

Aus der Inneren Abteilung des
Marienkrankenhauses Nordhorn

Leitender Arzt:
Prof. Dr. med. G. Pott

Entartungstendenz kolorektaler Polypen.
Eine retrospektive Studie im
Marienkrankenhaus Nordhorn vom 01.01.1989 – 31.12.1993
und vom 01.01.1997 – 31.12.1998

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Simone Steinbild
aus Hannover

2003

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. A. Piffko-Bankfalvi

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Pott

Tag der mündlichen Prüfung: 23.05.2003

Aus der Inneren Abteilung des Marienkrankenhauses Nordhorn (Leitender Arzt:
Prof. Dr. med. G. Pott)

Referent:
Priv.-Doz. Dr. med. A. Piffko-Bankfalvi

Koreferent:
Prof. Dr. med. G. Pott

ZUSAMMENFASSUNG

Entartungstendenz kolorektaler Polypen. Eine retrospektive Studie im Marienkrankenhaus Nordhorn vom 01.01.1989 – 31.12 1993 und vom 01.01.1997 – 31.12 1998.

Steinbild, Simone

Aus dem oben angegebenen Zeitraum wurden von 757 Patienten Daten zu insgesamt 1829 Polypen erhoben und ausgewertet. Untersucht wurde die Entartungstendenz hinsichtlich der Variablen Alter und Geschlecht der Patienten sowie Histologie, Größe und Lokalisation der Adenome. Das Literaturstudium zeigte bezüglich dieser Einflußgrößen eine weitestgehende Übereinstimmung der Erhebungen aus anderen gastroenterologischen Schwerpunktkliniken mit den vorliegenden Ergebnissen aus einer ländlichen Population. Eine Analyse von Patienten mit T1-Karzinomen hinsichtlich der Dynamik der Metastasierung über einen Follow-up- Zeitraum bis zu 12 Jahren wurde zusätzlich vorgenommen.

Sämtliche Adenome und Karzinome waren in der Altersgruppe von 51-60 Jahren am häufigsten vorzufinden. Die spezielle Analyse der Karzinome erbrachte ein Durchschnittsalter mit 65,8 Jahren. Die Frauen waren mit durchschnittlich 68,8 Jahren signifikant älter als die Männer mit 63,6 Jahren ($p > 0,05$). Bezüglich des Geschlechts der Karzinompatienten dominierten die Männer mit 56% versus 44% Frauen.

Die Aufarbeitung hinsichtlich des histologischen Typs erbrachte 46,4% tubuläre Adenome, 2,5% villöse Adenome und 22,1% tubulovillöse Adenome.

Im Größenbereich von 0,5 - 1 cm fanden sich am häufigsten Adenome mit leichter und mäßiger Dysplasie. Mit zunehmender Größe auf 1-2 cm nahm die Entartungstendenz zu. Der größte Anteil der Karzinome lag mit 27,9% in Polypen mit 1-2 cm Durchmesser. Mit weiterer Größe war keine Zunahme der Invasivität zu verzeichnen.

Hinsichtlich der Lokalisation traten Adenome ebenso wie Karzinome mit 34,2% im Rektum und 45,4% im Sigma auf. Es ließ sich von proximal nach distal eine deutliche zahlenmäßige Zunahme der Karzinome nachweisen.

Insgesamt ließ sich eine Abnahme der Karzinomrate von 15,7% auf 12,2% verzeichnen. Damit konnte eindeutig gezeigt werden, dass für eine ländliche Population durch konsequente Sekundärprävention die Karzinomrate nicht weiter anstieg.

Weiterhin wurden erstmals Verlaufsdaten für Patienten mit einem T1-Karzinom in einem Adenom nach Polypektomie ermittelt. Bei den hier beobachteten 21 Patienten über einen Zeitraum von bis zu 12 Jahren trat kein Rezidiv auf.

Tag der mündlichen Prüfung: 23.05.2003

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung und Fragestellung	1
2. Literaturübersicht	4
2.1. Definition von Polypen und pathologisch-histologische Einteilung	4
2.2. Adenom-Karzinom-Sequenz	5
2.3. Faktoren für ein erhöhtes Dickdarmkarzinomrisiko	7
2.3.1 Polyposissyndrome	7
2.3.2 Alter und Geschlecht, Histologie, Größe, Dysplasiegrad und Lokalisation der Adenome hinsichtlich der Entartungstendenz	8
2.4. Tumorstadium und Lokalisation	12
2.5. Zusammenhang zwischen hyperplastischen und adenomatösen Polypen	13
2.6. Distale Adenome als Indikator für weitere Adenome in den proximalen Darmabschnitten	14
2.7. Früherkennung und endoskopische Prävention	15
2.8. Therapiemöglichkeiten	20
2.8.1 Komplikationen der endoskopischen Polypektomie	21
2.9. Indikation zur Nachsorge und Überwachung polypektomierter Patienten	22
3. Patienten und Methoden	25
3.1. Patienten	25
3.2. Methodisches Vorgehen	25

4.	Ergebnisse	32
4.1.	Gesamtübersicht	32
4.1.1	Geschlechtsverteilung	32
4.1.2	Altersverteilung	33
4.1.3	Verteilung von Untersuchungsbedingungen, Fachbereich und Untersuchungsmethoden	34
4.1.4	Indikationen zur Polypektomie	35
4.1.5	Kontrolluntersuchungen und Repolypektomien	37
4.1.6	Polypenlokalisierung	38
4.1.7	Histologischer Typ	39
4.1.8	Größenverteilung der Polypen	40
4.1.9	Wuchsform sämtlicher Polypen	41
4.1.10	Histologie sämtlicher abgetragener Polypen	42
4.1.11	Beschreibung der Entfernungsart der Polypen makroskopisch und nach histopathologischen Kriterien	43
4.1.12	Möglichkeiten der Materialgewinnung	44
4.2.	Analyse sämtlicher Adenome und Karzinome	45
4.2.1.	Größe der Adenome und Verteilung hinsichtlich des Dysplasiegrades	46
4.2.2.	Alter der Patienten und Verteilung hinsichtlich des Dysplasiegrades	49
4.2.3.	Histologischer Typ und Verteilung hinsichtlich des Dysplasiegrades	52
4.2.4.	Lokalisation und Verteilung hinsichtlich des Dysplasiegrades	55
4.2.5.	Größe der Adenome und Verteilung hinsichtlich des histologischen Typs	57
4.2.6.	Wuchsform und Verteilung hinsichtlich des histologischen Typs	58
4.2.7.	Spezielle Analyse der Karzinome	59
4.2.8.	Auftreten von Karzinomen im follow-up	63
4.2.9.	Follow-up der Karzinompatienten im Stadium pT1	65

5. Diskussion	67
5.1. Geschlecht und Verteilung hinsichtlich der Entartungstendenz	67
5.2. Alter der Patienten und Verteilung hinsichtlich der Entartungstendenz	68
5.3. Histologischer Typ und Verteilung hinsichtlich der Entartungstendenz	69
5.4. Lokalisation der Adenome und Verteilung hinsichtlich der Entartungstendenz	71
5.5. Größe der Adenome und Verteilung hinsichtlich der Entartungstendenz	72
5.6. Metastasieren T1-Karzinome?	73
5.7. Techniken der Polypektomie und Komplikationsraten	74
5.8. Kann die Polypektomie die chirurgische Resektionsrate senken?	75
5.9. Sind unsere Ergebnisse repräsentativ für den Umkreis oder unterliegen wir einem Selektionsdruck?	77
6. Literaturverzeichnis	79

Einleitung und Fragestellung

Das Kolonkarzinom stellt in Deutschland nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste Todesursache aller Krebserkrankungen dar. Die Inzidenz kolorektaler Karzinome hat sich von 1960 bis 1989 verdoppelt. Nach dem Bronchialkarzinom, aber noch vor dem Mammakarzinom, liegt das kolorektale Karzinom in der Statistik aller Krebstodesursachen in Deutschland an zweiter Stelle. Im Jahr 1996 kam es in Deutschland zu über 50.000 Neuerkrankungen, es versterben an diesem Malignom jährlich fast 35.000 Menschen.

Die Karzinogenese dieses Malignoms verläuft in aller Regel über einen Zeitraum von 10-15 Jahren. Auf der Grundlage von Adenomen kommt es nach dieser Zeitspanne zu einer malignen Transformation. Das Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, ist altersabhängig. Das Lebenszeitrisiko beträgt in Deutschland z.Zt. 4%-6%, ab dem 50. Lebensjahr verdoppeln sich Inzidenz und Mortalität mit jeder Lebensdekade. Die Gesamtinzidenz des Kolonkarzinoms stieg in den letzten Jahrzehnten stetig an, seitdem ist sie auf hohem Niveau stabil und scheint inzwischen leicht rückläufigen Charakter anzunehmen (Internist 2000).

Ätiologisch scheinen Essverhalten (fettreiche und ballaststoffarme Kost) sowie die genetische Prädisposition (Familiäre Adenomatöse Polyposis, FAP) eine Rolle zu spielen. Bei einem Erkrankungsalter < 40 Jahren sollte auf jeden Fall die Möglichkeit einer genetischen Prädisposition und somit einer erhöhten familiären Belastung vermutet werden.

Für das kolorektale Karzinom sind gesicherte Präkanzerosen bekannt. Dazu zählen das kolorektale Adenom, die Adenomatosis coli und die Colitis ulcerosa. Die Entwicklung des Kolonkarzinoms

aus einem Adenom steht zahlenmäßig im Vordergrund (Adenom-Karzinom-Sequenz, nur maximal 1% aller Dickdarmkarzinome entstehen auf dem Boden einer Adenomatose oder einer Colitis ulcerosa.

Form und Größe der Adenome geben gewisse Hinweise auf die Wahrscheinlichkeit, mit der sich bereits ein Karzinom im Adenom entwickelt hat. Sie liegt zwischen 1 und 6%. Bei symptomatischen Patienten mit FAP beträgt die Karzinomrate 50-70%, bei durch Vorsorgeuntersuchungen erfassten Erkrankungen 10-15%. Bei länger bestehender Colitis ulcerosa, insbesondere bei herdförmigen oder diffusen Epitheldysplasien, erhöht sich das Risiko eines kolorektalen Karzinoms. Die Angaben über das kumulative Risiko variieren entsprechend Beginn, Dauer und Ausdehnung der Erkrankung von 1,4 – 34% (Tumorzentrum Freiburg, Februar 2000).

In der vorliegenden Arbeit wird die Entartungstendenz kolorektaler Adenome untersucht. Es wurden Daten von insgesamt 757 Patienten mit Kolonadenomen erhoben im Zeitraum von 1989-1993 sowie von 1997-1998. Verschiedene Faktoren hinsichtlich der Entartungstendenz werden analysiert, speziell die Abhängigkeit von der Größe der Polypen, Alter und Geschlecht der Patienten sowie dem histologischen Typ. Insbesondere wird Wert gelegt auf Patienten mit Karzinomen im Stadium pT1 mit der Frage, ob diese Karzinome metastasieren, da zu dieser Form der Fragestellung kaum Daten in der Literatur zu finden sind.

Des Weiteren wird auf Techniken der Polypektomie und deren Komplikationen eingegangen.

Im Vergleich von 1989-1993 zu 1997-1998 wird untersucht, ob die Zahl der Karzinome in den Polypen gestiegen ist und ob wir durch

Screeninguntersuchungen etwas bewirkt haben. Wir fragen uns, wie die Polypektomie die chirurgische Resektionsrate der karzinomatösen Polypen beeinflusst und ob im Verlauf von 10 Jahren die Karzinomrate durch die Polypektomie effektiv gesunken ist. .

Im Vergleich mit der Literatur wird der Frage nachgegangen, ob unsere Ergebnisse repräsentativ für unseren Umkreis sind oder wir einem Selektionsdruck unterliegen.

2. Literaturübersicht

2.1. Definition von Polypen und pathologisch-histologische Einteilung

Polypen sind umschriebene Erhabenheiten der normalen Schleimhaut, von dieser ausgehend oder submukös gelegen. Die Beschreibung ist rein makroskopisch. Im engeren Sinne handelt es sich hierbei um vom Epithel der Schleimhaut ausgehende Läsionen, die nach Morson (1976) in zwei Gruppen eingeteilt werden: neoplastische Adenome und nicht-neoplastische Polypen. Beide Gruppen umfassen ein großes histopathologisches Spektrum, allerdings nehmen die neoplastischen Polypen als Vorstufen der Karzinome einen wichtigeren Platz ein als die nicht-neoplastischen.

Nach Definition der WHO sind kolorektale Adenome benigne gestielte oder sessile, d.h. breitbasige Neoplasien des Drüsenepithels mit verschiedenem Atypiegrad.

Einteilung der neoplastischen Polypen nach Morson gemäß histologischem Typ: tubuläre, villöse und tubulovillöse Adenome.

Außerdem werden sogenannte „flat adenomas“ beschrieben, bei denen es sich um tubuläre Adenome handelt, die koloskopisch als geringe Erhabenheiten mit geröteter Oberfläche auffallen, teilweise auch mit zentraler Einsenkung. (Porschen et al 1992).

Die Lokalisation der Adenome zeigt bei Durchsicht der Literatur (Hermanek et al 1981, Frimberger et al 1978, Shinya et al 1979, Matek 1985) eine große Schwankungsbreite: Rektum 5,7-39,1%, Sigma 32,3-46,3%, Colon descendens 6,1-24,3%, linke Flexur 2,9-6,4%, Colon transversum 5,6-10,7%, rechte Flexur 1,7-5%, Colon ascendens 3,5-13%, Coecum 1,3-3,8%.

Die prozentuale Verteilung der Adenome gemäß histologischem Typ sieht wie folgt aus (Bettendorf et al. 1984):

Tab.1

<i>Ade- nome</i>	<i>Rek- tum</i>	<i>Sigma</i>	<i>C.des- cen- dens</i>	<i>Flexura lientalis</i>	<i>C.trans versum</i>	<i>Fl. he- patica</i>	<i>C.as- cen- dens</i>	<i>Coe- cum</i>
Tubu- lär	3- 80	26,5- 51	4-24	2-4	6-7,4	0,9- 2,2	4,3-26	1,0-6
Villös	14- 55	14-36	2-25	1,8	2,3	1,4	4,2-23	4,2- 5,7
Tubu- lovil- lös	6- 49	36-47	5-26	2,0	4,9	0,5	1,5	1,0
Insge- samt	3- 77	25-49	5-24	3,6-5	3-12	1-3	3-25	1,4-6

2.2. Adenom-Karzinom-Sequenz

Die Adenom-Karzinom-Sequenz beschreibt die bekannte Tatsache, daß fast alle Karzinome des Kolons aus Adenomen entstehen.

Bezüglich des Zeitintervalls, in dem sich in einem Adenom ein Karzinom entwickelt, die sogenannte Adenom-Karzinom-Sequenz, zeigten Verlaufsuntersuchungen an 213 Adenomträgern, daß zweimal (=1%) binnen 3-5 Jahren ein Karzinom innerhalb eines

bekanntes Adenom auftrat (Knoernschild 1963). Morson gibt die Zeitspanne für die Adenom-Karzinom-Sequenz mit mindestens 5, im Mittel 10-15 Jahren an.

2.3 Faktoren für ein erhöhtes Dickdarmkarzinomrisiko

2.3.1. Polyposissyndrome:

- Familiäre adenomatöse Polyposis inklusive Gardner-Syndrom
- Turcot-Syndrom
- Muir-Torre-Syndrom
- Familiäre juvenile Polyposis
- Peutz-Jeghers-Syndrom
- Cronkhite-Kanada-Syndrom
- Zustand nach Ureterosigmoidostomie (Azimuddin K et al. 1999)
- Zustand nach Radiatio eines gynäkologischen Tumors im kleinen Becken
- Colitis ulcerosa
- Morbus Crohn
- Adenomträger oder Z.n. Polypektomie
- Z.n. Dickdarmkarzinomresektion
- Familiäre Dickdarmkarzinomanamnese
- Lynch-Syndrom
- Flat-Adenoma-Syndrome

Auf eine nähere Beschreibung der einzelnen Krankheitsbilder soll in diesem Rahmen verzichtet werden, hervorzuheben ist jedoch das Entartungspotential der letztgenannten „flat adenomas“. In einer Arbeit von Balachander et al (1999) wird anhand einer Fallvorstellung gezeigt, daß nach erfolgter Polypektomie und Mukosektomie eines flat adenoma mit karzinomatösen Anteilen - sicher im Gesunden entfernt - bei unauffälliger Abdomensonographie nachfolgend im CT der Verdacht auf eine winzige Lebermetastase bestand, die sich nachfolgend histologisch bestätigen ließ. So besteht durch operative Maßnahmen (Kolonteilresektion und Leberteilresektion) ein kurativer Therapieansatz.

Diesbezüglich sei auch auf eine Arbeit von Rembacken et al (2000) verwiesen, der prospektiv flat adenomas in einer Studie mit 1000

Koloskopien untersuchte. Er konnte zeigen, dass von 321 gefundenen Adenomen 36% flat adenomas und 0,6% „depressed adenomas“ waren. Die Wahrscheinlichkeit eines Dukes A Karzinoms betrug 4% in kleinen „flat adenomas“ und 29% in großen „flat adenomas“, 75% in „depressed lesions“. Insgesamt 54% der Läsionen mit schwerer Dysplasie oder Dukes A Karzinom waren „flat“ oder „depressed“. Die Bedeutung dieser Ergebnisse liegt darin, gemäß der Hypothese der Adenom-Karzinom-Sequenz im Rahmen des Screenings nicht nur nach polypoiden Veränderungen zu suchen, sondern insbesondere auch die kleinen flachen und zentral eingesunkenen Adenome hinsichtlich der potentiellen Malignität zu beachten.

