

Aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung,
Biometrie und Epidemiologie (IBE)
Institut der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Ulrich Mansmann

Auswirkungen der Koloskopie und Polypektomie innerhalb eines Studienkollektivs

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lea Marie Bauerfeind

aus München

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Jutta Engel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Axel Kleespies
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Dipl. biol. Kathrin Halfter
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	27.04.2023

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Gender - Hinweis	1
1.2	Das kolorektale Karzinom.....	2
1.2.1	Epidemiologie	2
1.2.2	Ätiologie	4
1.2.3	Pathogenese.....	6
1.2.4	Risikofaktoren und Prävention	7
1.2.5	Diagnostik und Staging	8
1.2.6	Therapie	10
1.2.7	Nachsorge	13
1.3	Primäre und sekundäre Prävention	14
1.4	Darmkrebsvorsorge.....	17
1.4.1	Fäkal okkulte Bluttestung (FOBT)	18
1.4.2	Weitere Stuhltests.....	19
1.4.3	Radiologische und bildgebende Verfahren.....	19
1.4.4	Endoskopische Verfahren	20
1.4.5	Darmkrebsvorsorge in Deutschland	24
1.5	Das Tumorregister München	26
1.6	Aufgabenstellung	30
2	Methoden	31
2.1	Aufbau der Studie	31
2.2	Patientenkollektiv	31
2.3	Statistische Methoden	32
3	Ergebnisse	34
3.1	Studienkollektiv	34
3.1.1	Tumorgeschehen innerhalb des Studienkollektivs.....	35
3.1.2	Tumorgeschehen mit Diagnosezeitpunkt vor, während und nach der Koloskopie	40
3.1.3	Koloskopieergebnis des Studienkollektivs.....	46
3.2	KRK-Fälle innerhalb der Studienkohorte	49
3.3	KRK-Fälle mit Diagnosezeitpunkt während und nach der Koloskopie.....	50
3.4	Inzidenzberechnung	55
3.5	Prädiktive Faktoren	59
3.6	Überleben	60
4	Diskussion	62
4.1	Kollektivzusammensetzung und Koloskopieergebnisse.....	62

4.2	Tumorerkrankungen des Studienkollektivs	64
4.3	Senkung der Inzidenz und prädiktive Faktoren.....	65
4.4	Prognose.....	68
4.5	Limitationen der Studie.....	69
4.6	Zusammenfassung.....	74
5	Anhang.....	75
5.1	Einverständniserklärung.....	75
5.2	Tumordokumentationsbogen.....	76
5.3	Unterschiedliche Definitionen/Gruppierungen von Krebserkrankungen	79
5.4	Abbildungsverzeichnis.....	80
5.5	Tabellenverzeichnis.....	81
6	Literaturverzeichnis	82
7	Danksagung	93
8	Eidesstattliche Versicherung	94
9	Publikationsliste.....	95

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
ANAP	Adenomatöse und nicht-adenomatöse Polypen
AP	Adenomatöse Polypen
ASR	Altersstandardisierte Rate
BayKRegG	Bayerisches Krebsregistergesetz
BMI	Body-Mass-Index
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CME	Komplette mesokolische Exzision
CT	Computertomographie
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
FIT	Fäkaler immunchemischer Test
FOBT	Fäkale okkulte Bluttestung
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gFOBT	Guajak fäkal okkulte Bluttestung
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
HNPCC	Hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom
HR	Hazard ratio
IBE	Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
iFOBT/FIT	Immunologische fäkal okkulte Bluttestung
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektales Karzinom
LGL	Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
MRT	Magnetresonanztomographie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Mikrosatelliteninstabilität <i>high</i> (hohe Anzahl)
MSS	Mikrosatellitenstabilität
NACH	Diagnosezeitpunkt nach der Koloskopie
NAP	Nicht-adenomatöse Polypen
PPES	Postpolypektomie Elektrokoagulationssyndrom
PPW	Positiv prädiktiver Wert
RCT	<i>Randomised controlled trial</i> (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SAS	Statistical Analysis Software

SD	Standardabweichung
SIR	<i>Standardized incidence ratio</i>
TASR	<i>Truncated age-standardized rate</i>
TRM	Tumorregister München
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>
VOR	Diagnosezeitpunkt vor der Koloskopie
WÄHR	Diagnosezeitpunkt während der Koloskopie
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts

1 Einleitung

Die Häufigkeit des kolorektalen Karzinoms (KRK) ist deutschlandweit in der letzten Dekade gesunken, bleibt aber dennoch eine der häufigsten Krebserkrankungen. Aus diesem Grund sind Screeningprogramme, an denen möglichst viele Menschen teilnehmen, essenziell, um die Gesamtzahl der KRK-Erkrankungen und deren Mortalität durch Früherkennung der Karzinome oder Entfernung von Vorstufenläsionen zu reduzieren. Viele Länder haben die Koloskopie als primäre Methode eines Darmkrebs-Screenings für die Allgemeinbevölkerung etabliert. Diese Art des Screenings zeigt durchgehend eine hohe Sensitivität und bewährt sich als sinnvolle gleichzeitige Methode der kurablen Polypentfernung.

In Deutschland wird die Screening-Koloskopie im Rahmen eines Qualitätssicherungsprogramms angeboten. Ein neu organisiertes Einladungsprogramm wurde 2019 eingeführt. Männer können ab 50 Jahren eine Vorsorgekoloskopie in Anspruch nehmen, Frauen ab einem Alter von 55 Jahren. Bei primär unauffälligem Befund kann diese Untersuchung nach 10 Jahren wiederholt werden. Personen mit einem erhöhten Risiko für ein KRK wie positive Familienanamnese für kolorektale Malignome oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen können schon früher gescreent werden.

Die Untersuchungen, die den Einfluss der Koloskopie auf die Inzidenz oder Mortalität des KRK untersuchten, waren zum größten Teil als Beobachtungs- oder Fall-Kontrollstudien konzipiert, da für die Sigmoidoskopie bereits der Nachweis erbracht worden war, dass dadurch die Krebsinzidenz gesenkt werden konnte – für die Koloskopie sind solche Studien noch ausstehend.

Im Rahmen dieser Dissertation wird untersucht, welchen Einfluss eine als Vorsorgemaßnahme intendierte Koloskopie auf die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms innerhalb einer regionalen Kohorte im Einzugsgebiet des Tumorregisters München (TRM) hat.

1.1 Gender - Hinweis

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden das generische Maskulinum im Plural verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

1.2 Das kolorektale Karzinom

Das Robert Koch-Institut definiert das KRK als Zusammenschluss der bösartigen Neubildungen im Kolon (ICD Diagnose C18), im Rektosigmoid (C19) und im Rektum (C20). Als Kolonkarzinome gelten hierbei maligne Neubildungen des Dickdarmepithels, die aboral der Bauhin'schen Klappe bis 16cm ab der Anokutanlinie lokalisiert sind (1). Tumoren, deren aboraler Rand bei Messung mit dem starren Rektoskop 16cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt sind, werden nach internationalem Dokumentationssystem zu den Rektumkarzinomen gezählt. Die genaue Abgrenzung zwischen Kolon und Rektum kann auch intraoperativ anhand der Beurteilung des Endes der Taeniae oder der peritonealen Umschlagsfalte vorgenommen werden (2). In Deutschland sind etwa 60-70% der Malignome des Dickdarms Kolonkarzinome, Rektumkarzinome haben einen Anteil an Darmkrebsfällen von 26% bei Frauen und 33% bei Männern. Immer seltener wird das Rektosigmoid als Lokalisation angegeben (1, 3).

1.2.1 Epidemiologie

Das KRK rangiert weltweit gesehen auf Platz 3 der häufigsten Tumorerkrankungen und auf Platz 2 der tumorbedingten Todesfälle. Damit ist das KRK im Jahr 2018 für geschätzte 1,8 Millionen Neuerkrankungen sowie für 881.000 krebsbedingte Todesfälle verantwortlich (4). In Deutschland betrifft etwa jede achte Krebserkrankung den Darm. Im Laufe des Lebens erkrankt einer von 15 Männern und eine von 19 Frauen an Darmkrebs, 2018 waren dies 33.920 Männer und 26.710 Frauen (3). Während seit den 1970er Jahren die Inzidenzrate in Deutschland stetig gestiegen ist, sich in absoluten Zahlen sogar etwa verdoppelt hat, wird seit 2004 ein Rückgang der Zahlen beobachtet (5). So sank die Inzidenz in den Altersgruppen ab 55 Jahren um 17-26% (6). Ähnliche Effekte zeichnen sich auch im internationalen Vergleich ab. So sind die Inzidenzzahlen in den USA schon seit 30 Jahren rückläufig, auch in anderen hochentwickelten Ländern (z.B. Skandinavien) sind die Zahlen stabil (5, 7). Diese Entwicklung wird vor allem dem positiven Einfluss der Früherkennungs-Koloskopie zugeschrieben, die im Oktober 2002 erstmals den Versicherten in Deutschland ab dem 55. Lebensjahr angeboten wurde (5).

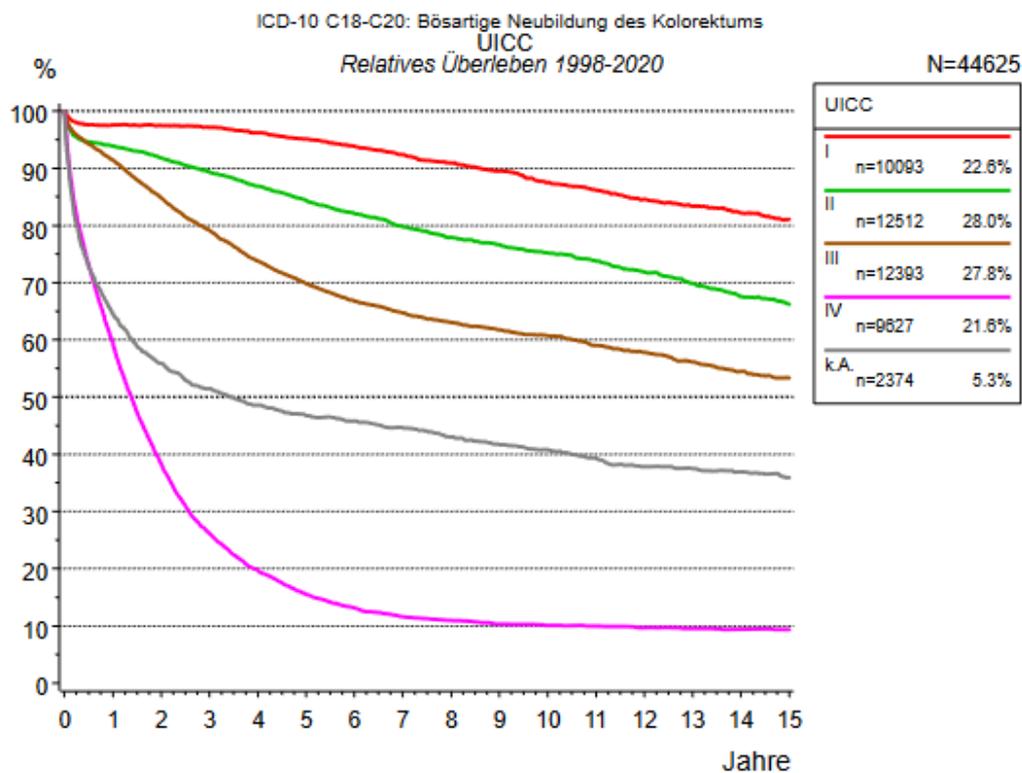
Ebenso verstärkt hat sich der Rückgang der altersstandardisierten Sterberaten (6, 8). Hier zeigte sich in den letzten 10 Jahren ein Rückgang von mehr als 20% bei beiden Geschlechtern. So lag die Mortalitätsrate 2019 in Deutschland bei 18,3 je 100000 Einwohner (altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung) bei Männern, bzw. 11,2 je 100000 Einwohner bei Frauen (3). Je nach Studie ist die krebspezifische Mortalität bei Männern in

allen Altersgruppen etwas höher (9), bzw. das stadienabhängige Überleben für Frauen etwas besser (10). Insgesamt ist der stadien- und altersabhängige Mortalitätsunterschied allerdings als sehr gering zu betrachten (11). Die geschlechtsspezifischen und altersabhängigen Unterschiede wurden in vielen Studien weltweit nachgewiesen, sodass u.a. ein Zusammenhang von Sexualhormonen mit der Pathogenese und dem Verlauf des KRK angenommen wird (11-13).

Das Risiko, an einem KRK zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter an, wobei Männer durchschnittlich früher betroffen sind als Frauen. Das Lebenszeitrisko an Darmkrebs zu erkranken beträgt etwa 6%, das mittlere Erkrankungsalter liegt hier bei 72 bzw. 75 Jahren für Männer bzw. Frauen (14). Nur etwa 10% der Erkrankungen treten vor dem 55. Lebensjahr auf, mehr als die Hälfte der Darmkrebsfälle werden jenseits des 70. Lebensjahrs diagnostiziert (1, 3, 11). Weltweit weisen hochentwickelte Länder höhere Inzidenzen in der Altersgruppe der über 65-Jährigen auf, während weniger entwickelte Regionen die höchste Inzidenz in der Gruppe der unter 65-Jährigen zeigen (9).

Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 2017 und 2018 für alle Darmkrebserkrankten liegt in Deutschland für Frauen bei etwa 65%, für Männer bei 63%, die 10-Jahres-Überlebensrate jeweils bei 62% bzw. 57% (3). Laut Majek et al. ist die Überlebensrate für Kolonkarzinome höher (63,8%) als für Rektumkarzinome (60,7%). Auch ist die Lokalisation im linksseitigen Kolon mit einem besseren Überleben (65,2%) assoziiert als die im rechtsseitigen Kolon (63,8%) (8). Insgesamt ist die Prognose des KRK vom jeweiligen Stadium abhängig: Während die 5-Jahres-Überlebensrate für Karzinome im lokalisierten *Union internationale contre le cancer* (UICC)-Stadium I noch über 90% beträgt, liegt sie im Stadium II mit Lymphknotenmetastasen nur noch bei etwa 50%, ab Stadium IV mit Fernmetastasen bei 10% (14). Die angegebenen Überlebensraten sind konkordant zu den KRK- Überlebensraten des TRM von 1998-2020 (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1 Relatives Überleben bei kolorektalem Karzinom (Grafik des TRM) (15)



1.2.2 Ätiologie

Ätiologisch unterscheidet man drei Gruppen: Sporadische KRK (85%), KRK im Rahmen definierter hereditärer Krebs syndrome (10%) und KRK als Folge chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED) (5%). Etwa zwei Drittel der sporadischen KRK entstehen ohne eine erkennbare erbliche Komponente, 15-30% der sporadischen KRK treten „familiär gehäuft“ auf, d.h. die Patienten weisen eine positive Familienanamnese auf, ohne dass jedoch eine monogen erbliche oder sonstige erbliche Ursache erkennbar wäre. Das Risiko ist hierbei anhängig von der Anzahl und dem Alter der betroffenen Verwandten. Bei einem erstgradig verwandten Angehörigen (Eltern, Kinder, Geschwister) mit einer KRK-Diagnose ist das mittlere Risiko 2- bis 3-fach erhöht (das Risiko für Geschwister ist etwa 2,5-fach höher als für Kindern). Ist mehr als ein Verwandter ersten Grades von Darmkrebs betroffen oder der Indexpatient bereits vor seinem 60. Lebensjahr erkrankt, erhöht sich das Risiko um das 3- bis 4-fache. Im Vergleich ist das Risiko für das Kolon-Karzinom höher als für das Rektumkarzinom (relatives Risiko 2,4 bzw. 1,9). Verwandte zweiten Grades (Großeltern, Geschwister der Eltern, Enkel) weisen nur noch ein leicht erhöhtes Risiko auf (Relatives Risiko (RR) 1,5), für Verwandte dritten Grades wird kein erhöhtes KRK-Risiko angenommen (1, 2, 14, 16).

Nicht nur Verwandte von Patienten mit diagnostizierten KRK haben ein erhöhtes Risiko, sondern auch Verwandte von Patienten mit kolorektalem Adenom. Für Eltern und Geschwister

von Adenom-Patienten ist es um 80% erhöht im Vergleich zu deren Lebenspartner, im Durchschnitt ist es für Verwandte etwa 2-fach gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht (2). Auch für Patienten mit kolorektalem Adenom gilt ein erhöhtes Risiko, an einem KRK zu erkranken. Dabei spielt die Anzahl und die Größe der Adenome eine entscheidende Rolle: insbesondere für multiple Adenome (>3) und große (1cm) Adenome scheint das Risiko um das Vierfache (bei der Anzahl bis zu Sechsfache) erhöht zu sein (17-23).

Von den hereditären Syndromen ist das hereditäre nicht-polypöse Kolonkarzinom (HNPCC; Lynch-Syndrom) am häufigsten für das KRK verantwortlich (in 3-5% der Fälle (1, 16), bzw. 1-7% (24)). Seltener (in ca. 1% der Fälle (1)) findet sich die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP), das Peutz-Jeghers-Syndrom, oder vereinzelt vorkommende hereditären Neoplasien wie das hyperplastische Polyposis-Syndrom oder die familiäre juvenile Polyposis (24, 25).

Das HNPCC wird autosomal-dominant durch eine Mutation eines DNA-Mismatch-Reparatur-Gens vererbt (Details siehe Pathogenese). Durch die daraus resultierende Defizienz der Mismatch-Reparatur kumulieren somatische Mutationen besonders in Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, was die Tumorentstehung durch eine beschleunigte Karzinogenese begünstigt (2). Die Adenom-Karzinom-Sequenz beträgt ein bis drei Jahre bei HNPCC-Patienten im Vergleich zu 8-17 Jahren in der Normalbevölkerung (24).

Die FAP ist charakterisiert durch das Vorhandensein von oft mehr als 100 kolorektalen Adenomen. Durch eine ebenfalls autosomal-dominant vererbte Keimbahnmutation im APC-Tumorsuppressorgen, wodurch die Initiationsrate für die Entwicklung von Adenomen stark erhöht wird, kommt es oft schon im Kindesalter zum Auftreten von Adenomen im gesamten Dickdarm, im Doudenum oder im Magen - die Anzahl ist steigend mit dem Alter (2, 16). Das Entartungsrisiko bei fast 100%, man spricht auch von obligater Präkanzerose. Ohne Proktokolektomie liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 36 Jahren (bzw. 38-41 Jahre (2, 14, 16, 26).

Bei CEDs wird die Karzinogenese durch chronische Entzündungsprozesse des Darmepithels über verschiedene Pathomechanismen vorangetrieben. Bei Colitis ulcerosa beträgt nach Rutter et. al. die kumulative Inzidenz eines KRKs nach 20 Jahren 2,5%, nach 30 Jahren 7,6% und 10,8% nach 40 Jahren (27). Diese korreliert dabei mit der Erkrankungsdauer und dem Entzündungsausmaß. Auch scheint ein signifikanter Anteil der KRKs schon vor dem 8. Krankheitsjahr aufzutreten, was ein wichtiger Aspekt hinsichtlich der Planung von Überwachungskoloskopien ist (28, 29). Eine 2007 durchgeführte Metaanalyse erbrachte auch für Morbus Crohn ein erhöhtes Risiko (Relatives Risiko 2,59; 95%-Konfidenzintervall 1,54 - 4,36) an einem Kolonkarzinom zu erkranken, jedoch nicht für das Rektumkarzinom (relatives Risiko 1,46; 95%-Konfidenzintervall 0,8 - 2,55). Dabei sind die anatomische Lokalisation der chronischen Entzündung und die Lokalisation des Karzinoms signifikant assoziiert (30).

1.2.3 Pathogenese

Das KRK ist eine heterogene Erkrankung, die schrittweise durch die Ansammlung epigenetischer und genetischer Veränderungen entsteht. Bereits 1990 postulierten Fearson und Vogelstein ihre "multi-hit-theory" der kolorektalen Karzinogenese, seitdem hat sich das Verständnis der diversen Veränderungen, der Initiation und der Progression eines KRK stetig verbessert (31, 32). Dabei spielt die Adenom-Karzinom-Sequenz eine wichtige Rolle in einer Mehrschritt-Karzinogenese. Die meisten kolorektalen Tumoren entstehen aus präkanzerösen Polypen, entweder tubuläre Adenome oder serratierte Polypen. Adenome entstehen, wenn DNA-Reparatur- bzw. Zellproliferationsmechanismen durch sporadische, d.h. nicht hereditäre bedingte Mutationen verändert werden. Durch diese Korrelation von klinischen und pathohistologischen Befunden mit jeweils charakteristischen molekulargenetischen Aberrationen zeichneten sich mittels Gen-Sequenzierung zwei pathogenetisch wichtige Entstehungswege ab: der chromosomale Instabilitäts-Karzinogeneseweg (CIN) und der Mikrosatelliten-Instabilitäts-Karzinogeneseweg (33).

Die CIN-Tumorentstehung lässt sich bei 65-70% der sporadischen kolorektalen Tumoren beobachten. Dabei führt die schrittweise Akkumulation von Tumorsuppressorgen-Verlusten (APC-Gen und Tp53) zusätzlich zu Onkogen-Aktivierungen (KRAS, PI3KCA, BRAF und NRAS) und schließlich zur Entstehung von Mikrosatelliten-stabilen, aneuploiden Karzinomen (33-35). Findet sich bei Mikrosatelliten-stabilen Tumoren eine BRAF oder KRAS-Mutation, so sind diese Tumoren mit einer schlechteren Prognose assoziiert als Tumoren ohne diese Mutationen (36).

In 15% der sporadischen kolorektalen Karzinome und fast bei allen Patienten mit HNPCC-Syndrom findet sich eine Mikrosatelliteninstabilität. Diese entsteht durch eine Mutation eines DNA-Mismatch-Reparatur-Gens (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 oder EPCAM), was zu Fehlpaarungen vor allem an Stellen repetitiver kurzer DNA-Fragmente (sog. Mikrosatelliten) führt. Das bei reparatur-defizienten HNPCC-Tumoren abweichende Mikrosatellitenmuster wird als „Mikrosatelliteninstabilität“ (MSI) bezeichnet (2). Die Instabilität der Mikrosatellitenregionen führt zur Entwicklung von diploiden, Mikrosatelliten-instabilen KRKs (sog. MIN-/MSI-Signalweg), die morphologisch wieder in der Adenom-Karzinom-Sequenz enden (33, 37). Eine hohe Anzahl an MSI (MSI-H) ist mit einer schnelleren Progression assoziiert. Ein KRK entwickelt sich bei MSI innerhalb von 1-3 Jahren, während CIN-Tumoren etwa 10 Jahre benötigen (32). Diese Progressionsdauer ist von entscheidender Bedeutung für die zeitliche Organisation der Screeningprogramme.

Ein dritter Karzinogeneseweg des KRKs beschreibt der sog. serratierte pathway. Hierbei führt die Methylierung von CpG-Inseln spezieller DNA-Regionen (häufig im Promotor-Bereich) zur

Verhinderung der Genexpression. Dies beruht hier nicht auf einer Keimbahnmutation, sondern auf der Promotermethylierung. Dieser CpG-Insel-Methylierungsphänotyp (CIMP) in Assoziation mit einer BRAF-Mutation und Dysfunktion aufgrund der Hypermethylierung des MLH1 MMR-Gens resultiert in einer Mikrosatelliteninstabilität und einem vergleichbaren Effekt mit den Keimbahnmutationen (32, 34).

Die Unterscheidung der Karzinogenesewege ist klinisch wichtig zur Unterscheidung von sporadischen KRKs zu HNPCC-assoziierten KRKs. Da HNPCC-assoziierte Karzinome keine BRAF-Mutation aufweisen, wird bei Tumoren mit MSI-H und einem Ausfall des MLH1-Proteins in der Immunhistochemie zur Differenzierung zusätzlich eine BRAF-Analyse empfohlen (2).

1.2.4 Risikofaktoren und Prävention

Die Art und Weise des Lebensstils spielt eine bedeutende Rolle bei der Ausprägung von Risikofaktoren. So gelten als modifizierbare Risikofaktoren Nikotinkonsum, exzessiver Alkoholkonsum, erhöhter Body-Mass-Index (BMI) und Übergewicht, wenig körperliche Aktivität und Verzehr von rotem bzw. verarbeitetem Fleisch. Nach einer quantitativen Studie nimmt das Risiko mit der Erhöhung des BMIs zu: von 14% bei einem BMI von 23.0–24.9 kg/m² bis zu 41% bei einem BMI über 30 kg/m². Eine Steigerung von 5 kg/m² scheint assoziiert mit einem erhöhten Risiko von 18% (38). Obwohl Diabetes Typ 2 und KRK sich in der Art der Risikofaktoren ähneln (z.B. Übergewicht und körperliche Inaktivität), bleibt das Risiko für ein KRK auch erhöht, wenn man die Risikofaktoren korrigiert (39, 40).

Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren zählen höheres Alter, männliches Geschlecht, Zustand nach Cholezystektomie, ureterokolische Anastomosen und hormonelle Faktoren wie Nulliparität, höheres Alter bei der ersten Schwangerschaft und frühe Menopause.(41, 42) Der vermehrte Verzehr von rotem bzw. verarbeitetem Fleisch sowie der durchschnittlich vermehrte Alkohol- und Nikotinkonsum allein erklären jedoch nicht die erhöhte Inzidenz des KRKs bei Männern und bleiben Gegenstand aktueller Forschung (11, 12).

Die deutsche Leitlinie empfiehlt zur Prävention der Entstehung eines KRK (sinngemäß den Risikofaktoren gegenübergestellt) regelmäßige körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Personen und den Verzicht auf Tabakrauch. Hinsichtlich der Ernährung soll eine „gesunde“ Ernährungsweise angestrebt werden: eine Ballaststoffaufnahme von möglichst 30g pro Tag, limitierter Alkoholkonsum, nur geringe Mengen an rotem bzw. verarbeitetem Fleisch und mindestens fünf Portionen Obst und Gemüse pro Tag. Der Effekt von Fischverzehr, Konsum von Kaffee oder Tee oder Vitaminen und Mineralstoffen variiert je nach Studie (2, 43). Die Teilnahme an regelmäßigen Screeningmaßnahmen (Fäkal okkulte

Bluttestung (FOBT)-Screening) konnte laut Shaukat et al. die KRK- Mortalität reduzieren (HR 0.76; 95%-Konfidenzintervall 0.61-0.94 für jährliches Screening und 0.67; 95%-Konfidenzintervall 0.53-0.83 für halbjährliches Screening) und wirkt somit auch protektiv (42) .

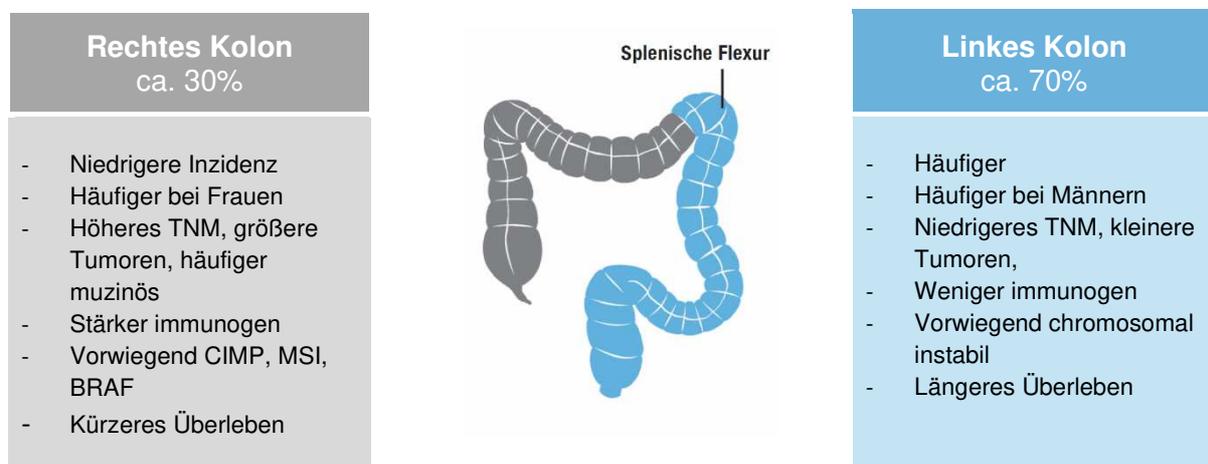
1.2.5 Diagnostik und Staging

Das KRK verursacht in der Mehrzahl der Fälle keine oder nur geringe Frühsymptome. Bei diesen handelt es sich häufig um sichtbare Blutauflagerungen oder -beimengungen des Stuhls (besonders bei distalen Karzinomen), sowie Veränderung des Stuhls (häufiger Wechsel zwischen Diarrhoen und Obstipation). Des Weiteren können Bauchschmerzen, Stenosesymptomaten, Schwäche, Gewichtsverlust, Anämie oder Appetitverlust vorkommen (44).

Eine Diagnose kann erst mittels pathologischer Begutachtung einer während einer Koloskopie entnommenen Biopsie von verdächtigen Arealen der Darmschleimhaut gestellt werden. Da bei bis zu 5% der KRK zusätzlich synchrone Tumoren zu finden sind, ist eine vollständige Koloskopie obligatorisch, da diese Tumoren intraoperativ übersehen werden könnten (2, 45, 46). Anschließend wird eine präoperative Ausbreitungsdiagnostik zum weiteren Staging durchgeführt. Dabei spielt die genaue Lokalisation des Tumors eine wichtige Rolle. Rechtsseitige Tumoren (Caecum, Colon ascendens und Colon transversum) sind insgesamt seltener (ca. 30%), dabei aber häufiger bei Frauen und älteren Menschen, linksseitige Tumoren (Colon descendens, Sigmoideum und Rektum) häufiger (ca. 70%) und werden häufiger bei Männern diagnostiziert (2, 47), was wie oben bereits erwähnt, einen Einfluss auf die Prognose hat.

Abbildung 2 Lokalisation von Darmtumoren und deren Häufigkeit

(Grafik angelehnt an: Kolorektale Karzinome: Die Lage des Primarius zählt“, Sigmund-Schultze, Nicola; Dtsch Arztebl 2017; 114(5) (48)



Zur Diagnostik und zum Staging wird eine komplette Koloskopie, eine Abdomensonographie und eine Röntgen-Thoraxaufnahme zur Beurteilung von möglichen Metastasen sowie die Bestimmung des Carcinoembryonales Antigen (CEA) benötigt. Beim Rektumkarzinom sind zusätzlich eine starre Rektoskopie, eine Magnetresonanztomographie (MRT) - /Computertomographie (CT) - Beckenaufnahme mit Angabe des Abstands des Tumors zur mesorektalen Faszia bzw. eine rektale Endosonographie bei lokal begrenztem Tumor erforderlich (2). Durch die zusätzliche Lokaldiagnostik beim Rektumkarzinom kann das therapeutische Vorgehen (primäre Resektion oder primäre medikamentöse Therapie) entschieden werden (14). Der Tumormarker CEA ist auch in der Tumornachsorge von Bedeutung, da er hinweisend auf ein Rezidiv sein kann, bei ca. 30% der KRK-Fälle ist er jedoch bereits bei der Erstdiagnose erhöht (2, 49).

Die Einteilung der TNM-Stadien und UICC-Stadien kann untenstehenden Tabellen entnommen werden.

Abbildung 3 TNM-Klassifikation und Verteilung im TRM (50)

TNM-Klassifikation des kolorektalen Karzinoms		
TNM	Ausdehnung	Anteil [%] der Diagnosen nach TRM im Zeitraum von 1998-2018 (51)
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	-
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	-
Tis	Carcinoma in situ	-
T1	Infiltration der Submukosa	N=4125 (10,85%)
T2	Infiltration der Muscularis propria	N=6365 (16,75%)
T3	Infiltration der Subserosa (intraperitoneale Anteile), Infiltration des perikolischen,perirektalen Fettgewebes (sekundär retroperitoneale Anteile)	N=20501 (53,94%)
T4	Perforation des viszeralen Peritoneums (T4a) oder Infiltration anderer Organe/Strukturen (T4b)	N=7019 (n=18,47%)
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	-
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	N=21963 (57,78%)
N1	1–3 regionäre Lymphknoten	N=8388 (22,07%)
N2a	4–6 regionäre Lymphknoten	N=6903 (18,16%)
N2b	≥7 regionäre Lymphknoten	
M0	Keine Fernmetastasen	-
M1a	Fernmetastasen: Nur ein Organ betroffen	N=7139 (18,73%)
M1b	Fernmetastasen: Mehr als ein Organ betroffen	
M1c	Fernmetastasen im Peritoneum, mit oder ohne Befall anderer Organe	

Abbildung 4 Stadieneinteilung nach UICC (50) und Verteilung im TRM

Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms der UICC (50)		
KRK-UICC-Stadium	TNM	Anteil [%] der Diagnosen nach TRM im Zeitraum von 1998-2018 (51)
0	Tis (Carcinoma in situ)	-
I	Bis T2, N0, M0	N=8696 (21,66%)
II	IIA T3, N0, M0	N=11848 (29,50%)
	IIB T4a, N0, M0	
	IIC T4b, N0, M0	
III	IIIA Bis T2, N1, M0 oder T1, N2a, M0	N=10418 (25,94%)
	IIIB T3/T4, N1, M0 oder T2/T3, N2a, M0 oder T1/T2, N2b, M0	
	IIIC T4a, N2a, M0 oder T3/T4a, N2b, M0 oder T4b, N1/N2, M0	
IV	IVA Jedes T, jedes N, M1a	N=9195 (22,90%)
	IVB Jedes T, jedes N, M1b	
	IVC Jedes T, jedes N, M1c	

Bereits bei ca. 25% der Patienten mit neudiagnostiziertem Kolonkarzinom finden sich bereits Fernmetastasen. Am häufigsten sind hierbei Lebermetastasen (19%), gefolgt von Peritonealmetastasen (9%) und Lungenmetastasen (3%). Beim Rektumkarzinom zeigen sich bei Erstdiagnose nur in 18% Fernmetastasen: auch hier am häufigsten in der Leber (15%), Lunge (4%) und Peritoneum (3%). Bei beiden Tumorarten finden sich selten Fernmetastasen in nichtregionären Lymphknoten, Haut, Ovar, Knochen oder sonstigen Lokalisationen (2).

1.2.6 Therapie

Details der Therapie sind der S3-Leitlinie zu entnehmen (2).

Bei der Entscheidung zur Erstlinientherapie werden der Allgemeinzustand des Patienten, die Lokalisation und Ausbreitung des Tumors sowie dessen Tumorbilologie betrachtet. Bei Rektumkarzinomen ist eine prätherapeutische Vorstellung in einer interdisziplinären Tumorkonferenz empfohlen, ebenso bei Kolonkarzinomen im Stadium IV (frühere Stadien werden in der Regel erst nach Abschluss der Erstlinientherapie vorgestellt), bei Lokalrezidiven, metachroner Metastasierung und geplanten lokal ablativen Verfahren (2). Generell unterscheidet sich die Therapie des Kolon- von der des Rektumkarzinoms.

1.2.6.1 Operative Therapie

Wichtiger Bestandteil der stadiengerechten Therapie des nicht-metastasierten Kolonkarzinoms ist die chirurgische Entfernung des betroffenen Darmabschnittes. Abhängig von der Tumorlokalisation und der Gefäßversorgung des betroffenen Darmanteils werden der Darmabschnitt inklusive der mitbetroffenen Nachbarstrukturen und der Lymphknoten im Lymphabflussgebietes des Tumors en-bloc reseziert. Für eine sichere histologische Bestimmung der N-Kategorie ist die Untersuchung von ≥ 12 Lymphknoten nötig. Offene oder laparoskopische OP-Verfahren sind nach entsprechender Expertise als gleichwertig zu betrachten (52). In kurativer Intention wird die Resektion des Primärtumors (meistens mittels Hemikolektomie) häufig mit einer kompletten mesokolischen Exzision (CME) kombiniert, um die mesokolischen Schichten bei maximaler lokaler Radikalität und Lymphknotenentfernung zu erhalten. Bertelsen et al. konnten in einer retrospektiven Studie zeigen, dass die CME mit einem besseren Rezidiv-freien Überleben assoziiert ist als die konventionelle KRK-Resektion bei Patienten mit Stadium I-III Adenokarzinomen (53).

Nicht-metastasierte Rektumkarzinome des oberen Drittels werden primär operiert, Karzinome des mittleren und unteren Drittels in der Regel zunächst neoadjuvant behandelt und anschließend operiert. Die Rektumresektion wird ebenso wie beim Kolonkarzinom mit einer partiellen oder vollständigen (totalen) mesorektalen Exzision kombiniert. Dabei ist ein möglichst kontinenzershaltendes Verfahren anzustreben (2).

1.2.6.2 Adjuvante Therapie bei nicht-metastasiertem Kolonkarzinom

Die adjuvante Therapie folgt einer R0-Resektion. Sollte die bei der Primäroperation nicht erreicht worden sein, sollte eine Nachresektion erfolgen. Für Kolonkarzinome des UICC Stadium I wird keine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Im Stadium II kann je nach Mikrosatellitenstatus und Risikofaktoren eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen durchgeführt werden. Bei MSI wird keine adjuvante Chemotherapie empfohlen, da sie eine bessere Prognose als MSS aufweisen und kaum von einer Chemotherapie profitieren. Ab dem Stadium III wird immer eine adjuvante Chemotherapie empfohlen. Für Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren stellt ein oxaliplatinhaltiges Protokoll (FOLFOX: Folinsäure + 5-Fluorouracil (5-FU) in Kombination mit Oxaliplatin oder XELOX: Capecitabin + Oxaliplatin) die Standardtherapie dar. Für ältere Patienten sollte aufgrund von Nebenwirkungen eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen gegeben werden (14). Die Therapie sollte im Idealfall innerhalb von 8 Wochen nach Operation begonnen werden (2).

1.2.6.3 Neoadjuvante und adjuvante Therapie bei nicht-metastasiertem Rektumkarzinom

Rektumkarzinome des oberen Drittels (12cm bis 16cm) werden in der Regel wie ein Kolonkarzinom mit primärer Resektion und adjuvanter Therapie ab Stadium III behandelt. Für Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels vom UICC Stadium II und III wird i.d.R. eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder primäre Radiotherapie als Kurzzeitbestrahlung empfohlen. Ausnahmen davon bilden kleine Tumoren im mittleren/unteren Drittel mit radiologisch fraglichem Lymphknotenbefall oder größere Tumoren im mittleren Drittel mit limitierter Infiltration ins perirektale Fettgewebe ohne Lymphknotenmetastasen oder extramurale Gefäßinvasion, hier ist die primäre Operation ggf. ohne neoadjuvante Therapie ausreichend.

