4,9
40-<50	578	559	1.137	10,6
50-<60	894	787	1.681	15,6
60-<70	1.670	1.275	2.945	27,3
70-<80	1.293	1.531	2.825	26,2
≥80	345	709	1.054	9,8
gesamt	5.325	5.445	10.770*	100

* 1 koloskopische Untersuchung konnte nicht eindeutig einem Geschlecht zugeordnet werden

4.1.2 Abbruchgründe und Komplikationen

Eine hohe Koloskopie bis in das terminale Ileum erfolgte in 33,6% aller Koloskopien (n=3.624). Mindestens das Caecum wurde bei 78,4% der Untersuchungen (n=8.440) erreicht. Bei 9,8% aller Koloskopien (n=1.056) wurde wegen verschiedener Gründe die Untersuchung vorzeitig beendet. Am häufigsten war bei 4% der Untersuchungen (n=434) eine zu starke Restverschmutzung und konsekutiv fehlende Sicht der Grund für einen vorzeitigen Abbruch. Ein fehlender Vorschub des Endoskops, meist infolge von Schlingenbildung oder Verwachsungen, war in 2,3% der Fälle (n=249) der Grund für einen vorzeitigen Abbruch der Koloskopie. Eine mit dem Endoskop nicht überwindbare Stenose lag bei 2,5% (n=271) der Koloskopien vor. Schmerzen und abdominelle Krämpfe waren in 0,9% der Untersuchungen (n=102) ein vorzeitiger Abbruchgrund. In 11,8% der Koloskopien (n=1.271), war eine hohe Koloskopie nicht vorgesehen. Ursachen hierfür waren z.B. geplante Polypektomie im distalen Bereich oder eine gezielte interventionelle Versorgung mit APC-Therapie nach bereits vorangegangener hoher Koloskopie. Betrachtet man nur die Koloskopien, bei denen eine hohe Koloskopie primär angestrebt wurde (n=9.500), so konnte diese in 88,9% erreicht werden. Die Erfassung der Gründe für einen vorzeitigen Abbruch der Koloskopie in den vorliegenden Untersuchungen (Tabelle 5) ergab in 41,1% (n=434 von 1.056) einen Abbruch wegen erheblicher Restverschmutzung des Darmes. Ein weiterer Vorschub des Endoskops wegen Perforationsgefahr bei Verwachsungen bzw. Schlingenbildung konnte bei 23,6% (n=249) nicht erreicht werden. Bei 25,7% (n=271) der Koloskopien mit vorzeitigem Abbruch lag eine unpassierbare Stenose vor und in 9,7% (n=102) der Fälle führten starke Schmerzen oder abdominelle Krämpfe des Patienten zur vorzeitigen Beendigung der koloskopischen Untersuchung.

Tabelle 5: Gründe für vorzeitigen Abbruch der Koloskopie bei insgesamt 10.771 Untersuchungen

Abbruchgrund	absolut	relativ
Restverschmutzung	434	41,1%
fehlender Vorschub des Endoskops	249	23,6%
Stenose (entzündlich, tumorös)	271	25,7%
andere (Schmerzen, abdominelle Krämpfe)	102	9,7%
Gesamtzahl der Koloskopien mit Abbruch	1.056	

Im ausgewerteten Zeitraum (1996-2005) wurden am HELIOS Klinikum Aue von den 10.771 koloskopischen Untersuchungen 44 mit Komplikationen, die noch im Rahmen der Koloskopie oder kurz danach im Aufwachraum auftraten, erfasst. Diese Komplikationen wurden als Gruppe der primären Komplikationen klassifiziert. Davon wurde bei 40 Koloskopien (0,37%) eine Blutung dokumentiert, die mittels Clipapplikation bzw. Adrenalinunterspritzung versorgt wurde. Die übrigen Komplikationen waren ein epileptischer Krampfanfall sowie die Entstehung von 3 Analfissuren mit Blutungen im Rahmen der Manipulation im Analbereich durch das Endoskop. Koloskopien mit Blutungskomplikationen, die noch im Rahmen der Koloskopie erfasst worden waren, traten in 8 Fällen bei Polypektomien eines einfachen Adenoms, in 24 Fällen bei einer Polypektomie eines fortgeschrittenen Adenoms und in einem Fall bei der Abtragung eines hyperplastischen Polypen auf. Des

Weiteren zeigten sich 3 behandlungsbedürftige Blutungen bei einer Colitis sowie 4 Blutungen aus Kolondivertikeln, die während der Koloskopie ausgelöst wurden. Schwerwiegende Komplikationen, insbesondere Perforationen oder Todesfälle, waren in den vorliegenden endoskopischen Befunden nicht dokumentiert. Zusätzlich zu den bereits mit Komplikationen erfassten Koloskopien (n=44, Gruppe der primären Komplikationen) wurden die Koloskopien mit Blutungen als Indikation (n=857) dahingehend untersucht, ob in den 15 Tagen zuvor bereits eine Koloskopie durchgeführt worden war. Es konnten noch 20 weitere koloskopische Untersuchungen (0,2%) ermittelt werden, bei denen in den 15 Tagen zuvor bereits eine Koloskopie stattgefunden hatte. Diese Blutungskomplikationen, welche nicht unmittelbar bei der Koloskopie, sondern innerhalb des 15-Tages-Zeitraumes nach Koloskopie auftraten, wurden als Gruppe der sekundären Komplikationen klassifiziert. Dabei waren bei 10 Koloskopien ein einfaches Adenom und bei 5 Koloskopien ein fortgeschrittenes Adenom abgetragen worden. Bei 5 Koloskopien wurde in den zurückliegenden 15 Tagen ein Karzinom bioptiert. Bei 9 weiteren Koloskopien war eine Blutungskomplikation bereits in der bis 15 Tage vorherigen Koloskopie angegeben und somit in der primären Komplikationsgruppe (n=44) erfasst. Somit ergibt sich eine Gesamtzahl für Koloskopien mit Komplikationen von 64 bei insgesamt 10.771 Koloskopien (0,6%, KI95% 0,5-0,8). Davon waren 60 Blutungskomplikationen, die eine weitere therapeutische Versorgung bedingten.

Die Koloskopien mit primären, das bedeutet mit im Rahmen der Koloskopie aufgetretenen Blutungskomplikationen (n=40), wurden weiterhin auf mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen untersucht. Von den Koloskopien mit primären Blutungskomplikationen (n=40) waren bei 10 Koloskopien Divertikel vorhanden (25 %). Im Rahmen einer erstmalig während des Auswertungszeitraumes durchgeführten Koloskopie traten 29 der 40 als Blutungskomplikationen ausgewiesenen Komplikationen auf. Während einer Folgekoloskopie traten 9 Blutungen als Komplikation auf. Im Auswertungszeitraum traten zwei Blutungen bei einem Patienten mit bereits zuvor dokumentierter Blutungskomplikation auf.

Tabelle 6: Poisson-Regressionsanalyse für Koloskopienkomplikationen in Abhängigkeit der Indikation

Risikofaktor	Anzahl (n)	relatives Risiko	untere Grenze (KI 95%)	obere Grenze (KI 95%)	p-Wert
Spezifische Indikation (zusammengefasst=1)	3.401	6,14	1,81	20,83	0,004
Unspezifische Indikation (zusammengefasst=0)	3.478	1			

Spezifische Indikation (1): Polypektomie, Mukosektomie, APC-Therapie (Blutung bzw. Tumor), positiver FOBT, Blutung ex ano, Notfall

Unspezifische Indikation (0): Tumor- bzw. Polypensuche bzw. Verdacht auf Tumor oder Polypen, Kontrolle nach Kolon-OP bzw. nach vorangegangener Polypenentfernung, Bauchschmerzen, Verdacht auf chronisch entzündliche Darmerkrankung

Mit Hilfe der Poisson-Regressionsanalyse (Tabelle 6) konnte ein 6-fach erhöhtes Risiko (RR 6,14, KI95%: 1,81-20,83) für das Auftreten einer Komplikation (n=40 bei 6.879 Koloskopien) bei Patienten mit einer spezifischen Indikation (Polypektomie, Mukosektomie, APC-Therapie eines Tumors oder einer Blutung, Blutung ex

ano, positiver FOBT, Notfall) für die Koloskopie im Vergleich zur Referenzkategorie (unspezifische Indikation: Tumorsuche oder Kontrolle nach operativer Tumorresektion oder Bauchschmerzen) gezeigt werden. Dieses Ergebnis war mit einem $p=0,004$ auch nach Adjustierung für die Faktoren Geschlecht, Divertikelvorkommen, Alter des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt und Untersuchungsjahr (incl. U-Jahr**2) signifikant. Für die anderen genannten Faktoren (Alter des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt, Geschlecht, Untersuchungsjahr, Vorliegen von Divertikeln) konnte kein signifikant erhöhtes Komplikationsrisiko (Tabelle 7) gefunden werden. Dabei wurden für die Berechnung der Poisson-Regressionsanalyse nur die erstmalig beim Patienten während des Auswertungszeitraums durchgeführten Koloskopie für die Berechnung herangezogen.

Tabelle 7: Risikotestung für Blutungskomplikationen bei Koloskopien (Wald-Chi-Quadrat-Test)

Parameter	Hypothesentest				
	df	Signifikanzniveau	relatives Risiko	untere Signifikanzgrenze	obere Signifikanzgrenze
männliches Geschlecht	1	0,496	1,354	0,566	3,241
weibliches Geschlecht	.	.	1	.	.
unspezifische Untersuchungsindikation (zsg. = 0*)	1	0,005	0,165	0,047	0,572
Spezifische Untersuchungsindikation (zsg. = 1°)	.	.	1	.	.
keine Kolondivertikel	1	0,297	1,814	0,592	5,554
Kolondivertikel beschrieben	.	.	1	.	.
Alter	1	0,889	1,002	0,973	1,032
Untersuchungsjahr	1	0,816	0,982	0,846	1,140

* unspezifische Indikation: Tumorsuche oder Kontrolle nach operativer Tumorresektion, Bauchschmerzen

° spezifischen Indikation: Polypektomie, Mukosektomie, APC-Therapie eines Tumors oder einer Blutung, Blutung ex ano, pos. FOBT, Notfall

Bei Auftreten einer Komplikation lag das mittlere Alter bei 64,2 Jahren. Komplikationen traten in 52,3% bei männlichen Patienten auf.

4.1.3 Kolondivertikel

Bei 118 der 10.771 koloskopischen Untersuchungen (1,1%) wurde keine Aussage bezüglich des Vorhandenseins von Divertikeln getroffen. Zur weiteren Auswertung wurden somit nur die 10.653 Koloskopien (5.258 bei männlichen und 5.394 bei weiblichen Patienten, ein Patient mit unbekanntem Geschlecht) herangezogen, in denen eine klare Aussage über das Vorliegen von Divertikeln gemacht wurde.

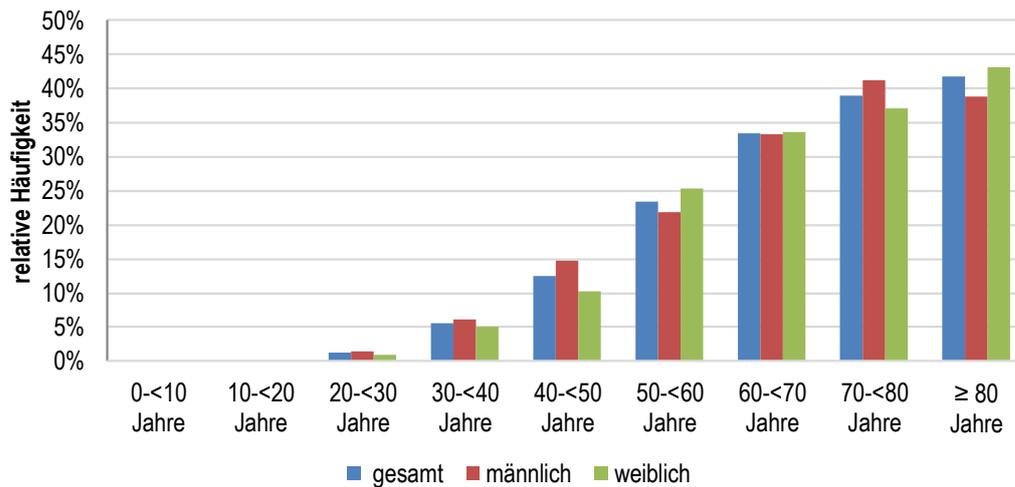


Abbildung 6: Kolondivertikelhäufigkeit bezogen auf die Anzahl der Koloskopien in den Altersgruppen

Kolondivertikel lagen bei 3.056 von 10.653 Koloskopien (28,7%) in unterschiedlich starker Ausprägung vor. Beide Geschlechter waren annähernd gleich häufig von einer Divertikelkrankheit betroffen. In 1.499 von 5.258 Koloskopien bei Männern konnten Divertikel gesehen werden. Dies entspricht einem Anteil von 28,5%. Bei den Frauen konnten in 1.556 von 5.394 Koloskopien Divertikel nachgewiesen werden (28,8%). Abbildung 6 zeigt die prozentuale Häufigkeit des Auftretens von Divertikeln bezogen auf die Anzahl der ausgewerteten Koloskopien in der jeweiligen Altersgruppe bei männlichen und weiblichen Patienten sowie unabhängig vom Geschlecht. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen liegt ein Anstieg der Häufigkeiten von koloskopischen Untersuchungen mit Divertikelnachweis mit zunehmendem Lebensalter vor.

4.2 Auswertung aller Koloskopien mit histopathologischem Nachweis von hyperplastischen Polypen, Adenomen und benignen bzw. malignen Tumoren (Tabellensystem 2)

Um eine weitere gezielte Auswertung der polypösen Strukturen im Kolon vornehmen zu können, wurden die Befunde aller Koloskopien mit histopathologischem Nachweis von hyperplastischen Polypen, Adenomen und benignen bzw. malignen Tumoren in einem weiteren Tabellensystem (Tabellensystem 2) zusammengestellt. Hier erfolgte die Aufnahme aller koloskopischen Untersuchungen, bei denen histologisch untersuchte Polypen bzw. andere tumoröse Strukturen vorlagen. Hierzu gehörten u.a. Koloskopien mit dem Nachweis von klassischen Adenomen mit tubulärer, tubulovillöser bzw. villöser Struktur, hyperplastische Polypen, gemischte Polypen (z.B. hyperplastische Polypen mit Adenomanteilen, traditionelle serratierte Adenome (TSA) und sessile serratierte Adenome (SSA)) und Karzinome (vorwiegend Adenokarzinome des Kolons, aber auch andere invasive maligne Tumore oder Metastasen im Bereich des Kolons oder Rektums). Dabei ist zu berücksichtigen, dass zum Zeitpunkt der histopathologischen Befunderstellung das Wissen über traditionelle und sessile serratierte Adenome und deren Ähnlichkeit zu hyperplastischen Läsionen noch nicht bzw. nur in Ansätzen vorhanden war. Außerdem wurde insbesondere eine Auswertung hinsichtlich der Histopathologie (tubulär, tubulovillös, villös, Adenokarzinom, gemischt (hyperplastisch und Adenomanteil), NET, Metastase, DALM), der Lokalisation im Kolon, der Größe der Läsion (<1cm, 1-2cm, >2cm, unbekannte Größe) und dem Neoplasiegrad (low-

grade, high-grade, Karzinom, Cis, low-grade mit fokal high-grade, Lymphom, NET, Metastase) vorgenommen. Des Weiteren wurde die Anzahl der kolorektalen Neoplasien je koloskopischer Untersuchung ausgewertet. Separat erfolgte die Darstellung der Lokalisationen von hyperplastischen Polypen aus Koloskopien, bei denen neben hyperplastischen Polypen keine weiteren kolorektalen Neoplasien nachgewiesen werden konnten.

Eine Darstellung der im Tabellensystem 2 eingeschlossenen Koloskopien zeigt Abbildung 7.

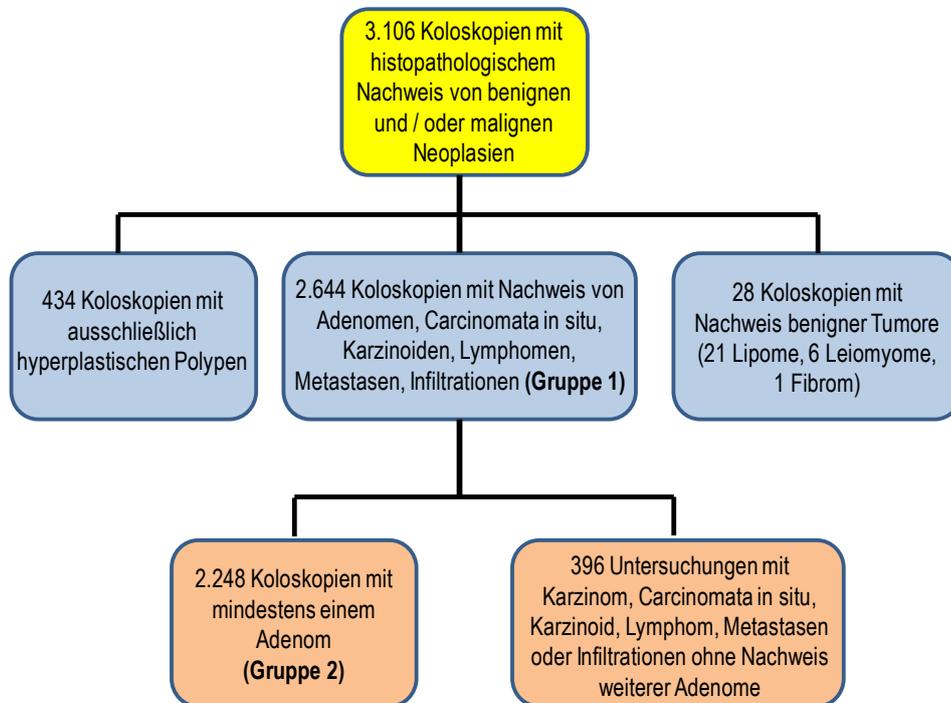


Abbildung 7: Koloskopien mit Nachweis von benignen und / oder malignen Neoplasien

Bei 3.106 Untersuchungen (28,8%) der insgesamt 10.771 ausgewerteten Koloskopien lag mindestens ein histopathologischer Befund vor, der die oben genannten Kriterien erfüllte. Diese 3.106 Koloskopien wurden im Tabellensystem 2 weiter ausgewertet. Hierbei wurden je Untersuchung bis zu 8 pathologische Befunde (Polypen / Tumore) weiter aufgeschlüsselt.

In 434 der 3.106 Untersuchungen (14%) zeigten sich ausschließlich hyperplastische Polypen in der histologischen Aufarbeitung der Biopsie. In 28 Fällen (0,9%) ergaben sich histologisch benigne Tumore im Sinne von Lipomen (n=21), Leiomyomen (n=6) und einem Fibrom. Betrachtet man nur die Adenome und invasiven Karzinome (einschließlich Infiltrationen anderer Tumore oder Metastasen, Karzinoide, Lymphome, etc.) verbleiben 2.644 Untersuchungen (24,5% aller Koloskopien).

Unter den 2.644 Koloskopien befanden sich 396 Untersuchungen, bei denen bis auf ein Karzinom, ein Carcinoma in situ, ein Lymphom oder Karzinoid bzw. Metastasen kein weiterer Polyp im Sinne eines Adenoms gefunden wurde.

Im Folgenden werden die 2.644 Koloskopien, die bei 2.092 verschiedenen Patienten durchgeführt wurden, weiter analysiert. Bei diesen Koloskopien wurden Karzinome, aber auch Polypen mit histologischem

Adenomnachweis (tubuläre, tubulovillöse oder villöse Struktur) sowie gemischte Polypen gefunden (**Gruppe 1**). Ergänzend wurde eine Auswertung der 2.248 Koloskopien bei 1.769 verschiedenen Patienten vorgenommen (**Gruppe 2**), wobei Untersuchungen mit Karzinomen, Carcinomata in situ, Karzinoiden, Lymphomen, Metastasen bzw. Infiltrationen anderer Karzinome als alleinigem Befund ohne Nachweis von mindestens einem Adenom ausgeschlossen wurden.

Insgesamt konnten in der Auswertung der Ergebnisse zwischen Gruppe 1 und 2, außer in der durchschnittlichen Anzahl der kolorektalen Neoplasien pro Koloskopie, keine relevanten Unterschiede gezeigt werden, sodass im Weiteren nur noch die Ergebnisse aus Gruppe 1 exemplarisch dargestellt werden.

4.2.1 Anzahl kolorektaler Neoplasien je Koloskopie (Gruppe 1)

Das nachfolgende Diagramm (Abbildung 8) stellt die Verteilung von Adenomen pro koloskopischer Untersuchung (Gruppe 1) dar. Gruppe 1 beinhaltet 2.644 Koloskopien, in denen Adenome oder andere Tumore gefunden wurden. So zeigten sich in einigen Untersuchungen zusätzlich zu den Adenomen auch Karzinome, Carcinoma in situ, Karzinoide, Lymphome Metastasen oder Infiltrationen anderer Karzinome ins Kolon oder Rektum. Es befinden sich jedoch in der Gruppe 1 auch koloskopische Untersuchungen, bei denen ausschließlich ein maligner Tumor festgestellt wurde. In der Diagrammdarstellung (Abbildung 8) ist zu berücksichtigen, dass Untersuchungen mit alleinigem Nachweis maligner Tumore (Karzinome, Karzinoide, Lymphome, etc.) ohne zusätzliche Adenome nicht in die Zählung einfließen und im Diagramm unter 0 zu finden sind.

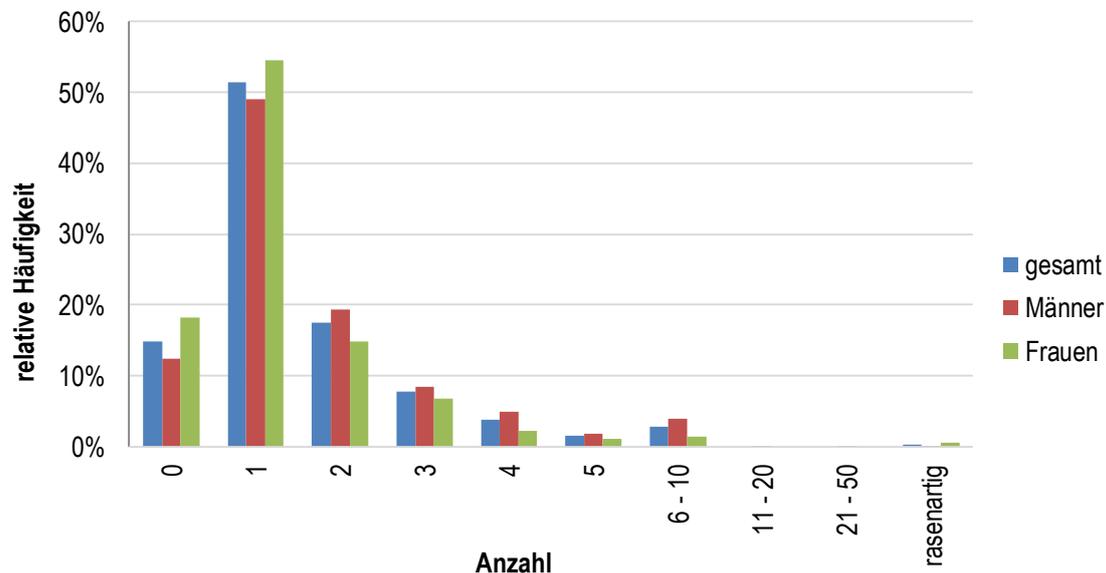


Abbildung 8: Anzahl der Adenome je Untersuchung (gesamt 2.644 Koloskopien, Gruppe 1)

Die Auswertung der koloskopischen Untersuchungen der Gruppe 2 (zur Definition von Gruppe 2 siehe Abbildung 7) ergab einen Mittelwert von 1,76 Adenomen je Koloskopie. Dabei wurden die 8 Koloskopien mit Nachweis von rassenartigen Polypen für die statistische Auswertung nicht berücksichtigt. Betrachtet man alle histopathologisch bestätigten kolorektalen Neoplasien (n=4.607), so ergibt sich ein Mittelwert von 0,43 kolorektalen Neoplasien je Koloskopie bezogen auf alle im Zeitraum zwischen dem 01.01.1996 und dem 31.12.2005

durchgeführten Koloskopien (n=10.771). Werden nur die histopathologisch nachgewiesenen Adenome (n=3.998) in allen 10.771 Untersuchungen zu Grunde gelegt, wurden durchschnittlich 0,37 Adenome je Koloskopie gefunden.

Es wurden 1.504 der insgesamt 2.644 koloskopischen Untersuchungen (Gruppe 1) bei männlichen Patienten und 1.140 Untersuchungen bei weiblichen Patienten durchgeführt. Ein Nachweis von rasenartig wachsenden Polypen erfolgte in 7 von 8 Fällen bei Patienten mit weiblichem Geschlecht. Bei Männern wurden ohne Berücksichtigung der Untersuchungen mit rasenförmig wachsenden Polypen im Mittel 1,66 Adenome je Koloskopie gefunden (Gruppe 1). Bei Frauen lag der Mittelwert in der gleichen Gruppe bei 1,29 Adenomen. Berücksichtigt man nur die Untersuchungen der Gruppe 2, welche Koloskopien, in denen ausschließlich Karzinome (187 bei Männern, 209 bei Frauen) gefunden wurden, ausschließt, so wurden bei Männern durchschnittlich 1,89 Adenome und bei Frauen 1,58 Adenome je Untersuchung beschrieben.

Bei dem Vergleich der Ergebnisse für die Anzahl der Adenome je Untersuchung in den jeweiligen Altersklassen wie auch bei der geschlechterspezifischen Auswertung gibt es keinen relevanten Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2.