2.3.2 Alter und Geschlecht, Histologie, Größe, Dysplasiegrad und Lokalisation der Adenome hinsichtlich der Entartungstendenz

Abgesehen von den oben beschriebenen Polyposissyndromen bestehen eine Reihe anderer Faktoren, die die Entartung von Adenomen beeinflussen. Bezüglich der Variable Alter errechnete Böhm et al.(1990) in einer Studie mit 946 Patienten mit kolorektalem Karzinom ein Durchschnittsalter von 67,5 Jahren, wobei die Frauen mit durchschnittlich 68,2 Jahren signifikant älter waren als die Männer mit durchschnittlich 66,5 Jahren.

Bezüglich des Geschlechts konnte bei den 946 Patienten eine deutliche Überzahl des weiblichen Geschlechts mit 56% nachgewiesen werden gegenüber 44% Männern. Der Altersunterschied ließ sich zusätzlich in jeder einzelnen Lokalisation dokumentieren:

Tab. 2

	<i>Anzahl Patienten</i>	<i>%</i>	<i>Gesamt- durch- schnitts- alter (Jahre)</i>	<i>Männer</i>	<i>Frauen</i>
Gesamt	946	100	67,5	66,5	68,2
Rechtes Hemi- colon	282	29,8	69,5	67,7	70,5
Linkes Hemi- colon	326	34,5	67,4	67,3	67,6
Rektum	348	36,7	65,8	65,2	66,5

Für rechtsseitige Kolonkarzinome betrug der durchschnittliche Altersunterschied zwischen Frauen und Männern 2,8 Jahre, für linksseitige Kolonkarzinome nur 0,3 Jahre und für Rektumkarzinome 1,3 Jahre. Darüber hinaus fand sich bei der Analyse des einzelnen Geschlechts ein unterschiedliches Durchschnittsalter in den verschiedenen Lokalisationen. Während die Patienten mit rechtsseitigen Tumoren durchschnittlich 69,5 Jahre alt waren, betrug das Durchschnittsalter der Patienten mit linksseitigen Tumoren nur noch 67,4 Jahre und mit Rektumkarzinomen 65,8 Jahre. Außerdem zeigte sich eine hohe Inzidenz der linksseitigen Kolonkarzinome sowie der Rektumkarzinome im jungen Lebensalter und mit zunehmendem Lebensalter eine Häufung der rechtsseitigen Karzinome (Böhm et al. 1990). Die Ursache für die Rechtsverschiebung kolorektaler Karzinome ist unbekannt. Von Mamazza und Gordon (1982) wird sie auf die verbesserte Vorsorge mit der Früherkennung von Rektum- und Kolonpolypen zurückgeführt.

Salazar et al.(1992) beschreibt in einer retrospektiven Studie die Verteilung von Alter, Geschlecht, Histologie, Größe und Lokalisation bei 422 Patienten mit insgesamt 728 Polypen in den Jahren 1980-1991. Bei einem mittleren Alter von 52 Jahren bestand das Patientengut zu 63% aus Männern und zu 37% aus Frauen. Es fanden sich mit 60,3% überwiegend Adenome, von denen 87,7% kleiner als 2 cm im Durchmesser waren. 80% waren tubulär, 22% villös, die meisten der tubulären Adenome waren kleiner als 15mm im Durchmesser. Mit Größenzunahme der Polypen stieg deren villöse Komponente. 30% der Adenome waren dysplastisch, von diesen zeigte sich in 10% ein Karzinom, was insgesamt 3% aller Adenome ausmachte. 69,6% der Polypen befanden sich im distalen Kolon, durch Sigmoidoskopie erreichbar. 30,4% befanden sich im proximalen Kolon.

Zu Größe, Histologie und Dysplasiegrad hinsichtlich des malignen Potentials der Adenome zeigte Morson 1972 folgende Ergebnisse auf: Adenome <1cm: 1% Malignität, Adenome 1-2cm: 10% Malignität, Adenome >2cm: 50% Malignität. Neuere Übersichten beziehen für den Zusammenhang von Adenomgröße und Karzinomrisiko zusätzlich den Adenomtyp mit ein. So ergibt sich für ein tubuläres gestieltes Adenom < 1 cm ein Risiko von 1%, >1 cm ein Risiko von 10% und >2 cm ein Risiko von 50%. Villöse Adenome, die mit einer Häufigkeit von 10% auftreten, zeigen unabhängig von der Größe ein Karzinomrisiko von 20-40%. Tubulovillöse Adenome >1 cm haben ein Karzinomrisiko von 20% (Herold 2000).

Bezüglich des histologischen Typs zeigten tubuläre Adenome 5% Malignität, villöse Adenome 40% Malignität und tubulovillöse Adenome 22% Malignität. Für die epitheliale Dysplasie ergaben sich bei leichter Dysplasie 6% Malignität, bei mäßiger Dysplasie 18% Malignität und bei schwerer Dysplasie 35% Malignität. Bei der Untersuchung von Karzinomen mit adenomatösem Anteil zeigten sich in 32,7% tubuläre Strukturen, in 31,3% tubulovillöse Strukturen und in 36% villöse Strukturen (Morson 1972).

Adenome ohne Karzinom sind andererseits in 75% tubulär, in 15% tubulovillös und in 10% villös (G. Herold 1996). Diesbezüglich lassen sich jedoch auch abweichende Daten in der Literatur finden. So beschreiben van Stolk et al (1998) eine Häufigkeit von tubulären Adenomen mit 54%, von tubulovillösen Adenomen mit 46% und nur einen Patienten mit einem villösen Adenom in einer Studie mit insgesamt 479 Patienten, in der untersucht wird, inwieweit spezielle Charakteristika von Adenomen bei der Erstuntersuchung Hinweise auf das Wiederauftreten von Adenomen geben sowie deren klinische Relevanz für das Follow-up.

2.4 Tumorstadium und Lokalisation

Des weiteren liegen Untersuchungsergebnisse bezüglich des Zusammenhanges zwischen Tumorstadium und Lokalisation vor. Böhm et al.(1990) konnten aufzeigen, daß die Tumorstadien in allen Altersgruppen ausgeglichen verteilt waren. Es konnte jedoch ein deutlicher Unterschied der Tumorstadien in Abhängigkeit von der Lokalisation belegt werden. Die proximalen Kolonkarzinome waren fortgeschrittener als die distalen mit einer Signifikanz von $p < 0,05$. Während sich im proximalen Kolon durchschnittlich 45% aller Tumoren im Stadium Dukes C und D nachweisen ließen, fanden sich im Rektum nur 30% aller Tumoren im fortgeschritten Stadium. Im distalen Kolon und Rektum konnten dagegen 18% an Tumoren im Stadium Dukes A gegenüber 3% im proximalen Kolon registriert werden. Diese Unterschiede waren bei beiden Geschlechtern nachweisbar.

Bezüglich der Überlebensrate konnte nur das Tumorstadium nach Dukes als signifikant angesehen werden. Weder das zunehmende Alter noch die Lokalisation ändern die Prognose.

2.5 Zusammenhang zwischen hyperplastischen und adenomatösen Polypen

In der zuvor erwähnten Studie von Salazar et al.(1992) konnte das Auftreten von insgesamt 31,7% hyperplastischen Polypen dokumentiert werden, so saß hier mögliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen hyperplastischen und adenomatösen Polypen bestehen. In einer Studie von Jergas et al. (1993) wurde bei 685 komplett koloskopierten Patienten die Beziehung zwischen hyperplastischen und adenomatösen Polypen untersucht. Es zeigte sich, daß das Vorhandensein von hyperplastischen Polypen im rektosigmoidalen Bereich nicht mit einer erhöhten Inzidenz von proximalen Adenomen einhergeht, während Adenome im Rektosigmoid als Indikator für weitere Adenome in den proximalen Darmabschnitten angesehen werden müssen.

Eine andere Meinung vertritt Rokkas et al. (1993), der 3 Jahre insgesamt 1500 Patienten sigmoidoskopierte. 60% der Patienten hatten distal hyperplastische Polypen und 40% mindestens ein Adenom. Von Patienten mit hyperplastischen Polypen hatten 35,5% weitere proximale Adenome. 30% der anderen Gruppe hatten ebenfalls proximale Adenome. Es zeigte sich, daß sowohl distale Adenome wie auch hyperplastische Polypen als Indikator für proximale Adenome zu sehen sind. Zu einem gleichen Ergebnis kam Warner et al. (1994), der im Fall eines Patienten multiple Polypen im Kolon fand, wovon allein 16 hyperplastische Polypen waren von 1-2 cm Größe. Zusätzlich fand sich 1 adenomatöser Polyp und 1 adenomatöser Polyp mit einem gut differenzierten Karzinom. Er schloss daraus, daß bei Vorhandensein mehrerer großer hyperplastischer Polypen eine histologische Aufarbeitung aller anderen Polypen erforderlich sei zum Ausschluß von Neoplasien. Ob ein direkter Zusammenhang besteht, bleibt weiterhin unklar und wird kontrovers diskutiert.

2.6 Distale Adenome als Indikator für weitere Adenome in den proximalen Darmabschnitten

Zur der Frage, ob distale Adenome als Indikator für weitere Adenome in den proximalen Darmabschnitten angesehen werden müssen, führte Kim et al. (2000) eine Studie durch, die klären sollte, inwieweit rektosigmoidale Polypen ein Indikator für proximale Kolonpolypen sind. 728 Patienten, die eine komplette Koloskopie erhalten hatten und bei denen sich kolorektale Polypen fanden, wurden retrospektiv analysiert. 356 (48,9%) der Patienten hatten Polypen nur im rektosigmoidalen Bereich, 193 (26,5%) hatten Polypen im proximalen Kolon und 179 (24,6%) hatten Polypen im Rektosigmoid und im proximalen Kolon. Bei 535 Patienten mit rektosigmoidalen Polypen zeigte sich eine Prävalenz von proximalen Kolonpolypen von 33,4%, neoplastischen Polypen von 27,3% und von fortgeschrittenen Adenomen von 2,9%. Es zeigte sich, daß die Prävalenz von proximalen Kolonpolypen bei Patienten mit rektosigmoidalen Polypen signifikant mit dem männlichen Geschlecht und älteren Patienten in Zusammenhang zu bringen war. Die Prävalenz von proximalen Polypen stand in keiner Relation zu Größe, Anzahl und Wuchsform der rektosigmoidalen Polypen. In der Gruppe der Patienten mit rektosigmoidalen und proximalen Polypen waren die Charakteristika der proximalen Kolonpolypen - Größe, Anzahl, Wuchsform- ähnlich den Polypen im Rektosigmoid. Zusammenfassend empfehlen die Autoren eine komplette Koloskopie für alle Patienten mit rektosigmoidalen Adenomen, insbesondere für ältere Patienten.

Eine andere retrospektive Studie von Levi et al. (1993) untersuchte die Inzidenz kolorektaler Karzinome nach Diagnose adenomatöser Polypen im Kolon von insgesamt 2496 Personen im Zeitraum von 1979-1990. Es fanden sich 150 maligne Neoplasien, davon 35 kolorektale Karzinome. Das Risiko, ein kolorektales Karzinom zu

entwickeln, betrug nach 5 Jahren 2%, nach 10 Jahren 3%. Es wurde eine SIR (standardized incidence ratio) von 3,1 ein Jahr nach Diagnose errechnet.

2.7 Früherkennung und endoskopische Prävention

Angesichts der hohen Inzidenz- und Sterblichkeitsrate werden auch wegen des ökonomischen Aspekts große Anstrengungen zur primären Prävention und Früherkennung des kolorektalen Karzinoms unternommen. Bezüglich der Früherkennung werden molekulargenetische Veränderungen in Tumorsuppressorgenen und Protoonkogenen (APC, K-ras, p53) zunehmende Bedeutung erlangen; Diese sind für Wachstumsprozesse und Zelldifferenzierung verantwortlich. Da etwa 75% aller Neoplasien ohne prädisponierende Faktoren oder genetische Belastung auftreten, sind zusätzliche exogene Risikofaktoren aus dem Bereich Ernährung und Lebensgewohnheiten ebenfalls von großer Wichtigkeit (Eickhoff A 2000).

Aufgrund des langjährigen Prozesses der karzinomatösen Entartung besteht die Möglichkeit, durch adäquate Screeningmaßnahmen und Polypektomie die Karzinomentstehung zu verhindern oder zumindest den Tumor in einem günstigen Frühstadium zu diagnostizieren. Eine prospektive Studie der American National Polyp Study Group konnte zeigen, dass die endoskopische Polypektomie aller im Kolon nachweisbaren Adenome zu einer Karzinomprävention von bis zu 90% führt. Zu einem gleichen Ergebnis kommen auch Wehrmann et al. (2000), der favorisiert, dass alle Adenome größer 5mm im Durchmesser inklusive der Adenome mit invasivem Karzinom (pT1-Karzinome) mittels endoskopischer Polypektomie abgetragen werden sollten, da somit das Kolonkarzinomrisiko bis zu 90% gesenkt werden kann. Screeninguntersuchungen dienen zur

Aufdeckung kolorektaler Polypen sowie zur Nachsorge beim kolorektalem Karzinom.

Neuhaus (1998) führt in einer Übersicht über Vorsorge zur Prävention oder Früherkennung des kolorektalen Karzinoms Screeningstrategien bei durchschnittlichem Risiko auf: demnach empfehlen die WHO, die American Cancer Society sowie die Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) für das kolorektale Karzinom ein Screening durch jährlichen fäkalen Test auf okkultes Blut (FOBT) und eine Sigmoidoskopie alle 5 Jahre für über 50 Jahre alte asymptomatische Personen ohne erhöhtes KRK-Risiko. Seit 1997 gibt es die von der American Cancer Society empfohlene Alternative mit einer Koloskopie alle 10 Jahre. Sie basiert auf Modellanalysen und wird derzeit im „U.S. National Colonoscopy Screening Trial“ evaluiert. Das gesetzliche Vorsorgeprogramm in Deutschland wird dagegen auf einen jährlichen FOBT sowie die digitale rektale Untersuchung ab dem 45. Lebensjahr beschränkt.

Bei weiterer Durchsicht der Literatur finden sich unterschiedliche Vorschläge bezüglich erforderlicher Screeninguntersuchungen und deren Effizienz. Kronborg (1993) führt folgende Methoden auf: digital-rektale Untersuchung, Endoskopie, Bariumkontrasteinlauf, Test auf okkultes Blut im Stuhl, Tumor- und Genmarker. Die Bedeutung der Prävention kolorektaler Karzinome durch endoskopische Polypektomie stellt Winawer et al. (1993) in einer Studie dar. Ausgehend von der Hypothese, daß die koloskopische Polypektomie die Inzidenz kolorektaler Karzinome reduziert, untersuchte er 1418 Patienten mit Z.n. Polypektomie. Der durchschnittliche Nachsorgezeitraum betrug 5,9 Jahre. Die Inzidenzrate des kolorektalen Karzinoms wurde mit drei Referenzgruppen verglichen. Entdeckt wurden 5 asymptomatische Frühkarzinome, keine symptomatischen Karzinome. Die statistische Auswertung erbrachte eine Inzidenz kolorektaler Karzinome noch niedriger als erwartet mit einer Signifikanz $p < 0.001$.

Lieberman et al. (1991) führte bei 106 asymptomatischen Patienten (Alter >50 Jahre) eine komplette Koloskopie durch. 41% der Patienten hatten adenomatöse Polypen, nur 19 von diesen Patienten hatten ein Adenom in den distalen 60 cm. Das ergab eine Sensitivität der Sigmoidoskopie von 44%. Nach Einteilung der Patienten in 3 Gruppen zeigten sich in Gruppe 1 (n=65) 28% mit adenomatösen Polypen im proximalen Kolon. Von 21 Patienten der Gruppe 2 mit nur hyperplastischen Polypen in den distalen 60 cm hatten 29% proximale Adenome. Patienten der Gruppe 3 mit distalen Adenomen hatten ebenfalls proximale Adenome, 42%. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Sigmoidoskopie allein nicht ausreichend zur Erfassung kolorektaler Adenome ist.

Ebenfalls Johnson et al. (1990) fand bei 22 von 88 Patienten 24 Kolonkarzinome, von denen 11 proximal der linken Flexur lagen. Foutch et al. (1989) sah bei 42% von 102 Patienten adenomatöse Polypen. 40% von ihnen hatten keine Adenome im distalen Kolon. Diese Studien belegen, daß die Sigmoidoskopie nicht die große Anzahl von Patienten erfaßt, die adenomatöse Polypen im proximalen Kolon haben ohne Hinweis auf Polypen im distalen Kolon. Von daher sei generell die komplette Koloskopie erforderlich. Diese Ergebnisse werden in einer Arbeit von Imperiale (2000) bestätigt, der das Risiko fortgeschrittener proximaler Neoplasien bei asymptomatischen Patienten in Abhängigkeit vom Vorhandensein von distalen Neoplasien prüfte. Das relative Risiko für fortgeschrittene proximale Neoplasien betrug 2,6 für Patienten mit distalen hyperplastischen Polypen, 4,0 für Patienten mit distalen tubulären Adenomen und 6,7 für diejenigen mit fortgeschrittenen distalen Polypen im Vergleich mit Patienten, die keine distalen Polypen aufwiesen. Die Autoren kommen zu dem Schluß, dass asymptomatische Personen über 50 Jahre, die Polypen im distalen Kolon haben, ein höheres Risiko für proximale Polypen haben als Personen ohne distale Polypen. Würde von daher ein Screening

mittels Koloskopie nur bei Personen mit distalen Polypen durchgeführt werden, würde ungefähr die Hälfte aller Fälle fortgeschrittener proximaler Neoplasien nicht entdeckt. Trotz vieler Alternativvorschläge und Suche nach optimaleren Vorsorgemöglichkeiten sieht die derzeitige Empfehlung für Vorsorgeuntersuchungen zusammenfassend wie folgt aus: Ab dem 50. Lebensjahr sollte jährlich eine rektal-digitale Untersuchung sowie ein Test auf okkultes Blut erfolgen als Teil der gesetzlichen Krebsvorsorge. Eine bessere Methode scheint ab dem 50. Lebensjahr ein jährlicher Stuhltest und eine Sigmoidoskopie alle 5 Jahre zu sein. Alternativ kann eine Koloskopie ab dem 55. Lebensjahr durchgeführt werden, die alle 10 Jahre wiederholt werden sollte. In Anbetracht der gestiegenen Lebenserwartung und des gesunkenen Operationsrisikos im Alter wird man bis zum 75. Lebensjahr diese Vorsorge durchführen, je nach individuellem Gesundheitszustand kann man diese Altersgrenze vorverlegen oder überschreiten.

