



ADDZ

Hannover 19.6.-20.6.2016

addz
arbeitsgemeinschaft
deutscher darmkrebszentren

Inzidenz und biologischer Typus von Intervallkarzinom – Argumente gegen die gegenwärtige Screening Politik

Ahmed Madisch
KRH Klinikum Siloah
Gastroenterologie, Interventionelle Endoskopie,
Diabetologie, Akutgeriatrie

Polypeninzidenz nach negativer Koloskopie

Lieberman DA et al., Gastroenterology 2014;147:343-350

Gastroenterology 2014;147:343–350

Low Rate of Large Polyps (>9 mm) Within 10 Years After an Adequate Baseline Colonoscopy With No Polyps

David A. Lieberman,¹ Jennifer L. Holub,¹ Cynthia D. Morris,² Judith Logan,² J. Lucas Williams,¹ and Patricia Carney³

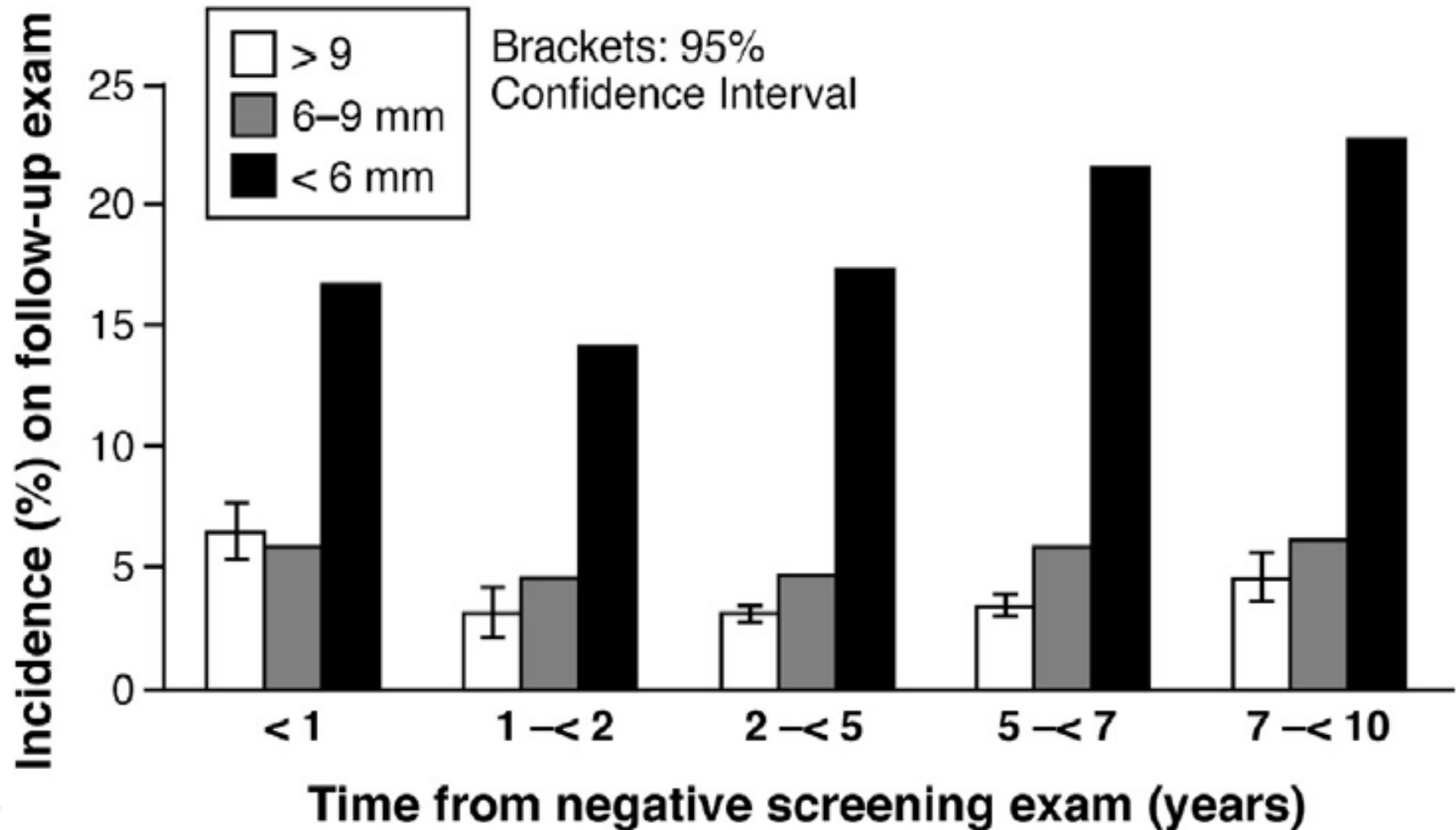
Polypeninzidenz nach negativer Koloskopie