4.2.2 Altersmittel der koloskopischen Untersuchungen und Häufigkeiten von Adenomen und malignen Neoplasien in den einzelnen Altersklassen

Tabelle 8 fasst die Untersuchungen der Patienten der Gruppe 1 zusammen. Insgesamt kann für weibliche Patienten im Gegensatz zu männlichen Patienten ein höheres mittleres und medianes Alter in der Auswertung der Gruppen 1 und 2 eruiert werden.

Tabelle 8: Patientenalter bei Koloskopien mit mindestens einem Adenom / Karzinom (Gruppe 1)

	gesamt: 2.644 Untersuchungen	Männer: 1.504 Untersuchungen	Frauen: 1.140 Untersuchungen
Mittelwert	67,3 Jahre	65,8 Jahre	69,2 Jahre
Median	68,5 Jahre	66,9 Jahre	70,9 Jahre
Minimum	19,2 Jahre	29,6 Jahre	19,2 Jahre
Maximum	96,6 Jahre	95,2 Jahre	96,6 Jahre

In 24,5% aller Koloskopien (n=10.771) konnten Adenome und / oder maligne Neoplasien nachgewiesen werden. Abbildung 9 illustriert, dass der Anteil der Koloskopien mit Nachweis eines Adenoms und / oder Karzinoms mit zunehmendem Alter, vor allem ab dem 50. Lebensjahr, ansteigt. In der Altersklasse zwischen dem 70. und <80. Lebensjahr ist der Anteil von Koloskopien mit Nachweis von Adenomen und / oder Karzinomen am größten. Die Graphik zeigt auch, dass bereits in der Altersklasse der 30 bis <40-Jährigen zunehmend kolorektale Neoplasien gefunden wurden. In der Altersklasse der 40-<50-Jährigen war bei 161 von 1.137 Koloskopien (14,2%) ein Adenom oder Karzinom nachweisbar. Es ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine Mischpopulation aus Screeningteilnehmern und symptomatischen Patienten handelt.

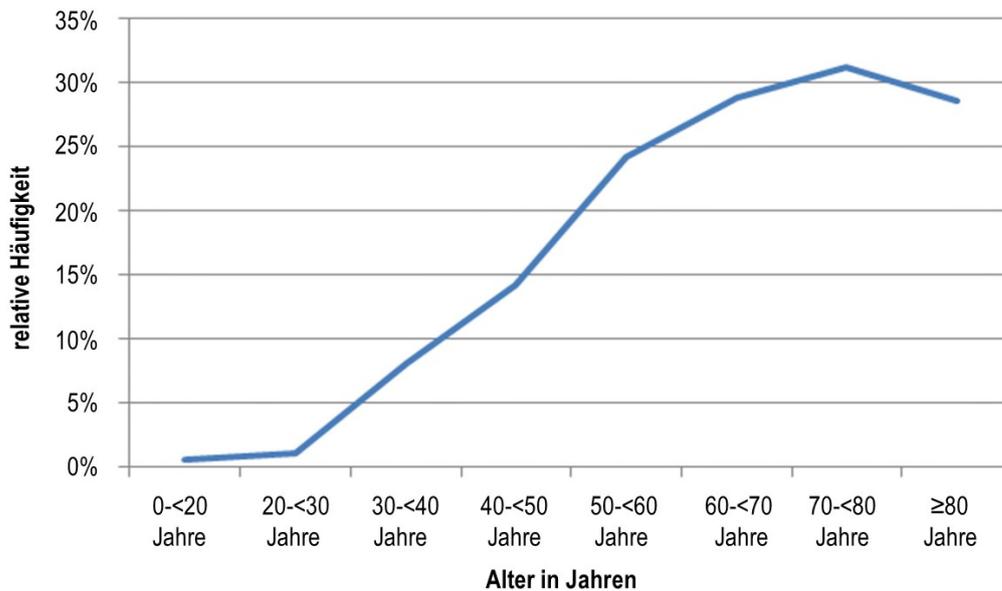


Abbildung 9: Anteil von Koloskopien mit Adenom- und / oder Karzinomnachweis in den Altersklassen

4.2.3 Lokalisation von Adenomen und Karzinomen im Kolon

Adenome und Karzinome fanden sich mit unterschiedlichen Häufigkeiten in verschiedenen Abschnitten des Kolons. Es wurden je Untersuchung bis zu 8 Befunde (Adenome und Karzinome) erfasst. Insgesamt wurden 4.607 Adenome und Karzinome in 2.644 Untersuchungen ausgewertet. Im Bereich von Rektum und Kolon sigmoideum wurden 2.333 Adenome und maligne Tumoren beschrieben. Das entspricht 50,6% aller gefundenen Läsionen. Proximal der linken Flexur waren 36,9% (n=1.701) der Läsionen zu finden, wovon wiederum 877 (gesamt 19,0%, bezogen auf die Läsionen proximal der linken Flexur 51,6%) auf den Bereich von Caecum bzw. Kolon ascendens entfielen. Bei 699 Koloskopien wurden Adenome bzw. Karzinome (26,4% von n=2.644 bzw. 6,5% von n=10.771) ausschließlich proximal der linken Flexur gefunden, ohne dass weiter distal gelegenen Polypen nachgewiesen werden konnten.

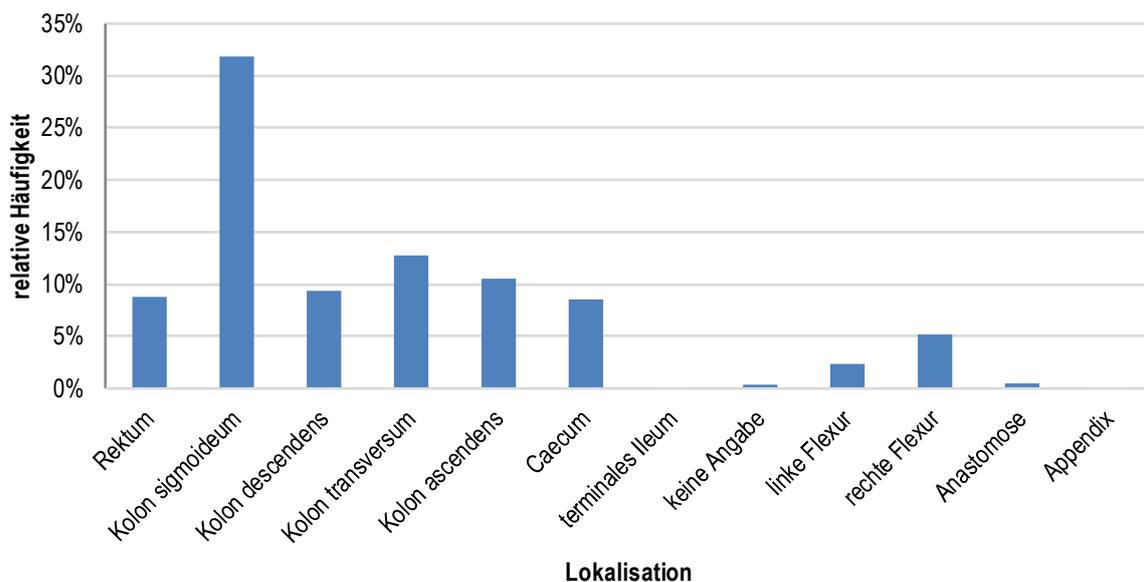


Abbildung 10: Relative Häufigkeit der Lokalisation von Adenomen und Karzinomen im Kolon

4.2.4 Darstellung der histopathologischen Ergebnisse koloskopischer Untersuchungen mit Nachweis von Adenomen und / oder Karzinomen

Im Folgenden werden die Häufigkeiten der histopathologischen Wachstumsmuster von Neoplasien bei allen ausgewerteten koloskopischen Untersuchung mit Nachweis von Adenomen und / oder Karzinomen aufgeschlüsselt. Insgesamt konnten 3.998 Adenome (tubulär, tubulovillös, villös und gemischt) in 2.644 koloskopischen Untersuchungen gefunden werden. Es überwiegen Adenome mit tubulärer Struktur (n=3.050, 76,2%) in der histopathologischen Auswertung deutlich. Es wurden bei 662 (16,6%) tubulovillöse und 262 (6,6%) gemischte Polypen mit hyperplastischen und adenomatösen Strukturen gefunden. Als villöse Adenome wurden vom Pathologen 24 Polypen (0,6%) beschrieben

Tabelle 9: Histopathologische Befunde der Adenome und Karzinome

Struktur	Gruppe 1 (n=2.644 Koloskopien), Anzahl / (%)
tubulär	3.050 (66,2%)
tubulovillös	662 (14,4%)
villös	24 (0,5%)
Cis / Adenokarzinom	596 (12,9%)
gemischt (hyperplastisch und adenomatös)	262 (5,7%)
NET	8 (0,2%)
Metastase	4 (0,1%)
DALM	1 (0,02%)
Gesamt	4.607

4.2.5 Histologische Befunde und ihre Lokalisation im Kolon

Abbildung 11 stellt die Ergebnisse der Verteilung der histologischen Strukturen in Abhängigkeit von den jeweiligen Lokalisationen der verschiedenen adenomatösen Polypen und der Karzinome der 2.644 koloskopischen Untersuchungen mit Adenom bzw. Karzinomnachweis dar. Da die tubuläre Struktur bei Adenomen, wie bereits in Abschnitt 4.2.4 beschrieben, in der Häufigkeit überwiegt, finden sich in allen Abschnitten des Kolons auch vorwiegend tubuläre Adenome. Im Kolon sigmoideum und Rektum wurden 1.361 der 3.050 tubulären Adenome beschrieben (44,6%). Polypen mit tubulovillöser Struktur wurden in 399 Fällen bei insgesamt 662 tubulovillösen Adenomen (60,3%) im Bereich des Rektums oder des Kolon sigmoideums gefunden. Eine villöse Struktur wiesen insgesamt 24 Polypen auf. Diese waren in 8 Fällen im Kolon sigmoideum, in 7 Fällen im Kolon transversum und in jeweils 2 Fällen im Rektum, Kolon ascendens im Bereich der rechten Flexur und im Caecum lokalisiert. Ein villöses Adenom befand sich im Kolon descendens.

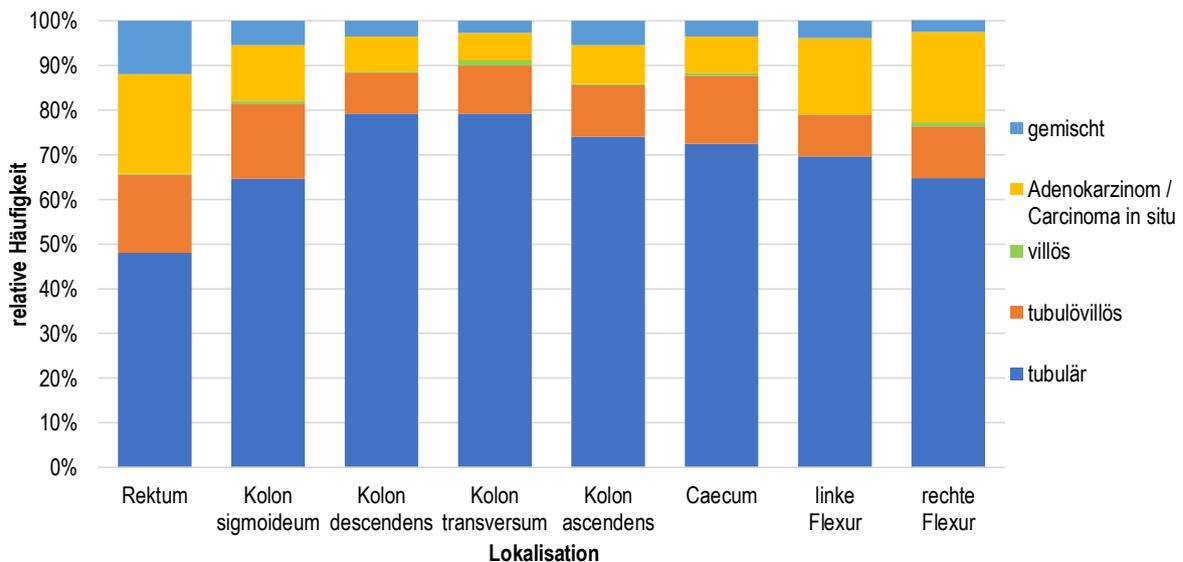


Abbildung 11: Verteilung der histopathologischen Strukturen im Kolon

Adenokarzinome waren analog zu den tubulären und tubulovillösen Adenomen vorwiegend im Bereich von Rektum und Kolon sigmoideum lokalisiert. In diesen Kolonabschnitten konnten 380 der 596 Adenokarzinome (63,6%) gefunden werden.

4.2.6 Beziehung zwischen Histopathologie und Größe von Adenomen und Karzinomen

Tubuläre Adenome waren meist kleiner als 1,0cm. Tubulovillöse und villöse Adenomen finden sich häufiger in Polypen mit einer Größe von 1,0-2,0cm bzw. in Polypen über 2,0cm Größe. Adenokarzinome und Carcinomata in situ sind meist größer als 2,0cm. In einigen Fällen wurden bereits in Läsionen von 1,0-2,0cm oder sogar unter 1,0cm Größe karzinomatöse Anteile nachgewiesen. Histopathologisch wurde bei 24 von insgesamt 3.998 Adenomen eine villöse Struktur beschrieben. Von diesen 24 villösen Adenomen wiesen 11 (45,8%) eine Größe von <1,0cm auf. Bei 9 villösen Adenomen (37,5%) zeigte sich eine Größe zwischen 1,0 und 2,0cm. Polypen mit gemischter Struktur waren in 252 beschriebenen Fällen (96,2%) kleiner als 1,0cm. Die relativen Häufigkeiten der verschiedenen histopathologischen Strukturen in Abhängigkeit von der Größe sind zusammenfassend in Abbildung 12 dargestellt.

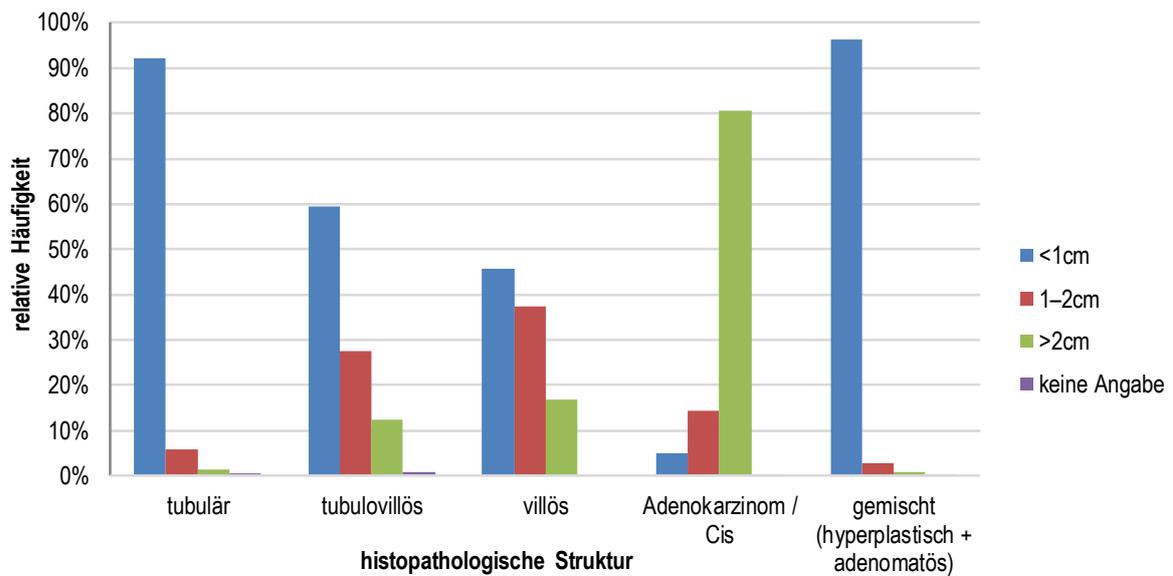


Abbildung 12: Größenverteilung der Adenome und Karzinome in Abhängigkeit ihrer Struktur

Bei 481 der 596 beschriebenen Adenokarzinome / Cis war eine Größe von über 2,0cm in den vorliegenden Befunden dokumentiert. Eine Größe von unter 1,0cm wurde in 4,9% der registrierten Adenokarzinome bzw. Carcinomata in situ angegeben. Die vorliegenden Befunde enthielten in 32 Fällen keine genauen Größenangaben. Läsionen unter 1,0cm wiesen bereits in 11,6% der Fälle bereits tubulovillöse oder villöse Strukturen auf. In Polypen mit unter einem Zentimeter Größe fand sich in 0,8% aller Fälle ein Karzinom oder ein Carcinoma in situ. Die gesamten Ergebnisse der Auswertung des Zusammenhangs zwischen Größe einer Neoplasie und histopathologischer Struktur zeigt Tabelle 10.

Tabelle 10: Beziehung zwischen Histologie und Größe bei Adenomen und Karzinomen (n=4.607)

Struktur \ Größe	<1cm	1-2cm	>2cm	keine Angabe
tubulär	2.808 (92,1%)	181 (5,9%)	39 (1,3%)	22 (0,7%)
tubulovillös	393 (59,4%)	182 (27,5%)	82 (12,4%)	5 (0,8%)
villös	11 (45,8%)	9 (37,5%)	4 (16,7%)	0 (0%)
Adenokarzinom / Cis	29 (4,9%)	85 (14,3%)	481 (80,7%)	1 (0,2%)
gemischt (hyperplastisch + adenomatös)	252 (96,2%)	7 (2,7%)	2 (0,8%)	1 (0,4%)
DALM	0	0	0	1
NET	3	1	3	1
Metastase	0	2	1	1
insgesamt	3.496	467	612	32

4.2.7 Beziehung zwischen Neoplasiegrad und histopathologischem Befund bei Adenomen und Karzinomen

Neben den histopathologischen Strukturen und deren Lokalisation können aus den Befunden auch Aussagen über die Beziehung zwischen dem Grad der Neoplasie (Neoplasiegrad, Grading) und den histopathologischen Befunden bei Adenomen und Karzinomen hergestellt werden. In Abbildung 13 ist der Zusammenhang zwischen dem Neoplasiegrad und der Histologie der Adenome und Karzinome dargestellt. Die zugehörigen numerischen Werte zeigt Tabelle 11. Der Anteil an high-grade intraepithelialen Neoplasien ist vor allem bei tubulovillösen und villösen Adenomen hoch. Bei der überwiegenden Mehrzahl der beschriebenen und abgetragenen Adenome ($n=3.364$ von insgesamt 3.998, 84,1%) lag eine low-grade Dysplasie vor.

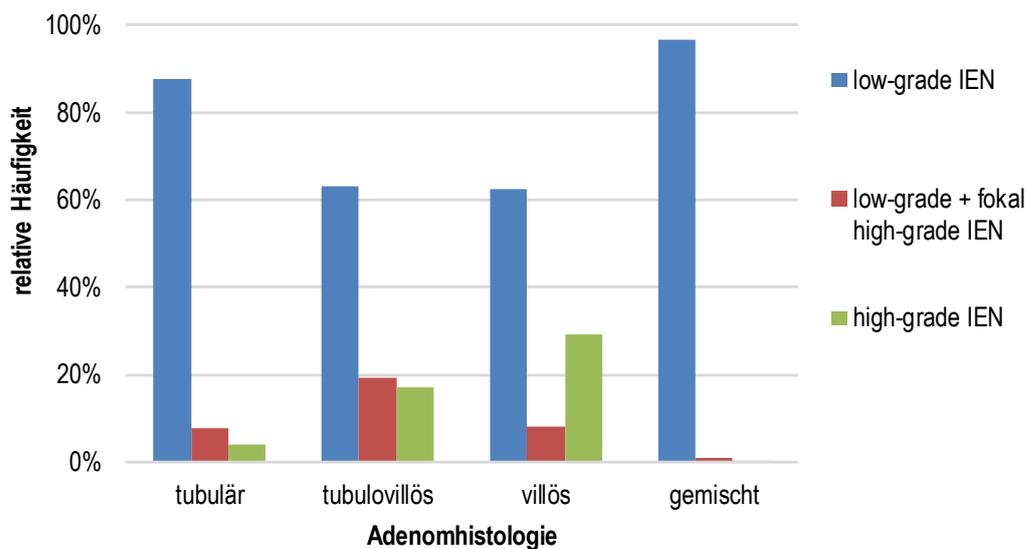


Abbildung 13: Neoplasiegrad koloskopisch abgetragener Adenome in Abhängigkeit ihrer Struktur

Polypen mit tubulärer und tubulovillöser Struktur hatten neben Bereichen mit low-grade Dysplasien auch in einigen Fällen Areale mit high-grade Dysplasien. Bei 237 von 3.050 tubulären Adenomen (7,8%) und 127 von 662 tubulovillösen Adenomen (19,2%) wurde dieser Dysplasiegrad histopathologisch beschrieben. Der relative Anteil der high-grade intraepithelialen Neoplasien steigt vom tubulären (4,1%) über das tubulovillöse (17,1%) bis hin zum villösen Adenom (29,2%) an. Werden die Adenome mit gemischtem Vorliegen von low-grade und high-grade Arealen bei tubulären Adenomen mitberücksichtigt, so sind in 11,9% aller tubulären Adenome zumindest lokal high-grade Dysplasien nachweisbar. In gemischten Adenomen lagen in 253 von 262 Fällen (96,6%) low-grade intraepitheliale Neoplasien vor. Bei 4 weiteren Polypen mit gemischter histopathologischer Struktur konnte zumindest in einem Teil des abgetragenen Adenoms eine high-grade Dysplasie nachgewiesen werden.

Tabelle 11: Beziehung zwischen Neoplasiegrad und Histologie bei Adenomen und Karzinomen

Histologie \ Grading	tubulär	tubulo-villös	villös	Adenokarzinom / CIS	gemischt	DALM	NET	Metastase
low grade	2.677	419	15	0	253	0	0	0
high grade	124	113	7	0	1	1	0	0
keine Angabe	12	3	0	0	5	0	0	0
Karzinom	0	0	0	482	0	0	1	0
Cis	0	0	0	114	0	0	0	0
low grade und fokal high grade	237	127	2	0	3	0	0	0
Lymphom	0	0	0	0	0	0	2	0
NET	0	0	0	0	0	0	5	0
Metastase	0	0	0	0	0	0	0	4

4.2.8 Untersuchungen mit ausschließlich hyperplastischen Polypen

Bei 434 Untersuchungen fanden sich neben hyperplastischen Polypen keine weiteren Adenome oder Karzinome. Im Rahmen dieser 434 Koloskopien konnten 713 hyperplastische Polypen abgetragen werden. Abbildung 14 zeigt, dass 507 der 713 hyperplastischen Polypen (71,1%) im Rektum und Kolon sigmoideum nachgewiesen wurden. Kumulativ fanden sich 20,6% aller hyperplastischen Polypen proximal der linken Flexur.

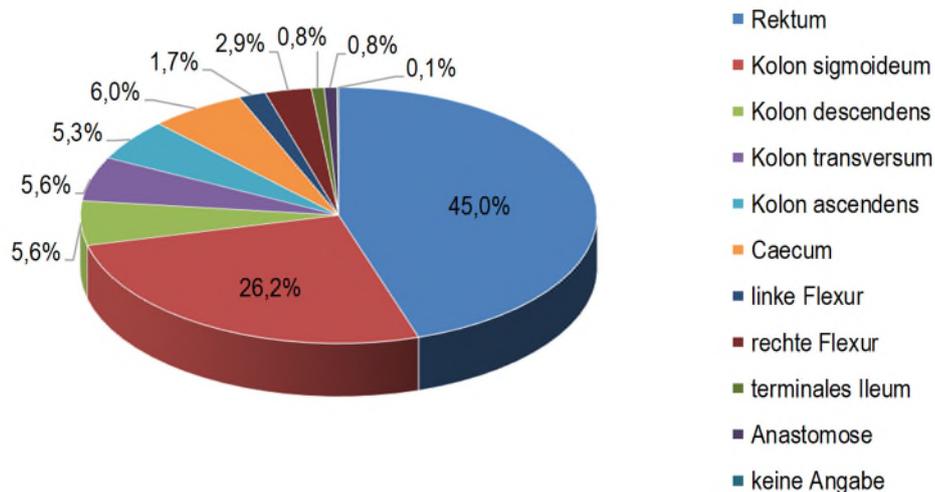


Abbildung 14: Verteilung der Lokalisation hyperplastischer Polypen im Kolon

4.3 Auswertung aller Koloskopien mit Erstdiagnose einer malignen Neoplasie am HELIOS Klinikum Aue (Tabellensystem 3)

Zur weiteren Auswertung der kolorektalen Karzinome erfolgte die Übernahme der entsprechenden koloskopischen Untersuchungen in ein weiteres separates Tabellensystem (Tabellensystem 3). In dieses wurden nur histologisch gesicherte und am HELIOS Klinikum Aue erstdiagnostizierte kolorektale Karzinome und andere maligne Tumore mit Kolonbeteiligung aufgenommen. Insgesamt konnten 544 kolorektale Karzinome und andere maligne Tumore mit Kolonbeteiligung in die Auswertung einbezogen werden. Die tatsächlich erfasste Anzahl an malignen Tumoren bei allen Koloskopien lag mit 728 deutlich höher. Bei diesen 728 Fällen flossen auch Untersuchungen mit ein, bei denen die maligne Erkrankung bereits zuvor bekannt war oder in einer auswärtigen Einrichtung bereits diagnostiziert worden war. Diese Patienten wurden im überwiegenden Teil präoperativ erneut untersucht, da die extern erfolgte Untersuchung ohne Biopsie, unvollständig oder ohne genaue Angabe von Lokalisation und Ausbreitung war.