Der Versuch einer neuen Screeningmethode der dreidimensionalen virtuellen Koloskopie mittels CT zeigte sich als nicht adäquat, da insbesondere die „flat adenomas“ schwierig zu identifizieren waren und die Spezifität der Untersuchung für Patienten mit Adenomen über 1 cm im Durchmesser oder größer nur 89% betrug (Rex et al. 1999). Vielversprechender scheint die dreidimensionale Rekonstruktion von resezierten Polypen zu sein, die eine computergestützte Darstellung der dysplastischen Zonen eines Polypen ermöglicht und damit auch die Erkennung von Karzinomen in einem Adenom, das durch die alleinige Mikroskopie übersehen werden könnte (Yaegashi et al. 2000).

Um eine Differenzierung der Polypen in vivo vorzunehmen, stellt Mycek et al. (1998) die Autofluoreszenzspektroskopie vor, mit der anhand von laserinduzierter Autofluoreszenz die zeitliche Abnahme der Fluoreszenz von kolorektaler Schleimhaut gemessen wird. Die

Autofluoreszenzabnahme war bei Adenomen schneller als bei Nicht-Adenomen mit einer Sensitivität von 85%, einer Spezifität von 91%. Aktuell rückt die Anwendung der virtuellen MR-Kolonographie in den Vordergrund der Diskussion um neue Methoden zum Screening für kolorektale Karzinome (Herfarth et al 2001). Diese Methode basiert auf der Anfertigung von Schnittbildern, die einen starken Dichteunterschied des darzustellenden Organs im Vergleich zum umgebenden Gewebe aufweisen. Als Kontrastmittel wird ein paramagnetisches Kontrastmittel, z. B. Gadoliniumkomplexe, benutzt. Es zeigte sich eine Sensitivität zur Detektion endoluminaler Prozesse von 93-96% bei einer Spezifität von 93-99% bei Polypen mit einer Größe von etwa 10 mm. Damit zeigt sich laut der Autoren eine Ebenbürtigkeit zu dem schon bekannten CT-basierten Verfahren, wobei die Sensitivität für Polypen < 10mm deutlich abnimmt und aktuell die Koloskopie zur Erfassung kolorektaler Polypen immer noch Goldstandard bleibt.

2.8 Therapiemöglichkeiten

Porschen et al. (1992) beschreibt die endoskopische Polypektomie als eine Methode, durch die das Risiko der Karzinomentwicklung vermindert werden kann. Die Polypektomie gehört in den Bereich der operativen Endoskopie. Der gestielte Polyp wird durch Verschieben des Endoskops luxiert, so dass der Stiel sichtbar wird. Nach Überstreifen der Polypektomieschlinge vergewissert man sich, dass der Polyp vollständig erfasst und dass keine Schleimhaut mit in die Schlinge gezogen wurde. Der Polyp wird angehoben, um Kriechströme auf die umgebende Darmschleimhaut zu verhindern. Es erfolgt dann die Polypektomie, Aspiration des Polypen und die Extraktion. Große gestielte Polypen werden nach vorheriger Sklerosierung des Polypenstiels abgetragen, um eine Reduktion der Durchblutung und damit eine Verringerung und Verminderung von Blutungen nach Polypektomie zu erreichen. Durchschnittlich verwendet wird zwei- bis dreimal 0,5-1 ml Aethoxysklerol, bis eine ballonartige Auftreibung des Stiels erreicht ist. Da der das Kolonlumen ausfüllende Polyp in dieser Größe das Überstreifen einer Polypektomieschlinge häufig nicht zulässt, wird erst der obere Teil und dann der untere Teil resiziert. Breitbasige Polypen lassen sich in der Regel nicht in einem Schnitt abtragen. Meist sind fraktionierte Polypektomien notwendig mit mehrfachen Schlingenabtragungen (Pott 1995). Bei sehr großen Polypen, die mittels endoskopischer Polypektomie nicht zu entfernen sind, kann bei inoperablen Patienten auch eine Lasertherapie durchgeführt werden.

Mathus-Vliegen (1993) beschreibt die Lasertherapie bei Frühkarzinomen bei 35 Patienten. Bei 28 Patienten konnte eine komplette Eradikation erzielt werden. In den folgenden 3 Jahren trat kein Rezidiv auf. Mesko et al. (1993) beurteilt die Lasertherapie für die palliative Behandlung als sicher und effektiv, ohne Hinweis auf

eine dadurch bedingte Erhöhung der Sterblichkeit. Ponti et al. (1993) stelle die kombinierte Therapie kolorektaler Polypen mit Diathermie und Nd-YAG-Laser bei sessilen und villösen Adenomen vor. Bei 9 von 12 Patienten konnte eine komplette Eradikation über die folgenden 11 Monate erreicht werden. Aufgrund der Ergebnisse sieht der Autor diese Methode als vielversprechend an.

Storek et al. (1993) beschreibt Erfahrungen über die endoskopische Argon-Gas-Koagulation zur endoskopischen Adenektomie. Des Weiteren ist die Diathermieschlinge aufzuführen. Mit dieser Technik sind unter anderem auch zufriedenstellende Ergebnisse in der Abtragung der s.g. „flat adenomas“ erzielt worden (Karita et al. 1993).

Forde et al. (1993) beschreibt klinische Erfahrungen mit der bipolaren Schlinge, die zur Polypektomie bei 61 Patienten eingesetzt wurde. Komplikationen traten nicht auf.

2.8.1 Komplikationen der endoskopischen Polypektomie

Viamonte et al. (1992) berichtet über einen Fall von Milzverletzung während einer Koloskopie, wobei insgesamt 13 Fälle bekannt sind. Dirschmid et al. (1993) entdeckte versprengte Epithelzellen nach Biopsie kolorektaler Adenome und zeigt die Gefahr des Transports von Tumorzellen in tiefere Schichten der Darmwand auf. Bezüglich der Blutungskomplikationen ermittelte Rosen et al. (1993) eine Rate von 0,3-6,1% weltweit, wobei seine eigenen Ermittlungen an 4721 Patienten eine Blutungskomplikation von 0,4% ergaben. Das Perforationsrisiko beträgt nach Porschen et al. (1992) 0,32%, die Letalität 0,06%. Gleiche Zahlen wurden auch von Pott (1995) aufgeführt.

2.9 Indikation zur Nachsorge und Überwachung polypektomierter Patienten

Die Polypektomie als sekundäre Prophylaxe des kolorektalen Karzinoms geht von dem Konzept der Adenom-Karzinom-Sequenz aus. Das Risiko, nach Polypektomie erneut Kolonadenome zu entwickeln, hängt von der Anzahl, der Größe und der Histologie der entfernten Adenome ab (Porschen et al. 1992). Laut Matek (1985) ist eine erneute Koloskopie indiziert, wenn aus technischen Gründen keine hohe Koloskopie bis zum Coecum gelang, eingeschränkte Untersuchungsbedingungen vorlagen, ein Polyp >5 mm nicht histologisch untersucht wurde, ein Adenom >5 mm im Kolon verblieben war oder ein Adenom (besonders wenn schwere Dysplasien in den übrigen Adenomanteilen vorlagen) nicht komplett entfernt wurde. Nach der Polypektomie solitärer bzw. multipler Adenome reicht eine Kontrollkoloskopie nach 4 bzw. 2 Jahren aus. Nach Untersuchungen 1992 von Atkin et al. erscheint eine koloskopische Nachsorge nach Polypektomie eines einzelnen kleinen tubulären Adenoms (<1cm) mit nur geringen bis mittelgradigen Dysplasien nicht unbedingt erforderlich, da in dieser Patientengruppe das Kolonkarzinomrisiko nicht erhöht ist. Gemäß dem aktuellen Stand bezüglich Nachsorge polypektomierter Patienten ist eine spezielle endoskopische Nachsorge nach Abtragung von nicht-neoplastischen Polypen nicht erforderlich. Sollten Adenome abgetragen werden, ist unabhängig vom Dysplasiegrad eine erneute Kontrollkoloskopie nach 3 Jahren indiziert (Eickhoff 2000).

In einer Studie von Winawer et al. (2000) der National Polyp Study Work Group wurde zur Nachsorge polypektomierter Patienten der Stellenwert der Koloskopie mit dem Barium Doppelkontrast-Einlauf verglichen. Im Doppelkontrast zeigte sich der Nachweis von Polypen stark abhängig von deren Größe, so dass die Koloskopie mit

größerer Nachweisbarkeit kleiner Polypen kleiner oder gleich 5 cm im Durchmesser weiterhin die effektivste Methode im Rahmen der Nachsorge ist.

Bei Zustand nach Dickdarmkarzinomresektion dient die koloskopische Überwachung dazu, ein intraluminales Rezidiv und metachrone Adenome oder Karzinome auszuschließen. Koloskopische Nachsorgen sollten nach den Richtlinien der ATO (Aktionsgemeinschaft der nord-rhein-westfälischen Tumorzentren und onkologischen Arbeitskreise) 6, 12, 18 und 24 Monate nach der Operation, danach einmal pro Jahr erfolgen (Porschen et al. 1992). Bond (1993) sagt, daß die meisten Patienten mit Polypen sich einer Koloskopie unterziehen müßten, um synchrone Neoplasien auszuschließen. Kleine Polypen <5 mm erfordern individuelle Beurteilung. Ein hyperplastischer Polyp im Rektosigmoid erfordere keine weitere koloskopische Abklärung. Große breitbasige Polypen erfordern eine genaue Nachsorge, um sicherzustellen, daß alle Anteile entfernt wurden. Generell sollte nach Polypektomie eine Kontrolle nach 3 Jahren erfolgen. Bei negativem Befund könne das Intervall auf 5 Jahre ausgedehnt werden. Eine Indikation zur Nachsorge für Patienten mit einem kleinen tubulären Adenom besteht nicht.

Winawer et al. (1993) untersuchte 1418 Patienten mit Zustand nach Polypektomie im Rahmen einer kompletten Koloskopie. Die beiden Zielvariablen der Studie waren die Entdeckung jeglicher neu aufgetretener Adenome sowie von Adenomen mit fortgeschrittenen pathologischen Charakteristika (definiert als Durchmesser >1cm oder hochgradige Dysplasie oder invasives Karzinom). Es wurden 2 Gruppen gebildet: Die erste Gruppe wurde 1 und 3 Jahre nach Polypektomie kontrolliert, die andere Gruppe nur einmal nach 3 Jahren. Die Anzahl der Patienten mit neuen Adenomen der ersten Gruppe betrug 41,7% im Vergleich zu 42% der anderen Gruppe. Die Anzahl der Adenome mit pathologischen Merkmalen war in beiden

Gruppen gleich. Diese Ergebnisse zeigen, daß eine Kontrolle nach 3 Jahren genauso effektiv ist wie nach 1 und 3 Jahren nach Polypektomie.

Eine diesbezüglich abweichende Meinung vertritt Noshirwani et al. (2000), der in einer retrospektiven Studie 697 Patienten untersuchte, die bei Erstkoloskopie sowie 3 Jahre später Kolonadenome aufwiesen. Mögliche Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, Anzahl der Adenome, Ausmaß der größten Adenome und Histologie wurden speziell evaluiert. Er kam zu dem Ergebnis, daß Patienten mit 1 oder 2 Adenomen <1cm als Niedrig-Risiko-Patienten einzustufen sind und deren erste Kontrollkoloskopie über 3 Jahre hinausgeschoben werden könne.

Im Rahmen der Suche nach neuen Methoden für Screening und Nachsorge beschreibt Schoenfelder et al. (2000) die Kolondarstellung mittels MR als mögliche Option für die nahe Zukunft. Diese Untersuchungsmethode ermögliche den Nachweis von Polypen bis 6 mm sowie eine genaue Darstellung der Darmwandmorphologie. Wie schon zuvor erwähnt, scheint jedoch die Sensitivität dieser Untersuchungsmethode laut Herforth et al. (2001) für Polypen unter 10 mm deutlich abzunehmen.

3. Patienten und Methoden

3.1. Patienten

Aus dem Marienkrankenhaus Nordhorn, einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung, wurden aus dem Zeitraum vom 01.01.1989 – 31.12.1993 sowie von 01.01.1997 – 31.12.1998 insgesamt 757 Patienten für die Datenerhebung einbezogen. Es handelt sich um ambulant sowie stationär behandelte Patienten, im stationären Bereich aus der inneren sowie aus der chirurgischen Abteilung des Hauses. Alle Patienten wurden polypektomiert, ob im Rahmen einer chirurgischen Nachsorge nach Resektion eines Kolonkarzinoms oder im Rahmen der Primärdiagnostik bei entsprechender klinischer Symptomatik. Es erfolgte je nach Indikation eine Sigmoidoskopie oder eine hohe Koloskopie. Die einzelnen Zahlen zum ambulanten oder stationären Aufenthalt, koloskopischer oder sigmoidoskopischer Untersuchung wurden mit aufgenommen und werden in der Darstellung der Ergebnisse mit aufgeführt werden, haben jedoch keine Relevanz für die Fragestellung der Arbeit.

Nicht mit einbezogen in die Datenerhebung wurden Patienten mit Polyposissyndromen.

3.2. Methodisches Vorgehen

Es wurden retrospektiv die Akten aller Patienten durchgearbeitet, bei denen im Untersuchungszeitraum eine oder mehrere Polypektomien vorgenommen wurden. Zur Erfassung der Daten drei Erfassungsbögen erarbeitet, die nachfolgend abgebildet sind:

Erhebungsbogen zur Erfassung der Entartungstendenz kolorektaler Polypen

Bogen 1

Patient (Initialen):	Körpergröße:	Weiblich:
Alter:	Gewicht:	Männlich:
Grund der Polypektomie:		
Ambulant:	Internistisch:	Sigmoidoskopie:
Stationär:	Chirurgisch:	Koloskopie:
Polypektomiert am:		
Häufigkeit v. Re-Eingriffen:		
Operiert am:		
Grund der Operation:		

Bogen 2

Untersuchungsdatum			
Polypenlokalisierung: 1: Rektum 2: C.sigmoideum 3: C.descendens 4: Flexura sinistra 5: C.transversum 6: Flexura dextra 7: C.ascendens 8: Coecum			
Ursache für chirurg. Eingriff			
1: Komplikationen b. Endoskopie 2: suspekte Histologie 3: multiple Adenome 4: Größe der Adenome 5: anderer Grund 6: histolog. Carcinomnachweis			
Histologischer Typ			
1: tubulär			
2: villös			
3: tubulovillös			
4: keine Angaben			
Größe in mm			
Wuchsform			
1: gestielt 2: breitbasig 3: nicht bekannt			

Bogen 3

Untersuchungsdatum			
Histologie			
1: nicht abgetragen 2: A. mit leichter Dysplasie 3: A. mit mäßiger Dysplasie 4: A.m. schwerer Dysplasie 5: A.m. invasivem Carcinom 6: Ca.a.d.Basis e. Adenoms 7: hyperplastischer Polyp 8: Adenocarcinom > pT1 9: nicht geborgen 10: makroskopisch Polyp, histolog. Schleimhaut			
Entfernung			
1: nicht abgetragen 2: nicht geborgen 3: sicher im Gesunden 4: nicht sicher im Gesunden 5: keine Aussage			
Materialgewinnung			
1 : gesehen,nicht abgetrag. 2 : endosk. Zange/Schlinge 3: endoskopische Biopsie 4 : Salamitechnik 5: keine Angaben			

Von jedem Patienten wurden die Namensinitialen, Alter und Geschlecht aufgenommen, Körpergröße und Gewicht stehen zwar auf dem Erfassungsbogen, wurden jedoch nicht mit aufgenommen aufgrund fehlender Relevanz für die Fragestellung. Für den Bereich „Grund der Polypektomie“ wurde eine Liste der häufigsten Indikationen erstellt und von 1-12 durchnummeriert. Siehe folgende Tabelle:

Hämatochezie	1
Polyp i. Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung vom Hausarzt gesehen	2
Defäkationsbeschwerden	3
Tumornachsorge	4
Obstipation	5
Positiver Hämoccult	6
Rezidivierende abdominelle Beschwerden	7
Rezidivierendes Polypenwachstum	8
Chronisch entzündl. Darmerkrankung	9
Anämieabklärung	10
Präoperative Diagnostik	11
Ausschluß Tumorleiden	12

Ebenfalls dokumentiert wurde das Datum der Erstuntersuchung sowie der Follow-up-Untersuchungen. Für die Beschreibung der

Polypenlokalisierung, Ursache für chirurgischen Eingriff, histologischen Typ und Wuchsform wurden jeweils Ziffern in aufsteigender Reihenfolge eingesetzt je nach Anzahl der verschiedenen Möglichkeiten. Siehe z. B. Bogen 2.

Zur Beschreibung der Polypen wurde deren histologischer Typ, die Wuchsform, der Dysplasiegrad sowie die Größe in Millimeter angegeben. Da im Rahmen einer Koloskopie immer nur eine makroskopische, in der Regel bildhafte Beschreibung der Polypen möglich sind, haben wir folgende Größenangaben definiert:

Größe makroskopisch	Größe in cm	Numerierung
Linsengroß	< 0,5 cm	1
Bohnen-, erbs-, kirschkerngroß	0,5 – 1 cm	2
Pferdebohnen-, haselnuß-, kirschgroß	1 – 2 cm	3
Walnuß-, taubenei-, fingerendgliedgroß	2 – 4 cm	4
Pflaumengroß	> 4 cm	5

Als Ergänzung zu obiger Tabelle sei hinzugefügt, daß bei fehlender Größenangabe dieses mit der Nummer 6 festgehalten wurde.

Winzige Polypen mit einem Durchmesser < 5 cm wurden beschrieben und auch mit erfaßt. Sie wurden jedoch in der Regel nicht abgetragen, da das maligne Potential dieser Polypen nur minimal ist und die Komplikationsgefahr wie Darmperforation unverhältnismäßig hoch wäre. Von daher sind zu diesen Polypen auch in der Regel keine Histologien aufgeführt.

Die unterschiedlichen histologischen Befunde wurden mit Ziffern in aufsteigender Reihenfolge versehen. Zusätzlich wurden dem

histologischen Bericht die Angaben über Entfernung des Polypen im Gesunden oder nicht im Gesunden entnommen. Um abschließend eine Aussage über Abtragungstechniken von Polypen machen zu können, wurden auch die verschiedenen Formen der Materialgewinnung aufgeführt.

Eine Auflistung der primär chirurgisch resezierten Kolonkarzinome oder Kolonpolypen erfolgte rein zahlenmäßig.

Um der Frage nachzugehen, ob T1-Karzinome metastasieren, wurden von den hierfür relevanten Patienten die Hausärzte angeschrieben mit der Bitte um Stellungnahme zu folgenden Fragen: Hat der Patient / die Patientin Metastasen entwickelt? Wie ist der Krankheitsverlauf der Patienten? Wenn der Patient verstorben ist, war die Tumorerkrankung ursächlich?

4. Ergebnisse

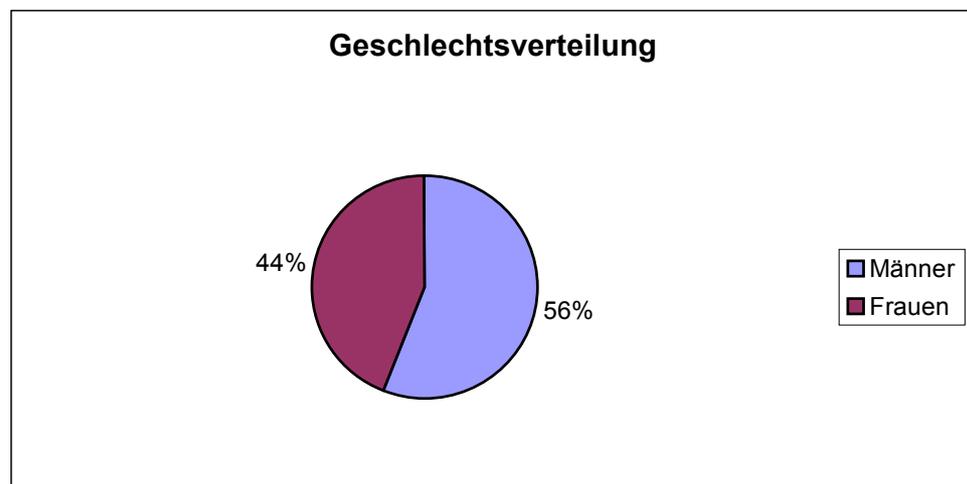
4.1. Gesamtübersicht

Für diese retrospektive Studie wurden die Akten von insgesamt 757 Patienten durchgearbeitet und deren Daten erhoben, zum einen aus dem Zeitraum 1989-1993, zum anderen aus dem Zeitraum 1997-1998.

4.1.1 Geschlechtsverteilung

Die Geschlechtsverteilung sämtlicher polypektomierter Patienten teilte sich wie folgt auf: der Anteil der Männer betrug 56% (n=423), der Frauen 44% (n= 334).

Abb. 1



4.1.2 Altersverteilung

Die Altersverteilung der untersuchten Patienten zeigt sich in folgender Tabelle:

Tab. 3

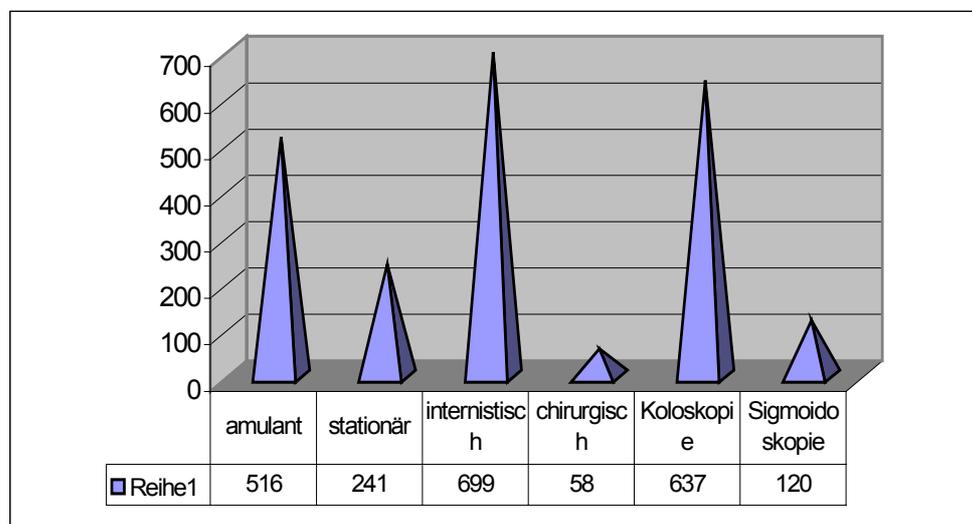
ALTER	1989-93		1997-98		GESAMT		P GES.
	N	%	N	%	N	%	
< 20	1	0,2	3	1,3	4	0,5	P= 0,00
21-30	7	1,3	2	0,8	9	1,2	P= 0,01
31-40	16	3,0	8	3,4	24	3,1	P= 0,03
41-50	36	6,8	21	8,2	57	7,5	P= 0,07
51-60	158	30	66	28,8	224	29,6	P= 0,29
61-70	139	26,3	67	29,2	206	27,2	P= 0,27
71-80	126	23,8	45	19,6	171	22,5	P= 0,22
81-90	44	8,3	16	7	60	7,9	P= 0,07
91-100	1	0,2	1	0,4	2	0,2	P= 0,00

Das Durchschnittsalter sämtlicher Patienten lag bei 63,13 Jahren, das Durchschnittsalter der Männer bei 61,43 Jahren und das der Frauen bei 65,29 Jahren. Hiermit zeigt sich also ein signifikanter Altersunterschied ($p > 0,01$). Betrachtet man die verschiedenen Altersgruppen in den verschiedenen Untersuchungszeiträumen, zeigt sich, daß 1989-1993 die Altersgruppe von 51-60 Jahren mit 30% am stärksten vertreten ist, 1997-1998 führt mit 29,2% die Altersgruppe von 61-70 Jahren. Insgesamt präsentiert sich die Altersgruppe 51-60 Jahren mit 29,6% als führend (relative Häufigkeit $p = 0,29$).

4.1.3 Verteilung von Untersuchungsbedingungen, Fachbereich und endoskopischen Untersuchungsmethoden

Im Folgenden eine kurze Übersicht über die zahlenmäßige Verteilung der ambulanten und stationären Untersuchungen, primär internistisch oder chirurgisch behandelten Patienten sowie der Art der endoskopischen Untersuchungsmethode:

Abb. 2



Es wird ersichtlich, dass der Großteil der Untersuchungen im ambulanten Bereich durchgeführt wird und die Patienten primär internistisch vorstellig werden. Die Koloskopie ist die führende Untersuchungsmethode im Rahmen der Aufdeckung von Polypen sowie der Polypektomie.

4.1.4 Indikationen der Polypektomie

Es gibt verschiedene Gründe, die eine endoskopische Untersuchung und eine damit eventuell verbundene Polypektomie erforderlich machen. Die im Abschnitt Patienten und Methoden aufgeführte Tabelle gibt eine Übersicht über die für diese Arbeit relevanten Indikationen. Im Folgenden sei die zahlenmäßige Verteilung der unterschiedlichen Indikationen dargestellt.

Tab. 4

GRUND POLYPEKTOMIE	1989-1993	1997-1998	INSGESAMT
1	18,9%	28,8%	21,9%, p= 0,21
2	28,9%	4,3%	21,5%, p= 0,21
3	4,3%	2,6%	3,8%, p= 0,03
4	10,2%	6,5%	9,1%, p= 0,09
5	2,8%	2,2%	3%, p= 0,02
6	5,3%	8,7%	6%, p= 0,06
7	8,9%	14%	10,4%, p= 0,10
8	11,7%	25,7%	16%, p= 0,16
9	0,7%	2,2%	1,2%, p= 0,01
10	1,3%	1,3%	1,3%, p= 0,01
11	3%	0,4%	2,2%, p= 0,02
12	3,6%	3%	3,4%, p= 0,03

Im ersten Untersuchungszeitraum 1989-1993 wurden 28,9% der Patienten koloskopiert und polypektomiert, bei denen im Rahmen einer hausärztlichen Untersuchung ein Polyp gesehen wurde und für abklärungsbedürftig gehalten wurde. Dieser Indikation folgt mit 18,9% die primäre Abklärung einer Hämatochezie und an dritter Stelle Untersuchungen bei bekanntem rezidivierendem Polypenwachstum. Mit 10,2% sind an vierter Stelle die Patienten zur Tumornachsorge vertreten. Die übrigen Indikationen präsentieren sich in nur geringen Prozentsätzen zwischen 0,7% und 8,9%.

Im zweiten Untersuchungszeitraum 1997-1998 ist die führende Indikation zur Polypektomie mit 28,8% die primäre Abklärung einer Hämatochezie, die im ersten Untersuchungszeitraum beobachtete führende Indikation der vom Hausarzt voruntersuchten Patienten ging von 28,9% auf 4,3% zurück. An zweiter Position rangierten die Patienten, bei denen zuvor rezidivierendes Polypenwachstum bekannt war und die in diesem Rahmen zu regelmäßigen Kontrollen kamen. An dritter Stelle lag die Indikation der Abklärung rezidivierender abdomineller Beschwerden mit 14%, gefolgt von 8,7% zur Abklärung eines positiven Hämoccult. Über den gesamten Untersuchungszeitraum gesehen zeigte sich die primäre Abklärung einer Hämatochezie mit 21,9% führend, gefolgt mit 21,5% der durch den Hausarzt durch Voruntersuchungen gesehenen Polypen.

4.1.5 Kontrolluntersuchungen und Repolypektomien

Zur Häufigkeit von Kontrolluntersuchungen und je nach Befund erforderlichen Repolypektomien ergaben sich folgende Zahlen:

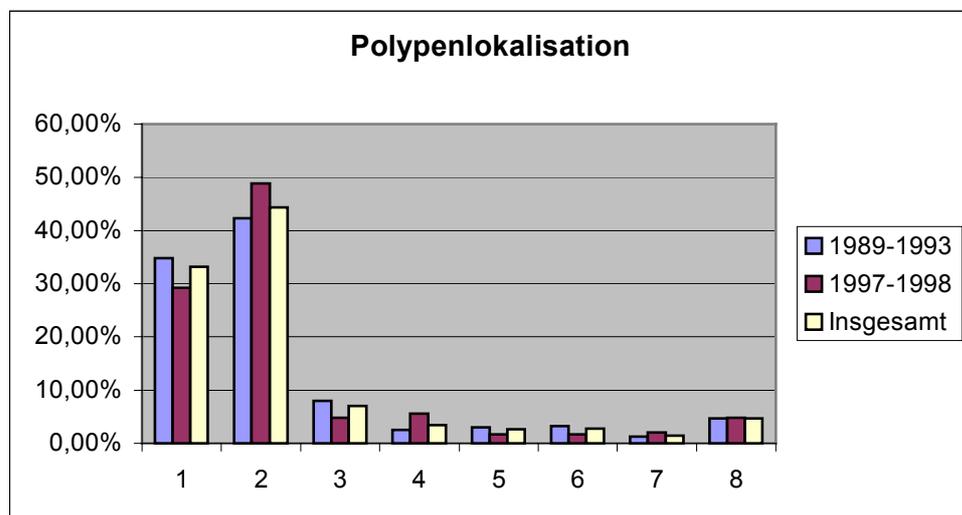
Tab.5

	Anzahl Kontrolluntersuchungen				Anzahl Repolypektomien			
	1989-93		1997-98		1989-93		1997-98	
	Anzahl	in %	Anzahl	in %	Anzahl	in %	Anzahl	in %
0	245	46,40 %	148	64,60%	271	51,30%	145	63,3%
1	283	53,60 %	81	35,30%	130	24,60%	49	21,3%
2	126	23,80 %	31	13,50%	66	12,50%	22	9,6%
3	54	10,2%	10	4,30%	39	7%	9	3,9%
4	15	2,80%	4	2%	13	2,40%	3	1,3%
5	4	0,70%	0	0%	0	0%	0	0%

4.1.6. Polypenlokalisierung

Im Folgenden sei die Verteilung sämtlicher Polypen aus beiden Untersuchungszeiträumen hinsichtlich ihrer Lokalisation aufgeführt:

Abb. 3

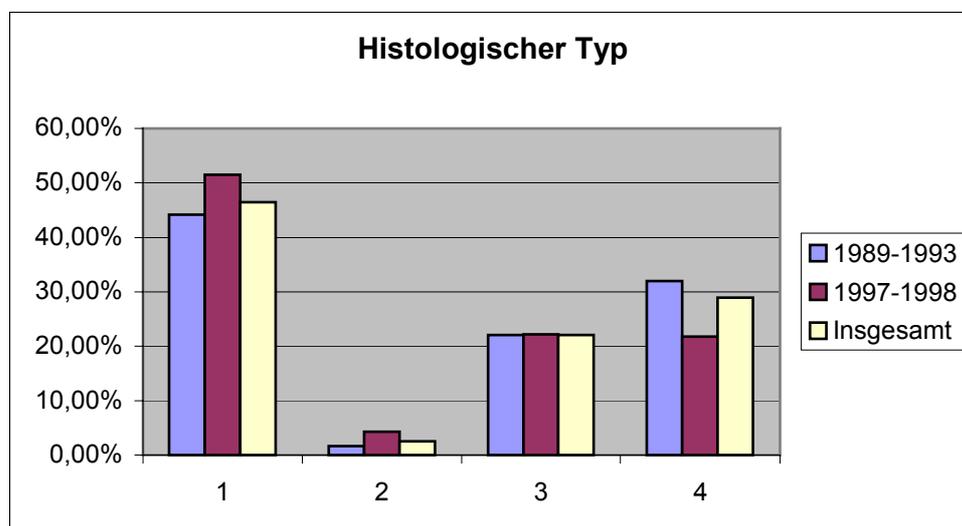


33% der Polypen waren im Rektum lokalisiert, 44,4% im Sigma, 7% im Colon descendens, 3,4% an der Flexura sinistra, 2,6% im Colon transversum, 2,7% an der Flexura dextra, 1,5% im Colon ascendens und 4,7% im Coecum.

4.1.7 Histologischer Typ

Hinsichtlich des histologischen Typs der Polypen ergaben sich folgende Zahlen:

Abb. 4

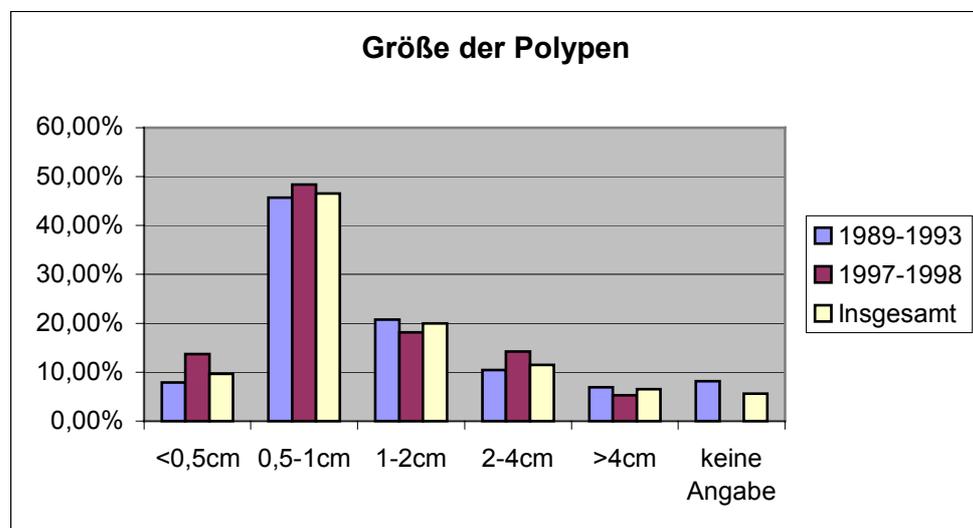


Insgesamt fanden sich 46,4% tubuläre Adenome, 2,5% villöse Adenome und 22,1% tubulovillöse Adenome. Bei 28,9% der abgetragenen Polypen fehlte diesbezüglich eine Angabe.

4.1.8. Größenverteilung der Polypen

Die Größenverteilung der Polypen sah wie folgt aus:

Abb. 5



9,7% der Polypen hatte eine Größe von < 0,5 cm, 46,5% hatten eine Größe von 0,5 – 1 cm, 20% hatten eine Größe von 1 – 2 cm, 11,5% waren 2 – 4 cm groß und 6,5% hatten eine Größe von > 4 cm. Bei 5,7% der Polypen war keine Größe angegeben.