Lieberman DA et al., Gastroenterology 2014;147:343-350

- **National Endoscopic Database**
- **Analyse der Verläufe von 264.184 asymptomatischen Personen nach negativer Koloskopie im Jahr 2006**
- **erneute Koloskopie innerhalb von <10 Jahren**
- ***Zielkriterium:* Nachweis von Polypen > 9 mm bei der Kontrollkoloskopie**

Polypeninzidenz nach negativer Koloskopie

Lieberman DA et al., *Gastroenterology* 2014;147:343-350



Polypeninzidenz nach negativer Koloskopie

Lieberman DA et al., Gastroenterology 2014;147:343-350

- **Adäquate Basiskoloskopie durchgeführt:**
 - 1-5 Jahre nach der ersten Koloskopie Inzidenz größerer Polypen 3,1%
 - innerhalb von 5-10 Jahren 3,7%
- **Polypen > 9 mm nach einem positiven FOBT:**
 - bei 2,2% im Jahr 1-5
 - bei 4% im Jahr 5-10

Fazit für Klinik und Praxis

Polypeninzidenz nach negativer Koloskopie

Lieberman DA et al., Gastroenterology 2014;147:343-350

- Studie zeigt die Wichtigkeit der adäquaten Darmvorbereitung vor einer Koloskopie
- ein Kontrollintervall von 10 Jahre nach negativer erster Screening-Koloskopie ist bei adäquater Darmvorbereitung ausreichend
- Die ergänzende Durchführung eines FOBT nach adäquat durchgeführter negativer Koloskopie ist entbehrlich

Protektiver Effekt einer Koloskopie

STUDIENVERGLEICH

Studie	Studien-design	N	Endpunkt	Effekt	bei proxi-maler Lo-kalisation	bei dist. Lokalisa-tion
Ontario 2009	Fall-Kontroll	10.292 F. † an KRK 51.460 K.	KRK-Mortalität	- 37%	Kein Effekt	- 67%
Manito-ba 2010	Population	54.803 mit Kolosko-pie	KRK-Mortalität, Vergleich mit Normalpopulation	- 29%	Kein Effekt	- 47%
Brenner 2010	Fall-Kontroll	586 F. 2.701 K.	Prävalenz fort-geschritt. Neo-plasien	- 48%	Kein Effekt	-67%
Brenner 2011	Fall-Kontroll	1.688 F. mit KRK 1.932 K.	KRK-Inzidenz	- 77%	- 56%	- 84%
Atkin 2010	Randomi-siert	57.099 F. (<i>Sigma</i>) 112.939 K.	KRK-Inzidenz KRK Mortalität	- 23% - 31%	Kein Effekt	- 36% (Rekt. + Sigma)