Die 544 malignen Tumore bei 499 verschiedenen Patienten wurden zunächst weiter bezüglich ihrer Lokalisation im Kolon, ihrem Differenzierungsgrad (gut (G1), mäßig (G2), gering (G3), undifferenziert (G4), unbekannt), dem UICC-Stadium auf Grundlage der TNM-Klassifikation von 2002 (Stadium 0-IV, Tumor anderer Entität, z.B. Lymphom, NET, Infiltration eines Harnblasenkarzinoms, Metastase), der Operations- bzw. Therapiemethode (endoskopische Tumorsektion, offen-chirurgisch, endoskopisch-laparoskopische Resektion, inoperabel, palliative OP, neoadjuvante Chemotherapie und OP, keine operative, nur palliative-konservative Therapie, unbekannt) und dem operativ erzielten Resektionsergebnis (R0, R1, R2, keine OP, unbekanntes R-Stadium) ausgewertet. Die statistische Auswertung erfolgte sowohl für alle Patienten mit erstdiagnostiziertem malignem Kolontumor wie auch im weiteren Verlauf nach Männern und Frauen getrennt. Anhand der Daten wurde eine Kaplan-Meier-Analyse durchgeführt, wobei aufgrund der geringen Fallzahl keine Differenzierung zwischen Männern und Frauen erfolgte. Als Endpunkt für die Kaplan-Meier-Analyse ist zum einen der Tod jeglicher Ursache und zum anderen tumorbedingter bzw. tumorassoziierter Tod definiert worden. Synchroner Karzinome, d.h. Adenokarzinome bzw. Karzinome anderer Entität bei dem gleichen Patienten lagen bei 24 Fällen vor. Metachrone Karzinome im Sinne des Vorliegens von mindestens 2 kolorektalen Karzinomen bei einem Patienten zum gleichen Diagnosezeitpunkt wurden bei 10 Koloskopien beschrieben. Im Falle des Vorliegens von metachronen Karzinomen wurde für die weitere Auswertung das Karzinom mit dem höheren Stadium nach UICC berücksichtigt. Bei synchronen Tumoren wurde für die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier stets das zuerst diagnostizierte Karzinom mit seinem UICC-Stadium berücksichtigt. Bei 21 Patienten wurden insgesamt 22 Karzinome im Kolon gefunden, die nicht der histologischen Klassifikation eines Adenokarzinoms entsprachen. In 123 Fällen war die Ermittlung eines genauen Tumorstadiums gemäß TNM und UICC nicht exakt möglich. Die Ursachen hierfür waren eine unvollständige Dokumentation in den für die Auswertung verwendeten Unterlagen oder fehlende Staginguntersuchungen bei den Patienten. Für die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse wurden nur Neoplasien bei Patienten mit einem am HELIOS Klinikum Aue erstdiagnostizierten

kolorektalen Karzinom verwendet. Maligne Neoplasien anderer Ätiologie (z.B. Lymphome, neuroendokrine Tumore, Infiltrationen des Kolons von z.B. Harnblasenkarzinomen) wurden bei der Kaplan-Meier-Analyse nicht berücksichtigt. Somit konnten letztlich 478 Patienten mit einem kolorektalen Adenokarzinom in die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse eingeschlossen werden. Es erfolgte eine Auswertung zum einen für den Endpunkt Tod im Rahmen der Tumorerkrankung und zum anderen für den Endpunkt Tod jeglicher Ursache (z.B. im Rahmen der Tumorerkrankung, Myokardinfarkt, Apoplex, etc.). Die Überlebenszeitkurven nach Kaplan-Meier wurden hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen den einzelnen UICC-Stadien mittels Logrank-Test und nach Bonferroni korrigiert geprüft.

Bei den Koloskopien mit Nachweis eines malignen Befundes (n=544) lag das mittlere Patientenalter ohne Berücksichtigung des Geschlechts bei 71,2 Jahren und der Median bei 72,3 Jahren. Zwischen Männern und Frauen fällt in der geschlechtsspezifischen Betrachtung ein Altersunterschied auf. Bei männlichen Patienten wurden 283 maligne Tumore des Kolons gefunden. Das mittlere Alter lag bei 68,9 Jahren und der Median bei 70,2 Jahren. Frauen waren bei der Diagnosestellung mit 73,8 Jahren durchschnittlich ca. 5 Jahre älter. Der Median lag bei 74,7 Jahren. Insgesamt wurden bei Frauen 261 maligne Tumore des Kolons erstmalig am HELIOS Klinikum Aue diagnostiziert.

4.3.1 Auswertung der malignen kolorektalen Neoplasien

a) *Lokalisationen der malignen kolorektalen Neoplasien*

In Analogie zu der Verteilung der Adenome (Tabellensystem 2) wurden die Mehrzahl der Karzinome im Bereich von Rektum (n=165, 30,3%) und Kolon sigmoideum (n=178, 32,7%) diagnostiziert. Mit 343 kolorektalen Tumoren entfielen 63,1% aller malignen Befunde auf diese beiden Abschnitte des Kolons. Proximal des Kolon transversum befanden sich 117 (21,5%) aller Karzinome. Im Caecum und Kolon ascendens waren 80 der 117 proximal des Kolon transversum gelegenen Karzinome lokalisiert.

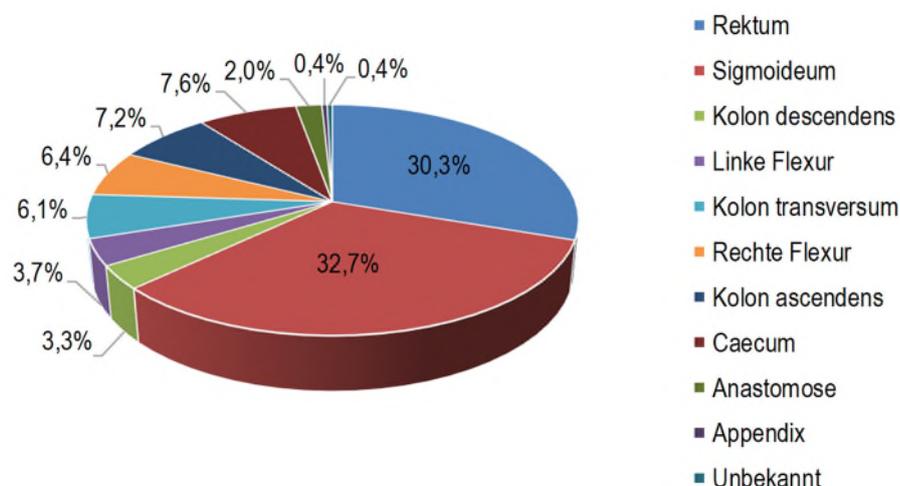


Abbildung 15: Verteilung der Lokalisation von malignen kolorektalen Neoplasien im Kolon

Abbildung 15 stellt die Lokalisationen und Häufigkeiten der malignen Neoplasien im Kolon dar. Die Auswertung ergab eine geringe Divergenz zwischen männlichen und weiblichen Patienten im Hinblick auf maligne Neoplasien, die proximal des Kolon transversum lagen. Bei Frauen fanden sich 23,4% (n= 61 von 261 malignen Neoplasien) und bei Männern 19,8% (n=56 von 283 malignen Neoplasien) der malignen Tumore in diesem Bereich. Der Unterschied kam überwiegend durch das vermehrte Auftreten der Tumore im Bereich von Caecum und Kolon ascendens bei weiblichen Patienten zu Stande. Bei Männern wurden im Gegensatz zu Frauen 2 maligne Tumore im Bereich der Appendix gefunden. Bei Frauen kamen maligne Tumore im Bereich einer Anastomose nach vorangegangener Kolonresektion mit insgesamt 8 Fällen (3,1%) häufiger vor als bei Männern (n=3, 1,1%).

b) Differenzierungsgrad der malignen kolorektalen Neoplasien

Die Verteilung der Differenzierungsgrade aller erfassten malignen kolorektalen Neoplasien findet sich in Abbildung 16. Etwa zwei Drittel der Karzinome (n=343, 62,9%) wiesen eine mäßige Differenzierung (G2) auf. Nur wenige maligne Neoplasien (n=2, 0,4%) waren undifferenziert (G4). Bei 69 Tumoren (12,7%) ging aus dem histopathologischen Befund der genaue Differenzierungsgrad der malignen Neoplasie nicht hervor.

Ein relevanter Unterschied in der Tumordifferenzierung bei männlichen und weiblichen Patienten zeigte sich nicht.

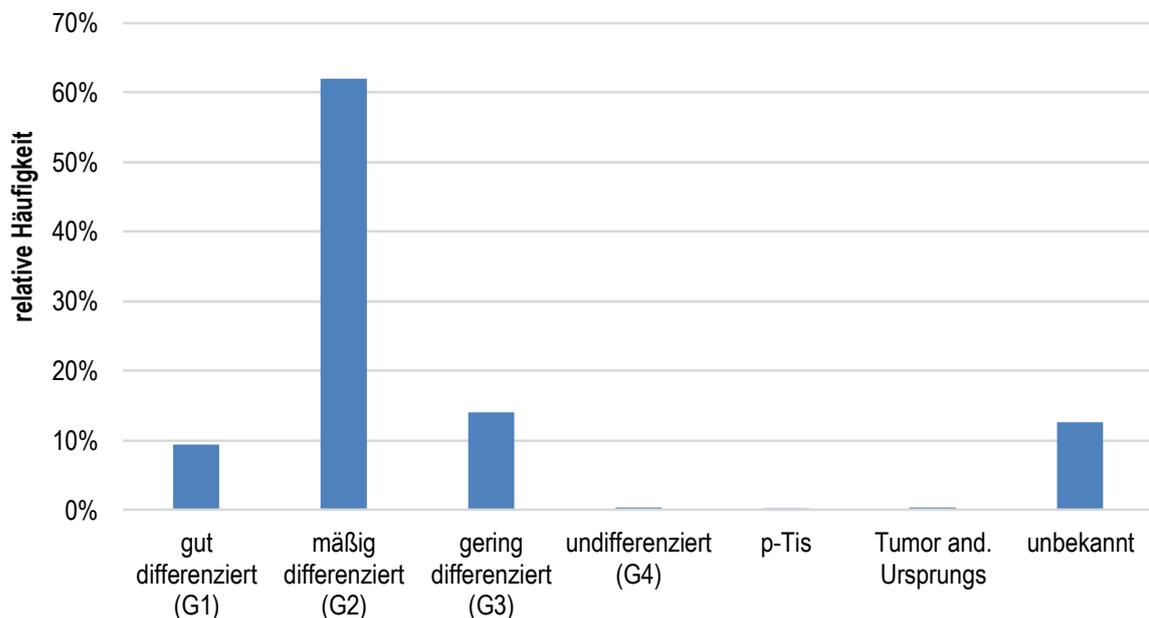


Abbildung 16: Differenzierung maligner kolorektaler Neoplasien

c) Zuordnung der malignen kolorektalen Neoplasien zu den UICC-Stadien

In Abbildung 17 ist die Verteilung der Tumorstadien nach UICC 2002 dargestellt. Zur besseren Übersicht wurden die Subklassen der UICC-Stadien II und III jeweils zusammengefasst. Ein genaues Tumorstadium nach UICC konnte bei 399 der 544 (73,3%) malignen kolorektalen Neoplasien ermittelt werden. Bezogen auf alle

kolorektalen Karzinome mit klar definiertem UICC-Stadium wurden mehr als die Hälfte (n=207 von 399; 51,9%) erst in einem fortgeschrittenen und mutmaßlich prognostisch schlechterem UICC-Stadium (III und IV) diagnostiziert. Im frühen und prognostisch günstigen Stadium 0 konnte bei 20,1% (n=80) und im Stadium I bei 13,0% (n=52) aller Karzinome bezogen auf die kolorektalen Adenokarzinome mit klar definiertem UICC-Stadium (n=399) eine Diagnose gestellt werden. Im Stadium UICC IIIB und IIIC wurden 86,9% aller Tumore des Stadium UICC III eingeordnet. Innerhalb des Stadiums UICC II wurden hingegen 83,3% der Karzinome als ein Stadium UICC IIA klassifiziert. Eine Eingruppierung in ein UICC-Stadium auf Grund fehlender Angaben zum TNM-Stadium war bei 123 von 544 Tumoren (22,6%) nicht möglich. Ein maligner Tumor im Kolon bzw. Rektum, der histologisch nicht als Adenokarzinom klassifiziert werden konnte, wurde bei 22 der 544 Tumore (4,0%) gefunden. Diese Tumore entsprachen histopathologisch Metastasen anderer Karzinome, Infiltrationen des Kolons durch ein Harnblasen- oder Zervixkarzinom, sowie Lymphomen und neuroendokrinen Tumoren.

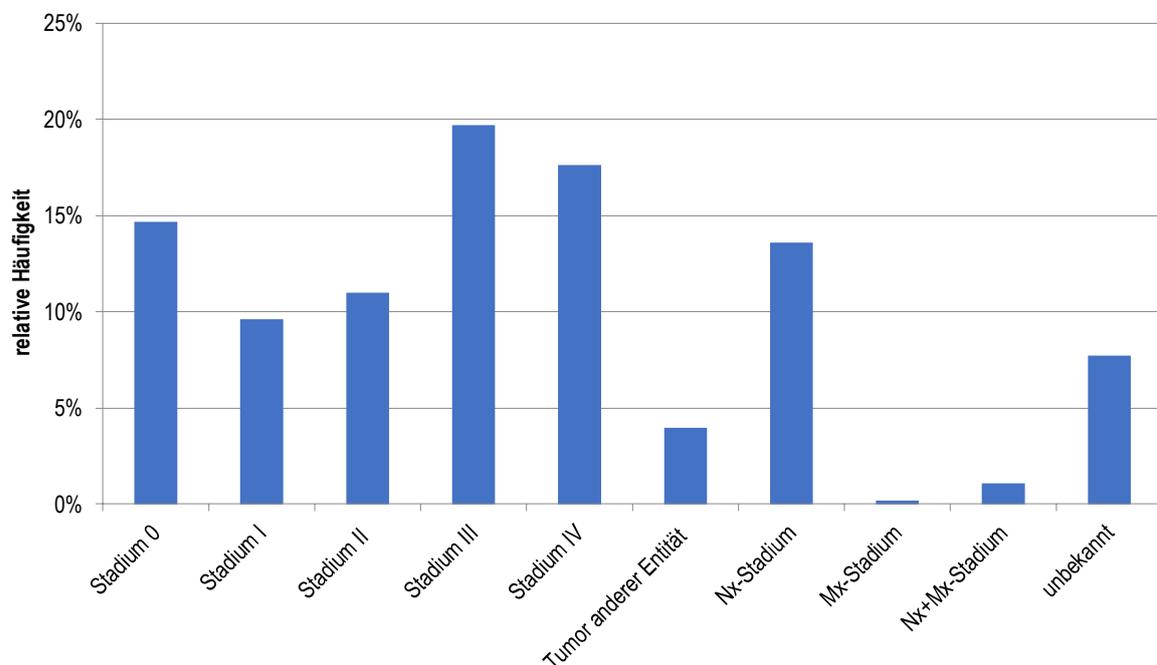


Abbildung 17: Verteilung maligner kolorektaler Neoplasien auf die UICC-Stadien nach UICC 2002

Die Verteilung der Karzinome in den beiden frühen Stadien UICC 0 und UICC I zeigte im Stadium 0 mehr kolorektale Karzinome bei männlichen Patienten (n=51, 18,0%) als bei weiblichen Patienten (n=29, 11,1%). Insgesamt wurden bei Frauen 23,0% und bei Männern 25,4% aller malignen kolorektalen Neoplasien im Stadium UICC 0 oder I in einer koloskopischen Untersuchung gefunden. In den höheren Stadien UICC III und IV gab es zwischen beiden Geschlechtern keine relevanten Unterschiede.

Bei männlichen Patienten wurden 5 der insgesamt 6 malignen Neoplasien gefunden, welche histopathologisch einem Lymphom oder einem neuroendokrinen Tumor entsprachen.

4.3.2 Operationsmethoden und Ergebnisse

a) *Operations- und Behandlungsmethoden*

Die Patienten, deren Daten hier präsentiert werden, wurden in der Klinik für Viszeralchirurgie am HELIOS Klinikum Aue operiert. Für die Analyse wurden die Operationsberichte sowie die dazugehörigen histopathologischen Befunde aus der Patientenarchivakte genutzt. Im untersuchten Zeitraum wurde die offen-chirurgische Prozedur bevorzugt. Die endoskopischen Resektionen wurden überwiegend bei kolorektalen Karzinomen im Stadium UICC 0 (Cis) durchgeführt.

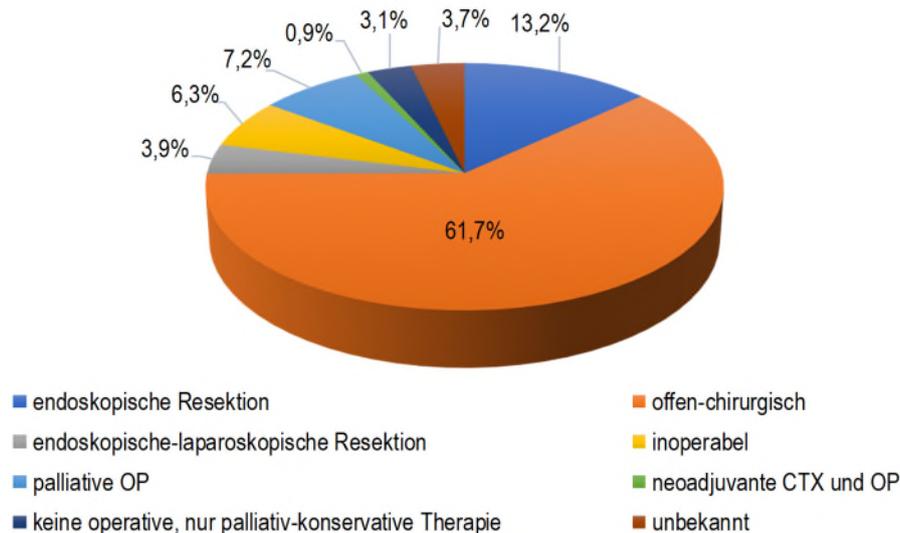


Abbildung 18: Angewandte Behandlungsmethoden bei malignen kolorektalen Neoplasien

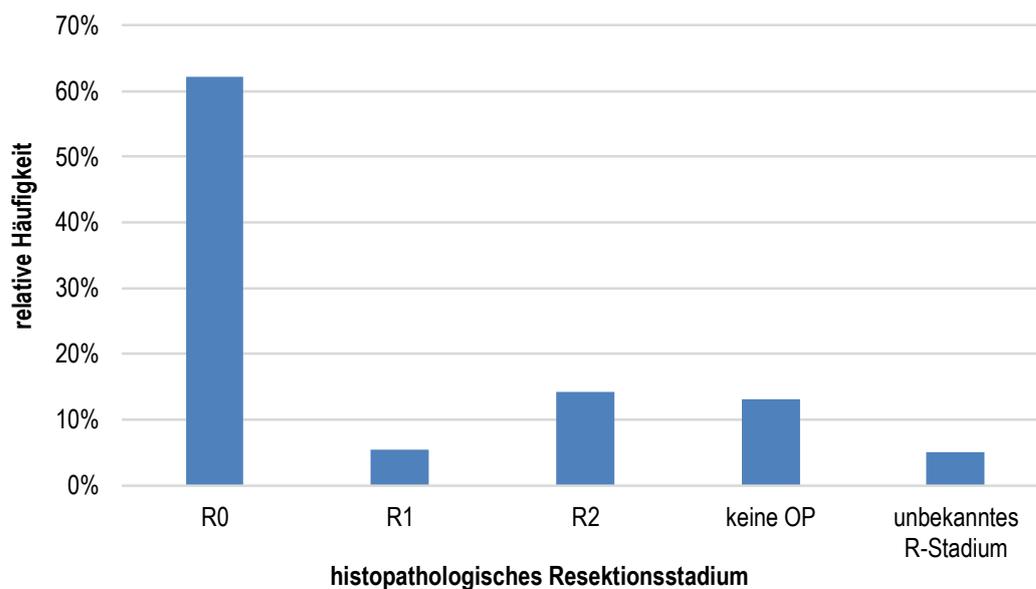
In Abbildung 18 sind die Operations- und Behandlungsmethoden zusammengefasst. Eine offen-chirurgische Behandlung wurde in 336 Fällen (61,7%) durchgeführt. Bei 3,9% aller malignen Tumore erfolgte eine endoskopisch-laparoskopische Operation. Bei 72 malignen kolorektalen Neoplasien (13,2%) wurde eine endoskopische Tumorresektion vorgenommen. Bei 5 Karzinomen (0,9%) erfolgte die Operation nach einer neoadjuvanten Chemotherapie. Eine primäre palliativ-konservative, nicht operative Therapie mit Chemotherapie bzw. APC-Therapie wurde bei 17 Patienten (3,1%) durchgeführt. Bei 6,3% der Karzinome (n=34) zeigte sich intraoperativ eine inoperable Tumorausdehnung. Die durchgeführte Operation wurde bei 39 Tumoren (7,2%) bereits präoperativ als palliative Operation mit Anlage eines protektiven Kolostomas oder einer Tumorkleinereinstufung eingestuft. Bei 20 Karzinomen (3,7%) ging aus den verwendeten Unterlagen nicht hervor, ob bzw. welche Operation stattgefunden hat. Insgesamt wurden 473 (86,9%) aller Karzinome operiert.

Frauen erhielten in 65,9% der Fälle eine offen-chirurgische Versorgung. Bei Männern war dies mit einem etwas geringeren prozentualen Anteil der Fall (58,0%). Bei Männern wurde häufiger eine endoskopische Resektion des Karzinoms als bei Frauen (13,8% gegenüber 9,6%) durchgeführt. Ein Grund könnte der etwas höhere Anteil an Kolonkarzinomen im UICC-Stadium 0 bei Männern sein. Kein relevanter Unterschied lässt sich bei den Ergebnissen von Männern und Frauen bezüglich des Anteils an malignen kolorektalen Tumoren

feststellen, die mit einer palliativen Operation (z.B. protektives Kolostoma, Tumorverkleinerung) versorgt wurden oder bei denen Inoperabilität bestand.

b) Ergebnisse der Operationen der malignen kolorektalen Neoplasien

In Abbildung 19 werden die erreichten Operationsergebnisse in Bezug auf die R-Klassifikation dargestellt. Insgesamt wurden 473 der 544 Karzinome einer Operation zugeführt. Bei 39 der 473 operativ versorgten Karzinome war bereits präoperativ eine ausschließlich palliative chirurgische Versorgung des Tumors vorgesehen. In 28 Fällen konnte aus den verwendeten Unterlagen keine R-Klassifikation ermittelt werden. Von den 445 Karzinomen mit beschriebener R-Klassifikation wurde in 338 Fällen eine R0-Resektion erreicht (76%). Eine R1-Resektion wurde bei 30 Karzinomen und eine R2-Resektion bei 77 Karzinomen vom Pathologen als histopathologisches Ergebnis beschrieben. Berücksichtigt man nur die Karzinome, die einer Operation zugeführt wurden (n=473), dann wurde eine R0-Resektion in 71,5%, eine R1-Resektion in 6,3% und eine R2-Resektion in 16,2% der Fälle erreicht. Werden nur die Operationen, die in kurativer Intention durchgeführt wurden (n=434), als Grundlage für die Verteilung der Ergebnisse der R-Stadien herangezogen, konnten histopathologisch bei 77,9% ein R0-Stadium erreicht werden.



R0 = kein Residualtumor, R1 = mikroskopischer Residualtumor, R2 = makroskopisch Tumor oder Metastasen belassen.

Abbildung 19: Ergebnisse der Operationen bei malignen kolorektalen Neoplasien

Die Auswertung der Operationsergebnisse getrennt nach männlichen und weiblichen Patienten ergab keine auffallenden Unterschiede. Die Kategorie R2-Resektion beinhaltet überwiegend Patienten mit Fernmetastasen oder Operation in palliativer Indikation (z.B. Anlage eines protektiven Kolostoma oder Tumormassenreduktion). Daher erklärt sich die relativ niedrigere Rate an primären R0-Resektionen und die erhöhte Rate an R2-Resektionen.

4.3.3 Überlebenszeitanalyse der Patienten mit kolorektalem Karzinom nach Kaplan-Meier

Bei 21 der 499 Patienten lag histopathologisch ein anderer Tumor als ein kolorektales Karzinom (z.B. Lymphom, neuroendokriner Tumor, Infiltrationen eines Harnblasen- oder Zervixkarzinoms, Metastasen, etc.) vor. In die Auswertung der nachfolgend dargestellten Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier konnten 478 Patienten einbezogen werden. Bei 369 Patienten konnte ein genau definiertes TNM- bzw. UICC-Stadium bestimmt werden. Dafür wurde bei synchronen Tumoren immer das höchste Tumorstadium zum Diagnosezeitpunkt für die Analyse herangezogen. Bei metachronen Tumoren wurde der erste Tumor im Studienzeitraum für die Kaplan-Meier Analyse benutzt. Es erfolgte sowohl eine Auswertung unter Berücksichtigung von Tod jeglicher Ursache als Endpunkt wie auch eine separate Auswertung für den Endpunkt tumorbedingter oder tumorassoziierter Tod. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes am 01.08.2009 starben 172 Patienten (36,0%) im Rahmen ihrer Tumorerkrankung und 45 weitere Patienten an nicht-tumorbedingten Ursachen. Insgesamt waren somit 217 der 478 Patienten (45,4%) bis zum 01.08.2009 verstorben. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 6,98 Jahre. Zensiert wurden 306 Patienten bei der Betrachtung von tumorbedingten und tumorassozierten Todesfällen bzw. 261 Patienten bei Berücksichtigung des Endpunktes Tod jeglicher Ursache. Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve der Patienten (n=478) über alle UICC-Tumorstadien für den Endpunkt tumorbedingter bzw. tumorassoziierter Tod wird in (Abbildung 20) dargestellt. Bei der Betrachtung des Endpunktes Tod jeglicher Ursache ergeben sich die in Abbildung 23 gezeigten Überlebenszeitkurven mit einer medianen stadienübergreifenden Überlebenszeit von 6,9 Jahren. Eine mediane Überlebenszeit konnte auf Grund des fehlenden Erreichens der 50% Grenze für tumorbedingten / tumorassozierten Tod nicht erhoben werden.

