

Aus der Klinik und Poliklinik für Gastroenterologie und Hepatologie am
Abdominalzentrum
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. T. Goeser

Polypen- und Adenomdetektionsraten je nach Lokalisation im Kolonrahmen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Nadine Mbaya
aus Bonn

promoviert am 14.09.2016

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1.Berichterstatte: Professor Dr. med. H.-M. Steffen

2.Berichterstatte: Professor Dr. med. J. W. U. Fries

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe, die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Professor Dr. med. H.-M. Steffen

Professor Dr. med. U. Töx

Dr. med. Ch. Schramm

Dr. rer. medic. J. Franklin

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln den, 15.01.2016

Nadine Mbaya

Konzept und Fragestellung: Gemeinsame Studienplanung mit Professor Dr. med. H.-M. Steffen und Dr. med. Ch. Schramm.

Literaturrecherche: Die ausführliche Literaturrecherche diente zur Erhebung des internationalen Stands der Wissenschaft. Hieraus ergab sich der Überblick über den Forschungsbedarf und die Konkretisierung der Fragestellung.

Datenerhebung: Die zugrunde liegenden Patientendaten (n=1603) wurden aus dem elektronischen Archiv der endoskopischen Befunde in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik Köln erhoben.

Statistische Auswertung: Die statistische Auswertung aller Daten wurde nach Überführung in eine Excel- bzw. SPSS-Datei mit Unterstützung von Dr. rer. medic. J. Franklin (Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universitätsklinik Köln -IMSIE- Direktor: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. W. Lehmacher) und Dr. med. Ch. Schramm mittels SPSS® Statistics 21.0.0 und Microsoft® Excel durchgeführt.

Erstellung des Manuskripts: Nach der Niederschrift der Ergebnisse wurde eine weitere ausführliche Literaturrecherche durchgeführt. Das in Englisch geschriebene Manuskript zur Publikation wurde von Dr. med. Ch. Schramm entworfen. Die Überarbeitung und Endfassung des Artikels erfolgte schließlich in Zusammenarbeit mit Herrn Professor Dr. med. H.-M. Steffen.

Danksagung

Ich danke Herrn Universitätsprofessor Dr. med. T. Goeser für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Tätigkeit in der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie der Uniklinik Köln.

Bei Herrn Professor Dr. med. U. Töx möchte ich mich für die Datenzusammenstellung in der Anfangsphase bedanken.

Ebenfalls möchte ich Herrn Dr. rer. medic. J. Franklin aus dem Institut für Medizinische Statistik, Information und Epidemiologie der Universität zu Köln (Institutsdirektor: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. W. Lehmacher) für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. H.-M. Steffen, durch dessen vielfältige Ideen und Anregungen die Dissertation wertvolle Bereicherungen erhalten hat.

Von ganzen Herzen danken möchte ich meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten, meinen Geschwistern (Sirine, Hanine und Firas), die immer an mich geglaubt haben, und den größten Dank schulde ich meinem lieben Mann Nizar.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Definition kolorektales Karzinom (KRK).....	1
1.2. Epidemiologie.....	1
1.3. Risikogruppen/-faktoren	1
1.3.1. Familiäres KRK.....	1
1.3.2. Hereditäres KRK.....	1
1.3.3. Weitere Risikofaktoren	2
1.4. Pathogenese	2
1.5. Prognose	3
1.6. Symptome/Krankheitsverlauf.....	3
1.7. Diagnostik.....	3
1.8. Therapie	4
1.9. Prävention	4
1.10. Vorsorge	4
1.10.1. Normalbevölkerung.....	4
1.10.2. Risikogruppen.....	4
1.11. Ziel der Arbeit	5
2. Originalpublikation	5
3. Diskussion	15
3.1. Zusammenfassung der Kernergebnisse.....	15
3.2. Studienübersicht/-vergleich	16
3.3. Methodenkritik	18
4. Zusammenfassung	18
5. Literaturverzeichnis	21
6. Anhang	26
6.1. Portfolio und zeitlicher Ablauf	26
7. Lebenslauf.....	28

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluoruracil
5-JÜR	5-Jahresüberlebensrate
ADR	Adenomdetektionsrate
adv. ADR	Detektionsrate fortgeschrittener Adenome
BMI	Body-Mass-Index
CA 19-9	Carbohydrate Antigen 19-9
CCSA-2	Colon Cancer Specific Antigen 2
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CIR	coecale Intubationsrate
CT	Computertomographie
CI	Confidence interval
DPR	Verhältnis zwischen Lokalisation im distalen/proximalen Colon
DRU	digitale rektale Untersuchung
EUS	endoskopische Sonographie
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HNPCC	hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom
IIR	ileale Intubationsrate
KRK	kolorektales Karzinom
LD	Lebensdekade
LITT	Laserinduzierte Thermotherapie
LJ	Lebensjahr
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	odds ratio
PDR	Polypendetektionsrate
RFA	Radiofrequenzablation
SIRT	selective interne Radiotherapie
TME	totale mesorektale Exzision
UICC	Union internationale contre le cancer

1. Einleitung

1.1. Definition kolorektales Karzinom (KRK)

Das KRK ist ein Sammelbegriff für das Kolon- und Rektumkarzinom. Gemäß der UICC befinden sich bösartige Tumore des Rektums vom aboralen Rand des Tumorgewebes 16 cm oder weniger bis zur Anokutanlinie. Die weiter proximal gelegenen Karzinome bis einschließlich der Ileozökalklappe werden als Kolonkarzinome definiert (14, 42, 45). Das Kolon- und Rektumkarzinom haben viele Gemeinsamkeiten in der Ätiologie und Histologie, unterscheiden sich allerdings in der Therapie.

1.2. Epidemiologie

Die GEKID fasst in ihrer Auswertung beide Formen zusammen. Im Jahre 2006 lag die Prävalenz in Deutschland bei 69 000, für das Jahr 2010 wurden 73 000 Erkrankungsfälle erwartet (23). Das KRK ist damit das zweithäufigste Karzinom bei Männern nach dem Bronchialkarzinom und bei Frauen nach dem Mammakarzinom (19).

1.3. Risikogruppen/-faktoren

1.3.1. Familiäres KRK

Hierbei handelt es sich um die KRK-Fälle, die innerhalb einer Familie beobachtet werden ohne das Auffinden einer genetischen Ursache. Diese machen ca. 20-30% der KRK-Fälle aus (24). Verwandte ersten Grades eines KRK-Patienten (Eltern, Geschwister, Kinder) haben ein 2- bis 3-faches erhöhtes Risiko. Bei Auftreten der Erkrankung vor dem 60. LJ, wenn mehr als ein Verwandter des 1. Grades betroffen ist, besteht eine Risikosteigerung um das 3- bis 4-fache (4, 25, 41, 43).

1.3.2. Hereditäres KRK

- **Hereditäres nicht-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC/Lynch Syndrom):** Das Risiko einer Entwicklung des HNPCC-assoziierten Karzinoms

bei HNPCC-Anlageträgern beträgt ca. 80-90%. Davon ist das KRK mit Abstand die häufigste Tumorentität. Es tritt im Mittel im 44. LJ auf, vor dem 25. LJ ist das KRK bei HNPCC eine Rarität (19).

- **Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP):** Patienten mit unbehandelter FAP entwickeln nahezu ausnahmslos ein KRK. Die klassische FAP ist mit dem Vorhandensein von über 100 kolorektalen Adenomen definiert. Die Bildung dieser Polypen beginnt erst in der 2. LD (15).

1.3.3. Weitere Risikofaktoren

- **Chronisch entzündliche Darmerkrankung:** Die Entwicklung eines KRK ist bei Colitis-ulcerosa-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Das Karzinomrisiko steigt mit der Krankheitsdauer und -ausdehnung an (27). Ebenfalls scheint der Dickdarmbefall bei Morbus Crohn Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung ein Risiko für das Auftreten des KRK zu sein (20).
- **Ernährung:** Eine Fehlernährung gilt als Risikofaktor für Darmkrebs. Insbesondere ballaststoffarme, fettreiche und fleischreiche Ernährung stellen ein erhöhtes Risiko für KRK dar (19).
- **Lebensstil:** Bewegungsmangel, Adipositas und Rauchen sind mit einer erhöhten Rate an Darmkrebserkrankungen verbunden (19).

1.4. Pathogenese

Meist entwickelt sich das KRK über benigne Vorstufen, die sog. Polypen/Adenome. Um die maligne Stufe zu erreichen, bedarf es einer Reihe von genetischen Veränderungen. Diese erworbenen Genmutationen in den Zellen der Darmschleimhaut machen 95% der entstandenen KRK-Fällen aus (32). Dabei handelt es sich um eine Aktivierung von Onkogenen und/oder Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen. Die Entwicklung bösartiger Tumore aus gutartigen Vorstufen nennt sich Adenom-Karzinom-Sequenz nach Fearon und Vogelstein (13). Diese Entwicklung ist von der Größe des Adenoms, vom histologischen Typ und Grad der Entdifferenzierung abhängig. Ist die Ausdehnung des Adenoms unter einem Zentimeter, ist die Entartungswahrscheinlichkeit gering. Bei der feingeweblichen/histologischen Untersuchung werden tubuläre, tubulovillöse und villöse Adenome, die das höchste Entartungsrisiko darstellen, unterschieden (19).

1.5. Prognose

Die 5-JÜR ist vom UICC-Stadium abhängig, welches wiederum durch die Infiltrationstiefe in die Darmwand, den Lymphknotenbefall, Fernmetastasen sowie den Differenzierungsgrad der Tumorzellen definiert wird. Im UICC-Stadium I kann die 5-JÜR bis zu 95% hoch sein. Dagegen beträgt sie im Stadium IV 5% (19).