Protektiver Effekt einer Koloskopie

STUDIENVERGLEICH

Studie	Studien-design	N	Endpunkt	Effekt	bei proxi-maler Lo-kalisation	bei dist. Lokalisa-tion
Ontario 2009	Fall-Kontroll	10.292 F. † an KRK 51.460 K.	KRK-Mortalität	- 37%	Kein Effekt	- 67%
Manito-ba 2010	Population	54.803 mit Kolosko-pie	KRK-Mortalität, Vergleich mit Normalpopulation	- 29%	Kein Effekt	- 47%
Brenner 2010	Fall-Kontroll	586 F. 2.701 K.	Prävalenz fort-geschritt. Neo-plasien	- 48%	Kein Effekt	-67%
Brenner 2011	Fall-Kontroll	1.688 F. mit KRK 1.932 K.	KRK-Inzidenz	- 77%	- 56%	- 84%
Atkin 2010	Randomi-siert	57.099 F. <i>(Sigmo)</i> 112.939 K.	KRK-Inzidenz KRK Mortalität	- 23% - 31%	Kein Effekt	- 36% (Rekt. + Sigma)

Wann sind Intervallkarzinome möglich ?

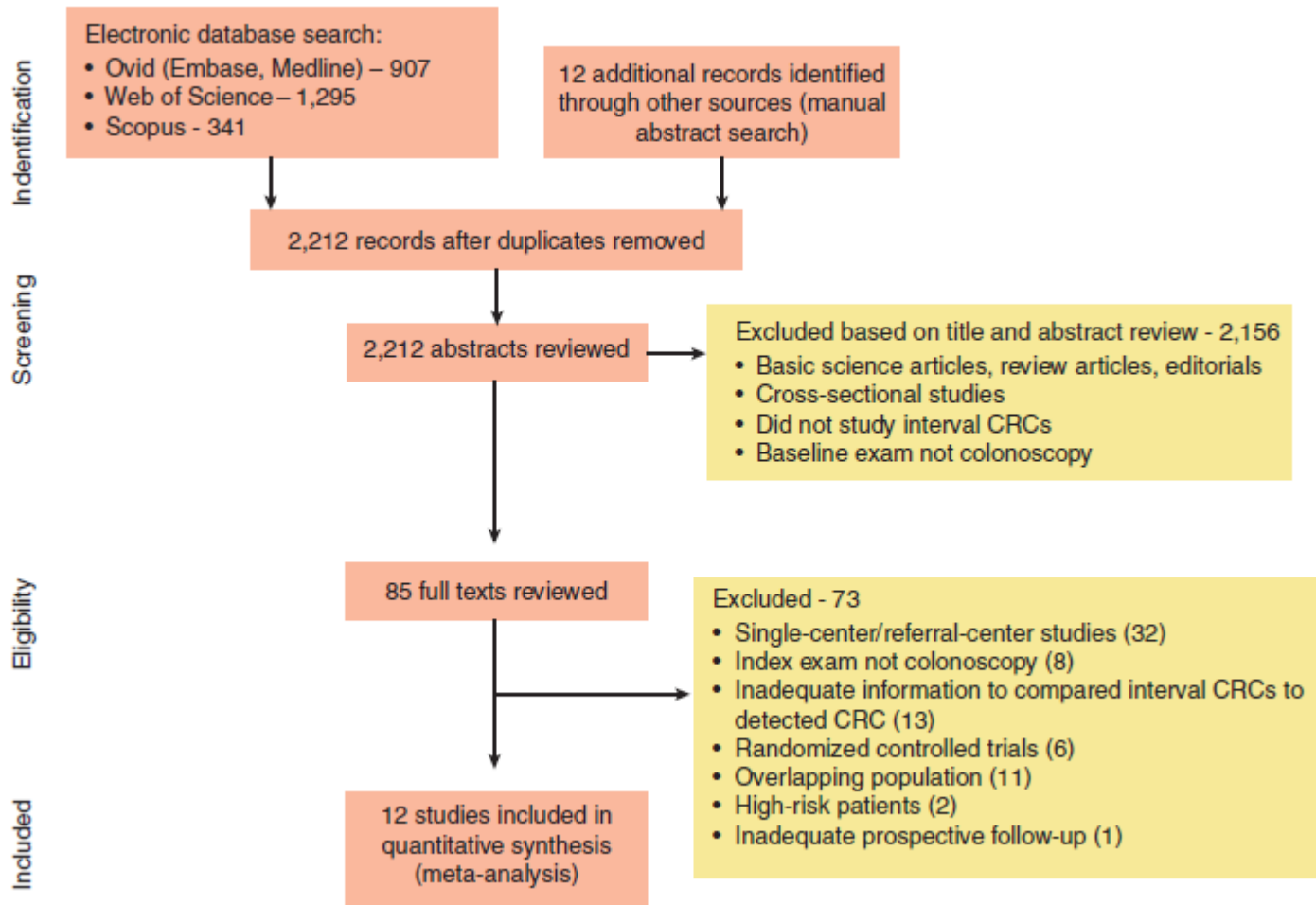
Negativer FOBT

Unauffällige
Vorsorgekoloskopie

Z.n. Adenom, Karzinom

Intervallkarzinom - Review

Singh et al., Am J Gastroenterology 2014; 109: 1375-1389



Intervallkarzinom: derzeitiger Stand

Singh et al., Am J Gastroenterology 2014; 109: 1375-1389

1 von 27 kolorektalen Karzinomen ist ein Intervallkarzinom

2.4 mal häufiger im rechten Hemikolon

alte Patienten mit Komorbiditäten (z.B. Divertikulose) besonders betroffen

Koloskopie mit Polypektomie

Koloskopie von „non-gastroenterologists“