Die primäre Radiotherapie kann als Kurzzeitbestrahlung (5x5Gy) oder als konventionelle fraktionierte Radiochemotherapie (45-50Gy Gesamtdosis und 5-FU oder Capecitabin) durchgeführt werden. Die Operation folgt nach 6-8 Wochen. Davor ist ein erneutes Staging mit Endoskopie und MRT sinnvoll. Eine primäre Komplettremission kann in 5-15% der Fälle beobachtet werden, diese Patienten würden demnach auch ohne operative Therapie rezidivfrei bleiben. In einer britischen Fallserie trat bei 68% der Patienten mit kompletter Remission selbst nach 3 Jahren kein Rezidiv auf, die Lokalrezidive konnten in kurativer Absicht entfernt werden (54). Eine Komplettremission muss dabei immer sowohl endoskopisch durch Biopsien als auch radiologisch gesichert werden. In diesen Fällen kann u.U. auf eine Operation verzichtet werden, eine engmaschige Nachsorge mittels Endoskopie und Bildgebung ist dennoch obligatorisch (2).

Eine adjuvante Therapie beim nicht-metastasierten Rektumkarzinom ist in Stadium I und R0-Resektion nicht empfohlen. Ab dem Stadium II und II kann eine adjuvante Therapie beim Vorliegen von Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv (z.B. R1-Resektion, intraoperative Tumorperforation, unzureichende TME-Qualität) durchgeführt werden. Ebenso wird bei einer Tumorlokalisation im oberen Drittel auch ohne erhöhte Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv, bei einer R0-Resektion ohne vorangegangene Radiochemotherapie und bei ausgebliebener neoadjuvanter Radiochemotherapie eine adjuvante Chemotherapie empfohlen (2).

1.2.6.4 Vorgehen bei Nachweis von Metastasen

Das Vorgehen beim metastasierten KRK ist neben dem Patientenwillen vom Allgemeinzustand des Patienten sowie vom Ausmaß, der Anzahl und der Resektabilität der Metastasen abhängig. Bei einer guten Prognose und resektablen Metastasen steht eine primäre Metastasenresektion im Vordergrund. Beim Vorliegen von Lebermetastasen können 5-Jahres-

Überlebensraten von 30% erreicht werden (14). Bei grenzwertig oder nicht-resektabler Metastasierung kann eine primäre systemische Kombinationschemotherapie durchgeführt werden. Dabei ist in regelmäßigen Abständen von ca. 2-3 Monaten anhand eines erneuten Stagings zu reevaluieren, ob eine sekundäre Resektabilität jetzt möglich erscheint. Das Therapieregime wird hierbei anhand molekularpathologischer Subgruppen unterschieden. Der Einsatz von Anti-EGFR-Therapie (Cetuximab oder Panitumumab) ist nur sinnvoll, wenn eine RAS-Mutation ausgeschlossen wurde und es sich um ein linksseitiges Karzinom handelt. Auch die Erhebung des BRAF-Mutationstatus bzw. des RAS-Wildtyps ist für die Auswahl des Chemotherapieregimes von Bedeutung (2). Im palliativen Stadium ist eine Therapieentscheidung anhängig von Tumorlast und Allgemeinzustand der Patienten. Eine primär palliative, symptomatische Behandlung ist z.B. durch eine Kombination aus Flourpyrimidinen und dem Angiogenesehemmstoff Bevacizumab möglich. Das mediane Überleben im Stadium IV beträgt heute in etwa 2 Jahre (2, 14).

1.2.7 Nachsorge

Unabhängig vom UICC-Stadium des Tumors ist eine weitere ärztliche Betreuung nach Diagnose und Therapie eines KRRs als sinnvoll zu betrachten. Nach kurativ intendierter Therapie ist das Risiko, in den nächsten fünf Jahren an einem lokalen oder lokoregionären Rezidiv zu erkranken 3-24%, an Fernmetastasen 25% oder einem metachronen Zweittumor 1,5-10% (2). Das Wiederauftreten der Erkrankung nach R0-Resektion und frühem Tumorstadium (UICC I) ist jedoch als gering einzuschätzen, auf eine regelmäßige Nachsorge kann im Hinblick auf die günstige Prognose verzichtet werden (eine koloskopische Nachsorge wird jedoch bei allen Tumorstadien empfohlen). Ab einem UICC Stadium von II und III sollte eine Nachsorge durchgeführt werden. Dazu zählen halbjährliche Anamnese, körperliche Untersuchung und CEA-Bestimmung, Abdomensonographie und Sigmoidoskopie sowie bei Patienten mit Rektumkarzinom nach einem Jahr die Bildgebung mit Röntgen-Thorax. Ab dem vollendeten zweiten Jahr werden diese Untersuchungen nur noch jährlich für weitere 5 Jahre empfohlen (2).

Abbildung 5 Nachsorgeschema nach aktueller S3-Leitlinie (2)

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	x	X	x
Spiralcomputertomografie x	x										
Röntgen Thorax *****				x				x	x	X	x

* Wenn keine vollständige Koloskopie präoperativ erfolgt ist

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

*** Eine Metaanalyse ergab einen Vorteil für ein bildgebendes Verfahren zum Nachweis von Lebermetastasen in der Nachsorge. Aus diesem Grund entschied sich die Expertenkommission, das einfachste und kostengünstigste Verfahren anzuwenden.

**** Nur beim Rektumkarzinom ohne neoadjuvante oder adjuvante Radiochemotherapie

***** Nur beim Rektumkarzinom kann jährlich eine Röntgen Thoraxuntersuchung durchgeführt werden.

x Nur beim Rektumkarzinom 3 Monate nach Abschluss der tumorspezifischen Therapie (Operation bzw. adjuvante Strahlen-/Chemotherapie) als Ausgangsbefund. (2)

1.3 Primäre und sekundäre Prävention

Es wird unterschieden in primäre Prävention, also der Vermeidung von Risikofaktoren und die Vorbeugung der Entstehung einer Erkrankung und sekundäre Prävention, dem Aufhalten eines Fortschreitens einer Erkrankung von einem frühen, unerkannten Stadium in ein höheres Stadium und der Verhinderung von krankheitsassoziierten Komplikationen. Vorsorge wird im deutschsprachigen Raum oft gleichgesetzt mit Früherkennung oder Screening, bezieht sich aber auf die primäre Prävention, während die Früherkennung bzw. Screening zu Maßnahmen der Sekundärprävention gezählt werden (55, 56). Übersetzt wird der Begriff „Screening“ mit Siebttest bzw. Auswahlverfahren (57). 1951 definierte die US-amerikanische Commission of Chronic Illness Screening als die mutmaßliche Identifikation von unerkannten Erkrankungen oder Defekten durch die Durchführung von Tests, Untersuchungen oder anderen Prozeduren, die schnell durchgeführt werden können. Screeningtests sind somit Untersuchungen einer scheinbar gesunden Population. Personen mit positivem oder suspektem Ergebnis im Rahmen der Screeninguntersuchung sollten zur weiteren Diagnostik und Therapie an entsprechend ausgebildete Ärzte zur weiteren Diagnostik weitergeleitet werden (58). 1982 wurde der Begriff „Screening“ von der UICC als „routinemäßige, periodische Untersuchung breiter symptomloser Bevölkerungsschichten“ beschrieben, unter den Voraussetzungen, dass es systematisch durchgeführt wurde und auf große, asymptomatische Bevölkerungsgruppen abzielt (59).

Ein Screeningtest muss dafür über bestimmte Voraussetzungen verfügen. Eine möglichst hohe Validität wird über eine hohe Sensitivität und Spezifität erreicht. Eine hohe Sensitivität

führt zu wenig falsch-negativen, eine hohe Spezifität zu wenig falsch-positiven Ergebnissen (60). Zudem ist für den klinischen Alltag der positive prädiktive Wert (PPW) wichtig: Er beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit positiven Testergebnis auch tatsächlich an der Erkrankung erkrankt ist. Dabei ist der PPW nicht nur von der Sensitivität und Spezifität abhängig, sondern auch von der Prävalenz der getesteten Erkrankung. Da die Prävalenz der meisten „gescreenten“ Krankheiten sehr niedrig ist, führt dies trotz hoher Spezifität der Tests zu sehr niedrigen PPW-Werten, ungeachtet der Sensitivität (61). Das gewählte Verfahren soll außerdem risikoarm und für die Bevölkerung akzeptabel sein. Das bedeutet, dass die mit den Screeningmaßnahmen assoziierten Risiken hinsichtlich eines physischen oder psychischen Schadens geringer sein müssen als der Nutzen. Eine Überdiagnostik ist zu vermeiden. Die gescreente Erkrankung muss außerdem ein „bedeutsames Gesundheitsproblem darstellen“, das bedeutet, sie muss viele Menschen betreffen und/oder zu schwerwiegenden Konsequenzen führen. Es muss außerdem weitreichend sichergestellt sein, dass (fast) alle Erkrankten einen ähnlichen Krankheitsverlauf haben, wodurch nicht-progrediente und transiente Erkrankungen ausgeschlossen werden. Dafür muss die Biologie der Erkrankung, also der natürliche Verlauf von latenter Phase bis zur manifesten Erkrankung weitreichend verstanden sein. Die Erkrankung muss zudem über eine lange präklinische Frühphase verfügen, eine Behandlung solcher präklinischen Fälle muss sich erheblich im Therapieerfolg von klinisch entdeckten Stadien unterscheiden. Krankheiten mit schnellem/aggressiven Verlauf, sehr seltene Erkrankungen oder auch Krankheiten, die auch in einem klinisch diagnostizierten Stadium erfolgreich behandelbar sind, kommen somit für ein Screening nicht infrage. Auch müssen die Untersuchungsintervalle im Vorhinein bekannt sein sowie ausreichend Ressourcen verfügbar, die einen durch die Screeningmaßnahmen vermehrten Versorgungsbedarf abdecken. Dafür müssen die Kosten der Maßnahme in einem annehmbaren Verhältnis zum Gesundheitsnutzen stehen (55, 60, 62, 63).

Hinsichtlich Krebserkrankungen haben Maßnahmen zur Früherkennung hauptsächlich das Ziel, die krankheitsspezifische Mortalität zu reduzieren bzw. die „lead time“, also die Zeit zwischen Diagnose und Tod zu verlängern (63, 64).

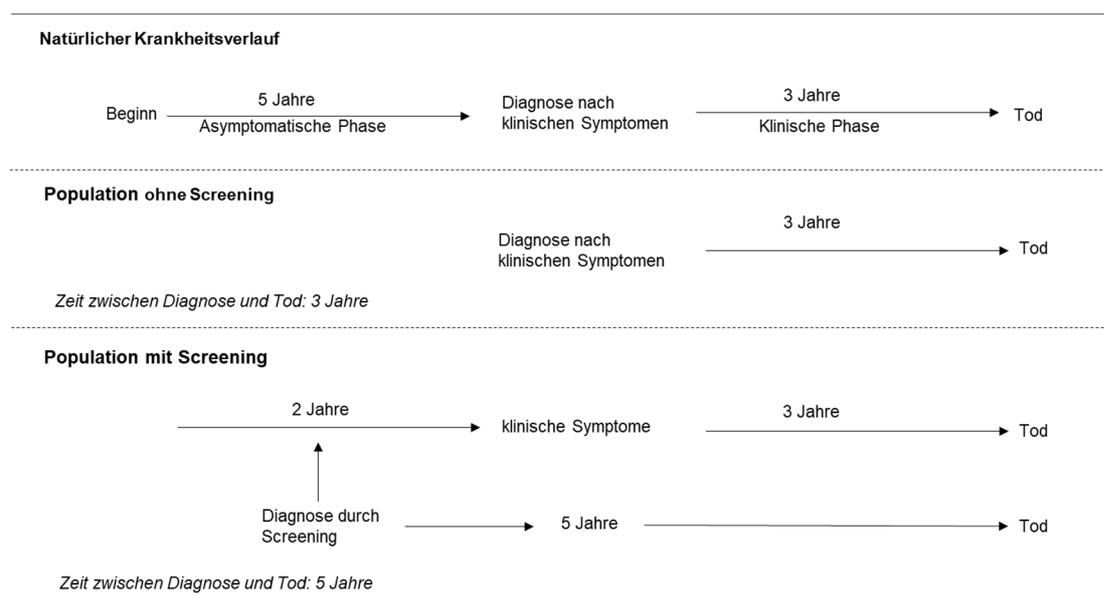
Bei der Auswertung und Prüfung von Screeningverfahren muss auf verschiedene Bias-Formen geachtet werden. Zu Verfälschungen von Studien kann es zum einen durch einen Screening-Bias, eine Form der Selektionsverzerrung, kommen. Freiwillige Teilnehmer eines Screeningverfahrens tendieren dazu, gesünder zu sein – eine bessere Mortalität ist in dem Falle nicht zwangsläufig dem Screeningverfahren zuzuschreiben, sondern dem gesünderen Verhalten der Teilnehmer (65).

Eine weitere Form ist der sogenannte lead-time-Bias. Hierzu kommt es, wenn die asymptomatische Phase einer Erkrankung nicht beachtet wird. In der ungescreenten

Bevölkerung wird eine Erkrankung erst mit Auftreten von Symptomen diagnostiziert, obwohl ihr schon eine asymptomatische Phase voraus ging. Das Überleben wird in diesem Fall vom Zeitpunkt der Diagnose bis zum Tod gemessen. Wird diese Erkrankung nun durch eine Screeningmaßnahme im asymptomatischen Stadium diagnostiziert und „zeitlich vorverlegt“, erscheint die lead-time verlängert. Im Vergleich zur ungescreenten Population scheint das Überleben also verbessert (sogar ohne Therapie), obwohl die Patienten in Wahrheit nicht länger überleben, sondern nur früher diagnostiziert werden. Um den lead-time-Bias zu vermeiden, werden Mortalitätsraten der gescreenten und ungescreenten Bevölkerung verglichen, da diese vom Zeitpunkt der Diagnose unabhängig sind (65).

Abbildung 6 **Lead-time-Bias**

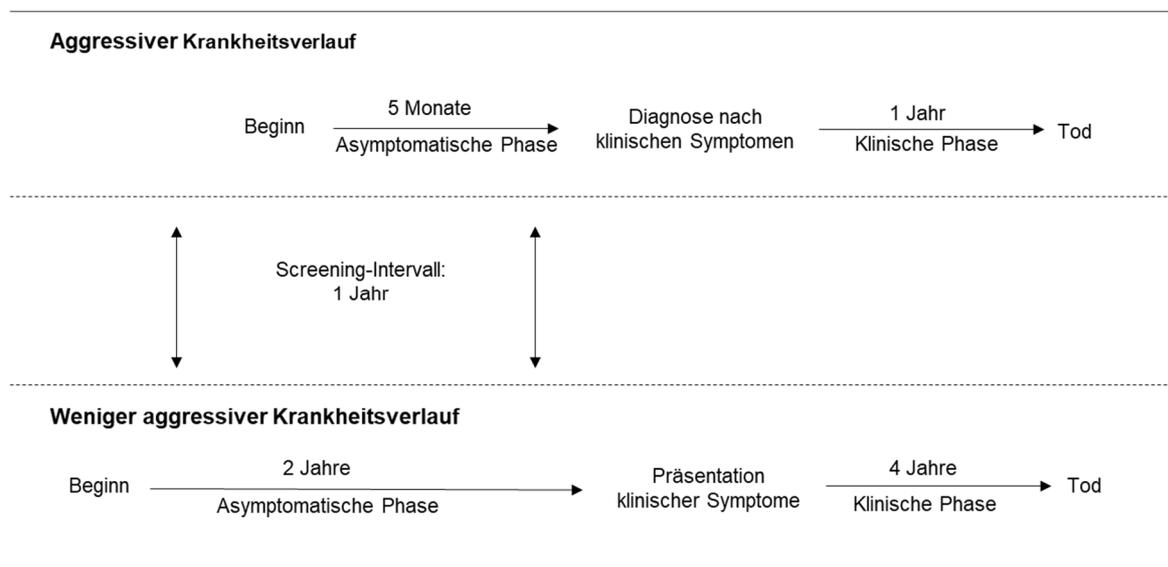
(Grafik angelehnt an: „Screening for cancer: evaluating the evidence“, Gates, T. J., Am Fam Physician, 2001) (65)



Auch der length-Bias muss bei der Prüfung von Screeningverfahren beachtet werden. Dabei steht die Heterogenität im Verlauf einer Erkrankung im Vordergrund. Bei einem aggressiveren Verlauf mit einer kurzen asymptomatischen Phase und schneller Progression von Symptomen bis zum Tod ist die Chance, die Erkrankung im asymptomatischen Stadium zu screenen, geringer als bei einem langsameren Verlauf mit längeren Phasen zwischen asymptomatischem Stadium, Symptomen und Progress. Vergleicht man eine Kohorte, die durch ein Screeningverfahren diagnostiziert wurde mit einer Kohorte, die im symptomatischen Stadium diagnostiziert wurden, sind langsame Krankheitsverläufe potenziell in der Screeningkohorte überpräsentiert. Dadurch scheint auch Prognose und das Überleben der Screeningkohorte verbessert (65). In Extremform führt der length-Bias somit zur Überdiagnose, also zur Diagnose durch eine Screeningmaßnahme, die ohne diese Maßnahme niemals klinisch auffällig geworden wäre (66).

Abbildung 7 **Length-Bias**

(Grafik angelehnt an: „Screening for cancer: evaluating the evidence“, Gates, T. J., Am Fam Physician, 2001) (65)



Aus ethischer Sicht muss auch darauf hingewiesen werden, dass wenn auch die Vorteile eines Screeningverfahrens bewiesen worden sind, meist nur Einzelpersonen davon profitieren. Alle Teilnehmer haben dabei das Risiko, dass für sie durch die Screening-Untersuchung ein potenzieller Schaden entsteht. Neben Komplikationen und Kosten der Intervention per se, ist dies v.a. die Gefahr eines falsch-positiven Ergebnisses. Wie oben beschrieben kommt es bei niedriger Prävalenz der zu screenenden Erkrankung zu hohen falsch-positiven Ergebnissen – meist sind sogar die meisten der positiven Fälle falsch-positiv. Für die so betroffenen Patienten bedeutet dies jedoch durch eine im Raum stehende „böartige“ Diagnose und dementsprechende weiterführende Diagnostik mit eigenem Gefahrenpotential Angst und Stress. Genauso kann auch ein falsch-negatives Ergebnis zu einem falschen Sicherheitsgefühl beitragen und u.U. zum nachlässigen Umgang mit später auftretenden Symptomen führen (65).

1.4 Darmkrebsvorsorge

Das KRK erfüllt die oben genannten Kriterien als Ziel für eine effektive Früherkennung. Es weist eine hohe Inzidenz auf, die Karzinogenese verläuft nach der Adenom-Karzinom-Sequenz und dauert über einen langen Zeitraum an. Dadurch ist sowohl eine Früherkennung im Sinne einer Detektion von Vorstufen (Adenomen) möglich, als auch die simultane Vorsorge durch endoskopische Entfernung und Behandlung der Adenome (64, 67-69).

Man unterscheidet folgende Screeningmethoden:

1.4.1 Fäkal okkulte Bluttestung (FOBT)

Die FOBT basiert auf der Tatsache, dass vor allem Karzinome häufiger bluten als Adenome oder gesunde Darmschleimhaut und somit geringe, mit dem Auge nicht erkennbare Mengen Blut in den Stuhl abgeben, die mittels Test nachgewiesen werden können (2, 14).

Beim Guajak-Test (gFOBT), der lange am gebräuchlichsten war, wird der Nachweis von Blut im Stuhl mittels Farbumschlag eines mit Guajakharz imprägnierten Filterpapiers erreicht. Hierbei kommt es beim Vorhandensein von Hämoglobin durch dessen Pseudoperoxidase-Aktivität bei Hinzugabe von Wasserstoffperoxid zu einer Blaufärbung des Teststreifens (2, 14, 67, 70). Eine wiederholte Durchführung (möglichst drei verschiedene Stuhlproben) wird empfohlen, da Karzinome oft nur intermittierend bluten und so eine erhöhte Sensitivität erreicht werden kann. Die Sensitivität liegt bei einmaliger gFOBT methodenbedingt etwa bei 40% (14) bzw. zwischen 7% und 38% bei einer Spezifität von ca. 94% (70). Eine finnische Metaanalyse erbrachte sogar eine gepoolte Sensitivität des gFOBT für den Nachweis eines KRKs von 0.68 (95%-Konfidenzintervall 0.57-0.79) bei einer Spezifität von 0.88 (95%-Konfidenzintervall 0.84-0.91) (71). Sensitivität und Spezifität sind dabei maßgeblich abhängig von der Art der Testdurchführung und der Patienteninstruktion, außerdem reagiert der gFOBT nicht spezifisch auf menschliches Hämoglobin und kann u.a. durch den Verzehr von rohem Fleisch falsch-positiv ausfallen (14). Die Einnahme von Vitamin C (Ascorbinsäure) führt möglicherweise zu falsch-negativen Ergebnissen (72). Durch mindestens einmal jährliche Durchführung des gFOBT konnte eine Senkung der KRK-bedingten Mortalität um 25% (relatives Risiko 0,75%, 95%-Konfidenzintervall 0,66-0,84) (2, 73) erzielt werden. Da Adenome deutlich seltener Blutungen verursachen, zielt der gFOBT primär auf eine Diagnose eines KRKs in einem frühen, prognosegünstigen Stadium ab. Die Sensitivität für Adenome ist sehr gering (etwa 10-20%). Somit konnte keine Senkung in der Karzinominzidenz nach Durchführung des gFOBT nachgewiesen werden. (68) Vorteile des gFOBT sind seine schnelle und leichte Durchführung sowie geringe Kosten, Nachteil ist die von vielen Faktoren abhängige Sensitivität (2).

Der immunologische Test (iFOBT) oder fäkaler immunchemischer Test (FIT) weist mittels einer Antigen-Antikörperreaktion spezifisch menschliches Blut im Stuhl nach. Dafür wird in der Regel nur eine Stuhlprobe benötigt. Die Auswertung erfolgt dann entweder in zertifizierten Laboren oder qualitativ durch Farbumschlag nach Betropfen der Testkassette (74). Damit ist er von der Nahrungszusammensetzung unabhängig. Außerdem lässt er sich teilweise automatisch auswerten und es besteht die Möglichkeit, die Hämoglobingrenzwerte, ab denen der Test positiv ausfällt, zu quantifizieren (2). Mehrere Metaanalysen konnten zeigen, dass der iFOBT/FIT dem gFOBT signifikant überlegen ist, sowohl hinsichtlich der Detektionsrate

fortgeschrittener Neoplasien mit einer gepoolten Odds Ratio von 2,12 (95% CI 1.66–2.71) (75) sowie mit einer Sensitivität von 79% und einer Spezifität von 94% für die Detektion eines KRKs (76). Jedoch variieren die Werte stark je nach Test, durchschnittlich findet sich aber immer eine Überlegenheit hinsichtlich des gFOBT (74). Durch die einfachere Handhabung und Durchführung und der damit verbundenen höheren Teilnahmerate (77) sowie der besseren Sensitivität und Spezifität hat der iFOBT den gFOBT mittlerweile in der Krebsfrüherkennung weitestgehend abgelöst (68).

1.4.2 Weitere Stuhltests

Außer den Stuhluntersuchungen auf okkultes Blut kann zur Früherkennung auch der Stuhl genetisch bzw. die tumorspezifische Pyruvatkinase (M2-PK) untersucht werden. Beide Verfahren werden von der deutschen Leitlinie allerdings nicht zur Früherkennung der asymptomatischen Bevölkerung empfohlen. Bei der genetischen Testung wird eine Stuhlprobe auf 23 genetische Veränderungen hin überprüft, indem man die DNA aus Kolonepithelzellen isoliert und genetisch untersucht, in der Annahme, dass sich hier bei Adenomen oder Karzinomen charakteristische Veränderungen finden lassen. Dieses Verfahren ist sehr aufwendig und kostenintensiv, die Sensitivität und Spezifität teilweise dem gFOBT überlegen, aber immer noch zu gering, als dass sich das Verfahren in der Klinik durchsetzen konnte (2). Auch die Testung auf die M2-PK, ein zunehmend dimer auftretendes Enzym bei Tumorzellen, zeigte sich in Studien weder in Sensitivität noch in seiner prädiktiven Aussagekraft dem FOBT überlegen (2, 78).

1.4.3 Radiologische und bildgebende Verfahren

Zu den radiologischen Möglichkeiten der Krebsfrüherkennung zählt die CT-Kolonographie (auch „virtuelle Koloskopie“) und MRT-Kolonographie. Hierbei werden 2D- und 3D-Rekonstruktionen des Darms angefertigt, die auf das Vorhandensein von Polypen und verdächtigen Läsionen hin untersucht werden (68). Beide stellen keine empfohlene Alternative zu den bekannten Methoden dar. Für beide Verfahren ist eine gründliche Vorbereitung des Darms nötig, neuere Daten besagen jedoch, dass auch eine limitierte Vorbereitung ausreichend sein könnte (79). Bei der CT-Kolonographie kommt das Risiko der Strahlungsexposition hinzu, was wiederum bei der MRT-Kolonographie nicht der Fall ist. Hier ist die Auflösung jedoch zu gering, sodass kleine Polypen unentdeckt bleiben können. Sollten sich außerdem Polypen finden, so muss eine Polypektomie durchgeführt werden, eine Endoskopie ist unumgänglich (80-82).

Die Kapselendographie ist eine wichtige Untersuchungsmethode für Läsionen im Bereich des Dünndarms, für den Bereich des Kolons gibt es nur begrenzte Daten. Eine aktuelle spanische randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) sieht die Kapselendographie der CT-Kolonographie bei der Detektion von neoplastischen Läsionen und Karzinomen jedoch überlegen (83).

1.4.4 Endoskopische Verfahren

Die endoskopischen Verfahren vereinen die Früherkennung mit Vorsorge. Es können blutende und nicht blutende Läsionen detektiert und im Rahmen der gleichen Untersuchung im Sinne einer Adenomabtragung oder Polypektomie entfernt werden. Deshalb gilt die Koloskopie bzw. Sigmoidoskopie als das primäre Screeninginstrument für die asymptomatische Bevölkerung.

1.4.4.1 Durchführung und Qualitätsmerkmale

Für beide Untersuchungen ist eine Vorbereitung des Patienten nötig, da eine Beurteilung der Darmschleimhaut nur im gesäuberten Zustand, d.h. mit so wenig verbleibenden Stuhlresten wie möglich, sinnvoll ist. Geringe Stuhlmengen lassen sich während der Untersuchung mit Spülung oder Absaugen entfernen. Der Goldstandard bei der Koloskopie ist hierbei die Lavage des Kolons mit 4l einer Polyethylenelektrolytlösung (PEG-Lösung). Die hohe Trinkmenge sowie der salzige Geschmack der Trinklösung wird von den Patienten als eher unangenehm empfunden. Bei der Sigmoidoskopie reicht die Anwendung eines Klysmas vor der Untersuchung zur Säuberung der distalen Darmabschnitte (84). Die Koloskopie erfolgt in der Regel in Sedierung mit Propofol, seltener mit Benzodiazepinen wie Midazolam, dabei ist eine pulsoxymetrische Überwachung und Blutdruckmessung erforderlich (85). Im Anschluss werden bei der Sigmoidoskopie das Rektum, das Sigma und der distale Teil des Kolon descendens beurteilt, bei der Koloskopie zusätzlich das gesamte Kolon bis zum Caecum sowie nach Möglichkeit bis über die Bauhinsche Klappe hinweg ins terminale Ileum. Dafür wird zunächst das hochauflösende Videoendoskop vorsichtig nach oral vorgeschoben, die Begutachtung des Darmepithels auf Läsionen oder Auffälligkeiten erfolgt beim Rückzug. Dabei kann makroskopisch nicht sicher zwischen hyperplastischen Polypen, Adenomen ohne hochgradige Dysplasie und frühen Karzinomen differenziert werden, weshalb bei allen Befunden eine Biopsieentnahme obligat ist (2, 84). Entscheidende Qualitätsmerkmale der Koloskopie sind somit die Zoekalintubationsrate, die Rückzugszeit von mindestens 6 Minuten, die Adenomdetektionsrate, die Sauberkeit des Kolons, die Vollständigkeit der Polypektomie sowie das Vorhandensein von Intervallläsionen. Die Koloskopie ist maßgeblich vom Untersucher und Technik abhängig (2, 86). Relative Kontraindikationen einer Koloskopie sind

eine bekannte akute Divertikulitis, eine bestehende Perforation ohne therapeutische Absicht des Verschlusses, eine fulminant verlaufende Kolitis bzw. ein toxisches Megakolon (87).

1.4.4.2 Polypektomie

Das Ziel einer Koloskopie, diagnostisch, therapeutisch oder als Screeninguntersuchung, sollte das Erreichen eines polypen-freien Darms sein (clean-colon). Zur Polypektomie stehen verschiedene Techniken zur Verfügung: die Zangen- oder Schlingenabtragung für kleine Polypen bis 5mm, Schlingenektomie bei Polypen über 5mm oder die endoskopische Mukosaresektion. Die Gefahr bei einer Entfernung in Teilstücken (sog. fraktionierte endoskopische Mukosaresektion) oder auch Zangenabtragung bei sehr kleinen Polypen ist, dass verbleibende Polypenreste weiterhin (maligne) entarten können. Wichtig ist weiterhin, dass die Polypen nach Entnahme zu ihrer ehemaligen Lokalisation zuzuordnen sind (2).

Die Adenomdetektionsrate ist dabei wie oben bereits erwähnt individuell sehr unterschiedlich. Diese wird aus dem Verhältnis aus (mindestens einem) detektierten und histologisch nachgewiesenen Adenomen pro von einem Arzt durchgeführter Koloskopie errechnet. Nach Corley et al. liegt sie zwischen 7,4% bis 52,5%. Steigt die Adenomdetektionsrate um 1%, so sinkt das Risiko im Verlauf an einem KRK zu erkranken um 3% (88). Je kleiner die Adenome, desto höher das Risiko, sie bei der Koloskopie zu übersehen (89). Die American Society For Gastrointestinal Endoscopy schätzt, dass 6% aller KRKs bei Screeninguntersuchungen übersehen werden, Adenome >1cm zu 12% bis 17% (90). Auch besteht eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, weitere Polypen zu übersehen, wenn bereits der koloskopische Nachweis von ≥ 3 Polypen erbracht wurde (2, 89, 91).

1.4.4.3 Komplikationen

Schwere Komplikationen nach einer Koloskopie sind selten. 33% der Patienten berichten mindestens ein mildes, vorübergehendes Symptom (s.u.) des Gastrointestinaltraktes nach einer Koloskopie. Komplikationen treten häufiger nach einer diagnostischen als nach einer Screening-Koloskopie auf (92). Die American Society For Gastrointestinal Endoscopy geht von einer Rate von 2,8 schweren Komplikationen bei 1000 Untersuchungen aus.

Häufig auftretende, aber milde Komplikationen sind Blähungen (25%), abdominelle Schmerzen und/oder Unwohlsein (5% bis 11%) (90). Andere mögliche Symptome sind Fieber, Übelkeit, Diarrhoe, Obstipation, Schulterschmerzen, anorektale Schmerzen, Kopfschmerzen oder leichte Blutungen. Frauen geben häufiger Beschwerden an als Männer (93).

Kardiopulmonale Komplikationen wie Schwankungen der Sauerstoffsättigung, der Herzfrequenz oder des Blutdrucks, kardiale Arrhythmien, Myokardinfarkt bis hin zum kardialen Schock können (sedationsassoziiert) auftreten. Auch ist das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses in den 30 Tagen nach Koloskopie erhöht (90).

Eine Perforation des Kolons kann durch mechanische Einwirkung, Barotrauma oder als Komplikation eines therapeutischen Eingriffs (z.B. Biopsie) auftreten. Frühsymptome einer Perforation sind abdominelle Schmerzen und Meteorismus, später kann eine Peritonitis folgen. Eine Perforation wird in 45-60% der Fälle sofort durch den Endoskopeur diagnostiziert, in den anderen Fällen führen bildgebende Verfahren wie Röntgen oder CT durch den Nachweis freier Luft zur Diagnose (90, 94). Die Rate an Perforationen nach Screening-Koloskopien variiert je nach Studie. Sie liegt zwischen 0,01% (13 Perforationen bei 84412 Prozeduren (95)) bis 2,9% oder bis 6,3% bei Biopsieentnahme oder anderer Intervention (92). Eine 2019 durchgeführte Metanalyse geht von 0,005-0,085% Perforationsrate aus (96). Unabhängige Faktoren des Perforationsrisikos sind Polypengröße >1cm und die Lokalisation im rechten Kolon (87). Die Perforation kann chirurgisch, in manchen Fällen auch endoskopisch mittels Clipping oder konservativ behandelt werden (94).

Eine der häufigsten Komplikationen stellt die Blutung nach oder während einer Koloskopie dar. Studien (≥ 50000 Koloskopien) gehen von einer Blutungsrate von 0,001 – 0,687% aus (96). Die deutsche Leitlinie spricht von einem Risiko von 0,9% für schwere Blutungen (Transfusionspflichtigkeit, Operationsnotwendigkeit, rezidivierende Nachblutung) (2). Blutungen nach einer Koloskopie stehen meistens im Zusammenhang mit einer Polypektomie. Eine amerikanische Studie zeigte einen signifikanten Unterschied in der Anzahl an Blutungen nach Screening-Koloskopie ohne Polypektomie (2,1 pro 1000 Untersuchungen) mit der Anzahl der Blutungen nach Koloskopie mit Polypektomie (8,7 pro 1000 Untersuchungen) (97). Faktoren, die eine Blutung begünstigen sind sowohl die Anzahl und Größe der entfernten Polypen, eine Therapie mit Warfarin, die Polypenhistologie sowie die Komorbiditäten der Patienten (90). Um Blutungen prophylaktisch zu vermeiden können Clips oder Schlingen gesetzt werden oder die Polypen mit Epinephrin unterspritzt werden, die Daten hierzu sind heterogen. Ultima ratio einer koloskopiebedingten, nicht beherrschbaren Blutung ist die chirurgische Therapie (90).

Wird die Darmwand bei der Elektrokoagulation verletzt, ohne dass eine Perforation auftritt (Ausschluss visuell oder durch fehlenden Nachweis einer Perforation in der Bildgebung), spricht man vom Postpolypektomie-Elektrokoagulationssyndrom (PPES) oder auch vom Transmuralem Verbrennungssyndrom. Durch die Verbrennung entsteht eine lokale Peritonitis und eine Entzündung der Serosa. Dies präsentiert sich mit abdominellen Schmerzen, Fieber, Leukozytose und erhöhten Entzündungsparametern. Die Symptome können Stunden bis 7 Tage nach der Koloskopie auftreten. Ein PPES tritt etwa in 1% der Fälle auf, die Raten

variieren zwischen 0% bis 7,6%. Eine chirurgische Behandlung ist in der Regel nicht notwendig, eine konservative Therapie mit antibiotischer Therapie sowie Schonkost ist meist ausreichend. Jedoch kann ein PPES im Verlauf zu einer Perforation der Darmwand führen (98).

Systemische Infektionen nach Koloskopie treten selten auf und sind in den meisten Fällen mit defekten Geräten oder fehlerhafter Handhabung assoziiert. Eine transiente Bakteriämie tritt in etwa 4% der Fällen auf mit einer Range von 0% bis 25% (90). Eine retrospektive Studie aus Taiwan fand eine Infektionsinzidenz innerhalb 30 Tage nach der Koloskopie oder Sigmoidoskopie von 0,37% (99). Eine antibiotische Prophylaxe wird von den Leitlinien weder in Deutschland (87) noch in Amerika (100) empfohlen.

Sehr seltene Komplikationen sind z.B. Gasexplosionen, die durch eine Reaktion von Methan oder Wasserstoff mit Sauerstoff durch Elektro- oder Laserkoagulation ausgelöst werden können und zu Perforationen und Tod führen können. Sonstige Komplikationen einer Koloskopie sind Milzruptur, akute Appendizitis, Divertikulitis, subkutanes Emphysem oder intraabdominale Blutungen (90).

Insgesamt beträgt die Mortalität der Koloskopie nach einer 2010 erschienenen Übersichtsarbeit 0,03% (101). Eine italienische Studie zeigte den Zusammenhang zwischen schweren Komplikationen und 30-Tage-post-Koloskopie-Mortalität (100.6 vs. 1.02 pro 10 000 Prozeduren; OR 67.3, 95%-Konfidenzintervall 21.6–209.8). Von den 15 Todesfällen bei 117881 Patienten waren nur drei Fälle komplikationsassoziiert, die anderen Patienten verstarben aus kardiovaskulären Ursachen. Dies betont wiederum die Bedeutung des post-Koloskopie-Managements insbesondere bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten (102).

1.4.4.4 Sigmoidoskopie

Nach einer Metaanalyse von RCTs erbrachte die Sigmoidoskopie eine Reduktion der Inzidenz von distalen KRKs von 42% und einen Rückgang der Mortalität von 61% (103). Eine britische Studie zeigte eine Senkung der KRK-bedingten Mortalität nach einmaliger Sigmoidoskopie von 41% auch noch nach 17 Jahren (104). Andere Studien berichten von ähnlichen Zeitintervallen (Reduktion der Inzidenz auch nach 16 Jahren) (105). Trotzdem wird die Sigmoidoskopie nicht als alleiniges Screeninginstrument oder Primärdiagnostik empfohlen, sondern nur im Falle einer nicht möglichen Darmvorbereitung oder anderen Kontraindikationen für eine vollständige Koloskopie. Verfahrensbedingt können bei der Sigmoidoskopie proximal gelegene Tumoren nicht entdeckt werden, obwohl relevante Neoplasien in 25-55% proximal des Sigmas zu finden sind (2). In 30-46% der Fälle mit proximal fortgeschrittenen Neoplasien im rechten Hemikolon ist das Rektosigmoid sogar adenomfrei (2). Bei Frauen ist dieser Effekt

nach Schoenfeld et al. besonders groß, so waren bei einer flexiblen Sigmoidoskopie nur 35,2% der fortgeschrittenen Neoplasien bei Frauen entdeckt worden, im Vergleich zu 66,3% bei den Männern (106). Somit besitzt die Sigmoidoskopie zur Früherkennung von Darmkrebs in Deutschland keinen Stellenwert.

1.4.4.5 Koloskopie

Bei der Koloskopie wird bei Patienten mit einem durchschnittlichen Darmkrebsrisiko bei 0,5% bis 1% ein KRK in der Screeninguntersuchung gefunden, bei 5 bis 10% finden sich hierbei schon fortgeschrittene Neoplasien, die entfernt werden können (107). Nach Brenner et al. finden sich dabei erhebliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Bei Frauen war der Anteil der gefundenen KRKs und fortgeschrittenen Adenome mit 0,8% und 5,2% deutlich niedriger als bei den Männern mit 1,4% und 9,0% (108).