1.6. Symptome/Krankheitsverlauf

KRK-Patienten weisen meist uncharakteristische Symptome auf. Hierbei zu nennen ist die Blutbeimischung zum Stuhl, Änderungen der Stuhlgewohnheiten, Schmerzen, Krämpfe, ungewollte Gewichtsabnahme, Leistungsminderung, chronische Blutungsanämie, Ileuserscheinungen und ggf. paraneoplastische Syndrome bis hin zu metastasierungsbedingten Symptomen (19).

1.7. Diagnostik

Nach einer ausführlichen Anamnese folgt die allgemeine körperliche Untersuchung einschließlich der DRU und der Hämooccult-Test. Besteht der Verdacht auf Darmtumore, wird eine Koloskopie, ggf. mit Biopsien durchgeführt. Ist die vollständige Durchführung einer Koloskopie nicht möglich, bietet sich die „virtuelle Kolonographie“ an. Diese wird sowohl mit spiral-CT als auch mit dem 3D-MRT durchgeführt (20, 33). Nach der klinischen bzw. bildgebenden Bestätigung der Verdachtsdiagnose folgt zur Bestimmung des Tumorstadiums die Staging-Untersuchung. Diese beinhaltet die Abdomensonographie zum Ausschluss von Lebermetastasen, die Röntgen-Thorax-Aufnahme zum Ausschluss von Lungenmetastasen und ggf. CT oder MRT vom Thorax, Abdomen, Becken und Gehirn. Bei begründetem Verdacht kann eine Skelettszintigraphie, Zystoskopie und gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden (35). Zur Verlaufskontrolle stehen die Tumormarker CEA und CA 19-9 zur Verfügung (19). Ein weiterer Marker, der CCSA-2, soll Tumore des Dick- und Enddarms im Frühstadium nachweisen können (44). Eine weitere Untersuchung ist die PET-CT, die bei der Primärdiagnostik des KRK keinen Stellenwert gezeigt hat (35). Beim Rektumkarzinom sind zusätzliche Untersuchungen bedeutsam, die Endosonographie zum lokalen Staging und die starre Rektoskopie zur genauen Bestimmung der Höhe des Tumorrandes (8, 37).

1.8. Therapie

Die Therapie des KRK's richtet sich nach dem Tumorstadium bzw. der Tumorlokalisation. Je nach Tumorstadium wird die chirurgische Therapie mit kurativer Zielsetzung (mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom) oder die palliative Chemotherapie angestrebt.

1.9. Prävention

Zur Primärprävention gehören die regelmäßige körperliche Aktivität, die Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Personen, der Verzicht auf Tabakrauchen und die Reduktion des Alkoholkonsums. Zu den Ernährungsempfehlungen zählen die tägliche Ballaststoffaufnahme (mindestens 30 g), Limitieren des Verzehrs von rotem/verarbeitetem Fleisch. Die Medikamenteneinnahme (COX-2 Hemmer, Statine und Acetylsalicylsäure) inklusive der Hormontherapie bei Frauen sollte nicht zur Primärprophylaxe eingesetzt werden (35).

Im Rahmen der Tertiärprävention haben bereits Kohortenstudien auf den Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität, erniedrigter Rezidivrate und verbessertem Überleben hingewiesen (28, 29, 30).

1.10. Vorsorge

1.10.1. Normalbevölkerung

Die Früherkennung sollte ab dem Alter von 50 Jahren begonnen werden. Die qualitätsgesicherte, höchst spezifische und sensitive Koloskopie für die Detektion von Karzinomen und Adenomen ist das Standardverfahren für die KRK-Vorsorge. Bei unauffälligem Befund wird die Koloskopie in 10 Jahren wiederholt. Auf die DRU im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen sollte nicht verzichtet werden (35).

1.10.2. Risikogruppen

Verwandte ersten Grades von KRK-betroffenen Patienten sollten eine komplette Koloskopie erhalten in einem Alter, das 10 Jahre vor dem ersten Auftreten des KRK

beim Indexpatienten oder spätestens vor dem 40. Bis zum 45. LJ. Diese Empfehlung basiert auf den deutschen Leitlinienempfehlungen (12).

Bei Risikogruppen unserer Arbeit war die retrospektive Analyse der Polypen- und Adenomhäufigkeit für das HNPCC ist eine genetische Beratung ab dem 18. LJ bis zum 25. LJ zu empfehlen (26, 34). Handelt es sich um HNPCC-erkrankte bzw. Risikoperson, ist in der Regel ab dem 25. LJ eine jährliche Koloskopie indiziert. Wenn die krankheitsverursachende Mutation ausgeschlossen werden konnte, gelten die allgemeinen KRK-Vorsorgemaßnahmen (35).

Da es sich bei der FAP um einen autosomal-dominanten Erbgang handelt, werden Verwandte eines FAP-Patienten als Mutationsträger in Betracht genommen. So sollte ab dem 10. LJ im Anschluss an eine humangenetische Beratung eine prädiktive genetische Diagnostik empfohlen werden (21, 22). Bei positiven Testergebnissen werden die Risikopersonen ab dem 10. LJ jährlich rekto-sigmoidoskopiert. Werden Adenome nachgewiesen, ist eine komplette Koloskopie jährlich bis zu einer Proktokolektomie indiziert (4).

1.11. Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit war die retrospektive Analyse der Polypen- und Adenomhäufigkeit und deren Verteilung im Kolonrahmen in Rahmen von Vorsorgekoloskopien eines großen Patientenkollektivs aus der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie am Universitätsklinikum Köln.

2. Originalpublikation

Auf den folgenden Seiten ist die Originalpublikation gedruckt. Der Artikel ist am 15 August 2015 in International Journal of Colorectal Disease erschienen

(Christoph Schramm, Nadine Mbaya, Jeremy Franklin, Muenevver Demir, Fabian Kuetting, Ulrich Toex, Tobias Goeser, Hans-Michael Steffen. *Patient- and procedure-related factors affecting proximal and distal detection rates for polyps and adenomas: results from 1603 screening colonoscopies*. Int J Colorectal Dis. 2015;30:1715-22. doi: 10.1007/s00384-015-2360-1. Epub 2015 Aug 15)

und ist unter folgender URL abrufbar

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00384-015-2360-1>

In dem Artikel werden neben der Einführung und der Diskussion die der Studie zugrunde liegenden Materialien und Methoden sowie die Ergebnisse präsentiert.

Patient- and procedure-related factors affecting proximal and distal detection rates for polyps and adenomas: results from 1603 screening colonoscopies

Christoph Schramm¹ · Nadine Mbaya¹ · Jeremy Franklin² · Muenevver Demir¹ · Fabian Kuetting¹ · Ulrich Toex¹ · Tobias Goeser¹ · Hans-Michael Steffen¹

Accepted: 2 August 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract

Background Screening colonoscopy is less effective in reducing the incidence of proximal compared to distal colorectal cancer, presumably because of missed adenomas and advanced lesions during endoscopy. Thus, effectiveness and success of colorectal cancer (CRC) screening programs depend decisively on the quality of the endoscopic procedures.

Methods A retrospective analysis of 1603 average risk screening colonoscopies to calculate and to identify determinants of separate detection rates for proximally and distally located polyps, adenomas, and advanced adenomas was performed.

Results 56.1 % of 1603 individuals included were men, and the mean age was 60.2±10.2 years. Distal detection rates were markedly higher compared to proximal detection rates for polyps (40.9 vs. 23.8 %), adenomas (21.3 vs. 16.2 %), and advanced adenomas (4.0 vs. 2.0 %). A gradual increase in detection rates with increasing age was found for proximal and distal localization. Gender difference was also seen for polyps and adenomas, but not for advanced adenomas. In multivariate analysis, age <65.0 years and female gender were independently associated with a lower separate polyp detection rate (PDR) and adenoma detection rate (ADR). The use of propofol was the only procedure-related variable significantly associated with higher polyp detection rate.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00384-015-2360-1) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Christoph Schramm
christoph.schramm@uk-koeln.de

¹ Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany

² Institute for Medical statistics, Informatics and Epidemiology, University of Cologne, Cologne, Germany

Conclusion Since age and gender affect detection rates of proximally and distally located polyps and adenomas, the requirement of a specific gender-related limit in total detection rates may be insufficient as a quality indicator for screening colonoscopies.

Keywords Cancer · Colonoscopy · Polyp

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is one of the most frequent cancer entities in Europe with a rising incidence of more than 400,000 newly diagnosed cases every year [1]. Most cases of CRC arise through malignant transformation of benign adenomas known as the adenoma-to-carcinoma-sequence [2]. Therefore, CRC is an ideal example for screening in asymptomatic populations, and as a consequence CRC screening programs have been implemented in many countries [3–6]. Colonoscopy is recommended as the method of choice by international guidelines because of its high sensitivity and specificity for the detection of even small, asymptomatic, or non-bleeding lesions, and the opportunity to remove lesions during the same session with only little risk for procedure-related complications [3, 5–7]. The positive effect of screening colonoscopies has recently been demonstrated by showing a reduction in CRC mortality of 58 % over a mean follow up of 15.8 years [8]. However, a significant number of adenomas and CRCs are missed during screening colonoscopy, thereby jeopardizing the ideal preventive effect [9, 10]. This especially applies to right-sided CRCs, as colonoscopy has been shown to be less effective in preventing CRCs in the proximal compared to the distal colon [11–15]. Thus, effectiveness of screening colonoscopies depends decisively on the quality of the endoscopic procedure. Polyp detection rate (PDR), adenoma detection rate (ADR), adenoma miss rate (AMR), cecum intubation rate (CIR), quality of bowel preparation, withdrawal time, correct indication, and

specialization as well as experience of the operating physician have been established as quality indicators for screening colonoscopy [16]. Therefore, it seems reasonable to evaluate the detection of polyps, adenomas, and advanced adenomas during screening colonoscopies separately for distal and proximal location within the colon. The aim of our study was to calculate and to identify determinants of proximal and distal detection rates for polyps, adenomas, and advanced adenomas, respectively.