aggressiver biologischer Geno-/Phänotyp (serratierte Läsionen, MSI)

Die neuen Adenom - Entitäten

WHO-Classification 2010

	Sessiles serratiertes Adenom (SSA)	Traditionelles serratiertes Adenom (TSA)	klassisches Adenom
Häufigkeit	15-25%	1-6%	70%
Lage	rechts > links	links > rechts	60% links
Größe	> 5-10 mm	> 5mm	
Form	flach-sessil	gestielt, villös	gestielt, villös

Molekulare Analyse serratierter Läsionen

Fujita et al., Am J Surg Pathol 2011; 35:295-304

	HP (n = 24)	SSA (n = 23)	SSAN (n = 11)
<i>BRAF</i> mutation	11 (45.8%)	14 (60.9%)	7 (63.6%)
<i>KRAS</i> mutation	1 (4.2%)*	1 (4.4%)†	0 (0%)
<i>PIK3CA</i> mutation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

61% der SSA zeigen eine BRAF-Mutation

β-catenin und p53: lediglich in invasiven Karzinomen

Serratiertes Pathway: aggressiverer Phänotyp

**Large serrated polyps:
entscheidender Risikofaktor für proximales KKR**

Hiraako et al., Gastroenterology 2010; 139: 1503-15010

**Große proximale serratierte Läsionen
zum Screening-Zeitpunkt:**

- **signifikant mehr synchrone fortgeschrittene Neoplasien**
- **signifikant häufiger „Intervall“- Neoplasien während Surveillance**

Schreiner et al., Gastroenterology 2010: 139: 1497-1502

Patienten mit serratierten und konventionellen Adenomen:

**Serratierte Adenome sind größer
zahlreicher
fortgeschrittener**

Häufiger synchrone KKR

Vu et al., Dis Colon Rectum 2011; 10: 1216-1223

Intervallkarzinome: Studienübersicht

Autor	Design	Definition Intervall-CA	% Intervall-CA	Anmerkung
Farrar 2006	KRK-Kohorte	< 5 Jahre nach Koloskopie	5,4 %	51% der KRKs rechts Risikofaktor: inkompl. Polypektomie
Bressler 2007	KRK-Kohorte	6-36 Mo. nach Koloskopie	3,4%	rechts: 5,7% links: 2,1%
Ferrandez 2010	KRK-Kohorte	< 3 Jahre nach Koloskopie	6,7%	78% im linken !!! Kolon
Liebermann 2007	Screening Kohorte	Follow-up 5,5 J.	0,05 % 1,8 %	Bei negat. Index Kolo. Neoplasie bei Index Kolo
Imperiale 2008	Screening Kohorte	Follow-up 5,3 J.	0,0 %	Negative Screening Koloskopie
Kaminski 2010	Polnische Screening Kohorte	Überwachungsintervall 3-5 J.	0,1%	

Post-Koloskopie kolorektale Karzinome (PCCRC): Populationsstudie

Le Clerq et al., Gut 2013

- **Populationsstudie aus Süd-Limburg; Niederlande**
- **Identifikation von 5.107 KRK (1.1.2001 -31.12.2010)**
- **PCCRC: Karzinomdiagnose innerhalb von 5 Jahren nach Indexkoloskopie (in anderen Studien 3 Jahre !)**
- **In 2,9% PCCRC
(im Mittel 26 Mo. nach Indexkoloskopie)**

Post-Koloskopie kolorektale Karzinome (PCCRC): Ursachen

Le Clerq et al., Gut 2013;

1. schlechte Vorbereitung/unzureichende Nachsorge
2. Tumorbilogie (neue Karzinome) (>36 Mo. nach Indexkoloskopie ohne Zeichen eines fortgeschritt. Karzinoms)
3. inkomplette Polypektomie
4. übersehene Läsionen (< 36 Mo. nach Indexkoloskopie)

Post-Koloskopie kolorektale Karzinome (PCCRC)

FAZIT

Le Clerq et al., Gut 2013

- 86% aller PCCRC sind verhinderbar
- Verbesserte Koloskopie-Ausbildung
- Verbesserte Detektion flacher Polypen
- Optimierung der Polypektomie

Qualität der Koloskopie: Adenomdetektionsrate und Intervall-CAs

Corley DA, et al. N Engl J Med 2014;370:1298-1306

ORIGINAL ARTICLE

Adenoma Detection Rate and Risk of Colorectal Cancer and Death

Douglas A. Corley, M.D., Ph.D., Christopher D. Jensen, Ph.D., Amy R. Marks, M.P.H.,
Wei K. Zhao, M.P.H., Jeffrey K. Lee, M.D., Chyke A. Doubeni, M.D., M.P.H.,
Ann G. Zauber, Ph.D., Jolanda de Boer, M.B., Bruce H. Fireman, Ph.D.,
Joanne E. Schottinger, M.D., Virginia P. Quinn, Ph.D., Nirupa R. Ghai, Ph.D.,
Theodore R. Levin, M.D., and Charles P. Quesenberry, Ph.D.

ADR und Risiko eines Intervallkarzinoms

Corley DA, et al. N Engl J Med 2014;370:1298-1306

- Studie der Kaiser Permanente Organisation mit 136 Gastroenterologen
- Gründe zur Durchführung der Koloskopie:
 - Screening 18,3%
 - Überwachung 24,3%
 - Diagnostik (z.B. positiver FOBT) 57,4%
- Nach Anwendung von Ausschlussfaktoren: 264.972 Koloskopien für die Auswertung (927.523 Personenjahre)

ADR und Risiko eines Intervallkarzinoms

Corley DA, et al. N Engl J Med 2014;370:1298-1306

- 712 Intervallkarzinome (0,27%) entdeckt
- im Median nach 39 Monate
- zu 60% proximal lokalisiert

ADR und Risiko eines Intervallkarzinoms

Corley DA, et al. N Engl J Med 2014;370:1298-1306

Quintil	ADR (%)	KRK Fälle/ 10000 Personenjahre
1	7,4 - 19,1	9,8
2	19,1 - 23,9	8,6
3	23,9 - 28,4	8,0
4	28,4 - 33,5	7,0
5	33,5 - 52,5	4,8