4.1.9 Wuchsform sämtlicher Polypen

Bezüglich der Wuchsform der Polypen zeigten sich folgende Ergebnisse:

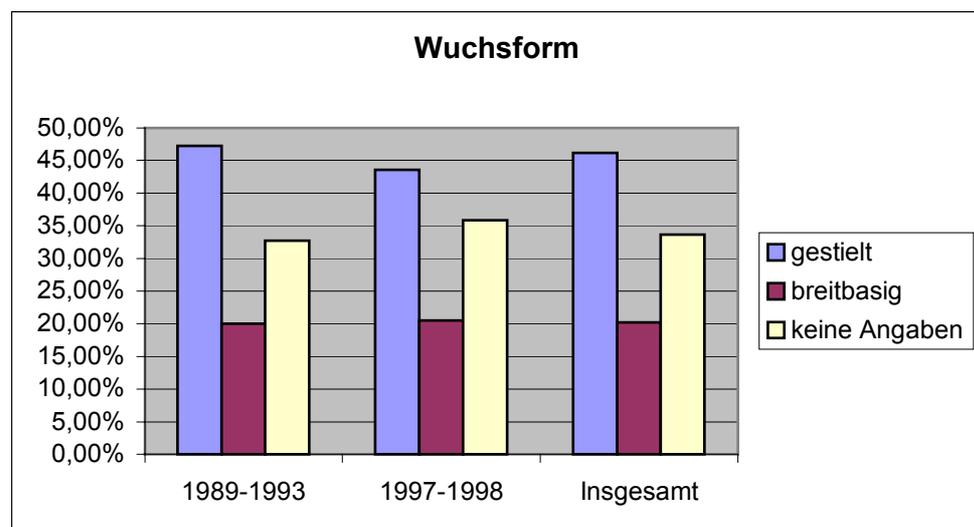


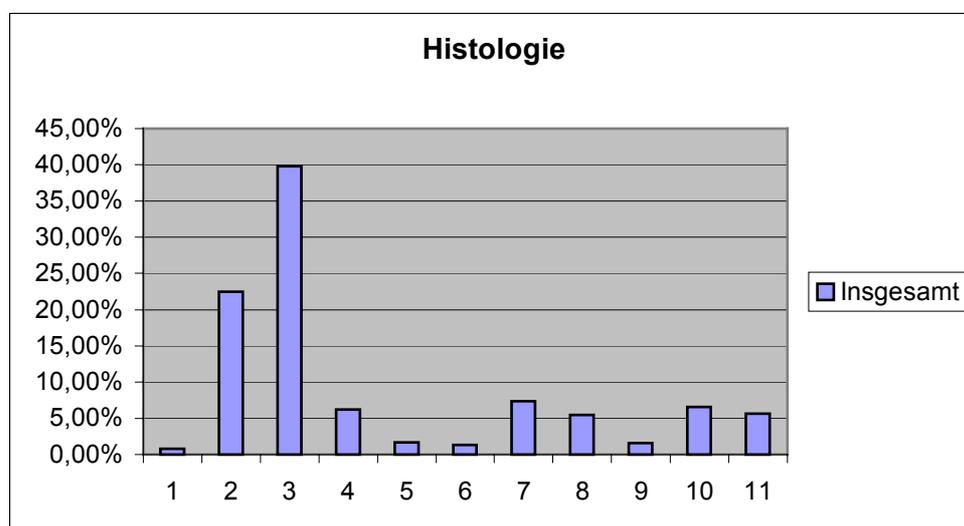
Abb. 6

Insgesamt 46,2% der Polypen waren gestielt, 20,2% wuchsen breitbasig und bei 33,6% lagen keine Angaben vor.

4.1.10 Histologie sämtlicher abgetragener Polypen

Die Histologie der Polypen über den gesamten Untersuchungszeitraum verteilte sich wie folgt:

Abb. 7

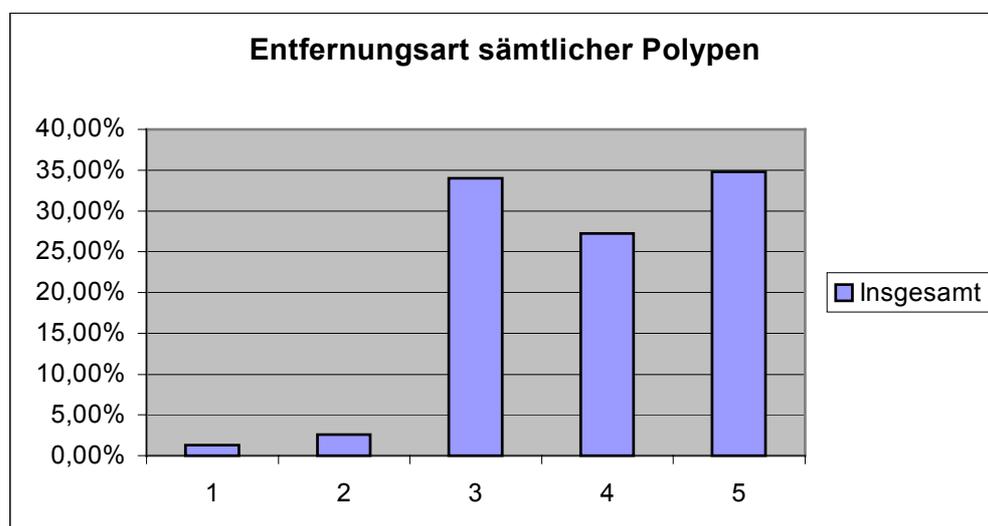


Es fanden sich 171 Adenome (22,5%) mit leichter Dysplasie. Am häufigsten traten Adenome mit mäßiger Dysplasie auf, insgesamt n=302, also 39,8%, desweiteren fanden sich 47 Adenome (6,2%) mit schwerer Dysplasie bzw. einem Carcinoma in situ, 13 Adenome (1,7%) mit einem T1- Karzinom, 10 Adenome (1,3%) mit einem Adenocarcinom an der Basis, 56 (7,4%) hyperplastische Polypen, 42 (5,5%) Adenocarcinome über dem Stadium T1 nach dem TNM-System. 12 Polypen (1,6%) wurden nicht geborgen und 50 Polypen (6,6%) sahen zwar makroskopisch wie ein Polyp aus, die histologische Aufarbeitung zeigte jedoch normale Schleimhaut.

4.1.11 Beschreibung der Entfernungsart der Polypen makroskopisch und nach histopathologischen Kriterien

Die verschiedenen Arten der Entfernung der Polypen schlüsselten sich wie folgt auf:

Abb. 8

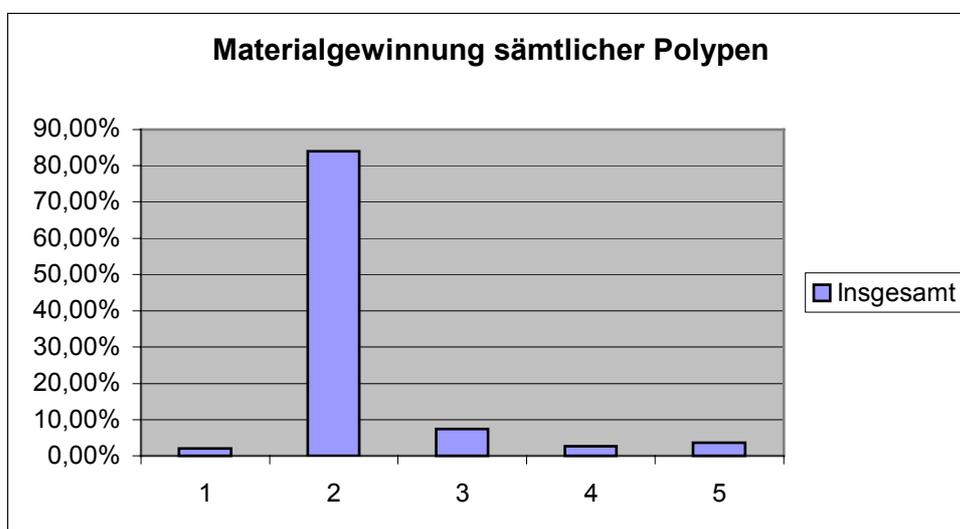


Nicht abgetragen wurden 1,3% aller Polypen, nicht geborgen wurden 2,6% der Polypen. Diese Aussagen wurden noch im Rahmen der Untersuchung gemacht. Gemäß dem histopathologischen Befund wurden 34% aller Polypen sicher im Gesunden abgetragen, nicht sicher im Gesunden entfernt wurden 27,2% der Polypen. Bei 34% wurde keine Aussage gemacht.

4.1.12 Möglichkeiten der Materialgewinnung

Bezüglich der Materialgewinnung zeigten sich folgende Ergebnisse:

Abb. 9



2,1% aller Polypen wurden gesehen, aber nicht abgetragen (1). 84% wurden mittels endoskopischer Zange oder Schlinge abgetragen (2). 7,5% wurden endoskopisch biopsiert (3) und 2,6% wurden mit der sogenannten Salamitechnik (4) abgetragen. Bei 3,7% der Polypen wurden zu dieser Fragestellung keine Angaben gemacht (5).

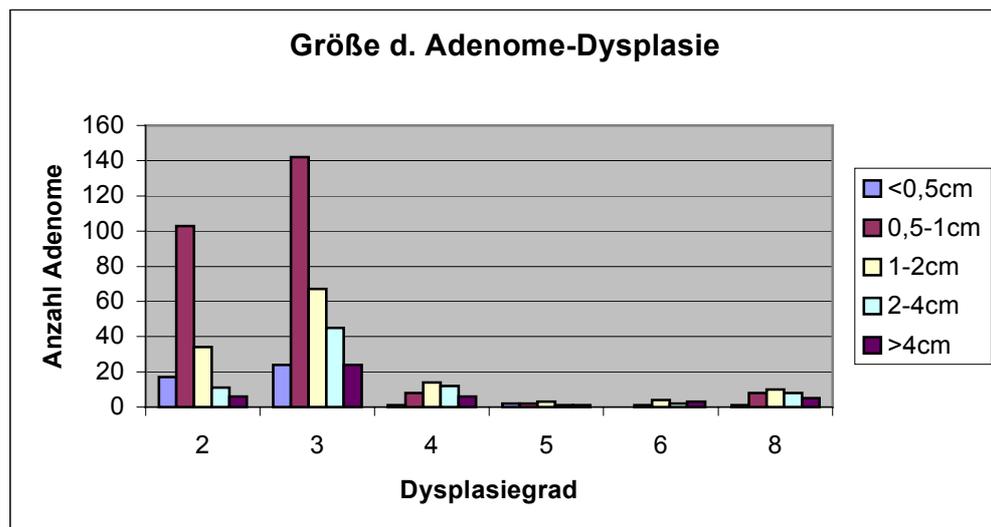
4.2. Analyse sämtlicher Adenome und Karzinome

Die Anzahl aller im gesamten Untersuchungszeitraum gesehenen Polypen, ungeachtet ihrer Histologie und damit der späteren Qualifikation hinsichtlich der Auswertung, betrug 1829. In die speziellere Auswertung für diese Arbeit gingen die Adenome mit leichter, mäßiger und schwerer Dysplasie (entspricht dem Carcinoma in situ) ein, die T1-Karzinome (beinhaltet die Karzinome an der Basis eines Adenoms sowie die Adenome mit invasivem Karzinom). Die Anzahl aller ausgewerteten Adenome und Karzinome betrug 584. Da die Adenommultiplizität nicht zusätzliches Thema dieser Arbeit war, ging pro Patient nur das zuerst gesehene bzw. abgetragene Adenom in die Auswertung ein und wurde zu den nachfolgend aufgeführten Variablen in Beziehung gesetzt.

4.2.1 Größe der Adenome und Verteilung hinsichtlich des Dysplasiegrades

Im folgenden sei die Größe der Adenome und deren Verteilung hinsichtlich des Dysplasiegrades graphisch und tabellarisch dargestellt:

Abb. 10



Tab. 6

	A.m. leichter Dysplasie		A.m.mäßiger Dysplasie		A.m.schwerer Dysplasie	
Größe						
	n	%	n	%	n	%
<0,5cm	17	2,9	24	4,1	1	0,2
0,5-1cm	103	17,6	142	24,3	8	1,3
1-2cm	34	5,8	67	11,5	14	2,4
2-4cm	11	1,9	45	7,7	12	2
>4cm	6	1	24	4,1	6	1
Unbe- kannt	0	0	0	0	5	0,8
	171	29,3	302	51,7	46	7,9
	T1-Karzinome		Ca.a.d.Basis e.Adenoms		>pT1	
Größe						
	n	%	n	%	n	%
<0,5cm	2	0,3	0	0	1	0,2
0,5-1cm	2	0,3	1	0,2	8	1,3
1-2cm	3	0,5	4	0,7	10	1,7
2-4cm	1	0,2	2	0,3	8	1,3
>4cm	1	0,2	3	0,5	5	0,8
Unbe- kannt	4	0,7	0	0	10	1,7
	13	2,2	10	1,7	42	7,2

Es zeigt sich hier eindeutig, daß im Größenbereich von 0,5-1cm die Adenome mit leichter Dysplasie (17,6%) und die Adenome mit mäßiger Dysplasie (24,3%) überwiegen. Adenome mit schwerer Dysplasie sind in diesem Größenbereich mit 1,3% nur gering vertreten, ebenso die verschiedenen Karzinome in einem prozentualen Bereich von 0,2-1,3%.

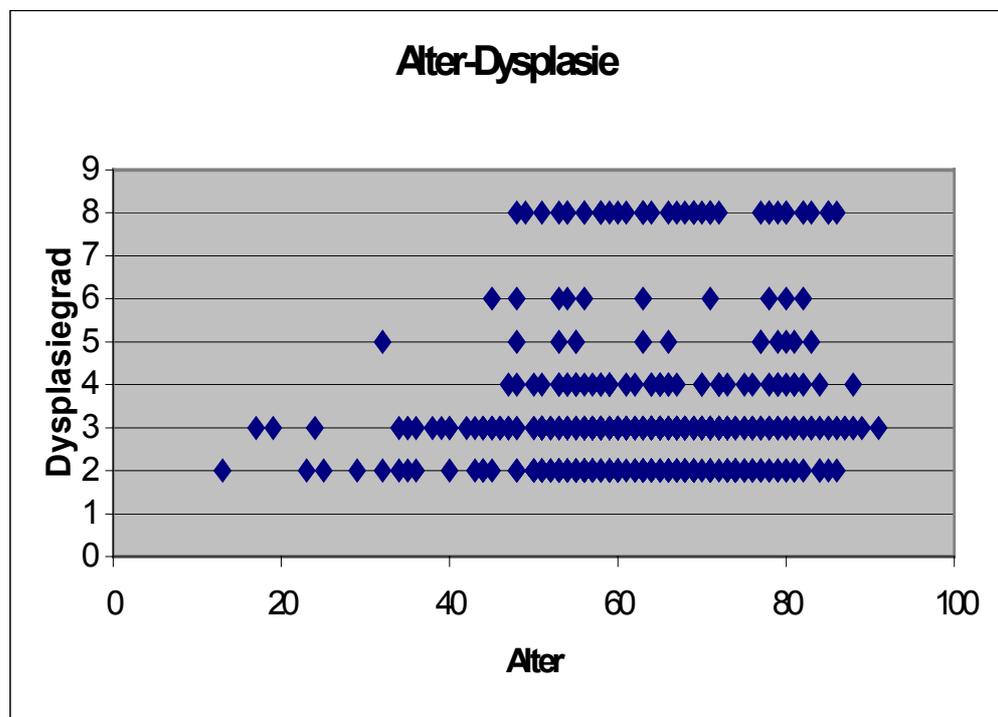
Mit zunehmender Größe auf 1-2cm nimmt die Tendenz zur Entartung der Adenome zu auf 2,4% der Adenome mit schweren Dysplasien, die T1-Karzinome sind mit 0,5% am häufigsten anzutreffen sowie auch die Karzinome an der Basis eines Adenoms mit 0,7% und die invasiven Karzinome größer pT1 mit 1,7%. Im Größenbereich von 2-4 cm und >4 cm zeigt sich im Rahmen dieser Untersuchung keine signifikante Zunahme der karzinomatösen Entartungstendenz.

Bemerkenswert ist jedoch auch das Auftreten von 2 (0,3%) T1-Karzinomen sowie 1 (0,2%) Adenokarzinom größer pT1 in der Größenordnung unter 0,5cm.

4.2.2. Altersverteilung der Patienten hinsichtlich des Dysplasiegrades

Eine Übersicht über das Alter der Patienten und die Verteilung hinsichtlich des Dysplasiegrades bietet nachfolgendes Diagramm:

Abb. 11



Die genaue zahlenmäßige Übersicht ist in nachfolgender Tabelle aufgeführt:

Tab. 7

	A.m.leichter Dysplasie		A.m.mäßiger Dysplasie		A.m.schwerer Dysplasie	
	n	%	n	%	n	%
<20	1	0,2	2	0,3	0	0
21-30	3	0,5	1	0,2	0	0
31-40	5	0,8	8	1,3	0	0
41-50	11	1,9	22	3,7	3	0,5
51-60	64	11	80	13,7	15	2,5
61-70	43	7,3	94	16	12	2
71-80	37	6,3	65	11,1	11	1,9
81-90	7	1,2	29	5	5	0,8
91-100	0	0	1	0,2	0	0
	171	29,3	302	51,7	46	7,8
	pT1-Karzinome		CA.a.d.Basis e. Adenoms		>pT1	
Alter	n	%	n	%	n	%
<20	0	0	0	0	0	0
21-30	0	0	0	0	0	0
31-40	1	0,2	0	0	0	0
41-50	1	0,2	2	0,3	2	0,3
51-60	3	0,5	3	0,5	11	1,9
61-70	2	0,3	1	0,2	13	2,2
71-80	4	0,6	3	0,5	10	1,7
81-90	2	0,3	1	0,2	6	1
91-100	0	0	0	0	0	0
	13	2,2	10	1,7	42	7,2

Das Auftreten von Adenomen ist minimal im Alter von <20 Jahren mit einer Prozentzahl von 0,2 für Adenome mit leichter Dysplasie und 0,3 mit mäßiger Dysplasie. Es zeigt sich ein stetiger Anstieg der Adenomhäufigkeit mit einem Maximum in der Altersgruppe von 51-60 Jahren mit 11% für Adenome mit leichter Dysplasie, 13,7% für Adenome mit mäßiger Dysplasie und 2,5% für Adenome mit schwerer Dysplasie.

Das Auftreten von Adenomen mit schwerer Dysplasie beginnt in der Altersgruppe von 41-50 und ist am häufigsten im Alter von 51-60 Jahren vorzufinden.

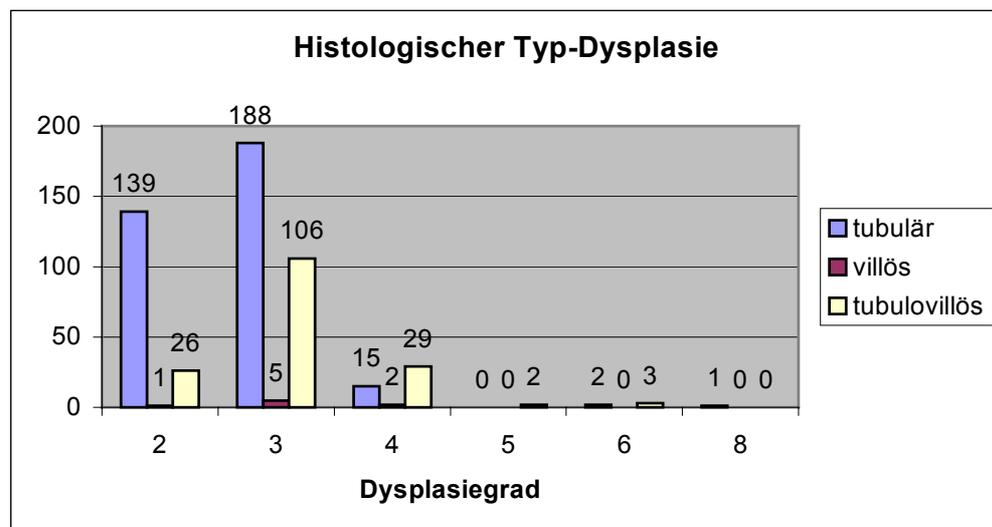
Die T1-Karzinome finden sich mit einem Maximum von 0,6% in die Altersgruppe von 71-80 Jahren, gefolgt von 0,5% in der Altersgruppe von 51-60 Jahren. Bis zum Alter von 30 Jahren wurden keine T1-Karzinome gefunden.

Karzinome an der Basis eines Adenoms wurden mit 0,5% jeweils in der Altersgruppe von 51-60 Jahren als auch von 71-80 Jahren gefunden. Bis zum Alter von 40 Jahren wurden diese Karzinome nicht beobachtet.

Sämtliche Karzinome größer pT1 waren am häufigsten in der Altersgruppe von 61-70 Jahren vertreten mit 2,2%, 1,9% traten jedoch auch im Alter von 51-60 Jahren auf, 1,7% im Alter von 71-80 Jahren. Bis zum Alter von 40 Jahren traten sie nicht auf und waren auch mit 1 bzw. 0% im Alter von 81-90 sowie 91-100 Jahren kaum bzw. nicht mehr vertreten.

4.2.3. Histologischer Typ und Verteilung hinsichtlich des Dysplasiegrades

Abb. 12



Tab. 8

	A.m.leichter Dysplasie		A.m.mäßiger Dysplasie		A.m.schwerer Dysplasie	
	n	%	n	%	n	%
Histolog. Typ						
tubulär	139	23,8	188	32,2	15	2,5
villös	1	0,2	5	0,8	2	0,3
tubulovillös	26	4,4	106	18,1	29	4,9
unbekannt	5	0,8	3	0,5	0	0
	171	29,3	302	51,7	46	7,9
	pT1-Karzinome		Ca. a.d.Basis e. Adenoms		>pT1	
Histolog. Typ	n	%	n	%	n	%
tubulär	0	0	2	0,3	1	0,2
villös	0	0	0	0	0	0
tubulovillös	2	0,3	3	0,5	0	0
unbekannt	11	1,8	5	0,8	41	7
	13	2,2	10	1,7	42	7,2

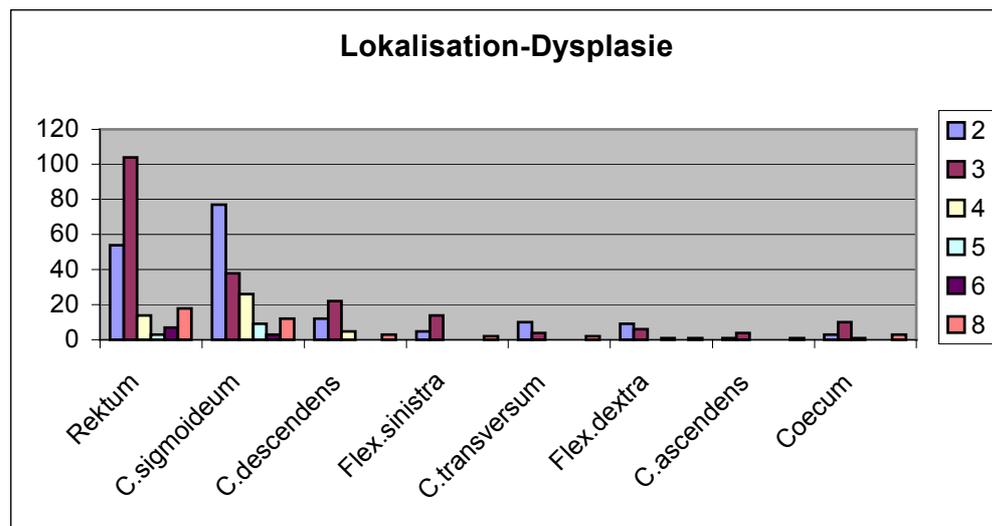
Hinsichtlich des histologischen Typs waren 139 (23,8%) der tubulären Adenome histologisch Adenome mit leichter Dysplasie. Noch häufiger traten sie als Adenome mit mäßiger Dysplasie mit n=188 (32,2%) auf. Im Bereich der Adenome mit schwerer Dysplasie waren nur 2,5% mit tubulären Strukturen anzutreffen, hier traten führend mit n=29 (4,9%) die tubulovillösen Adenome in den Vordergrund. Für sämtliche in der Tabelle aufgeführte Karzinome zeigten sich insgesamt nur noch 0,5% der Adenome mit tubulärer Struktur, kein villöses Adenom, jedoch eine Zunahme der tubulovillösen Adenome mit 0,3% für die T1-Karzinome und 0,5% für

die Karzinome an der Basis eines Adenoms. Es fand sich ein Adenokarzinom größer pT1 mit tubulärer Struktur.

Zu 41 (7%) der Adenokarzinome, 5 (0,8%) der Karzinome an der Basis eines Adenoms und 11 (1,8%) der T1-Karzinome konnte keine Aussage hinsichtlich des histologischen Typs vorgenommen werden. Dieser recht hohe Prozentsatz fehlender Angaben für den Bereich der Karzinome macht eine statistische Aussage schwierig.

4.2.4 Lokalisation der Adenome und Verteilung hinsichtlich des Dysplasiegrades

Abb. 13



Tab. 9

	A.m.leichter Dysplasie		A.m.mäßiger Dysplasie		A.m.schwerer Dysplasie	
Lokalisation	n	%	n	%	n	%
Rektum	54	9,2	104	17,8	14	2,4
C.sigmoideum	77	13,2	138	23,6	26	4,4
C.descendens	12	2	22	3,7	5	0,8
Flex.sinistra	5	0,8	14	2,4	0	0
C.transversum	10	1,7	4	0,7	0	0
Flex.dextra	9	1,5	6	1	0	0
C.ascendens	1	0,1	4	0,7	0	0
Coecum	3	0,5	10	1,7	1	0,1
	171	29,3	302	51,7	46	7,8
	pT1-Karzinome		Ca. a.d. Basis e. Adenoms		>pT1	
Lokalisation	n	%	n	%	n	%
Rektum	3	0,5	7	1,2	18	3
C.sigmoideum	9	1,5	3	0,5	12	2
C.descendens	0	0	0	0	3	0,5
Flex.sinistra	0	0	0	0	2	0,3
C.transversum	0	0	0	0	2	0,3
Flex.dextra	1	0,1	0	0	1	0,1
C.ascendens	0	0	0	0	1	0,1
Coecum	0	0	0	0	3	0,5
	13	2,2	10	1,7	42	7,2

Insgesamt lagen 200 (34,2%) der Adenome im Rektum und 265 (45,4%) der Adenome im Sigma. Auch speziell für die Karzinome zeigte sich hier das vorrangige Auftreten. Bezüglich der weiter proximalen Dickdarmabschnitte zeigten sich dort keine Karzinome an

der Basis eines Adenoms, es fand sich 1 (0,1%) T1-Karzinom an der Flexura dextra. Die Adenokarzinome im Stadium größer pT1 verteilen mit 0,1-0,5% auf die weiter proximalen Dickdarmabschnitte.

4.2.5. Größe der Adenome und Verteilung hinsichtlich des histologischen Typs

Tab. 10

	Tu- bulär		Vil- lös		Tubu- lovillös	
	n	%	n	%	n	%
<0,5 cm	31	5,3	0	0	7	1,2
0,5- 1 cm	197	33,7	0	0	54	9,2
1-2 cm	75	12,8	1	0,1	39	6,6
2-4 cm	26	4,4	6	1	37	6,3
>4 cm	15	2,5	2	0,3	21	3,6
	344	58,9	9	1,5	158	27

Im Größenbereich unter 0,5cm fanden sich insgesamt nur 38 Adenome, davon waren 31 tubulär (5,3%) und 7 tubulovillös (1,2%). In der Größe 0,5-1cm fanden sich 33,7% tubuläre Adenome, nur 1 villöses Adenom und eine deutliche Zunahme der tubulovillösen Adenome auf 9,2%. Insgesamt befinden sich 43% aller untersuchten Adenome in diesem Größenbereich. Mit weiterer Größenzunahme der Adenome steigt das Vorkommen villöser Adenome von 0,1 auf 0,3% bei einer Adenomgröße über 4cm, die Anzahl der tubulären und der tubulovillösen Adenome nimmt ab. Von insgesamt 73 Adenomen (12,5%) aus den verschiedenen Größenbereichen konnte der histologische Typ nicht ermittelt werden

4.2.6. Wuchsform der Adenome und Verteilung hinsichtlich des histologischen Typs

Tab. 11

Wuchsform	tubulär		villös		Tubulo villös	
	n	%	n	%	n	%
gestielt	196	33,5	3	0,5	89	15,2
breitbasig	59	10,1	5	0,8	45	7,7
nicht bekannt	96	16,4	1	0,1	34	5,8
	351	60,1	9	1,5	168	28,7

Aus der Gruppe der gestielt wachsenden Polypen waren 196 (33,5%) tubuläre Adenome, nur 3 (0,5%) villöse Adenome und 89 (15,2%) tubulovillöse Adenome. Ebenso zeigen die breitbasig wachsenden Polypen mit 10,1% tubuläre Strukturen, jedoch fanden sich auch 5 villöse Adenome (0,8%). Die tubulovillösen Adenome zeigen nur noch mit 7,7% eine breitbasige Wuchsform.

Auch bei dieser Auswertung konnte in Bezug auf die Wuchsform bei insgesamt 56 Adenomen (9,6%) der histologische Typ nicht ermittelt werden.

4.2.7 Spezielle Analyse der Karzinome

Bezogen auf den gesamten Untersuchungszeitraum fanden sich insgesamt 111 Karzinome, 83 Karzinome im Zeitraum 1989-1993 und 28 Karzinome im Zeitraum 1997-1998. Das bedeutet, daß die Karzinomrate im angegebenen Zeitraum von 15,7% auf 12,2% gesunken ist.

Die nachfolgenden Zahlen bzw. Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtpatientenzahl, die in die Datenerhebung einging, also 757.

Es fanden sich 46 Karzinome in situ (6%), 13 T1-Karzinome (1,7%), 10 Karzinome an der Basis eines Adenoms (1,3%) und 42 Adenokarzinome größer pT1 (5,5%).

Betrachtet man die Karzinome hinsichtlich der Verteilung zu histologischem Typ, Größe, Lokalisation, Entfernung, Alter und Geschlecht des Patienten, können folgende wesentliche Aussagen getroffen werden:

Nur bei den in situ-Karzinomen war eine Zuordnung zum histologischen Typ noch möglich mit 13,5% für den tubulären Typ, 1,8% für den villösen Typ und 29% für den tubulovillösen Typ. Von den T1-Karzinomen waren 1,8% tubulovillös, weitere Zuordnungen konnten nicht getroffen werden. Bei den Karzinomen auf dem Boden eines Adenoms zeigten 1,8% tubuläre und 2,7% tubulovillöse Strukturen. In der Gruppe der Adenokarzinome größer pT1 konnte nur noch ein Karzinom (0,9%) dem histologischen Typ zugeordnet werden, es handelte sich um ein tubuläres Adenom. Man sieht also, daß mit zunehmender Invasivität des Karzinoms die Zuordnung zum histologischen Typ abnimmt.

Folgende Aussagen waren zur Größe der Adenome, aus denen das Karzinom entstanden ist, möglich: Nur 3,6% der Karzinome befanden sich in einem Polypen der Größe unter 0,5cm, 17,1% waren zeigten sich in der Größenordnung 0,5-1cm, 27,9% Größe 1-2cm, 13,5% Größe 2-4cm und bei 17,1% konnte keine Größenzuordnung getroffen werden. Diese Größenverteilung deckt sich mit der Verteilung in der vorausgehenden Tabelle über Größe der Adenome und Verteilung hinsichtlich des Dysplasigrades und zeigt, daß die Karzinome am häufigsten in der Größenordnung von 1-2cm anzutreffen sind.

Bezüglich der Altersverteilung traten 28,8% der Karzinome in der Altersgruppe von 51-60 Jahren auf, 25,2% in der Gruppe von 61-70 Jahren und 16,2% in der Gruppe von 71-80 Jahren. 1 T1- Karzinom wurde bei einem nur 32 Jahre alten Patienten gesehen, biopsiert und nach histologischer Sicherung operiert.

Die Lokalisation der Karzinome entspricht im Wesentlichen der der Adenome: 37,% waren im Rektum lokalisiert, 45% im Sigma, 7,2% im Colon descendens, jeweils 1,8% an der Flexura sinistra, im Colon transversum und an der Flexura dextra, 0,9% im Colon ascendens und 3,6% im Coecum.

Bei den 112 Karzinompatienten konnte mit 49 Frauen (44%) und 63 Männern (56%) eine deutliche Überzahl des männlichen Geschlechts nachgewiesen werden. Die Altersverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht (Abbildung s.u.) offenbart den späten Altersgipfel der kolorektalen Karzinome mit einem Durchschnittsalter von 65,9 Jahren. Die Frauen waren mit durchschnittlich 68,8 Jahren signifikant älter als die Männer mit durchschnittlich 63,6 Jahren ($p < 0,05$). Der Altersunterschied ließ sich nicht nur in der Gesamtpopulation, sondern auch hinsichtlich der verschiedenen Malignitätsgrade dokumentieren:

Für die Karzinome in situ betrug der durchschnittliche Altersunterschied zwischen Frauen und Männern 3,8 Jahre, für pT1-Karzinome 15,5 Jahre, für Karzinome an der Basis eines Adenoms 6,2 Jahre und für Karzinome > pT1 betrug der Unterschied 3,2 Jahre.

Tab. 12

	Patienten (Anzahl)	%	Durchschn.- Alter		
			Gesamt	Männer	Frauen
Gesamt	112	100	65,9	63,6 *	68,8
PTis	47	41,9	65,4	63,9	67,7
PT1	13	11,6	65,3	60,5	76
CA a.d.Basis e. A.	10	0,9	63	60,5	66,7
Ca >pT1	42	37,5	67,3	65,7	68,9
				* p > 0,05	

Zusätzlich ließen sich die verschiedenen Malignitätsgrade in Abhängigkeit von Lokalisation und Geschlecht dokumentieren:

Tab. 13

	Re Hemicolon		Li Hemicolon		Rektum		Gesamt
	M	w	m	w	M	w	
Ptis	0	1	17	14	11	4	47
PT1	1	0	6	3	2	1	13
Ca a.d.Bas. e. Ad.	0	0	0	3	6	1	10
> pT1	2	5	9	8	9	9	42
Gesamt	3	6	32	28	28	15	112

Die verschiedenen Malignitätsgrade zeigten einen deutlichen Unterschied hinsichtlich der Lokalisation: von proximal nach distal

ließ sich eine deutliche zahlenmäßige Zunahme der Karzinome verzeichnen, so daß ein deutliches Übergewicht distaler Karzinome resultierte. Die Verteilung zwischen den Geschlechtern war annähernd gleich.

Eine Entfernung der Karzinome durch Polypektomie, nach histologischen Kriterien sicher im Gesunden, war nur bei 14,4% möglich, alle anderen Karzinome wurden operativ entfernt oder je nach individueller Situation der Patienten palliativ ein Anus praeter angelegt.

4.2.8 Auftreten von Karzinomen im Follow-up

Von allen 757 Patienten entwickelten 28 (3,7%) im Follow-up ein Karzinom. 14 dieser Patienten (1,8%) hatten bei der primären Untersuchung keinen Malignomnachweis, 14 Patienten (1,8%) hatten schon primär ein Karzinom. Die Kontrolluntersuchungen fanden bei primär nicht suspektem Befund nach 3 Monaten statt, wenn das Adenom nicht sicher im Gesunden entfernt werden konnte. Bei Entfernung im Gesunden fand die Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten statt.

Bei 4 Patienten, die primär keinen suspekten Befund aufwiesen, trat nach 6 Monaten ein Karzinom auf, 3 Karzinome in situ, 1 Adenokarzinom größer pT1 und 1 Karzinom an der Basis eines Adenoms. Bei 5 Patienten konnte ein primär gesehenes Adenom mit mäßiger Dysplasie nicht im Gesunden entfernt werden, die Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten zeigte 3 Karzinome in situ, 1 Adenokarzinom größer pT1 und 1 Karzinom an der Basis eines Adenoms. 1 Patient mit primär nicht abgetragenem Polypen, da dieser zu klein war, entwickelte nach 3 Monaten ein Carcinoma in situ, 3 Monate später ein Adenokarzinom > pT1. 1 Patient mit primär nicht geborgenem Polypen entwickelte nach 3 Monaten ein Adenocarcinom > pT1 und wurde operiert. Die postoperative Kontrolle ergab keinen Hinweis auf ein Rezidiv. 1 Patient mit einem Adenom mit mäßiger Dysplasie hatte nach 3 Monaten ein Carcinoma in situ, daß im Gesunden entfernt wurde. Die Nachkontrollen ergaben keinen Hinweis auf ein Rezidiv. 1 Patient entwickelte nach 3 und 6 Monaten ein Carcinoma in situ, nach 9 Monaten ein Karzinom

an der Basis eines Adenoms. 1 weiterer Patient hatte initial ein Adenom mit mäßiger Dysplasie, nach 3 Monaten ein Karzinom an der Basis eines Adenoms, das nicht sicher im Gesunden entfernt werden konnte. Bei Kontrolle einen Monat später zeigte sich die gleiche Histologie, so daß das Karzinom operativ entfernt werden mußte.

14 Patienten hatten schon primär ein Karzinom. 4 Patienten hatten initial ein Carcinoma in situ, nach 3 Monaten wurde bei 2 Patienten erneut ein Carcinoma in situ gesehen und 2 T1-Karzinome. 3 Patienten mit primärem T1-Karzinom ohne Angabe bzgl. der Entfernung, hatten auch bei Kontrolle 1 Monat später ein T1-Karzinom. 3 Patienten hatten ein Karzinom an der Basis eines Adenoms: 1 Patient hatte trotz vorheriger Entfernung im Gesunden ein Rezidiv gleicher Histologie, das erneut im Gesunden entfernt werden konnte und dann nicht mehr rezidierte. 1 Patient mit gleicher Histologie, die nicht im Gesunden entfernt werden konnte, 1 Patient mit Entfernung des primären Karzinoms an der Basis eines Adenoms, bei Kontrolle nach einem Monat Carcinoma in situ, einen Monat später zeigte sich makroskopisch ein Polyp, histologisch handelte es sich um Schleimhaut. 4 Patienten hatten initial ein Adenokarzinom > pT1: Bei allen erfolgte eine Kontrollbiopsie nach primärer Abtragung, bei allen konnte keine Abtragung im Gesunden durch Polypektomie erfolgen.

4.2.9 Follow-up der Karzinompatienten im Stadium pT1

Bei 23 Patienten im gesamten Untersuchungszeitraum wurde ein T1-Karzinom diagnostiziert. 1 Patient konnte nicht zurückverfolgt werden und entfiel aufgrund dessen für die Auswertung. Im Rahmen der Recherchen zu Patientendaten über die jeweiligen Hausärzte war ein Patient nicht bekannt und konnte ebenfalls nicht mit einbezogen werden.

Von den verbliebenen 21 Patienten wurde bei 15 Patienten das T1-Karzinom nur durch Polypektomie entfernt, bei 5 Patienten erfolgte eine Nachresektion.

2 Patienten waren seit nunmehr 12 Jahren tumorfrei, 1 Patient seit 10 Jahren, 2 Patienten seit 9 Jahren, 4 Patienten seit 8 Jahren, 5 Patienten seit 4 Jahren und 3 Patienten seit 3 Jahren. Ein Patient verstarb wegen eines Verkehrsunfalls, 1 Patient verstarb an einem zweiten Tumorleiden, 1 Patientin verstarb in dem Jahr, in dem sie polypektomiert wurde, an einem anderen und schon langjährig bekanntem Tumorleiden, ein Zusammenhang mit dem Kolonkarzinom konnte nicht sicher hergestellt werden. Lediglich bei einem Patienten kam es noch in dem gleichen Jahr, in dem die Diagnose gestellt wurde, zu einer rasch progredienten Metastasierung des Kolonkarzinoms, der Patient verstarb 2 Jahre später an seinem Tumorleiden.

Bei diesem Patienten handelte es sich um ein breitbasig wachsendes, tubulovillöses Adenom im Rektum, die histologische Aufarbeitung zeigte ein Adenom mit invasivem Karzinom. Es lag keine Aussage vor, ob der Tumor im Gesunden reseziert wurde oder nicht. Es erfolgte nach der Polypektomie eine abdominoperineale

Rektumresektion, die histologische Aufarbeitung zeigte dann einen Tumor im Stadium pT3 N2 G1 R0.

Aufgrund dessen muß in diesem Fall das initiale Tumorstadium nachfolgend revidiert werden. Der Patient entfiel damit für die Auswertung der T1-Karzinome.

5. Diskussion

5.1. Geschlecht und Verteilung hinsichtlich der Entartungstendenz

Die von Salazar et al. (1992) gewonnene Erkenntnis, daß bezüglich des Geschlechts eine deutliche Überzahl der Männer bei kolorektalen Adenomen und Karzinomen zu verzeichnen ist, konnte in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung von insgesamt 757 Patienten eines unselektierten Krankenguts bestätigt werden. In der Gesamtübersicht sämtlicher Adenome und Karzinome waren die Männer mit 56% und die Frauen mit 44% vertreten, gleiche Ergebnisse fanden sich bei der speziellen Analyse der Karzinompatienten. Im Vergleich mit der Literatur finden sich jedoch auch umgekehrte Gewichtungen, so daß eine generelle Aussage bezüglich der Verteilung des Geschlechts bei kolorektalen Adenomen und Karzinomen wohl nicht getroffen werden kann. Möglicherweise spielen hier demographische Sachverhalte eine Rolle.

Das Geschlechtsverhältnis zeigte sich annähernd ausgeglichen hinsichtlich der unterschiedlichen Malignitätsgrade bei den Karzinomen im Gegensatz zu den Ergebnissen von Böhm et al., der ein deutliches zahlenmäßiges Übergewicht der Frauen mit zunehmendem Tumorstadium verzeichnen konnte.

5.2. Alter und Verteilung hinsichtlich der Entartungstendenz

Betrachtet man das durchschnittliche Alter der Patienten, sind die Frauen mit einem Durchschnittsalter von 65,29 Jahren signifikant älter als die Männer mit durchschnittlich 61,43 Jahren ($p > 0,01$). Bei den Karzinompatienten zeigte sich ein Durchschnittsalter von 65,9 Jahren, die Männer waren mit durchschnittlich 63,6 Jahren signifikant jünger als die Frauen mit durchschnittlich 68,8 Jahren ($p > 0,05$). Dieser Unterschied konnte auch für jeden einzelnen Malignitätsgrad belegt werden. Hier zeigt sich ein deutlich niedrigeres Altersniveau im Gesamtdurchschnitt als zum Beispiel von Böhm et al. (1990) beschrieben wird mit einem Durchschnittsalter der Patienten von 67,5 Jahren, jedoch gleichem Altersniveau für Frauen und ein deutlich höherem Altersniveau für Männer. Wesentlich ist jedoch die auch dort beschriebene signifikante Altersdifferenz, für die es bisher noch keine Erklärung gibt.

5.3. Histologischer Typ und Verteilung hinsichtlich der Entartungstendenz

Die Verteilung sämtlicher untersuchter Polypen hinsichtlich des histologischen Typs erbrachte 46,4% tubuläre Adenome, 2,5% villöse Adenome und 22,1% tubulovillöse Adenome. Bei insgesamt 28,9% der abgetragenen Adenome fehlte diesbezüglich eine Angabe. Betrachtet man den histologischen Typ hinsichtlich des Dysplasiegrades, waren 23,8% der tubulären Adenome histologisch Adenome mit leichter Dysplasie und 32,2% Adenome mit mäßiger Dysplasie. Mit zunehmendem Dysplasiegrad zeigt sich ein signifikanter Rückgang der tubulären Strukturen auf 2,5% für Adenome mit schwerer Dysplasie. Bezüglich der T1-Karzinome bis hin zu den invasiven Karzinomen konnten tubuläre Strukturen nur noch in 0 – 0,3% nachgewiesen werden. Hinsichtlich des villösen Typs konnte keine spezifische Verteilung in Abhängigkeit vom Dysplasiegrad ermittelt werden.

Der tubulovillöse Typ fand sich am häufigsten vertreten bei den Adenomen mit mäßiger Dysplasie (18,1%) und stieg mit zunehmendem Dysplasiegrad nicht an. Jedoch war auch mit zunehmendem zunehmendem Dysplasiegrad eine Zuordnung zum histologischen Typ nicht mehr möglich mit maximal 7% aller Karzinome > pT1.

Bei der speziellen Analyse der Karzinome zeigte sich die bestmögliche Zuordnung zum histologischen Typ bei den in-situ-Karzinomen mit 13,5% für den tubulären Typ, 1,8% für den villösen Typ und 29% für den tubulovillösen Typ. Von den T1-Karzinomen waren 1,8% tubulovillös, weitere Zuordnungen waren nicht möglich. Die Karzinome auf dem Boden eines Adenoms zeigten in 1,8%

tubuläre und in 2,7% tubulovillöse Strukturen. In der Gruppe der Karzinome im Stadium > pT1 konnte nur noch einem Karzinom der histologische Typ zugeordnet werden, hier handelte es sich um tubuläre Strukturen.

Im Vergleich mit der Literatur findet sich in einer Arbeit von Salazar et al. (1992) eine deutlich höhere Anzahl an tubulären Adenomen mit 80% (46,4% bei unseren Patienten) sowie eine deutlich höhere Anzahl an villösen Adenomen mit 22% (2,5% bei unseren Patienten). Zu tubulovillösen Adenomen werden in dieser Arbeit keine Angaben gemacht. Salazar et al. beschreibt eine Zunahme der villösen Komponente mit zunehmender Größe der Polypen. Dieses Merkmal kann durch unsere Daten bestätigt werden.

Van Stolk et al. (1998) zeigt die Verteilung der Adenome hinsichtlich des histologischen Typs in einer Studie mit 479 Patienten auf: hier zeigten sich 54% tubuläre Adenome, 46 tubulovillöse Adenome und nur 1 Patient mit einem villösen Adenom. Zusammenfassend ist allen Übersichten zu entnehmen, daß der überwiegende Anteil der Adenome hinsichtlich des histologischen Typs dem tubulären Typ zukommt, die Verteilung hinsichtlich der villösen und tubulovillösen Komponente in Bezug auf das jeweilige Patientengut stellt sich sehr unterschiedlich dar.

Sicher festzustellen ist, dass mit zunehmender Invasivität der Karzinome die tubuläre Komponente abnimmt; ob die zunehmende Invasivität der Karzinome in Abhängigkeit von villösen oder tubulovillösen Strukturen steht, ist durch die abnehmende Nachweisbarkeit in der histologischen Aufarbeitung der Adenome nicht sicher zu beurteilen.

5.4. Lokalisation der Adenome und Verteilung hinsichtlich der Entartungstendenz

Hinsichtlich der Lokalisation der Adenome waren 29,4% im Rektum lokalisiert und 41,2% im Sigma. Diese Verteilung findet sich wieder in der großen prozentualen Schwankungsbreite wie schon beschrieben von Hermanek et al., Shinya et al., Frimberger et al. und Matek. Die Karzinome befanden sich zu 37% im Rektum, 45% im Sigma, 7,2% im Colon descendens, jeweils 1,8% an der Flexura sinistra, im Colon transversum und an der Flexura dextra, 0,9% im Colon ascendens und 3,6% im Coecum. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Literatur, so können bisher allgemein anerkannte Angaben mit einer Häufigkeit von Karzinomen im Rektum mit 60% und im Sigma 20% nicht bestätigt werden (Herold 2000). Vielmehr zeigt sich eine deutliche Verschiebung der Lokalisation nach proximal, was auch von Böhm et al. beschrieben wurde. Die gleiche Beobachtung machten auch Mamazza und Gordon (1982), die dieses Phänomen durch die verbesserte Vorsorge mit der Früherkennung kolorektaler Adenome und Karzinome zurückführte.

Die Rechtsverschiebung könnte durchaus als indirekter Hinweis für eine effektive Vorsorge gelten, wenn zugleich angenommen wird, dass sich die distalen Karzinome überwiegend aus Polypen entwickeln. Alle Patienten, bei denen nämlich im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen oder aufgrund klinischer Symptome ein Rektum - oder Kolonpolyp diagnostiziert wird, würden nie an einem Karzinom erkranken, wenn bei ihnen eine konsequente Nachsorge mit Abklärung des gesamten Kolons durchgeführt würde (Böhm et al. 1990).

5.5. Größe der Adenome und Verteilung hinsichtlich der Entartungstendenz

Hinsichtlich der Größenverteilung kolorektaler Adenome finden sich in der Größe 0,5-1cm 42 % aller Adenome mit leichter und mäßiger Dysplasie, also niedrigem Malignitätsgrad. Bezüglich der Karzinome lagen 3,2% in diesem Größenbereich (Prozentzahl bezogen auf alle Adenom- und Karzinompatienten). Betrachtet man in diesem Größenbereich die Verteilung hinsichtlich des histologischen Typs, findet man mit 33,7% überwiegend tubuläre Adenome, nur 1 villöses Adenom, jedoch auch 9,2% tubulovillöse Adenome. Mit zunehmender Größe auf 1-2 cm finden sich nur noch 17,3% der Adenome mit niedrigem Malignitätsgrad, die verschiedenen Karzinome sind in dieser Größe am häufigsten vorzufinden mit 5,3%. Morson (1972) sowie auch Herold (2000) beschreiben für ein Adenome > 1 cm ein Risiko für die maligne Entartung von 10%. Die Verteilung hinsichtlich des histologischen Typs ergab 12,8% tubuläre Adenome, eine signifikante Zunahme des villösen Typs konnte nicht verzeichnet werden, jedoch eine Abnahme der tubulovillösen Adenome. Im Größenbereich von 2-4 cm stieg die villöse Komponente an, diese Beobachtungen machte auch Salazar et al. (1992). Der Anteil der Karzinome insgesamt stieg mit weiterer Größenzunahme der Adenome nicht an (3,9%). Insgesamt ergab sich für unsere Patienten für Adenome < 1cm: 7,4% Malignität, Adenome 1-2cm: 23,5% Malignität, Adenome 2-4cm: 29% Malignität und Adenome > 4 cm: 33,3% Malignität. Verglichen mit den Ergebnissen von Morson, hat insbesondere das maligne Potential kleinerer Adenome < 1 cm mit 7,4% deutlich zugenommen. Ursächlich zu diskutieren ist möglicherweise die zunehmende Aufmerksamkeit auch auf die Adenome < 0,5cm sowie die „ flat

adenomas“ in Kenntnis deren malignen Potentials (Porschen et al 1993, Balachander et al 1999).

5.6. Metastasieren T1-Karzinome?

Zur Frage, ob T1- Karzinome metastasieren, finden sich im Rahmen der Literaturrecherche keine Arbeiten, die dieses Thema aus dieser Sicht verfolgen. Vielmehr findet man Daten zu der Frage, wie hoch die Überlebensrate der Patienten mit T1-Karzinomen nach 5 Jahren ist. Das T1-Karzinom wird dem UICC- Stadium I zugeordnet oder entspricht Dukes A. Der Tumor infiltriert die Submukosa. In unserem Patientengut mit 23 Patienten mit einem Karzinom im Stadium T1, von denen 21 Patienten ausgewertet werden konnten, zeigte sich bei 20 Patienten keine Metastasierung. Dieses Ergebnis entspricht weitestgehend den Daten, die in der Literatur zu finden sind. Miller et al. (1992) gibt eine Übersicht über die 5-Jahres-Überlebensdauer bei verschiedenen Tumorstadien des kolorektalen Karzinoms in den USA. Für die lokalisierten Stadien I+II zeigt sich für das Kolonkarzinom für Männer eine 5-Jahresüberlebensrate von 94%, für Frauen von 91%. Für das Rektumkarzinom ist die 5-Jahresüberlebensrate für Männer und Frauen 85%.

Die von uns ausgewerteten Patienten konnten bis zu 12 Jahren nach Diagnosestellung zurückverfolgt werden und zeigten bis auf einen Patienten keine Metastasierung. Bei diesem Patienten musste das Tumorstadium revidiert werden, da sich in der Nachresektion ein T3-Tumor zeigte.

Betrachtet man die Tatsache, daß 16 der Patienten nur durch Polypektomie behandelt und nur 5 Patienten operativ nachreseziert wurden, kommt man zu dem Schluß, dass - auch wenn es sich hier nur um eine relativ kleine Patientenzahl handelt – die Polypektomie eine geeignete Methode zur sicheren Entfernung von T1-Karzinomen ist.

Diese Annahme lässt sich im Vergleich mit der Literatur stützen durch eine Arbeit von Gordon et al (1989) über eine Analyse mehrerer Reviews verschiedener Institute, die ebenfalls befürworten, dass die Polypektomie mit nachfolgend sorgfältiger histologischer Aufarbeitung des Präparates hinsichtlich tumorfreier Absetzungsränder und fehlender Invasion der Lymphgefäße ein sicheres Management von T1-Karzinomen darstellt.

Eine weitere Bestätigung findet sich in einer Arbeit von Alonso Aguirre et al (1991). Von 509 adenomatösen Polypen zeigten 19 ein invasives Karzinom. 18 Patienten konnten kurativ endoskopisch reseziert werden.

Hinsichtlich der Nachsorge speziell nach Polypektomie von T1-Karzinomen findet sich keine Literatur. Die Kontrollen sollten denen nach Polypektomie eines Adenoms entsprechen, nur mit initial kürzeren Intervallen, z. B. nach 6 Monaten, dann nach 2 Jahren, danach alle 5 Jahre.