Patients and methods

We screened our clinical database for all in- and out-patients who had a colonoscopy at the Department of Gastroenterology and Hepatology at the University Hospital of Cologne, Cologne, Germany, between 08/09/1998 and 08/09/2010, and identified all patients in whom screening for CRC was given as the indication for colonoscopy. Individuals with an increased risk for CRC (e.g., chronic inflammatory bowel disease, hereditary cancer syndromes), patients with proven polyps and/or adenomas who have been referred for polypectomy, and patients with a sigmoidoscopy only were excluded from this study. Written informed consent from the participants and a votum of the local ethics committee were not obtained. In accordance with German law, a votum of a local ethics committee is not required to conduct strictly retrospective studies (paragraph 15, sentence 1, North Rhine Medical Association's professional code of conduct from 14 November 1998 as amended on 19 November 2011). There is also no need to get written informed consent from the participants if the considered data was collected and analyzed retrospectively (paragraph 6, sentence 1, Health Data Protection Act of North Rhine-Westphalia).

The following information on patient-, operator-, and procedure-related variables was collected retrospectively: age and gender; operating endoscopist and hers or his colonoscopic experience; type of colonoscope (high definition (HD-) videocolonoscopy Olympus CF-H180AI vs. all others, e.g., Olympus CF-130i, CF-160i, CFQ-145I, CF-20HI, Pentax EC-3870FK2, EC-3840TFK) and drugs used during the procedure; number, location, size, macroscopic aspect, and histology of all polyps detected; presence of colon diverticula; location and size of detected CRCs; and most proximal location of advancement of the colonoscope. In case of several endoscopic procedures per patient, only the first screening colonoscopy was included. All patients were categorized into three age groups (<55.0 years, 55.0–64.9 years, and ≥65.0 years). Experience of the performing endoscopist was classified by the total number of colonoscopies for all indications during the study period (≥1000 colonoscopies, 301–999 colonoscopies, and ≤300 colonoscopies). Advanced adenomas were defined as adenomas ≥10 mm, with tubular-villous or villous histology and/or with high-grade dysplasia. We distinguished between a proximal (from the cecum to the transverse colon excluding the splenic flexure) and a distal

localization (from the splenic flexure to the rectum) of all detected lesions. PDR, ADR, and advanced adenoma detection rate (advADR) were defined as numbers of screening colonoscopies with at least one polyp, adenoma, and advanced adenoma, respectively, detected divided by the total number of screening colonoscopies. Detection rates were also calculated for proximal and distal localization, separately.

Statistical analysis was performed using SPSS statistics version 21 (IBM, Chicago, USA) and MS Excel (Microsoft, Richmond, USA). Descriptive sets of data were generated for all variables. Age was reported as mean±standard deviation (SD). Univariate analysis was performed using chi-squared test. Logistic regression was performed in order to analyze demographic and clinical factors associated with PDR, ADR, and advADR as dependent variables using age groups, gender, presence of colon diverticula, use of HD-videocolonoscopy, use of propofol and hyoscine N-butylbromide (Buscopan®), ileal and cecal intubation, and total number of colonoscopies performed by each physician as co-variables. Ordinal regression was used for analyzing the total number of polyps, adenomas, and advanced adenomas detected as dependent variables. *p* value <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 1603 patients with a first time screening colonoscopy could be included into the study. Patient, operator and procedure characteristics are shown in Table 1. Mean age

Table 1 Patient, operator, and procedure characteristics

Variables	Overall
Total number of colonoscopies	1603
Male individuals	900 (56.1)
Mean age±SD	60.2±10.2
<55.0 years	460 (28.7)
55.0–64.9 years	610 (38.1)
≥65.0 years	532 (33.2)
Colon diverticula	606 (37.8)
Experience of endoscopists ≥1000 colonoscopies	1189 (74.2)
301–999 colonoscopies	298 (18.6)
≤300 colonoscopies	116 (7.2)
Propofol sedation	1225/1465 (83.6) ^b
Other narcotics/analgetics ^a	240/1465 (16.4) ^b
Hyoscine N-butylbromide	288/1465 (18.0) ^b
Ileal intubation rate (%)	65.9
Cecal intubation rate (%)	96.2

Numbers presented as *n* (%) if not labeled otherwise

SD standard deviation

^a Midazolam, pentazocine, and/or pethidine

^b Used medication not known for 138 procedures

did not differ between men and women (60.3 ± 10.1 years vs. 60.1 ± 10.2 years). Eight hundred seventy-two adenomas (32.1 %) and 115 advanced adenomas (4.2 %) were detected among a total of 2715 lesions. The overall PDR, ADR, and advADR were 52.4, 31.7, and 6.0 %, respectively. Twenty-two CRCs (10 within the rectum, 6 within the sigmoid colon, 2 within the transverse colon, 1 within the right flexure, and 3 within the cecum) were identified in 14 men (1.6 %) and 8 women (1.1 %) with no significant gender difference ($p = 0.48$) and with a mean age at detection of 63.3 ± 10.1 years (63.9 ± 11.7 years in men and 62.1 ± 7.2 in women). The presence of colon diverticula was not different between men and women (39.1 vs. 36.1 %, $p = 0.22$). All procedures were carried out by gastroenterologists or visceral surgeons, and 88.9 % of all procedures were performed by 6 different gastroenterologists. A CIR of 96.2 % and an ileal intubation rate (IIR) of 65.9 % were achieved. Variables associated

with CIR and IIR in multivariate analysis are shown in the [supplementary material](#).

Univariate analysis of variables with possible effects on the overall detection rates showed a significant gender difference for PDR (57.4 vs. 45.9 %, $p < 0.05$) and ADR (36.0 vs. 26.2 %, $p < 0.05$), but not for advADR (6.0 and 6.0 %). PDR, ADR, and advADR increased significantly with increasing age from 44.6 to 59.4 % ($p < 0.05$), from 20.7 to 41.5 % ($p < 0.05$), and from 3.9 to 9.6 % ($p < 0.05$), respectively. Furthermore, the presence of colon diverticula and propofol sedation were significantly associated with PDR (57.1 vs. 49.5 %, $p < 0.05$, and 54.0 vs. 44.2 %, $p < 0.05$, respectively). No significant effects on PDR, ADR, and advADR were found for CIR, IIR, the quality of the colonoscope used, the application of hyoscine N-butybromide, and the experience of the performing physician. In multivariate analysis (Table 2), an independent association of PDR,

Table 2 Multivariate analysis of variables influencing PDR, ADR, and advADR

Variables	PDR			ADR			advADR		
	OR	[95 % CI]	<i>p</i>	OR	[95 % CI]	<i>p</i>	OR	[95 % CI]	<i>p</i>
Age									
≥65.0 years	Reference			Reference			Reference		
55.0–64.9 years	0.76	[0.59, 0.98]	<0.05	0.65	[0.50, 0.84]	<0.05	0.39	[0.23, 0.65]	<0.05
<55.0 years	0.56	[0.42, 0.74]	<0.05	0.34	[0.25, 0.46]	<0.05	0.29	[0.15, 0.54]	<0.05
Sex									
Men	Reference			Reference			Reference		
Women	0.60	0.48, 0.74]	<0.05	0.60	[0.47, 0.75]	<0.05	1.08	[0.70, 1.69]	0.73
Colon diverticula									
No	Reference			Reference			Reference		
Yes	1.26	[1.01, 1.58]	<0.05	1.05	[0.82, 1.33]	0.71	0.68	[0.42, 1.10]	0.12
Quality of colonoscope									
Non-HD	Reference			Reference			Reference		
HD	1.06	[0.72, 1.56]	0.77	1.09	[0.73, 1.65]	0.68	0.96	[0.40, 2.31]	0.92
Hyoscine N-butybromide									
No	Reference			Reference			Reference		
Yes	0.97	[0.72, 1.31]	0.85	1.14	[0.83, 1.57]	0.41	1.13	[0.63, 2.05]	0.68
Propofol sedation									
No	Reference			Reference			Reference		
Yes	1.37	[0.98, 1.91]	0.07	1.07	[0.75, 1.54]	0.70	0.97	[0.50, 1.90]	0.94
Ileal intubation									
Yes	Reference			Reference			Reference		
No	0.91	[0.71, 1.15]	0.43	0.88	[0.68, 1.13]	0.31	1.17	[0.72, 1.89]	0.54
Cecal intubation									
Yes	Reference			Reference			Reference		
No	0.84	[0.45, 1.56]	0.57	1.07	[0.55, 2.09]	0.84	1.81	[0.63, 5.22]	0.27
Experience of endoscopist									
≥1000 colonoscopies	Reference			Reference			Reference		
301–999 colonoscopies	1.17	[0.89, 1.54]	0.27	1.21	[0.91, 1.63]	0.20	0.77	[0.41, 1.44]	0.42
≤300 colonoscopies	0.83	[0.55, 1.26]	0.38	1.17	[0.75, 1.82]	0.48	0.66	[0.26, 1.70]	0.39

OR odds ratio, CI confidence interval

ADR, and advADR with age; of PDR and ADR with gender; and of PDR with the presence of colon diverticula was confirmed.