Adenomdetektionsrate und Intervall-CAs

Corley DA, et al. N Engl J Med 2014;370:1298-1306

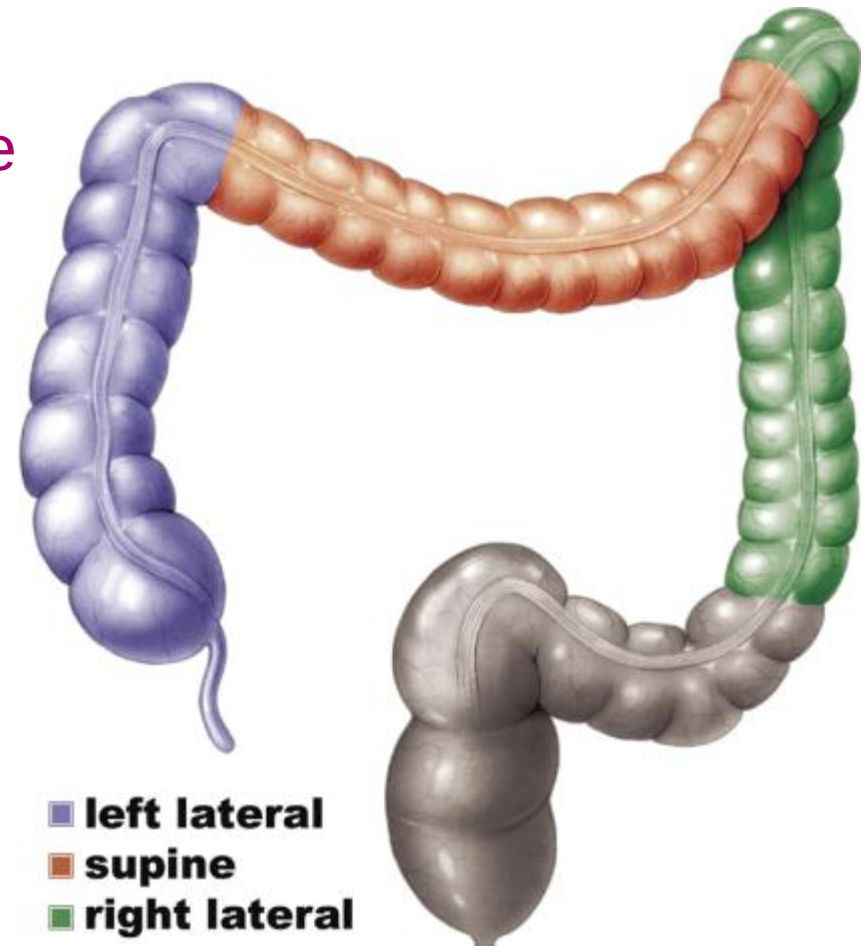
- für jede 1,0% Zunahme in der ADR ergab sich ein um 3,0% reduziertes Risiko eines Intervallkarzinoms
- höheres Risiko bei Überwachungskoloskopien und diagnostische Koloskopien

Rückzugstechnik: Dynamischer Positionswechsel

East JF. et al./GIE 2011;73:456-463

Randomisierte Cross-over-Studie
(Tandem)