Viele Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien konnten einen Rückgang der Inzidenz und der Mortalität von KRK nach einer Polypektomie nachweisen, allen voran die National Polyp Study mit einer Kohorte von 1418 Patienten mit einer durchschnittlichen Follow-up-Dauer von 5,9 Jahren zwischen 1980 und 1990, die einen Rückgang von 76%-90% in der KRK-Inzidenz erbrachte (109-113), sowie später einen Rückgang der KRK-bedingten Mortalität von 53% in der Gruppe der abgetragenen Adenome (68, 112). Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien gibt es bisher nur für die Sigmoidoskopie im Hinblick auf den Einfluss einer Früherkennungsuntersuchung und die KRK-bedingte Mortalität, jedoch ist von ähnlichen Ergebnissen wie bei der Sigmoidoskopie auszugehen (68).

Mehrere Studien zeigten, dass bei Patienten, bei denen in der Screeninguntersuchung ein oder mehrere Adenome gefunden und entfernt wurden, sich in 0,3% bis 0,9% der Fälle dennoch ein KRK in den nächsten drei bis fünf Jahren entwickeln kann. Diese Karzinome sind v.a. auf das Übersehen von Läsionen bei der Screeningkoloskopie zurückzuführen. Läsionen >10mm werden bei 2% bis 12% der Patienten übersehen, besonders flache Läsionen sind schwer zu detektieren (107).

1.4.5 Darmkrebsvorsorge in Deutschland

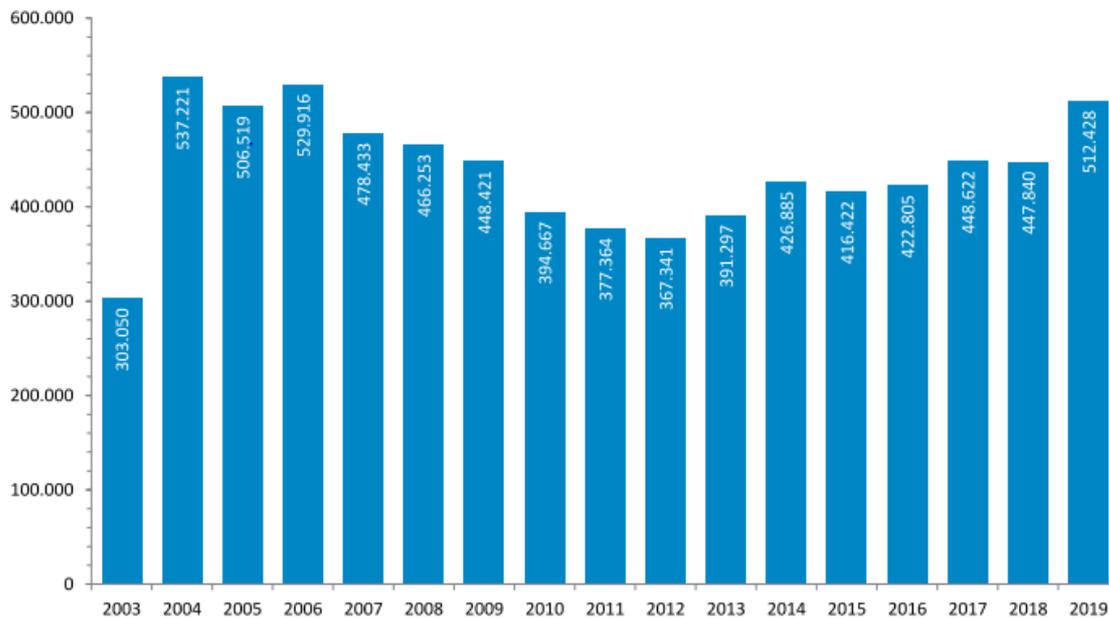
Das gesetzliche Früherkennungsprogramm begann 1977 mit einem Angebot des Guajak-Tests auf okkultes Blut jährlich für alle Patienten über 45 Jahren, obwohl zu diesem Zeitpunkt kaum kontrollierte Studien vorlagen (114, 115). Im Oktober 2002 wurde die Vorsorgekoloskopie als zusätzliche Alternative in das gesetzliche Früherkennungsprogramm

aufgenommen, außerdem änderten sich die Untersuchungsintervalle und die Altersgrenzen. Im Alter von 50-54 Jahren konnten Patienten den gFOBT einmal jährlich durchführen lassen, ab 55 Jahren alle zwei Jahre, insofern keine Koloskopie erfolgte. Alternativ wurde ab einem Alter von 55 Jahren die Koloskopie angeboten im Abstand von ≥ 10 Jahren, eine zweite Koloskopie wurde nur durchgeführt, wenn die erste Koloskopie vor dem 65. Lebensjahr durchgeführt worden war. Zusätzlich wurde im Rahmen der Qualitätssicherung mit der Einführung der Vorsorgekoloskopie auch ein nationales Register etabliert, an das die Befunde der durchgeführten Darmspiegungen in standardisierter Form zu übermitteln sind. Mit Einführung der wesentlich sensitiveren und quantitativen immunologischen Tests auf okkultes Blut wurden im April 2017 die bis dato chemischen Stuhlbluttests ersetzt. Der FIT konnte ab 55 Jahren alle zwei Jahre durchgeführt werden, insofern nicht das Angebot der Koloskopie durch den Patienten wahrgenommen wurde. Die Zulassung der FITs wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) geregelt, zulässige FITs benötigen eine Sensitivität von mindestens 25% für die Detektion von Karzinomen und fortgeschrittenen Adenomen, sowie eine Spezifität von mindestens 90% (68, 115). Mit dem 2013 verabschiedeten Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz wurde die Einführung eines organisierten Darmkrebsscreeningprogramms initiiert, nachdem die Implementierung der Darmkrebsvorsorge in einem organisierten Programm jahrelang gefordert worden war. Durch gezielte Einladungen und Erinnerungen der Anspruchsberechtigten und ein umfassendes Monitoring der Prozess- und Ergebnisqualität können höhere Teilnehmerquoten und eine höhere Prozessqualität erreicht werden (115). Nach dem Entschluss des GBAs haben Männer seit Juli 2019 schon ab 50 Jahren die Möglichkeit, eine Koloskopie durchführen zu lassen, für Frauen gilt das Angebot erst ab einem Alter von 55 Jahren. Weiterhin gilt das Angebot einer Inanspruchnahme des FIT für Männer und Frauen einmal jährlich im Alter von 50-54 Jahren, ab 55 Jahren alle 2 Jahre, solange noch keine Früherkennungskoloskopie durchgeführt wurde. Zusätzlich wird ein Einladungsverfahren zum Darmkrebsscreening umgesetzt, d.h. jeder gesetzlich Versicherte erhält im Alter von 50, 55, 60 und 65 Jahren eine Infobroschüre mit den verschiedenen Möglichkeiten der Früherkennung, sowie Erklärungen und Entscheidungshilfen zu den unterschiedlichen Verfahren (Stuhltests und Koloskopie) (68).

Ob die informierte Entscheidungsfindung zu höheren Teilnehmerraten der Screeningprogramme führt, bleibt abzuwarten. Im Jahresbericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland 2019 zeichnet sich ein erster positiver Trend ab. So nahm die Zahl der durchgeführten Früherkennungskoloskopien von 447.840 im Jahr 2018 auf 512.428 im Jahr 2019 zu, was einem relativen Zuwachs von 14,4 Prozent entspricht (116) (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8 Früherkennungskoloskopien von 2003 bis 2019 in Deutschland

(Grafik aus: „Jahresbericht 2019 Früherkennungskoloskopien in Deutschland, Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Hrsg.), 2020) (116)



In den Jahren zuvor waren die Teilnahmeraten der Früherkennungsmaßnahmen relativ niedrig. Am häufigsten wurde der Test auf okkultes Blut genutzt. 2018 nahmen ca. 3,5 Millionen von den etwa 32,8 Millionen Versicherten, die aufgrund ihres Alters dazu berechtigt sind, das Angebot zu iFOBT wahr (theoretisch wären hierbei die Versicherten abzuziehen, die bereits eine Koloskopie oder im Vorjahr einen iFOBT erhalten hatten). Im Zweijahreszeitraum von 2017 bis 2018 nutzten 15,7% der anspruchsberechtigten Männer und 19,8% der Frauen das Angebot. Ähnlich verhielt es sich bei der Früherkennungskoloskopie. Insgesamt ließen sich von den 26,5 Millionen Versicherten mit altersentsprechendem Anspruch nur 1,7% der Frauen und 1,9% der Männer in präventiver Absicht koloskopieren. Insgesamt wurden ca. 445.000 Koloskopien deutschlandweit durchgeführt. Zwischen 2009-2018, liegt die Rate der durchgeführten Koloskopien bei anspruchsberechtigten Frauen bei 15,1% und bei Männern bei 15,5% (117). Nach Starker et al. liegt die Quote der Versicherten mit einer Koloskopie innerhalb der letzten 10 Jahre bei 58,5% (118).

1.5 Das Tumorregister München

Für die Versorgungsforschung ist eine flächendeckende und zentral organisierte Dokumentation von Daten notwendig, was durch Tumorregister erreicht werden kann. In Deutschland ist die Krebsregistrierung Ländersache. In Bayern wird sie durch das

Bayerische Krebsregistergesetz (BayKRegG) geregelt, das allen ableitbaren Möglichkeiten der Krebsfrüherkennung und -bekämpfung sowie der gesundheitlichen Aufklärung, insbesondere auch der epidemiologischen Krebsregistrierung dient. Als Krebserkrankungen werden im BayKRegG alle bösartigen Neubildungen, einschließlich ihrer Frühstadien, Neubildungen unsicheren oder bekannten Verhaltens, sowie gutartige Neubildungen des zentralen Nervensystems nach der Internationalen Klassifikation der Krankheiten in der jeweils vom Deutschen Institut für medizinische Dokumentation und Information im Auftrag der zuständigen obersten Bundesbehörde herausgegebenen Fassung definiert. Das bedeutet, dass im Falle einer Krebserkrankung folgende Daten an das Register weitergeleitet werden müssen: Identitätsdaten (Name, Vorname, frühere Namen), Anschriften, Krankenversicherungsnummer, medizinische Einheiten (Krankenhäuser, Arzt- oder Zahnarztpraxen, oder andere medizinische Einrichtungen, oder Ärzte/innen, die nicht in einer solchen Einrichtung tätig sind), sowie die erstmalig gesicherte Diagnose einer Krebserkrankung mit dem Datum der Befundung, der zu einer Krebserkrankung ergangene histologische, labortechnische oder zytologische Befund, die Art sowie der Zeitpunkt des Beginns und des Abschlusses einer therapeutischen Maßnahme, die Diagnose von Rezidiven, Metastasen oder Zweittumoren und anderen Änderungen im Krankheitsverlauf und der Tod einer Person, die eine Krebserkrankung hatte. Hierfür sind die Gesundheitsämter verpflichtet, dem Bayerischen Krebsregister, das dem Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) unterstellt ist, Kopien aller Todesbescheinigungen und, falls erforderlich, weitere aussagekräftige Daten im Hinblick auf die Krebserkrankung zu übermitteln.

Das Bayerische Krebsregister erhält zur Fortschreibung und Berichtigung seines Datenbestandes regelmäßig von den Einwohnermeldeämtern über die Anstalt für Kommunale Datenverarbeitung in Bayern (AKDB) Daten zu Namensänderungen sowie Wegzügen und Todesfällen von Einwohnern unter Angabe des Datums und der zur Identifizierung des jeweiligen Einwohners erforderlichen Merkmale. Im Bayerischen Krebsregister erfolgt dann ein pseudonymisierter Abgleich mit den übermittelten Daten. (119)

Auf Bundesebene werden die Daten der Landeskrebsregister im Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert-Koch-Instituts zusammengeführt und auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft. Diese bundesweite Zusammenführung und Auswertung der Landeskrebsregisterdaten wird durch das im April 2013 im Hinblick auf die Umsetzung des Nationalen Krebsplans verabschiedete Bundeskrebregisterdatengesetz geregelt, mit der Zielsetzung, die Versorgung der an Krebs erkrankten Patienten in Deutschland zu verbessern (120). Somit soll eine regelmäßige Schätzung und Analyse der jährlichen Krebsneuerkrankungszahlen und der Krebssterberaten, der Überlebensraten der

Krebspatienten, der Stadienverteilung bei Diagnose der Krebserkrankung und weiterer Indikatoren des Krebsgeschehens möglich gemacht werden. Durch diese Bereitstellung der Daten durch die Landeskrebsregister sollen regionale Unterschiede bei ausgewählten Krebserkrankungen sowie die gesundheitspolitischen Maßnahmen zur Krebsprävention, Krebsfrüherkennung, Krebsbehandlung und Versorgung evaluiert werden. Die Ergebnisse werden alle fünf Jahre in einem umfassenden Bericht zum Krebsgeschehen in der Bundesrepublik Deutschland vorgestellt (121).

Die flächendeckende, vollständige Registrierung aller Krebserkrankungen erwies sich in der Vergangenheit als schwierig. Eines der ersten Register wurde bereits 1926 in Hamburg aufgebaut, das als einziges seine Aufgabe auch nach dem zweiten Weltkrieg beibehielt (122). Einen auch im internationalen Vergleich einzigartigen Datenbestand konnte das frühere Nationale Krebsregister der Deutsche Demokratische Republik (DDR) vorweisen, das bereits in den 1970er Jahren Erfassungsquoten von über 95% erreichte (123). Da nach der Wiedervereinigung die Gefahr des Verlusts der Daten aus Datenschutzgründen bestand, entschloss man sich 1995 für ein gemeinsames Krebsregister in Berlin auf landesgesetzlicher Basis. Andere Bundesländer konnten zur Jahrhundertwende dagegen immer noch nur Erfassungsquoten von 50% vorweisen, da sie wie z.B. Bayern, Baden-Württemberg, Hessen, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen nur einige Gebiete registrierten. Vorreiter der flächendeckenden Krebsregistrierung war das Saarland, das bereits 2000 eine Erfassungsquote von 96 bis 97 Prozent vorweisen konnte, und deshalb als einziges Register zur epidemiologischen Forschung für Deutschland herangezogen werden konnte (124). Tatsächlich leidet Deutschland bis heute unter den Folgen der jahrelangen fehlenden flächendeckenden Verbindlichkeiten und einheitlichen Umsetzungsvorgaben, was die stark variierenden Registerstrukturen in den einzelnen Bundesländern und Regionen zur Folge hatte (123). Trotz bestehender Defizite konnte im Jahr 2010 eine geschätzte Vollständigkeit der Datenerfassung von mindestens 90% in neun Bundesländern, in sieben Bundesländern sogar von über 95% erreicht werden, was einer erheblichen Verbesserung entsprach (120). Aktuellen Schätzungen nach lag 2014 die Vollständigkeit in zwölf Bundesländern bei mindestens 90%. Damit hat der Erfassungsgrad der Krebsregistrierung im Laufe der Jahre erheblich zugenommen (125).

Es bestehen aber weiterhin Defizite, nach dem Prognos-Gutachten zum Stand der klinischen Krebsregistrierung v.a. beim regelmäßigen Datenaustausch von wohnortbezogenen zu behandlungsortbezogenen klinischen Krebsregistern und bei der Vollständigkeit des Datenbestands, inkl. der Registrierung von Personen mit Erkrankungen.(126) Diese werden in den kommenden Jahren durch den flächendeckenden Ausbau der klinischen Krebsregistrierung mit der Bereitstellung von technischen Grundlagen und bundesweit

einheitlicher prozessualer und technischer Festlegungen und der damit verbundenen zunehmenden Harmonisierung der Krebsregistrierung, auch durch die Schaffung von mehr gesetzlichen Grundlagen voraussichtlich weiter reduziert werden können (126).

In Bayern gibt es aktuell sechs Regionalzentren zur Krebsregistrierung in Augsburg, Bayreuth, Erlangen, München, Regensburg und Würzburg. Diese sind dem zentralen Bayerischen Krebsregister zugeordnet, das vom bayerischen LGL in Nürnberg geführt wird (127).

Das Tumorregister München (TRM) wird am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) mit Sitz am Klinikum Großhadern, Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität geführt (128). Seit seiner Gründung im Jahre 1978 hat sich sein Einzugsgebiet kontinuierlich vergrößert. Die Dokumentation begann mit einigen wenigen Kliniken zuerst der Ludwig-Maximilians-Universität München, später auch der Technischen Universität München. Das "alte Einzugsgebiet" mit damals 2,3 Mio. Einwohnern bestand aus der Stadt München und den Landkreisen Dachau, Ebersberg, Erding, Freising, Fürstenfeldbruck, München-Land und Starnberg. 2002 wurde nach Verabschiedung des BayKRegG das Einzugsgebiet um die Landkreise Weilheim-Schongau, Garmisch-Partenkirchen, Bad Tölz-Wolfratshausen, Miesbach, Rosenheim, Berchtesgaden, Traunstein, Altötting, Mühldorf am Inn und Landshut erweitert. Die beschlossene flächendeckende Krebsregistrierung bedeutete eine Vergrößerung auf 3,84 Millionen Einwohner. Durch die Novellierung des Bayerischen Krebsregistergesetzes gehören seit dem 1.1.2007 der komplette Regierungsbezirk Oberbayern sowie Stadt und Landkreis Landshut zum Einzugsgebiet des TRM. Mittlerweile liegt die Einwohnerzahl bei 4,94 Millionen, dies entspricht ca. 38% der bayerischen Bevölkerung (129). Aufgabe des TRM ist die Führung eines klinisch-epidemiologischen Krebsregisters, das wohnort- und behandlungsbezogen alle Krebspatienten erfasst und aus Angaben zu Diagnose und Therapie konsistente Krankheitsverläufe generiert. Hierfür melden die in die Diagnostik und Behandlung involvierten Fachgebiete ihre Beiträge. Es kooperieren im Einzugsgebiet des TRM ca. 21 Pathologieinstitute, 21 Strahlentherapiezentren, 75 Krankenhäuser mit ca. 310 Fachabteilungen sowie ca. 7000 niedergelassene Ärzte. Somit ist die Anzahl aller soliden Tumoren bekannt. 23 Gesundheitsämter melden die Todesbescheinigungen in der Region und über den regelmäßig durchgeführten Melderegisterabgleich wird der „*life*“-Status der Patienten aktuell gehalten. Dadurch können wiederum verlässliche Langzeitergebnisse ermittelt werden, sowohl über die Ergebnisse von Kliniken und Ärzten, als auch Langzeitvergleiche zwischen den Versorgungszentren und der Literatur. Damit leistet das TRM einen wichtigen Beitrag zur Transparenz des Krankheitsgeschehens durch Quantifizierung von Inzidenz, Mortalität und Versorgungsergebnissen. Durch die Bereitstellung klinischer Daten werden außerdem die

Projektgruppen des Tumorzentrums Münchens (TZM) in der onkologischen Versorgung und der Diskussion um Strategien zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge unterstützt (128).

Abbildung 9 **Das Einzugsgebiet des TRM**

(Grafik aus: „Einzugsgebiet“, Tumorregister München, <https://www.tumorregister-muenchen.de/area.php>) (129)



2019	EW pro Gebiet	EW kumuliert
Stadtgebiet München	1,48 Mio.	1,48 Mio.
Landkreise ab 1978:	1,32 Mio.	2,81 Mio.
Landkreise ab 2002:	1,52 Mio.	4,33 Mio.
Landkreise ab 2007:	0,62 Mio.	4,94 Mio.
Einzugsgebiet insgesamt	4,94 Mio.	

1.6 Aufgabenstellung

Diese Dissertationsarbeit untersucht im Rahmen der Versorgungsforschung den Einfluss einer als Vorsorgemaßnahme intendierten Koloskopie auf die Inzidenz des KRKs und möglichen Prognosefaktoren an einer regionalen Kohorte mit Teilnehmern aus dem Einzugsgebiet des TRM.

2 Methoden

2.1 Aufbau der Studie

Die „Kohortenstudie zur Inzidenz kolorektaler Karzinome bei Teilnehmern am Koloskopiescreening in Oberbayern“ wurde 2005 vom damaligen Leiter des TRM Prof. Dr. Dieter Hölzel in Auftrag gegeben, um die langfristige Wirkung der Darmkrebsvorsorge auf die Inzidenz nachzuweisen. Die von den Krankenkassen erstattete Koloskopie war zu diesem Zeitpunkt bereits drei Jahre lang etabliert (70), die Studie wurde mit einer Laufzeit von 10 bis 15 Jahren geplant.

Es handelt sich hierbei um eine Beobachtungsstudie, es wurden keinerlei Maßnahmen zur Verblindung oder Randomisation ergriffen. Es handelt sich um eine Kohortenstudie mit Teilnehmern an einer als Vorsorgemaßnahme intendierten Koloskopie mit oder ohne Polypektomie, die ihren Wohnsitz im Einzugsgebiet des Tumorregisters haben. Ein Ethikantrag war nicht erforderlich, da keine Intervention am Patienten erfolgte.

2.2 Patientenkollektiv

Um Patienten für die Studie zu akquirieren, wurden internistisch und gastroenterologisch tätige Praxen im Einzugsgebiet München angeschrieben und um Mitarbeit bei der Studie gebeten. Die Ärzte wurden dazu aufgefordert, nach einer erfolgten Vorsorgekoloskopie den zugeschickten Studienbogen auszufüllen und an das TRM zurückzusenden.

Dabei wurden die Patientenidentifikationsdaten der Versicherungskarte, Alter und Geschlecht der Patienten festgehalten, sowie das Befundergebnis der Koloskopie (Angabe „unauffällig“, „adenomatöse Polypen“ oder „nicht-adenomatöse Polypen“, jeweils mit Anzahl und Größe des größten Polypen in Millimetern). Die Beurteilung des Befundes, bzw. der Polypenart wurde eigenständig von den koloskopierenden Ärzten getroffen, ohne pathologische Mitbeurteilung. Auch wurde die Indikation zur Koloskopie durch die behandelnden Ärzte getroffen, genauere Angaben dazu wurden nicht festgehalten.

Teilnehmer konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn sie sich freiwillig einer Koloskopie mit oder ohne Polypektomie in einer der 48 teilnehmenden Praxen im Einzugsgebiet des TRM unterzogen hatten. Eine Einverständniserklärung zur Mitwirkung wurde von allen Teilnehmern erhoben. Beim Studienprotokoll wurden die Grundsätze der Deklaration von Helsinki berücksichtigt, dies betrifft insbesondere die Aufklärung der Probanden über Ziel und Methoden der Studie.

Die im TRM eingegangenen Einverständniserklärungen samt Koloskopiebögen (siehe Anhang) wurden anschließend anonymisiert und zu einem Datensatz zusammengefügt. Dieser wurde - ohne weitere Kontaktaufnahme zu den Studienteilnehmern - in das regelmäßige Follow-up aller Krebspatienten miteinbezogen. Dafür wurde ein maschineller Abgleich mit dem Datenbestand des Tumorregisters durchgeführt.

Allen Studienteilnehmern, die während der anschließenden Beobachtungszeit wegen einer Tumordiagnose im Datenbestand des TRM aufgenommen wurden, konnten so alle relevanten Informationen zu ihre(n) Diagnose(n) zugeordnet werden. Ein für solche Zwecke verwendeter Tumordokumentationsbogen (beispielhaft für das Kolon-, Rektum-, und Analmalignom) findet sich im Anhang. Die Daten zum gesamten Tumorgeschehen wurden dabei bereits im Mai 2019 vollständig ausgewertet. Alle Informationen zur Verteilung der unterschiedlichen Tumordiagnosen beziehen sich auf dieses Datum. Ein erneuter Abgleich aller Darmkrebsfälle der Studienkohorte wurde im Juli 2020 durchgeführt, das weitere Tumorgeschehen wurde dabei hinsichtlich der Patientenzahl und der Todesfälle aktualisiert (siehe Abbildung 10).

Darmkrebs wurde definiert als Tumor mit der ICD10- Kodierung C18-C20 (Bösartige Neubildung des Kolons, des Rektosigmooids und des Rektums). Im Anhang findet sich der verwendete Tumordokumentationsbogen. Die UICC-Stadien wurden für das KRK über die TNM-Angaben nach den aktuellen S3-Leitlinien ausgefüllt. Hierbei wurde beachtet, dass im Falle einer neoadjuvanten Therapie die Angaben vor Therapiestart das UICC-Stadium definierten.

2.3 Statistische Methoden

Die Fallzahlschätzung basiert auf der Annahme, dass 0,16% der Bevölkerung im Alter von 60 Jahren an Darmkrebs erkranken. Bei einer Teststärke von 80% und einem α -Fehler von 5%, sowie einem geschätzten Verlust von 5% an Patienten im Rahmen des Follow-ups und etwa 75% negativen, also unauffälligen Koloskopien, wird eine Kohorte von 8000 Probanden gefordert. Das primäre Ziel der Studie ist die Untersuchung, inwiefern eine Koloskopie die Inzidenz des KRKs innerhalb der Beobachtungszeit beeinflusst. Die Inzidenz wurde in der Studie über *person years at risk* berechnet, jeweils unterteilt nach Geschlecht und in 5-Jahres-Altersklassen. Um die Inzidenz der Screeningpopulation besser vergleichen zu können, wurde sie gemäß dem BRD-Standard für die *alterstandardisierte Rate (ASR)* pro 100.000 Einwohner und die *truncated age-standardized rate (TASR)* angepasst. Obwohl in Deutschland die Screeningkoloskopie für Männer schon ab 50 Jahren, für Frauen erst ab 55 Jahren empfohlen wird, wurde ein Alter von 50 Jahren für beide Geschlechter als cut-off-Wert gewählt, da die empfohlenen Altersstufen für eine Vorsorgekoloskopie aktuell immer wieder diskutiert werden

(130). Die Auswertung wurde an der Studienkohorte, sowie an einer Populations-basierten Kohorte des TRM für die gleiche Zeitperiode durchgeführt. Die standardisierten Inzidenzraten wurden für den Vergleich herangezogen. Es wurde eine Poisson-Verteilung für die Anzahl an KRK-Fällen angenommen und das 95%-Konfidenzintervall dementsprechend berechnet. Das kumulative Risiko wurde nach Bray et al. berechnet (131).

Die Zeit bis zur Diagnose des KRK als primärer Endpunkt wurde vom Datum der Koloskopie (n= 10947) bis zum Datum der Diagnose berechnet. Eine kumulative Inzidenz-Analyse wurde zur Berechnung der Zeit bis zur Darmkrebsdiagnose durchgeführt, um andere mögliche Todesursachen statistisch zu berücksichtigen. Unterschiede in den Subgruppen wurden mittels *Fine's Gray Test for Equality of Cumulative Incidence Functions* (132) abgeschätzt. Die Gruppe der Studienteilnehmer ohne eine dokumentierte Tumorerkrankung (KRK oder eine andere Tumordiagnose) wurden nicht kontinuierlich beobachtet, wodurch keine Follow-up-Daten verfügbar waren. Deswegen wurde die erwartete Überlebenszeit aus nationalen Sterbetafeln geschätzt. Das Gesamtüberleben wurde für Teilnehmer mit prävalenten oder inzidentellen KRK erfasst. Das Gesamtüberleben wurde vom Zeitpunkt der Tumordiagnose bis zum Todeszeitpunkt unter Verwendung einer Kaplan-Meier-Analyse berechnet und mittels log-rank-Test getestet.

Eine Multivarianz-Analyse zu unabhängigen Vorhersagefaktoren wurde mittels Fine-Gray sub-distribution hazard model (133) erstellt. Die Hazard ratio und 95%-Konfidenzintervalle werden bei den Ergebnissen angegeben. Dabei wurden demographische Merkmale und Koloskopie-Ergebnisse simultan als unabhängige Vorhersagefaktoren für die Multivarianzanalyse des KRK-Risikos berücksichtigt. Genau wie bei der Inzidenzberechnung wurden hierbei nur Patienten mit einem Alter über 50 Jahren eingeschlossen.

Unterschiede bei kategorialen Variablen innerhalb von Subgruppen wurden mittels Pearson's Chi-Quadrat-Test verglichen, Unterschiede in numerischen Variablen mittels Student's T-Test. Der Pearson's Korrelationskoeffizient wurde genutzt, um bivariate Korrelationen von stetigen Variablen zu unterscheiden. Prozentangaben der Subgruppen beziehen sich immer auf die vorhandenen Daten, fehlende Werte werden in Relation der zugrundeliegenden Kohorte oder Subgruppe für die jeweilige Kategorie angegeben.

Für alle Analysen und Berechnungen wurde ein zweiseitiger p-Wert von 0,05 oder weniger als statistisch signifikant angesehen.

Die Datenanalyse und Berechnungen wurden mit IBM SPSS Statistics Version 24 und 26 und Statistical Analysis Software Version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) durchgeführt. Zur besseren Darstellung der Ergebnisse wurde mit Excel (2007) gearbeitet. Berechnungen mit SAS wurden mit Unterstützung des TRM durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Im folgenden Abschnitt sind Daten enthalten, die bereits unter folgenden Titel publiziert wurden: *Halfter K, Bauerfeind L, Schlesinger-Raab A, Schmidt M, Schubert-Fritschle G, Hölzel D, et al. Colonoscopy and polypectomy: beside age, size of polyps main factor for long-term risk of colorectal cancer in a screening population. J Cancer Res Clin Oncol. 2021. (113).*

130 Praxen im Einzugsgebiet des TRM wurden um Mitarbeit gebeten. 48 von 130 Praxen haben im Zeitraum zwischen dem 09.01.2005 und 19.09.2009 ihre Daten übermittelt. Das entspricht einer Antwortrate von 36,9%.

Im Zeitraum vom 09.01.2005 bis 19.09.2009 wurden 11842 Teilnehmer in die Studie aufgenommen. Ausgeschlossen von der Studienkohorte wurden Teilnehmer, bei denen Daten fehlerhaft oder fehlend waren (n=292), mit Diagnose eines KRK oder Analkarzinoms vor der Koloskopie (n=113), Wegzug aus dem TRM-Einzugsgebiet (n=444) oder die doppelt in die Kohorte aufgenommen worden waren (n=46) In diesen Fällen wurde das aktuellere Untersuchungsdatum in der Kohorte belassen. Weiterhin wurden benigne Diagnosen (n=76) ausgeschlossen und 58 Patienten mit Diagnose eines KRKs innerhalb von 30 Tagen nach der Koloskopie wurden separat betrachtet. Insgesamt wurden 151 Fälle von KRKs von 2005 bis 2020 beobachtet (siehe Abbildung 10/Flowchart).

Zur Auswertung lag ein Studienkollektiv mit 10947 Koloskopieteilnehmern vor. Davon waren 4851 Männer (43,3%) und 6096 Frauen (55,7%). Das Durchschnittsalter bei der Koloskopie betrug 60,88 Jahre, Männer waren signifikant mit 61,43 Jahren älter als Frauen mit 60,44 Jahren (p-Wert <0,0001). Unter 50 Jahre alt waren zum Zeitpunkt der Koloskopie 1240 Teilnehmer (11,3%), davon 538 Männer (11,1%) und 702 Frauen (11,5%). Im Alter von 50 – 59 Jahren waren 2964 (27,1%) der Teilnehmer, davon 1176 Männer (24,2%) und 1788 Frauen (29,3%). Der größte Anteil (45,0%) an Teilnehmern (n=4924) war im Alter zwischen 60-69 Jahren, darunter 2260 Männer (46,6%) und 2664 Frauen (43,7%). 785 Männer (16,2%) und 838 Frauen (13,8%) waren im Alter von 70-79 Jahren, diese Gruppe hatte einen Anteil von 1623 Teilnehmer (14,8%). Der geringste Anteil an Teilnehmern (1,8%) war über 80 Jahre alt, davon 92 Männer (1,9%) und 104 Frauen (1,7%).

Tabelle 1 **Deskription des Studienkollektivs**

		N (%)	Männlich n (%)	Weiblich n (%)	p-Wert
Gesamt		10 947	4851 (43.3)	6096 (55.7)	<.0001
Alter	Mittelwert ± SD	60,88 (± 0,165)	61,43 (± 10,121)	60,44 (± 10,179)	<.0001
	(Median)	62,0	63,0	61,0	
Altersklassen [Alter bei Koloskopie]	< 50	1240 (11.3)	538 (11.1)	702 (11.5)	<.0001
	50-59	2964 (27.1)	1176 (24.2)	1788 (29.3)	
	60-69	4924 (45.0)	2260 (46.6)	2664 (43.7)	
	70-79	1623 (14.8)	785 (16.2)	838 (13.8)	
	≥ 80	196 (1.8)	92 (1.9)	104 (1.7)	

SD: Standardabweichung

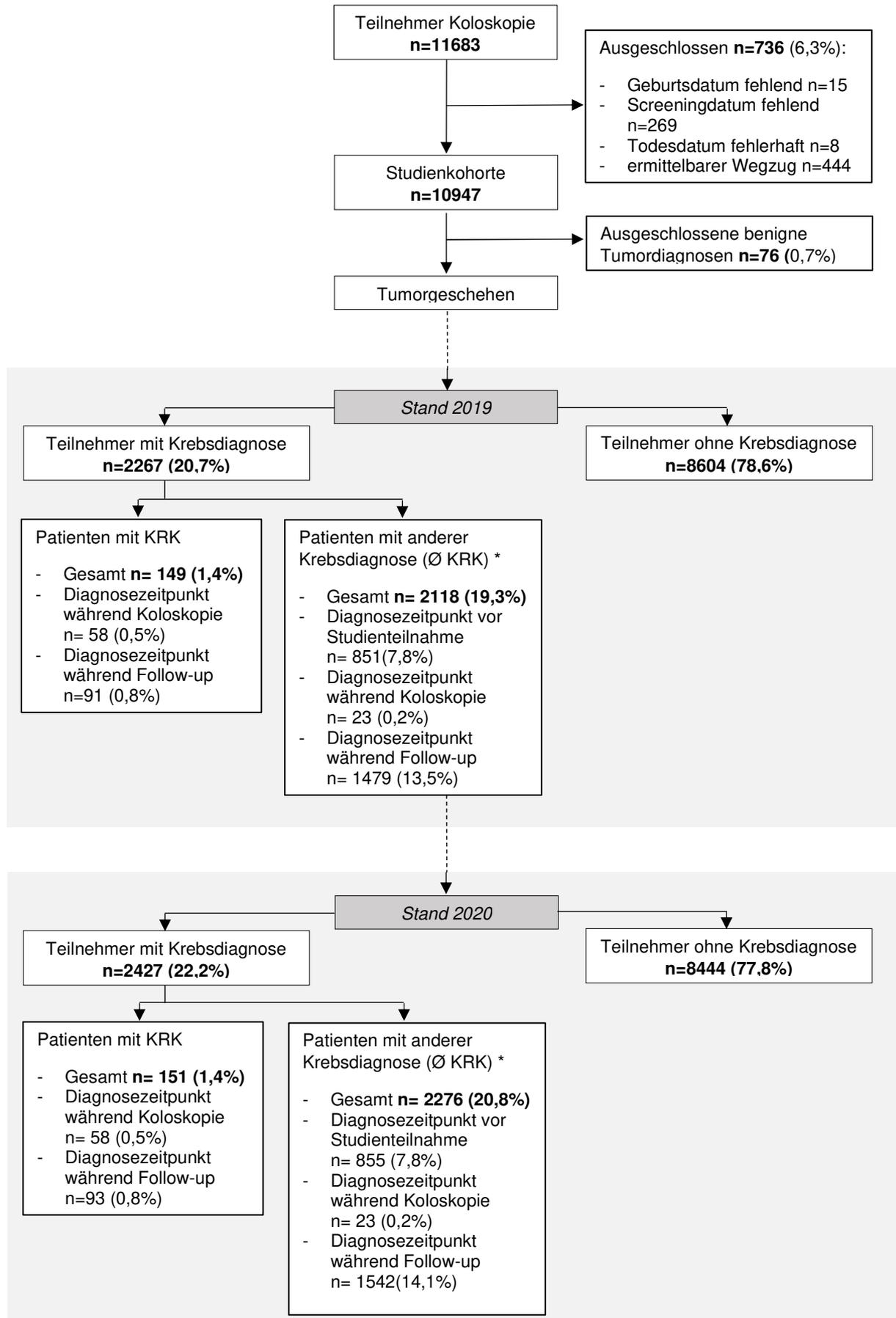
3.1.1 Tumorgeschehen innerhalb des Studienkollektivs

Die 10947 Studienteilnehmer wurden mit dem Datenbestand des TRM abgeglichen. So ließen sich durch Übereinstimmung von Namen und Geburtsdatum 2267 Tumorpatienten (20,7%) ermitteln, also Patienten, über die Informationen bezüglich einer Tumorerkrankung im TRM vorliegen. 8604 Studienteilnehmer (78,6%) erkrankten demnach nicht an einer Tumorerkrankung, bzw. es liegt keine Meldung zu ihnen vor (Stand 2019).

Der Unterschied in der Geschlechterverteilung war nicht signifikant: Männer (n=1120, 49,4%) und Frauen (n=1147, 50,6%) (p-wert 0,322). Die Zahl der Diagnosen ist höher als die Zahl der Patienten, da im TRM der Realität entsprechend pro Patient mehrere Diagnosen aufgenommen werden können. Die Diagnosen wurden im Zeitraum vom 15.06.1960 bis zum 15.03.2019 erhoben. Insgesamt wurden 2282 verschiedene maligne Neubildungen ermittelt, 1463 (50,8%) bei Männern, 1419 (49,2%) bei Frauen. Davon waren 2267 (76,6%) Erstdiagnosen, 468 (16,2%) Zweitdiagnosen und 98 (3,4%) Drittdiagnosen. Deutlich seltener fanden sich Viert- (n=22, 0,8%), Fünft- (n=11, 0,4%), Sechst- (n=8, 0,3%), Siebt- (n=5, 0,2%), Acht- (n=2, 0,1%) oder Neuntdiagnosen (n=1, 0,0%).

Bei der Erstdiagnose waren die meisten Patienten im Alter zwischen 60-69 Jahren (n=877, 38,7%) und 70-79 Jahren (n=674, 29,7%). Über 80 Jahre alt waren zum Zeitpunkt der ersten Diagnose 143 Patienten (6,3%). Ab einem Alter von 60 Jahren waren je Altersklasse mehr Männer als Frauen betroffen. Unter dem 60. Lebensjahr erkrankten wiederum mehr Frauen als Männer. Insgesamt waren 178 Patienten (7,9%) jünger als 50 Jahre bei Erstdiagnose und 395 Patienten (17,4%) zwischen 50 -59 Jahren. Bei Zweitdiagnose waren nur wenige Patienten unter 60 Jahre alt. Jünger als 50 Jahre nur 6 Patienten (1,3% der Zweitdiagnosen) und zwischen 50-59 Jahren 26 Patienten (5,6%). Der Anteil der 70-79-Jährigen war mit n=201 (37,6%) numerisch am größten, gefolgt von Patienten zwischen 60-69 Jahre (n=176, 37,6%).