5.7. Techniken der Polypektomie und Komplikationsraten

Bezüglich der Techniken der Polypektomie sowie deren Komplikationsrate wurden bei unserem Patientengut 84% der Polypen mittels Diathermieschlinge abgetragen. 7,5% wurden endoskopisch biopsiert und 2,6% wurden mit der sogenannten Salamitechnik abgetragen. Die kombinierte Anwendung einer Laserbehandlung, wie u.a. von Ponti et al (1993) beschrieben oder die alleinige Laserbehandlung zur Polypektomie kam nicht zur Anwendung. Hinsichtlich der möglichen Komplikationen richtet sich das Hauptaugenmerk auf Blutung, Perforation und Letalität durch die Polypektomie. In unserem Patientengut von insgesamt 757

Patienten trat bei 2 Patienten eine Blutung auf, die einen operativen Eingriff zur Folge hatte. Das entspricht bezogen auf alle polypektomierten Patienten einer Komplikationsrate von 0,26%. Dieses Ergebnis bestätigt die in der Literatur zu findenden niedrigen Komplikationsraten: Rosen et al (1993) ermittelte weltweit eine Blutungskomplikationsrate von 0,6 - 6,1%, seine eigenen Ergebnisse an einem Kollektiv von 4721 Patienten zeigten eine Komplikationsrate von 0,4%. Das Perforationsrisiko wird nach Porschen et al (1992) mit 0,32% angegeben, die Letalität mit 0,06%. Bei keinem unserer Patienten kam es zu einer Perforation, kein Patient verstarb an den Folgen der Polypektomie.

5.8. Kann die Polypektomie die chirurgische Resektionsrate und die Karzinomrate senken?

Betrachtet man die zuvor aufgeführten Ergebnisse, stellt sich die Frage, ob die Polypektomie die chirurgische Resektionsrate senken kann. Da nur 14,4% der Karzinome durch Polypektomie sicher im Gesunden entfernt werden konnten, wurden noch 85,6% der Karzinome operativ reseziert oder palliativ behandelt. Berücksichtigt man alle Adenome und Karzinome zusammen, konnten im Zeitraum von 1989-1993 n=129 (32,5%) der Neoplasien sicher im Gesunden entfernt werden, im Zeitraum von 1997-1998 n=91 (48,4%). Bezogen auf den gesamten Untersuchungszeitraum wurden also 37,6% der Neoplasien sicher im Gesunden entfernt.

Betrachtet man die chirurgischen Resektionen von Dickdarmkarzinomen im für uns relevanten Untersuchungszeitraum, fanden sich im Marienkrankenhaus Nordhorn folgende Zahlen: 59 Resektionen 1989, 56 Resektionen 1990, 70 Resektionen 1991, 72 Resektionen 1992, 59 Resektionen 1993.

Vergleichend dazu die Zahlen des zweiten Untersuchungszeitraums: 49 Resektionen 1997, 49 Resektionen 1998. Damit zeigt sich ein eindeutiger Rückgang der chirurgischen Resektionen bei gleichzeitiger Zunahme der Entfernung von kolorektalen Adenomen sicher im Gesunden durch Polypektomie. Da die Karzinome mit nur 14,4% sicher im Gesunden entfernt werden konnten, wird die chirurgische Resektionsrate allein dadurch wohl nicht gesenkt. Eine Erklärung für den Rückgang der chirurgischen Resektionen kann aber wohl sein, dass durch die endoskopische Polypektomie das Entstehen von Malignomen verhindert werden kann, da diese abgetragen werden, bevor die maligne Entartung eintritt.

So kann man ebenfalls die Aussage treffen, dass die endoskopische Polypektomie durch das frühzeitige Abtragen potentiell maligner Neoplasien die Karzinomrate senkt. Für die beiden Untersuchungszeiträume dieser Arbeit zeigte sich ein Rückgang der Karzinomrate von 15,7% auf 12,2%. Die Repräsentativität dieses Ergebnisses lässt sich unter anderem belegen durch einen Bericht über die Inzidenz kolorektaler Karzinome im Zeitraum von 1973-1997 von Ries et al. (2000), der einen kontinuierlichen Rückgang der Inzidenz und Mortalität kolorektaler Karzinome aufzeigt.

Betrachtet man diese Ergebnisse, scheint es evident, dass die Zunahme der Screeninguntersuchungen zur Früherkennung kolorektaler Karzinome ebenfalls einen Rückgang der Karzinomrate bewirkt. Unterstützt werden diese Überlegungen z. B. durch die prospektive Studie der American National Polyp Study Group (1997), die zeigen konnte, dass die endoskopische Polypektomie aller im Kolon nachweisbaren Adenome zu einer Karzinomprävention von bis zu 90% führt. Ebenso favorisiert Wehrmann et al (2000), dass alle Adenome größer 5mm im Durchmesser inklusive aller Adenome mit invasivem Karzinom mittels endoskopischer Polypektomie abgetragen werden sollten, da somit das Kolonkarzinomrisiko bis zu 90% gesenkt werden könnte.

5.9. Sind unsere Ergebnisse repräsentativ für unseren Umkreis oder unterliegen wir einem Selektionsdruck?

Das Patientengut der vorliegenden Studie geht aus einem Krankenhaus der Grund- und Regelversorgung mit dem Schwerpunkt Gastroenterologie hervor. Das Einzugsgebiet beinhaltet die Stadt Nordhorn sowie das ausgedehnte Gebiet der Grafschaft Bad Bentheim, das angrenzende Emsland sowie weiter südlich gelegen Ahaus. Unser relativ geschlossenes Patientenkollektiv aus einer überwiegend ländlichen Region ist nur wenig selektioniert.

Vergleichend mit anderen großen Studien, die überwiegend an gastroenterologischen Zentren durchgeführt wurden und von daher einen hohen Selektionsgrad aufweisen (Salazar et al. 1992, Lieberman et al. 1991, Noshirwani et al. 2000, van Stolk et al 1998, Bertario et al. 1999), findet sich überwiegende Übereinstimmung bzgl. der verschiedenen zuvor dargelegten beeinflussenden Faktoren hinsichtlich der Entartungstendenz kolorektaler Polypen.

Aufgrund der großen Patientenzahl mit insgesamt 757 untersuchten Patienten können die Ergebnisse dieser Studie als repräsentativ für den Umkreis angesehen werden. Des weiteren besteht unserer Ansicht nach ein hohes Maß an Qualitätssicherung durch die nicht ständig wechselnde und geringe Untersucherzahl. Die auch in dieser Studie aufgezeigte Abnahme der Inzidenz kolorektaler Adenome ermutigt zu weiteren intensiven Bemühungen bezüglich Aufklärung der Bevölkerung hinsichtlich Sinn, Notwendigkeit und Nutzen von Vorsorgemaßnahmen.

Des weiteren sind weitere, groß angelegte Studien notwendig zur Optimierung der Techniken von Screeningmethoden mit dem Ziel, die Früherkennung kolorektaler Karzinome zu verbessern mit

höherer Sensitivität der Untersuchungsmethoden hinsichtlich der karzinomatösen Entartung von Adenomen und gleichzeitig niedriger Komplikationsrate. So wäre zu erwarten, dass die Inzidenz und Mortalität kolorektaler Karzinome in Zukunft weiter abnimmt.

6. Literaturverzeichnis

1. Alonso Aguirre P, Vazquez-Iglesias JL, Arnal Monreal F, Suarez Lopez F, Yanez Lopez J (1993) The endoscopic polypectomy of colonic polyps with invasive adenocarcinoma. A series of 19 cases. *Rev esp enferm Dig.* 83 (1): 57-58
2. Azimuddin K, Khubchandani IT, Stasik JJ, Rosen L, Riether RD (1999) Neoplasia after ureterosigmoidostomy. *Diseases of Colon & Rectum* 42 (12): 1632-1638
3. Balachandar G, Trowers EA (1999) Early colorectal cancer in a flat adenoma. *J Nat Med Association* 91(11): 631-632
4. Bertario L, Russo A, Sala P, Pizzetti P, Ballardini G, Andreola S, Spinelli P (1999) Risk of colorectal cancer following colonoscopic polypectomy. *Tumori* 85(3): 157-162
5. Bettendorf U, Klinge O, Morgenroth K, Remmele W (1984) *Pathologie Band 2* : 468-480, Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
6. Böhm B, Nouchirvani K, Hucke HP, Stock W (1990) Der Einfluß des Alters und Geschlechts auf Lokalisation, Tumorstadium und Prognose kolorektaler Karzinome. *Medizinische Klinik* 85: 586-590 (Nr.10)
7. Bond JH (1993) Diagnosis, treatment and surveillance for patients with nonfamilial colorectal polyps. *Ann Intern Med* 119(8): 836-843

8. Dirschmid K, Kiesler J, Mathis G, Beller S, Stoss F, Schobel B (1993) Epithelial misplacement after biopsy of colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 17(12): 1262-1265
9. Eickhoff A, Riemann JF (2000) Das Kolonkarzinom: Aktueller Stand von Früherkennung und endoskopischer Prävention. *Internist* 41: 860-867
10. Forde KA, Treat MR, Tsai JL (1993) Initial clinical experience with a bipolar snare for colon polypectomy. *Surg Endosc.* 7: 427-428
11. Foutch PG, Sawyer RLK, Mai HO (1989) Flexible sigmoidoscopy may be ineffective for secondary prevention of cancer. *Am J Gastroenterol* 84: 1181
12. Gordon MS, Cohen AM (1989) Management of invasive carcinoma in pedunculated colorectal polyps. *Oncology (Huntingt)* 3 (7): 99-104; discussion 104-105
13. Herfarth H, Schreyer A, Messmann H, Feuerbach S, Schölmerich J (2001) MR-basierte virtuelle Endoskopie des Gastrointestinaltrakts. *Dt Ärztebl* 98 (17): A 1120-1123
14. Hermanek P, Frühmorgen P (1981) Kolorektale Polypen. Diagnose, Klassifikation, Beziehung zum Karzinom. *Zbl Chir* 106: 92-102
15. Herold G (2000) *Innere Medizin*, Bd. 2000, S. 390, Köln
16. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF (2000) Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J of Med* 343(3): 169-174.

17. Jergas M, Wegener M, Schmidt-Heinevetter G (1993) Correlation between hyperplastic and adenomatous polyps of the colon. *Fortschr Med* 111(31): 489-492
18. Johnson OA, Gurney MS, Volpe R (1990) A prospective study of the prevalence of colonic neoplasms in asymptomatic patients with an age-related risk. *Am J Gastroenterol* 85: 969-974
19. Karita M, Cantero D, Okita K (1993) Endoscopic diagnosis and resection treatment for flat adenoma with severe dysplasia. *Am J Gastroenterol* 88(9): 1421-1423
20. Kim WH, Lee SK, Chung JH, Cho YS, Yoo HM, Kang JK (2000) Significance of rectosigmoid polyp as a predictor of proximal colonic polyp. *Yonsei Medical Journal* 41(1): 98-106
21. Knoernschild HE (1963) Growth rate and malignant potential of colonic polyps: early results. *Surg Forum* 14: 137-138
22. Kronborg O (1993) Screening for colorectal neoplasms. *Ugeskr Laeger* 155(41): 3272-3277
23. Levi F, Randimbison L, La-Vecchia C (1993) Incidence of colorectal cancer following adenomatous polyps of the large intestine. *Int J Cancer* 55(3): 415-418
24. Lieberman DA, Smith FW (1991) Screening for Colon Malignancy with Colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 86: 946-950
25. Mamazza J, Gordon PH (1982) The changing distribution of large intestinal cancer. *Amer Soc Colon Rectum Srg* 25 : 558-562

26. Matek-W (1985) Die Entwicklung kolorektaler Karzinome. In: Thieme G, Stuttgart
27. Mathus-Vliegen EM (1993) Laser ablation of early colorectal malignancy. *Endoscopy* 25(7): 462-468
28. Mesko TW, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas M, Nava H (1993) Endoscopic laser treatment for palliation of colorectal adenocarcinoma. *Surg Oncol* 2(1): 25-30
29. Miller BA, Gloeckler LA, Hankaiy WF (1992) Cancer statistics review 1973 – 1989. In: Schmoll HJ, Kompendium internistische Onkologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, Bd 2, 3. Auflage, S 961
30. Morson BC, Sobin LH (1976) Histological typing of intestinal tumors. International histological classification of tumors, no.15 WHO, Geneva
31. Mycek MA, Schomacker KT, Nishioka NS (1998) Colonic polyp differentiation using time-resolved autofluorescence spectroscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 48 (4): 390-394
32. Neuhaus H (1998) Vorsorge zur Prävention oder Früherkennung des kolorektalen Karzinoms. *Deutsches Ärzteblatt* 95: 442-447
33. Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki LA, Beck GJ (2000) Adenoma size and number are predictive: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy* 51(4 Pt 1): 433-437
34. Ponti V, Pellicano R, Pera A, Rosina F, Barletti C, Actis GC, Verme G (1993) Combined treatment of colorectal polyps with diathermy and the Nd-YAG laser. *Minerva Gastroenterol Dietol* 39(3): 127-131

35. Porschen R, Strohmeyer G (1992) Prophylaxe des kolorektalen Karzinoms durch endoskopische Untersuchungen. *Z Gastroenterol* 30: 823-828
36. Pott G (1995) *Koloskopieatlas*, Stuttgart, New York
37. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Chalmers DM, Axon AT (2000) Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the U.K. *Lancet* 355 (9211): 1211-1214
38. Rex DK, Vining D, Kopecky KK (1999) An initial experience with screening for colon polyps using spiral CT with and without CT colography (virtual colonoscopy). *Gastrointestinal endoscopy* 50(3): 309-313
39. Ries LA, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM, Vernon SW, Cronin K, Edwards BK (2000) The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer* 88(10): 2398-2424
40. Rokkas T, Karameris A, Mikou G (1993) Small polyps found in sigmoidoscopy: are they significant? *Hepatogastroenterology* 40(5): 475-477
41. Rosen L, Bub DS, Reed JF, Nastase SA (1993) Hemorrhage following colonoscopic polypectomy. *Dis Colon Rectum* 36(12): 1126-1131
42. Salazar J, Alvarez C, Essenfled-Yahr E, Barrios R, Garnica E (1992) Colonic polyps: an analysis of the endoscopic and histopathological aspects. *G E N* 46(2): 85-92
43. Schoenfelder D, Debatin JF (2000) Virtual reality in MR colonography. *Radiologe* 40(3): 283-289

44. Shinya H, Wolf WI (1979) Morphology, Anatomic Distribution and Cancer Potential of Colonic Polyps. *Ann Surg* 6: 679-683
45. Storek D, Grund KE, Gronbach G, Farin G, Becker HD (1993) Endoscopic gas koagulation - initial clinical experiences. *Z Gastroenterol* 31(11): 675-679
46. Viamonte M, Wulkan M, Irani H (1992) Splenic trauma as a complication of colonoscopy. *Surg Laparosc Endosc* 2(2): 154-157
47. Warner AS, Glick ME, Fogt F (1994) Multiple large hyperplastic polyps of the colon coincident with adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 89(1): 123-125
48. Wehrmann K, Fruhmorgen P (2000) Removing adenomas reduces colon carcinoma risk up to 90%. Effective cancer prevention with the endoscope. *MMW Fortschritte der Medizin* 142(8): 26-29
49. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L et al. (1997) Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 112: 594-642
50. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Waye JD, Hall D, Hamlin JA, Schapiro M, O'Brien MJ, Sternberg SS, Gottlieb LS (2000) A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Study Polyp Work Group. *N Engl J of Med* 342(24): 1823-1824
51. Winawer SJ, Zauber AG, HO MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF et al (1993) Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 329(27): 2028-2029

52. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, Waye JD, Bond J, Schapiro M, Stewart ET, et al (1993) Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* 328(13): 901-906
53. Yaegashi H, Zhang Y, Tezuka F, Takahashi T, Fukumoto M (2000) Computer-assisted 3 D mapping and morphometry of dysplastic zones in endoscopically resected colonic adenomas. *J of Pathology* 191 (2): 143-149

Danksagung

Ich danke vielmals Herrn Prof. Dr. med. G. Pott für die Überlassung des Themas sowie die wissenschaftliche und sehr menschliche Führung und Betreuung.

Des weiteren gilt mein Dank dem Chefarzt der chirurgischen Abteilung Herrn Dr. med. Wüllner sowie allen anderen Mitarbeitern des Marienkrankenhauses Nordhorn, die mich bei der Verfassung meiner Arbeit unterstützt haben.

Simone Steinbild

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name : Steinbild , Simone
Anschrift : Schmeddingstr. 89a
48149 Münster
Geb. - Datum : 11 . 05 . 1964
Geb. - Ort : Hannover
Familienstand : ledig
Konfession : römisch - katholisch

Schulbildung

1970 - 1974 Besuch der Grundschulen Gehrden/Hannover
und Brake/Bielefeld
1974 - 1975 Besuch der Hauptschule Brake/Bielefeld
1975 - 1984 Besuch der Marienschule der Ursulinen
in Schildesche
Abschluß : Abitur

Berufsausbildung

seit 1985 Medizinstudium an der WWU Münster
1986 Krankenpflegepraktikum (8 Wochen) in der
Nordseeklinik Westerland/Sylt
1987 Physikum
1988 1. Staatsexamen

1990	2. Staatsexamen
April 1991 - März 1992	Praktisches Jahr in der Hautklinik und im Clemenshospital Münster
21. 05. 1992	3. Staatsexamen
Oktober 1992 - März 1994	Ärztin im Praktikum im Fachbereich Innere Medizin im Marienkrankenhaus Nordhorn
Mai - Juni 1994	Assistentin in der Allgemeinmedizinischen Lehrpraxis der WWU Münster Dr. Mayer in Freren
Juli 1994 - Oktober 1995	Assistentin in der Inneren Medizin im Lukaskrankenhaus Gronau
November 1995 - Februar 1999	Assistenzärztin für Innere Medizin im Marienkrankenhaus Nordhorn
Februar 1999 – Oktober 1999	Assistenzärztin für Innere Medizin im Evangelischen Krankenhaus Münster
Seit November 1999	Assistenzärztin in der Klinik für Tumorbiologie in Freiburg zur Erlangung der Zusatzbezeichnung der Fachärztin für Hämatologie/Onkologie
Februar 2002	Erlangung der Facharztbezeichnung für Innere Medizin
Mai 2003	Erlangung der Schwerpunktbezeichnung Hämatologie und Internistische Onkologie