The total numbers of polyps, adenomas, and advanced adenomas (Table 3) were higher in the distal colon (polyps 1152 (66.7 %) vs. 576 (33.3 %), adenomas 496 (56.9 %) vs. 376 (43.1 %), advanced adenomas 80 (69.5 %) vs. 35 (30.5 %)) with relatively more adenomas located in the proximal colon than polyps and advanced adenomas with a distal to proximal ratio (DPR) of 1.3 vs. 2.0 and 2.3, respectively. The DPR for polyps, adenomas, and advanced adenomas was lower in individuals ≥ 65 years compared to individuals < 55 years (1.7 vs. 2.2, 1.1 vs. 2.0, and 2.2 vs. 3.8, respectively), pointing to a relatively larger increase in the number of proximally located polyps, adenomas, and advanced adenomas with increasing age. Also, women showed a lower DPR for polyps, adenomas, and advanced adenomas compared with men (1.8 vs. 2.1, 1.1 vs. 1.5, and 1.5 vs. 3.3, respectively). Ordinal regression analysis (Table 4 for adenomas; for polyps and advanced adenomas see [supplementary material](#)) revealed that only age and gender were independently associated with the detection of all three types of lesions. The use of propofol was the only procedure-related variable significantly associated with a higher detection of distally located polyps (OR 1.66, 95 % CI 1.18–2.33, $p < 0.05$). When PDR, ADR, and advADR

were calculated for the distal and proximal colon separately (Table 5), the detection rates were markedly higher for distally located lesions compared to proximally located lesions (PDR 40.9 vs. 23.8 %, ADR 21.3 vs. 16.2 %, advADR 4.0 vs. 2.0 %) with DPRs of 1.7, 1.3, and 2.0, respectively. This also held true when proximal and distal detection rates were differentiated by age and gender. There was also an age-related increase in PDR, ADR, and advADR for distal as well as proximal location. In multivariate analysis (Table 6 for adenomas; for polyps and advanced adenomas see [supplementary material](#)), detection rates of distally located lesions were significantly associated with age (< 55.0 years with PDR, < 65.0 years with ADR and advADR) and gender (PDR and ADR). A significantly lower distal advADR was also found for the presence of colon diverticula (OR 0.55, 95 % CI 0.30–0.99, $p < 0.05$), whereas not reaching the cecum during colonoscopy was significantly associated with a higher distal advADR (OR 3.08, 95 % CI 1.00–9.43, $p < 0.05$). For proximally located, only age < 65.0 years (for advADR only < 55.0 years) and female gender (only for PDR) were significantly associated with a lower detection rate.

Discussion

In this study, we investigated 1603 individuals from the general population with an average risk for CRC who underwent screening colonoscopy at a tertiary care facility over a 12-year period in order to identify essential factors for PDR, ADR, and advanced ADR in distal and proximal localization. People in Germany, who participate in CRC screening programs, have a mean age of 64.5 ± 4.1 years and 47 % are men [17]. Our study population was slightly younger and more men than women were included. Besides the previously described association between higher age of screened individuals and higher overall PDR and ADR [16], we could also demonstrate a clearly age-related increase in the overall advADR that was more than two-fold higher in individuals ≥ 65 years compared to younger participants. However, we could not confirm published gender effects with respect to advADR which has been reported with detection rates of 6.4 % for men and 3.7 % for women in 13,764 people and 15.3 % for men and 8.7 % for women in 864 average-risk patients, respectively [18, 19]. In accordance with another study showing that ADR is independent of completion rate [20], we did not find a significant effect of CIR as proof of the completeness of the endoscopic procedure on PDR, ADR, and advanced ADR. According to current international consensus, an ADR of at least 25 % in men and 15 % in women must be reached during screening colonoscopies in asymptomatic participants > 50 years in order to meet

Table 3 Absolute numbers (%) of polyps, adenomas, and advanced adenomas in distal and proximal location

	Distal (d)	Proximal (p)	DPR
Polyps	1152 (66.7)	576 (33.3)	2.0
<55.0 years	270 (68.9)	122 (31.1)	2.2
55.0–64.9 years	444 (69.7)	193 (30.3)	2.3
≥ 65.0 years	437 (62.6)	261 (37.4)	1.7
Men	737 (84.5)	350 (15.5)	2.1
Women	415 (64.7)	226 (35.3)	1.8
Adenomas	496 (56.9)	376 (43.1)	1.3
<55.0 years	99 (66.4)	50 (33.6)	2.0
55.0–64.9 years	186 (58.7)	131 (41.3)	1.4
≥ 65.0 years	210 (51.9)	195 (48.1)	1.1
Men	328 (59.3)	225 (40.7)	1.5
Women	168 (52.7)	151 (47.3)	1.1
Advanced adenomas	80 (69.5)	35 (30.5)	2.3
<55.0 years	19 (79.1)	5 (20.9)	3.8
55.0–64.9 years	20 (64.5)	11 (35.5)	1.8
≥ 65.0 years	41 (68.3)	19 (31.7)	2.2
Men	50 (76.9)	15 (23.1)	3.3
Women	30 (60.0)	20 (40.0)	1.5

DPR distal to proximal ratio

Table 4 Ordinal regression analysis of variables influencing adenoma detection depending on its localization

Variables	Proximal adenomas			Distal adenomas		
	OR	[95 % CI]	<i>p</i>	OR	[95 % CI]	<i>p</i>
Age						
≥65.0 years	Reference			Reference		
55.0–64.9 years	0.63	[0.46, 0.86]	<0.05	0.70	[0.52, 0.94]	<0.05
<55.0 years	0.33	[0.22, 0.50]	<0.05	0.43	[0.30, 0.61]	<0.05
Sex						
Men	Reference			Reference		
Women	0.78	[0.59, 1.04]	0.10	0.58	[0.45, 0.76]	<0.05
Colon diverticula						
No	Reference			Reference		
Yes	1.09	[0.81, 1.46]	0.59	0.89	[0.68, 1.17]	0.41
Quality of colonoscope						
Non-HD	Reference			Reference		
HD	1.02	[0.61, 1.70]	0.94	1.11	[0.70, 1.76]	0.67
Hyoscine N-butybromide						
No	Reference			Reference		
Yes	1.08	[0.72, 1.63]	0.70	0.81	[0.57, 1.15]	0.24
Propofol sedation						
No	Reference			Reference		
Yes	0.96	[0.61, 1.53]	0.87	0.95	[0.64, 1.42]	0.80
Ileal intubation						
Yes	Reference			Reference		
No	0.90	[0.65, 1.23]	0.51	0.86	[0.64, 1.15]	0.31
Cecal intubation						
Yes	Reference			Reference		
No	0.62	[0.23, 1.68]	0.35	1.71	[0.86, 3.40]	0.12
Experience of endoscopist						
≥1000 colonoscopies	Reference			Reference		
301–999 colonoscopies	1.16	[0.81, 1.67]	0.41	0.89	[0.63, 1.25]	0.50
≤300 colonoscopies	0.87	[0.49, 1.56]	0.64	0.92	[0.55, 1.52]	0.74

OR odds ratio, CI confidence interval

quality standards [16]. The importance of ADR has recently been shown as each 1.0 % increase in the ADR is associated with a 3.0 % decrease in the risk of interval CRC (HR 0.97, 95 % CI 0.96–0.98) [21]. PDR and ADR were clearly above the requested values, demonstrating the experience of participating endoscopists in our study. Also, the number of CRCs detected in our study is comparable to published studies with 0 to 2.6 % detected cancers reported [7, 22].

In a recently published study analyzing 31,088 colonoscopies from the English Bowel Cancer Screening Programme, the use of hyoscine led to a significantly higher detection of adenomas, advanced adenomas, and right-sided adenomas [23]. In the same study, it was also shown that a prior colonoscopic experience of ≥300 procedures was significantly associated with a higher detection of all three entities. However, we did not find this

association either of drugs used during colonoscopies or of the endoscopic experience with overall and separate detection rates.

It has been shown that screening colonoscopy leads to a reduction in mortality from distal CRC, but is less effective in preventing proximal cancer deaths [12–15]. Besides the discussion about the serrated pathway as a different mechanism for the development of CRC, it is speculated that interval cancers, at least to some extent, may arise from adenomas that have been missed during screening colonoscopy. This especially holds true for lesions located in the proximal colon as their detection might be more difficult than in the distal colon, and either examination of the right-sided colon in retroflexion or in a second forward view have been recommended [24, 25]. Therefore, it seems reasonable to evaluate the detection of polyps, adenomas, and advanced

Table 5 PDR, ADR, and advADR depending on localization

	Distal (d)	Proximal (p)	DPR
PDR (%)	40.9	23.8	1.7
<55.0 years	34.8	18.3	1.9
55.0–64.9 years	41.3	21.8	1.9
≥65.0 years	45.7	30.8	1.5
Men	44.4	26.1	1.7
Women	36.4	20.8	1.8
ADR (%)	21.3	16.2	1.3
<55.0 years	14.8	9.1	1.6
55.0–64.9 years	20.8	15.4	1.4
≥65.0 years	27.4	23.1	1.2
Men	24.8	17.6	1.4
Women	16.9	14.4	1.2
AdvADR (%)	4.0	2.0	2.0
<55.0 years	3.0	1.1	2.7
55.0–64.9 years	2.6	1.5	1.7
≥65.0 years	6.4	3.4	1.9
Men	4.3	1.7	2.5
Women	3.6	2.4	1.5

DPR distal to proximal ratio

adenomas during screening colonoscopies separately for distal and proximal location within the colon. This would help to assess the individual skill of an endoscopist to detect distally and proximally located lesions and to monitor hers or his improvement with time.

In our study, the total number of polyps, adenomas, and advanced adenomas as well as PDR, ADR, and advADR were found to be higher in the distal compared to the proximal colon. As for overall detection rates, we also found age- and gender-related differences in proximal and distal detection rates for polyps, adenomas, and advanced adenomas with higher rates in men and elder individuals. For both, the total number as well as the detection rates, a more pronounced increase in proximally located polyps, adenomas and advanced adenomas compared to distally located lesions could be demonstrated with increasing age leading to a decline in DPR. Because an easier detection of proximal polyps and adenomas in older people seems unlikely as an explanation for this finding, it rather represents a true increase in the incidence of proximal polyps and adenomas.

Following the adenoma-to-carcinoma-sequence, it can be assumed that the ratio between distal and proximal adenomas and advanced adenomas detected during screening colonoscopies should reach the published ratio of distal to proximal CRCs. A lower than expected ratio would then suggest a low proximal AMR or a high

distal AMR. However, the latter can be regarded as unlikely in case of above average overall ADR. In the study by Baxter et al, 3343 cancers were right-sided and 5310 cancers left-sided, corresponding to a ratio (left-sided vs. right-sided or distal to proximal cancer) of 1.59 [12]. Brenner et al. have reported a ratio of distal (221 cases) to proximal (140 cases) cancers of 1.58, and of distal (264 cases) to proximal (91 cases) advanced colorectal neoplasms (combining cancers and advanced adenomas) of 2.90 [15, 26]. In two studies reporting the $\mp$ of screening colonoscopies separately for the distal and the proximal colon, the ratios for tubular adenomas and advanced neoplasms were 0.99 and 1.22, and 0.99 and 1.20, respectively [27, 28]. In contrast to our definitions, both studies defined the boundary between the proximal and distal colon as the junction of the splenic flexure and the descending colon, showed lower detection rates, and only the most advanced lesion per patient was included in case of more than one polyp in either the proximal or distal segment of the colon. We detected advanced adenomas more frequently in the distal compared to the proximal colon, whereas adenomas were found relatively more often in the proximal colon in our study than CRCs in the studies by Baxter and Brenner. One possible explanation for this finding might be that adenomas progress to advanced adenomas more frequently in distal localization (leading to a higher DPR), while at the same time advanced adenomas more often progress to invasive carcinoma in proximal localization (causing a decline in DPR). Further studies, which focus on separate proximal and distal detection rates in larger cohorts, are necessary in order to determine specific benchmarks and to clarify its clinical value in terms of cancer prevention.

This study has several limitations due to its retrospective design and the fact that it only represents a single center experience. Data to analyze already established quality indicators for screening colonoscopies, e.g., withdrawal time or the quality of bowel preparation [16], could not be retrieved for a sufficient number of cases from the clinical database. No tandem or back-to-back colonoscopies as well as CT colonographies were performed to calculate polyp or adenoma miss rates. Also, no further information about patient history, family history of CRC, total number of prior colonoscopies, or concomitant medication (e.g., NSAID) and above all the number of interval CRCs could be retrieved from the electronic patient files.

In conclusion, a separate analysis of proximally vs. distally located polyps, adenomas, and advanced adenomas revealed age and gender as dominant factors with respect to absolute numbers as well as detection rates. Further prospective studies with determination of separate detection rates for polyps, adenomas, and advanced

Table 6 Multivariate analysis of variables influencing ADR depending on localization

Variables	Proximal ADR			Distal ADR		
	OR	[95 % CI]	<i>p</i>	OR	[95 % CI]	<i>p</i>
Age						
≥65.0 years	Reference			Reference		
55.0–64.9 years	0.61	[0.45, 0.84]	<0.05	0.72	[0.54, 0.96]	<0.05
<55.0 years	0.32	[0.21, 0.48]	<0.05	0.42	[0.30, 0.60]	<0.05
Sex						
Men	Reference			Reference		
Women	0.78	[0.58, 1.03]	0.08	0.58	[0.45, 0.76]	<0.05
Colon diverticula						
No	Reference			Reference		
Yes	1.10	[0.82, 1.48]	0.52	0.85	[0.65, 1.12]	0.25
Quality of colonoscopy						
Non-HD	Reference		Reference			
HD	1.02	[0.61, 1.69]	0.94	1.07	[0.67, 1.71]	0.77
Hyoscine N-butylbromide						
No	Reference			Reference		
Yes	0.87	[0.58, 1.32]	0.52	1.28	[0.91, 1.81]	0.16
Propofol sedation						
No	Reference			Reference		
Yes	1.03	[0.64, 1.64]	0.91	1.13	[0.76, 1.70]	0.53
Ileal intubation						
Yes	Reference			Reference		
No	0.88	[0.64, 1.21]	0.45	0.86	[0.65, 1.15]	0.31
Cecal intubation						
Yes	Reference			Reference		
No	0.64	[0.23, 1.71]	0.37	1.67	[0.84, 3.31]	0.14
Experience of endoscopist						
≥1000 colonoscopies	Reference			Reference		
301–999 colonoscopies	1.18	[0.82, 1.69]	0.37	0.89	[0.63, 1.25]	0.49
≤300 colonoscopies	0.91	[0.51, 1.62]	0.75	0.89	[0.54, 1.48]	0.66

OR odds ratio, CI confidence interval

adenomas in relation to their location within the colon, patient age, and gender are indicated in order to define and monitor the quality of screening colonoscopies, especially with regard to proximal lesions.

the data. Schramm C, Kuetting F, and Steffen HM were responsible for drafting the manuscript. Demir M, Toex U, and Goesser T were responsible for collecting and interpreting the data. Franklin J and Schramm C were responsible for statistical analysis of the data.

Financial support None.

Writing assistance None.

Potential competing interests None.

Guarantor of the article Steffen HM accepts full responsibility for the conduct of the study, had access to the data, and had control of the decision to publish.

Specific author contributions Steffen HM, Schramm C, and Mbaya N were responsible for planning and conducting the study and interpreting

References

1. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group (2013) European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy* 45(1):51–59
2. Kim EC, Lance P (1997) Colorectal polyps and their relationship to cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 26(1):1–17
3. Whitlock EP, Lin JS, Liles E et al (2008) Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 149(9):638–658

4. Levin B, Lieberman DA, McFarland B et al (2008) Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 134(5): 1570–1595
5. Sung JJ, Lau JY, Young GP et al (2008) Asia Pacific consensus recommendations for colorectal cancer screening. *Gut* 57(8):1166–1176
6. Pox C, Aretz S, Bischoff SC et al (2013) S3-guideline colorectal cancer version 1.0. *Z Gastroenterol* 51(8):753–854
7. Pox CP, Altenhofen L, Brenner H et al (2012) Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology* 142(7):1460–1467
8. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ et al (2012) Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 366(8):687–696
9. Bressler B, Paszat LF, Vinden C et al (2004) Colonoscopic miss rates for right-sided colon cancer: a population-based analysis. *Gastroenterology* 127(2):452–456
10. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J et al (2006) Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 101(2):343–350
11. Bressler B, Paszat LF, Chen Z et al (2007) Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology* 132(1):96–102
12. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF et al (2009) Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 150(1):1–8
13. Lakoff J, Paszat LF, Saskin R et al (2008) Risk of developing proximal versus distal cancer after a negative colonoscopy: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6:1117–1121
14. Singh H, Nugent Z, Demers AA et al (2010) The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. *Gastroenterology* 139(4):1128–1137
15. Brenner H, Hoffmeister M, Amdt V et al (2010) Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst* 102(2):89–95
16. Rex D, Petrini JL, Baron TH et al (2006) Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 101(4):873–885
17. Adler A, Lieberman D, Ainalai A et al (2013) Data quality of the German Screening Colonoscopy Registry. *Endoscopy* 45(10):813–818
18. Fracchia M, Senore C, Armaroli P et al (2010) Assessment of the multiple components of the variability in the adenoma detection rate in sigmoidoscopy screening, and lessons for training. *Endoscopy* 46(6):448–455
19. Anderson JC, Gonzalez JD, Messina CR et al (2000) Factors that predict incomplete colonoscopy: thinner is not always better. *Am J Gastroenterol* 95(10):2784–2787
20. Millan MS, Gross P, Manilich E et al (2008) Adenoma detection rate: the real indicator of quality in colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 51(8):1217–1220
21. Corley DA, Jensen CD, Marks AR et al (2014) Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med* 370(14): 1298–1306
22. Barret M, Boustiere C, Canard JM et al (2013) Factors associated with adenoma detection rate and diagnosis of polyps and colorectal cancer during colonoscopy in France: results of a prospective, nationwide study. *PLoS One* 8(7), e68947
23. Lee TJW, Rees CJ, Blanks RG et al (2014) Colonoscopic factors associated with adenoma detection in a nation colorectal cancer screening program. *Endoscopy* 46:203–211
24. Hewett DG, Rex DK (2011) Miss rate of right-sided colon examination during colonoscopy defined by retroflexion: an observational study. *Gastrointest Endosc* 74(2):246–252
25. Rex DK, Vemulapalli KC (2013) Retroflexion in colonoscopy: Why? Where? When? How? What value? *Gastroenterology* 144(5):882–883
26. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM et al (2006) Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut* 55(8):1145–1150
27. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY et al (2000) Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 343:169–174
28. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY et al (2002) Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 346:1781–1785

3. Diskussion

3.1. Zusammenfassung der Kernergebnisse

In der vorliegenden Arbeit waren von 1603 Patienten mit einem Durchschnittsalter bei Männern von $60,3 \pm 10,1$ Jahren und bei Frauen von $60,1 \pm 10,2$ Jahren. Es wurden 872 Adenome (32,1%) sowie 115 adv. Adenome (4,2%) gefunden von insgesamt 2715 Läsionen. Mindestens ein Polyp wurde bei 840 Patienten gefunden entsprechend einer PDR von 52,4%, während insgesamt 763 Koloskopien unauffällig waren. Außerdem wurde mindestens ein Adenon bzw. ein fortgeschrittenes Adenom bei 508 Patienten bzw. bei 96 Patienten nachgewiesen. So lässt sich eine ADR von 31,7% und eine adv. ADR von 6,0% errechnen.

Nur in 22 Fällen wurde ein KRK diagnostiziert, davon waren 14 Männer (1,6%) und 8 Frauen (1,1%) betroffen ($p=0,48$). Im Rektum befanden sich 10 Karzinome (45,5%), im Colon sigmoideum 6 (27,3%), im Colon transversum 2 (9,1%), in der rechten Flexur 1 (4,5%) und 3 Karzinome im Coecum (13,6%). Das Durchschnittsalter der betroffenen Patienten lag bei $63,3 \pm 10,1$ Jahren ($63,9 \pm 11,7$ Jahren bei Männern und $62,1 \pm 7,2$ Jahren bei Frauen).

Wir konnten einen signifikanten Unterschied sowohl in der PDR (57,4% vs. 45,9%; $p<0,05$), als auch in der ADR (36,0% vs. 26,2%; $p<0,05$) zwischen Männern und Frauen nachweisen. Dagegen war bei der adv. ADR kein Unterschied zu sehen (6,0% vs. 6,0%). Bei einer Klassifizierung der Altersgruppen in <55 Jahre, 55-64,9 Jahre und ≥ 65 Jahre lag die PDR zwischen 44,6%-59,4% ($p<0,05$), die ADR zwischen 20,7%-41,5% ($p<0,05$) und die adv. ADR zwischen 3,9% - 9,6% ($p<0,05$). Zudem wurde bei etwa ein Drittel der Patienten im Rahmen der Untersuchung eine Divertikulose diagnostiziert 39,1% waren Männer und 36,1% Frauen ($p=0,22$). Bei den betroffenen Patienten war die adv. ADR geringer im distalen Colon (OR 0,55; 95% CI 0,30-0,99; $p<0,05$).

In unserer Studie fanden wir eine totale coecale Intubationsrate von 96,2% und eine totale ileale Intubationsrate von 65,9%. Einen signifikanten Einfluss der coecalen bzw. ilealen Intubationsrate auf die Detektionsraten konnten wir nicht erkennen.

Unter Berücksichtigung der Lokalisation der aufgefundenen Polypen/Adenome war die PDR im distalen Colon -von der linken Flexur bis zum Rektum- signifikant höher als im proximalen Colon -vom Coecum bis zum Colon transversum- mit 1152 Polypen (66,7%) vs. 576 (33,3%), 496 Adenome (56,9%) vs. 376 (43,1%) sowie 80 adv. Adenome (69,5%) vs. 35 (30,5%). Hierbei zeigt sich eine höhere Lokalisation der Adenome im proximalen Colon im Vergleich zu Polypen und adv. Adenome mit einer DPR 1,3 vs. 2,0 und 2,3. Zudem ist die DPR für Polypen, Adenome sowie adv. Adenome bei Individuen ≥ 65 Jahre im Vergleich zu Individuen < 65 Jahren wesentlich geringer (1,7 vs. 2,2; 1,1 vs. 2,0 und 2,2 vs. 3,8). Ebenfalls zeigte sich bei Frauen eine kleinere DPR im Vergleich zu den Männern (1,8 vs. 2,1; 1,1 vs. 1,5 und 1,5 vs. 3,3). Die Anwendung von Propofol als Sedativum war assoziiert mit einer signifikant höheren Anzahl distal lokalisierter Polypen (OR 1,66, 95% CI 1,18-2,33, $p < 0,05$).

3.2. Studienübersicht/-vergleich

In Deutschland ist das Durchschnittsalter der Personen, die eine Vorsorgekoloskopie erhalten, bei $64,5 \pm 4,1$ Jahren mit einem Männeranteil von 47% (1). In unserer Studie lag das Durchschnittsalter bei $60,1 \pm 10,2$ Jahren mit einem höheren Männeranteil von 56,1%. Mehrere Studien haben gezeigt, dass je älter die zu untersuchenden Patienten sind, desto höher ist die PDR und ADR (2, 7, 9, 10, 36). Dies entspricht ebenfalls den von uns erhaltenen Ergebnissen, eine PDR- und ADR-Steigerung mit zunehmendem Alter. Ferner konnten wir eine zweifache Erhöhung der adv. ADR bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter feststellen.

Entsprechend der aktuellen internationalen Empfehlungen sollte im Rahmen der Vorsorgekoloskopie die ADR bei Männern mindestens 25% und bei Frauen 15% erreichen, um die Qualitätsstandards zu erfüllen (11). Verglichen mit der aktuellen Literatur fanden wir eine höhere PDR und ADR bei Männern (2, 16, 36). Jedoch konnten wir eine Geschlechtsabhängigkeit anhand der adv. ADR nicht bestätigen (3, 16). In unserer Untersuchung waren die PDR und ADR deutlich höher als den geforderten Werten. Außerdem war der Anteil der entdeckten KRK im Rahmen der Vorsorgekoloskopie in unserer Studie (22 Fälle) vergleichbar mit veröffentlichten Studien (16, 36).

Die coecale bzw. ileale Intubation gilt als Beweis für die vollständige Untersuchung. Daher empfiehlt die amerikanische Gesellschaft für gastrointestinale Endoskopie

(ASGE) und die U.S. Multi-Society Task Force eine coecale Intubationsrate von mindestens 95% der gescreeenten Teilnehmer (11). Wir erreichten eine coecale Intubationsrate von 95,2% bei Männern und 97,4% bei Frauen und eine ileale Intubationsrate von 62,4% und 70,4%. Dieser Geschlechtsunterschied wurde bereits in weiteren Studien beschrieben. Die höhere coecale Intubationsrate bei Frauen war mit einem niedrigen BMI assoziiert (3, 38). Da es sich in unserer Studie um eine retrospektive Betrachtung handelt, ist die Erläuterung des Unterschieds nicht möglich. Jedoch konnten wir einen signifikanten Effekt der coecalen Intubationsrate auf die PDR, ADR und adv. ADR im Vergleich zu einer inkompletten Koloskopie nicht erkennen. Dieses Ergebnis stimmt mit den Daten einer weiteren großen Studie überein (31).

Der Divertikulosebefall im Darm hatte in unserer Beobachtung nur einen signifikanten Effekt auf die PDR, nicht aber auf ADR oder adv. ADR. Dies war ebenfalls in einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie mit einem odds ratio von 2,3 zu sehen (18). Ferner haben weitere Studien den Einfluss des angewandten Sedativums auf die Qualität der Koloskopie untersucht. In einer kürzlich veröffentlichten Studie hatte die Anwendung von Propofol als Sedativum einen signifikanten Effekt auf eine höhere PDR (5). Diesen positiven Effekt können wir in unserer Studie bestätigen, allerdings nicht für die ADR oder adv. ADR. Durch den spasmolytischen Effekt der Substanz hyoscine N-butylbromide (Buscopan) wird angenommen, dass sie die Durchführung der Koloskopie erleichtern könnte. Jedoch liess sich diese Annahme in unserer Untersuchung nicht bestätigen. Buscopan hatte keinen Einfluss auf die PDR, ADR und adv. ADR.

Eine weitere interessante Beobachtung in unserer Studie ist die Häufigkeitsverteilung der PDR, ADR und adv. ADR auf den gesamten Darm. Sie befanden sich häufiger im distalen als im proximalen Colonabschnitt (PDR 66,7% vs. 33,3%, ADR 56,9% vs. 43,1% sowie adv. ADR 69,5% vs. 30,5%). Vorsorgekoloskopien sind assoziiert mit einer effektiven Reduktion der Sterbefälle im Bezug auf den distalen Befall des Darms, es besteht aber eine deutliche Unsicherheit in Hinsicht auf die proximalen Läsionen. Daher ist eine genauere Untersuchung bzw. Differenzierung der proximalen und distalen Detektionsrate im Rahmen größeren Kohortenstudien notwendig, um so den klinischen Nutzen zu klären.

Ein weiterer wichtiger Qualitätsindikator ist die Rückzugszeit, definiert als die auf dem Rückweg benötigte Zeit zwischen Coecum und Anus, ohne Berücksichtigung der durchgeführten endoskopischen Eingriffe. Eine Rückzugszeit von über 6 Minuten führt zu höheren Detektionsraten der Neoplasien bzw. ihrer Vorläufer (6, 11, 40). Abschließend hat eine gute Darmvorbereitung einen signifikanten Einfluss auf die Effektivität einer Vorsorgekoloskopie (11). Eine unzureichende Darmvorbereitung kann dagegen die Anzahl der unvollständigen Koloskopien erhöhen, die Intubationszeit verlängern sowie die Untersucherkonzentration reduzieren. Zudem kann dadurch die PDR und ADR negativ beeinflusst werden (17, 39). Des Weiteren kann aufgrund der unterschiedlichen Gerätequalitäten über den Einfluss auf die Intubationszeit gesprochen werden. Diese Effekte konnten wir in unserer Studie nicht nachweisen, da die dafür erforderlichen Daten fehlen.