Abbildung 10 Zusammensetzung des Studienkollektivs



* Mehrfachnennung von Patienten in den Unterkategorien möglich

Verglichen mit der Erstdiagnose waren mehr Patienten in der Altersgruppe von ≥ 80 Jahren, $n=59$ (12,6%). Ähnliche Trends lassen sich auch bei Dritt- bzw. 4.-9.-Diagnose darstellen (siehe Abb. 13). Keine Diagnose wurde im Alter jünger als 50 Jahre in beiden Altersklassen gestellt. An Mehrfachdiagnosen erkrankten mehr Patienten im höheren Alter, hierbei deutlich mehr Männer als Frauen.

Dies zeigt sich auch bei den Altersmittelwerten: Frauen erkrankten signifikant jünger mit 63,52 Jahren (11,051 Standardabweichung (SD), Median 64,0 Jahre) an ihrer ersten Krebserkrankung, Männer hingegen erst mit 67,00 Jahren (9,593 SD, Median 68,0 Jahre, p-Wert $<0,0001$). Studienteilnehmer mit einer Tumorerkrankung waren zum Zeitpunkt der Koloskopie durchschnittlich 64,44 Jahre (7,790 SD, Median 65,0 Jahre) alt. Frauen gingen mit 63,37 Jahren (8,023 SD, Median 64,0 Jahre) signifikant früher zur Koloskopie als Männer mit 65,54 Jahren (7,386, Median 65,0 Jahre, p-Wert $<0,0001$). Damit waren die Tumorpatienten zum Zeitpunkt der Koloskopie im Mittel älter als die durchschnittlichen Studienteilnehmer (vgl. Durchschnittsalter 60,88 Jahre).

Da für die in dieser Arbeit untersuchten Teilnehmer Todesbescheinigungen nur für Patienten, die in das TRM mit einer Tumordiagnose aufgenommen worden waren, vorliegen, können nur diese hierfür ausgewertet werden. Über die Anzahl der verstorbenen Studienteilnehmer ohne Tumordiagnose kann keine Aussage getroffen werden, da der Abgleich fehlt bzw. nicht durchführbar ist. Die reale Anzahl aller verstorbenen Studienteilnehmer ist somit deutlich höher anzunehmen. Die ermittelbare Anzahl der verstorbenen Teilnehmer, bzw. die der Tumorpatienten liegt bei 605 Patienten (entspricht 26,7% aller Tumorpatienten und 5,5% aller Studienteilnehmer). Es verstarben signifikant mehr Männer ($n=346$, 57,2%) als Frauen ($n=259$, 42,8%, p-Wert $<0,0001$). Frauen verstarben im signifikant jüngeren Alter mit 73,25 Jahren (9,082 SD, Median 74,0 Jahre) versus Männer mit 74,95 Jahren (7,920 SD, Median 75,0 Jahre; p-Wert 0,015).

Die Verteilung aller Tumordiagnosen stellt Abbildung 11 dar. Die Gesamt-Tumorverteilung folgt der Klassifikation des Robert Koch-Instituts (134)¹. Hierbei ist zu beachten, dass nur Darmkrebsfälle mit einbezogen wurden, die während oder nach der Koloskopie diagnostiziert wurden (siehe Ausschlusskriterien). Nach RKI-Definition zählt sowohl das KRK als auch das Analkarzinom zu „Darmkrebs“, weshalb zur besseren Vergleichbarkeit in der Auswertung zum Tumorgeschehen das Analkarzinom mit ausgewertet wurde.

Am häufigsten diagnostiziert wurde bei den Männern das Prostatakarzinom ($n=471$, 32,2% aller Tumordiagnosen bei Männern). Bei Frauen steht das Mammakarzinom an erster Stelle ($n= 586$, 41,3% aller Tumordiagnosen bei Frauen). An zweiter und dritter Stelle folgen bei

¹ Im Anhang findet sich eine Übersicht der Definitionen der Krebsdiagnosen mit jeweiligem ICD10-Code

beiden Geschlechtern die Karzinome der Haut, bei den Männern sonstige Karzinome der Haut (n=148, 10,1%) und Malignes Melanom der Haut (n=129, 8,8%), bei den Frauen zuerst Malignes Melanom der Haut (n=109, 7,7%) und sonstige Karzinome der Haut (5,8%). Auf Rang 4 folgt bei den Männern das Karzinom der Harnblase (n=96, 6,6%), bei Frauen auf gleichem Rang das Karzinom des Gebärmutterkörpers und Darmkrebs (je n=81, 5,7%). Darmkrebs folgt bei den Männern erst auf dem fünften Platz (n=91, 6,2%). Das Lungenkarzinom findet sich bei beiden Geschlechtern auf Platz 6 (Männer: n=87, 5,9%; Frauen: n=51, 3,6%). Bei den Männern folgen das Nierenkarzinom (n=48, 3,3%), Leukämien (n=47, 3,2%), Non-Hodgkin-Lymphome (n=36, 2,5%) und das Karzinom des Magens (n=36, 5,2%) an zehnter Stelle. Bei den Frauen folgen Tumoren der Eierstöcke (n=46, 3,2%), Leukämien (n=37, 2,6%), Schilddrüsentumoren (n=32, 2,3%) und Harnblase und Bauchspeicheldrüse (je n=30, 2,1%) an zehnter, bzw. elfter Stelle.

Tabelle 2 Charakteristika aller Tumorpatienten, Gesamt und in Subgruppen nach Männern und Frauen getrennt (Stand 2019)

	Gesamtkollektiv		männlich		weiblich		p-Wert
	n	(%) ^a	n	(%) ^a	n	(%) ^a	
Anzahl der Patienten	2267	(100)	1120	(49,4)	1147	(50,6)	0.322 ^c
Anzahl der Diagnosen (Patient mit Mehrfachnennung möglich)	2882	(100)	1463	(50,8)	1419	(49,2)	0.0001 ^c
Erstdiagnose	2267	(76,6)	1120	(38,9)	1147	(39,8)	
Zweitdiagnose	468	(16,2)	245	(8,5)	223	(7,7)	
Drittdiagnose	98	(3,4)	59	(2,0)	39	(1,4)	
Viertdiagnose	22	(0,8)	14	(0,5)	8	(0,3)	
Fünftdiagnose	11	(0,4)	9	(0,3)	2	(0,1)	
Sechstdiagnose	8	(0,3)	8	(0,3)	0	-	
Siebtendiagnose	5	(0,2)	5	(0,2)	0	-	
Achtdiagnose	2	(0,1)	2	(0,1)	0	-	
Neuntendiagnose	1	(0,0)	1	(0,0)	0	-	
Anzahl verstorbener Patienten (alle Tumorarten)							
verstorben	605	(100,0)	346	(57,2)	259	(42,8)	<.0001 ^c
Anteil verstorbener Patienten (von allen Tumorpatienten)		(26,7)		(15,3)		(11,4)	
	MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	
Alter bei							
Koloskopie	64,44	7,790	65,54	7,386	63,37	8,023	<.0001 ^b
(Median)	(65,0)		(65,0)		(64,0)		
Erstdiagnose	65,24	10,499	67,00	9,593	63,52	11,051	<.0001 ^b
(Median)	(66,0)		(68,0)		(64,0)		
Tod	74,22	8,471	74,95	7,920	73,25	9,082	0.015 ^b
(Median)	(74,0)		(75,0)		(74,0)		

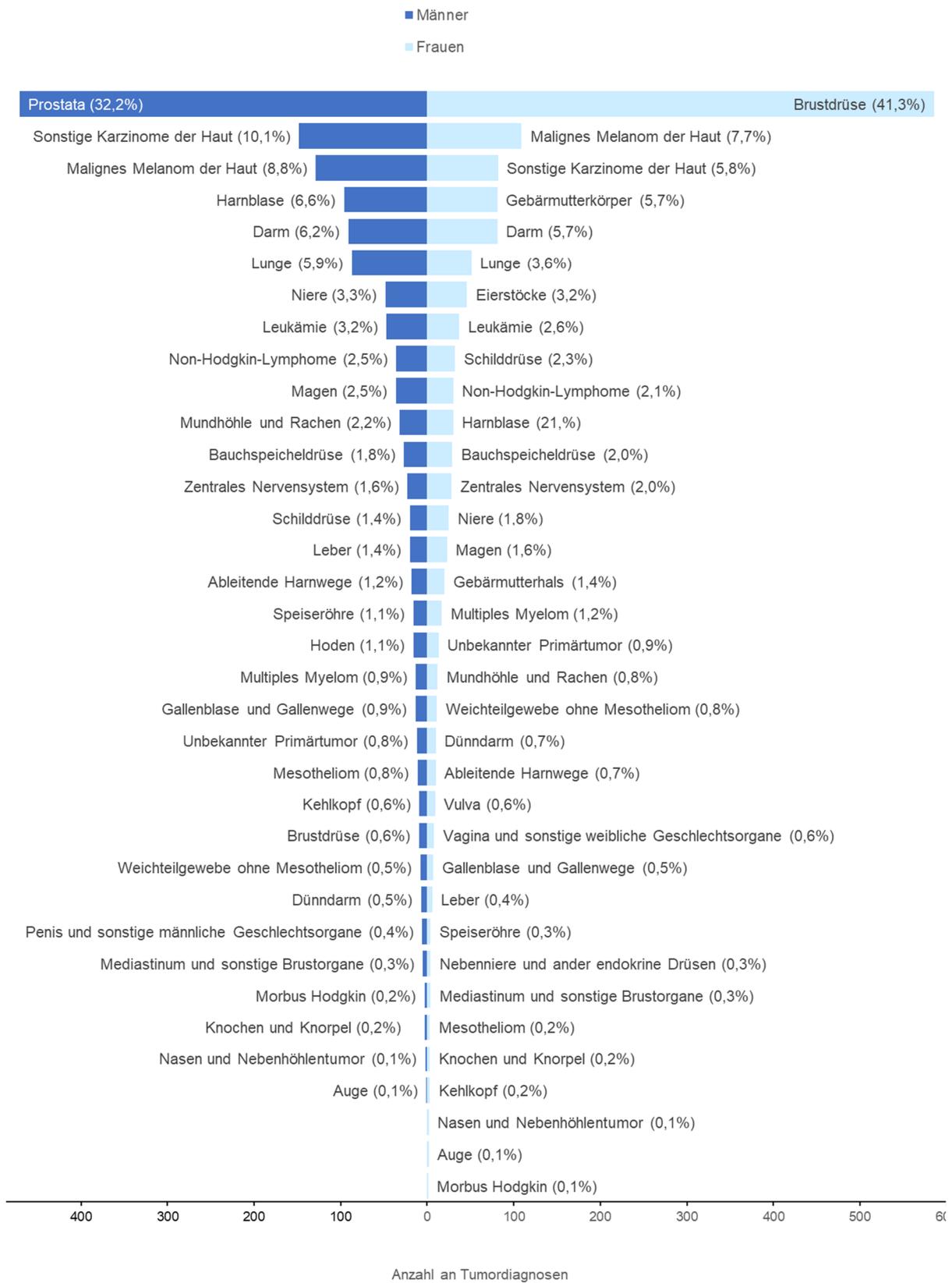
^a fehlende Werte werden von der Berechnung der Häufigkeitsverteilungen ausgenommen

^b errechnet mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben

^c errechnet mittels Chi²-Tests

SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert

Abbildung 11 Verteilung aller Tumordiagnosen



3.1.2 Tumorgeschehen mit Diagnosezeitpunkt vor, während und nach der Koloskopie

Vor der Koloskopie waren bereits 851 Patienten an einer malignen Neoplasie erkrankt, davon signifikant mehr Frauen (n=485, 57,0%) als Männer (n=366, 43,0%, p-Wert <0,0001). Sie wiesen insgesamt 928 verschiedene Diagnosen auf, 851 Erstdiagnosen, 69 Zweitdiagnosen, 7 Drittdiagnosen und eine Viert- bis Achtdiagnose. Aus diesem Kollektiv sind bereits 208 Patienten verstorben, 107 Männer (12,6% aller Patienten mit einer Diagnose vor der Koloskopie) und 101 Frauen (11,9% aller Patientinnen mit einer Diagnose vor der Koloskopie). Das Durchschnittsalter beim Tod lag bei 74,85 Jahren (8,866 SD, Median 76,0 Jahre), wobei Frauen im Alter von 72,37 Jahren (89,179 SD, Median 73,0 Jahre) deutlich früher verstarben als Männer mit 77,20 Jahren (7,910 SD, Median 78,0 Jahre, p-Wert <0,0001). Das Alter bei der Koloskopie lag für beide Geschlechter bei durchschnittlich 65,22 Jahren (7,814 SD, Median 65,0 Jahre), Frauen gingen mit 63,94 Jahren (7,561 SD, Median 64,0 Jahre) jünger zum Screening als Männer mit 66,92 Jahren (7,829 SD, Median 67,0, p-Wert <0,0001). Das Alter bei der Erstdiagnose lag erwartungsgemäß unter dem Alter der Koloskopie, bei 58,04 Jahren (9,985 SD, Median 59,0 Jahre). Frauen erkrankten signifikant vor den Männern.

Für die Verteilung der Tumordiagnosen wurde im Folgendem zur besseren Darstellung eine an die Übersicht der UICC-Klassifikationen maligner Tumoren angelehnte Definition gewählt (50). Hierbei werden mehrere Tumorentitäten thematisch gruppiert². An erster Stelle finden sich bei den Männern urologische Tumoren (n=265, 67,4% der männlichen Tumordiagnosen), den größten Anteil darunter hat das Prostatakarzinom und bei den Frauen das Mammakarzinom (n=303, 56,6% der weiblichen Tumordiagnosen). Details sind Abbildung 12 und Tabelle 3 zu entnehmen. Tumoren des Verdauungstraktes (hier sind explizit keine KRK-Diagnosen enthalten, s. Methoden) finden sich erst an zehnter Stelle (n=8, 1,5%). In absoluten Zahlen unterscheiden sich die Häufigkeiten der Krebserkrankungen im Verdauungstrakt zwischen Männern (n=9) und Frauen (n=8) kaum.

² Im Anhang findet sich eine Übersicht über die verschiedenen Definitionen und Gruppierungen der einzelnen Krebsdiagnosen mit jeweiligem ICD10-Code

Tabelle 3 Verteilung der Tumordiagnosen mit Diagnosezeitpunkt vor der Koloskopie (Stand 2019)

	Gesamtkollektiv		männlich		weiblich		p-Wert
	n	(%) ^a	n	(%) ^a	n	(%) ^a	
Verteilung der Tumordiagnosen¹							<.0001 ^c
Augentumoren	3	(0,3)	1	(0,1)	2	(0,2)	
Gynäkologische Tumoren	76	(8,2)	0	-	76	(8,2)	
Hauttumoren	101	(10,9)	56	(6,0)	45	(4,8)	
Hodgkin-Lymphome	4	(0,4)	3	(0,3)	1	(0,1)	
Knochen- und Weichteiltumoren	10	(1,1)	2	(0,2)	8	(0,9)	
Kopf- und Halstumoren	44	(4,7)	22	(2,4)	22	(2,4)	
Leukämie ²	20	(2,2)	9	(1,0)	11	(1,2)	
Lungen-, Pleura- und Thymustumoren	17	(1,8)	8	(0,9)	9	(1,0)	
Mammatumoren	305	(32,9)	2	(0,2)	303	(32,7)	
Nebennierentumoren	1	(0,1)	0	-	1	(0,1)	
Non-Hodgkin-Lymphome	20	(2,2)	11	(1,2)	9	(1,0)	
Tumoren des Verdauungstrakt ³	17	(1,8)	9	(1,0)	8	(0,9)	
unbekannter Primärtumoren ²	4	(0,4)	2	(0,2)	2	(0,2)	
Urologische Tumoren	291	(31,4)	265	(28,6)	26	(2,8)	
Zentrales Nervensystem ²	15	(1,6)	3	(0,3)	12	(1,3)	

^a fehlende Werte werden von der Berechnung der Häufigkeitsverteilungen ausgenommen

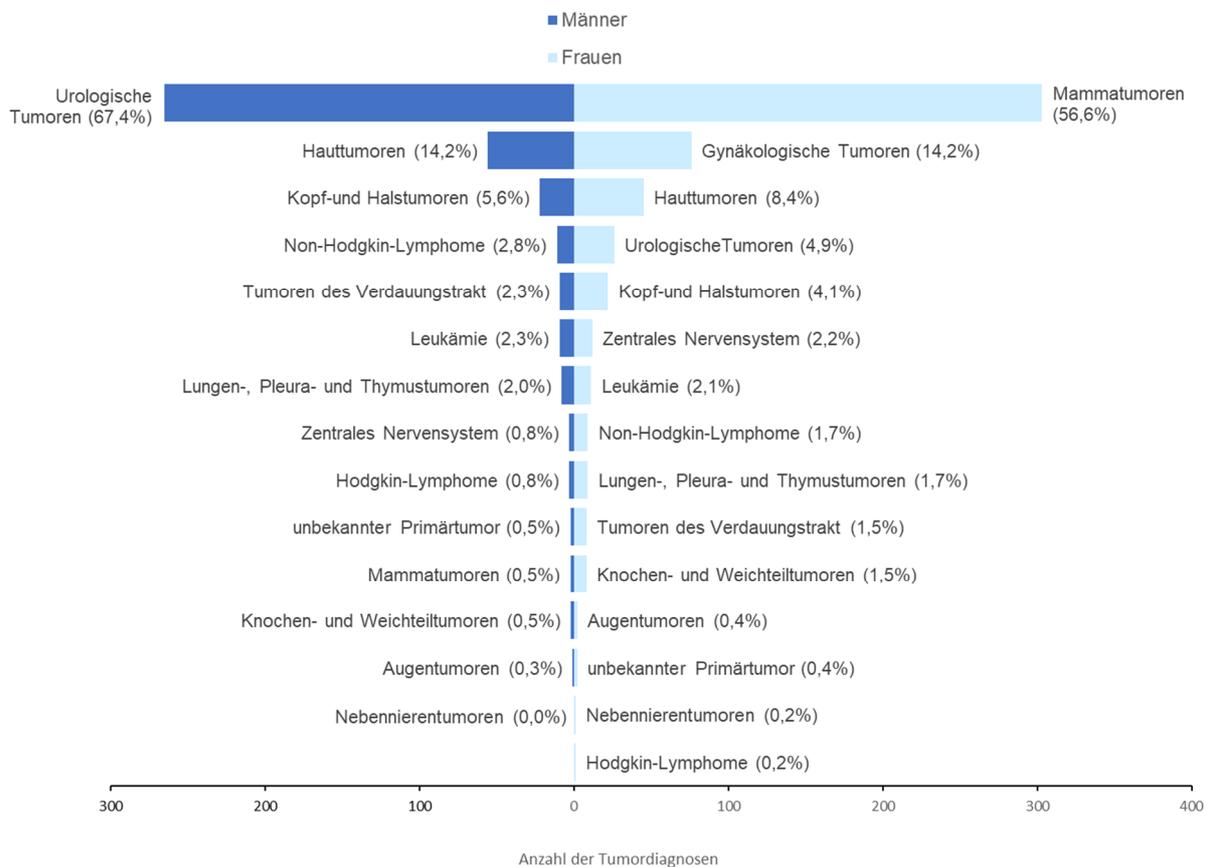
^c errechnet mittels Chi²-Tests

¹ angelehnt an Klassifikation der UICC, 8. Auflage

² nicht Teil der UICC-Klassifikation

³ ohne Kolorektal- und Analkarzinom

Abbildung 12 Verteilung der Tumordiagnosen mit Diagnosezeitpunkt vor der Koloskopie nach UICC-Definition



Tumordiagnosen innerhalb der ersten 30 Tage nach der jeweiligen Koloskopie wurden bei 81 Patienten gestellt, hier bei 52 Männern (64,2%) und bei 29 Frauen (35,8%, p-Wert 0,011). Das mittlere Alter beim Screening betrug 66,16 Jahre (10,027 SD, Median 66,0 Jahre). Diese 81 Patienten wiesen über 84 Tumordiagnosen auf, Männer 53 Diagnosen (63,1%) und Frauen 31 Diagnosen (36,9%). Diese Diagnosen waren in 84,5% der Fälle Erstdiagnosen (n=71) und in 15,5% der Fälle Zweitdiagnosen (n=13). Da die Tumoren alle definitionsgemäß im engen zeitlichen Zusammenhang mit der durchgeführten Koloskopie diagnostiziert wurden, unterscheiden sich die mittleren Alter bei Koloskopie, Erst- und Zweitdiagnose kaum: Bei Erstdiagnose betrug es 66,28 Jahre (9,914 SD, Median 67,0 Jahre) und bei Zweitdiagnose 66,38 Jahre (9,996 SD, Median 65,0 Jahre). Männer und Frauen unterschieden sich in keinem der Fälle signifikant voneinander.

Am häufigsten wurden Tumoren des Verdauungstraktes diagnostiziert, was bei einer Koloskopie folgerichtig zu erwarten war. Insgesamt 66 Tumoren fanden sich im Verdauungstrakt, in 60 Fällen handelte es sich um KRKs. Bei den Männer waren 38 von 43 (83,3%) Tumoren des Verdauungstraktes KRKs, bei den Frauen waren es 22 von 23 (95,7%) Tumoren.

Tabelle 4 Verteilung der Tumordiagnosen mit Diagnosezeitpunkt während der Koloskopie, Gesamt und in Subgruppen nach Männern und Frauen getrennt

	Gesamtkollektiv		männlich		weiblich		p-Wert
	n	(%) ^a	N	(%) ^a	n	(%) ^a	
Verteilung der Tumordiagnosen¹	n	(%)^a	N	(%)^a	n	(%)^a	0.095 ^c
Gynäkologische Tumoren	1	(1,2)	0	-	1	(1,2)	
Hauttumoren	1	(1,2)	1	(1,2)	0	-	
Leukämie	1	(1,2)	1	(1,2)	0	-	
Lungen-, Pleura- und Thymustumoren	2	(2,4)	2	(2,4)	0	-	
Mammatumoren	4	(4,8)	0	-	4	(4,8)	
Tumoren des Verdauungstrakt ⁴	66	(78,6)	43	(51,2)	23	(27,4)	
unbekannter Primärtumoren ²	1	(1,2)	0	-	1	(1,2)	
Urologische Tumoren	7	(8,3)	5	(6,0)	2	(2,4)	
Zentrales Nervensystem ²	1	(1,2)	1	(1,2)	0	-	

^a fehlende Werte werden von der Berechnung der Häufigkeitsverteilungen ausgenommen

^c errechnet mittels Chi²-Tests

¹ angelehnt an Klassifikation der UICC, 8. Auflage

² nicht Teil der UICC-Klassifikation

⁴ inkl. Kolorektal- und Analkarzinom

Nach der Koloskopie entwickelten 1571 Studienteilnehmer eine maligne Neoplasie, Männer (n=820, 52,2%) unterschieden sich darin nicht signifikant von den Frauen (n=751, 47,8%, p-Wert 0,082). Insgesamt wurden 1870 Diagnosen im TRM registriert. Den größten Anteil hatten Erstdiagnosen (=1345, 71,9%), Zweitdiagnosen betragen nur ein Fünftel (n=386, 20,6%).

Bereits verstorben sind 460 Patienten (29,3% der Patienten mit Diagnose nach dem Screening), darunter mit einem Durchschnittsodesalter von 74,33 Jahren (Median 74,0 Jahre) signifikant mehr Männer (n=265, 57,6%), als Frauen (n=195, 42,4%) mit einem Durchschnittsalter bei Todeseintritt von 73,99 Jahren (Median 75,0 Jahre). Patienten dieser Subgruppe unterzogen sich im Mittel mit 64,19 Jahren der Koloskopie, Frauen signifikant früher (MW 63,19 Jahre) als Männer (MW 65,11 Jahre).

Die Verteilung der Tumoren kann der Abbildung 13 entnommen werden. Es finden sich bei den Frauen Mammatumoren (n=279, 32,7%) an erster Stelle, gefolgt von Hauttumoren (n=146, 17,1%) und Tumoren des Gastrointestinaltrakts (n=129, 15,1%). Bei den Männern stehen urologische Tumoren (n=385, 37,9%) an erster Stelle, ebenfalls gefolgt von Hauttumoren (n=220, 21,6%) und Tumoren des Verdauungstraktes (n=158, 15,5%).

Tabelle 5 Verteilung der Tumordiagnosen nach der Koloskopie, Gesamt und in Subgruppen nach Männern und Frauen getrennt

	Gesamtkollektiv		männlich		weiblich		p-Wert
	n	(%) ^a	N	(%) ^a	n	(%) ^a	
Verteilung der Tumordiagnosen¹							<.0001 ^c
Gynäkologische Tumoren	87	(4,7)	0	-	87	(4,7)	
Hauttumoren	366	(19,6)	220	(11,8)	146	(7,8)	
Knochen- und Weichteiltumoren	15	(0,8)	9	(0,5)	6	(0,3)	
Kopf- und Halstumoren	68	(3,6)	41	(2,2)	27	(1,4)	
Leukämie ²	63	(3,4)	37	(2,0)	26	(1,4)	
Lungen-, Pleura- und Thymustumoren	142	(7,6)	93	(5,0)	49	(2,6)	
Mammatumoren	286	(15,3)	7	(0,4)	279	(14,9)	
Nebennierentumoren	3	(0,2)	0	(0,0)	3	(0,2)	
Non-Hodgkin-Lymphome	76	(4,1)	38	(2,0)	38	(2,0)	
Tumoren des Verdauungstrakts ⁴	287	(15,3)	158	(8,4)	129	(6,9)	
unbekannter Primärtumoren ²	20	(1,1)	10	(0,5)	10	(0,5)	
Urologische Tumoren	422	(22,6)	385	(20,6)	37	(2,0)	
Zentrales Nervensystem ²	35	(1,9)	19	(1,0)	16	(0,9)	

^a fehlende Werte werden von der Berechnung der Häufigkeitsverteilungen ausgenommen

^c errechnet mittels Chi²-Tests

¹ angelehnt an Klassifikation der UICC, 8. Auflage

² nicht Teil der UICC-Klassifikation

⁴ inkl. Kolorektal- und Analkarzinom

Abbildung 13 Verteilung der Tumordiagnosen mit Diagnosezeitpunkt nach der Koloskopie

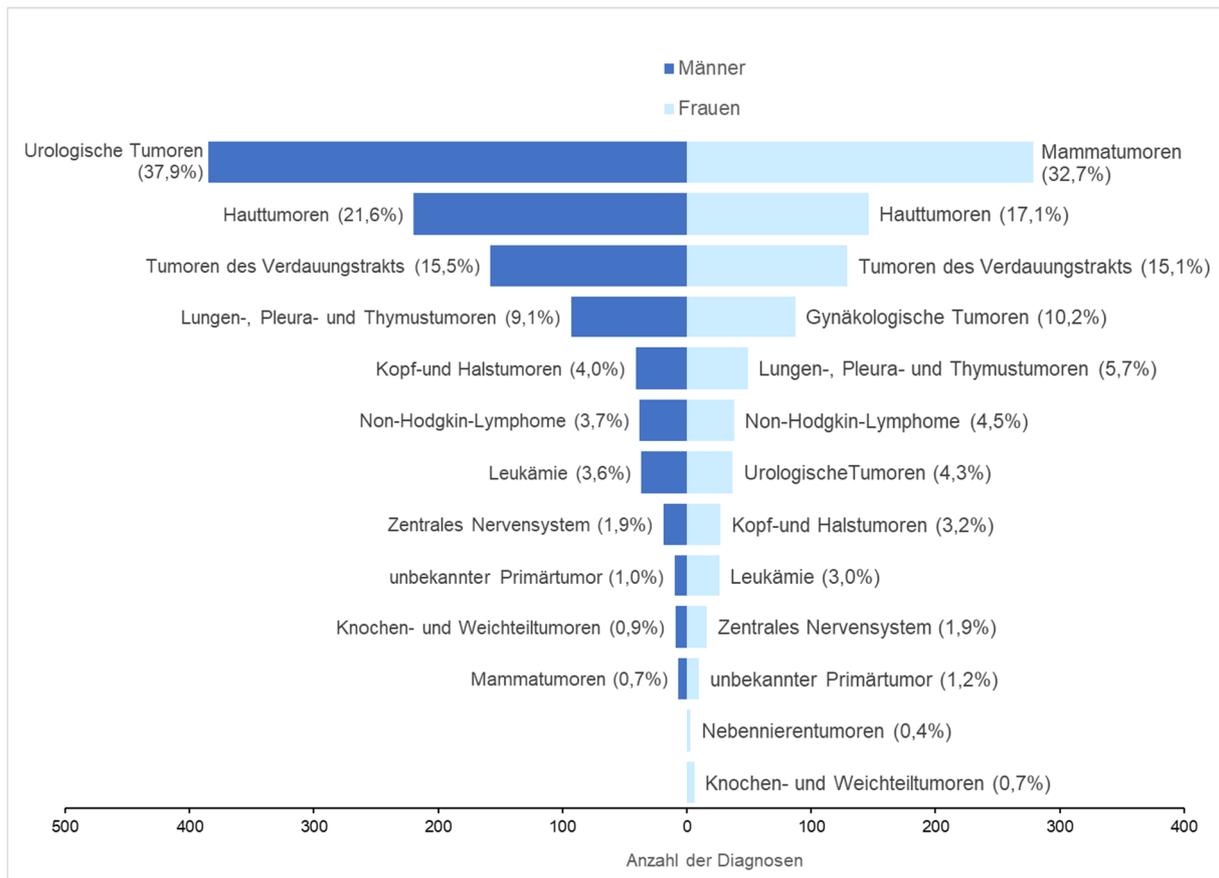


Tabelle 6 Charakteristika des Tumorgeschehens VOR, WÄHREND und NACH der Koloskopie

		Gesamtkollektiv		männlich		weiblich		p-Wert
		n	(%) ^a	N	(%) ^a	n	(%) ^a	
Anzahl der Patienten								
	Diagnosezeitpunkt vor Koloskopie (VOR)	851	(100)	366	(43,0)	485	(57,0)	<.0001 ^c
	Diagnosezeitpunkt während Koloskopie (WÄHR)	81	(100)	52	(64,2)	29	(35,8)	0.011 ^c
	Diagnosezeitpunkt nach Koloskopie (NACH)	1571	(100)	820	(52,2)	751	(47,8)	0.082 ^c
Anzahl der Diagnosen (Patienten mit Mehrfachnennung möglich)								
VOR	gesamt	928	(100)	393	(42,3)	535	(57,7)	0.155 ^c
	Erstdiagnosen	851	(91,7)	366	(39,4)	485	(52,3)	
	Zweitdiagnosen	69	(7,4)	22	(2,4)	47	(5,1)	
	Drittdiagnosen	7	(0,8)	4	(0,4)	3	(0,3)	
	Viert- bis Achtdiagnosen	1	(0,1)	1	(0,1)	0	-	
WÄHR	gesamt	84	(100)	55	(63,1)	31	(36,9)	0.759 ^d
	Erstdiagnosen	71	(84,5)	44	(52,4)	27	(32,1)	
	Zweitdiagnosen	13	(15,5)	9	(10,7)	4	(4,8)	
NACH	gesamt	1870	(100)	1017	(54,4)	853	(45,6)	0.002 ^c
	Erstdiagnosen	1345	(71,9)	710	(38,0)	635	(34,0)	
	Zweitdiagnosen	386	(20,6)	214	(11,4)	172	(9,2)	
	Drittdiagnosen	91	(4,9)	55	(2,9)	36	(1,9)	
	Viert- bis Achtdiagnosen	48	(2,6)	38	(2,0)	10	(0,5)	
Anzahl verstorbener Patienten								
VOR	verstorben	208	(100)	107	(51,4)	101	(48,6)	0.173 ^c
	Anteil an Patienten VOR		(24,4)		(12,6)		(11,9)	
WÄHR	verstorben	35	(100)	28	(80,0)	7	(20,0)	<.0001 ^c
	Anteil an Patienten WÄHR		(43,2)		(34,6)		(8,6)	
NACH	verstorben	460	(100)	265	(57,6)	195	(42,4)	0.001 ^c
	Anteil an Patienten NACH		(29,3)		(16,9)		(12,4)	
		MW	±SD	MW	±SD	MW	±SD	
Alter bei								
Koloskopie	VOR	65,22	7,814	66,92	7,829	63,94	7,561	<.0001 ^b
	(Median)	(65,0)		(67,0)		(64,0)		
	WÄHR	66,16	10,027	67,04	10,148	64,59	9,782	0.294 ^b
	(Median)	(66,0)		(67,5)		(64,0)		
Erstdiagnose	NACH	64,19	7,621	65,11	6,977	63,19	8,153	<.0001 ^b
	(Median)	(64,0)		(65,0)		(64,0)		
	VOR	58,04	9,985	60,58	10,193	56,13	9,393	<.0001 ^b
	(Median)	(59,0)		(62,0)		(56,0)		
Tod	WÄHR	66,28	9,914	67,02	9,964	65,07	9,899	0.425 ^b
	(Median)	(67,0)		(67,5)		(65,0)		
	NACH	69,73	8,041	70,31	7,315	69,09	8,743	0.006 ^b
	(Median)	(70,0)		(70,0)		(69,0)		
Tod	VOR	74,85	8,866	77,20	7,910	72,37	9,179	<.0001 ^b
	(Median)	(76,0)		(78,0)		(73,0)		
	WÄHR	73,09	11,756	74,6	10,789	65,57	13,302	0.057 ^b
	(Median)	(77,0)		(77,5)		(63,0)		
Tod	NACH	74,18	7,852	74,33	7,494	73,99	8,330	0.648 ^b
	(Median)	(74,0)		(74,0)		(75,0)		

^a fehlende Werte werden von der Berechnung der Häufigkeitsverteilungen ausgenommen

^b errechnet mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben

^c errechnet mittels Chi2-Tests

^d errechnet mittels exakten Test nach Fisher

SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert

3.1.3 Koloskopieergebnis des Studienkollektivs

Der Koloskopiebefund der 10947 Studienteilnehmer war signifikant häufiger unauffällig (n=6820, 62,3%) als auffällig (n=4127, 37,7%) (p-Wert <0,0001). Frauen erhielten häufiger einen unauffälligen Befund (n=4153) als Männer (n=2667). Benigne Polypen wurden bei 2184 Männern und 1943 Frauen gefunden.

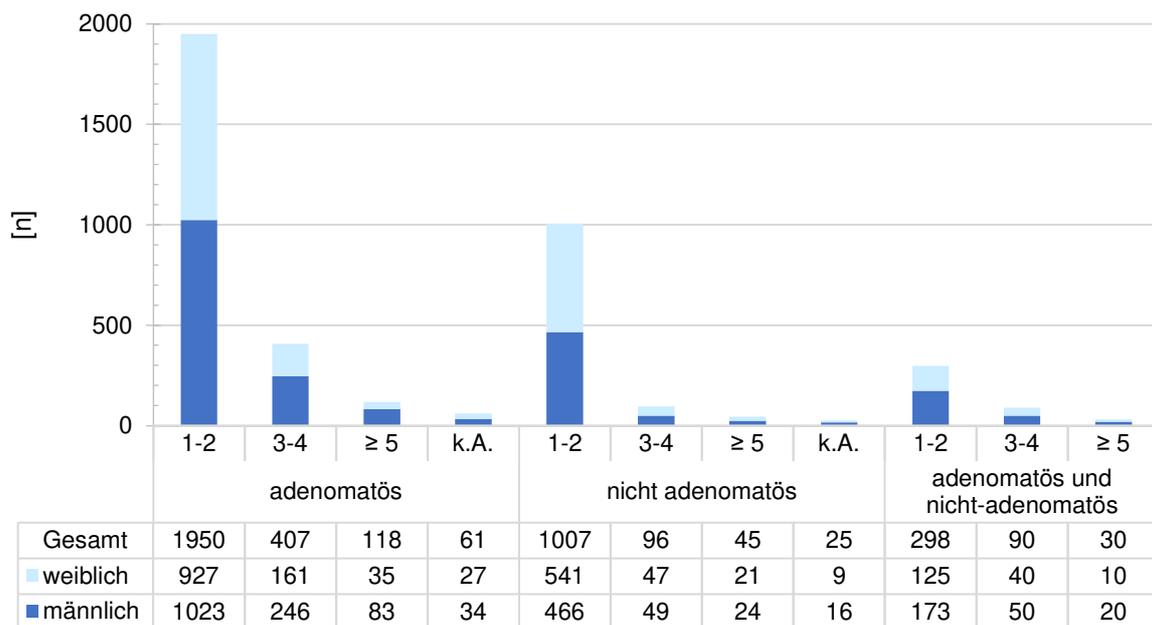
Von den auffälligen Befunden (n=4127) machten den signifikant größten Anteil die adenomatösen Polypen (AP) aus (61,4%), gefolgt von nicht-adenomatösen Polypen (NAP) (28,4%). Am seltensten kamen Mischformen aus adenomatösen und nicht-adenomatösen Polypen (ANAP) vor (10,1%) (p-Wert <0,001). Adenomatöse Polypen wurden häufiger bei Männern (n=1386) als bei Frauen (n=1150) gefunden, NAP hingegen bei 555 Männern und 618 Frauen. ANAP kamen bei Männern (n=243) häufiger als bei Frauen (n=175) vor.

Die Verteilung der Anzahl der Polypen war nur innerhalb der Gruppe der AP signifikant unterschiedlich zwischen Männern und Frauen (p-Wert <0,0001). 1-2 Polypen wurden am häufigsten gefunden (n=1950, 78,8%), 3-4 Polypen bei 407 Patienten (16,4%) und über 5 Polypen nur bei 118 Patienten (4,8%). Dabei wiesen die Männer jeweils mehr Polypen als die Frauen auf, mehr als 5 Polypen wurden bei Männern fast drei mal so häufig gefunden als bei Frauen.

Bei den NAP zeigte sich eine ähnliche Verteilung, allerdings nicht mehr signifikant (p-Wert 0,457). Auch hier war die Gruppe mit 1-2 Polypen am häufigsten (n=1007, 87,7%) vertreten, gefolgt von deutlich weniger in der Gruppe mit 3-4 Polypen (n=96, 8,4%) und über 5 Polypen (n=45, 2,1%). 1-2 Polypen (n=298, 71,3%) fanden sich in der Gruppe der ANAP fast dreimal so oft wie 3-4 Polypen (n=90, 21,5%). Selten fanden sich mehr als 5 Polypen (n=30, 7,2%). Bei 61 Patienten wurden keine Angaben zur Anzahl der Polypen gemacht.