n = 130 Routine-Patienten



Rückzugstechnik: Dynamischer Positionswechsel

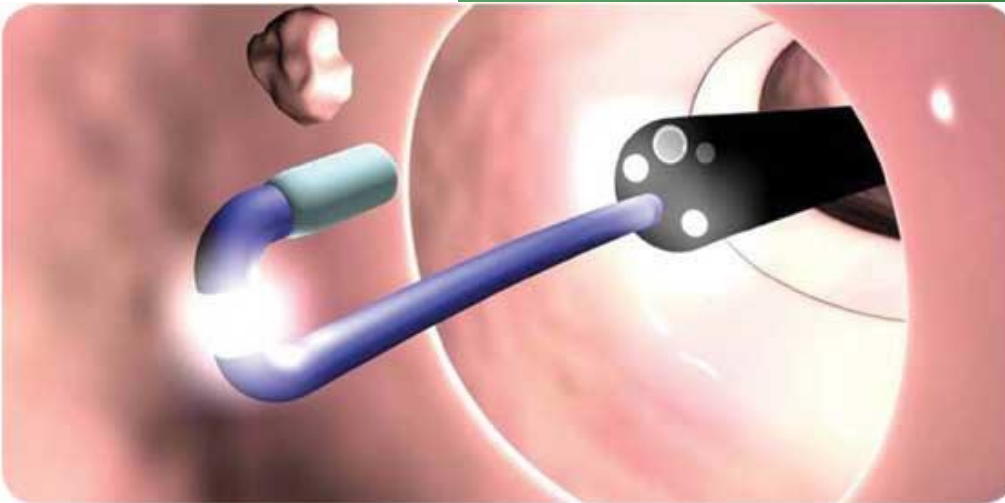
East JF. et al./GIE 2011;73:456-463

Patienten > 1 Adenom (%)

	links lateral	dynamisch	
Coecum	16	16	-
C. ascendens	22	22	-
rechte Flexur	14	19	n. s.
C. transversum	15	24	s.
linke Flexur	7	12	n. s.
C. transversum + linke Flexur + C. descendens	23	34	s.

Retroskopie (Third Eye = TEC)

East JF. et al./GIE 2011;73:456-463



Third Eye Retroscope technology allows physicians to locate polyps hidden behind folds in the colon during colonoscopies.

Retroskopie (Third Eye = TEC)

East JF. et al./GIE 2011;73:456-463

Prospektive, multizentrische, kontrollierte Studie

n = 448 Tandemkoloskopien

	Standard	Third Eye	
Adenome	133	164	+ 23%
fortgeschrittene Adenome	21	28	+ 33%

Intervallneoplasien - Ursachen

- ▶ **Mangelhafte Vorbereitung**
(6/17 Intervallkarzinome)
Bressler et al. Endoscopy 2004;36:499-503
- ▶ **Rasche Tumorprogression**
(MSI bei Intervallkarzinomen 30.4% vs. 10.3%)
Sawhney et al. Gastroenterology 2006;131:1700-5
- ▶ **Inkomplette Koloskopie**
(9/17 Intervallkarzinome)
Bressler et al. Endoscopy 2004;36:499-503
- ▶ **Inkomplette Polypektomie**
(5/19 Intervallkarzinome in gleichem Segment wie großes Adenom bei Indexkoloskopie)
Robertson et al. Gastroenterology 2005;129:34-41
- ▶ **Neoplasielokalisation**
(10/15 Neoplasien auf Rückseite einer Falte)
Pickardt et al. Ann Intern Med 2004;141:352-9
- ▶ **Untersucherabhängigkeit**

Differenzierte Nachsorgeintervalle

Histologie	Kontrollintervall
Hyperplastischer Polyp	10 Jahre
Tubuläres Adenom, low grade	5 Jahre
Adenom, high grade, vollständig abgetragen	3 Jahre
Villöses / tubulovillöses Adenom	3 Jahre
Sessiles serratiertes Adenom ohne Dysplasien	3 Jahre
Sessiles serratiertes Adenom mit Dysplasien	1-3 Jahre

Differenzierte Nachsorgeintervalle

Histologie	Kontrollintervall
Hyperplastischer Tubuläres Adenom	Vollständigkeit der Abtragung bestimmt Nachsorge
Adenom, high grade, vollständig abgetragen	
Villöses / tubulovillöses Adenom	3 Jahre
Sessiles serratiertes Adenom ohne Dysplasien	3 Jahre
Sessiles serratiertes Adenom mit Dysplasien	1-3 Jahre



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit