

Eine optische Klassifikation von sessilen serratierten Läsionen des Kolons

Franz Kainz

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung eines
Doktors der Medizin (Dr. med)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Ute Reuning

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Peter Klare
2. Priv.-Doz. Dr. Veit Phillip

Die Dissertation wurde am 23.08.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 03.01.2024 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
1. Einleitung.....	1
1.1 Das Kolorektale Karzinom	1
1.2 Histopathologische Klassifikation von Kolonpolypen.....	3
1.3 Optische Klassifikation von Kolonpolypen	9
1.4 Chancen und Herausforderungen einer optischen Klassifikation für Kolonpolypen	15
2. Problemstellung	18
3. Material und Methoden	19
3.1 Studiendesign	19
3.2 Phase 1	19
3.2.1 Extraktion optischer Merkmale von SSL.....	19
3.2.2 Entscheidungsalgorithmus: Die ESCO-Klassifikation	20
3.3 Phase 2	22
3.3.1 Erstellung einer Bilddatenbank	22
3.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	22
3.3.3 Untersucherkollektiv	22
3.3.4 Trainingsaufbau	23
3.3.5 Endpunkte	24
3.3.6 Datenerhebung.....	24
3.3.7 Statistische Auswertung.....	24
4. Ergebnisse.....	26
4.1 Patientencharakteristika	26
4.2 Charakteristika der Testpolypen	27
4.3 Primärer Endpunkt	30
4.3.1 Treffergenauigkeit dichotomisiert.....	31
4.3.2 Treffergenauigkeit insgesamt in 9-Felder Tafel.....	34
4.3.3 Treffergenauigkeit bei hoher Zuversicht in 9-Felder Tafel.....	34
4.3.4 Vergleich der Treffergenauigkeit.....	35
4.4 Sekundäre Endpunkte	35
4.4.1 Sessile Serratierte Läsionen.....	35
4.4.2 Hyperplasten	36
4.4.3 Klassische Adenome	37
4.4.4 Übereinstimmungsrate der Anwender	39

5.	Diskussion.....	40
5.1	ESCO als neue Möglichkeit der optischen Polypenklassifikation	40
5.2	Die Bedeutung der ESCO-Ergebnisse für eine „resect and discard“ Strategie.....	44
5.3	Innovative Spezifika der ESCO Klassifikation.....	45
5.4	Anwendung von ESCO – Variable Ergebnisse in unterschiedlichen Gruppen.....	46
5.5	Limitationen.....	47
5.6	Praxisrelevanz.....	48
5.7	Fazit	51
6.	Zusammenfassung.....	52
7.	Literaturverzeichnis.....	53
8.	Tabellenverzeichnis	60
9.	Abbildungsverzeichnis.....	61
10.	Bildanhang.....	62

Abkürzungsverzeichnis

AD	Adenom
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
BASIC	BLI Adenoma Serrated International Classification
BLI	Blue Laser Imaging
CIMP	CpG island methylator phenotype
CIN	Chromosomal instability Pathway
DBV	Dilated Branching Vessels
ESCO	The European Serrated Polyp Classification Score
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
FICE	Flexible spectral Imaging Color Enhancement
FOBT	Fäkaler Okkultur Blut Test
HNPCC	Hereditäres Nicht Polypöses Kolonkarzinom
HP	hyperplastischer Polyp
IEE	image enhancing chromoendoscopy
JNET	Japan NBI Expert Team
KRK	Kolorektales Karzinom
LCI	Linked Color Imaging
mm	Millimeter
NICE	NBI-International-Colorectal-Endoscopic
nm	Nanometer
NPV	negativer Vorhersagewert
PIVI	Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations
PPV	positiver Vorhersagewert
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SSL	Sessil Serratierte Läsion
WASP	Workgroup serrated Polyps and Polyposis

1. Einleitung

1.1 Das Kolorektale Karzinom

Das Kolorektale Karzinom (KRK) ist weltweit die dritthäufigste Entität und die vierthäufigste krebisbedingte Todesursache mit jährlich 1,2 Mio. neuen Fällen und 600 000 Todesfällen (Brenner et al., 2014, S. 1490). In Deutschland liegt das KRK mit 11,1% der neu aufgetretenen Krebsfälle bei Frauen an zweiter Stelle nach Neubildungen der Brustdrüse und bei Männern mit 12,5% an dritter Stelle nach Krebserkrankungen der Prostata und Lunge. Sowohl bei Männern, als auch bei Frauen belegt das KRK den dritten Platz der krebisbedingten Todesursachen mit jeweils 10,8% der Fälle (Robert Koch-Institut, 2019, S. 17). Obwohl seit 2003 zurückgehende Zahlen die Inzidenz betreffend beobachtet werden (Robert Koch-Institut, 2019, S. 38) wird das KRK auch in Zukunft eine große Rolle in der Medizin spielen (Ferlay et al., 2018, S. 356).

In den letzten Jahren und Jahrzehnten wurden mehrere Risikofaktoren identifiziert, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit an Darmkrebs zu erkranken assoziiert sind (Robert Koch-Institut, 2019, S. 38). Dazu zählen einerseits nicht vermeidbare, genetische Risikofaktoren, andererseits aber auch Einflüsse, die unter anderem dem Lebenswandel in den entwickelten Ländern der westlichen Welt geschuldet sind. Dies zeigt sich durch ähnliche Werte für Inzidenz und Mortalität in Nordamerika, Europa aber auch Ländern wie z.B. Japan (Torre et al., 2015, S. 90). Zu diesen bekannten, vermeidbaren Risikofaktoren gehören vor allem Tabakkonsum (Liang et al., 2009, S. 2406), Übergewicht (Ma et al., 2013), eine ballaststoffarme und fleischreiche Ernährung, wobei insbesondere rotes und verarbeitetes Fleisch zu erwähnen sind (Chan et al., 2011) und Alkoholgenuss (Fedirko et al., 2011, S. 1958). Aber auch für Diabetes mellitus gibt es erste Hinweise, die auf eine erhöhte KRK Inzidenz bei betroffenen Patienten hinweisen (Jiang et al., 2011, S. 863).

Ein weiterer, gut belegter Zusammenhang besteht zwischen an KRK erkrankten Familienmitgliedern. Dabei gibt es einerseits relativ gut untersuchte genetische Erkrankungen, die mit einem teilweise drastisch erhöhten Risiko für KRK verbunden sind, wie z.B. die Familiäre Adenomatöse Polyposis (FAP) oder das Hereditäre Nicht Polypöse Kolonkarzinom (HNPCC). Diese machen allerdings insgesamt nur ca. 5% aller Darmkrebsfälle aus (Burn et al., 2013, S. 157). Ein weitaus größerer Teil der KRK Fälle zeigt zwar eine familiäre Häufung,

allerdings ist der zugrunde liegende Vererbungsmechanismus nicht vollständig geklärt. So konnte in Studien zwar nachgewiesen werden, dass eine Häufung von KRK bei Zwillingen mit mindestens einem betroffenen Geschwisterteil vorliegt, die Umwelt aber trotzdem einen starken Einfluss auf die Tumorentstehung haben muss. Der Effekt der genetischen Vererbung wird auf ca. 35% geschätzt (Lichtenstein Paul et al., 2000). Dies spiegelt sich auch in Beobachtungen wider, welche die Häufigkeit von Dickdarntumoren in Familien untersuchen. So ist das Risiko zu erkranken bei einem betroffenen Verwandten 1. Grades gegenüber der Normalbevölkerung deutlich erhöht, bei betroffenen Verwandten 2. oder 3. Grades allerdings nur mäßig (Taylor et al., 2010, S. 877). In einer 2020 veröffentlichten Studie zur CRCgene2 Datenbank konnten zwar 14 Genvarianten mit hoher Assoziation für KRK und 63 mit geringerer Assoziation nachgewiesen werden (Montazeri et al., 2020, S. 1460), trotzdem bleibt der genaue Mechanismus der Krebsentstehung weiterhin ein Schwerpunkt der Forschung.

Zur Prävention des KRK gibt es verschiedenste Maßnahmen, die sich in Primär- und Sekundärprävention gliedern lassen. Maßnahmen der Primärprävention zielen darauf ab, die Entstehung von Krankheiten zu verhindern. Beim KRK ist ein präventiver Effekt vor allem für regelmäßige körperliche Bewegung nachgewiesen (Boyle et al., 2012, S. 1548). Des Weiteren gibt es Hinweise, dass die Einnahme von Östrogen-haltigen Hormonpräparaten (Lin et al., 2012, S. 419) und langfristige Therapie mit Aspirin die Inzidenz von Dickdarntumoren senken können (Rothwell et al., 2011, S. 31). Dem gegenüber stehen allerdings vermehrte Blutungsereignisse, weswegen eine Einnahme von Aspirin aus präventiven Gründen zurzeit nicht empfohlen wird (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Eine zukünftige Ausnahme hiervon könnten Patienten mit hereditären Formen von KRK, insbesondere HNPCC, sein (Burn et al., 2013, S. 180–181). Eine größere Rolle spielt allerdings die Sekundärprävention von KRK. Hierunter fallen alle Maßnahmen, die zur Früherkennung von etwaigen Tumoren beitragen. In Deutschland bestehen die angebotenen Früherkennungsmaßnahmen aus Koloskopie, Sigmoidoskopie, fäkalen okkulten Bluttest (FOBT) sowie genetischen- und anderen Stuhltests (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Für FOBT (Hewitson et al., 2008, S. 1541) und Flexible Sigmoidoskopie (Elmunzer & et al.) konnte die Effektivität bezüglich Senkung der Inzidenz und Mortalität von KRK bereits in randomisierten kontrollierten Studien (RCT) nachgewiesen werden. Für die Koloskopie sind ähnliche Studien zwar bereits begonnen worden, mit Ergebnissen ist allerdings erst ab Mitte der 2020er Jahre zu rechnen. (Brenner et al., 2014, S. 1498) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Trotzdem konnte die Effektivität von

Koloskopien als Vorsorgeuntersuchung in Studien nachgewiesen werden (Brenner et al., S. 1), (Kahi et al., 2009, S. 770), (Zauber et al., 2012) und ist in Deutschland momentan Goldstandard was die Früherkennung und Vorbeugung von Dickdarntumoren angeht (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

In vielen Industrienationen wurde in den letzten Jahrzehnten begonnen, der Normalbevölkerung ab einem gewissen Alter die Vorsorgeuntersuchung mittels Koloskopie zu empfehlen. So wird auch in Deutschland allen Personen, die kein erhöhtes KKR Risiko besitzen ab dem 50. Lebensjahr eine komplette Darmspiegelung empfohlen, welche bei unauffälligen Befunden alle 10 Jahre zu wiederholen ist (Pox et al., 2012, S. 1460). Die Effektivität dieser flächendeckenden Prävention wurde unter anderem 2016 in einer Metastudie von Pan et al. (Pan et al., 2016, S. 355) bewiesen. Dort konnte gezeigt werden, dass durch die Einführung des Screening-Programms das relative Risiko (RR) der Inzidenz und Mortalität um bis zu 61% gesenkt werden konnte. Der Effekt ist dabei bei Koloskopien, welche zu Vorsorgezwecken durchgeführt werden, stärker ausgeprägt als bei Koloskopien mit diagnostischer Absicht. Auch die bei der Untersuchung in Kauf genommene Komplikationsrate scheint mit ca. 0,6 schwereren Komplikationen je 1000 durchgeführten Koloskopien sehr gering zu sein (Pox et al., 2012, S. 1460). Die Koloskopie stellt somit, was ihren Nutzen im Vergleich zu etwaigen Komplikationen angeht, die Methode der Wahl dar, um Inzidenz und Mortalität von Dickdarntumoren weiter zu senken.

1.2 Histopathologische Klassifikation von Kolonpolypen

Vorrangiger Sinn und Zweck der Koloskopien zur Darmkrebsvorsorge ist die Detektion und Abtragung von Polypen. Polypen sind Wucherungen der Darmschleimhaut, welche anhand ihrer mikroskopischen Gewebsarchitektur in verschiedene Gruppen unterteilt werden können. Klassischerweise wurde dabei früher zwischen den neoplastischen Adenomen (AD), Polypen, welchen das Potential maligner Entartung innewohnt, und den sogenannten Hyperplastischen Polypen (HP), nicht-neoplastischen Wucherungen, welche keinerlei Entartungspotential besitzen, unterschieden. Dies Paradigma begann 1984 zu wanken, als von Urbanski et al. (Urbanski & et al., 1984) eine Gruppe von Polypen beschrieben wurde, welche zwar optisch den nicht-neoplastischen Hyperplasten ähnelten, histologisch aber eher tubulären Adenomen entsprachen, und somit auch Ursprung von Neoplasien und Karzinomen