Tabelle 12: Kaplan-Meier Quantilen Schätzer für KRK, UICC 0-IV, tumorbedingter Tod

Perzentile	ÜLZ alle UICC	ÜLZ UICC nicht klassifiziert	UICC 0 und I	UICC II	UICC III	UICC IV
90	0,14	0,09	5,45	0,3	0,38	0,06
75	1,45	0,54	-	1,45	1,95	0,18
60	5,72	3,74	-	6,27	4,71	0,55
50	-	7,72	-	-	-	1,19
25	-	-	-	-	-	2,31

ÜLZ = Überlebenszeit in Jahren

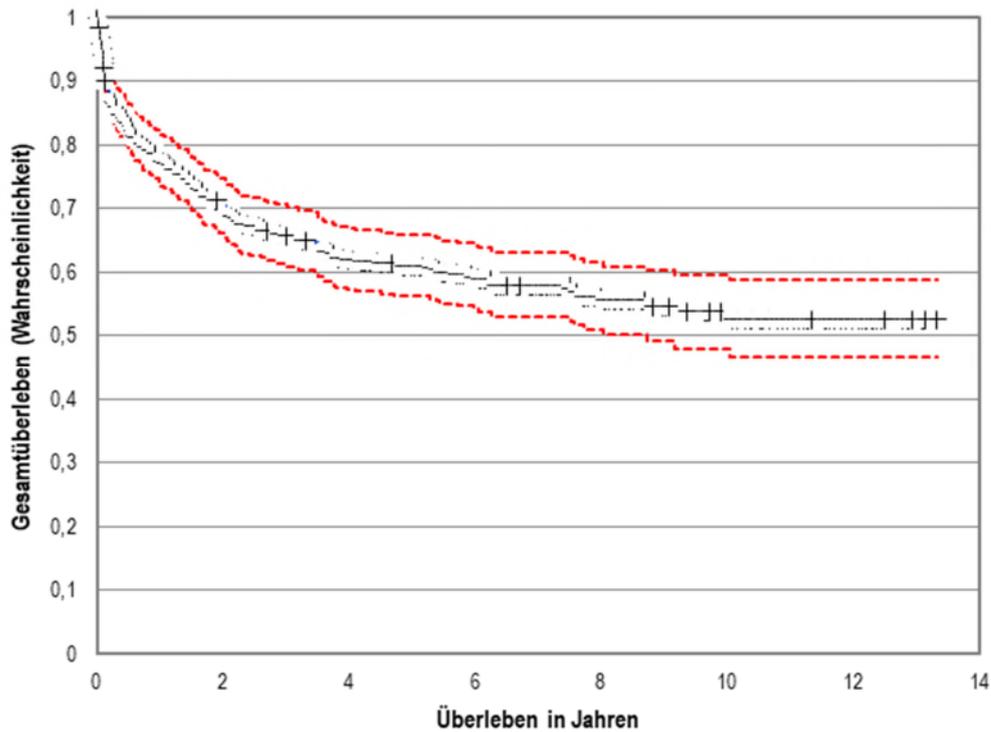


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve KRC, UICC 0-IV, tumorbedingter Tod

Tabelle 13: Kaplan-Meier Quantilen Schätzer für KRC, UICC 0-IV, Tod jeder Ursache

Perzentile	ÜLZ alle UICC	ÜLZ UICC nicht klassifiziert	UICC 0 und I	UICC II	UICC III	UICC IV
90	0,13	0,07	1,22	0,14	0,38	0,06
75	1,16	0,46	7,56	1,31	1,95	0,18
60	3,58	2,14	-	3,52	4,51	0,55
50	6,92	5,38	-	6,27	8,3	1,19
25	-	-	-	-	-	2,31

ÜLZ = Überlebenszeit in Jahren

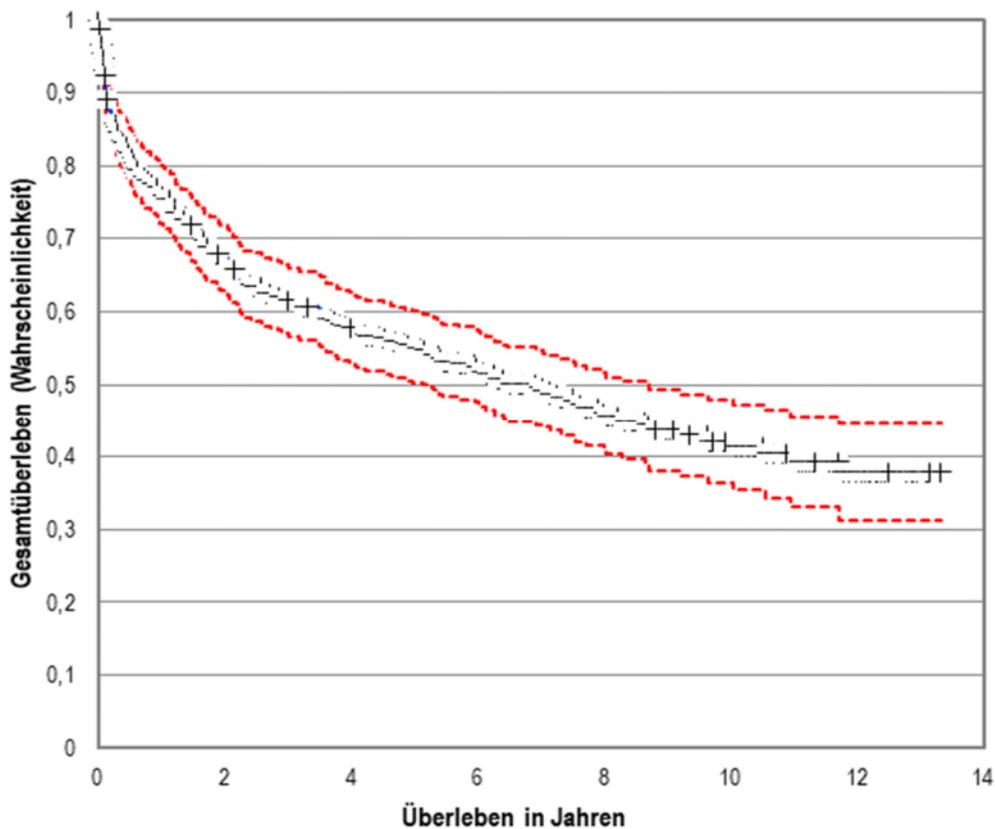


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve KHK, UICC 0-IV, Tod jeder Ursache

Während im Stadium UICC 0 / I (dunkelblau, n=114) das Überleben als sehr gut einzuschätzen ist (75% überleben 7,6 Jahre), sinkt die Zeit, die 75% der Patienten überleben, in den Stadien UICC II (orange, n=58) und UICC III (gelb, n=104) auf 1,3 bzw. 2,0 Jahre. Bei Auftreten von Fernmetastasen (UICC Stadium IV, hellblau, n=93) wird die Prognose erheblich schlechter. Hier beträgt die mediane Überlebenszeit 1,2 Jahre. Das 75 bzw. 60% Perzentil wird bereits nach 0,2 bzw. 0,6 Jahren erreicht. Patienten mit nicht exakt definiertem UICC-Stadium wiesen eine mediane Überlebenszeit von 5,38 Jahren für den Endpunkt Tod jeglicher Ursache auf. Relevante Unterschiede bei der Betrachtung der verschiedenen Endpunkte (tumorbedingter Tod bzw. Tod jeder Ursache) betreffen vor allem die Stadien UICC 0 und I. Es ist festzustellen, dass Patienten in diesem Stadium oft nicht tumorbedingt, sondern aus anderer Ursache verstorben sind.

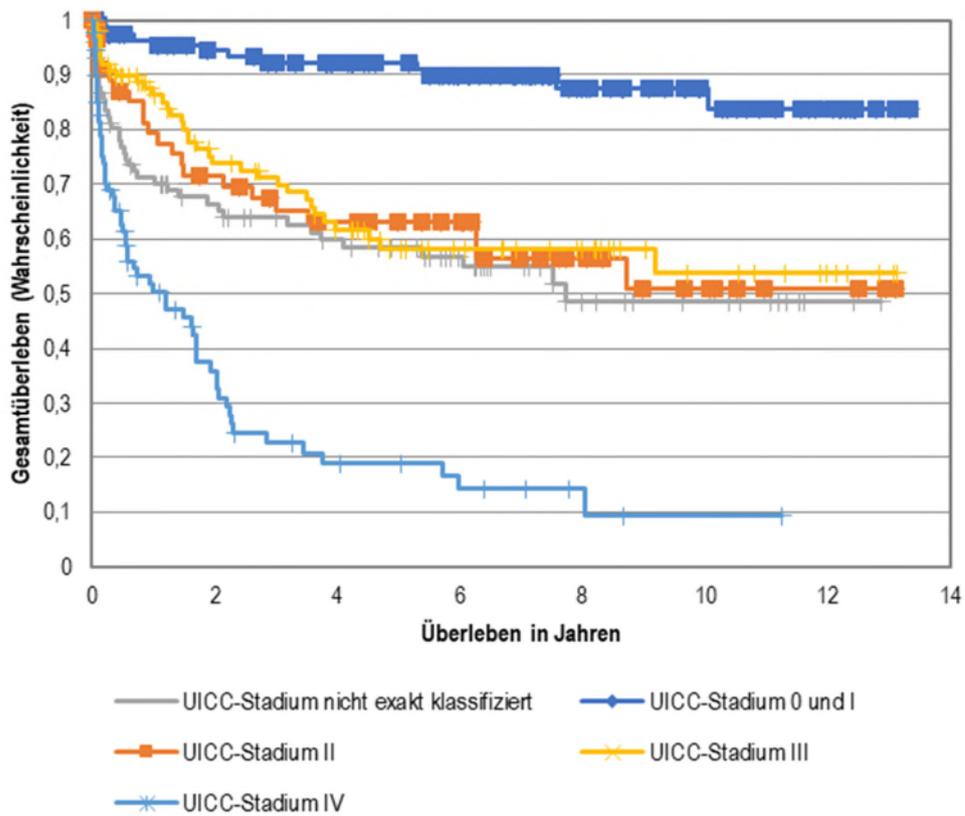


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse KRK, tumorbedingter Tod

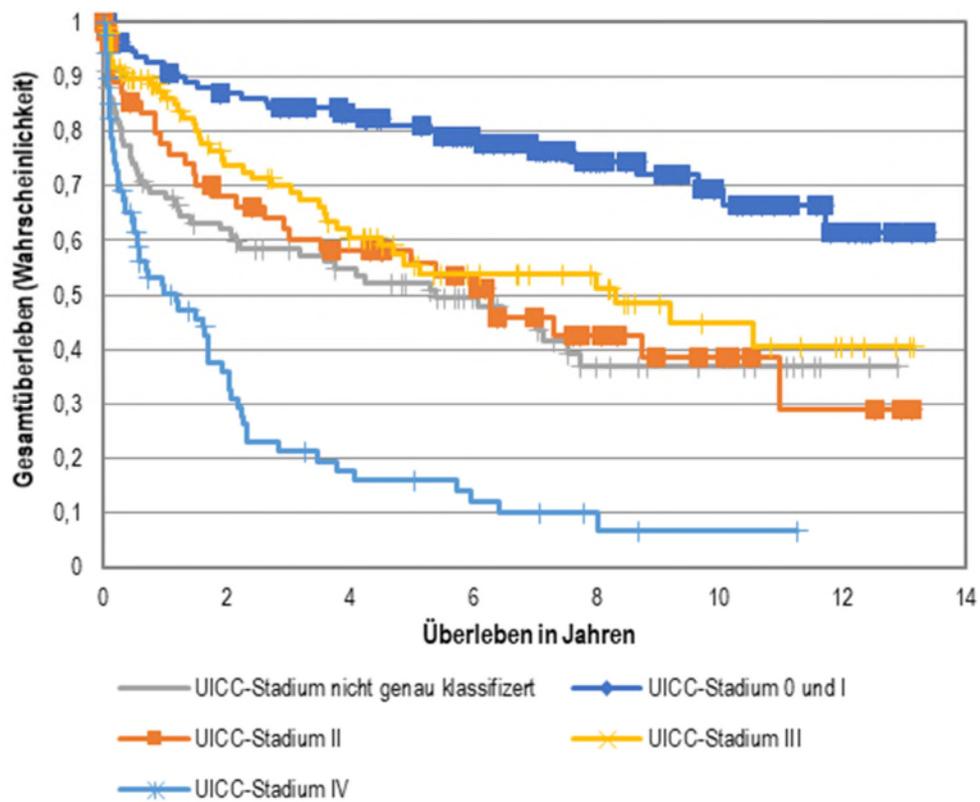


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse für KRK, Tod jeglicher Ursache

Die UICC-Stadien II und III unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Überlebenszeitanalyse im Logrank-Test nicht signifikant ($p=0,768$ für den Endpunkt Tod im Rahmen der Tumorerkrankung und $p=0,362$ für Tod jeglicher Ursache). Die Überlebenszeiten der übrigen UICC-Stadien unterscheiden sich jeweils für beide ausgewerteten Endpunkte (tumorbedingter / tumorassoziierter Tod bzw. Tod jeglicher Ursache) auch nach Bonferroni korrigiertem Signifikanzniveau α bei 3 Vergleichen von 0,0167 signifikant voneinander. Die nachfolgenden beiden Tabellen zeigen die Ergebnisse der Testung auf Unterschiede hinsichtlich der Überlebenszeiten. Tabelle 14 stellt die Ergebnisse des Logrank-Tests (Mantel-Cox) dar und beschreibt, ob sich die Stadien nach UICC bezüglich des Überlebens überhaupt signifikant voneinander unterscheiden, während Tabelle 15 die Ergebnisse des Logrank-Tests auf Gleichheit zwischen den jeweils benachbarten Stadien darstellt.

Unterschiede in den Überlebenszeiten zwischen den UICC-Stadien

Tabelle 14: Test auf Gleichheit der Überlebensverteilung für alle 4 Stadien (3 Freiheitsgrade, $df=3$)

Test	Tod im Rahmen der Tumorerkrankung		Tod jeglicher Ursache	
	Beobachteter Wert (Chi-Quadrat)	p-Wert (Signifikanz)	Beobachteter Wert (Chi-Quadrat)	p-Wert (Signifikanz)
Logrank (Mantel-Cox)	134,686	<0,001	115,461	<0,001

Tabelle 15: Test auf Gleichheit zwischen benachbarten UICC-Stadien (Bonferroni-Korrektur $\alpha=0,0167$)

UICC-Stadium	Tod im Rahmen der Tumorerkrankung		Tod jeglicher Ursache	
	Beobachteter Wert (Chi-Quadrat)	p-Wert (Signifikanz)	Beobachteter Wert (Chi-Quadrat)	p-Wert (Signifikanz)
UICC 0 + I gegen UICC II	21,890	<0,001	16,141	<0,001
UICC II gegen UICC III	0,087	0,768	0,831	0,362
UICC III gegen UICC IV	43,859	<0,001	45,480	<0,001

5 Diskussion und Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung aller 10.771 Koloskopien, die im Zeitraum vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2005 am HELIOS Klinikum Aue durchgeführt wurden, werden mit bereits publizierten Studien verglichen. Es werden nachfolgend die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit dargestellt. Die sich aus ihnen ergebenden Konsequenzen für die koloskopische Diagnostik werden unter Einbeziehung weiterer Literatur diskutiert. Weiterhin werden Problemfelder bei der bisherigen koloskopischen Diagnostik im retrospektiv ausgewerteten 10-Jahreszeitraum aufgezeigt und es werden Lösungsvorschläge für die Zukunft zur Verbesserung der Qualität der medizinischen Versorgung von Patienten während und nach erfolgter Koloskopie unterbreitet. Hierzu zählen z.B. die Ermöglichung einer vollständigeren und überregional vergleichbaren Erfassung von Komplikationen während und nach erfolgten Koloskopien und die Verbesserung der Nachbetreuung von Patienten mit kolorektalem Karzinom sowie die klar dokumentierte Entscheidungsfindung über die weitere Diagnostik und Therapie bei neu-diagnostiziertem kolorektalen Karzinom.

Das mittlere Alter bei Männern lag zum Zeitpunkt der Koloskopie in der vorliegenden Arbeit bei 61,4 Jahren. Frauen waren mit 63,0 Jahren zum Zeitpunkt der Koloskopie ca. 1,5 Jahre älter. Im Alter zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr erfolgten 53,5% aller Koloskopien bei Männern und Frauen. Bei genauer Analyse der Verteilung in den verschiedenen Altersgruppen erfolgte bei männlichen Patienten die Mehrzahl der Untersuchungen bereits in der 6. Lebensdekade. Die Mehrheit der Untersuchungen bei Frauen fand erst zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr statt. Gründe dafür könnten zum einen die bei Frauen vom Gynäkologen mit absolvierten Vorsorgeuntersuchungen mit FOBT sein. Zum anderen treten Adenome und kolorektale Karzinome bei Frauen statistisch später auf (Ferlitsch et al., 2011). Ein kolorektales Karzinom wurde bei Frauen in der hier vorliegenden Untersuchung ca. 5 Jahre später als bei Männern diagnostiziert. Dabei gab es in der Häufigkeit der kolorektalen Karzinome in den einzelnen Stadien, vor allem in den höheren Stadien UICC III und IV, kaum Unterschiede. Lediglich bei Männern konnte mit 18,0% im Gegensatz zu Frauen mit 11,1% ein Kolonkarzinom bereits im Stadium UICC 0 diagnostiziert werden, wohingegen bei Frauen im Stadium UICC I mit 11,9% (Männer 7,4%) häufiger ein kolorektales Karzinom erstdiagnostiziert wurde. In der Literatur werden verschiedene Gründe für das spätere Auftreten von Adenomen und Karzinomen bei Frauen diskutiert. Insgesamt werden als Risikofaktoren für ein kolorektales Karzinom unter anderen das männliche Geschlecht, Nikotin- und Alkoholkonsum (Liang et al., 2009, Fedirko et al., 2011), Adipositas (Ma et al., 2013) und hoher Konsum von rotem Fleisch genannt (Aune et al., 2013). Im Allgemeinen achten Frauen mehr auf eine ausgewogene Ernährung und ihr Körpergewicht, nehmen häufiger Vorsorgeuntersuchungen in Anspruch und haben einen geringeren Alkohol- und Nikotinkonsum. Da in dieser Arbeit vor allem diagnostische Koloskopien ausgewertet wurden, könnten diese Faktoren das höhere mittlere Alter bei den Untersuchungen und bei der Diagnose von kolorektalen Malignomen bei Frauen erklären.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine zunehmende Häufigkeit von Adenomen und Karzinomen mit steigendem Lebensalter. Dennoch konnten auch bei jüngeren Patienten maligne oder prä-maligne Läsionen

festgestellt werden. Bezogen auf die Anzahl der Koloskopien vor dem 50. Lebensjahr (n=2.266) war dies in 209 Koloskopien (9,2%) der Fall. Betrachtet man isoliert die Altersklasse der 40-50-Jährigen, so war bei 161 von 1.137 Koloskopien (14,2%) ein Adenom oder Karzinom nachweisbar. Insbesondere bei jüngeren Teilnehmern erfolgten viele Koloskopien aus symptomatischer Indikation, aufgrund einer positiven Familienanamnese oder bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (CED) oder Reizdarmsyndrom. Somit könnte es, verglichen mit der überwiegend asymptomatischen Allgemeinbevölkerung, zu einer Überschätzung der Häufigkeit im Auftreten von malignen und prämaligen kolorektalen Läsionen gekommen sein. Andere Untersuchungen wie z.B. Koo et al. (2017) konnten bei asymptomatischen Screeningpatienten vor dem 50. Lebensjahr Adenome, fortgeschrittene Adenome und kolorektale Karzinome mit einer Häufigkeit von 8,3%, 1,0% bzw. 0,2% nachweisen. Zuletzt deuteten Ergebnisse auf eine Zunahme von jüngeren Patienten (<45. Lebensjahr) mit kolorektalem Karzinom hin (Siegel et al., 2017).

Bei 3.106 der 10.771 ausgewerteten koloskopischen Untersuchungen wurden histopathologische Befunde mit Nachweis von Adenomen, Karzinomen, hyperplastischen Polypen, benignen Tumoren oder Kombinationen der einzelnen Entitäten gefunden (28,8%). Adenome und / oder Karzinome lagen bei 2.644 Koloskopien vor (24,5%). Bei 20,9% (n=2.248) wurden ausschließlich Adenome ohne zusätzlichem Karzinomnachweis in einer koloskopischen Untersuchung gefunden. In der Literatur wird die Anzahl an Untersuchungen bezogen auf einen Untersucher, bei denen mindestens ein Adenom gefunden wurde, als Adenom-Detektions-Rate (ADR) bezeichnet. Sie gilt als ein zentrales Qualitätskriterium bei der Früherkennungskoloskopie und ist entgegengesetzt assoziiert mit dem Risiko für die Entwicklung eines Intervallkarzinoms und mit der Mortalität des kolorektalen Karzinoms (Corley et al., 2014). Dabei zeigte sich bei den im Rahmen des deutschen Koloskopie-Screeningprogramms erhobenen Daten zwischen 2003 und 2012 ein Anstieg der ADR von 21,6% auf 32,7% bei männlichen Teilnehmern am Koloskopie-Screening und von 13,3% auf 20,9% bei weiblichen Teilnehmerinnen am Koloskopiescreening. Das zunehmende Erkennen von kleinen Adenomen $\leq 0,5\text{cm}$ wurde dabei als ein zentraler Grund für den Anstieg der ADR genannt (Brenner et al., 2015b). Ein so deutlicher Anstieg der ADR könnte u.a. mit der Verbesserung der Untersuchungsinstrumente im Sinne der Weiterentwicklung der Visualisierbarkeit kleiner Adenome in Zusammenhang stehen. Eine ADR von >30% bei Männern und >20% bei Frauen wird als Qualitätskriterium für Früherkennungskoloskopien in den USA gefordert (Steinwachs et al., 2010). Aus den in dieser Arbeit ausgewerteten Daten aus dem Zeitraum von 1996 bis 2005 ergab sich mit 20,9% eine etwas geringere Rate. Allerdings wurde dabei keine untersucherbezogene oder geschlechterbezogene Auswertung vorgenommen. Da die Untersucher nicht einzeln erfasst wurden, stellt die in dieser Arbeit erhobene ADR einen Mittelwert der ADR aller in der Endoskopie des HELIOS Klinikum Aue tätigen Untersucher über den gesamten Zeitraum der Auswertung und bei vorwiegend symptomatischen Patienten dar. Außerdem liegt der größte Teil der hier ausgewerteten Koloskopien (1996-2005) vor dem analysierten Zeitraum aus der Arbeit von Brenner et al. (2015b). Werden die Ergebnisse in Hinblick auf die 2003 erzielte ADR von Brenner et al. (2015b) mit der ADR dieser Arbeit verglichen, so liegt die ADR mit durchschnittlich 20,9% sogar über dem Wert aus dem deutschen Koloskopie-Früherkennungsprogramm. Weiterhin beinhaltet der Wert

20,9% nur die Koloskopien, bei denen ausschließlich Adenome (n=2.248) gefunden wurden. Bezieht man weitere Neoplasien wie maligne und benigne Tumore mit ein, so ergeben sich Detektionsraten von 24,5% bzw. 28,8%. Ein möglicher Grund könnte sein, dass die Koloskopien in der Endoskopie des HELIOS Klinikum Aue aus dem untersuchten Zeitraum fast ausschließlich von Fachärzten mit mehrjähriger Erfahrung durchgeführt wurden. Zusätzlich erfolgten im Zeitraum der vorliegenden Arbeit bei unserem Patientengut vorwiegend Koloskopien aus symptomatischer Indikation im Rahmen eines stationären Aufenthaltes und nicht als Vorsorgekoloskopie. Eine genaue quantitative Auswertung der Indikationen, ob die Untersuchung eine diagnostische oder präventive Indikation hatte, konnte nicht erfolgen, da die Vorsorgekoloskopie erst seit Oktober 2002 Teil des gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramms ist. In 4% der Untersuchungen wurden isoliert hyperplastische Polypen gefunden. Zusammenfassend konnten folglich in 28,8% aller durchgeführten Koloskopien mindestens eine der drei Entitäten Adenom, Karzinom bzw. hyperplastische Polypen gefunden werden. Es zeigt sich eine weitgehende Übereinstimmung mit den Daten von Mansmann et al. (2008). Bei dem Vergleich der Daten ist jedoch zu berücksichtigen, dass es sich bei den ausgewerteten Untersuchungen vor allem um diagnostische Koloskopien handelt, die auf Grund von Symptomen und Beschwerden des Patienten erfolgten. Es kann vermutet werden, dass in Koloskopien bei Patienten mit Beschwerden häufiger Polypen oder Karzinome gefunden werden, als bei asymptomatischen Patienten im Rahmen einer Vorsorgekoloskopie.