Die Mittelwerte der größten Polypen unterschieden sich bei keiner der unterschiedlichen Morphologie der Polypen zwischen Männer und Frauen signifikant (p-Wert bei AP 0,216, bei NAP 0,914, bei ANAP 0,458). Der durchschnittliche Polyp zeigte bei den AP den größten Wert mit 7,60mm ($\pm 7,703$ mm, Median 5,0mm), die Männer wiesen im Vergleich zu den Polypen der Frau durchschnittlich 0,36mm größere Polypen auf. Die ANAP waren durchschnittlich 6,80mm ($\pm 5,729$ mm, Median 5,0mm) groß, auch hier wiesen Männer um 0,44mm größere Polypen (6,99mm $\pm 6,536$ mm zu 6,55 $\pm 4,385$ mm) auf, während die kleinsten Polypen mit 4,63mm ($\pm 3,207$ mm) in der Gruppe der NAP gefunden wurden. Männer und Frauen zeigten hier annähernd gleich große Polypen. Die Mediane innerhalb der Subgruppen waren nicht unterschiedlich, bei den AP betrug er 5,0mm, ebenso bei den ANAP, während er bei den NAP nur 4,0mm betrug (kein signifikanter Unterschied).

Abbildung 14 Verteilung der Polypenbefunde, nach Geschlechtern getrennt



Die Verteilung der Größe des größten Polypen innerhalb der jeweiligen Polypenmorphologie unterschied sich nicht signifikant (p-Wert bei AP 0,129; bei NAP 0,365; bei ANAP 0,756). Die meisten Polypen in der Gruppe der AP waren zwischen 5 und 10 mm groß (n=1202, 49,2%), 835 AP (34,2%) waren unter 5mm groß, am wenigsten Polypen (n=405, 16,6%) waren größer als 10mm. Frauen wiesen etwas häufiger kleinere AP auf (35,1% vs. 33,5% bei Männern), und auch weniger sehr große AP (n=165 (14,9%) vs. Männer mit n=240 (18,0%). In der Gruppe der NAP waren die Polypen unter 5mm am häufigsten (n=659, 58,4%), 430 NAP (38,1%) waren zwischen 5 und 10mm groß. Nur ein kleiner Anteil (n=39, 3,5%) war über 10mm groß. Die Verteilung zwischen Männern und Frauen war nahezu identisch. Bei den ANAP machten den größten Anteil die Polypen zwischen 5 und 10mm (n=209, 51,4%) aus, 145 Polypen (35,6%) waren unter 5mm groß und 54 Polypen (13,0%) größer als 10mm. Auch hier fanden prozentual etwas mehr kleine Polypen bei Frauen (n=64 (37,4%) zu n=81 (34,2%) bei Männern).

Tabelle 7 Koloskopiebefund innerhalb des Studienkollektivs

		N (%)		Männlich n (%)	Weiblich n (%)	p-Wert
Gesamt		10 947		4851 (43.3)	6096 (55.7)	<.0001
Koloskopiebefund	unauffällig	6820 (62.3)		2267 (55.0)	4153 (68.1)	<.0001
	auffällig	4127 (37.7)		2184 (45.0)	1943 (31.9)	
Morphologie der Polypen	adenomatös	2536 (61.4)		1386 (63.5)	1150 (59.2)	<.0001
	nicht adenomatös	1173 (28.4)		555 (25.4)	618 (31.8)	
	adenomatös und nicht-adenomatös	418 (10.1)		243 (11.1)	175 (9.0)	
Anzahl der Polypen [n]	adenomatös	1-2	1950 (78.8)	1023 (75.7)	927 (82.6)	<.0001
		3-4	407 (16.4)	246 (18.2)	161 (14.3)	
		≥ 5	118 (4.8)	83 (6.1)	35 (3.1)	
		k.A.	61 (2.4)	34	27	
	nicht adenomatös	1-2	1007 (87.7)	466 (86.5)	541 (88.8)	0.457
		3-4	96 (8.4)	49 (9.1)	47 (7.72)	
		≥ 5	45 (3.9)	24 (4.5)	21 (3.45)	
		k.A.	25 (2.1)	16	9	
	adenomatös und nicht-adenomatös	1-2	298 (71.3)	173 (71.2)	125 (71.4)	0.564
		3-4	90 (21.5)	50 (20.6)	40 (22.9)	
		≥ 5	30 (7.2)	20 (8.2)	10 (5.7)	
		k.A.				
Größe der Polypen (Mittelwert + Standardabweichung; Median [mm])	adenomatös	MW +SD	7,60 (± 7,703)	7,76 (± 6,992)	7,40 (± 8,497)	0.216
		M	5,0	5,0	5,0	
		MW +SD	4,63 (± 3,207)	4,62 (± 3,276)	4,62 (± 3,276)	
	nicht adenomatös	MW +SD	4,63 (± 3,207)	4,62 (± 3,276)	4,62 (± 3,276)	0.914
		M	4,0	4,0	4,0	
		MW +SD	6,80 (± 5,729)	6,99 (± 6,536)	6,55 (± 4,385)	
Größe des größten Polypen [mm]	adenomatös	< 5	835 (34.2)	447 (33.5)	388 (35.1)	0.129
		5-10	1202 (49.2)	649 (48.6)	553 (50.0)	
		> 10	405 (16.6)	240 (18.0)	165 (14.9)	
		k.A.	94 (3.7)	50	44	
	nicht adenomatös	< 5	659 (58.4)	317 (60.3)	342 (56.8)	0.365
		5-10	430 (38.1)	194 (36.9)	236 (39.2)	
		> 10	39 (3.5)	15 (2.8)	24 (4.0)	
		k.A.	45 (3.8)	29	16	
	adenomatös und nicht-adenomatös	< 5	145 (35.6)	81 (34.2)	64 (37.4)	0.756
		5-10	209 (51.4)	125 (52.7)	84 (49.1)	
		> 10	54 (13.0)	31 (13.1)	23 (13.5)	
		k.A.	10 (6.0)	6	4	

3.2 KRK-Fälle innerhalb der Studienkohorte

Um einen möglichst aktuellen Stand der KRK-Fälle abbilden zu können, wurde im Juli 2020 ein erneuter Datenabgleich durchgeführt. Nach dieser Auswertung waren insgesamt 151 Patienten an einem KRK erkrankt (im Vergleich zu 149 Patienten im Mai 2019). 58 Patienten erhielten dabei ihre Diagnose im Rahmen der Koloskopie (bzw. innerhalb der ersten 30 Tage nach der Koloskopie), das entspricht dem dreifachen Wert der erwarteten Inzidenz. (In der Auswertung zum Tumorgeschehen mit Diagnosezeitpunkt während der Koloskopie werden 60 Patienten genannt: in zwei Fällen wurde jeweils ein KRK während und nach der Koloskopie diagnostiziert, weshalb diese Patienten im Folgenden zur der Gruppe der KRK-Fälle mit Diagnosezeitpunkt nach der Koloskopie gezählt werden). 93 Patienten (0,9% der Studienkohorte) erkrankten trotz durchgeführter Koloskopie im weiteren Verlauf. Unter den Patienten waren 48 Männer (51,6% der KRK-Patienten) und 45 Frauen (48,9% der KRK-Patienten). Die meisten Patienten waren im Alter zwischen 60 und 69 Jahren (n=42, 45,2% der KRK-Patienten) oder 70-79 Jahre alt (n=35, 37,6% der KRK-Patienten). Der Koloskopiebefund war bei fast der Hälfte der Patienten initial unauffällig (n=46), einen auffälligen Befund, d.h. eine Detektion von Polypen, wurde bei 47 Koloskopieeteilnehmern festgestellt. Die Polypen unterteilten sich in überwiegend adenomatöse Polypen (n=30, 63,8% der auffälligen Befunde), nicht-adenomatöse Polypen (n=9, 19,1% der auffälligen Befunde) und gemischt adenomatöse und nicht-adenomatöse Polypen (n=8, 17,0% der auffälligen Befunde). Bei den KRK-Patienten wurden eher geringe Häufigkeiten von Polypen gefunden, in keinem Fall gab es mehr als fünf Polypen, unter den AP gab es etwa gleich oft 1-2 (n=17), bzw. 3-4 (n=13) Polypen, während bei den NAP und den ANAP jeweils nur 1-2 Polypen (jeweils n=8) festgestellt wurden. Bei den Größenangaben der Polypen fiel auf, dass bei den AP der größte Anteil der Polypen bereits über 10mm groß war (n=15), gefolgt von 5,10mm Größe (n=9) und kleiner als 5mm (n=5). Die Verteilung bei den NAP fiel dazu unterschiedlich aus, hier waren die meisten Polypen unter 5mm (n=8), nur einmal war der Durchmesser des größten Polypen zwischen 5-10mm (n=1). Unter den ANAP glich sich die Verteilung der Polypen unter 5mm und zwischen 5-10mm (jeweils n=3), einmal betrug der größte Durchmesser über 10mm (n=1).

Tabelle 8 Vergleich Studienkohorte und KRK-Fälle (Stand 2020)

		N (%)	KRK Fälle (% der Koloskopie- kohorte)	
Geschlecht	Gesamt	10 947	93 (0.9)	
	Männlich	4851 (43.3)	48 (1.0)	
	Weiblich	6096 (55.7)	45 (0.7)	
Altersklassen [Alter bei Koloskopie]	< 50	1240 (11.3)	1 (0.1)	
	50-59	2964 (27.1)	13 (0.4)	
	60-69	4924 (45.0)	42 (0.8)	
	70-79	1623 (14.8)	35 (2.2)	
	≥ 80	196 (1.8)	2 (1.0)	
Koloskopie- befund	unauffällig	6820 (62.3)	46 (0.6)	
	auffällig	4127 (37.7)	47 (1.1)	
Polypen- morphologie	adenomatös	2536 (61.4)	30 (1.2)	
	Nicht-adenomatös	1173 (28.4)	9 (0.8)	
	Adenomatös und nicht-adenomatös	418 (10.1)	8 (1.9)	
Anzahl der Polypen [n]	adenomatös	1-2	1950 (78.8)	17 (0.9)
		3-4	407 (16.4)	13 (3.2)
		≥ 5	118 (4.8)	0
		Keine Angabe	61 (2.4)	
	Nicht-adenomatös	1-2	1007 (87.7)	8 (0.8)
		3-4	96 (8.4)	0
		≥ 5	45 (3.9)	0
		Keine Angabe	25 (2.1)	1
	Adenomatös und nicht-adenomatös	1-2	298 (71.3)	8 (2.7)
		3-4	90 (21.5)	0
		≥ 5	30 (7.2)	0
		Keine Angabe		
Durchmesser des größten Polypen [mm]	adenomatös	< 5	835 (34.2)	5 (0.6)
		5-10	1202 (49.2)	9 (0.7)
		> 10	405 (16.6)	15 (3.7)
		Keine Angabe	94 (3.7)	-
	Nicht-adenomatös	< 5	659 (58.4)	8 (1.2)
		5-10	430 (38.1)	1 (0.2)
		> 10	39 (3.5)	0
		Keine Angabe	45 (3.8)	-
	Adenomatös und nicht-adenomatös *	< 5	145 (35.6)	3 (2.1)
		5-10	209 (51.4)	3 (1.4)
		> 10	54 (13.0)	1 (1.8)
		Keine Angabe	10 (6.0)	-

*Es wurde der maximale Wert entweder des adenomatösen oder nicht-adenomatösen Polyp gewählt.

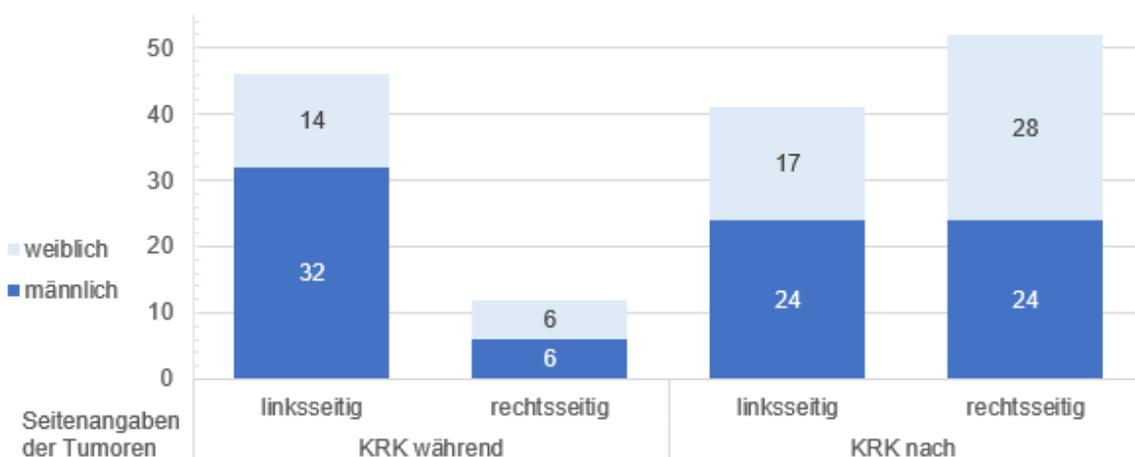
3.3 KRK-Fälle mit Diagnosezeitpunkt während und nach der Koloskopie

Wie bereits oben beschrieben, traten in der Studienkohorte 93 Fälle eines KRKs auf. Bereits während der Untersuchung (innerhalb der ersten 30 Tagen) wurde bei 58 Patienten die Diagnose KRK erhoben, dabei waren in zwei Dritteln Männer betroffen (n=38, 65,5%; Frauen n=20, 34,5%). Bei den KRK, die während der Zeit der Nachbeobachtung (Follow-up) beobachtet wurden, sind die Unterschiede in der Verteilung der Geschlechter geringer (Männer n=48, 51,6%; Frauen n=45, 48,4%). Das Diagnosealter entspricht in der Subgruppe mit Diagnose eines KRK während der Koloskopie in etwa dem Alter bei Durchführung der Koloskopie. Der Median lag hier bei 68 Jahren (Range 43,0, 89,0 Jahre). Insgesamt 5

Patienten erhielten ihre KRK-Diagnose vor dem 50. Lebensjahr (40-44 Jahre n=4, 6,9%; 45-50 Jahre n=1, 1,7%) durch die durchgeführte Koloskopie, ob in diesem Fällen eine Screening-Indikation vorlag, ist unklar. Wie zu erwarten, wurden die meisten Patienten im Alter zwischen 65 und 69 Jahren (n=13, 22,4%) und 70 bis 74 Jahren (n=11, 19,0%) im Rahmen der Koloskopien diagnostiziert. Im Gegensatz dazu waren die Patienten mit inzidentellen KRK bei Diagnose etwas älter, nämlich vorwiegend im Alter zwischen 70 und 74 Jahren (n=20, 21,5%) und 75 und 79 Jahren (n=26, 28,0%), der Median lag hier bei 75 Jahren (Range 52-92). Dies zeigt sich auch im hohen Alter, bei der Koloskopie erhielten 6 Teilnehmer (80-84 Jahre n=4, 6,9%; ≥ 85 Jahre n=2, 3,4%) die Diagnose KRK, hingegen wurden bei 23 Teilnehmer über 80 Jahren die Diagnose innerhalb des Follow-ups gestellt (80-84 Jahre n=14, 15,1%; ≥ 85 Jahre n=9; 9,7%). Auch hier stellt sich bei den über 80-jährigen Patienten die Frage zur Indikation der Screeninguntersuchung.

Im Hinblick auf die Seite des KRKs zeigen sich große Unterschiede in den beiden Subgruppen. Die Lokalisation wurden mit „rechtsseitig“ definiert von Zäkum bis einschließlich Colon transversum, „linksseitig““ als distal der Flexura lienalis (auch: splenalis) bis zum distalen Rektum. In der Gruppe mit Diagnose während der Koloskopie wurden mehr linksseitige (n=46, 79,3%) als rechtsseitige Karzinome (n=12, 20,7%) gefunden. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den kolorektalen Karzinomen mit späterer Diagnose ein Shift zu mehr rechtsseitigen Tumoren (n=52, 55,9%) als linksseitigen (n=41, 44,1%). Dabei fällt auf, dass Männern während der Koloskopie häufiger an einem linksseitigen Tumor (n=32) erkrankten (vs. rechtsseitiger Tumor n= 6), in der Follow-up-Zeit fanden sich gleich viele rechts- wie auch linksseitige Tumoren (jeweils n=24). Auch bei den Frauen fanden sich im Rahmen der Koloskopie mehr linksseitige KRKs (n=14, vs. rechtsseitige KRKs n=6), im weiteren Verlauf zeigten sich mehr rechtsseitige (n=28) als linksseitige Tumoren (n=17).

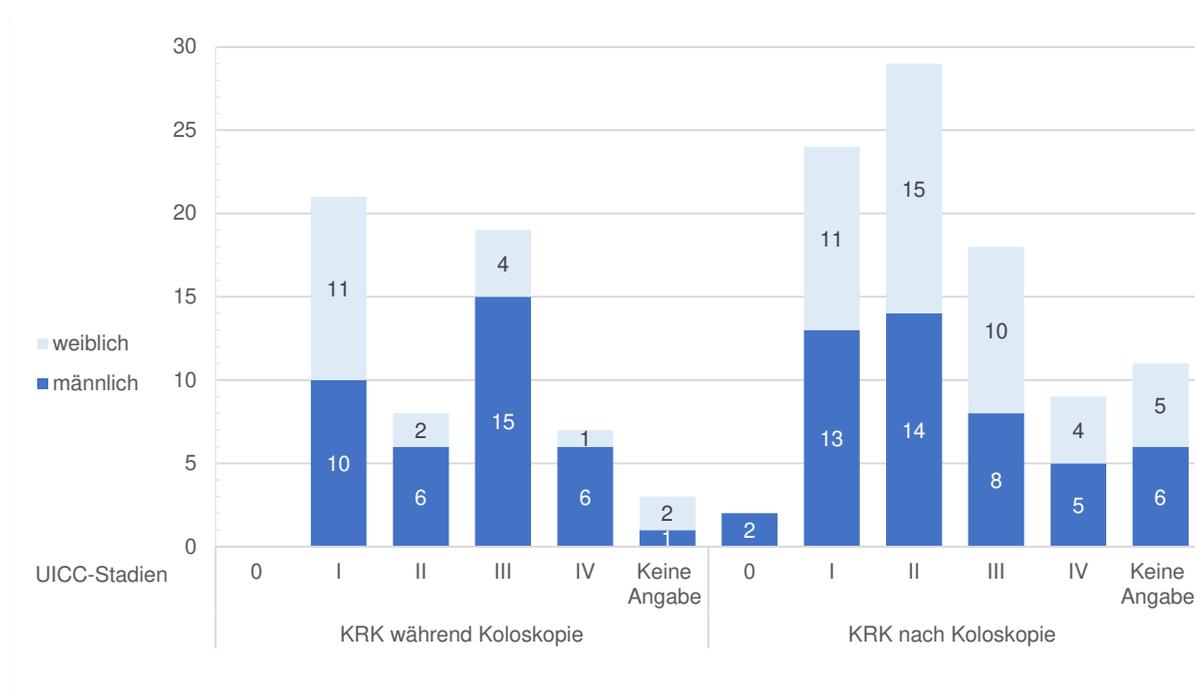
Abbildung 15 Tumorlokalisierung nach Seitenangaben für KRK während und nach Koloskopie, nach Geschlechtern aufgeteilt



Hinsichtlich der UICC-Stadien präsentierten sich 52,7% der prävalenten kolorektalen Karzinome in einem Stadium I oder II (Stadium I n=21, 36,2%; Stadium II n=8, 13,8%). Ein Stadium III wurde bei etwa einem Drittel diagnostiziert (n=19, 32,7%), das höchste Stadium erreichten 7 Patienten (n=7, 12,1%). Dabei lag der Anteil der Männer mit einem höheren Stadium jeweils deutlich über dem der Frauen (vgl. Stadium III n=15 vs. n=4; bzw. Stadium IV n=6 vs. n=1).

Die Subgruppe mit der Diagnose eines KRKs innerhalb der Follow-up-Zeit wies in 57,0% der Fälle UICC Stadien I und II auf, also etwas häufiger als in der Gruppe prävalenter Karzinome. Ein höheres Stadium (III und IV) wurde im Vergleich zur anderen Subgruppe seltener diagnostiziert (Stadium III n=18, 19,4%; Stadium IV 9, 9,7%). Die Verteilung zwischen Männern und Frauen ähnelt sich jeweils in allen Stadien (Stadium I =13 vs. n=11; Stadium II n=14 vs. n=15; Stadium III n=8 vs. n=10; Stadium IV n=5 vs. n=4). Die Gesamtverteilung wird in Abbildung 16 grafisch dargestellt.

Abbildung 16 Verteilung der UICC-Stadien der KRK für Karzinome mit Diagnosezeitpunkt während und nach Koloskopie, aufgeteilt nach Geschlechtern



Die kolorektalen Karzinome, die während der Koloskopie aufgefallen waren, waren größtenteils mäßig gradig differenziert (G2 n=45, 77,6%) oder gering differenziert (G3 n=9, 15,5%). Nur ein Tumor wies eine G1-Differenzierung auf (1,7%). Männer wiesen häufiger ein höheres Grading auf als Frauen. In den meisten Fällen handelte es sich bei der Histologie der Tumoren um Adenokarzinome (n=54, 93,1%), Männer waren daran wiederum häufiger als

Frauen (n=36 vs. n=18) erkrankt. Bei den Männern wurde zudem zweimal ein muzinöses Karzinom festgestellt, bei Frauen zweimal ein Carcinoma in situ.

Die nach der Koloskopie diagnostizierten Karzinome waren im Vergleich zwar häufiger gut differenzierte Karzinome (n=8, 8,6%), aber seltener mäßiggradig differenziert (n=56, 60,2%) und häufiger schlecht differenziert (n=17, 18,3%). Bei den G1-Tumoren waren Männer und Frauen gleich oft betroffen (jeweils n=4), von den G2-Tumoren häufiger Männer (n=30 vs. n=26), während sich die G3-Tumoren häufiger bei Frauen zeigten (n=12 vs. n=5). Histologisch handelte es sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen (jeweils n = 32) am häufigsten um Adenokarzinome (n=64, 68,8%). Außerdem wurden muzinöse Karzinome (n=7, 7,5%), Carcinoma in situ (n=6, 6,5%), Karzinoide (n=4, 4,3%) Siegelringkarzinome (n=2, 2,2%) und ein gastrointestinaler Stromatumor (GIST) (n=1, 1,1%) histologisch gesichert. Das Siegelringkarzinom und der GIST wurde nur bei Frauen diagnostiziert, sonst war die Verteilung der unterschiedlichen Histologien zwischen den Geschlechtern identisch.

Aus der Subgruppe der Teilnehmer mit prävalenter Tumordiagnose liegen dem TRM zu etwa der Hälfte der Patienten die jeweiligen Todesbescheinigungen vor (n=26, 44,8%, 23 Männer und 3 Frauen). Aus der Gruppe der Patienten mit inzidentellem KRK sind ein Drittel der Patienten bereits verstorben (=28, 30,1%), davon etwa gleich viele Männer (n=15) wie Frauen (n=13). Somit leben 55,2% der Patienten mit prävalenter Tumordiagnose (n=32), in der Vergleichsgruppe 69,9% der Patienten (n=65).

Abbildung 17 Verteilung der verstorbenen KRK-Patienten, nach Diagnosezeitpunkt getrennt (Stand 2020)

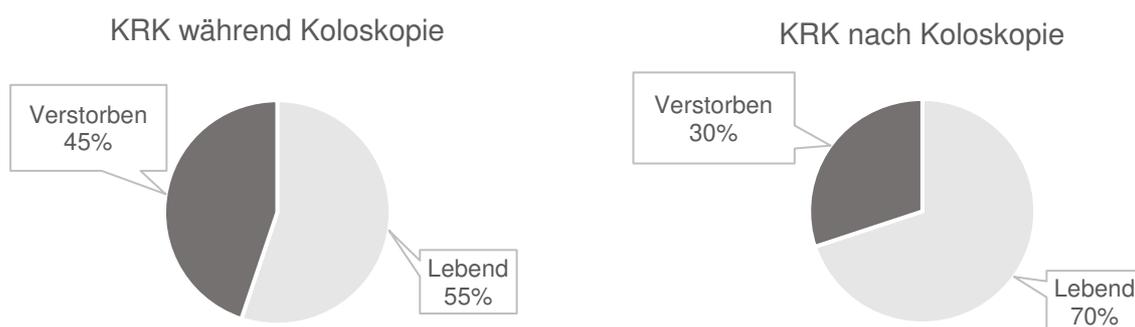


Tabelle 9 Vergleich KRK-Fälle nach Diagnosezeitpunkt während und nach Koloskopie

	KRK während Koloskopie			KRK nach Koloskopie		
	n (%)	Männlich n (%)	Weiblich n (%)	n (%)	Männlich n (%)	Weiblich n (%)
Patienten mit KRK	58	38	20	93	48	45
Altersklassen [Alter bei Diagnose]						
40 – 44	4 (6.9)	2 (5.3)	2 (10.0)	0	0	0
45 – 49	1 (1.7)	1 (2.6)	0	0	0	0
50 – 54	2 (3.4)	1 (2.6)	1 (5.0)	1 (1.1)	1 (2.1)	0
55 – 59	3 (5.2)	2 (5.3)	1 (5.0)	1 (1.1)	0	1 (2.2)
60 – 64	9 (15.5)	5 (13.2)	4 (20.0)	10 (10.8)	6 (12.5)	4 (8.9)
65 – 69	13 (22.4)	9 (23.7)	4 (20.0)	12 (12.9)	5 (10.4)	7 (15.6)
70 – 74	11 (19.0)	8 (21.0)	3 (15.0)	20 (21.5)	11 (22.9)	9 (20.0)
75 – 79	9 (15.5)	5 (13.2)	4 (20.0)	26 (28.0)	11 (22.9)	15 (33.3)
80 – 84	4 (6.9)	3 (7.9)	1 (5.0)	14 (15.1)	9 (18.8)	5 (11.1)
≥ 85	2 (3.4)	2 (5.3)	0	9 (9.7)	5 (10.4)	4 (8.9)
Seite						
Linksseitig	46 (79.3)	32 (84.2)	14 (70.0)	41 (44.1)	24 (50.0)	17 (37.8)
Rechtsseitig	12 (20.7)	6 (15.8)	6 (30.0)	52 (55.9)	24 (50.0)	28 (62.2)
Lokalisation						
Kolon	30 (51.7)	17 (44.7)	13 (65.0)	67 (72.0)	37 (77.1)	30 (66.7)
Rektosigmoideum	10 (17.2)	7 (18.4)	3 (15.0)	5 (5.4)	3 (6.2)	2 (4.4)
Rektum	18 (31.0)	14 (36.8)	4 (20.0)	21 (22.6)	8 (16.7)	13 (28.9)
UICC Stadium*						
0	0	0	0	2 (2.2)	2 (4.8)	0
I	21 (36.2)	10 (26.3)	11 (55.0)	24 (25.8)	13 (31.0)	11 (27.5)
II	8 (13.8)	6 (15.8)	2 (10.0)	29 (31.2)	14 (33.3)	15 (37.5)
III	19 (32.7)	15 (39.5)	4 (20.0)	18 (19.4)	8 (19.0)	10 (25.0)
IV	7 (12.1)	6 (15.8)	1 (5.0)	9 (9.7)	5 (11.9)	4 (10.0)
Keine Angaben	3 (5.2)	1 (2.6)	2 (10.0)	11 (11.8)	6	5
Grading						
G1	1 (1.7)	1 (2.6)	0	8 (8.6)	4 (10.3)	4 (9.5)
G2	45 (77.6)	31 (81.6)	14 (70.0)	56 (60.2)	30 (76.9)	26 (61.9)
G3	9 (15.5)	6 (15.8)	3 (15.0)	17 (18.3)	5 (12.8)	12 (28.6)
Keine Angaben	3 (5.2)	0	3 (15.0)	12 (12.9)	9	3
Histologie						
Adenokarzinom	54 (93.1)	36 (94.7)	18 (90.0)	64 (68.8)	32 (76.2)	32 (76.2)
Muzinöses Karzinom	2 (3.4)	2 (5.3)	0	7 (7.5)	4 (9.5)	3 (7.1)
Carcinoma in Situ	2 (3.4)	0	2 (10.0)	6 (6.5)	4 (9.5)	2 (4.8)
Karzinoid	0	0	0	4 (4.3)	2 (4.8)	2 (4.8)
Siegelringzell-Karzinom	0	0	0	2 (2.2)	0	2 (4.8)
GIST	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (2.4)
Keine Angaben	0	0	0	9 (9.7)	6	3
KRK Mortalität#						
Lebend	32 (55.2)	15 (39.5)	17 (85.0)	65 (69.9)	33 (68.8)	32 (71.1)
Verstorben	26 (44.8)	23 (60.5)	3 (15.0)	28 (30.1)	15 (31.3)	13 (28.9)

*UIVV Stadien-Einteilung nach TNM-Klassifikation Version B.

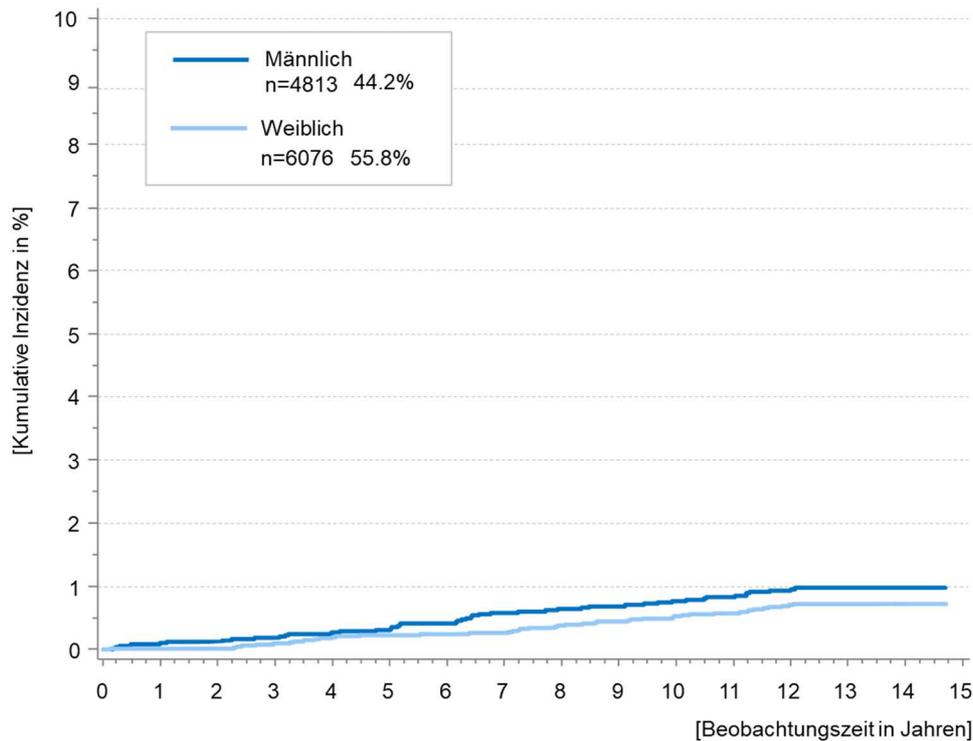
#Letzter Abgleich des Follow-up-Status Juli, 2020.

3.4 Inzidenzberechnung

Die in der Studie bei den Koloskopie Teilnehmern beobachtete ASR pro 100.000 Einwohner betrug 24,1 (95%-Konfidenzintervall 15,3-33,0) für Männer und 14,8 (95%-Konfidenzintervall 10,1-19,6) für Frauen. Die erwarteten Inzidenzwerte wurden aus den äquivalenten TRM-Daten abgeleitet, dementsprechend betrug die ASR hierbei 73,4 (95%-Konfidenzintervall 72,2-74,6) für Männer und 45,2 (95%-Konfidenzintervall 44,3-46,0) bei Frauen. Das *standardized incidence ratio* (SIR), also das Verhältnis der Inzidenzraten zwischen beiden Kohorten betrug 0,33 für Männer (95%-Konfidenzintervall 0,27-0,40) und 0,33 für Frauen (95%-Konfidenzintervall 0,28-0,39; $p < 0,0001$). Um die Populationen besser vergleichen zu können, wurde eine trunkierte Analyse (Screeningalter über 50 Jahre) durchgeführt. Daraus resultierte eine TAsR von 69,0 (95%-Konfidenzintervall 43,4-94,7) bei den männlichen Teilnehmern und 43,4 (95%-Konfidenzintervall 29,4-57,5) bei den weiblichen Teilnehmern, respektive betrug in der TRM-Vergleichskohorte die TAsR 208,4 (95%-Konfidenzintervall 204,9-211,8) bei Männern und 124,1 (95%-Konfidenzintervall 121,8-126,5) bei Frauen. Das Verhältnis der geschlechterspezifischen TAsR betrug 0,33 (95%-Konfidenzintervall 0,27-0,40) für Männer und 0,35 (95%-Konfidenzintervall 0,29-0,42; $p < 0,0001$) für Frauen. Die Anzahl der beobachteten Ereignisse entspricht einer kumulativen Inzidenz von 0,3 (95%-Konfidenzintervall 0,2-0,5) für Männer und 0,2 (95%-Konfidenzintervall 0,1-0,4) für Frauen nach 5 Jahren Nachbeobachtung, dies entspricht 32% der insgesamt beobachteten KRK-Fälle. Das gesamte kumulative Risiko eines KRKs lag bei 4,6% für Männern und 2,3% für Frauen in der Studienkohorte, verglichen mit einem kumulativen Risiko von 10,2%, bzw. 6,8% in der Vergleichskohorte.

Die mediane Dauer des Follow-up betrug 14,24 Jahre (95%-Konfidenzintervall 14,21-14,25 Jahre). Der Zeitraum zwischen der Koloskopie und Diagnose eines KRKs betrug im Median 6,4 Jahre (Range 0,2-13,7 Jahre) bei Männern und 7,9 Jahre (Range 0,1-13,5 Jahre) bei Frauen. Insgesamt wurde bei fünf Männern und einer Frau ein KRK innerhalb der ersten sechs Monate nach der Koloskopie diagnostiziert. In Abbildung 18 wird die kumulative KRK-Inzidenz für den gesamten Beobachtungszeitraum nach Geschlechtern getrennt abgebildet. Obwohl etwas mehr KRK-Fälle bei Männern auftraten, ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern finden ($p = 0,1473$).

Abbildung 18 Kumulative KRK-Inzidenz während des gesamten Beobachtungszeitraums nach Geschlechtern getrennt



Bei der kumulativen Inzidenz nach Altersgruppen ließen sich hingegen signifikante Unterschiede nachweisen: ältere Teilnehmer (>70 Jahre bei Durchführung der Koloskopie) zeigten die höchste Inzidenz ($p < 0,0001$) (vgl. Abbildung 19).

Der Polypektomiebefund ($p = 0,0093$), der Polypenbefund ($p = 0,0084$), sowie die Anzahl der Polypen ($p = 0,0137$) und der maximale Durchmesser der entfernten Polypen ($p < 0,0001$) hatten einen signifikanten Einfluss auf die kumulative Inzidenz des KRKs. Das Risiko, an einem KRK zu erkranken, zeigte sich auch erhöht bei Screeningteilnehmern, bei denen keine Polypen gefunden worden waren, jedoch in einem weniger starken Ausmaß. Polypen mit adenomatöser Komponente oder 3-4 entdeckte Polypen, sowie ein maximaler Polypendurchmesser von $\geq 10\text{mm}$ waren am deutlichsten mit einer subsequenten KRK-Diagnose assoziiert (vgl. Abbildungen 20-23).

Abbildung 19 Kumulative Inzidenz während des gesamten Beobachtungszeitraums nach Altersgruppen aufgeteilt

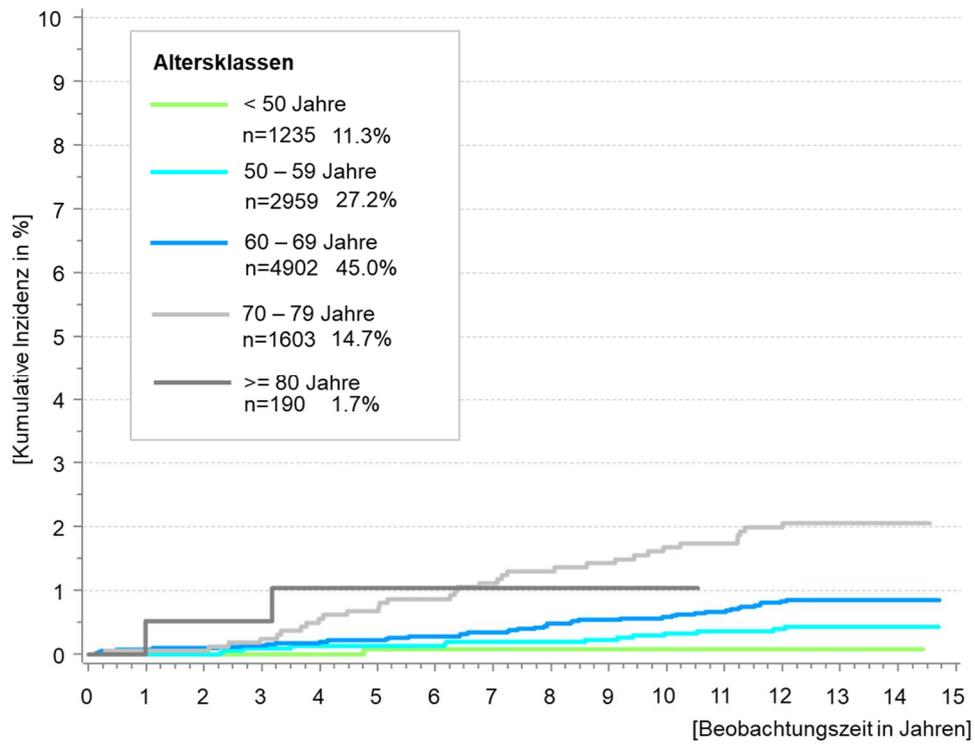


Abbildung 20 Kumulative Inzidenz während des gesamten Beobachtungszeitraums nach Polypektomiebefund

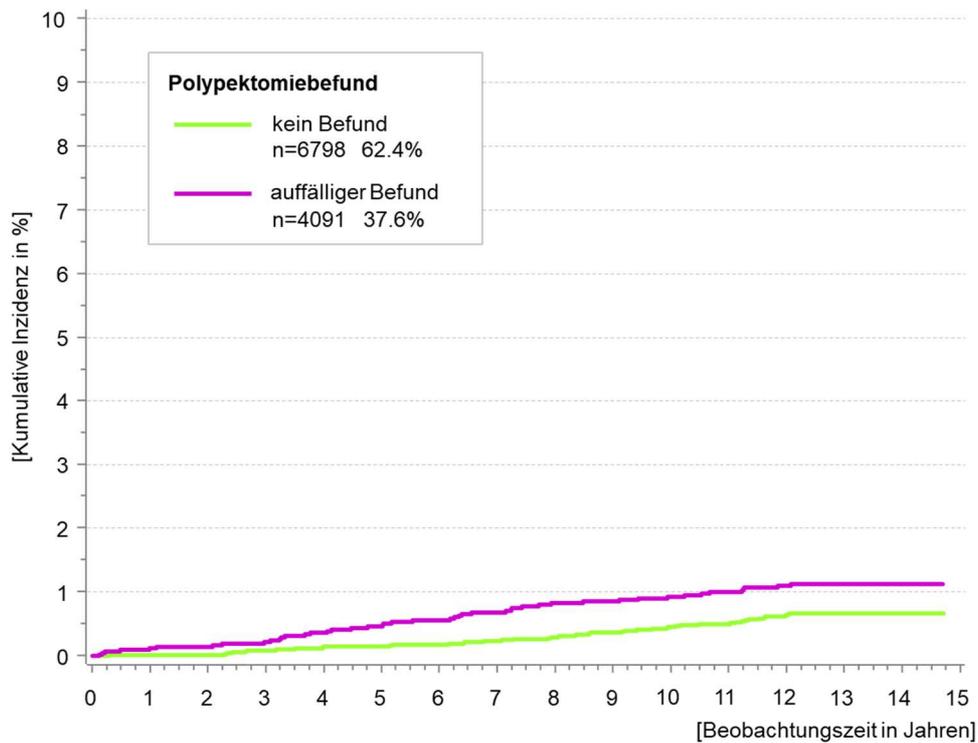


Abbildung 21 Kumulative Inzidenz während des gesamten Beobachtungszeitraums nach Polypenbefund

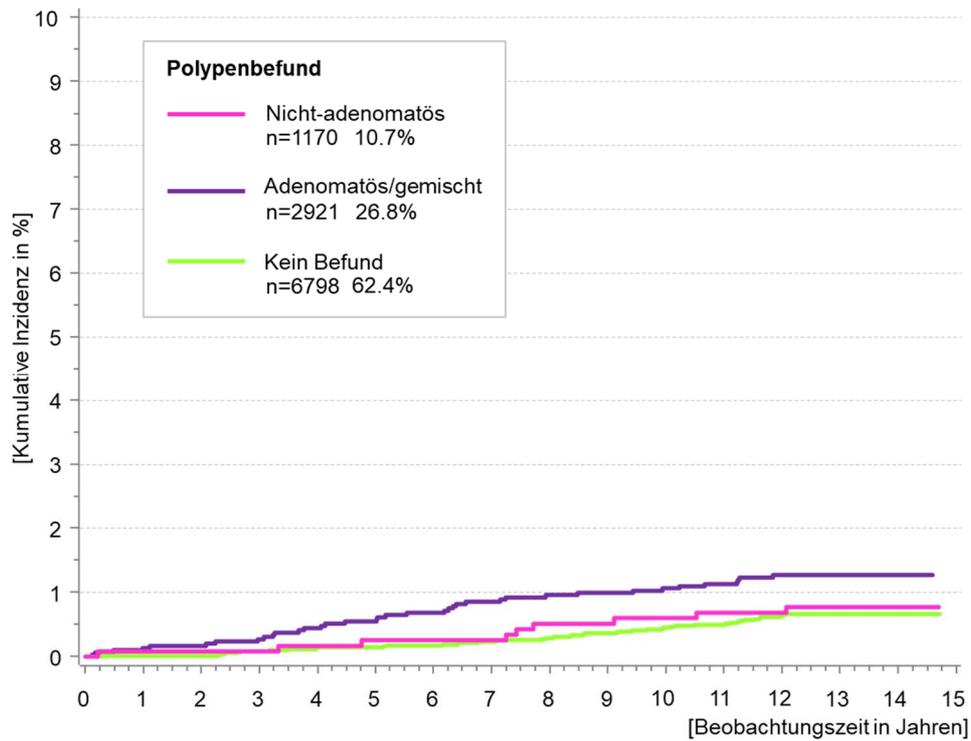


Abbildung 22 Kumulative Inzidenz während des gesamten Beobachtungszeitraums nach Anzahl der Polypen

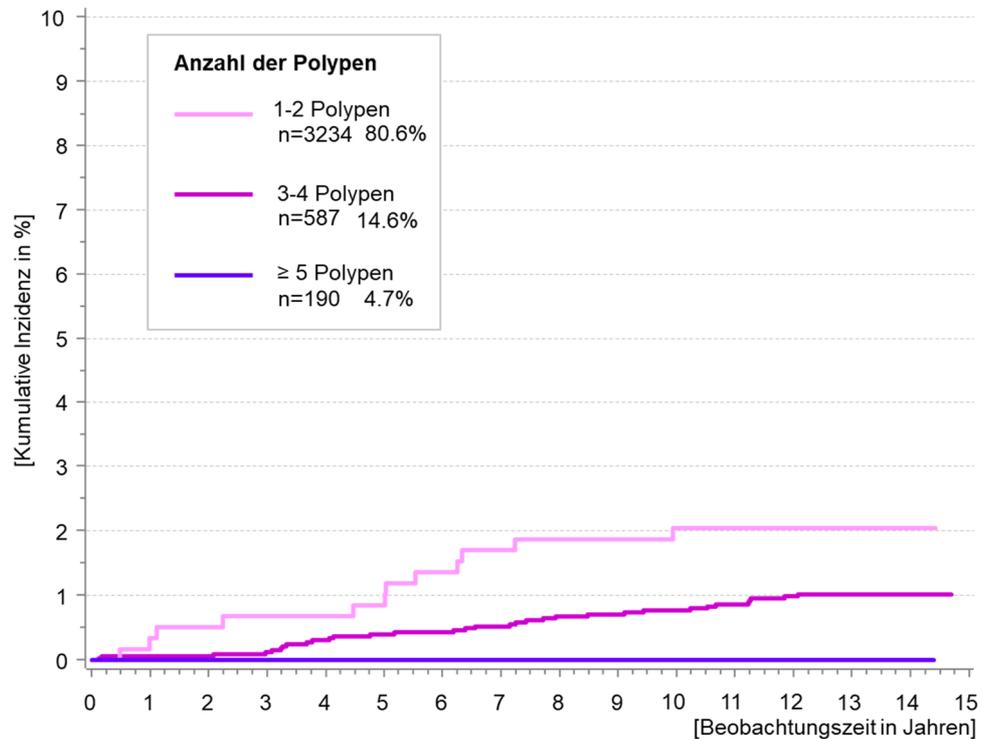
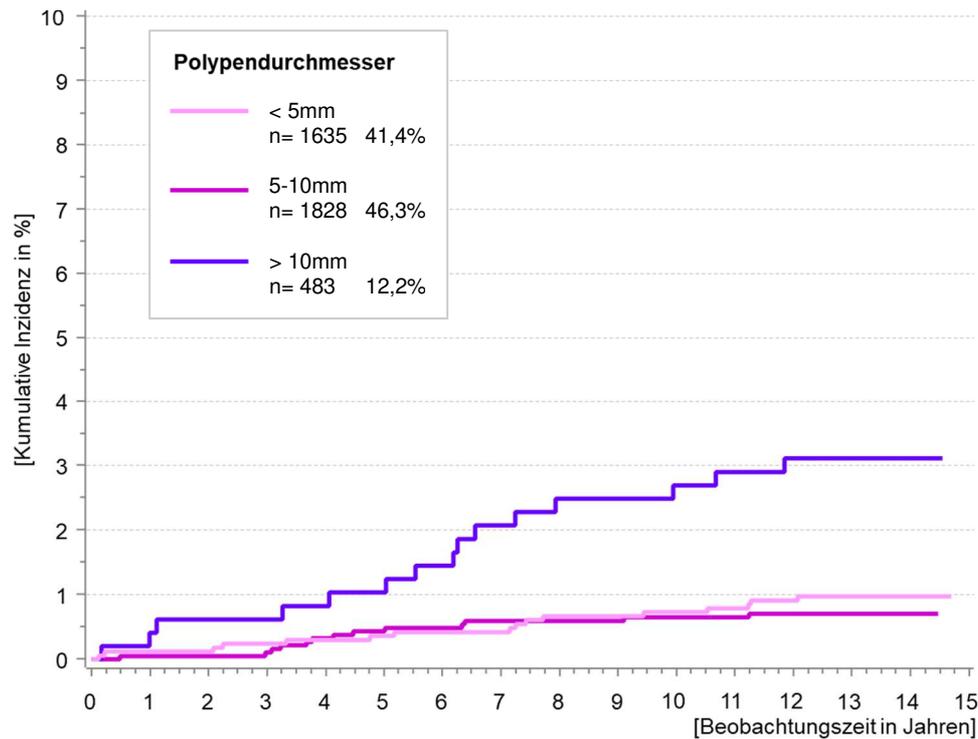


Abbildung 23 Kumulative Inzidenz für den gesamten Beobachtungszeitraum nach Polypendurchmesser



3.5 Prädiktive Faktoren

Für das Fine-Gray-Model wurden alle Koloskopieteilnehmer älter als 50 Jahre und ohne Diagnose eines KRKs während der Koloskopie betrachtet. Hierbei ließ sich nur das Alter als signifikanter unabhängiger Prognosefaktor für die Entwicklung eines KRKs abbilden ($p < 0,0001$). Die Faktoren Geschlecht, bzw. der Polypenbefund zeigten sich nicht signifikant ($p = 0,4521$ bzw. $p = 0,0988$). Für die weiteren Berechnungen wurden nur noch Teilnehmer über 50 Jahre und mit positivem Polypenbefund in der Koloskopie analysiert. Hierbei zeigte sich erneut das Alter als ein signifikanter unabhängiger Vorhersagefaktor ($p < 0,0001$), ebenso wie der maximale Durchmesser der Polypen ($p = 0,0002$). Dagegen waren weder das Geschlecht ($p = 0,6701$), die Histologie der Polypen ($p = 0,5200$) oder die Anzahl der Polypen ($p = 0,1030$) signifikante Vorhersagefaktoren.

Tabelle 10 Berechnung nach Fine-Gray-Model

Variable	Gruppe	Hazard Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Model_{Studie} [n = 9 654]				
Alter bei Screening	50 - 59	Ref.	-	<.0001
	60 - 69	1.862	1.004 - 3.454	0.0484
	70 - 79	4.688	2.506 - 8.770	<.0001
	≥ 80	2.349	0.530 - 10.404	0.2607
Geschlecht	Weiblich	Ref.	-	0.4521
	Männlich	1.171	0.776 - 1.776	-
Polypenbefund	Kein Befund	Ref.	-	0.0988
	Adenomatös/gemischt	1.564	1.017 - 2.403	0.0415
	Nicht-adenomatös	0.947	0.447 - 2.007	0.8878
Model_{Polyp} [n = 3 467]				
Alter bei Screening	50 - 59	Ref.	-	<.0001
	60 - 69	2.796	0.821 - 9.521	0.1000
	70 - 79	9.997	3.013 - 33.169	0.0002
	≥ 80	5.364	0.556 - 51.766	0.1471
Geschlecht	Weiblich	Ref.	-	0.6701
	Männlich	1.141	0.621 - 2.098	-
Morphologie der Polypen	Nicht-adenomatös	Ref.	-	0.5200
	adenomatös	1.127	0.514 - 2.471	0.7660
	gemischt	1.772	0.599 - 5.247	0.3016
Anzahl der Polypen*	1 - 2	Ref.	-	0.1030
	3 - 4	1.717	0.896 - 3.289	-
Durchmesser der Polypen [mm]	< 5	Ref.	-	0.0002
	5 - 10	0.737	0.351 - 1.550	0.4215
	≥ 10	3.110	1.538 - 6.291	0.0016

*kein Ereignis in der Subgruppe mit Teilnehmern mit ≥5 Polypen

3.6 Überleben

Bei der letzten Follow-up-Überprüfung waren 69,9% der koloskopierten Teilnehmer mit einer KRK-Diagnose am Leben. Im Vergleich des Gesamtüberlebens nach einer KRK-Diagnose zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p=0,9821$). In Abbildung 25 ist das Gesamtüberleben der Patienten mit KRK-Diagnosezeitpunkt während der Koloskopie, bzw. während des Follow-ups gezeigt ($p=0,7395$). Das Gesamt-3-Jahres-Überleben lag für die Follow-up-Fälle bei 80,2%, die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 75,9%. Das mediane Überleben betrug 7,68 Jahre (95%-Konfidenzintervall 6,25-10,67), 6,76 Jahre (95%-Konfidenzintervall 4,96-9,20) für Männer und 5,90 Jahre (95%-Konfidenzintervall 3,71-7,92) für Frauen.

Abbildung 24 Gesamtüberleben der Koloskopie Teilnehmer mit KRK-Diagnose (nach Geschlechtern getrennt)

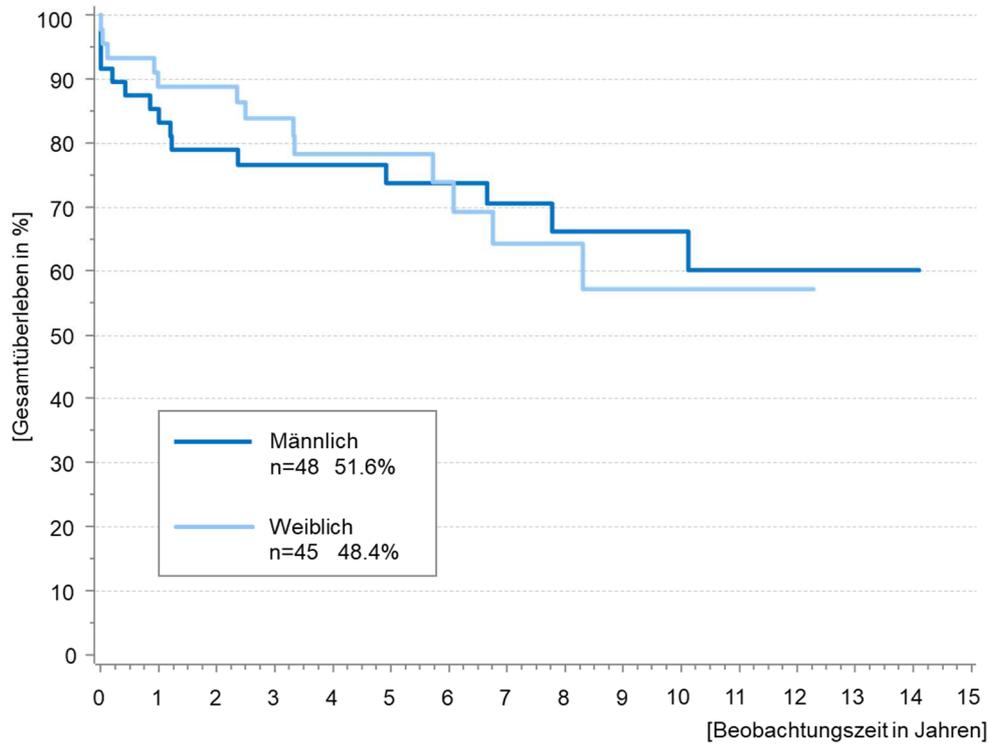
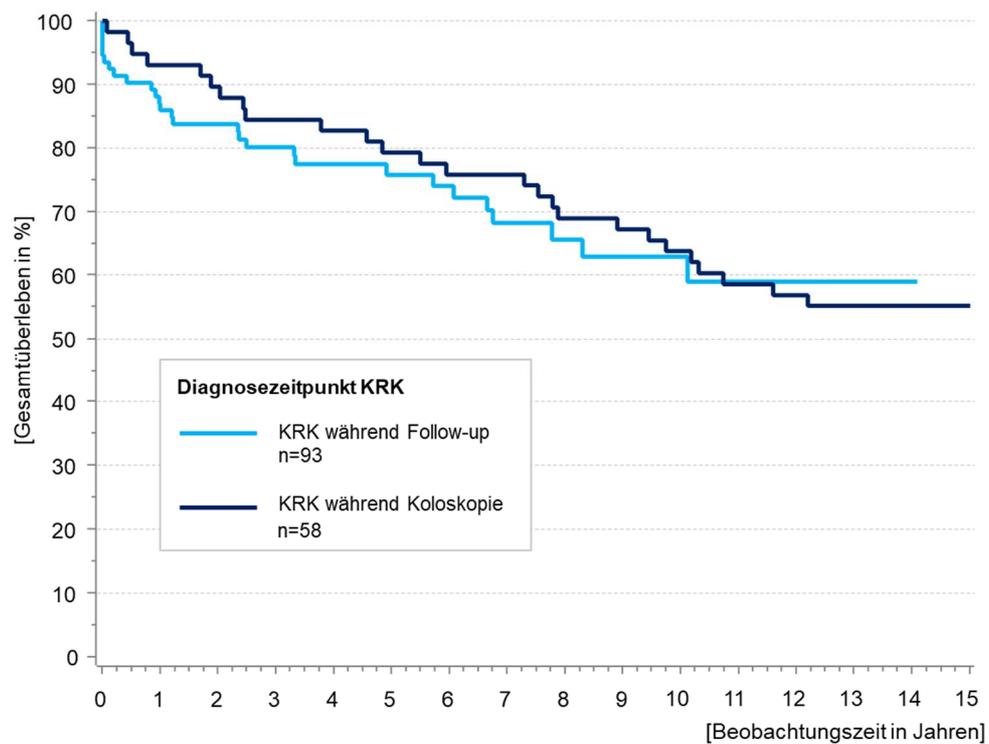


Abbildung 25 Überleben der Subgruppen KRK mit Diagnosezeitpunkt während/nach der Koloskopie



4 Diskussion

4.1 Kollektivzusammensetzung und Koloskopieergebnisse

Ziel der Studie war die Assoziation zwischen einer Vorsorgekoloskopie und der daraus resultierenden KRK-Inzidenz und der Prognose an einer Kohorte aus dem Einzugsgebiet des TRM zu untersuchen.

Obwohl alle Altersklassen in die Studienkohorte aufgenommen wurden, fokussierte sich die endgültige Datenanalyse auf die Koloskopieteilnehmer im Alter über 50 Jahren. Diese Altersgruppe hat ein höheres Risiko, an einem KRK zu erkranken und profitiert so am meisten von einem Darmkrebs-Früherkennungs-/Vorsorgeprogramm. In unserer Kohorte nahmen Frauen häufiger und im Durchschnitt in einem jüngeren Alter an der Vorsorgekoloskopie teil. Dies steht zum Teil im Widerspruch zu anderen Studien, die zu dem Ergebnis kamen, dass Frauen seltener als Männer eine Koloskopie als Krebsvorsorge durchführen lassen würden (135-137). Als Gründe wurden genannt: Furcht vor einer unangenehmen Untersuchung, geringe Anzahl weiblicher Untersucherinnen und die Annahme, es handle sich beim KRK eher um eine männliche Erkrankung. Bei den genannten Studien handelt es sich vorwiegend um amerikanische Studien, die mangelnde Teilnahme am dortigen Koloskopiescreening könnte auch mit sozialer Benachteiligung, der Frauen häufiger ausgesetzt sind als Männer, oder durch das häufiger bestehende Abhängigkeitsverhältnis von Frauen zu Männern, was sich u.a. auf den Krankenversicherungsstatus auswirkt, erklärt werden und so die Teilnahmeraten am KRK-Screening beeinflusst haben. Generell wird angenommen, dass Frauen eine höhere Aufmerksamkeit und Sensitivität für die Möglichkeit von Krebserkrankungen haben (138) und sich somit gleichzeitig mehr Sorgen über eine mögliche Erkrankung machen (139). Im Gesundheitsverhalten zeigt sich dies in einem gegenüber Männern höheren Interesse an Gesundheit und einer höheren Bereitschaft, sich dazu Wissen anzueignen und umzusetzen. Frauen nehmen häufiger Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in Anspruch oder nehmen an präventiven Angeboten teil (140). Dies zeigt sich z.B. auch an der relativ hohen Teilnahmerate am Mammographiescreening von 74,2% der 50 – 69-jährigen Frauen in Deutschland (141). Solch geschlechtsspezifische Unterschiede wurden auch in der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) des RKIs im Rahmen des Gesundheitsmonitorings betont: obwohl etwa 80% der Deutschen die Angebote der gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramme kennen, nehmen nur etwa 67% der Frauen (ab 20 Jahren) und 40% der Männer (ab 35 Jahren) daran teil (142).

Der größte Anteil der Studienteilnehmer nahm im Alter zwischen 60-69 Jahren an der Vorsorgekoloskopie teil, obwohl zum Zeitpunkt der Studie die Darmkrebsvorsorge mittels Koloskopie bereits ab einem Alter von 55 Jahren empfohlen und somit die Kosten dafür von

den Krankenkassen übernommen wurden. Die Verteilung ähnelt einer deutschen Studie im Raum Niedersachsens, die ebenso 44,74% männliche Teilnehmer und 55,26% weibliche Teilnehmer an einer Screeningkoloskopie aufwies. Auch die Altersverteilung weist Ähnlichkeiten auf, die meisten Teilnehmer unterzogen sich der Koloskopie im Alter zwischen 60-69 Jahren (143). Nach Starker et al. steigt in Deutschland die Teilnahmerate der Koloskopie im Alter zwischen 60 und 74 Jahren auf ca. 20% der Anspruchsberechtigten, danach sinkt sie wieder ab (118). Gründe hierfür können sein, dass Personen im Alter von 55-59 Jahren zwar um ein Erkrankungsrisiko wissen und „theoretisch“ vermehrt die Absicht spüren, sich einer Vorsorgekoloskopie in Zukunft zu unterziehen, die Teilnahmeraten dies aber eben in diesem Alter nicht widerspiegeln. Für die Altersgruppe zwischen 60 bis 74 Jahren ist das Wissen um ein erhöhtes Erkrankungsrisiko im Alter „greifbarer“, im Umfeld erkranken zunehmend auch Bekannte und Freunde und die Vorsorge wird eher angenommen. (144).

Die Häufigkeit von Polypen jeglicher Art zeigte sich in der Studie mit 37,7%. Andere Studien zeigten Polypendetektionsraten von 23,9% bis 35,7 % (145) oder 20,66% bis 52,16% (146). Die zur Qualitätskontrolle einer Koloskopie unabdingbare Adenomdetektionsrate kann in diesem Fall nicht zum Vergleich herangezogen werden, da dafür der histologische Nachweis eines Adenoms erforderlich ist, der in der Studie nicht nachvollziehbar war, da die Beurteilung nur nach makroskopischer Einschätzung der koloskopierenden Ärzte erfolgte, bzw. kein histologischer Befund übermittelt und erfasst wurde. Wie in anderen Studien auch konnte nachgewiesen werden, dass Frauen seltener an Polypen und auch an Adenomen leiden als Männer (147, 148). Pox et.al. beschrieben Polypen bei 39,9% der Männer und 27,2% der Frauen (147), in unserer Studie wiesen 45,0% der Männer Polypen auf, respektive 31,9% der Frauen. Da Frauen auch eine geringere Mortalität an KRK aufweisen, steigt dadurch die „number needed to screen“.

Bei der Unterscheidung der Morphologie der Polypen zeigten sich in der National Polyp Study (109) deutlich mehr adenomatöse als nicht-adenomatöse Polypen, jedoch waren hier die Unterschiede zwischen Männern und Frauen bei den APs deutlich ausgeprägter und die NAP zeigten sich überwiegend bei Männern im Gegensatz zu unserer Studie, in der mehr Frauen NAP aufwiesen.

Die Verteilung in der Anzahl der Polypen ähnelt der Verteilung bei Pox et al (147). Auch hier konnte eine abnehmende Häufigkeit mit steigender Anzahl der Polypen gezeigt werden. Multiple Polypen (≥ 5) wurden nur in 5,9% gefunden, respektive in dieser Studie bei 4,7%. Dabei wurden in 10 Fällen in der Studie ca. 100 Polypen gefunden, wodurch in diesen Fällen eine FAP vermutet werden könnte (siehe Limitationen der Studie).

Hinsichtlich der Größe der Polypen lagen die meisten Polypen in ihren Durchmesser zwischen 5-10mm (44,6%), anders als bei Pox et. al, wo die kleinsten Polypen (< 5 mm) fast die Hälfte

der Fälle ausmachte. Polypen mit einem Durchmesser von >10mm wurden vergleichsweise ähnlich häufig gefunden, 16,5%, respektive 12,1% in der Studie (147).

4.2 Tumorerkrankungen des Studienkollektivs

In Deutschland erkrankt etwa jeder zweite Mensch im Laufe seines Lebens an Krebs. In der Studienkohorte erkrankten 20,7% (2019) bzw. 22,2% (2020) der untersuchten Teilnehmer an einer Krebserkrankung, das entspricht etwa jedem 5. Studienteilnehmenden. Das RKI errechnet seine Krebsstatistik für die ICD10-Diagnosen C00-C97, jedoch ohne die C44. In dieser Studie wurden jedoch auch die Diagnosen des Typs C44 (Sonstige Karzinome der Haut und das semi-maligne Basalzellkarzinom der Haut) mitgezählt, um alle Tumorerkrankungen abzubilden. In der RKI-Statistik für die Abgrenzung zwischen Krebserkrankungen und ihren Vorstufen werden zur Studienausswertung unterschiedliche Definitionen angewandt, so wird z.B. das nicht-invasive papilläre Urothelkarzinom der Harnblase in der „Krebs gesamt“- Auswertung nicht dazugezählt, in der Studienausswertung jedoch schon, um das Verhältnis der am KRK erkrankten Patienten zu möglichst vielen anderen malignen Tumorerkrankungen abzubilden (siehe Anhang 5.3. Unterschiedliche Definitionen/Gruppierungen von Krebserkrankungen) (5). Ein Vergleich der Daten ist also nur eingeschränkt möglich. Da der Großteil der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben war, sind keine endgültigen Aussagen über das Auftreten von Krebserkrankungen im Laufe des Lebens der Teilnehmer möglich, da sich bei einigen noch eine Krebserkrankung entwickeln könnte.

Das mittlere Erkrankungsalter für alle Krebserkrankungen liegt in Deutschland laut RKI bei Männern bei 69 Jahren, bei Frauen bei 70 Jahren (3). In der Studie zeigte sich ein Durchschnittsalter bei Erstdiagnose einer Krebserkrankung von 67,00 Jahren bei Männern und 63,52 Jahren bei Frauen. Somit erkrankten Frauen in dieser Erhebung deutlich früher und jünger als im deutschlandweiten Vergleich. Dies könnte einerseits durch die Vielzahl an sonstigen Karzinomen der Haut erklärt werden, wobei es sich hierbei eher um eine Krebserkrankung des höheren Alters handelt (149). Andererseits könnte es sich um eine selection-bias des Studienkollektivs handeln. Patienten, die bereits mit einer Krebserkrankung konfrontiert gewesen sind, könnten dadurch sensibilisierter für Krebsfrüherkennungsprogramme sein und dadurch vermehrt an solchen teilnehmen. In dem Fall wäre die Krebserkrankung, die Auslöser der erhöhten Vorsorgebereitschaft war, bereits vor der Koloskopie eingetreten. Dagegen einzuwenden wäre, dass das mittlere Alter der Kohorte mit Krebserkrankung vor der Koloskopie zum Zeitpunkt des Screenings durchschnittlich bei 65,22 Jahren lag (Männer 66,92 Jahre, Frauen 63,94 Jahre) und damit

fast fünf Jahre später als der Durchschnitt der gesamten Studienkohorte (60,88 Jahre). Der oben beschriebene Effekt könnte jedoch durch die große Teilnehmeranzahl nicht mehr nachweisbar sein.

Im Vergleich mit dem deutschlandweiten Datensatz des RKIs zeigen sich bei der Verteilung der verschiedenen Tumordiagnosen leichte Unterschiede. Die am häufigsten diagnostizierten Tumorarten waren das Prostatakarzinom des Mannes und das Mammakarzinom der Frau, in der Studienkohorte hatten beide Tumoren jedoch größere Anteile an der Gesamtverteilung, nämlich Prostatakarzinom 32,2% verglichen mit 23,0% beim RKI, bzw. Mammakarzinom 41,3%, RKI 30,5%. Dies könnte mit der vergleichsweise kleinen Studienkohorte erklärt werden. Da eine andere Definition zur Auswertung gewählt wurde (siehe oben) finden sich maligne Hauterkrankungen weit oben im Vergleich, während in der Auswertung des RKIs diese mit 4,4%, bzw. 4,5% (vgl. 8,8% und 7,7%) an fünfter Stelle aufgeführt werden. Erstaunlicherweise findet sich in der Studienkohorte das deutschlandweit bei Männern zweithäufigste (13,9%) und bei Frauen dritthäufigste Lungenkarzinom (8,5%) bei beiden Geschlechtern nur an sechster Stelle (Männer 5,9%, Frauen 3,6%). Dies könnte zum einen mit dem mittleren Erkrankungsalter von 70 bzw. 69 Jahren zusammenhängen, jedoch hat das Lungenkarzinom auch während der Zeit des Follow-ups (also mit steigendem Alter der Studienteilnehmer) einen geringeren Anteil an der Tumorgesamtverteilung (Männer 9,1%, Frauen 5,7%). Deutschlandweit tritt das Lungenkarzinom häufiger in norddeutschen Regionen auf, süddeutsche Bundesländer finden sich im auf den letzten Rängen bezüglich der Neuerkrankungsraten (3), was eine weitere mögliche Erklärung für diesen Effekt wäre.

4.3 Senkung der Inzidenz und prädiktive Faktoren

Im Vergleich der KRK-Inzidenzen zwischen der Studienkohorte und einer vergleichbaren Population aus der gleichen Region konnte ein signifikanter Rückgang von 67% und 65% für Männer, bzw. Frauen beobachtet werden. Diese Beobachtungen sind konkordant zu den Ergebnissen eines großen systematischen Überblicks von Brenner et. al. aus 2014, aus dem ein Rückgang der distalen KRK-Inzidenz nach Screening-Sigmoidoskopie von 61% (50% bis 74%) hervorgeht (103). Eine weitere Metaanalyse von Pan et al. zeigte ebenso einen Rückgang der KRK-Inzidenz um 61% (RR 0.39; 95%-Konfidenzintervall 0.26–0.60). Hier konnte außerdem in einer Subgruppenanalyse gezeigt werden, dass eine Screening-Koloskopie mit einer höheren Reduktion der Inzidenz (89%, RR 0.11; 95%-Konfidenzintervall 0.08–0.15) assoziiert ist als eine diagnostische Koloskopie (RR 0.51; 95%-Konfidenzintervall 0.43–0.59; $p < 0.001$) (150).

Die wichtigsten prädiktiven Faktoren für ein KRK waren nach einer uni- und multivariaten Analyse das Alter beim Screening und für Teilnehmer mit Polypektomie die Größe eines Polypen von über 10mm. Ebenso konnten Lee et al. zeigen, dass high-risk-Adenome (u.a. definiert als Polyp größer ≥ 10 mm, mit tubovillöser Komponente und/oder hochgradiger Dysplasie) ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines KRKs aufwiesen als die Vergleichsgruppe ohne Adenombefund. (Hazard Ratio (HR) 2.61; 95%-Konfidenzintervall 1.87–3.63) (151). Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Inzidenzen, bzw. prädiktiven Faktoren erzielten auch weitere Studien, die fortgeschrittene Adenome (u.a. definiert als ≥ 10 mm) mit einer Vergleichsgruppe unauffälliger Adenome verglichen (152, 153). Das Ergebnis, dass die Polypengröße im Zusammenhang mit dem späteren Auftreten eines KRKs steht, unterstreicht die Bedeutung dieses Risikofaktors, auch im Hinblick auf die Assoziation mit einer schlechteren Histologie und einem erhöhten Langzeitrisiko für die Entwicklung eines KRKs (154). Dabei stellt der 10mm-Grenzwert einen besonders kritischen klinischen Faktor dar, da ein kleiner Prozentsatz dieser Polypen bereits maligne entartete Zellen beinhaltet (107, 155). Parsa et al. gehen von einer Karzinomprävalenz von 0,9% in Polypen mit einer Größe von 10-19mm aus, bei Polypen mit einer Größe ≥ 20 mm liegt diese bereits bei 6,0% (155).

Auch stellen die Anzahl und Größe der Polypen ≥ 10 mm unabhängige Risikofaktoren für ein Rezidiv von high-risk-Adenomen dar, die wiederum ein erhöhtes KRK-Risiko aufweisen (156). Im Gegensatz zu einer Studie von Lee et al., sowie weiteren Studien (17, 151, 153), die ähnliche Assoziationen fanden, kann diese Studie diese Ergebnisse an einer neuen, prospektiven Kohorte an Teilnehmern nachbilden, die nicht durch die alleinige Durchführung einer Sigmoidoskopie limitiert ist.

Das Geschlecht spielt bei den prädiktiven Faktoren ebenfalls eine wichtige Rolle. Wie bereits gezeigt wurde, lassen Frauen häufiger als Männer eine Koloskopie durchführen. Frauen hatten weniger positive Ergebnisse und die Polypen waren mit einer besseren Prognose assoziiert als die der Männer. Diese geschlechterspezifischen Unterschiede in gesundheitsförderndem Verhalten und Koloskopie-Ergebnis finden sich auch in anderen Studien mit ähnlicher Thematik (157, 158). Allerdings ist dieser Effekt unabhängig vom Alter der untersuchten Geschlechter. Im Vergleich des Gesamtüberlebens nach einer KRK-Diagnose zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern, wahrscheinlich bedingt durch die kleine Kohortengröße und die große Varianz in den Daten.

Trotzdem ist und bleibt das Alter einer der wichtigsten Risikofaktoren, wie auch andere Studien belegen (159). In der Studie erwiesen sich besonders höhere Altersklassen als risikoreich, was sich mit dem allgemeinen Verständnis der Ätiologie des KRKs deckt. Doch trotz insgesamt sinkender Inzidenz aller Altersklassen steigt die Inzidenz des KRKs in den letzten Jahren besonders bei jüngeren Patienten - seit 1994 um 2% pro Jahr in der Gruppe der unter 50-

jährigen (160). Bei 50% dieser Patienten finden sich dabei weder hereditäre Syndrome noch eine familiäre Vorbelastung. Risikofaktoren, die dieses Phänomen erklären könnten, sind am ehesten die höhere Inzidenz von Adipositas und Typ2-Diabetes in der jüngeren Bevölkerung, sowie ein erhöhtes Risiko durch früh diagnostizierte CED, Bestrahlung aufgrund pädiatrischer Vorerkrankungen und natürlich die niedrige Teilnahme an spezifischen Früherkennungsprogrammen (160-162). Aufgrund dieser Trends wurde in den USA im Mai 2018 von der American Cancer Society (ACS) das KRK-Screening (sowohl Stuhltests als auch Koloskopie, CT-Koloskopie und Sigmoidoskopie) ab einem Alter von 45 Jahren empfohlen (163). Diese Änderung ist jedoch umstritten, da Studien über die Effektivität des KRK-Screening ab 40 Jahren bisher fehlen und sich die Annahmen auf Simulationen und Hochrechnungen beziehen (164). Auch für Deutschland sind Ergebnisse von RCTs zur Inzidenz und Mortalität bei kombiniertem FIT und Koloskopie immer noch ausstehend, jedoch zeigen Modellrechnungen basierend auf der bisherigen Studienevidenz, dass durch eine im Alter zwischen 50 und 75 Jahren alle 10 Jahre durchgeführte Koloskopie die KRK-Inzidenz um 62-88% und die Mortalität um 77,90% gesenkt werden könnte (165). Bezüglich der Altersbeschränkungen wird auch in Deutschland zukünftig diskutiert werden, ob Früherkennungsmaßnahmen insbesondere für Diabetiker schon früher angeboten werden sollten. Eine aktuelle schwedische Studie konnte bei Männern mit Diabetes schon im Alter von 45 Jahren, bei Frauen mit Diabetes im Alter von 46 Jahren das gleiche 10-Jahres Risiko wie das der Gesamtkohorte im Alter von 50 Jahren nachweisen. Dieses reduzierte sich zu dem auf 32 Jahre (Männer) und 38 Jahre (Frauen), wenn diese zusätzlich über eine positive Familienanamnese verfügten (166).

Ebenso kritisch zu betrachten sind die Zeitabstände, die in der deutschen KRK-Vorsorge zwischen den jeweiligen Untersuchungen empfohlen werden. Die Evidenz eines jährlichen Stuhltests im Alter von 50-54 Jahren ist unklar, die Mehrheit an RCTs untersuchten für den gFOBT oder FIT einen zeitlichen Abstand von 2 Jahren (167), sogar Abstände von 5 Jahren werden diskutiert (168). Außerdem sollten nach Heisser et. al auch die geschlechtsspezifischen Unterschiede mehr Beachtung finden, da die number-needed-to-screen in allen Simulationen bei Frauen zweifach so hoch war als bei Männern, was eine erhöhte Gefahr des „Über-Screenings“ bei Frauen bedeutet (167). Dagegen wird das 10-Jahres-Intervall nach einer unauffälligen Koloskopie als sicher eingeschätzt (169). In einer amerikanischen Studie wurde untersucht, wie sich die Ergebnisse mit einem 5-Jahres-Intervall verhalten. Dazu wurden retrospektiv die Daten von 2436 Personen mit Durchschnittsalter von 56,7 Jahren mit unauffälliger erster Koloskopie ausgewertet – nach durchschnittlich 5,34 Jahren wurde kein einziges KRK gefunden (95%-Konfidenzintervall 0-0,24%). Allerdings unterzogen sich nur noch 52% der Teilnehmer einer zweiten Koloskopie, weshalb die Ergebnisse verzerrt sein könnten. Empfehlungen hinsichtlich der Nachsorge und des

Polypenmanagements sind auch in der deutschen Leitlinie nicht eindeutig. Die empfohlenen Intervalle für die Kontrollkoloskopien liegen zwischen 5-10 Jahren bei 1 oder 2 kleinen tubulären Adenomen (< 1 cm) ohne villöser Komponente oder hochgradigen intraepithelialen Neoplasien, 3 Jahre bei 3 oder 4 Adenomen oder ≥ 1 Adenom ≥ 1 cm oder Adenome mit villöser Komponente oder hochgradiger intraepithelialer Neoplasie, bzw. unter 3 Jahren, wenn mehr als 5 Adenome gefunden wurden (2). Die Länge der Zeitintervalle ist aufgrund schwacher Evidenz weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung. Die European Polyp Surveillance (EPoS) Studie hat sich zum Ziel gesetzt, evidenz-basierte Strategien für das Polypenmanagement zu entwickeln. Dafür wurden seit 2015 27450 Patienten mit low-grade und high-grade-Adenomen, sowie serratierten Polypen aufgenommen und nach 3,5 und 10 Jahren, bzw. nur nach 5 oder 10 Jahren erneut koloskopiert. Primärer Endpunkt ist die KRK-Inzidenz nach 10 Jahren. Ergebnisse sind frühestens ab 2025 zu erwarten (170).

4.4 Prognose

Wie in den Ergebnissen dargestellt, zeigten sich über der Hälfte der KRKs innerhalb der Follow-up-Zeit in einem UICC Stadium I und II, nur wenige Fälle in einem höheren Stadium. Bei den prävalenten KRK-Diagnosen wurden im Vergleich dazu mehr höhergradige Tumoren während der Koloskopie gefunden. Verglichen mit der prozentualen Stadienverteilung des KRK aus dem Datenbestand des TRM (siehe 1.1.5 Diagnostik und Staging) lässt sich ebenso darstellen, dass bei Patienten, die sich bereits früher einer Koloskopie unterzogen hatten, in der Nachbeobachtungszeit Zeit vergleichsweise seltener ein Stadium IV diagnostiziert wurde. Dies könnte ebenso mit der Wirksamkeit der Polypektomie und dem dadurch verlängerten krebsfreien Intervall erklärt werden.

Insgesamt unterschied sich das Überleben jedoch kaum zwischen den prävalenten KRK-Fällen und den nach der Koloskopie diagnostizierten Fällen, trotz der Unterschiede in der Stadienverteilung. Eine Erklärung hierfür könnte das jüngere Alter bei Diagnose der Prävalenz-Subgruppe sein.

Es zeigte sich weiterhin, dass sich in der prävalenten Subgruppe überwiegend linksseitige KRKs zeigten, während in der inzidentellen Subgruppe etwas mehr rechtsseitige KRKs in der Nachbeobachtung gefunden wurden. Bei den Frauen ließ sich dieser Effekt stärker nachweisen als bei den Männern. Die Beobachtung, dass eine Koloskopie stärker zur Senkung der Inzidenz und der Mortalität für linksseitige KRKs als für rechtsseitige KRKs führt, machten auch Brenner et. al (171) und Baxter et al. (172) in vorrausgegangenen Studien. Begründet werden kann dieses Phänomen eventuell damit, dass Polypen der rechten Kolonhälfte im Rahmen einer Koloskopie schwerer zu detektieren und zu entfernen sind, da

die rechte Kolonhälfte schwerer einsehbar ist. Außerdem handelt es sich bei Polypen der rechten Kolonhälfte häufiger um sessile oder flache Adenome, die häufiger übersehen werden können (173). Auch unterscheidet sich die Histologie und die molekularen Merkmale rechtsseitiger KRKs wie z.B. BRAF, CIMP oder MSI von linksseitigen KRKs, was wiederum durch eine beschleunigte Karzinogene die Effektivität der Detektion erschwert und somit maßgeblich beeinflussen könnte (172). Andere Aspekte wie die Vorbereitung des Darms und entsprechende Sauberkeit könnten außerdem eine Rolle spielen.

Der Unterschied der Lokalisation der KRKs könnte außerdem ein Faktor sein, weshalb sich das Überleben nicht signifikant zwischen den Geschlechtern unterschied.

Somit ist die Qualität der Koloskopie neben der Länge von Intervallen zwischen den Koloskopien Gegenstand der Diskussion, da sie eine entscheidende Rolle in der Screeningeffektivität spielt. Schnell proliferierende de-novo-Tumoren oder Intervallkarzinome können verpasst werden, die Rate liegt bei 2 bis 6% (174). Eine inkomplette Resektion von Polypen kann zu einem nachfolgenden KRK führen; hierfür liegt die Rate nach der CARE-Studie bei etwa 10% (175). Die Intervallfälle konnten in unserer Studie nicht identifiziert und somit auch nicht als solche klassifiziert werden; ihr Einfluss kann somit nicht bestimmt werden. Jedoch werden Intervallkarzinome in allen Screening-assoziierten Studien unbeachtet der Vorgehensweisen gefunden; verglichen mit den sporadischen KRK-Fällen ist die Prognose ähnlich (176). Nach einer Studie von Ertem et. al. im Jahr 2018 werden nur etwa 2-4 Intervallkarzinome von koloskopierenden Ärzten innerhalb einer 35-jährigen ärztlichen Tätigkeit nicht detektiert (177). Dies bedeutet, dass die nicht detektierten Karzinome nur einen äußerst kleinen Einfluss auf die insgesamt Inzidenzrate haben.

4.5 Limitationen der Studie

Die Studie und die dabei beobachteten Effekte sind in ihrer Validität sowohl durch das Studiendesign als auch in ihrer Aussagekraft bezüglich einer kausalen Assoziation eingeschränkt zu bewerten. Im Hinblick auf die lead-time-bias können die Ergebnisse fälschlicherweise eine bessere Prognose für die Studienkohorte suggerieren, da im Vergleich dazu nur wenige Menschen der Allgemeinbevölkerung eine Koloskopie als Vorsorgemaßnahme in Anspruch nehmen. Die Verbesserung im Überleben könnte somit auch nur mit der früheren Detektion und Diagnose einhergehen, Generalisationen sollten nur mit Vorsicht gestellt werden (178).

Auch eine Verzerrung der Studienergebnisse durch Überdiagnostik, im Sinne der length-time-Bias, könnte dazu geführt haben, dass selektiv zahlenmäßig mehr kleinere und langsamer

wachsende Polypen im Vergleich zu schnell wachsenden Polypen entdeckt wurden. Dies wiederum würde zu einer potentiellen Überrepräsentation von langsam voranschreitenden Krankheitsverläufen führen und somit zu vermeintlich verlängerten Prognosen. Es ist tumorgenetisch nicht vorherzusagen, welcher Polyp sich in ein invasives Karzinom differenzieren wird und jegliche beobachteten Effekte können somit nicht vollkommen der Screeningmaßnahme zugeschrieben werden.

Auch die Form des selection-Bias könnte einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Menschen, die sich freiwillig einer Vorsorgeuntersuchung wie der Screeningkoloskopie unterziehen, tendieren höchstwahrscheinlich insgesamt zu gesünderem Verhalten – eine verbesserte Prognose ist somit nicht allein der Screeningmaßnahme zuzuschreiben, sondern dem insgesamt gesundheitsfördernden Verhalten der Teilnehmer (179). Des Weiteren belief sich die Antwortquote trotz der 130 angeschriebenen Arztpraxen im Einzugsgebiet des TRM auf 36,9%, wodurch es zudem zu lokalen Verzerrungen gekommen sein könnte.

Neben den generellen Limitationen, denen alle Screening-Studien unterliegen, fehlen in dieser Studie Informationen zu den Gründen, weshalb die Koloskopie durchgeführt wurde. Es kann angenommen werden, dass nicht alle Teilnehmer als asymptotische „Screeningpatienten“ zu klassifizieren sind, sondern dass sie aufgrund von Symptomen von ihrem Hausarzt zur Koloskopie überwiesen wurden. Auch angeordnete Vorsorgekoloskopien im Rahmen genetischer Syndrome oder chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen lassen sich durch mangelnde Informationen zu den Teilnehmern nicht nachvollziehen.

Insbesondere Informationen zu Vorerkrankungen oder Familienanamnese wären wichtig gewesen, um KRKs als HNPCCs zu identifizieren. Da zum Diagnosezeitpunkt der meisten Darmkrebsfälle die Genomsequenzierung noch nicht etabliert war (die erste Genomsequenzierungen bezüglich MSI und Mikrosatellitenstabilität (MSS) beim KRK erfolgten im Jahr 2010 (180)), liegen dem TRM keine Daten bezüglich des MSI- bzw. MSS-Status des Studienkollektivs vor. Heutzutage müssten (soweit aus den Daten des TRM ermittelbar) mindesten 5 Tumoren, die durch die initiale Koloskopie diagnostiziert wurden, nach aktueller Leitlinie und zutreffenden Bethesda-Kriterium „Patient mit KRK vor dem 50. Lebensjahr“ (siehe Abbildung 27) auf eine MSI hin untersucht werden. Unter den nach der Koloskopie diagnostizierten KRKs finden sich keine Tumoren, auf die die Amsterdam- oder Bethesda-Kriterien zutreffen (weder passende syn- oder metachrone Tumoren oder entsprechende Histologie ermittelbar). Somit ist die Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei einem der KRKs in der Studie um ein HNPCC handeln könnte, zwar gering, eine Diagnose wäre jedoch für den betroffenen Patient von entscheidender Bedeutung gewesen, da Anlageträger mit einem Risiko von 80-90% an mindestens einem HNPCC-assoziierten Karzinom erkranken. Außer dem Darm, der mit 60-70% das höchste Risiko aufweist, sind hierbei vor allem andere

Gewebe mit einer hohen epithelialen Proliferationsrate (z.B. Endometrium-, Ovar-, Magen-, Pankreas-, Gallenwegs- Gehirn-, Urothel- und Dünndarmkarzinome) betroffen. Dementsprechend hätten die Vorsorgemaßnahmen der Patienten und ggf. deren Angehörigen bzw. der Risikopersonen intensiviert werden müssen (1, 2, 16, 24, 181).

Abbildung 19 **Amsterdam- und Bethesda-Kriterien nach aktueller S3-Leitlinie (2)**

Die Amsterdam- und revidierten Bethesda-Kriterien	
<p>Amsterdamkriterien</p> <p>(alle Kriterien müssen erfüllt sein)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Mindestens drei Familienmitglieder mit HNPCC-assoziierten Karzinomen (Kolon/Rektum, Endometrium, Dünndarm, Urothel (Ureter/Nierenbecken)) - Mindestens zwei aufeinanderfolgende Generationen betroffen - Ein Familienmitglied erstgradig verwandt mit den beiden anderen - Ein Erkrankter zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre - Ausschluss einer familiären adenomatösen Polyposis
<p>Bethesda-Kriterien</p> <p>(Tumoren von Patienten, die mindestens ein Kriterium aufweisen, sollten auf eine MSI untersucht werden)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Patient mit KRK vor dem 50. Lebensjahr - Patient mit syn- oder metachronen kolorektalen oder anderen HNPCC-assoziierten Tumoren (Kolon, Rektum, Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, biliäres System, Gehirn (v.a. Glioblastom), Haut (Talgdrüsenadenome und -karzinome, Keratoakanthome, Dünndarm)) unabhängig vom Alter bei Diagnose - Patient mit KRK vor dem 60. Lebensjahr mit typischer Histologie eines MSI-H-Tumors (Tumor-infiltrierende Lymphozyten, Crohn's like Lesions, muzinöse oder siegelringzellige Differenzierung, medulläres Karzinom) - Patient mit KRK, der einen Verwandten 1. Grades mit einem KRK oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat - Patient mit KRK (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein KRK oder ein HNPCC-assoziiertes Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde

Ein unbemerkter Fall einer FAP unter den KRKs innerhalb der Studie ist ebenso unwahrscheinlich, da bei keinem Fall mehr als 5 Polypen in der Koloskopie entdeckt wurden. Bei 10 der Koloskopieteilnehmern zeigten sich etwa 100 APs bzw. NAPs. Es liegt keine Information darüber vor, ob es sich in diesen Fällen um eine FAP handelt und/oder ob die Patienten eine protektive Proktokolektomie erhielten. Bei keinem dieser Patienten entwickelte sich innerhalb der Follow-up-Zeit ein KRK oder andere mit FAP assoziierte Tumoren.

Insgesamt könnte der Endpunkt der Studie aufgrund der fehlenden Information zur Koloskopieindikation somit vielmehr den Effekt der Polypektomie wiedergeben, ähnlich der National Polyp Study von 1993 (109), die sich somit besser für einen Vergleich eignen könnte. In dieser Studie wurde ein Rückgang der KRK-Inzidenz von 76-90% nach Polypektomie gezeigt, jedoch handelte es sich hierbei auch in 92% nicht um eine reine Screeninguntersuchung, da die Patienten im Vorfeld durch Symptome oder eine positives Vorscreening aufgefallen waren, was die Senkung der Inzidenz verstärkt haben könnte.

Außerdem hätte das Zeitintervall größer gewählt werden müssen, um übersehene Karzinome definitiv ausschließen zu können. Obwohl nur 6 Fälle im Zeitraum zwischen 30 Tagen und 6

Monaten nach der Koloskopie auftraten, ist unklar, ob sich diese de-novo entwickelten oder ob es sich um übersehene Karzinome handelt.

Ungeachtet der ausgewerteten Methoden führt eine Koloskopie zur Detektion, eine Polypektomie zur Entfernung von Vorläuferläsionen, beides hat einen gesicherten positiven Effekt auf das KRK-Risiko. Besonders adenomatöse Polypen haben ein erhöhtes Risiko, sich in ein Adenokarzinom zu entwickeln – etwa die Hälfte aller gefundenen Polypen in der Studie waren vom adenomatösen Typ (182). Die in dieser Studie beobachteten Prozentangaben ähneln den Studiendaten und waren in der univariaten Analyse signifikant mit einer nachfolgenden KRK-Diagnose assoziiert. Im Vergleich zwischen adenomatösen und gemischt adenomatös und nicht-adenomatösen Polypen zeigte sich für Polypen mit einer adenomatösen Komponente ein ähnliches Risiko für die Entwicklung eines KRKs wie bei rein adenomatösen Polypen. Nicht-adenomatöse Polypen wurden seltener detektiert und wiesen kaum malignes Potential auf (183). Die Teilnehmer der Studie mit nicht-adenomatösen Polypen zeigten ein vergleichbares Risiko für die Entwicklung eines KRKs wie Teilnehmer ohne relevantes Koloskopie-Ergebnis. In der Multivarianzanalyse zeigte sich jedoch die Polypenmorphologie als nicht statistisch signifikant. Man kann annehmen, dass altersabhängige Veränderungen im Kolon und dessen Mikrobiom eine größere Rolle in der Karzinogenese spielen. Außerdem ist zu beachten, dass die Einteilung in die morphologischen Subgruppen allein durch visuelle Begutachtung der Koloskopeure erfolgte, es wurde keine histopathologische Überprüfung des Befundes durchgeführt, bzw. kein histopathologischer Befund im Rahmen der Studie erfasst. Dadurch unterlag die Einteilung in die verschiedenen Subgruppen einen starken subjektiven Einfluss der untersuchenden Ärzte.

Interessanterweise war die Anzahl der Polypen nur in der univariaten Analyse signifikant; die Subgruppe mit der höchsten Anzahl an Polypen repräsentierte nur einen kleinen Anteil der Teilnehmer und keinen einzigen Fall eines KRKs. Möglicherweise würde eine längere Follow-up-Zeit auch hier zu einer Steigerung der KRK-Fälle führen und somit zu der erwarteten statistischen Assoziation. Dieser Faktor wird auch als einer der Hauptqualitätsindikatoren der Koloskopie angesehen und ist assoziiert mit nachfolgenden KRKs in anderen Studien (184-186).

Wurden keine Polypen gefunden, konnte dennoch ein Risiko für die Entwicklung eines KRKs nachgewiesen werden. In der Gruppe der Studienteilnehmer ohne detektierte Polypen müssen somit andere Ursachen für die Entwicklung des KRKs eine Rolle gespielt haben, z.B. eine zugrundeliegende chronisch entzündliche Darmerkrankung, ein schnell wachsendes Intervallkarzinom oder die mangelnde Qualität der Koloskopie. Diese Ergebnisse ähneln denen von Hee et al (153), hier präsentierten sich fortgeschrittene Polypen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines KRKs, während Teilnehmer ohne Polypen zwar ein

reduziertes, aber dennoch vorhandenes Risiko aufwiesen. Unbeachtet des Polypenstatus ist anzunehmen, dass Teilnehmer mit einer erfolgreichen Koloskopie häufiger an Follow-up-Untersuchungen bzw. Folgekoloskopien teilnehmen und somit ihr KRK-Risiko weiterhin senken. Für die Studie waren keine weiteren histopathologischen Befunde der entfernten Polypen zugänglich, deshalb konnte keine weitere Risikostratifizierung durchgeführt werden. Wahrscheinlich können mit zusätzlichen pathologischen und immunhistologischen Kriterien bei der Beurteilung und Klassifikation der Polypen weitere Subgruppen gebildet werden, wodurch sich genauer bestimmen ließe, welche Gruppen mehr von häufigeren Untersuchungen profitieren könnte. Allerdings müssten dann auch die Studienpopulation vergrößert werden, um noch statistisch auswertbare Subgruppen zu erhalten.

Bei einer erneuten Studie sollte zudem eine Vergleichskohorte mit bekanntem Screeningstatus gewählt werden. Über die in dieser Studie zum Vergleich herangezogene Population aus dem Einzugsgebiet des TRM konnten keine Informationen ermittelt werden, ob nicht doch ausgewertete Personen ebenso eine Vorsorgekoloskopie oder andere Methoden zur Früherkennung eines KRKs in Anspruch genommen hatten. Diese "nicht bekannten Untersuchungen" könnten somit zu verbesserten Prognosen in der Vergleichsgruppe geführt haben, wodurch wiederum der Effekt der Koloskopie mit eventueller Polypektomie abgeschwächt worden sein könnte.

Die Stärken dieser Studie liegen in der großen Anzahl an Teilnehmern in der Studienkohorte. So wurden initial 11.683 von 4.940.000 Einwohnern aus dem Einzugsgebiet des TRM nach ihrer Koloskopie in die Studie aufgenommen, was einem Anteil von 0,24% der Bevölkerung entspricht. Weiterhin ist die Beobachtungsdauer von 14,24 Jahre länger als in Vergleichsstudien, wodurch die Ergebnisse hinsichtlich des Überlebens aussagekräftiger sind.

4.6 Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom ist deutschlandweit eine der häufigsten Krebserkrankungen. Screeningprogramme, um die Gesamtzahl der KRK-Erkrankungen und deren Mortalität durch Früherkennung der Karzinome oder Entfernung von Vorstufenläsionen zu reduzieren, sind essentiell. In Deutschland wird die Screening-Koloskopie im Rahmen eines Qualitätssicherungsprogramms angeboten, das Männer ab 50 Jahren und Frauen ab 55 Jahren in Anspruch nehmen können.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde in einer retrospektiven Kohortenstudie untersucht, welchen Einfluss eine Koloskopie auf die Inzidenz des kolorektalen Karzinoms innerhalb einer regionalen Kohorte im Einzugsgebiet des Tumorregisters München hat.

Hierbei wurde gezeigt, dass die Koloskopie mit Polypektomie ein effektives Screeninginstrument ist. Sie senkt die Anzahl an KRK in der Gesamtpopulation. Einflussfaktoren für die Zuverlässigkeit der Screeninguntersuchung sind zunehmendes Alter der Untersuchten, der morphologische Subtyp der Vorläuferläsionen und die Qualität der Untersuchung. In der Annahme, dass die Inzidenz des KRK und damit auch die assoziierten Komplikationen steigen werden, kann die Steigerung an präventiven Koloskopien somit die Anzahl der erwarteten Fälle von KRK senken, besonders die KRK, die ihre Entstehung in der Adenom-Karzinom-Sequenz haben. Weniger Fälle könnten die steigenden Kosten für das Gesundheitssystem günstig beeinflussen (187). Ein risiko-basiertes und -stratifiziertes Intervallscreening für Patienten mit größeren Polypen könnte leicht implementiert werden und sich als sehr nützlich erweisen. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass davon vor allem jüngere Patienten besonders profitieren können, da größere Polypen früh in ihrem Wachstum entdeckt und entfernt werden könnten und somit ein niedrigeres Risiko für die Entstehung eines KRKs in den nachfolgenden Jahren bedeuten würden. Ziel muss sein, die Teilnehmerraten der Screeningkoloskopien zu fördern, um der erwarteten Steigerung an KRK-Fällen der zunehmend alternden Bevölkerung der geburtenstarken Jahrgänge entgegenzuwirken (187).

5 Anhang

5.1 Einverständniserklärung

Geschlecht: <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich		
Personalien des Patienten (Name, Anschrift, Geburtsdatum, Krankenkasse, Versicherten-Nr.)	Arztstempel	
Langzeitstudie zum Nutzen der Darmspiegelung durchgeführt von Tumorregister des Tumorzentrums München im Klinikum Großhadern Kassenärztliche Vereinigung Bayerns u. Kooperationsgemeinschaft niedergelassener Ärzte		
<p>Das Ziel der Früherkennung von Darmkrebs ist zum einen die Erkennung einer bereits vorhandenen Darmkrebserkrankung in einem sehr frühen Stadium und einer sehr guten Prognose. Zum anderen soll durch die Entdeckung und Entfernung von Polypen, möglichen Vorstufen von Darmkrebs, die Neuerkrankungsrate entscheidend gesenkt werden.</p> <p>Diese Senkung soll mit dieser Studie belegt werden. Alle niedergelassenen Ärzte, die in Oberbayern Darmspiegelungen anbieten, werden gebeten, untersuchte Versicherte, bei denen kein Darmkrebs entdeckt wurde, für die Studie zu gewinnen.</p> <p>Für die Studie werden die aktuelle Adresse, das Geschlecht, das Geburtsdatum und der unten stehende Befund der Darmspiegelung benötigt. Diese Daten von fast 10.000 Untersuchten, erhoben ab dem Jahr 2005, werden im Tumorregister München für 15 Jahre gespeichert und jährlich einmal bearbeitet. Bearbeiten heißt, dass alle Studienteilnehmer mit den jährlich neu erkrankten Darmkrebspatienten verglichen werden. Die Anzahl wird über die Jahre ermittelt. In der Normalbevölkerung werden jährlich etwa 1500 Darmkrebserkrankungen erwartet, in der Gruppe der Studienteilnehmer aber sicherlich weniger als 750, vielleicht sogar nur 300.</p> <p>Dieser Nachweis ist nur mit dieser Studie möglich. Kein Studienteilnehmer hat irgendwelche Rückfragen oder weitergehende Anfragen zu erwarten. Die bereitgestellten Adressen werden nur für die Studie, für keinen anderen Zweck verwendet. Das Tumorregister München, die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns und die beteiligten niedergelassenen Ärzte garantieren die datenschutzgerechte Bearbeitung. Jederzeit kann die Zustimmung zur Studie zurückgezogen und die Adresse gelöscht werden. Nach Abschluss der Studie werden sämtliche Daten automatisch gelöscht.</p> <p>Diese kurz beschriebene Studie ist mir mit ihrer Zielsetzung und dem praktischen Vorgehen verständlich. Ich wirke dabei mit und gebe mit meiner Unterschrift mein Einverständnis dafür.</p>		
----- Datum	----- Unterschrift des Studienteilnehmers	----- Unterschrift des Arztes
Befund der Koloskopie:		
Koloskopisch unauffällig	<input type="checkbox"/>	
Polypen adenomatös	<input type="checkbox"/> ---- (Anzahl)	----- (Größe in mm des größten P)
Polypen nicht adenomatös	<input type="checkbox"/> ---- (Anzahl)	----- (Größe in mm des größten P)
Die Einverständniserklärungen sind alle zwei Monate an das Tumorregister München, Klinikum Großhadern, Marchioninstr. 15, 81377 München, weiterzuleiten.		

Tumorregister München, Klinikum Großhadern Marchioninstr. 15, 81377 München (Tel.: 089-7095-4756)

Version 3-3/2006

5.2 Tumordokumentationsbogen

TUMOR DOKUMENTATION **Ersterhebung Kolon-, Rektum-, Analmalignom**

Bitte Kugelschreiber verwenden und fest aufdrücken!

Original für die Krankenakte

Patient(in) _____ geborene(r) _____ <small>Name, Vorname</small>													
Geb.-Datum <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Tag</td><td>Monat</td><td>Jahr</td></tr></table> <input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich				Tag	Monat	Jahr	Klinik <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> Klinikbez. Feld <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>						
Tag	Monat	Jahr											
EINWEISUNG <input type="checkbox"/> zur Primärtherapie bzw. Diagnose im Hause gestellt <input type="checkbox"/> zur Zusatzbehandlung, auswärts anbehandelt (Daten der Ersterhebung und Therapie retrospektiv erhoben) <input type="checkbox"/> wegen Rezidiv, Primärtherapie auswärts (Daten der Ersterhebung und Therapie retrospektiv erhoben)													
ZEITANGABE Wann wurde erstmals die Diagnose gestellt <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Tag</td><td>Monat</td><td>Jahr</td></tr></table>					Tag	Monat	Jahr						
Tag	Monat	Jahr											
TUMORDIAGNOSE <input type="checkbox"/> Kolonkarzinom <input type="checkbox"/> Rektumkarzinom (inkl. Rektosigmoid) <input type="checkbox"/> Analkarzinom <input type="checkbox"/> Analrand (Haut)													
Mögl. Ätiologie <input type="checkbox"/> fam. Belastung – gleiches Karzinom <input type="checkbox"/> fam. Belastung – sonst. Karzinom <input type="checkbox"/> Z. n. Cholezystektomie													
Präkanzerosen/ Genetik <input type="checkbox"/> Adenom villös <input type="checkbox"/> fam. Polyposis (FAP) <input type="checkbox"/> M. Crohn <input type="checkbox"/> Genetische Beratung durchgef. <input type="checkbox"/> Adenom tubulär <input type="checkbox"/> HNPCC-/Lynch-Syndrom <input type="checkbox"/> Colitis ulcerosa <input type="checkbox"/> Genetische Beratung nicht durchgef.													
FRÜHERE MALIGNOME <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> fraglich, ob Primärsitz oder Metastase <input type="checkbox"/> Primärsitz unbekannt <input type="checkbox"/> ja, wann welcher Ersttumor _____ Jahr _____													
LOK. PRIMÄRTUMOR <input type="checkbox"/> Appendix <input type="checkbox"/> Zäkum <input type="checkbox"/> C. ascendens <input type="checkbox"/> Flexura hepatica <input type="checkbox"/> C. transversum <input type="checkbox"/> Flexura lienalis <input type="checkbox"/> C. descendens <input type="checkbox"/> C. sigmoideum <input type="checkbox"/> Rektosigmoid <input type="checkbox"/> Rektum 12 – 16 cm <input type="checkbox"/> Rektum 7,5 – < 12 cm <input type="checkbox"/> Rektum 4 – < 7,5 cm <input type="checkbox"/> Analkanal, Analsphinkter <input type="checkbox"/> Analrand, perianale Haut <input type="checkbox"/> Sonstige _____													
TNM prätherapeutisch T <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> <input type="checkbox"/> multipel N <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> M <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> Stadiendefinition siehe Rückseite!													
FERNMETASTASEN (nur bei primär M1) <input type="checkbox"/> Leber <input type="checkbox"/> Lunge <input type="checkbox"/> Lk außerhalb „N/pN“ <input type="checkbox"/> Peritoneum <input type="checkbox"/> Paraaortale Lk <input type="checkbox"/> Sonstige _____													
Präop. Tumorkompl. <input type="checkbox"/> Ileus <input type="checkbox"/> Subileus <input type="checkbox"/> starke Blutung <input type="checkbox"/> Perforation <input type="checkbox"/> Peritonitis <input type="checkbox"/> keine													
PRIMÄRE THERAPIE Bemerkungen <input type="checkbox"/> Operation <input type="checkbox"/> Bestrahlung <input type="checkbox"/> Chemotherapie <input type="checkbox"/> Immuntherapie Pat. in klin. Studie <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein (z. B. vorgesehen, Kontraindikat., Pat. verweigert)													
OPERATION Datum _____ <input type="checkbox"/> Elektiveingriff <input type="checkbox"/> Notfallingriff Therapieanspruch <input type="checkbox"/> Resektion o.n.A. <input type="checkbox"/> Teilresektion <input type="checkbox"/> laparoskopisch <input type="checkbox"/> Probelaaparotomie Art der Op. <input type="checkbox"/> Hemikolekt. re. <input type="checkbox"/> Hemikolekt. li. <input type="checkbox"/> Transversumresektion <input type="checkbox"/> Ileozökalresektion <input type="checkbox"/> Proktokolektomie <input type="checkbox"/> (subtotale) Kolektomie <input type="checkbox"/> Sigmaresektion <input type="checkbox"/> Appendektomie <input type="checkbox"/> ant. Rektumresektion (AR; > 10 cm) <input type="checkbox"/> tiefe ant. Rektumresektion (LAR; < 10 cm) <input type="checkbox"/> abd.-perin. Rektumexstirpation Mesorek. Exzision <input type="checkbox"/> total (TME) <input type="checkbox"/> partiell (PME) <input type="checkbox"/> Segmentresektion <input type="checkbox"/> lokale Tumorexzision <input type="checkbox"/> Protektives Stoma/prot. Anus praeter <input type="checkbox"/> Pouch <input type="checkbox"/> Operation einer Lebermetastase Lk <input type="checkbox"/> mit Lymphknotendisektion <input type="checkbox"/> ohne Lymphknotendisektion <input type="checkbox"/> Sonst. Op. _____ Erweiterungsup. <input type="checkbox"/> Leber <input type="checkbox"/> Dünndarm <input type="checkbox"/> Blase <input type="checkbox"/> Vagina <input type="checkbox"/> Uterus <input type="checkbox"/> Ovar <input type="checkbox"/> Sonst. _____ Palliatives Verfahren <input type="checkbox"/> Hartmann'sche Op. <input type="checkbox"/> Stoma/Anus praeter (ohne Tumores.) <input type="checkbox"/> Umgehungsanastomose Endoskop. Op. <input type="checkbox"/> Polypektomie <input type="checkbox"/> endoskop. Tumorabtr.: <input type="checkbox"/> in 1 Stück <input type="checkbox"/> > 1 Stück <input type="checkbox"/> gestielt <input type="checkbox"/> nicht gestielt Postop. Komplikationen <input type="checkbox"/> Anastomoseninsuff. <input type="checkbox"/> Wundinfekt. <input type="checkbox"/> Peritonitis <input type="checkbox"/> Nachblutung <input type="checkbox"/> Perforation <input type="checkbox"/> Ileus <input type="checkbox"/> Platzbauch und Therapie <input type="checkbox"/> operativ (Revisionsop.) <input type="checkbox"/> medikamentös													
HISTOLOGIE (s. Rückseite) <input type="checkbox"/> Adenoca. o.n.A. <input type="checkbox"/> muzinöses Adenoca. <input type="checkbox"/> Siegelringzell-Ca. <input type="checkbox"/> adenosquamoses Karzinom <input type="checkbox"/> undiff. Ca. o.n.A. <input type="checkbox"/> NET G1 (Karzinoid) <input type="checkbox"/> Melanom <input type="checkbox"/> Sarkom <input type="checkbox"/> Lymphom <input type="checkbox"/> Plattenepithelkarzinom <input type="checkbox"/> Mal. Gastrointest. Stromasarkom GIST <input type="checkbox"/> Sonst. _____													
TNM postop. pT <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> <input type="checkbox"/> multipel pN <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> M <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> R <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> G <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> L <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> V <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> / <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> <table border="1" style="display: inline-table; width: 20px; height: 20px;"><tr><td> </td></tr></table> <input type="checkbox"/> pT1 high risk <input type="checkbox"/> pT1 low risk Definitionen s. Rückseite! Lymphknoten befallen / unters. <input type="checkbox"/> Stadienklassifikation erfolgte während oder nach initialer multimodaler Therapie (z. B. Radio-/Chemotherapie) Lokalisation der Fernmetastasen oben eintragen!													
BESTRAHLUNG RTx Beginn am _____ <input type="checkbox"/> neoadjuvant <input type="checkbox"/> adjuvant <input type="checkbox"/> kurativ <input type="checkbox"/> palliativ													
RADIOCHEMOTHERAPIE RCTx Beginn am _____ <input type="checkbox"/> neoadjuvante Radiochemotherapie <input type="checkbox"/> adjuvante Radiochemotherapie													
CHEMO-/IMMUNTHERAPIE CTx ITx Beginn am _____ <input type="checkbox"/> neoadjuvant <input type="checkbox"/> adjuvant <input type="checkbox"/> regional (b. Lebermetas.) <input type="checkbox"/> palliativ <input type="checkbox"/> Antikörper <input type="checkbox"/> Tyrosinkinaseinhibitor													
NACHSORGEKALENDER-NR. <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> Patient ist über die Weiterleitung seiner Daten an das Tumorregister München informiert und <input type="checkbox"/> widerspricht nicht <input type="checkbox"/> widerspricht Patient ist über die Weiterleitung seiner Daten an das bayerische Krebsregister informiert und <input type="checkbox"/> widerspricht nicht <input type="checkbox"/> widerspricht													
TODESDATUM <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr><tr><td>Tag</td><td>Monat</td><td>Jahr</td></tr></table> Todesursache <input type="checkbox"/> tumorabhängig <input type="checkbox"/> tumorunabhängig <input type="checkbox"/> med. nicht beurteilbar <input type="checkbox"/> nicht zu ermitteln Obduktion <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein					Tag	Monat	Jahr						
Tag	Monat	Jahr											
Station _____ Datum _____ Unterschrift des Arztes _____	Meldender Arzt <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> 1) Arztkürzel <table border="1" style="display: inline-table; width: 60px; height: 20px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>												

Tumorregister München
Telefon: 089 44 00 7 47 56
Telefax: 089 44 00 7 47 53
E-Mail: tumor@for.med.uni-muenchen.de
Mittwoch, 15. März 2017 15:08

1) Arztkürzel von Ärzten in Kliniken und Krankenhäusern in Absprache mit dem TRM zu verwenden Bogen 0225 - Version 12/15

Weitere Hinweise zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge entnehmen Sie bitte dem Manual Gastrointestinale Tumoren des Tumorzentrum München (s. auch: www.tumorzentrum.muenchen.de/aerztbereich/manuale.html)

Weitere Histologien lt. WHO:

81482 Glanduläre intraepith. Neoplasie Grad 3	80772 Intraepitheliale Neoplasie Grad 3	
82463 Neuroendokr. Karzinom NEC	80133 Großzelliges NEC	80413 Kleinzelliges NEC
82493 Neuroendokr. Tumor NET G2	82443 Kombiniertes Karzinoid und Adenokarzinom	
80513 Verruköses Karzinom o.n.A.	85423 Extramammärer M. Paget	

Definition der Stadien

Kolon- und Rektumkarzinom

T – Primärtumor

- T 0 Keine Evidenz für einen Primärtumor bei der histologischen Untersuchung des Resektats
 T is Carcinoma in situ: „high grade“ intraepithelial oder Infiltration der Lamina propria (veraltet: schwere Dysplasie)¹
 T 1 Tumor infiltriert Submukosa
 T 2 Tumor infiltriert Muscularis propria
 T 3 Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe.
 T 4 Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen^{2,3} und/oder perforiert das viszerale Peritoneum

4a Tumor perforiert viszerale Peritoneum

4b Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen

Anmerkung: ¹Tis liegt vor, wenn Tumorzellen innerhalb der Basalmembran der Drüsen (intraepithelial) oder in der Lamina propria (intramukosa) nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa feststellbar ist.

²Direkte Ausbreitung in T 4 schließt auch die makroskopisch beständige Infiltration anderer Segmente des Kolonrektales auf dem Weg über die Serosa ein, z. B. die Infiltration des Sigma durch ein Zikalkarzinom.

³Ein Tumor, der makroskopisch an anderen Organen oder Strukturen adhärent ist, wird als T 4 klassifiziert, ist bei der histologischen Untersuchung in den Adhäsionen kein Tumorgewebe nachweisbar, soll der Tumor in Abhängigkeit von der Tiefe der Wandinfiltration als pT1 – pT3 klassifiziert werden.

T X Primärtumor kann nicht beurteilt werden (sollte nur bei retrospektiver Dokumentation verwendet werden)

Submukosa-Infiltration bei pT1

pT1 high risk – keine Infiltration der Muscularis propria und G3 oder G4 oder L1 oder V1/V2 oder Infiltration der Submukosa bis Level 3 (SM3) oder Invasionsiefe > 1000 µm

pT1 low risk – keine Infiltration der Muscularis propria und R0 und G1 oder G2 und L0 und V0 und Infiltration der Submukosa bis Level 2 (also SM1 oder SM2) oder Invasionsiefe ≤ 1000 µm

N – Regionale Lymphknoten

Regionäre Lymphknoten hängen von der Tumorklassifikation ab (Definitionen siehe TNM-Klassifikation, 6. Auflage)

N 0 Keine regionalen Lymphknotenmetastasen

N 1 Metastasen in 1–3 regionalen Lymphknoten

1 a in einem reg. Lk

1 b in 2–3 reg. Lk

1 c Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht-peritonealisierten perikolisches/perirektales Fettgewebe ohne regionale Lymphknotenmetastasen

N 2 Metastasen in 4 oder mehr regionalen Lymphknoten

2 a in 4–6 reg. Lk

2 b in ≥ 7 reg. Lk

N X Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden

Analkarzinom (Tumoren des Analrands werden wie Hauttumoren klassifiziert)

T – Primärtumor

T 0 Keine Evidenz für einen Primärtumor bei der histologischen Untersuchung des Resektats

T is Carcinoma in situ, Morbus Bowen, intraepitheliale Neoplasien Grad 3

T 1 Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung

T 2 Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

T 3 Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung

T 4 Tumor jeder Größe mit Infiltration benachbarter Organe wie z. B. Vagina, Urethra oder Harnblase¹

Anmerkung: ¹Direkte Infiltration der Rektumwand, der perianalen Haut oder Subkulis oder allein der Sphinktermuskulatur wird nicht als T 4 klassifiziert.

T X Primärtumor kann nicht beurteilt werden (sollte nur bei retrospektiver Dokumentation verwendet werden)

N – Regionale Lymphknoten

Regionäre Lymphknoten sind die perirektalen Lymphknoten, die Lymphknoten an den Aa. iliacae internae und die Leistenlymphknoten.

N 0 Keine regionalen Lymphknotenmetastasen

N 1 Metastase(n) in perirektalen Lymphknoten

N 2 Metastase(n) in Lymphknoten der A. iliaca interna einer Seite und/oder in inguinalen Lymphknoten einer Seite

N 3 Metastasen in perirektalen und inguinalen Lymphknoten und/oder in Lymphknoten an der A. iliaca interna beidseits und/oder in bilateralen Leistenlymphknoten

N X Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden

Kolon-, Rektum-, Analkarzinom

M – Fernmetastasen

M 0 Keine Evidenz für Fernmetastasen (gesichert mit vertretbarem klinischen und apparativen Aufwand)

M 1 Fernmetastasen vorhanden,

Kolon/Rektum: 1 a Metastase in 1 Organ

1 b Metastase in mehreren Organen oder Peritoneum

M X Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden (sollte nur bei retrospektiver Dokumentation verwendet werden)

Postoperative histopathologische Klassifikation (pTNM)

(Klassifizierung mit Berücksichtigung des pathologischen Befundes)

Die pT-, pN- und pM-Kategorien entsprechen den T-, N- und M-Kategorien

Kolon- und Rektumkarzinom

pN 0 Regionale Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 12 oder mehr Lymphknoten. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden.

pN 1c Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 2 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 3 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 4 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 5 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 6 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 7 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 8 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 9 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 10 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 11 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 12 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 13 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 14 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 15 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 16 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 17 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 18 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 19 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 20 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 21 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 22 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 23 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 24 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 25 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 26 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 27 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 28 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 29 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 30 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 31 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 32 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 33 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 34 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 35 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 36 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

pN 37 Wenn ein solches Tumorknötchen vom Pathologen als vollständig durch Tumor ersetzter Lymphknoten (i. allg. mit glatter äußerer Kontur) angesehen wird, dann sollte es als Lymphknotenmetastase klassifiziert werden und einzeln als Lk-Metastase gezählt und in der Klassifikation berücksichtigt werden.

5.3 Unterschiedliche Definitionen/Gruppierungen von Krebserkrankungen

Definitionen angelehnt an:		Tumornummer (TRM)	ICD10
UICC, 8. Auflage	Robert Koch-Institut		
Auge	Auge	204	C69
Gynäkologische Tumoren	Eierstöcke	166	C56, D39.1
	Gebärmutterhals	160	C53, D06.0, 1, 9
	Gebärmutterkörper	162	C54, C55
	Vagina u. sonstg. weibl. Geschlechtsorgane	162, 164, 165, 166, 167	C52, C57, D07.1
	Vulva	164	C51
Hauttumoren	Malignes Melanom der Haut	152	C43, D03.2, 3, 4, 5, 6, 7, 9
	Sonstige Karzinome der Haut	100,154	C44, D04.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, D48.5
Hodgkin-Lymphom	Morbus Hodgkin	190	C81
Knochen- und Weichteiltumoren	Knochen u. Knorpel	148	C40, C41
	Weichteilgewebe ohne Mesotheliom	144, 150	C46-C49, D48.1, 4
Kopf- und Halstumoren	Kehlkopf	110	C32, D02.0
	Mundhöhle und Rachen	100, 104, 108, 112, 114, 116	C00-C14, D00.0
	Nasen- und NNH-Tumor	118	C30-31
	Schilddrüse	122	C73
Leukämie	Leukämie	192, 194, 198	C91-95, D45, D46.2, 5, 6, 9, D47.1, 2, 3, 4
Lungen-, Pleura-, Thymustumoren	Lunge	146	C33, C34, D02.2
	Mediastinum u. sonstg. Brustorgane	146, 147	C37-39, D38.3
	Mesotheliom	145	C45
Mammatumoren	Brustdrüse	158	C50, D05.0,1,7,9
Nebennierentumoren	Nebenniere u. andere endokrine Drüsen	195	C74, C76, C80.9
Non-Hodgkin-Lymphome	Multiples Myelom	192	C90
	Non-Hodgkin-Lymphome	198	C82-C88
Tumoren des Verdauungstraktes	Bauchspeicheldrüse	142	C25, D01.7
	Darm	132, 134, 136	C18-C21, C44.5, D01.1,3, D37.3,5
	Dünndarm	130	C17, D37.2
	Gallenblase und Gallenwege	140	C23, C24, D01.5
	Leber	138	C22
	Magen	124, 126	C16
	Speiseröhre	124	C15, D00.1
Unbekannter Primärtumor	Unbekannter Primärtumor	199	C77-C80

Urologische Tumoren	Ableitende Harnwege	174, 176, 178, 180	C65, C66, C68, D09.1
	Harnblase	178	C67, D09.0, D41.4
	Hoden	170	C62
	Niere	172	C64
	Penis u. sonstg. männl. Geschlechtsorgane	154, 182	C60, D07.4
	Prostata	168	C61, D07.5
Zentrales Nervensystem	Zentrales Nervensystem	186	C70-72, D32.0, 9, D33.3, 9, D35.2., D43.1, 2, 4, 9, D44.3

5.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Relatives Überleben bei kolorektalem Karzinom (Grafik des TRM) (15)	4
Abbildung 2	Lokalisation von Darmtumoren und deren Häufigkeit (Grafik angelehnt an: Kolorektale Karzinome: Die Lage des Primarius zählt“, Sigmund-Schultze, Nicola; Dtsch Arztebl 2017; 114(5) (48))	8
Abbildung 3	TNM-Klassifikation und Verteilung im TRM (50)	9
Abbildung 4	Stadieneinteilung nach UICC (50) und Verteilung im TRM	10
Abbildung 5	Nachsorgeschema nach aktueller S3-Leitlinie (2)	14
Abbildung 6	Lead-time-Bias (Grafik angelehnt an: „Screening for cancer: evaluating the evidence“, Gates, T. J., Am Fam Physician, 2001) (65)	16
Abbildung 7	Length-Bias (Grafik angelehnt an: „Screening for cancer: evaluating the evidence“, Gates, T. J., Am Fam Physician, 2001) (65)	17
Abbildung 8	Früherkennungskoloskopien von 2003 bis 2019 in Deutschland (Grafik aus: „Jahresbericht 2019 Früherkennungskoloskopien in Deutschland, Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Hrsg.), 2020) (116)	26
Abbildung 9	Das Einzugsgebiet des TRM (Grafik aus: „Einzugsgebiet“, Tumorregister München, https://www.tumorregister-muenchen.de/area.php) (129)	30
Abbildung 10	Zusammensetzung des Studienkollektivs	36
Abbildung 11	Verteilung aller Tumordiagnosen	39
Abbildung 12	Verteilung der Tumordiagnosen mit Diagnosezeitpunkt vor der Koloskopie nach UICC-Definition	41
Abbildung 13	Verteilung der Tumordiagnosen mit Diagnosezeitpunkt nach der Koloskopie	44
Abbildung 14	Verteilung der Polypenbefunde, nach Geschlechtern getrennt	47
Abbildung 15	Tumorlokalisierung nach Seitenangaben für KRK während und nach Koloskopie, nach Geschlechtern aufgeteilt	51

Abbildung 16	Verteilung der UICC-Stadien der KRK für Karzinome mit Diagnosezeitpunkt während und nach Koloskopie, aufgeteilt nach Geschlechtern	52
Abbildung 17	Verteilung der verstorbenen KRK-Patienten, nach Diagnosezeitpunkt getrennt (Stand 2020)	53
Abbildung 18	Kumulative KRK-Inzidenz während des gesamten Beobachtungszeitraums nach Geschlechtern getrennt	56
Abbildung 20	Kumulative Inzidenz während des gesamten Beobachtungszeitraums nach Polypektomiebefund	57
Abbildung 21	Kumulative Inzidenz während des gesamten Beobachtungszeitraums nach Polypenbefund	58
Abbildung 22	Kumulative Inzidenz während des gesamten Beobachtungszeitraums nach Anzahl der Polypen	58
Abbildung 23	Kumulative Inzidenz für den gesamten Beobachtungszeitraum nach Polypendurchmesser	59
Abbildung 24	Gesamtüberleben der Koloskopie Teilnehmer mit KRK-Diagnose (nach Geschlechtern getrennt)	61
Abbildung 25	Überleben der Subgruppen KRK mit Diagnosezeitpunkt während/nach der Koloskopie	61
Abbildung 26	Amsterdam- und Bethesda-Kriterien nach aktueller S3-Leitlinie (2)	71

5.5 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Deskription des Studienkollektivs	35
Tabelle 2	Charakteristika aller Tumorpatienten, Gesamt und in Subgruppen nach Männern und Frauen getrennt (Stand 2019)	38
Tabelle 3	Verteilung der Tumordiagnosen mit Diagnosezeitpunkt vor der Koloskopie (Stand 2019)	41
Tabelle 4	Verteilung der Tumordiagnosen mit Diagnosezeitpunkt während der Koloskopie, Gesamt und in Subgruppen nach Männern und Frauen getrennt	42
Tabelle 5	Verteilung der Tumordiagnosen nach der Koloskopie, Gesamt und in Subgruppen nach Männern und Frauen getrennt	43
Tabelle 6	Charakteristika des Tumorgeschehens VOR, WÄHREND und NACH der Koloskopie	45
Tabelle 7	Koloskopiebefund innerhalb des Studienkollektivs	48
Tabelle 8	Vergleich Studienkohorte und KRK-Fälle (Stand 2020)	50
Tabelle 9	Vergleich KRK-Fälle nach Diagnosezeitpunkt während und nach Koloskopie	54
Tabelle 10	Berechnung nach Fine-Gray-Model	60

6 Literaturverzeichnis

1. Holmer C, Kreis ME. Darmkrebs — das Neueste in Diagnostik und Therapie. Im Focus Onkologie. 2018;21(5):59-67.
2. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 01.06.2020].
3. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018;68(6):394-424.
5. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert Koch-Institut; 2016.
6. Brenner H, Schrotz-King P, Holleczeck B, Katalinic A, Hoffmeister M. Rückgang der Inzidenz und Mortalität von Darmkrebs in Deutschland. Dtsch Arztebl Int. 2016;113:101-6.
7. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. The Lancet. 2014;383(9927):1490-502.
8. Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, et al. Survival from colorectal cancer in Germany in the early 21st century. British journal of cancer. 2012;106(11):1875-80.
9. Douaiher J, Ravipati A, Grams B, Chowdhury S, Alatisse O, Are C. Colorectal cancer—global burden, trends, and geographical variations. Journal of surgical oncology. 2017;115(5):619-30.
10. Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, Ciccolallo L, de Vries E, Izarzugaza I, et al. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EURO CARE-4 data. Eur J Cancer. 2009;45(6):1017-27.
11. Reinacher-Schick A, Höffken N, Flott-Rahmel B, Tannapfel A. Geschlechtsspezifische Unterschiede beim Management des kolorektalen Karzinoms. Der Gastroenterologe. 2019;14(2):116-25.
12. White A, Ironmonger L, Steele RJC, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. BMC cancer. 2018;18(1):906.
13. Hendifar A, Yang D, Lenz F, Lurje G, Pohl A, Lenz C, et al. Gender disparities in metastatic colorectal cancer survival. Clin Cancer Res. 2009;15(20):6391-7.
14. Pox CP. Kolorektales Karzinom. Onkologie up2date. 2019;1(01):43-57.
15. Tumorregister München. Überleben ICD-10 C18-C20: Darmtumor [Internet]. 2021 [aktualisiert 03.01.2022]. Abrufbar von: <https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC1820G-ICD-10-C18-C20-Darmtumor-Survival.pdf>.
16. Aretz S, Steinke-Lange V, Rädle J. Hereditäre Darmkrebssyndrome: Management und Surveillance-Strategien. Der Gastroenterologe. 2020.
17. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. The New England journal of medicine. 1992;326(10):658-62.
18. Otchy DP, Ransohoff DF, Wolff BG, Weaver A, Ilstrup D, Carlson H, et al. Metachronous colon cancer in persons who have had a large adenomatous polyp. Am J Gastroenterol. 1996;91(3):448-54.

19. van Stolk RU, Beck GJ, Baron JA, Haile R, Summers R. Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. The Polyp Prevention Study Group. *Gastroenterology*. 1998;115(1):13-8.
20. Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki LA, Beck GJ. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2000;51(4 Pt 1):433-7.
21. van Heijningen EM, Lansdorp-Vogelaar I, Kuipers EJ, Dekker E, Lesterhuis W, Ter Borg F, et al. Features of adenoma and colonoscopy associated with recurrent colorectal neoplasia based on a large community-based study. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1410-8.
22. Bertario L, Russo A, Sala P, Pizzetti P, Ballardini G, Andreola S, et al. Predictors of metachronous colorectal neoplasms in sporadic adenoma patients. *Int J Cancer*. 2003;105(1):82-7.
23. Nusko G, Hahn EG, Mansmann U. Characteristics of metachronous colorectal adenomas found during long-term follow-up: analysis of four subsequent generations of adenoma recurrence. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(6):736-44.
24. Büttner R, Friedrichs N. Erblicher Darmkrebs bei Lynch-/HNPCC-Syndrom in Deutschland. *Der Pathologe*. 2019;40(6):584-91.
25. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15065.
26. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223-62; quiz 63.
27. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1030-8.
28. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline *Z Gastroenterol*. 2020;58(12):e241-e326.
29. Lutgens MW, Vleggaar FP, Schipper ME, Stokkers PC, van der Woude CJ, Hommes DW, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008;57(9):1246-51.
30. von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The Risk of Cancer in Patients with Crohn's Disease. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2007;50(6):839-55.
31. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759-67.
32. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020;158(2):291-302.
33. Baretton GB, Aust DE. Neues von der Adenom-Karzinom-Sequenz. *Endoskopie heute*. 2011;24(03):164-70.
34. Munding J, Tannapfel A. Differenzierte Bewertung der Adenom-Karzinom-Sequenz beim kolorektalen Karzinom. *Der Gastroenterologe*. 2013;8(6):495-503.
35. Strum WB. Colorectal Adenomas. *The New England journal of medicine*. 2016;374(11):1065-75.
36. Alwers E, Bläker H, Walter V, Jansen L, Kloor M, Arnold A, et al. External validation of molecular subtype classifications of colorectal cancer based on microsatellite instability, CIMP, BRAF and KRAS. *BMC cancer*. 2019;19(1):681.
37. Zylka-Menhorn V. Mikrosatelliteninstabilität im Tumorgewebe: Direkter Nachweis mittels Bildverarbeitung. *Dtsch Arztebl International*. 2019;116(35-36):-26-.
38. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev*. 2010;11(1):19-30.

39. Krämer HU, Schöttker B, Raum E, Brenner H. Type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer: meta-analysis on sex-specific differences. *Eur J Cancer*. 2012;48(9):1269-82.
40. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467-80.
41. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet*. 2005;365(9454):153-65.
42. Shaukat A, Dostal A, Menk J, Church TR. BMI Is a Risk Factor for Colorectal Cancer Mortality. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2511-7.
43. Pan P, Yu J, Wang LS. Colon Cancer: What We Eat. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018;27(2):243-67.
44. Esteva M, Leiva A, Ramos M, Pita-Fernández S, González-Luján L, Casamitjana M, et al. Factors related with symptom duration until diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer. *BMC cancer*. 2013;13:87.
45. Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R, Gozzo P, Indinnimeo M, Valabrega S, et al. Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. *Acta Chir Scand*. 1990;156(2):163-6.
46. Chen HS, Sheen-Chen SM. Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(8):1093-9.
47. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(1):57-64.
48. Siegmund-Schultze N. Kolorektale Karzinome: Die Lage des Primarius zählt. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(5):-20-.
49. Lech G, Słotwiński R, Słodkowski M, Krasnodebski IW. Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(5):1745-55.
50. Wittekind C, Control UfIC. TNM - Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017. XXI, 313 Seiten p.
51. Spezielle Auswertungen C18-C20: Kolorektales Karzinom Tumorregisterzentrum München; 2019 [Available from: https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/spec/spec_C1820_02_20190624_krank.pdf].
52. Liang Y, Li G, Chen P, Yu J. Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials on recurrence. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34(11):1217-24.
53. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Wilhelmsen M, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR, et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):161-8.
54. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, Gollins S, Maw A, Myint AS, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):174-83.
55. Hense H-W. Entwicklung der Krebsfrüherkennung in Deutschland. *Forum*. 2019;34(6):546-52.
56. Dreher C, Bickelhaupt S. Früherkennung und Screening für die onkologische Prävention. *Der Onkologe*. 2020;26(1):4-13.
57. Übersetzung "Screening" englisch-deutsch [Available from: <https://dict.leo.org/englisch-deutsch/screening>].
58. Chronic Illness in the United States, Volume I, Prevention of Chronic Illness: Harvard University Press; 2013.

59. Becker N. Epidemiologie bösartiger Neubildungen. In: Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V, editors. Praxis der Viszeralchirurgie: Onkologische Chirurgie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 35-48.
60. Spix C, Blettner M. Screening: part 19 of a series on evaluation of scientific publications. Dtsch Arztebl Int. 2012;109(21):385-90.
61. Pinsky PF. Principles of Cancer Screening. Surg Clin North Am. 2015;95(5):953-66.
62. Wilson JMG, Jungner G, Organization WH. Principles and practice of screening for disease. 1968.
63. Koch K, Lange S. Krebsfrüherkennung und Risiko der Überdiagnose. Forum. 2019;34(4):346-52.
64. Altenhofen L, Hagen B, Kretschmann J, El Mahi C. Projekt wissenschaftliche Begleitung von Früherkennungs-Koloskopien in Deutschland Berichtszeitraum 2008–6. Jahresbericht Berlin: ZfdkVidB Deutschland. 2010;19.
65. Gates TJ. Screening for cancer: evaluating the evidence. Am Fam Physician. 2001;63(3):513-22.
66. Duffy SW, Nagtegaal ID, Wallis M, Cafferty FH, Houssami N, Warwick J, et al. Correcting for Lead Time and Length Bias in Estimating the Effect of Screen Detection on Cancer Survival. American Journal of Epidemiology. 2008;168(1):98-104.
67. Haug U. Aktueller Stand der Evidenz und Entwicklung der Darmkrebsfrüherkennung in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2018;61(12):1513-6.
68. Pox C, Schilling D. Darmkrebsprävention: Effekte der bisherigen Methoden und Perspektiven für die Zukunft. Der Gastroenterologe. 2020.
69. Whitlock EP, Lin J, Liles E, Beil T, Fu R, O'Connor E, et al. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. Screening for Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008.
70. Weckmann G, Chenot J-F. Beratung zum Darmkrebscreening in der Hausarztpraxis. 2013.
71. MEKLIN J, SYRJÄNEN K, ESKELINEN M. Fecal Occult Blood Tests in Colorectal Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis of Traditional and New-generation Fecal Immunochemical Tests. Anticancer Research. 2020;40(7):3591-604.
72. Konrad G, Katz A. Are medication restrictions before FOBT necessary?: practical advice based on a systematic review of the literature. Can Fam Physician. 2012;58(9):939-48.
73. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. Cochrane Database Syst Rev. 2007;2007(1):Cd001216.
74. Brenner H, Gies A. Immunologische Stuhlbluttests – welche Verbesserungen gegenüber dem guajakbasierten Test? best practice onkologie. 2019;14(5):190-4.
75. Zhu MM, Xu XT, Nie F, Tong JL, Xiao SD, Ran ZH. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-analysis. J Dig Dis. 2010;11(3):148-60.
76. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;160(3):171.
77. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. Gut. 2010;59(1):62-8.
78. Naumann M, Schaum B, Oremek GM, Hanisch E, Rösch W, Mössner J, et al. [Faecal pyruvate kinase type M2--a valid screening parameter for colorectal cancer? Preliminary results from a multicenter comparative study]. Dtsch Med Wochenschr. 2004;129(34-35):1806-7.

79. Keeling AN, Slattery MM, Leong S, McCarthy E, Susanto M, Lee MJ, et al. Limited-preparation CT colonography in frail elderly patients: a feasibility study. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194(5):1279-87.
80. Gross M, Holinski-Feder E. Darmkrebs: Vorsorge und Früherkennung neu geregelt. *MMW - Fortschritte der Medizin.* 2019;161(7):43-8.
81. Obaro AE, Burling DN, Plumb AA. Colon cancer screening with CT colonography: logistics, cost-effectiveness, efficiency and progress. *Br J Radiol.* 2018;91(1090):20180307.
82. van der Meulen MP, Lansdorp-Vogelaar I, Goede SL, Kuipers EJ, Dekker E, Stoker J, et al. Colorectal Cancer: Cost-effectiveness of Colonoscopy versus CT Colonography Screening with Participation Rates and Costs. *Radiology.* 2018;287(3):901-11.
83. González-Suárez B, Pagés M, Araujo IK, Romero C, Rodríguez de Miguel C, Ayuso JR, et al. Colon capsule endoscopy versus CT colonography in FIT-positive colorectal cancer screening subjects: a prospective randomised trial-the VICOCA study. *BMC Med.* 2020;18(1):255.
84. Ell C, Rabenstein T. Reale und virtuelle Koloskopie. *Der Internist.* 2003;44(3):294-301.
85. A. Riphaus TW, J Hausmann, B. Weber, S. von Delius,, M. Jung, P. Tonner, J. Arnold,, A. Behrens UB, H. Bitter , D. Domagk,, S. In der Smitten BK, A. Meining,, A. Schaible DS, H. Seifert, F. Wappler, I. Kopp. Update S3-Leitlinie „Sedierung in der gastrointestinalen Endoskopie“ 2014. 15.05.2015;AWMF-Register-Nr. 021/014.
86. Clark BT, Rustagi T, Laine L. What level of bowel prep quality requires early repeat colonoscopy: systematic review and meta-analysis of the impact of preparation quality on adenoma detection rate. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1714-23; quiz 24.
87. Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, Faiss S, Hüttl P, Smitten Sld, et al. S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, AWMF Register Nr. 021–022. *Z Gastroenterol.* 2015;53(12):E1-E227.
88. Corley DA, Jensen CD, Marks AR, Zhao WK, Lee JK, Doubeni CA, et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *The New England journal of medicine.* 2014;370(14):1298-306.
89. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology.* 1997;112(1):24-8.
90. Fisher DA, Maple JT, Ben-Menachem T, Cash BD, Decker GA, Early DS, et al. Complications of colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(4):745-52.
91. Bensen S, Mott LA, Dain B, Rothstein R, Baron J. The colonoscopic miss rate and true one-year recurrence of colorectal neoplastic polyps. *Polyp Prevention Study Group. Am J Gastroenterol.* 1999;94(1):194-9.
92. Wang L, Mannalithara A, Singh G, Ladabaum U. Low Rates of Gastrointestinal and Non-Gastrointestinal Complications for Screening or Surveillance Colonoscopies in a Population-Based Study. *Gastroenterology.* 2018;154(3):540-55.e8.
93. Ko CW, Riffle S, Shapiro JA, Saunders MD, Lee SD, Tung BY, et al. Incidence of minor complications and time lost from normal activities after screening or surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2007;65(4):648-56.
94. de'Angelis N, Di Saverio S, Chiara O, Sartelli M, Martínez-Pérez A, Patrizi F, et al. 2017 WSES guidelines for the management of iatrogenic colonoscopy perforation. *World J Emerg Surg.* 2018;13:5.
95. Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists. *Gastrointest Endosc.* 2001;53(6):620-7.

96. Kim SY, Kim HS, Park HJ. Adverse events related to colonoscopy: Global trends and future challenges. *World journal of gastroenterology*. 2019;25(2):190-204.
97. Warren JL, Klabunde CN, Mariotto AB, Meekins A, Topor M, Brown ML, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med*. 2009;150(12):849-57, w152.
98. Hirasawa K, Sato C, Makazu M, Kaneko H, Kobayashi R, Kokawa A, et al. Coagulation syndrome: Delayed perforation after colorectal endoscopic treatments. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(12):1055-61.
99. Lin JN, Wang CB, Yang CH, Lai CH, Lin HH. Risk of infection following colonoscopy and sigmoidoscopy in symptomatic patients. *Endoscopy*. 2017;49(8):754-64.
100. Banerjee S, Shen B, Baron TH, Nelson DB, Anderson MA, Cash BD, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(6):791-8.
101. Ko CW, Dominitz JA. Complications of colonoscopy: magnitude and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2010;20(4):659-71.
102. Benazzato L, Zorzi M, Antonelli G, Guzzinati S, Hassan C, Fantin A. Colonoscopy-related adverse events and mortality in an Italian organized colorectal cancer screening program. *Endoscopy*. 2021;53(5):501-8.
103. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Bmj*. 2014;348:g2467.
104. Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, Kralj-Hans I, MacRae E, Shah U, et al. Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10076):1299-311.
105. Newcomb PA, Storer BE, Morimoto LM, Templeton A, Potter JD. Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(8):622-5.
106. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *The New England journal of medicine*. 2005;352(20):2061-8.
107. Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *The New England journal of medicine*. 2009;361(12):1179-87.
108. Brenner H, Altenhofen L, Kretschmann J, Rösch T, Pox C, Stock C, et al. Trends in Adenoma Detection Rates During the First 10 Years of the German Screening Colonoscopy Program. *Gastroenterology*. 2015;149(2):356-66.e1.
109. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *The New England journal of medicine*. 1993;329(27):1977-81.
110. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Telemark Polyp Study I. Scand J Gastroenterol*. 1999;34(4):414-20.
111. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;362(19):1795-803.
112. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *The New England journal of medicine*. 2012;366(8):687-96.

113. Halfter K, Bauerfeind L, Schlesinger-Raab A, Schmidt M, Schubert-Fritschle G, Hölzel D, et al. Colonoscopy and polypectomy: beside age, size of polyps main factor for long-term risk of colorectal cancer in a screening population. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021.
114. Schwartz FW. Ab 1. April 1975: Neue Krebsfrüherkennungs- Richtlinien. *Dtsch Arztebl International*. 1975;72(11):722-6.
115. Brenner H. Vorsorgekoloskopie – ein Erfolgsmodell in Deutschland. In: Schilling D, F. Riemann J, editors. *Prävention gastroenterologischer Tumorerkrankungen: Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2020. p. 141-8.
116. (Hrsg.) ZfdkViD. Jahresbericht 2019 Früherkennungskolonoskopien in Deutschland 2020 [Available from: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2020/07/Fr%C3%BCherkennungskolonoskopie_Jahresbericht_2019_Untersuchungen.pdf].
117. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Jens Kretschmann CEM, Fritz Lichtner, Dr. Bernd Hagen). Früherkennungskolonoskopie Jahresbericht 2018 2020 [Available from: https://www.zi.de/fileadmin/pdf/Koloskopie_Jahresbericht_2018.pdf].
118. Starker A, Buttmann-Schweiger N, Krause L, Barnes B, Kraywinkel K, Holmberg C. Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in Deutschland: Angebot und Inanspruchnahme. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2018;61(12):1491-9.
119. Bayerisches Krebsregistergesetz (BayKRegG) vom 7. März 2017 (GVBl. S. 26, BayRS 2126-12-G).
120. Allgemeine Informationen [Available from: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/basis-informationen-krebs-allgemeine-informationen/krebsregister.html>].
121. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2009 Teil I Nr. 53 azBaA. Bundeskrebsregistergesetz Artikel 5 [Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/ZfKD/gesetzl_grundlagen/bkrg.pdf?__blob=publicationFile].
122. Hundsdörfer G. Epidemiologische Krebsregister in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2014;57(1):7-12.
123. Haier J. Das neue Krebsregistergesetz. *Der Onkologe*. 2017;23(4):288-94.
124. Richter EA. Krebsregistrierung in Deutschland: Jedes Bundesland hat sein eigenes Gesetz. *Dtsch Arztebl International*. 2000;97(19):1286-90.
125. Zentrum für Krebsregisterdaten. Vollzähligkeitsschätzung [Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Vollzaehligkeitsschaetzung/vollzaehligkeitsschaetzung_node.html].
126. Prognos AG. Stand der klinischen Krebsregistrierung. Ergebnisse der Überprüfung der Förderkriterien zum 31.12.2017. 2018.
127. [Available from: https://www.krebsregister-bayern.de/organisation_d.html].
128. Tumorregister München. Aufgaben und Struktur [Available from: <https://www.tumorregister-muenchen.de/tasks.php>].
129. Tumorregister München. Einzugsgebiet [Available from: <https://www.tumorregister-muenchen.de/area.php>].
130. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut*. 2019;68(10):1820-6.
131. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, et al. Cancer incidence in five continents. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2017;11.

132. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The statistical analysis of failure time data: John Wiley & Sons; 2011.
133. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American statistical association*. 1999;94(446):496-509.
134. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017.
135. Gancayco J, Soulos PR, Khiani V, Cramer LD, Ross JS, Genao I, et al. Age-based and sex-based disparities in screening colonoscopy use among medicare beneficiaries. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(7):630-6.
136. Subramanian S, Amonkar MM, Hunt TL. Use of colonoscopy for colorectal cancer screening: evidence from the 2000 National Health Interview Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(2):409-16.
137. Yager SS, Chen L, Cheung WY. Sex-based Disparities in Colorectal Cancer Screening. *American Journal of Clinical Oncology*. 2014;37(6):555-60.
138. Adlard JW, Hume MJ. Cancer knowledge of the general public in the United Kingdom: survey in a primary care setting and review of the literature. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15(4):174-80.
139. McQueen A, Vernon SW, Meissner HI, Rakowski W. Risk perceptions and worry about cancer: does gender make a difference? *J Health Commun*. 2008;13(1):56-79.
140. Faltermaier T. Geschlechtsspezifische Dimensionen im Gesundheitsverständnis und Gesundheitsverhalten. In: Badura B, Schröder H, Vetter C, editors. *Fehlzeiten-Report 2007: Arbeit, Geschlecht und Gesundheit Zahlen, Daten, Analysen aus allen Branchen der Wirtschaft*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2008. p. 35-45.
141. Starker A, Kraywinkel K, Kuhnert R. Früherkennung von Brustkrebs: Inanspruchnahme der Mammografie in Deutschland. 2017.
142. Starker A, Saß A-C. Inanspruchnahme von Krebsfrüherkennungsuntersuchungen. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):858-67.
143. Pardey N, Kreis K, Schmidt T, Stahmeyer JT, Krauth C, Zeidler J. Determinants of colorectal cancer screening in Germany: a claims data analysis. *Z Gastroenterol*. 2021;59(7):644-56.
144. Starker A, Prütz F, Jordan S. Intention for Screening Colonoscopy among Previous Non-Participants: Results of a Representative Cross-Sectional Study in Germany. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(8):4160.
145. Cooper GS, Chak A, Koroukian S. The polyp detection rate of colonoscopy: A national study of Medicare beneficiaries. *The American Journal of Medicine*. 2005;118(12):1413.e11-.e14.
146. Sastre Lozano VM, Morán Sánchez S, García Solano J, Conesa Zamora P, Ruiz Merino G. Relationship between the polyp detection rate and the post-colonoscopy colorectal cancer rate. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(8):598-602.
147. Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, Theilmeyer A, Von Stillfried D, Schmiegel W. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1460-7.e2.
148. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Incidence of colorectal adenomas: birth cohort analysis among 4.3 million participants of screening colonoscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(9):1920-7.
149. Leiter U, Keim U, Eigentler T, Katalinic A, Holleczek B, Martus P, et al. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(9):1860-7.

150. Pan J, Xin L, Ma YF, Hu LH, Li ZS. Colonoscopy Reduces Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Patients With Non-Malignant Findings: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(3):355-65.
151. Lee JK, Jensen CD, Levin TR, Doubeni CA, Zauber AG, Chubak J, et al. Long-term Risk of Colorectal Cancer and Related Death After Adenoma Removal in a Large, Community-based Population. *Gastroenterology*. 2020;158(4):884-94.e5.
152. Click B, Pinsky PF, Hickey T, Doroudi M, Schoen RE. Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence. *JAMA*. 2018;319(19):2021-31.
153. He X, Hang D, Wu K, Naylor J, Drew DA, Giovannucci EL, et al. Long-term Risk of Colorectal Cancer After Removal of Conventional Adenomas and Serrated Polyps. *Gastroenterology*. 2019.
154. Pickhardt PJ, Pooler BD, Kim DH, Hassan C, Matkowskyj KA, Halberg RB. The Natural History of Colorectal Polyps: Overview of Predictive Static and Dynamic Features. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(3):515-36.
155. Parsa N, Ponugoti P, Broadley H, Garcia J, Rex DK. Risk of cancer in 10 - 19 mm endoscopically detected colorectal lesions. *Endoscopy*. 2019;51(5):452-7.
156. Zessner-Spitzenberg J, Waldmann E, Jiricka L, Szymanska A, Asaturi A, Rockenbauer LM, et al. Size and multiplicity are risk factors for the recurrence of high-risk adenomas in a colorectal cancer screening cohort. *Z Gastroenterol*. 2021;59(08):A 306.
157. Gimeno García AZ. Factors influencing colorectal cancer screening participation. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:483417.
158. Ren J, Kirkness CS, Kim M, Asche CV, Puli S. Long-term risk of colorectal cancer by gender after positive colonoscopy: population-based cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(8):1367-74.
159. Helsing LM, Vandvik PO, Jodal HC, Agoritsas T, Lytvyn L, Anderson JC, et al. Colorectal cancer screening with faecal immunochemical testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a clinical practice guideline. *Bmj*. 2019;367:l5515.
160. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol*. 2019;13(2):109-31.
161. Austin H, Henley SJ, King J, Richardson LC, Ehemann C. Changes in colorectal cancer incidence rates in young and older adults in the United States: what does it tell us about screening. *Cancer Causes Control*. 2014;25(2):191-201.
162. Crosbie AB, Roche LM, Johnson LM, Pawlish KS, Paddock LE, Stroup AM. Trends in colorectal cancer incidence among younger adults-Disparities by age, sex, race, ethnicity, and subsite. *Cancer Med*. 2018;7(8):4077-86.
163. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):250-81.
164. Murphy CC. Colorectal Cancer in the Young: Does Screening Make Sense? *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(7):28.
165. Ladabaum U, Dominitz JA, Kahi C, Schoen RE. Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology*. 2020;158(2):418-32.
166. Ali Khan U, Fallah M, Sundquist K, Sundquist J, Brenner H, Kharazmi E. Risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: A Swedish nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(11):e1003431.
167. Heisser T, Weigl K, Hoffmeister M, Brenner H. Age-specific sequence of colorectal cancer screening options in Germany: A model-based critical evaluation. *PLoS Med*. 2020;17(7):e1003194.

168. Haug U, Grobbee EJ, Lansdorp-Vogelaar I, Spaander MCW, Kuipers EJ. Immunochemical faecal occult blood testing to screen for colorectal cancer: can the screening interval be extended? *Gut*. 2017;66(7):1262-7.
169. Singh H, Turner D, Xue L, Targownik LE, Bernstein CN. Risk of developing colorectal cancer following a negative colonoscopy examination: evidence for a 10-year interval between colonoscopies. *Jama*. 2006;295(20):2366-73.
170. Jover R, Bretthauer M, Dekker E, Holme Ø, Kaminski MF, Løberg M, et al. Rationale and design of the European Polyp Surveillance (EPoS) trials. *Endoscopy*. 2016;48(6):571-8.
171. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(2):89-95.
172. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2009;150(1):1-8.
173. Gupta S, Balasubramanian BA, Fu T, Genta RM, Rockey DC, Lash R. Polyps with advanced neoplasia are smaller in the right than in the left colon: implications for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(12):1395-401.e2.
174. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TM, Pappas L, Boucher K, Provenzale D, et al. Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: a population-based study. *Gastroenterology*. 2014;146(4):950-60.
175. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, et al. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology*. 2013;144(1):74-80.e1.
176. Erichsen R, Baron JA, Stoffel EM, Laurberg S, Sandler RS, Sørensen HT. Characteristics and survival of interval and sporadic colorectal cancer patients: a nationwide population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(8):1332-40.
177. Ertem FU, Ladabaum U, Mehrotra A, Tehranian S, Shi Z, Saul M, et al. Incidence of interval colorectal cancer attributable to an endoscopist in clinical practice. *Gastrointest Endosc*. 2018;88(4):705-11.e1.
178. Facciorusso A, Ferrusquía J, Muscatiello N. Lead time bias in estimating survival outcomes. *Gut*. 2016;65(3):538-9.
179. Pinsky P, Miller A, Kramer B, Church T, Reding D, Prorok P, et al. Evidence of a Healthy Volunteer Effect in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *American Journal of Epidemiology*. 2007;165(8):874-81.
180. Timmermann B, Kerick M, Roehr C, Fischer A, Isau M, Boerno ST, et al. Somatic mutation profiles of MSI and MSS colorectal cancer identified by whole exome next generation sequencing and bioinformatics analysis. *PLoS One*. 2010;5(12):e15661.
181. Sinicrope FA. Lynch Syndrome-Associated Colorectal Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(8):764-73.
182. Jass JR, Baker K, Zlobec I, Higuchi T, Barker M, Buchanan D, et al. Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a 'fusion' pathway to colorectal cancer. *Histopathology*. 2006;49(2):121-31.
183. Harken AH, Moore EE. *Abernathy's Surgical Secrets E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2017.
184. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *The New England journal of medicine*. 2000;343(3):162-8.

185. Amano T, Nishida T, Shimakoshi H, Shimoda A, Osugi N, Sugimoto A, et al. Number of polyps detected is a useful indicator of quality of clinical colonoscopy. *Endosc Int Open*. 2018;6(7):E878-e84.
186. Lee J, Seo JW, Sim HC, Choi JH, Heo NY, Park J, et al. Predictors of High-Risk Adenoma Occurrence at Surveillance Colonoscopy in Patients Who Undergo Colorectal Adenoma Removal. *Dig Dis*. 2018;36(5):354-61.
187. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(12):713-32.

7 Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bei meiner Doktormutter **Prof. Dr. med. Jutta Engel** für die Betreuung während der Arbeit an der Promotion bedanken, sowie für die Zuversicht und das Vertrauen, das mir entgegengebracht wurde. Leider konnte sie die Disputation und die endgültige Fertigstellung nicht mehr miterleben. Ihr Engagement und ihre Leidenschaft für die epidemiologische Krebsforschung haben mich sehr beeindruckt und für die wissenschaftliche Arbeit geprägt.

Für die wundervolle Betreuung und die unzähligen Emails, Gespräche und aufmunternden Worte gilt mein besonderer Dank **Dr. rer. biol. hum. Dipl. biol. Kathrin Halfter** und ebenso **Dr. rer. biol. hum. Gabriele Schubert-Fritschle** für die Betreuung zu Beginn der Promotion. Eine bessere Betreuung hätte ich mir nicht wünschen können.

Ebenso danke ich **allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Tumorregisterzentrums München** für die Unterstützung und Mithilfe, die Bereitschaft das Büro zu teilen und den ein oder anderen Ratschlag.

Besonderer Dank gebührt **meinen Eltern**, die immer hinter mir stehen, mich motivieren und in jeder Lebenslage unterstützen, nicht nur, aber auch durch ihre fachliche Expertise und den letzten orthographischen Feinschliff.

Außerdem möchte ich mich bei **meinen Freunden** bedanken, die auch ohne medizinischen Hintergrund immer an meiner Arbeit interessiert sind und mir oft weiterhelfen können, sei es mit Tipps und Tricks in Excel oder einfach mit einem offenen Ohr, wenn es mal nicht so läuft.

Abschließend möchte ich mich bei **meinem Freund Stefan** bedanken, der nicht nur während der Promotion, sondern schon seit der Schulzeit so liebevoll an meiner Seite steht. Ohne seine fortwährende Unterstützung, sei es durch eine schnelle Tastenkombination, einen prüfenden Blick, die unglaubliche kulinarische Versorgung und seine endlose Geduld wäre diese Promotion niemals entstanden oder fertig gestellt worden!

8 Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel **„Auswirkungen der Koloskopie und Polypektomie innerhalb eines Studienkollektivs“** selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, der 06.05.2023

Ort, Datum

Lea Bauerfeind

Unterschrift Doktorandin

9 Publikationsliste

- 1) Halfter K, **Bauerfeind L**, Schlesinger-Raab A, Schmidt M, Schubert-Fritschle G, Hölzel D, et al. Colonoscopy and polypectomy: beside age, size of polyps main factor for long-term risk of colorectal cancer in a screening population. J Cancer Res Clin Oncol. 2021.