waren. Um den optischen und histologischen Aspekten Genüge zu tun, wurde der Name „*mixed hyperplastic adenomatous polyps*“ vorgeschlagen. 1990 zeigten Logacre und Fenoglio-Preiser (Longacre & Fenoglio-Preiser, 1990), dass es sich bei diesen Polypen, welche sich morphologisch sowohl von Adenomen als auch Hyperplasten unterschieden, um eine eigenständige Entität handelt. Aufgrund des mikroskopisch sichtbaren sägezahnartigen Aufbaus der basalen Drüsengänge schlugen sie den Begriff „*serrated adenoma*“ vor. Torlakovic et al. (Torlakovic & et al., 2003) verfeinerten diese Unterteilung 2003 nochmals, in dem sie vorschlugen die Nomenklatur in „*traditional serrated adenoma*“ (TSA) und „*sessile serrated adenoma*“ (SSA) aufzuspalten. Beide dieser neu definierten Polypenkategorien wurden nun zusammen mit den schon bekannten Hyperplasten zur Gruppe der Serratierten Polypen zusammengefasst, um die Ähnlichkeiten im feingeweblichen Aufbau zu betonen. Dieser Vorschlag wurde 2010 dann auch in der 4. Auflage der Klassifikation der Tumore des Verdauungstraktes der World Health Organisation (WHO) (Bosman et al., 2010) berücksichtigt und führte dazu, dass nun vermehrt serratierte Polypen diagnostiziert wurden. In der aktualisierten Version dieser Klassifikation, welche 2019 erschien, wurden die Polypen und ihre Klassen wie folgt definiert: Neben den Adenomen gibt es die Gruppe der Serratierten Polypen. Diese setzen sich aus den TSA, den HPs, den „*sessil serratierten Läsionen*“ (SSL, vormals sessil serratierte Adenome/Polypen) und einer neu geschaffenen 4. Kategorie, den „*nicht klassifizierten serratierten Läsionen*“ zusammen (Nagtegaal et al., 2020, S. 183), (Washington et al., 2020, S. 9). Siehe hierzu auch Tabelle 1.

Tabelle 1: Einteilung kolorektaler Polypen nach WHO, 2019

Einteilung kolorektaler Polypen
Adenome
Serratierte Polypen
<ul style="list-style-type: none"> • Traditionell serratierte Adenome • Hyperplastische Polypen • Sessil serratierte Läsionen • Nicht klassifizierte serratierte Läsionen

Anmerkung. Adaptiert aus Bosman et al., 2010, S. 417.

Um der neuen Nomenklatur Rechnung zu tragen, sowie zur besseren Lesbarkeit und Vereinfachung wird im Folgenden einheitlich der Begriff „*sessil serratierte Läsion*“ verwendet, auch wenn diese in der Vergangenheit mit unterschiedlichen und uneinheitlichen Benennungen belegt waren.

Unter Adenomen im Allgemeinen versteht man eine benigne neoplastische Gewebsvermehrung, welche sich im Kolorektum in Form von Polypen darstellt. Diese Adenome können dabei anhand mikroskopischer Untersuchung ihres Gewebsaufbaues wiederum unterteilt werden. Grundlage hierfür ist das Vorhandensein und der Anteil sogenannter villöser Charakteristika. Darunter versteht man eine bestimmte Form des Epithelaufbaus der Drüsenausführungsgänge, welche zu einer blatt- oder fingerartigen, zottigen Oberflächenvergrößerung führen. Liegt der Anteil dieser villösen Komponenten unter 25 % spricht man von tubulären, bei 25%-75% von tubulovillösen und bei über 75 % von villösen Adenomen. Relevant ist diese Unterteilung insofern, als dass mit steigendem Anteil villöser Komponenten das Risiko für eine maligne Entartung steigt (Bujanda et al., 2010, S. 3103). Generell spricht man ab Polypengrößen von über 9 mm, bei high-grade Dysplasien und bei Vorliegen villöser Komponenten von fortgeschrittenen Neoplasien, welche eine engmaschigere Nachsorge benötigen.

Grundlage für das Verständnis der Entstehung von Tumoren aus der Kolonmukosa ist die von Vogelstein et al. (Vogelstein Bert et al., 1988) erstmals beschriebene Adenom-zu-Karzinom Sequenz. Der auch Chromosomal instability Pathway (CIN) genannte Mechanismus beruht auf einer Serie von Mutationen in bestimmten Genen einer betroffenen Zelle, klassischerweise beginnend mit einer Mutation im APC-Tumorsuppressor-Gen. Kommt im weiteren Verlauf eine Mutation im KRAS-Gen hinzu führt dies zu einer gesteigerten Aktivität bestimmter Signalwege der Zellproliferation. Durch Spontanmutation und damit Verlust von *p53*, einem weiteren Tumorsuppressor, ist die Transformation in eine unkontrolliert wachsende Tumorzelle abgeschlossen (Gibson & Odze, 2016, S. 312). Ausgehend von einer gesunden Zelle der Darmschleimhaut entsteht so über mehrere Genmutationen zunächst ein konventionelles Adenom, welches mit zunehmendem Alter und Größe erhöhte Raten an Dysplasien aufweist und in manchen Fällen schließlich in ein Karzinom übergeht. Dieser langsam aber kontinuierlich fortschreitende Mechanismus des CIN zeigt sich im Anteil der fortgeschrittenen

Dysplasien, die in Polypen bestimmter Größe beobachtet werden können. So beträgt der Anteil der höhergradigen Dysplasien laut Butterly et al. ca. 1,7 % in winzigen Polypen, steigt aber schon auf 10,1 % in kleinen Polypen (Butterly et al., 2006, S. 343). Polypengrößen werden dabei wie folgt definiert: winzig (0-4mm), klein (5-9mm) und groß (>10 mm). Auch Lieberman et al. (Lieberman et al., 2008) konnten mit 1,7 % in winzigen, 6,6 % in kleinen und 30,6 % in großen Polypen ähnlichen Werte für fortgeschrittenen Dysplasien bestätigen. Die *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) geht nach aktueller Studienlage von Werten zwischen 0,1 % und 26 % für winzige Polypen aus, wobei der tatsächliche Wert am unteren Ende der Spanne liegen dürfte (Kamiński et al., 2014, S. 441).