Eine ähnliche Studie wie die hier vorgestellte Arbeit wurde von Rabast et al. (2003) publiziert. Retrospektiv wurden 8.972 Koloskopien ausgewertet. Bei 2.460 Untersuchungen konnten Polypen nachgewiesen (27,4%) und insgesamt 4.653 Polypen abgetragen werden. Dabei lagen 71% der Polypen rektosigmoidal und 18% proximal der linken Flexur. Bei 36% aller Polypen konnten Rabast et al. (2003) hochgradige Atypien nachweisen. Weitere Studien, die sich mit der Häufigkeit spezifischer Pathologien im Rahmen koloskopischer Untersuchungen beschäftigten, sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit bisherigen, in anderen Regionen und zu etwa der gleichen Zeit erhobenen Häufigkeiten, weitgehend überein. Es ist zu beachten, dass es sich in der vorliegenden Arbeit um eine Auswertung von Fallhäufigkeiten bezogen auf die koloskopischen Untersuchungen und nicht um Patientenhäufigkeiten handelt. Patienten mit nachgewiesenen Adenomen oder Karzinomen des Kolons haben aufgrund der beschriebenen Entstehungswege ein erhöhtes Risiko, in der Folge erneut neoplastische Läsionen zu entwickeln und haben daher häufiger notwendige Folgekoloskopien. Durch die Fallhäufigkeiten besteht eine Tendenz zur Überschätzung bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von kolorektalen Neoplasien.

Tabelle 16: Häufigkeiten von Adenomen und Karzinomen in verschiedenen Koloskopiestudien

Studie	Anzahl	Anteil Männer	Adenome / Karzinome	fortgeschrittene Neoplasie	isoliert proximal fortgeschrittene Neoplasie
Liebermann et al., 2000	3.121	97%	37,5%	10,5%	2,7%
Imperiale et al., 2000	1.994	57%	-	5,6%	1,5%
Betes et al., 2003	2.210	75%	27,9%	7%	1,7%
Schoenfeld et al., 2005	1.463	0%	20,4%	4,9%	3,2%
Regula et al., 2006	43.042	36%	14,9%	5,9%	-
vorliegende Studie	10.771	49,4%	24,5%	-	6,5% *

*Dabei handelt es sich um Koloskopien mit isoliert Adenomen sowie fortgeschrittenen Adenomen bzw. Karzinomen proximal der linken Flexur (keine Unterscheidung zwischen Adenomen und fortgeschritten Adenomen).

In 78,4% (n=8.440) aller 10.771 Koloskopien konnte eine hohe Koloskopie bis zum Caecum durchgeführt werden. Bei 11,8% (n=1.271) war eine hohe Koloskopie aufgrund einer speziellen Fragestellung nicht angestrebt. Ein vorzeitiger Abbruch erfolgte in 9,8% (n=1.056) der Koloskopien. Betrachtet man nur die Koloskopien, bei denen eine hohe Koloskopie angestrebt wurde (n=9.500), so wurde diese in 88,8% erreicht. Im Vergleich dazu lag in einer britischen Studie von Bowles et al. (2004) die Rate der Koloskopien, bei der das Caecum als intubiert beschrieben wurde, bei 76,9%. Zusätzlich wurde eine Darstellung oder Intubation der Ileocaecalklappe dabei in 56,9% der Koloskopien beschrieben. Somit lag die Rate hoher Koloskopien bei unserem Patientengut im untersuchten Zeitraum in einem zu der Studie von Bowles et al. (2004) ähnlichen, tendenziell eher höheren Bereich. Eine hohe Koloskopie mindestens bis zum Caecum ist eine wichtige Voraussetzung zur Reduktion der Häufigkeit übersehener Polypen. Aktuelle Leitlinien fordern eine hohe Koloskopie als Ziel in 90% aller Koloskopien und in 95% der Früherkennungskoloskopien (Rex et al., 2015). Eine hohe Koloskopie ist vor allem für die Reduktion von proximalen Intervallkarzinomen von entscheidender Bedeutung. Bei Endoskopikern, die in mindestens 95% ihrer Koloskopien das Caecum erreichten, lag die Rate von proximalen postendoskopischen Intervalltumoren 30% unterhalb derer von Kollegen mit einer Rate von unter 80% hoher Koloskopien (Baxter et al., 2011).

Ein vorzeitiger Abbruch der Koloskopie erfolgte insgesamt bei 9,8% (n=1.056). Als Ursachen für einen vorzeitigen Abbruch der Koloskopie nennen Bowles et al. (2004) Schmerzangaben des Patienten (34,7%) bei der Untersuchung, Verwachsungen und Schlingenbildung (29,7%) sowie eine schlechte Darmvorbereitung (19,6%). Die Auswertung der Gründe für den vorzeitigen Abbruch einer Koloskopie in der vorliegenden Arbeit ergab, dass in 41,1% der Abbruch wegen erheblicher Restverschmutzung des Darmes erfolgte. In 23,6% war ein Abbruch wegen Perforationsgefahr bei Verwachsungen bzw. Schlingenbildung dokumentiert. Bei 25,7%

der Koloskopien mit vorzeitigem Abbruch lag eine unpassierbare Stenose vor und in 9,7% der Fälle führten starke Schmerzen oder abdominale Krämpfe des Patienten zur vorzeitigen Beendigung der koloskopischen Untersuchung. Die Hauptgründe für den vorzeitigen Abbruch in der vorliegenden Arbeit sind übereinstimmend mit den Aussagen von Bowles et al. (2004). Die Rate von hohen Koloskopien ist vor dem Hintergrund möglicher übersehener Polypen oder Karzinome weiter zu verbessern. Die Häufigkeit einer unzureichenden Darmvorbereitung korreliert invers mit der Dauer der Untersuchung, der Zeit bis zum Erreichen des Caecums aber auch mit der ADR (Jang et al., 2014). Für die Darmvorbereitung sind verschiedene Methoden und Protokolle etabliert. So kann z.B. die gesamte Dosis der Darmspüllösung am Vortag bzw. $\frac{3}{4}$ am Vortag und $\frac{1}{4}$ am Untersuchungstag zugeführt werden. Die Effektivität wurde von Papanikolaou et al. (2015) untersucht. Dabei war die Beurteilbarkeit der Schleimhaut mit nachfolgend einer erhöhte ADR nach der geteilten Vorbereitung signifikant besser. Es wurden vor allem kleine Polypen zusätzlich detektiert. Dies betraf die linksseitig gelegenen Polypen ebenso wie die rechtsseitigen. Die ausführliche Aufklärung des Patienten über die Wichtigkeit einer adäquaten Vorbereitung aber auch die individuelle Anpassung des Vorbereitungsschemas je nach Komorbiditäten und Alter des Patienten spielen für die Erhebung eines exakten Befundes eine wichtige Rolle (Parra-Blanco et al., 2014). Weiterhin kann durch eine adäquate Analgosedierung gemäß der Leitlinie zur Sedierung in der Endoskopie (Riphaus et al., 2016) der Patientenkomfort und die Toleranz zur Durchführung einer hohen Koloskopie möglicherweise verbessert werden. Eine Sedierung durch Propofol war in einer Studie von Schramm et al. (2015) der einzige prozedurenabhängige Modifikationsfaktor, der eine signifikant höhere Polypendetektionsrate zur Folge hatte.

Im Rahmen der in dieser Arbeit analysierten 10.771 Koloskopien wurde eine Aufarbeitung der unmittelbaren peri- und postprozeduralen Komplikationen vorgenommen. Bei 40 Koloskopien (0,37%) trat eine Blutung auf, die mittels Clipapplikation oder Adrenalinunterspritzung versorgt werden musste. Die übrigen Komplikationen waren ein epileptischer Krampfanfall sowie Analfissuren mit konsekutiver Blutung im Rahmen der Manipulation im Analbereich durch das Endoskop. Es traten 8 Blutungen bei Polypektomien eines einfachen Adenoms, 24 Blutungen bei einer Polypektomie eines fortgeschrittenen Adenoms und eine Blutung bei der Abtragung eines hyperplastischen Polypen auf. Es konnten noch 20 weitere koloskopische Untersuchungen (0,2%) ermittelt werden, bei denen 15 Tage zuvor bereits eine Koloskopie stattgefunden hatte. Dabei waren bei 10 Koloskopien ein einfaches Adenom und bei 5 Koloskopien ein fortgeschrittenes Adenom abgetragen worden. Bei 5 Koloskopien wurde in den zurückliegenden 15 Tagen ein Karzinom biopsiert. Bei 9 weiteren Koloskopien war eine Blutungskomplikation bereits in der bis 15 Tage vorherigen Koloskopie angegeben und somit in der primären Komplikationsgruppe (n=44) erfasst. Somit ergibt sich eine Gesamtzahl für Komplikationen von 64 bei 10.771 Koloskopien (0,6%). Davon waren 60 Blutungskomplikationen, die eine weitere therapeutische Versorgung bedingten. Perforationen oder Komplikationen, die eine operative Versorgung durch einen Chirurgen nötig machten, konnten aus den verwendeten Daten nicht festgestellt werden. Auch kardiovaskuläre oder kardiopulmonale Zwischenfälle fanden sich nicht. Die Ergebnisse aus anderen Studien zu Komplikationen unterschieden sich bezüglich der Häufigkeit von Blutungen zum Teil deutlich. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden,

dass zum einen die meisten Studien prospektiv angelegt waren, der Zeitraum der Nachbeobachtung von nur direkt nach der Koloskopie bis zu 30 Tagen stark variierte und nicht zuletzt auch das Patientenkontinuum sich in Lebensalter und Indikation der Untersuchung unterschieden. In der prospektiv angelegten Arbeit von Regula et al. (2006) lag die Blutungskomplikationsrate bis zu 30 Tage nach einer Früherkennungskoloskopie bei nur 0,03%. Es wurden aber ausschließlich asymptomatische Patienten zwischen 40 und 66 Jahren untersucht. Dem gegenüber beschreiben Crispin et al. (2009) eine Blutungskomplikationsrate von 0,22% in einem Beobachtungszeitraum, der nicht über die Zeit des Aufenthaltes in der Endoskopie hinausgeht. In der prospektiv angelegten Studie von Crispin et al. (2009) wurden alle in Bayern 2006 koloskopierten Personen in die Auswertung bezüglich Komplikationen aufgenommen. Die Komplikationsrate für Blutungen periinterventionell in der Untersuchung am HELIOS Klinikum Aue liegt mit 0,37% etwas höher als bei Crispin et al. (2009) mit 0,22%. Andererseits wurden bei unserem Patientengut jedoch keine Perforationen (Crispin et al.: 0,03%) oder kardiorespiratorische Komplikationen (Crispin et al.: 0,06%) verzeichnet. In einer retrospektiven Arbeit (Rutter et al., 2012) mit einer Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen, welche einen ähnlichen Zeitraum (1994-2009) wie die hier vorgestellte Studie umfasst, wurden mit 0,27% für Blutungen gegenüber 0,6% (<15 Tage) ebenfalls geringere Blutungsraten ausgewiesen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass Rutter et al. (2012) nur Vorsorgepatienten und Kontrollkoloskopien in ihrer Auswertung berücksichtigten. Die Unterschiede in den Ergebnissen der verschiedenen Arbeiten können sicherlich zum einen durch die verschiedenen Studiendesigns mit ihren verschiedenen langen Nachbeobachtungszeiträumen aber auch durch den überwiegenden Einschluss von asymptomatischen Teilnehmern (Früherkennungskoloskopien) erklärt werden. Es fehlt eine exakte und einheitliche Definition und auch Dokumentation, wann, wie und ob z.B. eine Blutung nach Biopsie oder Polypektomie als Blutungskomplikation zu erfassen ist. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Blutung, welche mittels lokaler Adrenalininjektion oder Clipapplikation versorgt werden musste, als Komplikation gewertet. Eine periinterventionelle Risiko- und Komplikationscheckliste war zum analysierten Zeitraum für die von uns ausgewerteten Koloskopien nicht etabliert. Es bleibt offen, in wieweit alle Komplikationen in dieser retrospektiven Arbeit aus den verwendeten Krankenblattdokumentationen erfasst wurden. Zum einen existierte am HELIOS Klinikum Aue wie auch in der Literatur keine exakte Definition, ab wann eine Blutung eine Komplikation darstellt. Zum anderen sind auch hier nur die Blutungskomplikationen erfasst, die direkt periinterventionell in der Endoskopie auftraten oder in den nächsten 15 Tagen wegen einer Komplikation eine Folgekoloskopie am HELIOS Klinikum Aue erforderlich machten. Blutungskomplikationen bei Patienten, die innerhalb von 15 Tagen nach Koloskopie auftraten und bei denen die Patienten einen ambulanten Arzt aufsuchten, stationär in einem anderen Krankenhaus aufgenommen wurden oder während ihres stationären Aufenthaltes am HELIOS Klinikum Aue keine erneute koloskopische Untersuchung erhielten, konnten auf Grund der verwendeten Dokumente nicht identifiziert und somit auch nicht in die Auswertung eingeschlossen werden. Die während des Auswertungszeitraumes übliche Befundniederschrift in einem frei verfassten Text stellte für den Untersucher eine große Variabilität für die Dokumentation dar. Uneinigkeit über die Definition einer durch eine Koloskopie verursachte Komplikation scheint es auch zwischen Arzt und Patient zu geben. Zwink et al. (2017) zeigten dies in ihrer

Studie zu Komplikationen bei Früherkennungskoloskopien im Saarland. Nur ein geringer Anteil der vom Patienten berichteten Komplikationen konnten bei Rückfrage vom behandelnden Arzt auch bestätigt werden. Andererseits werden vom behandelnden Arzt Blutungskomplikationen berichtet, von denen der betroffene Patient keine Kenntnis hatte (Zwink et al., 2017). Treten Komplikationen, insbesondere Blutungen oder Perforationen, im Rahmen einer Koloskopie auf, so besteht meist ein Zusammenhang mit Biopsien und Polypektomien. Dabei scheinen auch das Alter des Patienten und die damit zunehmenden Komorbiditäten, das Geschlecht, die Größe der biopsierten bzw. abgetragenen Läsion, sowie die Indikation der Koloskopie eine entscheidende Rolle zu spielen (Crispin et al., 2009, Rutter et al., 2012, Zwink et al., 2017). In der vorliegenden Arbeit traten im Rahmen der erstmalig während des Auswertungszeitraumes durchgeführten Koloskopie 29 der 40 als Blutungskomplikationen ausgewiesenen Zwischenfälle auf. Während einer Folgekoloskopie traten 9 Blutungen als Komplikation auf. Zwei Blutungen im Auswertungszeitraum traten bei einem Patienten mit bereits zuvor dokumentierter Blutungskomplikation auf. Eine Blutungskomplikation trat in der vorliegenden Arbeit bei 0,42% aller (n=6.883) erstmalig am HELIOS Klinikum Aue durchgeführten Koloskopien auf. Bei der Beurteilung ist zu berücksichtigen, dass keine Informationen über Koloskopien vor dem Auswertungszeitraum (01.01.1996) einbezogen wurden. Unter den vermeintlichen Erstkoloskopien könnten sich somit auch Untersuchungen verbergen, die Folgekoloskopien darstellen, deren Erstkoloskopie jedoch vor dem Auswertungszeitraum dieser Arbeit lag. Bei 10 der 40 Koloskopien mit Blutungskomplikation lagen Divertikel als Nebenbefund vor. Bei 0,26% aller Koloskopien mit Kolondivertikeln (n=3.056) trat eine Blutungskomplikation auf.

Zur besseren und flächendeckenden Erfassung von Komplikationen im Rahmen der Koloskopie wurde im Zielpapier des nationalen Krebsplanes zur Weiterentwicklung der Darmkrebsfrüherkennung eine Änderung der Dokumentationsvorschriften gefordert (Riemann et al., 2011). Komplikationen, die im Rahmen einer Koloskopie auftreten, sollen im gesetzlich vorgeschriebenen Rahmen dokumentiert werden. Die Art der Umsetzung wird jedoch auch in der aktuellen S2k-Leitlinie „Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie“ (Denzer et al., 2015) als schwierig diskutiert. Eine genaue Definition einer Blutungskomplikation fehlt weiterhin. In Anlehnung an die Definition der Münchner Polypektomie Studie von 2005 (Heldwein et al., 2005) wird eine Definition für Koloskopie assoziierte Blutungskomplikationen wie unten aufgeführt vorgeschlagen. Grundsätzlich sollte eine Blutung erst als Komplikation gelten, wenn eine bereits nach Polypektomie oder Biopsie gestillte Blutung erneut zum Beispiel durch koloskopische Manipulation auftritt oder die ursprüngliche Blutung mit lokaler Injektion (NaCl, Adrenalin, Fibrinkleber, etc.), topischen Substanzen (Ankaferd Blood Stopper, EndoClot, Hämospray, etc.), thermischer Methode (Elektrokoagulation, Laser-Koagulation, Argon-Plasma-Koagulation) oder mechanischer Therapie (Clips) nicht gestillt werden kann. Zunächst sollte eine Unterteilung nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Blutung erfolgen. Dabei ist eine Begrenzung der Nachbeobachtung für verzögerte Blutungen auf 15 Tage sinnvoll, da im Weiteren der Bezug zur Prozedur immer unwahrscheinlicher wird. In einer Arbeit von Moon et al. (2014) wurde eine durchschnittliche Dauer bis zum Auftreten einer Blutungskomplikation von 2,71 Tagen ($\pm 1,55$ Tagen) angegeben.

Nachfolgend wird ein Vorschlag zur Einteilung von Zeitpunkt und Schweregrad von Blutungskomplikationen bei Koloskopien aufgezeigt.

a. Zeitpunkt der Blutung

- früh / periinterventionell: während der endoskopischen Untersuchung bzw. dem Aufenthalt in der Endoskopie/Aufwachraum
- verzögert: bis zu 15 Tage nach endoskopischer Untersuchung

b. Schwere der Blutung

- leicht: nicht Hb-, kreislaurelevant, ambulante Versorgung, keine Transfusion nötig, keine erneute Endoskopie
- schwer: Hb- und / oder kreislaufwirksam (hämorrhagischer Schock) mit stationärer Behandlungsindikation, Transfusionsnotwendigkeit sowie Blutstillung durch radiologische (angiologische Embolisation) oder lokale Injektion (Adrenalin, Fibrinkleber, etc.), thermisch (Laser, APC, Elektrokoagulation), mechanisch (Clipapplikation, Ligatur) bzw. chirurgischer Versorgung (Resektion, Hemikolektomie)

Die oben aufgeführte Definition birgt vor allem bei verzögerten Blutungen das Problem der Dokumentation und Zuordnung zur entsprechenden Koloskopie. Auf Grund der freien Arztwahl des Patienten und der fehlenden zentralen Vernetzung der Ärzte und Krankenhäuser können die verzögerten Blutungen aktuell nur unzureichend mit der Koloskopie als Ursache für die gastrointestinale Blutung in Zusammenhang gebracht und entsprechend dokumentiert werden. Vor allem, wenn sich der Patient an einen anderen Arzt bzw. ein anderes Krankenhaus wendet. Die vorhandenen Studien recherchierten die notwendigen Daten, ob eine verzögerte gastrointestinale Blutung vorlag und in welcher Ausprägung, mit großem Aufwand durch Patientenfragebögen und telefonische Rückfragen an Hausärzte und Patienten.

Um eine bundesweit einheitliche Erfassung zu ermöglichen, wäre ein Qualitätssicherungsbogen zu fordern, der nach erfolgter Koloskopie sofort angelegt und noch einmal nach 15 Tagen in Zusammenarbeit mit den zuständigen Hausärzten oder der Krankenkasse vervollständigt werden sollte. Hierzu wären die Aspekte hohe Koloskopie (ja, nein, Gründe für vorzeitigen Abbruch), Rückzugszeit, durchgeführte Prozeduren und Sedierung, Art der Komplikation (bei Blutungskomplikationen mit Einteilung in leicht bzw. schwer gemäß der oben genannten Definition), Zusammenhang zur Koloskopie (gesichert, vermutet), Zeitpunkt nach Koloskopie (früh, verzögert) zu erfassen. Ein EDV-basiertes System kann den Arbeitsaufwand dabei reduzieren und zu einer besseren Vernetzung mit den nachbehandelnden Hausärzten beitragen. Auch eine Erfassung über die elektronische Gesundheitskarte kann diskutiert werden.

Ein aktuelles Review von Reumkens et al. (2016), welches den Zeitraum von 2001-2015 betrachtet, zeigte eine durchschnittliche Perforationsrate von 0,5 / 1.000 Untersuchungen bei allen Koloskopien und 0,8 / 1.000

bei Koloskopien mit Polypektomie. Die Rate an Blutungen nach Koloskopie lag bei 2,6 / 1.000 bzw. 9,8 / 1.000 bei Untersuchungen mit Polypektomie. Die Mortalität wurde mit 2,9 / 100.000 Untersuchungen angegeben. Insgesamt war die Komplikationsrate bei Früherkennungskoloskopien niedriger als bei diagnostischen und kurativen Koloskopien.

Divertikel lagen in der vorliegenden Studie in insgesamt 28,7% aller Koloskopien vor. Es zeigte sich hierbei erwartungsgemäß eine Zunahme der Häufigkeit von Divertikeln mit steigendem Alter. Frauen und Männer waren in etwa gleich häufig von einer Divertikelerkrankung betroffen. In der Literatur findet man differierende Angaben zur Divertikelhäufigkeit in Abhängigkeit von der regionalen Herkunft und der ethnischen Zugehörigkeit der Betroffenen. Unter der chinesischen Festlandsbevölkerung kommt eine Divertikulose mit einer Gesamtprävalenz von 1,97%, (Hong et al., 2016) nur bei einem sehr geringen Teil der Bevölkerung vor. Im Gegensatz hierzu beschreibt Lahiri et al. (2013) eine Häufigkeit von ca. 36% bei Kaukasiern. Es ist zu beachten, dass mit steigendem Alter die Häufigkeit für das Vorliegen von Divertikeln bei beiden Ethnien zunimmt. Mit steigendem Alter nimmt nicht nur die Häufigkeit einer Divertikulose zu, sondern auch die mit ihr möglicherweise verbundenen Komplikationen. Hierzu zählt insbesondere die Divertikulitis mit oder ohne Perforation und die Divertikelblutung (Jamal Talabani et al., 2016, Wheat und Strate, 2016).

Die Möglichkeit einer Assoziation zwischen dem Auftreten einer Divertikulose und dem vermehrten Vorkommen von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. Zum einen konnte eine Studie von Peery et al. (2015) keinen Zusammenhang zwischen Divertikulose und kolorektalen Läsionen herstellen. Zum anderen gibt es Studien, die ein vermehrtes Auftreten von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen bei Vorliegen einer Divertikulose beschreiben (Gohil et al., 2012). In einer von Morini et al. 2002 vorgestellten Untersuchung zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen im Kolon sigmoideum bei gleichzeitiger Divertikulose. Ein gehäuftes Auftreten von kolorektalen Karzinomen war jedoch nicht zu verzeichnen. Eine andere Untersuchung (Ashktorab et al., 2015) unter afro-amerikanischen Probanden aus dem Jahr 2015 konnte dagegen einen Zusammenhang von Divertikelerkrankung und kolorektalen Läsionen herstellen. Die Häufigkeit von Adenomen war in dieser Untersuchung bei Patienten mit Divertikulose doppelt so hoch wie bei Patienten ohne Divertikelerkrankung.

In der vorliegenden Arbeit war die weitere Überprüfung dieses Zusammenhanges nicht vorgesehen. Ein vermehrtes Auftreten von Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen im Kolon bei Divertikelerkrankung könnte durch ähnliche Risikofaktoren in der Entstehung beider Erkrankungen bedingt sein. Hierzu zählen eine belaststoffarme Ernährung, Übergewicht, verminderte körperliche Aktivität und die dadurch bedingte verlangsamte Kolonpassage von Stuhl mit erhöhter Kontaktzeit zum Kolonepithel. Bereits 1971 zeigten Painter und Burkitt, dass der westliche Lebensstil und vor allem die Änderung der Ernährungsgewohnheiten mit ballaststoffarmer und zuckerreicher Ernährung ein wesentlicher Faktor für die Entstehung einer Divertikulose ist. Auch wenn in der Literatur noch keine Einigkeit über die Korrelation von Divertikulose und Adenomen vorherrscht, sollte bei

Patienten mit bekannter Divertikelerkrankung bzw. bei Patienten mit neu entdeckten Kolondivertikeln während der Koloskopie besonders auf Schleimhautläsionen bzw. polypöse Strukturen geachtet werden.

Hinsichtlich der durchschnittlichen Anzahl der kolorektalen Neoplasien, die während einer Koloskopie gefunden wurden, zeigt sich in der vorliegenden Untersuchung eine weitgehende Übereinstimmung mit anderen Erhebungen. Die Ergebnisse aus dem deutschen Koloskopie-Vorsorgeprogramm konnten nach 10 Jahren eine mittlere Erkennungsrate von mindestens einer Neoplasie pro Koloskopie bei mindestens 28,5% der Männer und 17,6% der Frauen ausweisen (Brenner et al., 2015a). Bei Bas et al. (2015) wurden bei 63% aller Patienten mit Polypen nur eine einzelne Läsion gefunden. Insgesamt finden sich mit steigendem Lebensalter mehr koloskopische Untersuchungen mit Nachweis von kolorektalen Neoplasien. Zwischen der 5. und 6. Lebensdekade zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Häufigkeit für das Auffinden von Adenomen bzw. Karzinomen (Abbildung 9). Bei dem Vergleich der Ergebnisse von Brenner et al. (2015a) mit den hier präsentierten Ergebnissen ist zu beachten, dass es sich bei den in dieser Arbeit analysierten Daten um eine Auswertung aller durchgeführten koloskopischen Untersuchungen unabhängig von der Indikation handelt. Wenngleich die gefundenen Ergebnisse bezüglich der Häufigkeiten der Lokalisation von Adenomen und Karzinomen weitgehend mit den von Grützmann (2006) beschriebenen Daten übereinstimmen, so waren in der vorliegenden Auswertung prozentual etwas weniger Polypen im Rektum, dafür etwas mehr im Bereich des Kolon sigmoideum zu finden. Zusammengefasst fanden sich in der vorliegenden Arbeit 50,6% aller Polypen im Bereich von Rektum und Kolon sigmoideum. Es ergibt sich diesbezüglich eine weitgehende Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Bas et al. (2015), die 48,3% der Polypen in diesen Kolonabschnitten fanden. Ebenso beschrieben de Oliveira et al. (2015) fast 50% aller Adenome im rektosigmoidalen Bereich. Diese oben beschriebenen Befunde geben Hinweise auf mögliche Vorteile einer hohen Koloskopie im Vergleich zur alleinigen flexiblen Rektosigmoidoskopie, da die Hälfte der Läsionen im Kolon proximal des Kolon sigmoideum liegen. Es wird vermutet, dass durch Abtragung von Adenomen dann die Entwicklung dieser Vorläuferläsionen zu einem invasiven kolorektalen Karzinom im Rahmen der beschriebenen Adenom-Karzinom-Sequenz verhindert wird (Muto et al., 1975, Vogelstein et al., 1988, Fearon und Vogelstein, 1990). Bereits 2000 belegten Imperiale et al. in einer Studie bei asymptomatischen Patienten über 50 Jahre, dass fast 50% aller proximal gelegenen fortgeschrittenen Neoplasien übersehen würden, wenn auf eine hohe Koloskopie bei Patienten mit unauffälligem distalen Kolonbefund verzichtet werden würde. Auch die Arbeitsgruppe von Parente et al. (2014) führt aus, dass vor allem Patienten über 60 Jahre fortgeschrittene Adenome im proximalen Kolon aufweisen, selbst wenn im distalen Kolon kein pathologischer Befund vorliegt.

In Übereinstimmung mit der Studie von Imperiale et al. (2000) und Liebermann et al. (2000) konnte festgestellt werden, dass sich ca. 30% der Läsionen im rechten Hemikolon befinden. In der vorliegenden Arbeit befanden sich 36,9% der Adenome und Karzinome proximal der linken Flexur. Eine 2015 veröffentlichte portugiesische Arbeit beschreibt die Verteilung kolorektaler Adenome zu zwei verschiedenen Zeiträumen (2003 vs. 2012). Hierbei zeigte sich, dass im späteren Zeitraum vermehrt als fortgeschritten geltende Adenome (≥ 1 cm, high-grade Dysplasie, villöse Struktur) gefunden wurden. Ebenso wurden 2012 verglichen mit dem Jahr 2003

signifikant mehr Adenome im proximalen Kolon gefunden. Dabei blieb die Gesamtzahl der gefundenen Adenome unverändert (de Oliveira et al., 2015). Die Verteilung von Adenomen aus der ersten Auswertungsperiode stimmt mit den in der vorliegenden Arbeit gefundenen Häufigkeiten von Adenomen in den jeweiligen Kolonabschnitten weitgehend überein. Karzinome wiesen bei den von uns ausgewerteten Patienten eine ähnliche prozentuale Verteilung in den einzelnen Kolonsegmenten auf wie Adenome. Dies erscheint gemäß der bekannten Adenom-Karzinom-Sequenz auch nachvollziehbar, da die meisten Karzinome aus adenomatösen Vorläuferläsionen hervorgehen. Damit ergaben sich Analogien zu bisherigen Studienergebnissen z.B. von de Oliveira et al. (2015).

Im Rahmen der Auswertung der Koloskopien bei unseren Patienten im Zeitraum von 1996-2005 wurden zusätzlich die koloskopischen Untersuchungen erfasst, bei denen ausschließlich Läsionen (Adenome und / oder Karzinome) proximal der linken Flexur nachgewiesen wurden, ohne dass weiter distal gelegene Polypen entdeckt werden konnten. In 699 der 2.644 Untersuchungen (26,4%) mit Nachweis von Adenomen und / oder Karzinomen wurden isoliert proximale Adenome bzw. Karzinome beschrieben. Bezogen auf alle ausgewerteten Untersuchungen (n=10.771) entspricht dies 6,5%. Werden nur die Koloskopien berücksichtigt, bei denen auch das Caecum erreicht wurde (n=8.440), liegt der Anteil isoliert proximaler Adenome sogar bei 8,3%. Hierbei handelt es sich um den Anteil der Koloskopien, bei denen eine initiale flexible Rektosigmoidoskopie, mit gegebenenfalls konsekutiver hoher Koloskopie im Falle eines Polypennachweises, Adenome oder Karzinome übersehen und im Patienten belassen würde. Das ist insbesondere von Bedeutung, da der prozentuale Anteil rechtsseitiger Polypen gemäß Corleto et al. (2012) und Visovan et al. (2014) zuzunehmen scheint. Patienten mit Nachweis von Adenomen in einer vormals stattgehabten Koloskopie hatten 10% häufiger proximale Adenome als Patienten ohne vormalige Koloskopie (Sanaka et al., 2016). Aus den vorliegenden Daten ging hervor, dass bei 53,0% aller Fälle mindestens 2 Untersuchungen im ausgewerteten Zeitraum zwischen 1996 und 2005 durchgeführt wurden. Inwieweit bereits Koloskopien bei Patienten vor Beginn des Studienzeitraumes erfolgt waren, wurde nicht erfasst.

Neben den Lokalisationen von Polypen wurden auch die Histopathologie sowie die Beziehung zwischen Histologie und Größe der Polypen ausgewertet und mit anderen Arbeiten verglichen. In weitgehender Übereinstimmung zu Tannapfel et al. (2010) mit 80% tubulären Adenomen und 20% tubulovillösen bzw. villösen Adenomen, waren im vorliegenden Untersuchungsgut ca. 76,2% aller Adenome tubulär und 17,2% tubulovillös bzw. villös und 6,6% gemischt (hyperplastisch und adenomatös). Ähnliche Ergebnisse beschreiben auch Visovan et al. (2014). Bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Größe und Histologie (Tabelle 10 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) fällt auf, dass bereits Läsionen unter 1,0cm (insgesamt 3.496 von 4.607 Läsionen, entsprechend 75,9%) mit einem Risiko für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms verbunden sein können. Im Rahmen der Auswertung von Bas et al. (2015) zeigten 13,4% aller Adenome unter 1,0cm eine tubulovillöse Struktur. So fanden sich in der Auswertung der Koloskopien in der vorliegenden Arbeit bei 11,2% der Läsionen unter 1,0cm tubulovillöse, bei 0,3% rein villöse sowie bei 0,8% bereits karzinomatöse Anteile. Karzinome oder villöse Adenome mit einer Größe unter 1,0cm wurden von den

Kollegen Bas et al. (2015) in ihrer Studie nicht gefunden. Ponugoti et al. (2017) konnten tubulovillös strukturierte Adenome bei 1,8% aller Polypen unter 5mm bzw. bei 5,1% aller Polypen zwischen 6 und 9mm nachweisen. High-grade Dysplasien wurden bei 0,3% (≤ 5 mm) bzw. 0,8% (6-9mm) gefunden (Ponugoti et al., 2017). Hassan et al. (2008) berichten, dass 0,5-1,0% aller Polypen unter 0,5cm bereits high-grade intraepitheliale Neoplasien aufweisen. Des Weiteren beschreiben sie eine deutliche Zunahme des Anteils an high-grade intraepithelialen Neoplasien bei Polypen über 1,0cm und bei villösen und tubulovillösen Adenomen. In der Auswertung der vorliegenden Daten unseres Patientengutes wird dieser Zusammenhang ebenfalls deutlich. High-grade intraepitheliale Neoplasien waren bei strukturell villösen und tubulovillösen Adenomen häufiger als bei rein tubulären Adenomen. Die Detektion und Abtragung von Polypen unter 1cm scheint zur Prävention kolorektaler Karzinome von Bedeutung zu sein. Die Zunahme der ADR in den vergangenen Jahren, welche vor allem durch die Entdeckung kleiner Adenome zu Stande kam, kann dabei zu einer Senkung der Mortalität beim kolorektalen Karzinom beitragen (Brenner et al., 2015b). Eine adäquate Darmvorbereitung ist für die Entdeckung kleinerer Polypen von großer Bedeutung (Harewood et al., 2003). Auch die Länge der Rückzugszeit ist für das Aufspüren von kleinen und flachen Polypen entscheidend. Sie sollte bei unauffälligen Vorsorgekoloskopien 6 Minuten nicht unterschreiten (Lee et al., 2013, Rex et al., 2015). In der vorliegenden Arbeit war eine Auswertung der durchschnittlichen Rückzugszeit aufgrund fehlender Dokumentation nicht möglich. Im Zeitraum von 1996 bis 2005 war durch die Leitlinie auch noch keine Notwendigkeit der Dokumentation der Rückzugszeit als Qualitätskriterium gegeben (Denzer et al., 2015). Zur Verbesserung der Erfassung mit konsekutiver Möglichkeit der Qualitätsanalyse und Verbesserung wäre ein Qualitätssicherungsbogen empfehlenswert.

Im Rahmen von Koloskopien können auch Polypen abgetragen werden, die zu Lebzeiten des Patienten keine maligne Transformation erfahren hätten oder ursächlich für den Tod des Patienten gewesen wären. Diese Gefahr der Überdiagnostik mit nachfolgender Übertherapie in einer Vorsorgekoloskopie bei Teilnehmern unter 70 Jahren liegt bei Männern im Bereich von 7% und bei Frauen im Bereich von 4%, bezogen auf die detektierten Karzinome (Brenner et al., 2015a). Bei Männern unter 75 Jahren wird das Risiko einer falsch positiven kolorektalen Karzinomdiagnose bei Vorsorgekoloskopien mit 0,4% angegeben (Brenner et al., 2015a). Für die Jahre 2007 und 2008 wurde das Lebenszeitrisiko für ein kolorektales Karzinom von $\geq 7,5\%$ für Männer und $\geq 6,1\%$ für Frauen angegeben, sofern keine Koloskopie erfolgt (Brenner et al., 2015a). Diese relativ niedrig erscheinenden Raten für Überdiagnostik und konsekutiver Übertherapie zusammen mit den beschriebenen geringen Komplikationsraten lassen abschließend ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Koloskopie vermuten. Dies gilt besonders, wenn die Daten in Relation zum Lebenszeitrisiko für ein kolorektales Karzinom betrachtet werden, welches in Deutschland für Männer mit 6,9% und für Frauen mit 5,7% angegeben wird (Robert Koch Institut, 2015).

Brenner et al. konnten in einer Arbeit belegen, dass der protektive Effekt nach einer unauffälligen Vorsorgekoloskopie länger als 10 Jahre bestehen könnte (Brenner et al., 2011). Dies gilt für rechtsseitige und auch für linksseitige Kolonkarzinome sowie für alle Risikogruppen außer für Raucher. Zwischen 2003 und 2012 wurden in Deutschland 4,4 Millionen Früherkennungskoloskopien durchgeführt (Brenner et al., 2015a). Kolorektale

Karzinome wurden bei 0,9% und fortgeschrittene Adenome bei 6,4% aller Vorsorgekoloskopien gefunden. Fortgeschrittene Adenome wurden häufiger bei Männern (8,4%) als bei Frauen (4,8%) gefunden (Pox et al., 2012). Ein fortgeschrittenes Adenom ist definiert als ein Adenom über 1cm Größe bzw. als ein Adenom mit villöser Struktur oder mit nachgewiesenen high-grade Dysplasien (Muto et al., 1979).

In der vorliegenden Arbeit wurden koloskopische Untersuchungen mit Nachweis von ausschließlich hyperplastischen Polypen separat erfasst und ausgewertet. Diese vormals als vermeintlich benigne Läsionen klassifizierten Polypen befanden sich in ca. 20% proximal der linken Flexur. In der jüngeren Vergangenheit wurde neben dem klassischen Karzinogeneseweg (Adenom-Karzinom-Sequenz) auch der serratierte Karzinogeneseweg weiter erforscht. Tannapfel et al. (2010) weisen darauf hin, dass insbesondere größere hyperplastische Polypen zum Teil Vorläuferläsionen der traditionellen serratierten Adenome (TSA) und der sessilen serratierten Adenome (SSA) sein können. Serratierte Adenome mit rechtsseitiger Lokalisation im Kolon, die große Ähnlichkeit mit hyperplastischen Polypen aufweisen, stehen im Verdacht über den serratierten Karzinogeneseweg eine maligne Transformation hin zu kolorektalen Karzinomen zu erfahren. Der serratierte Karzinogeneseweg läuft vermutlich zeitlich schneller ab als der klassische Weg über die Adenom-Karzinom-Sequenz (Eickhoff und Riemann, 2010). Das Wissen über diese Art von Polypen kam jedoch erst im ersten Jahrzehnt dieses Jahrhunderts auf, sodass einige der in der Vergangenheit als hyperplastische Polypen klassifizierten Läsionen mutmaßlich serratierte Adenome gewesen sein könnten (Erichsen et al., 2016). Das Auffinden und die Entfernung serratierter Adenome ist zur Prävention der Entstehung kolorektaler Karzinome über den serratierten Karzinogeneseweg durchaus von Bedeutung. Ein Fünftel der hyperplastischen Polypen befindet sich proximal der linken Flexur und benötigt somit eine hohe Koloskopie zur Diagnostik und Therapie. Interessant in diesem Zusammenhang sind Daten zu Intervallkarzinomen. Ein Intervallkarzinom ist definiert als ein kolorektales Karzinom, das nach einer Vorsorgekoloskopie oder einer diagnostischen Koloskopie ohne Karzinomnachweis vor Ablauf der empfohlenen Zeit bis zur nächsten Koloskopie ohne vorherige klinische Symptomatik auftritt (Sanduleanu et al., 2015). Die empfohlenen Zeiten bis zur erneuten koloskopischen Untersuchung werden jedoch in den verschiedenen Studien sehr variabel gehalten (Brenner et al., 2011, le Clercq et al., 2014). Intervallkarzinome werden häufig im proximalen Kolon, vor allem im Caecum und Kolon ascendens gefunden (le Clercq et al. 2014, Singh et al., 2014). Die Prävalenz eines Intervallkarzinoms wurde in einer Metaanalyse mit 3,7% angegeben (Singh et al., 2014). Weiterhin wurde beschrieben, dass Patienten mit Intervallkarzinomen ein höheres Alter sowie mehr Komorbiditäten aufwiesen. Als weiterer Befund in der Koloskopie wurde zudem häufiger eine Divertikulose gefunden (Singh et al., 2014). Der Karzinogeneseweg der serratierten und insbesondere im Kolon rechtsseitig lokalisierten Adenome verläuft offensichtlich schneller als die Karzinomentstehung über die klassische Adenom-Karzinom-Sequenz. Als Gründe für das Auftreten von Intervallkarzinomen beschreibt le Clercq et al. (2014) eine zuvor unvollständige Koloskopie und übersehene oder unvollständig abgetragene Adenome. Nur 13,6% der Intervallkarzinome werden als tatsächlich neu entstandene Karzinome klassifiziert (le Clercq et al., 2014). Ob diese Intervallkarzinome zu einem überwiegenden Teil aus serratierten Adenomen hervorgehen, kann bei den oben beschriebenen Ergebnissen zumindest vermutet werden. Letztlich scheint die

Zusammenschau der Ergebnisse die Bedeutung einer vollständigen hohen Koloskopie hervorzuheben. Patienten, bei denen das Caecum aus technischen oder anderen Gründen nicht erreicht wurde, sollte eine Wiederholung der Koloskopie oder eine alternative Untersuchungsmethode (z.B. CT-Kolonographie) zur Vervollständigung der Kolonbeurteilung angeboten und empfohlen werden (Schmiegel und Pox, 2014).

Während in den vorherigen Abschnitten der Diskussion vor allem die Verteilung von Polypen und Adenomen im Kolon sowie ihre Risikofaktoren, ihre unterschiedlichen Wuchsformen und das unterschiedliche Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms erörtert wurden, soll im nachfolgenden Abschnitt vor allem auf manifeste kolorektale Karzinome eingegangen werden.

In der Auswertung der 10.771 Koloskopien am HELIOS Klinikum Aue in der Zeit von 1996 bis 2005 wurden 728 Karzinome erfasst. Dabei erfolgte die weitere Analyse der 544 am HELIOS Klinikum Aue erstmalig diagnostizierten Karzinome. Die übrigen 184 Karzinome waren bereits aus vorherigen, meist auswärtigen Koloskopien bekannt und es erfolgte im Rahmen der meist präoperativen Vorbereitung und zur Vervollständigung fehlender Informationen eine erneute Koloskopie. Das mittlere Patientenalter in der vorliegenden Arbeit lag bei den 544 ausgewerteten malignen Kolontumoren bei 71,2 Jahren und damit etwa 10 Jahre über dem in der Literatur angegebenen Alter von etwa 62 Jahren (Hatch et al., 2016). Der Altersunterschied bei Erstdiagnose zwischen Männern und Frauen betrug 4,9 Jahre. Männer erhielten im Mittel mit 68,9 Jahren die Erstdiagnose eines kolorektalen Karzinoms, während Frauen durchschnittlich 73,8 Jahre alt waren. Im Rahmen des deutschen Koloskopie-Vorsorgeprogramms wurde ein mittleres Alter für die Diagnose eines kolorektalen Karzinoms von 75 Jahren bei Männern und 72 Jahren bei Frauen für das Jahr 2011 und 2012 ermittelt (Robert Koch Institut, 2015). Dies entspricht annähernd dem mittleren Alter bei Diagnosestellung in der vorgestellten Untersuchung. Dabei muss berücksichtigt werden, dass es sich um eine Auswertung aller Koloskopien in der Endoskopieabteilung des HELIOS Klinikums Aue handelt. Darunter befindet sich ein nicht unerheblicher Anteil an diagnostischen Koloskopien infolge von angegebenen oder mutmaßlichen Symptomen. In den vorliegenden Ergebnissen kann ein Altersunterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit kolorektalem Karzinom von ca. 5 Jahren bei Diagnosestellung in weitgehender Übereinstimmung mit vorhandener Literatur bestätigt werden (Nguyen et al., 2009; Kolligs et al., 2011). Hatch et al. (2016) konnten in ihrer US-amerikanischen Studie feststellen, dass trotz etablierten Koloskopie-Vorsorgeprogrammen zur Darmkrebsvorsorge die koloskopische Diagnose eines Kolonkarzinoms nach Auftreten von Symptomen häufiger ist, als bei asymptomatischen Patienten in der Früherkennungskoloskopie. Symptomatisch intendierte Koloskopien waren dabei mit einem höheren Tumorstadium (UICC III-IV) bei der Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms verbunden. Dies spiegelt sich auch in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wieder. Insgesamt wurden 51,9% aller Tumore mit exakt klassifiziertem Tumorstadium erst im Stadium UICC III oder IV entdeckt. Die deutsche Arbeitsgruppe um Kubisch et al. (2016) konnte ebenfalls zeigen, dass kolorektale Karzinome im Rahmen einer Vorsorgekoloskopie oder in Folge eines positiven Vorsorge-FOBT in einem niedrigeren Tumorstadium mittels Koloskopie entdeckt wurden als Karzinome, welche erst nach Auftreten von Symptomen diagnostiziert wurden.

Bei Männern (n=51, 18,0%) konnten in dem Untersuchungszeitraum mehr Tumore im prognostisch günstigen Stadium UICC 0 identifiziert werden als bei Frauen (n=29, 11,1%). Bei Frauen (n=31, 11,9%) wurden hingegen mehr Tumore im Stadium UICC I gefunden, als bei Männern (n=21, 7,4%). In den höheren Tumorstadien (UICC III und IV) konnten relevante Unterschiede zwischen Frauen und Männern analog zu Hatch et al. (2016) und Majek et al. (2013) nicht nachgewiesen werden.

Im Allgemeinen scheint die Inzidenz und Mortalität eines kolorektalen Karzinoms bei Männern höher zu sein als bei Frauen (Brenner et al., 2016). Seit Beginn des deutschen Vorsorge-Koloskopieprogramms wird jedoch ein Rückgang für Inzidenz und Mortalität ausgewiesen. Bei Männern wurde eine Reduktion um 13,8% für die Inzidenz und um 20,8% für die Mortalität beschrieben. Frauen profitierten durch eine Senkung der Inzidenz um 14,3% sowie der Mortalität um 26,5% (Brenner et al., 2016).

Kolorektale Karzinome fanden sich bei der Auswertung in unserem Patientengut analog zu den Daten von Majek et al. (2013) bei Frauen vermehrt im rechtsseitigen Kolon verglichen mit Männern. Insgesamt wurden in der vorliegenden Arbeit 23,4% (n=61) aller malignen Tumore bei Frauen proximal des Kolon transversum gefunden. Bei männlichen Patienten waren 19,8% (n=56) der malignen Tumore in diesem Bereich zu finden. Dem gegenüber steht bei Männern mit 32,5% (n=92) aller am HELIOS Klinikum Aue erstdiagnostizierten Karzinome ein etwas höherer Anteil von Karzinomen im Rektum als bei Frauen mit 28,0% (n=73). Die prozentuale Verteilung der Karzinome in den übrigen Abschnitten des Kolons ergab keine auffälligen geschlechterspezifischen Unterschiede. Die Studie von Grützmann (2006) fand ca. 75% aller Karzinome im Rektum oder Kolon sigmoideum. Mit 63,1% (n=343) war der prozentuale Anteil von Karzinomen in den genannten Kolonabschnitten bei den von uns ausgewerteten Patienten im Zeitraum von 1996 bis 2005 etwas geringer.

Aufgrund dieser Erkenntnis wird die Durchführung einer flexiblen Rektosigmoidoskopie als Früherkennungsuntersuchung diskutiert und in anderen Ländern, z.B. in Kanada, durchgeführt. Die hohe Koloskopie geht zwar nur mit einem geringen Risiko für Blutungen und Perforationen einher, ist jedoch für den Patienten belastender und in der Vorbereitung aufwendiger als die Durchführung einer Rektosigmoidoskopie. Zuletzt zeigte die United States Preventive Service Task Force (USPSTF et al., 2016) in ihrer neuen Leitlinie, dass alternative Darmkrebs-Vorsorgekonzepte, wie zum Beispiel die Durchführung einer flexiblen Rektosigmoidoskopie im Abstand von 10 Jahren in Kombination mit einem jährlichen iFOBT ähnlich effektiv in Bezug auf die Mortalitätsreduktion sind, wie die hohe Koloskopie alle 10 Jahre. Möglicherweise spielt hierbei die höhere Akzeptanz der weniger belastenden Verfahren eine Rolle und führt möglicherweise über eine höhere Teilnahmebereitschaft zu vergleichbaren Ergebnissen bezogen auf die Gesamtpopulation.

In der vorliegenden Arbeit wurden die diagnostizierten Karzinome in 86,9% (n=473) operativ versorgt. Dabei konnten 338 Karzinome primär mit einer R0-Resektion operiert werden. Berücksichtigt man nur die Karzinome, die einer Operation zugeführt wurden (n=473), dann wurde eine R0-Resektion in 71,5% aller Fälle erreicht. Werden nur die Operationen, die in kurativer Intention durchgeführt wurden (n=434), als Grundlage für die Verteilung der Ergebnisse der R-Stadien herangezogen, konnten histopathologisch sogar bei 77,9% ein R0-

Stadium erreicht werden. Eine bayrische Veröffentlichung aus etwa dem gleichen Zeitraum konnte einen Anteil von R0-Resektionen von ca. 85% und damit ca. 10% über den hier erfassten Ergebnissen aufzeigen. Es ist zu berücksichtigen, dass unter den hier ausgewerteten 544 Karzinomen bei 39 (7,2%) primär eine chirurgisch-palliative Versorgung erfolgt. In der bayrischen Erhebung war eine operative Palliativversorgung nur in etwa 2,5% der Fälle erfolgt (Schlesinger-Raab et al., 2012). Der erhöhte Anteil an R2 Resektionen in der vorliegenden Auswertung ist vor allem auf den Anteil an Patienten mit Fernmetastasen oder OP in palliativer Indikation zurückzuführen.

In einer Studie von Kube et al. (2011), welche 31.055 Patienten in 346 deutschen Kliniken mit einem operativ versorgten Kolonkarzinom analysiert, wurden mit ca. 32,0% die meisten kolorektalen Karzinome im UICC-Stadium II, gefolgt von ca. 26,6% im UICC-Stadium III operiert. Bei 20,1% aller operativ versorgten Kolonkarzinome lag ein Stadium IV nach UICC und bei 18,0% ein Stadium I vor. Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven der Stadien UICC I und UICC IV stimmen mit den Ergebnissen der hier präsentierten Arbeit überein. In den Stadien UICC II und UICC III zeigen die Überlebenszeitkurven bei Kube et al. (2011) einen abweichenden Verlauf. Die 5-Jahresüberlebensrate lag im Stadium UICC II bei ca. 70% und im Stadium III bei ca. 53%. Die Patienten mit den Stadien UICC II und UICC III am HELIOS Klinikum Aue weisen mit jeweils ca. 55% keinen signifikanten Unterschied in der 5-Jahresüberlebensrate auf. Im Gegensatz zu der Studie von Kube et al. (2011) wurden in der Auswertung der Karzinome unseres Patientengutes häufiger kolorektale Karzinome im Stadium UICC IV erstdiagnostiziert. Insgesamt waren 25,1% (n=100) der kolorektalen Karzinome mit genau bestimmten UICC-Tumorstadium (n=399) in unserem Patientengut bereits fernmetastasiert. Bezogen auf die Patienten mit exakt definiertem Tumorstadium (n=369) lagen bei ebenfalls 25,2% (n=93) Fernmetastasen vor. In der Arbeit von Kube et al. (2011) wurde die Diagnose im Stadium UICC IV nur bei 20,1% gestellt. Dabei muss bei den Ergebnissen dieser Arbeit berücksichtigt werden, dass bei nur 73,3% aller malignen Tumore ein genaues UICC-Stadium aus den verwendeten Unterlagen zu entnehmen war. Die Ursachen für die Ähnlichkeit der Überlebenszeitkurven im Stadium UICC II und UICC III in der aktuellen Arbeit können hier nur diskutiert werden. Möglicherweise ist eine Ursache in der geringen Fallzahl von Patienten vor allem im UICC-Stadien II (n=60) gegenüber dem UICC-Stadium III (n=107) zu suchen. Eventuell wären bei höheren Patientenzahlen stadienabhängige Differenzen deutlicher aufgetreten. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass die Molekulargenetik eines kolorektalen Karzinoms mit dem Nachweis bestimmter Mutationen die Überlebenszeit relevant beeinflussen kann. Neben der UICC-Stadieneinteilung, welche sich aus der TNM-Klassifikation ableitet und somit vor allem die Ausbreitung eines Tumors beschreibt, kann die Molekulargenetik des Tumors die Überlebenszeit verändern (Galon et al., 2012). Für die Überlebenszeit entscheidend ist neben dem Stadium und der Molekulargenetik bei Erstdiagnose auch die auf den individuellen Patienten zugeschnittene und zeitnah eingeleitete Therapie, die in ihrer Wahl auch von dem Gesamtzustand des Patienten und der Molekulargenetik des Tumors abhängig ist. Die Arbeit von Kube et al. (2011) schloss nur Patienten ein, die chirurgisch versorgt wurden. Die hier vorgestellte Auswertung berücksichtigte alle Patienten mit kolorektalem Karzinom unabhängig vom weiteren therapeutischen Vorgehen. Patienten, welche aus verschiedenen Gründen keine chirurgische

Versorgung erhielten (Abbildung 18), wurden mit in die Auswertung einbezogen. Die Stadienverteilung der kolorektalen Karzinome aus der Arbeit von Kube et al. (2011) und Abbildung 17 (HELIOS Klinikum Aue) verdeutlicht, dass zirka ein Viertel bis ein Fünftel aller Patienten mit neu diagnostiziertem kolorektalen Karzinom erst im Stadium UICC IV erkannt wird. Hier liegen die 5-Jahres-Überlebensraten im Bereich von 9,8 Prozent (Kube et al., 2011). Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei den Patienten im Stadium UICC IV bei unseren Patienten mit ca. 16% etwas höher. Es muss beim Vergleich der beiden Ergebnisse berücksichtigt werden, dass die Patientenzahlen mit genau beschriebenen UICC-Stadium in unseren ausgewerteten Daten mit insgesamt 399 kolorektalen Karzinomen deutlich unter denen aus der Arbeit von Kube et al. (2011) mit insgesamt 30.472 kolorektalen Karzinomen in allen UICC-Stadien lagen. In anderen Arbeiten erreicht die 5-Jahres-Überlebensrate für die Stadien UICC I und II 90-95% (Hassan et al., 2008). Im Stadium UICC IV liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 5-7% (Thermann und Seufferlein, 2010). Die retrospektive Auswertung der Daten unseres Patientengutes offenbarte bei 109 von 478 Patienten ein nicht klar definiertes TNM- bzw. UICC-Stadium. Aus den vorliegenden Unterlagen ging auch nicht in jedem Fall hervor, warum keine weitere Abklärung erfolgt war. Im betrachteten 10-Jahreszeitraum von 1996 bis 2005 war am HELIOS Klinikum Aue noch kein Tumorboard etabliert. Dieses Instrument zur Verbesserung der Dokumentation, Diagnostik und Therapie wurde erst nach dem Ende des Beobachtungszeitraums eingeführt. Alle neu diagnostizierten Karzinompatienten werden hier vorgestellt und es wird interdisziplinär unter Berücksichtigung des Tumorstadiums, des Patientenzustandes (ECOG-Score, Karnofski-Index) und des Patientenwillens eine Diagnostik- und Therapiestrategie festgelegt und protokollbasiert dokumentiert, damit die Entscheidungen entsprechend auch zu späteren Zeitpunkten noch eingesehen und nachvollzogen werden können. Die interdisziplinäre Konsultation und Dokumentation im Tumorboard ist somit ein wichtiges Instrument zur Verbesserung der Dokumentation und der Patientenversorgung.

In Deutschland wird ein Anstieg der 5-Jahres-Überlebensrate von 53% (1990-1992) auf 61% (2000-2002) berichtet (Hassan et al., 2008). Der aktuelle Bericht „Krebs in Deutschland“ des Robert Koch Instituts zeigt eine relative 5-Jahres-Überlebensrate beim kolorektalen Karzinom von 63% über alle UICC-Stadien und bei beiden Geschlechtern (Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2015). Betrachtet man die 5-Jahres-Überlebensrate von 1976-1979 in Frankreich, so lag sie bei 33%. In den Jahren 1992-1995 lag sie ähnlich wie in Deutschland bereits bei 55% (Hassan et al., 2008). Daten aus den Vereinigten Staaten von Amerika zeigen einen noch deutlicheren Rückgang der Mortalität zwischen 1989 und 2011 um 39,8% bei Männern und 38,8% bei Frauen. Die Mitgliedsstaaten der Europäischen Union erreichten im gleichen Zeitraum von 1989 bis 2011 kumulativ nur eine Reduktion bei Todesfällen durch ein kolorektales Karzinom um 13% bei Männern bzw. 27% bei Frauen. Dieser Unterschied entsteht vor allem durch eine Kluft zwischen Staaten mit höherer Reduktion in West- bzw. Nordeuropa und EU-Staaten mit niedrigerer Reduktion in Zentral-, Ost- und Südeuropa (Ouakrim et al., 2015). Die Aufklärung der Bevölkerung über Risikofaktoren für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms (Rauchen, Alkoholkonsum, Übergewicht, Bewegungsmangel) und deren notwendige Reduktion scheint dabei eine wichtige Rolle zu spielen. Ebenso ist der Zugang und

das Vorhandensein staatlicher Vorsorge- und Früherkennungsprogramme ein wichtiger Faktor zur Reduktion der Mortalität am kolorektalen Karzinom (Ouakrim et al., 2015). Bezüglich der Mortalität wird aktuell in Nord-, Zentral- und Westeuropa ein Rückgang beobachtet. Die Inzidenzraten sind seit ihrem Gipfel 2008 ebenfalls rückläufig, jedoch weniger stark verglichen mit den entsprechenden Mortalitätsraten (Benko und Pfeifer, 2009). Ein Grund für die geringere Absenkung der Inzidenzen könnten die häufigeren Vorsorgeuntersuchungen mit folglich höheren Detektionsraten für kolorektale Karzinome auch bei asymptomatischen Patienten sein (Benko und Pfeifer, 2009).

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in erster Linie durch die retrospektive Auswertung der koloskopischen Befunde aus der Endoskopie des HELIOS Klinikum Aue zwischen dem 01.01.1996 und dem 31.12.2005 ermittelt. Die Befunde wurden frei formuliert vom jeweiligen Untersucher schriftlich festgehalten. Daraus ergeben sich einige Grenzen im Hinblick auf die Aussagekraft der Ergebnisse, da jeder Untersucher unterschiedlich ausführlich und in seinem eigenen rhetorischen Stil die erhobenen Befunde und Auffälligkeiten während der Untersuchung dokumentierte. Ein standardisierter elektronischer Befundbogen mit verschiedenen vorformulierten Befundmöglichkeiten, welcher auch Indikationen, Komplikationen und vorgenommene Interventionen beinhaltete, wurde erst nach Beendigung des Auswertungszeitraumes eingeführt. Daher mussten während der Auswertung ähnliche Formulierungen für den vermeintlich gleichen Befund (zum Beispiel Größe oder makroskopisches Erscheinungsbild eines Polypen oder Karzinoms) in Gruppen zusammengefasst werden. Bei der Auswertung und Bewertung der histopathologischen Befunde muss außerdem berücksichtigt werden, dass zwischen 1996 und 2005 durch verschiedene strukturelle Veränderungen am HELIOS Klinikum Aue die Befunde durch verschiedene Pathologien erstellt wurden. Außerdem änderten sich während dieser Zeit auch die Definitionen der TNM-Klassifikation. Um eine Vergleichbarkeit der Befunde gewährleisten zu können, wurde die TNM- und UICC-Klassifikation von 2002 (Wittekind et al., 2002) verwendet.

Eine Auswertung der Koloskopien nach Indikationen, insbesondere mit Berücksichtigung ob eine Koloskopie eine Vorsorge bzw. Früherkennungsuntersuchung war, gestaltete sich auf Grund mehrerer Punkte schwierig. Zum einen wurde die Koloskopie als gesetzliche Früherkennungsuntersuchung erst im Oktober 2002, somit folglich erst gegen Ende des Auswertungszeitraumes eingeführt. Zum anderen wurden Früherkennungsuntersuchungen mit einem zuvor positiven FOBT nicht mehr als Früherkennungskoloskopie gewertet, sondern als diagnostische Koloskopie. Außerdem wurden oft nicht nur eine, sondern zwei Indikationen angegeben. Hier führte die untersucherindividuelle freie Formulierung der Befunde zu Schwierigkeiten bei der Auswertung. Die dokumentierten Indikationen spiegelten vorrangig rechtfertigende diagnostische und therapeutische Indikationen für die Untersuchung wider. Da sich die untersuchten Patienten zur Diagnostik und Therapie ihres Symptomkomplexes meist in stationärer Behandlung befanden, ist dieses Ergebnis nicht unerwartet. Zusammengefasst bilden die Ergebnisse dieser Arbeit einen guten Querschnitt der Bevölkerung der Region Aue und Umgebung ab, weil im ausgewerteten Zeitraum der weit überwiegende Teil aller im Einzugsgebiet durchgeführten Koloskopien in der Endoskopie des HELIOS Klinikum Aue erfolgte.

Das kleine, fachärztlich gut ausgebildete Untersucherteam am HELIOS Klinikum Aue, stellte eine annähernd gleichbleibende Qualität der Koloskopien sicher. Dies ist für das Aufspüren von kolorektalen Neoplasien ebenso wichtig wie für die Vermeidung von Komplikationen. Eine Zuordnung der Untersucher zu den einzelnen Koloskopien war in der Auswertung nicht möglich, da die Dokumentation des Endoskopikers bei der Aufnahme der einzelnen Untersuchungen in dieser Arbeit nicht erfolgte. Mit Hilfe dieser Information wäre zum Beispiel die Ermittlung der Komplikationsraten oder der Adenom-Detektionsraten der einzelnen Untersucher möglich gewesen.

Eine Auswertung der am HELIOS Klinikum Aue im Folgezeitraumes von 2006 bis zum heutigen Zeitpunkt durchgeführten Koloskopien könnte Gegenstand einer nachfolgenden Arbeit sein. Es wäre von Interesse festzustellen, inwieweit durch technische Optimierungen, Verbesserungen der Abläufe in der Vorbereitung und Durchführung der Koloskopien sowie durch Implementierung der Analgosedierung gemäß der Leitlinie (Riphaus et al., 2016) und elektronische Standardisierungen gegebenenfalls Veränderungen in den Ergebnissen verzeichnet werden könnten. Weiterhin könnte hierdurch untersucht werden, inwieweit sich die Überlebenszeiten für Patienten mit kolorektalem Karzinom durch eine Verbesserung der Therapien und die Einführung des Tumorboards modifiziert haben. Die Einführung eines Qualitätssicherungsbogens für alle Koloskopien wäre für die Zukunft wünschenswert.

6 Zusammenfassung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit umfasst eine retrospektive, systematisch-statistische Auswertung aller im Zehnjahreszeitraum vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2005 am HELIOS Klinikum Aue durchgeführten Koloskopien. Die Indikation für den überwiegenden Teil der Koloskopien wurde aufgrund von Symptomen gestellt und nur ein geringer Teil waren Vorsorgekoloskopien. Im Auswertungszeitraum wurden Koloskopien in der Region Aue-Schwarzenberg neben dem HELIOS Klinikum Aue nur noch in einer weiteren ambulanten Praxis durchgeführt. Im Rahmen der Auswertung wurde für jede Koloskopie der maximal eingesehene Bereich, folglich die Höhe der Koloskopie, aus den Unterlagen extrahiert. Benigne und maligne Neoplasien wurden hinsichtlich ihrer Anzahl, Neoplasieart, Lokalisation, Größe, Struktur und Neoplasiegrad ausgewertet und es wurden entsprechende Assoziationen hergestellt. Weiterhin erfolgte eine Registrierung der Häufigkeit des Auftretens von Kolondivertikeln in den entsprechenden Altersklassen und nach Geschlecht. Erstdiagnostizierte Patienten mit kolorektalem Adenokarzinom (n=478) wurden bis zum 01.08.2009 nachbeobachtet. Sowohl die Tumorstadien als auch das therapeutische Vorgehen wurden erfasst und analysiert. Die Patienten wurden nach ihrem jeweiligen UICC-Stadium einer Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse unterzogen. Weiterhin wurden die Befunde und Patientenakten nach koloskopieassoziierten Komplikationen durchsucht und diese registriert.

Insgesamt wurden im Zeitraum von 1996 bis 2005 10.771 Koloskopien durchgeführt. Der überwiegende Teil der koloskopischen Untersuchungen entfiel auf Patienten zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr (n=5.770, 53,3%). Bei allen Koloskopien, bei denen primär eine hohe Koloskopie angestrebt worden war (n=9.500), konnte diese in 88,9% der Fälle erreicht werden. Kolondivertikel fanden sich bei 28,7% der Koloskopien und waren mit zunehmendem Alter häufiger. Relevante Unterschiede zwischen Männern und Frauen waren bezüglich der Divertikelhäufigkeit in den einzelnen Altersklassen nicht festzustellen. Mindestens ein histopathologischer Befund mit Nachweis einer benignen (überwiegend Adenome und hyperplastische Polypen) oder malignen (überwiegend Adenokarzinome des Kolons oder Rektums) Neoplasie konnte in 3.106 der 10.771 koloskopischen Untersuchungen (28,8%) erfasst werden. Kumulativ wurden 3.998 Adenome entdeckt und diese weiter nach Lokalisation, Größe, Struktur und Neoplasiegrad untersucht. Bei 544 Koloskopien (5,1%) bei 499 verschiedenen Patienten wurde eine maligne Neoplasie im kolorektalen Bereich am HELIOS Klinikum Aue erstdiagnostiziert. Dabei lag bei 478 Patienten ein kolorektales Adenokarzinom vor, während die übrigen 21 Patienten an anderen malignen Neoplasien mit Manifestation in oder am Kolon oder Rektum litten (z.B. Lymphom, neuroendokriner Tumor, Infiltrationen eines Harnblasen- oder Zervixkarzinoms, Metastasen). Für den Endpunkt Tod jeglicher Ursache konnte ein medianes Überleben von 6,9 Jahren über alle UICC-Stadien gefunden werden. Bei Erstdiagnose lagen bei 25,2% aller Patienten mit kolorektalem Adenokarzinom mit exakt definiertem Tumorstadium (n=369) bereits Fernmetastasen und somit ein Stadium UICC IV vor. Im Stadium UICC IV lag die mediane Überlebenszeit in der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse für einen Tod jeder Ursache bei 1,2 Jahren. Im Stadium UICC 0 und I ergab die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse sowohl für Tod jeder Ursache als auch für tumorbedingten Tod eine deutlich bessere Prognose. Hier überlebten 75% der

Patienten 7,6 Jahre für den Endpunkt Tod jeglicher Ursache. Die Ergebnisse der Auswertung offenbarten, dass 36,9% aller Adenome und Karzinome proximal der linken Flexur lagen. In 6,5% der Koloskopien (n=699) wurden Neoplasien ausschließlich proximal der linken Kolonflexur nachgewiesen, ohne dass weiter distal zusätzliche benigne oder maligne Läsionen sichtbar waren. Adenome und Karzinome waren zu 50,6% im Kolon sigmoideum und Rektum lokalisiert. Hyperplastische Polypen fanden sich ebenfalls mit 71,1% überwiegend in den beiden distalen Abschnitten des Darmes. Tubuläre Adenome waren deutlich häufiger als tubulovillöse oder villöse Adenome. Tubulovillöse und villöse Adenome wiesen häufiger eine high-grade intraepitheliale Neoplasie auf. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass größere Adenome (>1,0cm) mit höherer Wahrscheinlichkeit eine villöse oder tubulovillöse Histologie aufweisen und häufiger high-grade intraepitheliale Neoplasien besitzen. Jedoch lagen auch in 11,6% der Läsionen unter 1,0cm bereits tubulovillöse oder villöse Strukturen mit Malignitätspotential vor. In 0,8% der Fälle konnte in Polypen mit unter einem Zentimeter Größe ein Karzinom oder ein Carcinoma in situ nachgewiesen werden. Bezogen auf die Untersuchungen pro Altersklasse als auch in Bezug auf die Gesamtzahl der ausgewerteten Koloskopien stieg der prozentuale Anteil der Patienten mit Nachweis von Adenomen und / oder Karzinomen mit steigendem Lebensalter stetig an. Bereits zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr fanden sich in den Koloskopien bei einer relevanten Anzahl von Patienten (14,2%) Adenome. Die erhobenen Daten stehen in weitgehender Übereinstimmung mit den Ergebnissen ähnlicher Publikationen. Die Auswertung dokumentierter Komplikationen ergab, dass eine Blutung, die mittels Clipapplikation bzw. Adrenalinunterspritzung noch im Rahmen der Koloskopie versorgt werden musste, bei 40 koloskopischen Untersuchungen auftrat (0,37%). Koloskopien mit verzögert aufgetretenen Blutungskomplikationen nach Biopsie oder Polypektomie, bei denen auf Grund einer Blutungsindikation innerhalb von 15 Tagen nach der Koloskopie eine erneute koloskopische Untersuchung durchgeführt werden musste, fanden sich in 20 weiteren Fällen (0,2%). Weitere dokumentierte Komplikationen umfassten 3 Analfissuren mit konsekutiver Blutung und einen epileptischen Krampfanfall. Perforationen oder kardiovaskuläre Zwischenfälle waren gemäß den vorliegenden Unterlagen im Beobachtungszeitraum nicht aufgetreten. Insgesamt waren Komplikationen in 64 Koloskopien (0,6%) erfasst worden, wobei Untersuchungen mit einer spezifischen Indikation (Polypektomie, Mukosektomie, Blutung ex ano, etc.) in der Poisson-Regressionsanalyse ein 6-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Blutungskomplikation hatten. Problematisch erschien die im Auswertungszeitraum unterschiedliche und untersucherindividuelle Dokumentation sowie eine fehlende klare Definition und Nachbeobachtung von Komplikationen während einer Koloskopie. Die vorliegende Arbeit präsentiert einen Vorschlag zur Vereinheitlichung der Klassifizierung und Erfassung von Blutungskomplikationen und schlägt die Etablierung eines entsprechenden Qualitätssicherungsbogens für alle Koloskopien vor.

7 Literaturverzeichnis

- Ashktorab H, Panchal H, Shokrani B, Paydar M, Sanderson A, Lee EL, Begum R, Haidary T, Laiyemo AO, McDonald-Pinkett S, Brim H, Nouraie M (2015) Association between Diverticular Disease and Pre-Neoplastic Colorectal Lesions in an Urban African-American Population. *Digestion*; 92(2):60-65.
- Aune D, Chan DS, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T (2013) Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes Control*; 24(4):611-627.
- Bas B, Dinc B, Oymaci E, Mayir B, Gunduz UR (2015) What are the Endoscopic and Pathological Characteristics of Colorectal Polyps? *Asian Pac J Cancer Prev*; 16(13):5163-5167.
- Baxter NN, Sutradhar R, Forbes SS, Paszat LF, Saskin R, Rabeneck L. (2011) Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with postcolonoscopy colorectal cancer. *Gastroenterology*;140(1):65-72.
- Benko G, Pfeifer J. (2009) Das kolorektale Karzinom im Wandel der Zeit. *Coloproctology*; 31: 283-290.
- Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Kapitel 2: Epidemiologie von Krebserkrankungen, Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016, S. 21, http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Epidemiologie/Epidemiologie_node.html, letzter Zugriff 20.10.2017
- Betés M, Muñoz-Navas MA, Duque JM, Angós R, Macías E, Súbtíl JC, Herraiz M, De La Riva S, Delgado-Rodríguez M, Martínez-González MA. (2003) Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people. *Am J Gastroenterol*; 98(12):2648-2654.
- Bond JH. (2005) Colon polyps and cancer. *Endoscopy*; 37(3):208-212.
- Bowles CJ, Leicester R, Romaya C, Swarbrick E, Williams CB, Epstein O. (2004) A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut*; 53(2): 277-283.
- Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. (2001) Long-lasting reduction of risk of colorectal cancer following screening endoscopy. *Br J Cancer*; 85(7):972-976.
- Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. (2007) Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut*; 56(11):1585-1589.
- Brenner H, Altenhofen L, Hoffmeister M. (2010) Eight Years of Colonoscopic Bowel Cancer Screening in Germany: Initial Findings and Projections. *Dtsch Arztebl Int*; 107(43):753-759.
- Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M.(2011) Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy. *J Clin Oncol*; 29(28):3761-3767.
- Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M (2013) Natural history of colorectal adenomas: birth cohort analysis among 3.6 million participants of screening colonoscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 22(6):1043-1051.
- Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M (2015) Prevention, early detection, and overdiagnosis of colorectal cancer within 10 years of screening colonoscopy in Germany. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 13(4):717-723.
- Brenner H, Altenhofen L, Kretschmann J, Rösch T, Pox C, Stock C, Hoffmeister M (2015) Trends in Adenoma Detection Rates During the First 10 Years of the German Screening Colonoscopy Program. *Gastroenterology*; 149(2):356-366.e1.
- Brenner H, Schrotz-King P, Holleccek B, Katalinic A, Hoffmeister M (2016) Declining Bowel Cancer Incidence and Mortality in Germany. *Dtsch Arztebl Int*; 113(7):101-106.

- Cappell MS. (2007) From colonic polyps to colon cancer: pathophysiology, clinical presentation, screening and colonoscopic therapy. *Minerva Gastroenterol Dietol*; 53(4):351-373.
- Corleto VD, Pagnini C, Cattaruzza MS, Zykaj E, Di Giulio E, Margagnoni G, Pillozzi E, D'Ambra G, Lamazza A, Fiori E, Ferri M, Masoni L, Ziparo V, Annibale B, Delle Fave G (2012) Is proliferative colonic disease presentation changing? *World J Gastroenterol*; 18(45):6614-6619.
- Corley DA, Jensen JD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, Zauber AG, de Boer J, Fireman BH, Schottinger JE, Quinn VP, Ghai NR, Levin TR, Quesenberry ChP (2014) Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death. *N Engl J Med*; 370:1298-1306.
- Crispin A, Birkner B, Munte A, Nusko G, Mansmann U (2009) Process quality and incidence of acute complications in a series of more than 230,000 outpatient colonoscopies. *Endoscopy*; 41(12):1018-1025.
- de Oliveira AM, Anapaz V, Lourenço L, Graça Rodrigues C, Folgado Alberto S, Martins A, Ramos de Deus J, Reis J (2015) Is there a proximal shift in the distribution of colorectal adenomas? *United European Gastroenterol J*; 3(4):353-357.
- Deinlein P, Reulbach U, Stolte M, Vieth M. (2003) Risk factors for lymphatic metastasis from pT1 colorectal adenocarcinoma. *Pathologe*; 24(5):387-393.
- Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, Faiss S, Hüttl P, In der Smitten S, Jakobs R, Jenssen C, Keuchel M, Langer F, Lerch MM, Lynen Jansen P, May A, Menningen R, Moog G, Rösch T, Rosien U, Vowinkel T, Wehrmann T, Weickert U; Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. (2015) S2k guideline: quality requirements for gastrointestinal endoscopy, AWMF registry no. 021-022, *Z Gastroenterol*; 53(12):E1-227.
- Dionigi G, Bianchi V, Rovera F, Boni L, Annoni M, Castano P, Villa F, Dionigi R. (2007) Genetic alteration in hereditary colorectal cancer. *Surg Oncol; Suppl 1*: pp 11-15.
- Eickhoff A, Riemann JF. (2010) Etwa 15 000 Karzinome durch Koloskopie verhindert. *MMW Fortschr Med*; 152(4):27-30.
- Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, Snover DC, Torlakovic EE, Pedersen L, Frøslev T, Vyberg M, Hamilton SR, Sørensen HT (2016) Increased Risk of Colorectal Cancer Development Among Patients With Serrated Polyps. *Gastroenterology*; 150(4):895-902.
- Fearon ER, Vogelstein B (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*; 61(5):759-767.
- Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Negri E, Straif K, Romieu I, La Vecchia C, Boffetta P, Jenab M (2011) Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*; 22(9):1958-1972.
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*; 49(6):1374-1403.
- Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, Wiener C, Gal O, Bannert C, Hassler M, Kozbial K, Dunkler D, Trauner M, Weiss W (2011) Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA*; 306(12):1352-1358.
- Galon J, Pagès F, Marincola FM, Angell HK, Thurin M, Lugli A, Zlobec I, Berger A, Bifulco C, Botti G, Tatangelo F, Britten CM, Kreiter S, Chouchane L, Delrio P, Arndt H, Asslaber M, Maio M, Masucci GV, Mihm M, Vidal-Vanaclocha F, Allison JP, Gnjatic S, Hakansson L, Huber C, Singh-Jasuja H, Ottensmeier C, Zwierzina H, Laghi L, Grizzi F, Ohashi PS, Shaw PA, Clarke BA, Wouters BG, Kawakami Y, Hazama S, Okuno K, Wang E, O'Donnell-Tormey J, Lagorce C, Pawelec G, Nishimura MI, Hawkins R, Lapointe R, Lundqvist A, Khleif SN, Ogino S, Gibbs P, Waring P, Sato N, Torigoe T, Itoh K, Patel PS, Shukla SN, Palmqvist R, Nagtegaal ID, Wang Y, D'Arrigo C, Kopetz S, Sinicrope FA, Trinchieri G, Gajewski TF, Ascierto PA, Fox BA (2012) Cancer classification using the Immunoscore: a worldwide task force. *J Transl Med*; 10:205.

- Gemeinsamer Bundesausschuss, Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungsrichtlinie: Bewertung eines iFOBT-basierten Darmkrebscreenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Darmkrebscreening, vom 21.04.2016, BAnz AT 08.07.2016 B2, <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2572/>, letzter Zugriff 28.10.2017
- Gohil VB, Patrie JT, Shami VM, Sauer BG, Argo CK, Crowe SE, Wang AY (2012) Colonic diverticulosis is associated with an increased adenoma detection rate in patients undergoing first-time screening colonoscopy. *J Interv Gastroenterol*; 2(2):70-75.
- Grützmann R. (2006) Früherkennung kolorektaler Karzinome unter Berücksichtigung neuer molekularbiologischer Methoden. *TumorDiagn u Ther*; 27(4):165-170.
- Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsène D, Boutreux S, Tichet J, Launoy G (2007) Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut*; 56(2):210-214.
- Hassan C, Laghi A, Zullo A, Iafrate F, Morini S. (2008) Q&A on diagnosis, screening and follow-up of colorectal neoplasia. *Dig Liver Dis*; 40(2):85-96.
- Harewood GC, Sharma VK, de Garmo P (2003) Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc*; 58(1):76-79.
- Hatch QM, Kniery KR, Johnson EK, Flores SA, Moeil DL, Thompson JJ, Maykel JA, Steele SR (2016) Screening or Symptoms? How Do We Detect Colorectal Cancer in an Equal Access Health Care System? *J Gastrointest Surg*; 20(2):431-438.
- Heldwein W, Dollhopf M, Rösch T, Meining A, Schmidtsdorff G, Hasford J, Hermanek P, Burlefinger R, Birkner B, Schmitt W; Munich Gastroenterology Group. (2005) The Munich Polypectomy Study (MUPS): prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy*; 37(11):1116-1122.
- Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. (2008) Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*; 103(6):1541-1549.
- Hong W, Geng W, Wang C, Dong L, Pan S, Yang X, Zippi M, Xu C, Zhou M, Pan J (2016), Prevalence of colonic diverticulosis in mainland China from 2004 to 2014. *Sci Rep*; 6:26237.
- Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. (2000) Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med*; 343(3):169-174.
- Jamal Talabani A, Lydersen S, Ness-Jensen E, Endreseth BH, Edna TH (2016) Risk factors of admission for acute colonic diverticulitis in a population-based cohort study: The North Trondelag Health Study, Norway. *World J Gastroenterol*; 22(48):10663-10672.
- Jang JY, Chun HJ. (2014) Bowel preparations as quality indicators for colonoscopy. *World J Gastroenterol*; 20(11):2746-2750.
- Jass JR. (2002) Pathogenesis of colorectal cancer. *Surg Clin North Am*; 82(5):891-904.
- Johnson CD, Harmsen WS, Wilson LA, Maccarty RL, Welch TJ, Ilstrup DM, Ahlquist DA. (2003) Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps. *Gastroenterology*; 125(2):311-319.
- Kolligs FT, Crispin A, Munte A, Wagner A, Mansmann U, Göke B (2011) Risk of advanced colorectal neoplasia according to age and gender. *PLoS One*; 6(5):e20076.
- Koo JE, Kim KJ, Park HW, Kim HK, Choe JW, Chang HS, Lee JY, Myung SJ, Yang SK, Kim JH (2017) Prevalence and risk factors of advanced colorectal neoplasms in asymptomatic Korean people between 40 and 49 years of age. *J Gastroenterol Hepatol*; 32(1):98-105.

- Krebsinformationsdienst, offizielle Homepage, dkfz, Dick- und Enddarmkrebs – eine Einführung: Anatomie, Entstehung, Häufigkeit. <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/darmkrebs/was-ist-darmkrebs.php>, letzter Zugriff 20.10.2017
- Kreienbrock, L., Pigeot, I., Ahrens, W. (2012): *Epidemiologische Methoden*. Berlin: Springer 2013; pp. 325-336
- Kube R, Gastinger I, Mroczkowski P, Ptok H, Wolff S, Lippert H. (2011). The care of patients with colon cancer: current treatment, and evaluation of new surgical approaches. *Dtsch Arztebl Int*; 108(4):41-46.
- Kubisch CH, Crispin A, Mansmann U, Göke B, Kolligs FT (2016) Screening for colorectal cancer is associated with lower disease Stage: A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*;14(11):1612-1618.e3.
- Kullmann F. (2003) Carcinogenesis and hereditary colon cancers. *Internist (Berl)*; 44(3):254-5, 258-267.
- Lahiri RP, Abeles A, Burnand KM, Alazawi W, Bhattacharya S, Foster GR, Knowles CH (2013) A cross sectional study of colonic diverticulosis in the London Bangladeshi population. *United European Gastroenterol J*; 1(3):191-197.
- le Clercq CM, Bouwens MW, Rondagh EJ, Bakker CM, Keulen ET, de Ridder RJ, Winkens B, Masclee AA, Sanduleanu S. (2014) Postcolonoscopy colorectal cancers are preventable: a population-based study. *Gut*; 63(6):957-963.
- Lee TJ, Blanks RG, Rees CJ, Wright KC, Nickerson C, Moss SM, Chilton A, Goddard AF, Patnick J, McNally RJ, Rutter MD (2013) Longer mean colonoscopy withdrawal time is associated with increased adenoma detection: evidence from the Bowel Cancer Screening Programme in England. *Endoscopy*;45(1):20-26.
- Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ. American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. (2008) Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*; 134(5):1570-1595.
- Liang PS, Chen TY, Giovannucci E (2009) Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*; 124(10):2406-2415.
- Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. (2000) Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med*; 343(3):162-168.
- Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ, Schnell TG, Chejfec G, Campbell DR, Kidao J, Bond JH, Nelson DB, Triadafilopoulos G, Ramirez FC, Collins JF, Johnston TK, McQuaid KR, Garewal H, Sampliner RE, Esquivel R, Robertson D (2007) Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology*; 133(4):1077-1085
- Lübbers H, Mahlke R, Lankisch PG, Stolte M (2010) Follow-up endoscopy in gastroenterology: when is it helpful? *Dtsch Arztebl Int*; 107(3):30-39
- Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczer B, Katalinic A, Nennecke A, Eberle A, Brenner H; GEKID Cancer Survival Working Group (2013) Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. *PLoS One*; 8(7):e68077.
- Mansmann U, Crispin A, Henschel V, Adrion C, Augustin V, Birkner B, Munte A. (2008) Epidemiology and quality control of 245 000 outpatient colonoscopies. *Dtsch Arztebl Int*; 105(24):434-440.
- Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, Zauber AG, Jiang R, Ahnen DJ, Bond JH, Church TR, Robertson DJ, Smith-Warner SA, Jacobs ET, Alberts DS, Greenberg ER. (2009)

- A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology*; 136(3):832-841.
- Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, Qin H (2013) Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One*; 8(1):e53916.
- Moon HS, Park SW, Kim DH, Kang SH, Sung JK, Jeong HY (2014) Only the size of resected polyps is an independent risk factor for delayed postpolypectomy hemorrhage: a 10-year single-center case-control study. *Ann Coloproctol*; 30(4):182-185.
- Morini S, Hassan C, Zullo A, De Francesco V, Festa V, Barberani F, Faleo D, Stroffolini T (2002) Diverticular disease as a risk factor for sigmoid colon adenomas. *Dig Liver Dis*; 34(9):635-639.
- Moss S, Mathews C, Day TJ, Smith S, Seaman HE, Snowball J, Halloran SP (2017) Increased uptake and improved outcomes of bowel cancer screening with a faecal immunochemical test: results from a pilot study within the national screening programme in England. *Gut*; 66(9):1631-1644.
- Muto T, Bussey HJ, Morson BC. (1975) The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*; 36(6):2251-2270.
- Nguyen SP, Bent S, Chen YH, Terdiman JP (2009) Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*;7(6):676-681.e1-3.
- Ouakrim DA, Pizot C, Boniol M, Malvezzi M, Boniol M, Negri E, Bota M, Jenkins MA, Bleiberg H, Autier Ph, (2015) Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. *BMJ*; 351: h4970.
- Painter NS, Burkitt DP (1971), Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of Western civilization, *Br Med J*; 2(5759):450-454.
- Papanikolaou IS, Sioulas AD, Magdalinou N, Beintaris I, Lazaridis LD, Polymeros D, Malli C, Dimitriadis GD, Triantafyllou K (2015) Improved bowel preparation increases polyp detection and unmasks significant polyp miss rate. *World J Clin Cases*; 3(10):880-886.
- Parente F, Bargiggia S, Boemo C, Vailati C, Bonoldi E, Ardizzoia A, Ilardo A, Tortorella F, Gallus S (2014) Anatomic distribution of cancers and colorectal adenomas according to age and sex and relationship between proximal and distal neoplasms in an i-FOBT-positive average-risk Italian screening cohort. *Int J Colorectal Dis*; 29(1):57-64.
- Parra-Blanco A, Ruiz A, Alvarez-Lobos M, Amorós A, Gana JC, Ibáñez P, Ono A, Fujii T (2014) Achieving the best bowel preparation for colonoscopy. *World J Gastroenterol*; 20(47):17709-17726.
- Peery AF, Martin CF, Levinson SE, Sandler RS (2015) Colonic Diverticula Are Not Associated With an Increased Risk of Colorectal Adenomas. *Am J Gastroenterol*; 110(12):1694-1697.
- Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. (2002) Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*; 137(2):132-141.
- Ponugoti PL, Cummings OW, Rex DK (2017) Risk of cancer in small and diminutive colorectal polyps. *Dig Liver Dis*; 49(1):34-37.
- Pox C, Schmiegel W. (2008) Colorectal screening in Germany. *Z Gastroenterol*; 46 Suppl 1: pp31-32.
- Pox CP, Althenhofen L, Brenner H, Theilmeyer A, Von Stillfried D, Schmiegel W. (2012) Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology*; 142(7):1460-1467.
- Rabast U, Hartmann T, Kasper H.: Koloskopische Diagnostik und Therapie kolorektaler Tumore – Analyse eines 10-Jahres Zeitraums. In: Übersichtsarbeiten und Originalien des Monats, Jahresregister Vol. 54, 2003: Die Medizinische Welt, Schattauer, Stuttgart; S. 364-368.
- Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orłowska J, Nowacki MP, Butruk E. (2006) Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*; 355(18):1863-1872.

- Reumkens A, Rondagh EJ, Bakker CM, Winkens B, Masclee AA, Sanduleanu S (2016) Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Am J Gastroenterol*; 111(8):1092-1101.
- Rex DK, Schoenfeld PS, Cohen J, Pike IM, Adler DG, Fennerty MB, Lieb JG 2nd, Park WG, Rizk MK, Sawhney MS, Shaheen NJ, Wani S, Weinberg DS (2015) Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*; 110(1):72-90.
- Riemann JF, Maar Ch, Betzler M, Brenner H, Sauerbruch T (2011) Nationaler Krebsplan, Handlungsfeld 1: Ziele-Papier 2b, Weiterentwicklung der Darmkrebsfrüherkennung. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/N/Nationaler_Krebsplan/Ziel_2b_Weiterentwicklung_der_Darmkrebsfrueherkennung.pdf, letzter Zugriff 29.10.2017
- Riphaus A, Wehrmann T, Hausmann J, Weber B, von Delius S, Jung M, Tonner P, Arnold J, Behrens A, Beilenhoff U, Bitter H, Domagk D, In der Smitten S, Kallinowski B, Meining A, Schaible A, Schilling D, Seifert H, Wappler F, Kopp I (2016) Update S3 Leitlinie Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie 2014 (AWMF-register-no. 021/014). *Z Gastroenterol*; 54(1):58-95
- Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2015, S.38-41. www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf, letzter Zugriff 29.10.2017
- Rutter CM, Johnson E, Miglioretti DL, Mandelson MT, Inadomi J, Buist DS (2012) Adverse events after screening and follow-up colonoscopy. *Cancer Causes Control*; 23(2):289-296.
- Sanaka MR, Rai T, Navaneethan U, Gohel TD, Podugu A, Thota PN, Lopez R, Kiran RP, Burke CA (2016) Adenoma detection rate in high-risk patients differs from that in average-risk patients. *Gastrointest Endosc*; 83(1):172-178.
- Sanduleanu S, le Clercq CM, Dekker E, Meijer GA, Rabeneck L, Rutter MD, Valori R, Young GP, Schoen RE; Expert Working Group on 'Right-sided lesions and interval cancers', Colorectal Cancer Screening Committee, World Endoscopy Organization (2015) Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature. *Gut*; 64(8):1257-1267.
- Schlesinger-Raab A, Schrodi S, Liebetruh E, Meyer R, Schubert-Fritschle G, Engel J (2012), Versorgungsforschung: kolorektales Karzinom, Evaluation der Versorgung von Darmkrebspatienten im Einzugsgebiet des Tumorregisters München auf der Basis der aktuellen S3-Leitlinie. Dokument als pdf (Abschlussbericht S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom) abrufbar unter: <https://www.tumorregister-muenchen.de/research.php>, letzter Zugriff 30.10.17
- Schmiegel W., Pox C.; (2008) Colorectal Screening in Germany. *Z Gastroenterol*; 46 Suppl 1:S31-32.
- Schmiegel W, Pox C, Arnold D, Porschen R, Rödel C, Reinacher-Schick A; Association of the Scientific Medical Societies in Germany; German Cancer Aid; German Cancer Society; German Society for Digestive and Metabolic Diseases; German Society for General and Visceral Surgery; German Society for Hematology and Oncology; German Society for Pathology; German Society for Radiooncology; German Roentgen Society; German Joint Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; German Society for Coloproctology; Association of Stoma Patients and Persons with Intestinal Cancer; German Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Association; German Society for Internal Medicine. (2009) Colorectal carcinoma: the management of polyps, (neo)adjuvant therapy, and the treatment of metastases. *Dtsch Arztebl Int*; 106(51-52):843-848.
- Schmiegel W, Pox C, DGVS (2014), S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 1.1, August 2014, AWMF-Registernummer: 021/007OL. Gültig bis 13.06.2018, Dokument als pdf (Langfassung der Leitlinie "Kolorektales Karzinom") abrufbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-007OL.html>, letzter Zugriff 30.10.2017
- Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, Kikendall JW, Kim HM, Weiss DG, Emory T, Schatzkin A, Lieberman D. (2005) Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med*.; 352(20):2061-2068.

- Schramm C, Mbaya N, Franklin J, Demir M, Kuetting F, Toex U, Goeser T, Steffen HM. (2015) Patient- and procedure-related factors affecting proximal and distal detection rates for polyps and adenomas: results from 1603 screening colonoscopies. *Int J Colorectal Dis*; 30(12):1715-1722.
- Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A (2017) Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*; 67(3):177-193.
- Singh S, Singh PP, Murad MH, Singh H, Samadder NJ (2014) Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*; 109(9):1375-1389.
- Statistischen Bundesamtes, offizielle Homepage, Die 10 häufigsten Todesursachen durch Krebserkrankungen, abgerufen 10/2016, 2014, <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Krebserkrankungen.html>
- Steinwachs D, Allen JD, Barlow WE, Duncan RP, Egede LE, Friedman LS, Keating NL, Kim P, Lave JR, LaVeist TA, Ness RB, Optican RJ, Virnig BA. (2010) NIH state-of-the-science conference statement: Enhancing use and quality of colorectal cancer screening. *NIH Consens State Sci Statements*; 27(1):1-31.
- Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G. (2010) Entstehung kolorektaler Karzinome – unterschiedliche Wege und Vorstufen – differenzierte Nomenklatur. *Dtsch Ärzteblatt*; 107 (43):760-766.
- Thermann P, Seufferlein T. (2010) Aktuelle Therapie des Kolonkarzinoms. *Der Gastroenterologe*; 5:57-71.
- US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FA, Gillman MW, Harper DM, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Owens DK, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP, Siu AL (2016) Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*; 315(23):2564-2575.
- Visovan II, Tantau M, Ciobanu L, Pascu O, Tantau A. (2014) Increasing prevalence of right-sided colonic adenomas in a high-volume endoscopy department in Romania: implications for colorectal cancer screening. *J Gastrointest Liver Dis*; 23(2):147-151.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. (1988) Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*; 319(9):525-532.
- Wheat ChL, Strate, LL (2016) Trends in Hospitalization for Diverticulitis and Diverticular Bleeding in the United States From 2000 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*;14(1): 96–103.e1.
- Wittekind Ch, Meyer H-J, Bootz F: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York Tokyo, 2002; S. 66-70.
- Zwink N, Holleczer B, Stegmaier Ch, Hoffmeister M, Brenner H (2017) Komplikationsrate der Vorsorgekoloskopie im Krebsfrüherkennungsprogramm Prospektive Kohortenstudie zu Komplikationen während der Untersuchung und in den folgenden vier Wochen. *Deutsches Ärzteblatt*; 114(18) 321-327.

8 Thesen

1. Im 10-Jahreszeitraum vom 01.01.1996 bis zum 31.12.2005 wurden am HELIOS Klinikum Aue 10.771 Koloskopien durchgeführt und hinsichtlich ihrer Ergebnisse analysiert. Das mittlere Alter aller Teilnehmer bzw. Patienten betrug 62,0 Jahre.
2. Divertikel werden mit steigendem Lebensalter zunehmend bei Koloskopien gefunden. Dabei gibt es keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen in der Häufigkeit des Auftretens von Kolondivertikeln. Insgesamt lagen bei 28,7% der koloskopischen Untersuchungen Divertikel vor.
3. Bei 2.644 der 10.771 Untersuchungen (24,5%) wurden Adenome und / oder Karzinome gefunden. Ungefähr ein Drittel aller Adenome und Karzinome liegt proximal von Rektum und Kolon sigmoideum und erfordert zur Detektion und Abtragung eine hohe Koloskopie. Isoliert proximale Adenome und Karzinome waren in 26,4% der Untersuchungen mit Adenom- bzw. Karzinomnachweis zu finden.
4. Tubuläre Adenome sind häufiger als tubulovillöse oder villöse Adenome. Bei Adenomen mit villöser Struktur oder mit villösen Anteilen liegt häufiger eine high-grade intraepitheliale Neoplasie vor.
5. Größere Adenome (>1,0cm) weisen mit höherer Wahrscheinlichkeit eine villöse oder tubulovillöse Histologie auf.
6. Adenome unter 1,0cm können bereits high-grade intraepitheliale Neoplasien beinhalten.
7. Zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr wurden in 14,2% der in dieser Altersklasse durchgeführten Koloskopien Adenome oder Karzinome gefunden.
8. Bei Erstdiagnose von kolorektalen Adenokarzinomen lag in 25,2% der Fälle bezogen alle Adenokarzinome mit exakt definiertem Tumorstadium ein Stadium UICC IV vor. Die mediane Überlebenszeit ist mit 1,2 Jahren in diesem Stadium schlecht. 75% der Patienten im Stadium UICC IV überleben nur 0,2 Jahre. Im Stadium UICC 0 und I überlebten 75% der Patienten 7,6 Jahre.
9. Komplikationen und vor allem Blutungskomplikationen im Rahmen einer Koloskopie oder in den ersten 15 Tagen nach Koloskopie sind selten. In der vorliegenden Untersuchung ergab sich eine Gesamtkomplikationsrate von 0,6%, wobei bei 60 von 64 Komplikationen frühe oder verzögerte Blutungen vorlagen. Das relative Risiko für Blutungskomplikation ist bei spezifischen Indikationen nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Vorhandensein von Divertikeln und Untersuchungsjahr 6-fach höher verglichen mit unspezifischen Indikationen.
10. Die Häufigkeit von Blutungskomplikationen im Rahmen einer Koloskopie hängt von der Definition und der Nachbeobachtungszeit ab. Die Blutung ist die häufigste Komplikation im Rahmen der Koloskopie. Ein Vorschlag für die Definition und Klassifizierung von Blutungskomplikationen wurde erstellt. Für die Vereinheitlichung von Dokumentation und Erfassung ist ein Qualitätssicherungsbogen für alle Koloskopien zu fordern.

9 Anhang

9.1 *Amsterdam- und Bethesda-Kriterien nach Kullmann (2003)*

Amsterdam-Kriterien I

- a) Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalen Karzinom, davon einer mit den beiden anderen erstgradig verwandt; FAP muss ausgeschlossen sein
- b) Wenigstens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen
- c) Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr

Amsterdam-Kriterien II (Ziel: vollständigere Patientenerfassung als unter Amsterdam I)

- a) Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalen Karzinom oder einem Karzinom des Endometriums, Dünndarms oder Urothels (ableitende Harnwege / Nierenbecken), davon einer mit den beiden anderen erstgradig verwandt; FAP muss ausgeschlossen sein
- b) Wenigstens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen
- c) Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr

Bethesda-Kriterien (Ziel: Definition des Personenkreises, dessen Tumoren auf das Vorliegen einer genomischen Instabilität untersucht werden sollen)

- a) Personen mit positiver Familienanamnese entsprechend den Amsterdam-Kriterien I oder II
- b) Personen mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder HNPCC-assoziierten Tumor-Erkrankungen (Endometrium, Ovarien, Magen, Gallengang, Dünndarm, Urothel)
- c) Personen mit kolorektalem Karzinom und einem Verwandten ersten Grades mit kolorektalem Karzinom und / oder HNPCC-assoziiierter Tumorerkrankung (einer davon vor dem 45. Lebensjahr) und / oder kolorektalem Adenom vor dem 40. Lebensjahr
- d) Personen mit Kolon- oder Endometriumkarzinom vor dem 45. Lebensjahr
- e) Personen mit rechtsseitigem, histologisch undifferenziertem kolorektalen Karzinom vor dem 45. Lebensjahr
- f) Personen mit kolorektalem Karzinom vom Siegelringzell-Typ vor dem 45. Lebensjahr
- g) Personen mit Adenom vor dem 40. Lebensjahr

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit:

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Datum

Unterschrift

CURRICULUM VITAE

Name: Singer, geb. Peter
Vorname: Karin Ursula Cornelia
Geburtsdatum: 18.05.1982
Geburtsort: Freital (Sachsen)
Familienstand: verheiratet
Adresse: Andréstraße 6, 09112 Chemnitz
E-Mail: cornelia_singer@gmx.de
Telefon: 0179/1489086

Beruf:

03/2010-09/2011: Assistenzärztin für Innere Medizin, HELIOS Klinikum Aue
10/2010-09/2012: Assistenzärztin für Innere Medizin, Universitätsklinikum Leipzig
10/2012-04/2015: Assistenzärztin für Innere Medizin, HELIOS Klinikum Aue
Seit 04/2015: Fachärztin für Innere Medizin, HELIOS Klinikum Aue

Studium:

12/2009 - 12/2009: Staatsexamen Humanmedizin
10/2005 - 10/2009: Klinischer Studienabschnitt an der Universität Leipzig
08/2005 - 08/2005: Ärztliche Vorprüfung
10/2002 - 12/2009: Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig

Praktisches Jahr:

04/2009 - 07/2009: HELIOS Klinikum Aue (Chirurgie)
12/2008 - 04/2009: Universitätsklinikum Leipzig (Anästhesie und Intensivmedizin)
08/2008 - 12/2008: HELIOS-Klinikum Aue (Innere Medizin - Gastroenterologie und Kardiologie)

Krankenpflegepraktikum:

07/2002 - 09/2002: Frankenklinik Kronach (Chirurgie und Unfallchirurgie)
08/2000 - 08/2000: Luisenhospital Aachen (HNO)

Schulischer Bildungsweg:

06/2001: Allgemeine Hochschulreife (Abitur) mit Notendurchschnitt 1,9

Chemnitz,

Cornelia Singer

Danksagung:

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil. Christoph Rink, ehemaliger Chefarzt der Klinik für Innere Medizin II am HELIOS Klinikum Aue, gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Dissertationsthemas und der Koloskopiedaten, seine Betreuung und sein Engagement sowie seine stets konstruktiven Hinweise, mit denen er mich durch alle Phasen dieser Arbeit führte.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Johannes Haerting, ehemaliger Direktor des Instituts für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und seinen Mitarbeitern, gilt mein herzlicher Dank für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Patientendaten und der Begleitung bei der Durchführung der Promotion.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn PD Dr. med. habil. Roland Albrecht, Chefarzt der Klinik für Viszeralchirurgie am HELIOS Klinikum Aue, für die Bereitstellung der Operationsberichte.

Meiner Mutter, Frau Dr. rer. nat. Karin Peter, danke ich für die vielen nützlichen und konstruktiven Hinweise beim Verfassen dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Meinem Ehemann, Herrn Dr. med. Jörg Singer, möchte ich besonders für die Beratung bei der Durchführung der Arbeit und für die Unterstützung bei der Auswertung danken.

Mein Dank gilt außerdem allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Endoskopieabteilung am HELIOS Klinikum Aue für die praktischen Erklärungen und die stets gute und konstruktive Zusammenarbeit.