3.3. Methodenkritik

Bei der hier vorgestellten Untersuchung wurden 1603 Patienten beobachtet, die im Rahmen der Vorsorge eine Koloskopie an einem tertiären Referenzzentrum zwischen August 1998 und August 2010 erhalten haben. Diese wurde zur Erkennung der wesentlichen Faktoren, die einen Einfluss auf die PDR, ADR und adv. ADR haben, analysiert. Da es sich in unserer Studie um eine Datenbank handelt, die die Erfahrung eines einzigen Zentrums spiegelt und retrospektiv betrachtet wird, ist die Beurteilung dieser Daten eingeschränkt. Hierbei zu nennen ist die Auswirkung der Darmvorbereitung auf die PDR, ADR und adv. ADR. Wir konnten ebenfalls die Polyp-Missrate und Adenom-Missrate nicht berechnen aufgrund des Fehlens von weiteren Daten zu einer Kontrollkoloskopie oder virtuellen Koloskopie mit Spiral-CT. Ferner waren keine weiteren Daten zur Familienanamnese bezüglich des KRK, zu Vorkoloskopien, zur Begleitmedikation oder auch zur eventuellen Entwicklung eines KRK nach der Screening-Koloskopie vorhanden. Zudem war die Beurteilung der Rückzugszeit nicht möglich.

4. Zusammenfassung

Das KRK ist eins der häufigsten Tumorentitäten in Europa mit einer steigenden Inzidenz von mehr als 400 000 neu diagnostizierte Fälle pro Jahr. Die meisten KRK-Fälle entstehen auf dem Boden einer malignen Transformation aus intraepithelialen

Neoplasie (IEN). 90% aller IEN treten in Form von Adenomen auf (19). Aus diesem Grund ist für das KRK ein Screening-Programm sinnvoll und wird daher in vielen Ländern weltweit umgesetzt; beispielsweise in Deutschland seit Ende 2002 (12, 35). Die Koloskopie inklusive Polypektomie dient der frühzeitigen Erkennung und Entfernung der Vorläuferläsionen, um eine Progression zum invasiven Krebs rechtzeitig zu verhindern. Daher gilt dieses Programm als der Goldstandard zur KRK-Prävention.

Ziel der vorliegenden Studie war das Auffinden von Einflussfaktoren auf die Detektionsraten von Polypen bzw. Adenomen.

Die Daten von 1603 Patienten, die im Rahmen der Vorsorgekoloskopie im Zeitraum von 01.08.1998 bis zum 31.08.2010 an der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik Köln untersucht worden sind, wurden retrospektiv ausgewertet. Es wurden nur Personen eingeschlossen, bei denen die KRK-Prävention als Untersuchungsindikation eingegeben war. Individuen mit erhöhtem KRK-Risiko aufgrund bekannter chronisch entzündlicher Darmerkrankung oder eines bekannten hereditären kolorektalen Karzinoms wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die Daten wurden mit Hilfe der elektronischen Patientendatenbank der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie der Universitätsklinik Köln erhoben. Bei mehreren Untersuchungen wurde nur die erste Koloskopie aufgenommen. Die statistische Analyse wurde mit SPSS Version 21 (IBM) und Excel (Microsoft) durchgeführt. Der Wert $p < 0,05$ wurde statistisch als signifikant bewertet. Alle Patienten wurden in drei Altersgruppen unterteilt ($< 55,0$ Jahre, zwischen 55,0 und 64,9 Jahre und $\geq 65,0$ Jahre). Dann haben wir die PDR als den prozentualen Anteil aus der Anzahl der Koloskopien mit mindestens einem detektierten Polypen zu der Gesamtzahl der Vorsorgekoloskopie, die ADR als die Relation zwischen dem Anzahl der Koloskopien mit mindestens einem detektierten Adenom und der Gesamtzahl der Vorsorgekoloskopie in Prozent definiert und die adv. ADR als den prozentualen Anteil aus der Anzahl der Koloskopien mit mindestens einem detektierten fortgeschrittenen Adenom zu der Gesamtzahl der Vorsorgekoloskopie berechnet. Fortgeschrittene Adenome sind definiert als Adenome mit der Größe 10 mm oder mehr, histologisch villösem (villöse/tubulovillöse Adenome) Anteil und/oder hochgradiger Dysplasie. Um die Verteilung der Polypen bzw. Adenome genauer ermitteln zu können, wurde der Dickdarm folgendermaßen unterteilt: Rektum, Colon

sigmoideum, Colon descendens, linke Flexur, Colon transversum, rechte Flexur, Colon ascendens, Coecum und terminales Ileum. Ferner hab wurden zwei Abschnitte unterteilt, nämlich proximales und distales Colon (Coecum bis Colon transversum und linke Flexur bis Rektum), um die Polypen-/Adenomverteilung adäquat zu berücksichtigen.

Wir konnten eine Abhängigkeit der PDR von Geschlecht, Alter, einer begleitenden Divertikulose und der Anwendung von Propofol als Sedativum zeigen. Propofol als Sedativum hatte allerdings keinen statistisch gesicherten Effekt ($p=0,07$). Dagegen war die ADR nur mit Alter und Geschlecht und die adv. ADR ausschließlich mit dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung verbunden.

Zusammenfassend haben Alter und Geschlecht der Patienten einen wesentlichen Einfluss auf die absolute Zahl der Polypen, Adenome und fortgeschrittenen Adenome sowie die Detektionsraten im proximalen und distalen Colon.

Weitere prospektive Studien, die getrennt die Detektionsraten von Polypen, Adenomen und fortgeschrittenen Adenomen in Abhängigkeit von Lokalisation, Alter und Geschlecht der Patienten untersuchen, könnten dazu beitragen, diese möglichen neuen Qualitätsindikatoren für Vorsorgekoloskopien zu validieren.

5. Literaturverzeichnis

1. Adler A, Ainalai A, Aschenbeck J, Drossel R, Mayr M, Mroß M, Scheel M, Schröder A, Keining C, Stange G, Wiedenmann B, Gauger U, Altenhofen L, Rösch T, Lieermann D, Liebermann D: Data quality of the German Screening Colonoscopy Registry. PubMed 45 2013.
2. Adler A, Wegscheider K, Lieberman D, Ainalai A, Aschenbeck J, Drossel R, Mayr M, Mroß M, Scheel M, Schröder A, Gerber K, Stange G, Roll S, Gauger U, Wiedenmann B, Altenhofen L, Rosch T.: Factors determining the quality of screening colonoscopy: a prospective study on adenoma detection rates, from 12,134 examinations (Berlin colonoscopy project 3, BECOP-3). Gut 2013; 62(2): 236-41.
3. Anderson JC, Gonzalez JD, Messina CR, Pollack BJ.: Factors that predict incomplete colonoscopy: thinner is not always better. In: The American Journal of Gastroenterology 2000; 95: 2784-7.
4. Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paoletti C, Gignoux M.: Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study. In: European Journal of Cancer, 2003. 39(13): p. 1904-11.
5. Bannert C, Reinhart K, Dunkler D, Trauner M, Renner F, Knoflach P, Ferlitsch A, Weiss W, Ferlitsch M: Sedation in screening colonoscopy: impact on quality indicators and complications: AJG The American Journal of Gastroenterology 2012; 107(12): 1837-48.
6. Barclay R, Vicari J, Doughty A, Johanson J, Greenlaw R: Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. In: The New England Journal of Medicine 2006; 355(24): 2533-41.
7. Barret M, Boustiere C, Canard J, Arpurt J, Bernardini D, Bulois P, Chaussade S, Heresbach D, Joly I, Lapuelle J, Laugier R, Lesur G, Pienkowski P, Ponchon T, Pujol B, Molard B, Robaszkiewicz M, Systchenko R, Abbas F, Schott-Pethelaz A, Cellier C: Factors associated with adenoma detection rate and diagnosis of polyps and colorectal cancer during colonoscopy in France: results of a prospective, nationwide study. In: PLOS One Public Library of Science 2013; 8(7).
8. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J: Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. In: Radiology, 2004. 232(3): p. 773-83.
9. Coe SG, Wallace M: Assessment of adenoma detection rate benchmarks in

women versus men. In: Gastrointestinal Endoscopy 2013; 77(4): 631-5.

10. Diamond SJ, Enestvedt BK, Jiang Z, Holub JL, Gupta M, Lieberman DA, Eisen GM: Adenoma detection rate increases with each decade of life after 50 years of age. In: Gastrointestinal Endoscopy 2011; 74(1): 135-40.

11. Douglas K, Johnson D, Anderson J, Schoenfeld P, Burke C, Inadomi J: Quality Indicators for colonoscopy. In: American Journal of Gastroenterology. 2006; 101(4): 873-85.

12. Eberhard Prof. Dr. W, Popp Dr. M: frühe Darmvorsorge rettet Leben. In: Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Oktober 2013.

13. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. In: CellPress 1990 Jun 1; 61 (5): 759-67.

14. Fielding LP, Arsenault L, Chapuis LH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, Hermanek P, JASS J, Newland R: Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). In: Journal of Gastroenterology and Hepatology, 1991. 6(4): p. 325-44.

15. Foulkes WD: A tale of four syndromes: familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome. In: QJM, 1995. 88(12): p. 853-63.

16. Fracchia M, Senore C, Armaroli P, Ferraris R, Placido RD, Musso A, Turco D, Bellisario C, Baldi I, Segnan N: Assessment of the multiple components of the variability in the adenoma detection rate in sigmoidoscopy screening, and lessons for training. In: Endoscopy 2010; 46(6): 448-55.

17. Froehlich F, Dcorrespondence M, Wietlisbach V, Gonvers J, Burnand B, Vader P: Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. In: Gastrointestinal Endoscopy 2005; 61(3): 378-84.

18. Gohil V, Patrie J, Shami V, Sauer B, Argo C, Crowe S, Wangcorresponding A: Colonic diverticulosis is associated with an increased adenoma detection rate in patients undergoing first-time screening colonoscopy. In: Journal of International Gastroenterology 2012; 2(2): 70-75.

19. Herold G.: Innere Medizin Köln 2012; Narayana-Verlag; ISBN 9783981466010.

20. Hoffmann J, Autschbach F, Buhr H, Häuser W, Herrlinger K, Höhne W, Koletzko S, Kriegelstein C, Kruis W, Matthes H, Moser G, Reinshagen M, Rogler G, Schreiber

S, Schreyer A, Sido B, Siegmund B, Stallmach A, Bokemeyer B, Stange E, Zeitz M, Preiss J: Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease. In: PubMed Z. Gastroenterology, 2008. 46(9): p. 1094-146.

21. Hoppe Prof. JD, Scribe Prof. P: Bekanntmachungen der Bundesärztekammer: Richtlinien zur prädiktiven genetischen Diagnostik. Deutsches Ärzteblatt, 2003. 100(19): p. A1297-1305.

22. Church J, Burke C, Brian C, McGannon E: In: Disease of the Colon & Rectum, 2002. 45(7): p. 887-9.28.

23. Koch R: Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) in Berlin (www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html ; Stand 13.07.2012).

24. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW: Hereditary and familial colon cancer. In: Gastroenterology, 2010. 138(6): p. 2044-58.

25. Johns LE, Houlston RS: A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. In: The American Journal of Gastroenterology, 2001. 96(10): p. 2992-3003.

26. Kuiper KP, Vissers L, Venkatachalam R, Bodmer D, Hoenselaar E, Goossens M, Haufe A, Kamping E, Niessen R, Hogervorst F, Gille J, Redeker B, Tops C, van Gijn M, van den Ouweland M, Rahner N, Steinke V, Kahl P, Holinski-Feder E, Morak M, Kloor M, Stemmler S, Betz B, Hutter P, Bunyan D, Syngal S, Culver, Graham T, Chan T, Nagtegaal I, van Krieken J, Schackert K, Hoogerbrugge N, van Kessel A, Ligtenberg M: Recurrence and variability of germline EPCAM deletions in Lynch syndrome. In: Human Mutation, 2011. 32(4): p. 407-14.

27. Lutgens M, Vleggaar F, Schipper M, Stokkers P, van der Woude C, Hommes DW, de Jong D, Dijkstra G, van Bodegraven A, Oldenburg B, Samsom M: High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. In: Gut, 2008. 57(9): p. 1246-51.

28. Meyerhardt J, Heseltine D, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz L, Mayer R, Thomas J, Nelson H, Whittom R, Hantel A, Schilsky R, Fuchs C: Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. In: Journal of Clinical Oncology, 2006. 24(22): p. 3535-41.

29. Meyerhardt J, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz L, Mayer R, Nelson H, Whittom R, Hantel A, Thomas J, Fuchs C: Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer:

findings from Cancer and Leukemia Group B 89803. In: Journal of Clinical Oncology, 2008. 26(25): p. 4109-15.

30. Meyerhardt J, Giovannucci E, Holmes M, Chan A, Chan J, Colditz G, Fuchs C: Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. In: Journal of Clinical Oncology, 2006. 24(22): p. 3527-34.

31. Millan MS, Gross P, Manilich E, James M, Church M: Adenoma detection rate: the real indicator of quality in colonoscopy. In: Disease of the Colon & Rectum 2008. 51(8): 1217-20.

32. Möslein, Prof. G: Hereditäres kolorektales Karzinom. In: Der Chirurg 79, 2008: 1038-1046.

33. Neri E, Giusti P, Battolla L, Vagli P, Boraschi P, Lencioni R, Caramella D, Bartolozzi C: Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. In: RSNA Radiology, 2002. 223(3): p. 615-9.

34. Papadopoulos N, Lindblom A: Molecular basis of HNPCC: mutations of MMR genes. In: Human Mutation, 1997. 10: p. 89-99.

35. Pox C, Bischoff SC, Graeven U, Hass M, Heußner P, Hohenberger W, Holstgw A, Hübner J, Kolligs F, Kreis M, Lux P, Ockenga J, Porschen R, Post S, Rahner-A. N, Renacher-Schick JF, Riemann R, Sauer A, Sieg W, Scheppach W, Schmitt HJ, Schmoll K, Schulmann A, Taannapfel WS, Aretz S: S3 Leitlinien kolorektales Karzinom; Juni 2013. Leitprogramm Onkologie. AWMF-Registernummer: 021/007OL.

36. Pox CP, Altenhofen L, Brenner H, Theilmeier A, Von Stillfried D, Schmiegel W: Efficacy of a Nationwide Screening Colonoscopy Program for Colorectal Cancer. Gastroenterology 2012, 142.

37. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR: Accuracy of endoscopic ultrasound to diagnose nodal invasion by rectal cancers: a meta-analysis and systematic review. In: Annals of Surgical Oncology, 2009. 16(5): p. 1255-65.

38. Radaelli F, Meucci G, Sgroi G, Minoli G: Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators. In: The American Journal of Gastroenterology 2008; 103(5): 1122-30.

39. Rogart JN, Siddiqui UD, Jamidar PA, Aslanian HR: Fellow involvement may increase adenoma detection rates during colonoscopy. In: The American Journal of Gastroenterology 2008; 103: 2841-6.

40. Simmons DT, Harewood GC, Baron TH, Petersen BT, Wang KK, Boyd-Enders F,

Ott BJ: Impact of endoscopist withdrawal speed on polyp yield: implications for optimal colonoscopy withdrawal time. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006; 24(6): 965-71.

41. Slattery ML, Levin TR, Ma K, Goldgar D, Holubkov R, Edwards S: Family history and colorectal cancer: predictors of risk. In: *Cancer Causes & Control*, 2003. 14(9): p. 879-87.

42. Søreide O, Norstein J, Fielding PL, Silen W: International standardization and documentation of the treatment of rectal cancer. In: *Rectal cancer surgery 1997*, Springer: Berlin Heidelberg New York. p. 405-45.

43. St John DJ, McDermott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR, Hughes ES: Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer: *Annals of Internal Medicine*, 1993. 118(10): p. 785-90.

44. Walgenbach-Brunagel G, Burger B, Leman ES, Walgenbach KJ, Tolba R, Heukamp L, Hirner A, Getzenberg RH: The use of a colon cancer associated nuclear antigen CCSA-2 for the blood based detection of colon cancer. In: *Journal of Cellular Biochemistry* 104(1): 286-294.

45. Wittekind C, Blackwell W: *TNM Klassifikation maligner Tumoren*, 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010.

6. Anhang

6.1. Portfolio und zeitlicher Ablauf

10/2009-02/2010

- Annahme als Doktorandin
- Beginn der Studienplanung mit Professor Dr. med. H.-M. Steffen und Dr. Ch. Schramm
- Statistische Beratung durch das Institut für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE) der Universität zu Köln
- Erarbeitung des Themas

03/2010

- Teilnahme an den SPSS®-Grundkurs im IMSIE

04/2010-04/2011

- Literaturrecherche
- Erhalten der Patientendaten tabellarisch (Microsoft-Excel®)
- Bearbeitung bzw. Bereinigung der Daten von zunächst 1670 Patienten
- Erstellung bzw. Importierung einer Excel- und SPSS-Datenbank mit Patienten, welche zwischen 01.08.1998 und 31.08.2010 eine Vorsorgekoloskopie erhalten haben. Die Daten wurden retrospektiv aus dem Archiv der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie der medizinischen Fakultät der Universität zu Köln entnommen. Folgende Parameter wurden dabei erhoben:
 - Patientenalter und Geschlecht
 - Geburts- u. Untersuchungsdatum
 - Versicherung der Patienten
 - Name des Erst- und Zweituntersuchers sowie dessen Erfahrungsstufe
 - angewendetes Gerät
 - Prämedikation (Substanz und deren Dosierung)
 - maximale Einsicht
 - Anzahl der vorhandenen Polypen einschließlich deren Lokalisation, Form, Größe sowie Abtragsform
 - Divertikulose- sowie Karzinombefall
 - Therapie

- Histologie

05/2011-12/2012

- Statistische Auswertung mit tabellarischer und graphischer Darstellung der Ergebnisse mittels SPSS®

01/2013-03/2014

- Erneute ausführliche Literaturrecherche

04/2014-12/2015

- Verfassung der Dissertationsschrift zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde und Mitarbeit am Manuskript

08/2015

- Publikation der Arbeit im „International Journal of Colorectal Disease“: Christoph Schramm, Nadine Mbaya, Jeremy Franklin, Muenevver Demir, Fabian Kuetting, Ulrich Toex, Tobias Goeser, Hans-Michael Steffen. *Patient- and procedure-related factors affecting proximal and distal detection rates for polyps and adenomas: results from 1603 screening colonoscopies*. Int J Colorectal Dis. 2015
- Eingereicht 15.05.2015
- Akzeptiert 02.08.2015
- Publiziert online 15.08.2015

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.