Adenome stellen mit ca. 60-65 % den Großteil der Kolonpolypen dar (Carr et al., 2009, S. 516). Weitere ca. 30 % werden nach histologischer Untersuchung den HPs, dem häufigsten Typ der serratierten Polypen zugeordnet. Unterschiedliche Meinungen gibt es vor allem zu den sessil serratierten Läsionen. Da die Diagnosekriterien lange Zeit uneinheitlich und die Nomenklatur verwirrend war, lag die Zahl der diagnostizierten SSL früher deutlich unter den heute veranschlagten 7,0-9,4 % (Fidalgo & et al., 2014), (IJspeert, Wit et al., 2016, S. 740), (Kashida, 2019, S. 16), (Spring et al., 2006, S. 1400). Den geringsten Anteil der beobachteten Polypen stellen die Traditionell Serratierten Adenome mit ca. 0,7-1 % dar (Spring et al., 2006, S. 1400).

Die Gemeinsamkeit, der auf den ersten Blick recht heterogenen Gruppe der Serratierten Polypen, ist das namensgebende sägezahnartige Muster, welches bei mikroskopischer Beurteilung beobachtet werden kann. Der häufigste Vertreter dieser Gruppe, der Hyperplastische Polyp wird dabei per Ausschlussdiagnose bestimmt. Er besitzt im Prinzip den gleichen feingeweblichen Aufbau wie die normale Kolonmukosa mit ihren regelmäßig geformten Krypten. Einzig in den oberen 2/3 der Krypten kann ein sägezahnartiger Aufbau beobachtet werden. Um die Diagnose sicher stellen zu können muss die Kryptenbasis identifiziert und beurteilt werden, da hier die morphologischen Kriterien zur Unterscheidung von anderen serratierten Polypen gefunden werden. Hyperplasten können wiederum in zwei Subtypen unterteilt werden, den „*mikrovascular hyperplastic polyp*“ (MVHP) und den „*goblet cell rich hyperplastic polyp*“ (GCHP) (Crockett & Nagtegaal, 2019, S. 949–951). Der histologische Unterschied zwischen HPs und SSL ist die verzerrte Kryptenarchitektur, resultierend aus Unregelmäßigkeiten in der Proliferationszone der Krypten. Bei HPs befindet diese sich an der Basis der Krypten, welche dadurch relativ regelmäßig zur Oberfläche

wachsen, bei SSL hingegen findet man die Proliferationszone seitlich an den Krypten, was zu einem verzerrten Wachstum führt (Singh et al., 2016). Die daraus resultierende Verzerrung kann sich dabei in Form von horizontalen oder basal erweiterten Krypten, sowie einem bis zur Basis reichenden sägezahnartigen Aufbau zeigen (Crockett & Nagtegaal, 2019, S. 951). TSA sind histologisch gesehen villöse Polypen mit ausgeprägter eosinophiler Färbung, spindelförmigen Zellkernen und zahlreichen ektopischen Kryptenbasen, deren Serratierung sich von HPs und SSL unterscheidet (Crockett & Nagtegaal, 2019, S. 951). Die in der neuesten Auflage der WHO-Klassifikation geschaffene vierte Kategorie das „*Unklassifizierte Serratierte Adenom*“ sollte nur zur Verwendung kommen, falls eine eindeutige Zuordnung zu SSL oder TSA nicht möglich ist. Dies zeigt auch, dass die Erforschung der Serratierten Polypen keineswegs abgeschlossen ist.

Grund für die oftmals mühsame Unterscheidung der Serratierten Polypen sind Erkenntnisse der letzten Jahre, die schließlich in die Entdeckung und Beschreibung des sogenannten „*serrated pathway*“ mündeten. So dachte man früher, dass vorrangig der CIN Pathway für die Entstehung von Tumoren im Dickdarm verantwortlich sei. Dies änderte sich allerdings mit Veröffentlichungen von Toyota et al. (Toyota et al., 1999), die bei molekulargenetischen Untersuchungen von kolorektalen Tumoren eine Häufung von sogenannten „*CpG island methylator phenotype*“ (CIMP), also übermäßige Methylierungen von CpG-Inseln in den Promotorregionen bestimmter Tumorsuppressorgene fanden. Auch die Beobachtung, dass manche Tumore gehäuft BRAF-Mutationen aufwiesen (Davies et al., 2002, S. 949), eine Mutation, welche sich im CIN Pathway nur sehr selten findet, legte den Verdacht nahe, dass zumindest ein gewisser Anteil der Karzinome auf einem bisher unbekanntem molekularem Weg entstehen muss. Nach heutigem Verständnis beginnt der Serrated Pathway mit Mutationen im BRAF Gen und führt durch Methylierung bestimmter Gene, wie unter anderem MLH1, und Wegfall des Tumorsuppressors p53 schließlich zu einem Karzinom (Snover, 2011, S. 3), (Okamoto et al., 2017, S. 362). Der Anteil des CIN Pathway an allen KKR-Fällen liegt nach neuesten Erkenntnissen bei ca. 60 % und etwa 20 % entfallen auf den Serrated Pathway, bei 15% handelt es sich um Mischformen aus beiden und 5% entstehen aus einem separaten Weg im Rahmen des Lynch-Syndroms (Jass, 2007, S. 118). Zu beachten ist hierbei, dass es in manchen Fällen Überschneidungen der Wege zur Tumorentstehung gibt, eine eindeutige Zuordnung der Mutationsabfolgen also nicht immer möglich ist.

In den letzten Jahren mehren sich Hinweise, dass die lange Zeit wenig diagnostizierten SSL für die Darmkrebsvorsorge äußerst relevant sein könnten. So konnte gezeigt werden, dass vor allem große SSL einen Risikofaktor für KRK darstellen. Dabei scheint das Vorhandensein von SSL die Wahrscheinlichkeit für das zukünftige Auftreten von Dickdarntumoren ähnlich zu steigern wie nachgewiesene fortgeschrittene Neoplasien in Adenomen (Holme et al., 2015, S. 929) und mehr noch als der Nachweis von konventionellen Adenomen ohne höhergradige Dysplasien (Ericksen et al., 2016, S. 895). Insgesamt wurden in mehreren Studien erhöhte Raten von syn- und metachronen Tumoren bei Patienten mit SSL beobachtet (Gao et al., 2015, S. 501), (Atkinson & East, 2015, S. 119), (IJspeert, Wit et al., 2016, S. 740), (Crockett & Nagtegaal, 2019, S. 949). Zu beachten ist außerdem, dass Karzinome, welche aus SSL entstehen, vermehrt Lymphgefäßinvasion und Lymphknotenmetastasen zeigen (Murakami, Mitomi et al., 2018, S. 383), ein Umstand der die Behandlung der Erkrankung erschwert und die Prognose verschlechtert.

Nach neuesten Erkenntnissen, könnten bis zu 25% aller Fälle von KRK von Serratierten Polypen und damit hauptsächlich von SSL ausgehen (Crockett & Nagtegaal, 2019, S. 949). Im Vergleich zu der mit 9% deutlich geringeren Prävalenz von SSL, zeigt dies, dass der Anteil der Karzinome aus solchen Läsionen bisher vermutlich deutlich unterschätzt wurde und weitere Anstrengungen zur verbesserten Detektion von SSL unternommen werden müssen.

1.3 Optische Klassifikation von Kolonpolyphen

Bei der endoskopischen Beurteilung der Darmschleimhaut wurden in den letzten Jahrzehnten verschiedene Methoden entwickelt, um die Detektion von Polyphen zu erhöhen und damit den Nutzen der Endoskopie vergrößern. Neben der technischen Weiterentwicklung von Endoskopen, deren optische Auflösung und Bildschärfe konstant verbessert werden, ist dabei vor allem die Chromoendoskopie zu nennen. Man unterscheidet hierbei zwischen der konventionellen Chromoendoskopie und der virtuellen Chromoendoskopie. Letztere sind neuere Methoden, die auf einer Modifizierung des Lichtwellenspektrums basieren, der sogenannten „*image enhancing chromoendoscopy*“ (endoskopische Farbbildverstärkung, IEE). Unter konventioneller Chromoendoskopie versteht man die Verwendung von Färbelösungen zum Anfärben der Schleimhaut während der endoskopischen Untersuchung. Farbstoffe wie Methylenblau, Indigokarmin oder Crysylviolett sollen dabei die Beurteilung der Schleimhaut erleichtern. Insbesondere zum frühen Aufspüren von Neoplasien, zur gezielten Biopsieentnahme, aber auch zur Beurteilung des „*pit pattern*“ (Öffnungen der Drüsenausführungsgänge) können diese Färbetechniken eingesetzt werden (Högenauer, 2005). In den aktuellen Empfehlungen der ESGE wird eine komplette Chromoendoskopie des gesamten Kolons in der Normalbevölkerung allerdings nicht empfohlen. So werden zwar damit mehr Polyphen entdeckt (Brooker et al., 2002, S. 333), allerdings ist die Rate an detektierten fortgeschrittenen Neoplasien nicht signifikant erhöht, ein größerer Nutzen scheint also fragwürdig zu sein. Dem gegenüber stehen erhöhte Kosten für Personal, histologische Untersuchung und für die Farbstoffe selbst. Auch die deutlich längere Untersuchungszeit durch Anfärben der Schleimhaut und Abtragung von Polyphen sprechen gegen diese Methode (Kamiński et al., 2014, S. 437–438).

Seit Anfang der 2000er Jahre sind mehrere Verfahren zur virtuellen Chromoendoskopie entwickelt und veröffentlicht worden. So wurde ab 1999 von Sano et al. eine Technik zur besseren Beurteilung von Darmschleimhaut mittels Blaulichts erforscht und nach mehreren technischen Verbesserungen schließlich von der Firma Olympus (Olympus Medical Systems Corp., Tokyo, Japan) 2006 kommerziell verfügbar gemacht (Sano et al., 2016, S. 526). Durch diese „*Narrow Band Imaging*“ (NBI) Technik wird durch das Endoskop nur Licht einer bestimmten Wellenlänge (v.a. 415 nm und 540 nm) ausgestrahlt, was im Gegensatz zur konventionellen Chromoendoskopie oder Endoskopie mittels Weißlicht eine Beurteilung der

Kapillarzeichnung der Darmschleimhaut erlaubt (Uraoka et al., 2011, S. 112). Grundlage hierfür sind die optischen Eigenschaften des Hämoglobins, welches Licht im Spektrum um 410nm besonders stark absorbiert. Auf ähnliche Weise funktioniert auch die, ebenfalls Anfang der 2000er Jahre vorgestellte FICE-Methode (*Flexible spectral Imaging Color Enhancement*; Fujifilm Holdings Corp., Tokyo, Japan). Auch hier wird über eine selektive Emission von unterschiedlichen Lichtspektren ein erhöhter Oberflächen- und Farbtonkontrast erzielt, der eine bessere Beurteilung suspekter Schleimhautareale ermöglicht. Andere Techniken wie i-scan (PENTAX Medical, Hoya, Tokyo, Japan) beruhen auf einer digitalen Aufbereitung des endoskopisch aufgenommenen Bildes, um bestimmte Aspekte der Mukosa hervorzuheben. In ersten Veröffentlichungen konnten für NBI (Machida et al., 2004), FICE (Togashi et al., 2009) und i-Scan (Hoffman et al., 2010) ähnliche ADR-Werte wie für die WL-Endoskopie nachgewiesen werden. Auch in aktuelleren Metastudien über den Vergleich von NBI mit WL-Endoskopie konnten keine signifikanten Unterschiede in ADR und Adenoma miss Rates festgestellt werden (Dinesen et al., 2012). Studien zu FICE und i-Scan sind nur in geringerem Maße durchgeführt worden, kommen aber zu ähnlichen Ergebnissen (Kamiński et al., 2014, S. 438). Neueste Studien mit NBI-Endoskopen der 2. Generation konnten allerdings einen signifikanten Vorteil gegenüber WL-Endoskopie, insbesondere bei optimaler Darmvorbereitung und bei flachen Polypen zeigen (Atkinson et al., 2019, S. 463). Die bislang neuesten Techniken sind *Blue Laser Imaging* (BLI) und *Linked Color Imaging* (LCI), beide von Fujifilm (Fujifim Corp. Tokyo, Japan) 2012 zum ersten Mal vorgestellt und seitdem modifiziert und verbessert. Ähnlich wie NBI basiert BLI auf Lichtquellen im blauen Spektrum (410 nm und 450 nm) und ermöglicht ebenfalls eine Beurteilung der Kapillarzeichnung und pit pattern. LCI hingegen verbessert durch Modifizierung des roten Lichtspektrums die Sichtbarkeit von entzündlichen Prozessen in der Schleimhaut. Für beide Modi ist die Studienlage noch sehr unzureichend, wobei eine Steigerung der ADR mit LCI, nicht aber für BLI nachgewiesen werden konnte (Bisschops et al., 2019, S. 1159). Ein Überblick hierzu ist in Tabelle 2 zu finden.

Tabelle 2: Auswahl an Methoden der virtuellen Chromoendoskopie

Methoden der virtuellen Chromoendoskopie
• Narrow Band Imaging (NBI)
• Flexible Spectral Imaging Color Enhancement (FICE)
• I-Scan
• Blue Laser Imaging (BLI)
• Linked Color Imaging (LCI)

Nicht zuletzt führten die technischen Fortschritte in der Endoskopie der letzten Jahrzehnte zur Etablierung von neuen optischen Klassifikationssystemen zum Zweck der Differenzierung von Polypen der Darmschleimhaut. 1994 unternahmen Kudo et al. (Kudo et al., 1994, S. 880) einen ersten Versuch anhand der „*pit pattern*“ von Polypen der Dickdarmmukosa, mittels optisch vergrößernder Endoskopie die zugrundeliegende Histologie vorherzusagen. Dabei wurden die beobachteten Muster der Drüsenöffnungen in sieben Typen gruppiert, welche mit der zugrundeliegenden Gewebsarchitektur korrelierten. Schon damals wurde festgestellt, dass unterschiedliche Klassen von Polypen anhand optischer Kriterien zu unterscheiden sind.

Eine weitere, international anerkannte Klassifikation, die sogenannte „*Paris-Klassifikation*“, betrifft die makroskopische Form von Polypen. 2002 wurde in Paris ein Expertentreffen von Endoskopikern, Chirurgen und Pathologen abgehalten, um die morphologische Nomenklatur von gastrointestinalen Tumoren zu vereinheitlichen (Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002, 2003). Unter Typ 0 sind dabei die oberflächlichen Tumore zusammengefasst, welche sich laut Definition auf die Mukosa und Submukosa beschränken. Im Bereich des Kolorektums werden auch nicht-neoplastische Polypen wie HPs zu dieser Gruppe gezählt. Die Typ 0 Morphologie kann wiederum in Untergruppen (Ip, Is, Ila, I Ib, Ilc und III) unterteilt werden. Die Untergruppen werden von Endoskopikern angewandt, um die Polypengestalt und deren relatives Niveau im Vergleich zum umliegenden Gewebe zu beschreiben (siehe Anhang A).

Sano et al. (Sano et al., 2006) zeigten 2004, dass unter Zuhilfenahme der neu entwickelten NBI Technik Kapillarmuster in Polypen sichtbar gemacht werden konnten, ein Ansatz der schließlich 2006 zur Sano-Klassifikation führte. Die Grundidee hierfür war, dass der Grad der

Angiogenese ein wichtiger Anhaltspunkt für den Übergang einer benignen, hyperplastischen Gewebesauffälligkeit hin zu einem malignen Karzinom darstellt. In dieser Klassifikation werden anhand der unter NBI sichtbaren Kapillarzeichnung drei Typen unterschieden. Typ I steht für normale Kolonmukosa oder HPs. Die honigwabenartige Zeichnung ist selbst mit Vergrößerung kaum sichtbar und homogen. Typ II zeigt adenomatöse Läsionen an. Die oberflächlichen Kapillaren sind verlängert, verschlungen und verdickt. Die Kapillaren überlappen sich und scheinen verwoben, sogenannte „*meshed vessels*“. Hinter Typ III verbergen sich karzinomatöse Wucherungen. Hier sind die Gefäße mit deutlich sichtbaren Kalibersprüngen durchsetzt und enden teilweise blind. Bei oberflächlichen Karzinomen ist die Musterung unregelmäßig und verwaschen (IIIA), fehlt die Gefäßzeichnung hingegen komplett, ist von einem invasiven Tumor auszugehen (IIIB)(siehe Anhang B).

Basierend auf der Klassifizierung von Sano und der Entwicklung der NBI-Technik entstanden in Japan mehrere Klassifikationen, wovon sich allerdings keine gegenüber den anderen durchsetzen konnte. Um einen gemeinsamen Ansatz zu finden und die Nomenklatur zu vereinheitlichen fanden sich Endoskopiker 2011 zum Japan NBI Expert Team (JNET) zusammen und erstellten bis 2014 die JNET-Klassifikation. Darin werden Polypen anhand ihrer Oberflächen- und Gefäßmusterung in vier verschiedene Typen unterteilt. Unter Typ 1 werden HPs und SSL kategorisiert, Typ 2A und 2B stehen für intramukosale Neoplasien und Typ 3 für invasive Karzinome (Sano et al., 2016, S. 526) (siehe Anhang C).

Auch die 2012 veröffentlichte NBI-International-Colorectal-Endoscopic (NICE) Klassifikation (Hewett et al., 2012, S. 599) beruht auf Charakteristika von Polypen, welche mittels NBI sichtbar gemacht werden. Bei dieser Klassifikation werden Eigenschaften, wie Farbe, Gefäßzeichnung und Oberflächenbeschaffenheit von Polypen beurteilt und diese anschließend in drei Typen unterteilt. Typ 1 steht dabei für HPs und SSL, Typ 2 für konventionelle Adenome und Typ 3 für Karzinome. Durch den simpel gehaltenen Aufbau ohne Verwendung optischer Vergrößerung hat sich NICE mittlerweile vor allem in den westlichen Nationen als Standard zur optischen Beurteilung von Kolonpolypen durchgesetzt, da hier standardmäßig keine Endoskope mit optischer Vergrößerung eingesetzt werden (siehe Anhang D).

Eine erste Klassifikation welche neben HP und AD auch SSL als eigene Gruppe darstellt, wurde 2016 von der Workgroup serrated Polyps and Polyposis (WASP) veröffentlicht (IJspeert,

Bastiaansen et al., 2016, S. 963). Basierend auf der NICE Klassifikation werden die dort als Typ 1 oder Typ 2 bestimmten Polypen anhand des Vorhandenseins oder Fehlens weiterer Kriterien (Wolkige Oberfläche, unklare Begrenzung, unregelmäßige Form und dunkle Punkte in Krypten) in die drei Endpunkte HP, AD oder SSL unterteilt (siehe Anhang E).

Die bisher jüngste Klassifikation, die BLI Adenoma Serrated International Classification (BASIC), wurde 2018 publiziert (Bisschops et al., 2018, S. 211–212). Basierend auf der neuen BLI-Technik wird dabei anhand von sechs bestimmten Charakteristika der Oberflächen-, pit pattern-, und Gefäßstruktur der Polypen die Unterscheidung zwischen einem Typ H und einem Typ A getroffen.

Grundlage für all diese Klassifikationen sind morphologische Eigenschaften, die mit bestimmten Polypenklassen assoziiert sind. Der Hyperplastische Polyp, ist meist kleiner als 5 mm und findet sich in über 70 % der Fälle im distalen Kolon. Der distale Dickdarm umfasst hierbei Colon descendens, Sigma und Rektum, der Bereich vom Zökum bis einschließlich linker Flexur wird als proximales Kolon zusammengefasst. Die Farbgebung der HPs ist blass oder weißlich und die Form zumeist flach oder sessil (Crockett et al., 2015, S. 3). Die Oberfläche zeigt eine papilläre oder sternförmige Musterung, beziehungsweise ein Typ II pit pattern nach Kudo (Crockett & Nagtegaal, 2019, S. 955). Tubuläre Adenome sind fast immer erhaben oder sogar gestielt, während villöse Adenome häufiger eine sessile Wuchsform aufweisen und nur sehr selten gestielt sind. Die Farbe der Adenome ist generell dunkler als die Darmschleimhaut mit einem bräunlichen oder rot erscheinenden Farbton. Die durchschnittliche Größe ist dabei vom histologischen Typ abhängig. So sind tubuläre Adenome mit 6-7 mm Größe deutlich kleiner als villöse Adenome, welche eine durchschnittliche Größe von 17 mm aufweisen. SSL sind mit durchschnittlich 5-7 mm etwas größer als HP (Crockett & Nagtegaal, 2019, S. 955), allerdings ebenfalls von blasser Farbe und wenig erhaben oder flach (IJspeert, Wit et al., 2016, S. 742). Im Gegensatz zu HP kommen SSL allerdings mit 75 % vornehmlich im proximalen Kolon vor (Spring et al., 2006, S. 1400). TSA sind häufig exophytisch beziehungsweise zapfenförmig wachsend, von rötlicher Färbung und ähneln daher eher klassischen Adenomen. Mit durchschnittlich 15 mm sind sie allerdings deutlich größer als die anderen serratierten Polypen (Chetty, 2016, S. 6) (Crockett & Nagtegaal, 2019, S. 955).

Tabelle 3: Charakteristika der häufigsten kolorektalen Polypen.

Merkmal	HP	AD	SSL
Größe	>5 mm	6-7 mm	5-7 mm
Lokalisation	distal	proximal-distal	proximal
Farbe	blass/weißlich	bräunlich/rot	blass
Form	flach/sessil	sessil-gestielt	flach/gering erhaben

Vor allem die Unterscheidung zwischen HP und SSL stellt momentan die größte Schwierigkeit bei der optischen Diagnose von Polypen dar. Um trotzdem eine Aussage über die Klassenzugehörigkeit treffen zu können, wurden in den letzten Jahren verschiedene Ansätze verfolgt. So konnten Hazewinkel et al. (Hazewinkel et al., 2013, S. 916) zeigen, dass bei der Begutachtung von Polypen mit HD-WL eine unscharfe Randbegrenzung (*indistinct borders*) von Polypen und ein wolkenähnliches Aussehen (*cloud-like surface*) gute Vorhersagewerte für SSL liefern. Bei Verwendung von NBI kommen zudem noch eine unregelmäßige Form (*irregular shape*) und dunkle Punkte in Krypten (*dark spots in crypts*) hinzu. Weiterhin ist seit langem bekannt, dass Serratierte Polypen, insbesondere SSL, gehäuft eine sogenannte Mukuskappe besitzen. Die aus zähem, anhaftendem Schleim bestehende Schicht, die den gesamten Polypen überzieht, kann insbesondere mit NBI gut dargestellt werden, da hier die unter Weißlicht gelbliche Färbung intensiv rot erscheint (Murakami, Sakamoto & Nagahara, 2018). Yamada et al. (Yamada et al., 2015, S. 108) veröffentlichten Ergebnisse über die Gefäßzeichnung von Polypen und bemerkten, dass das Vorhandensein von dilatierten, verästelten Kapillaren (*Dilated Branching Vessels, DBV*) ein Merkmal ist, welches vorwiegend bei SSL zu finden sind. Kimura et al. (Kimura et al., 2012, S. 460) verfeinerten die Kudo-Klassifikation der Drüsenöffnungen und schufen mit Typ II-O (O für open) einen neuen Subtyp, welcher für die Histologie einer SSL spricht. Eine Studie von Yamashina et al. (Yamashina et al., 2015, S. 117) konnte bestätigen, dass DBV und vergrößerte Drüsenöffnungen eine hohe Sensitivität für SSL besitzen. Die Signifikanz von DBV und einer wolkenähnlichen Oberfläche für die Diagnose SSL konnte jüngst von Zhang et al. (Zhang et al., 2019, S. 135) bestätigt werden. In der gleichen Studie wurden die Merkmale „dunkle Punkte in Krypten“ und „Mukuskappe“ jedoch als statistisch nicht signifikant eingeschätzt. Trotz allem ist es wichtig zu beachten, dass zwar Größe, Lage und Aussehen von Polypen helfen können eine klinische

Zuordnung zu treffen, beweisend ist jedoch immer noch einzig die histopathologische Untersuchung (Crockett & Nagtegaal, 2019, S. 951).

1.4 Chancen und Herausforderungen einer optischen Klassifikation für Kolonpolypen

Eine zuverlässige optische Klassifikation, welche nicht nur zwischen Adenomen und Hyperplasten unterscheiden kann, sondern auch sessile serratierte Läsionen berücksichtigt, hätte Auswirkungen auf die bisherige Praxis der Vorsorgekoloskopien. Der momentane Goldstandard der Polypenbestimmung ist die histologische Untersuchung durch einen Pathologen. Dieser Arbeitsschritt ist allerdings mit einigen Nachteilen verbunden. So werden die Zeit und die Expertise des Pathologen benötigt, was wiederum für höhere Kosten der Koloskopie sorgt. Die Abtragung von kleinen nicht-neoplastischen Polypen für die feingewebliche Untersuchung kann zu Komplikationen, bis hin zu schweren Blutungen oder Darmperforationen führen, ohne dass dadurch das Risiko einer malignen Entartung reduziert wird (Reumkens et al., 2016, S. 1092). Ein weiterer Kostenfaktor ist außerdem die Zeit, die der Endoskopiker für die Entfernung des Polypen benötigt. Auch für den Patienten selbst treten, neben den erwähnten Komplikationsrisiken, mehrere Nachteile auf. So wird durch Polypenabtragung die Untersuchungszeit verlängert und das Warten auf die histologischen Ergebnisse wird von vielen Patienten als belastend empfunden (Atkinson & East, 2015, S. 118). All diese negativen Auswirkungen könnten für einen Großteil der Polypen entfallen, falls es gelänge die nicht-neoplastischen Polypen bereits während der Untersuchung durch exaktes endoskopisches Klassifizieren sicher zu identifizieren.

Überlegungen, in bestimmten Fällen auf die histologische Diagnostik zu verzichten, gibt es bereits seit längerem. 2010 wurde von Hassan et al. (Hassan et al., 2010, S. 865) eine jährliche Kostenersparnis von circa 33 Millionen Dollar im US-amerikanischen Gesundheitssystem berechnet, falls auf die Histologie von winzigen Polypen (<5mm) verzichtet werden könnte, sofern diese vom Endoskopiker mit hoher Zuversicht („*high-confidence*“) klassifiziert wurden. Annahme für diese Überlegungen war ein Anteil von 84 % an high-confidence Diagnosen, so wie eine Sensivität und Spezifität von 94 % bzw. 89 % für die optische Diagnose Adenom. Kessler et al. (Kessler et al., 2011, S.683) veranschlagten sogar noch ein höheres Einsparpotential. Hohe Zuversicht bedeutet dabei im Kontext der Endoskopie, dass sich der

Untersucher in 8 von 10 Fällen, also zu 80 %, sicher ist, die richtige Diagnose getroffen zu haben. Durch neu gewonnene Erkenntnisse über serratierte Polypen, wurde von einem generellen Wegfallen der histologischen Untersuchung winziger Polypen allerdings wieder Abstand genommen. So sind Polypen im distalen Kolon und Rektum zwar größtenteils HP, im proximalen Kolon muss hingegen davon ausgegangen werden, dass auch SSL zu finden sind, die als neoplastische Polypen in jedem Fall entfernt werden müssen (Spring et al., 2006, S. 1400).

Um den technischen Fortschritten in der Endoskopie Rechnung zu tragen und den Umgang mit kleinen und winzigen Polypen einheitlich zu regeln, wurde von der amerikanischen Gesellschaft für gastrointestinale Endoskopie (ASGE) eine Grundsatzentscheidung getroffen, welche aktuell weltweit als grundlegende Herangehensweise gilt. In einem Statement zur „*Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations*“ (PIVI), wurden zwei grundsätzliche Forderungen an optische Klassifikationssysteme gestellt. Erstens wurde gefordert, dass Polypen <5 mm nur dann ohne histologische Bestimmung entfernt werden sollen, insofern das optisch veranschlagte Nachsorgeintervall in mehr als 90 % der Fälle mit dem Nachsorgeintervall übereinstimmt, welches auf histologischer Diagnose beruhen würde. Beschränkt ist dieses Vorgehen auf Polypen die mit hoher Zuversicht der Untersucher (*high-confidence*) bestimmt wurden. Zweitens besagt PIVI, dass nicht-neoplastische Polypen <5 mm dann im Rektum und Sigmoid belassen werden dürfen, wenn der negativ prädiktive Vorhersagewert bei der optischen Klassifikation mehr als 90 % beträgt. Auch hierbei gilt die Einschränkung, dass nur sog. „*high-confidence*“ Vorhersagen zu diesem Vorgehen berechtigen (Rex et al., 2011, S. 419). Auch von dem europäischen endoskopischen Fachverband, der ESGE, gibt es mittlerweile eine Stellungnahme, wobei sich die ESGE im Wesentlichen den PIVI-Empfehlungen der ASGE anschließt. (Ferlitsch et al., 2017, S. 273). Auch sollen grundsätzlich alle entfernten Polypen histologisch aufgearbeitet werden. Eine Ausnahme kann lediglich dann erfolgen, wenn winzige Polypen in einem endoskopischen Zentrum mit hoher Zuversicht bestimmt wurden, in welchem Fall dann ein Verwerfen des Polypen möglich ist (Ferlitsch et al., 2017, S. 273).

Insbesondere im Hinblick auf die fortschreitende Überalterung westlicher Gesellschaften birgt die Entwicklung einer vorhersagekräftigen optischen Polypenklassifikation großes Potential. Da davon auszugehen ist, dass die Anzahl der Vorsorgekoloskopien und damit auch die der

aufgefunden Polypen mit steigendem Alter der Bevölkerung ebenfalls steigen, werden infolgedessen auch Arbeitsbelastung und Kosten für das Gesundheitssystem wachsen. Eine mögliche Lösung wäre die Einführung einer Strategie zum Belassen oder Verwerfen von winzigen Polypen auf der Grundlage eines noch zu schaffenden, zuverlässigen optischen Klassifikationssystems.

2. Problemstellung

Dickdarmpolypen können in allen Bereichen des Kolons auftreten und sollten, da sie das Potential besitzen maligne zu entarten, vollständig entfernt werden. Dies geschieht im Rahmen von Vorsorgekoloskopien, welche auch asymptomatischen Patienten ab einer bestimmten Altersgrenze angeboten werden. Bei der Entfernung von Polypen gilt es nicht-neoplastische von neoplastischen Polypen zu unterscheiden, da die jeweiligen Entitäten ein verschiedenes Entartungsrisiko aufweisen. Stand der Technik ist, dass die histopathologische Untersuchung die Dignität der Polypen bestimmt. Endoskopiker streben jedoch auch eine möglichst exakte optische Charakterisierung von Kolonpolypen an. Dabei wird versucht anhand von optischen Kriterien während der Endoskopie die histopathologische Diagnose vorherzusagen. Letztere Methode würde zu einer Vereinfachung des Diagnoseprozesses bei der Bestimmung der Polypendiagnosen führen. Ein Problem der optischen Charakterisierung sind sessile serratierte Läsionen. Diese Polypen stellen eine Untergruppe von neoplastischen Dickdarmpolypen dar, die nach optischen Kriterien den nicht-neoplastischen hyperplastischen Polypen ähneln können. Es besteht somit der Bedarf eines optisch-endoskopischen Klassifikationssystems, welches eine möglichst exakte Differenzierung von sessilen serratierten Läsionen gegenüber anderen Polypenentitäten gewährleisten kann.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der Studie handelte es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie in zwei Phasen. In Phase 1 der Studie wurden aus bereits vorliegenden Daten optische Charakteristika sessiler serratierter Adenome identifiziert. Mit Hilfe dieser Merkmale, und unter Berücksichtigung epidemiologischer Daten, wurde eine Klassifikation zur Bestimmung kolorektaler Polypen erstellt. Kernstück der Studie war die Testung der so erstellten Klassifikation durch verschiedene Kohorten von Medizinern an einem randomisierten Datensatz mit Bildern von unterschiedlichen Polypen (Phase 2). Das Vorgehen wurde der Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar vorgestellt und von dieser freigegeben.

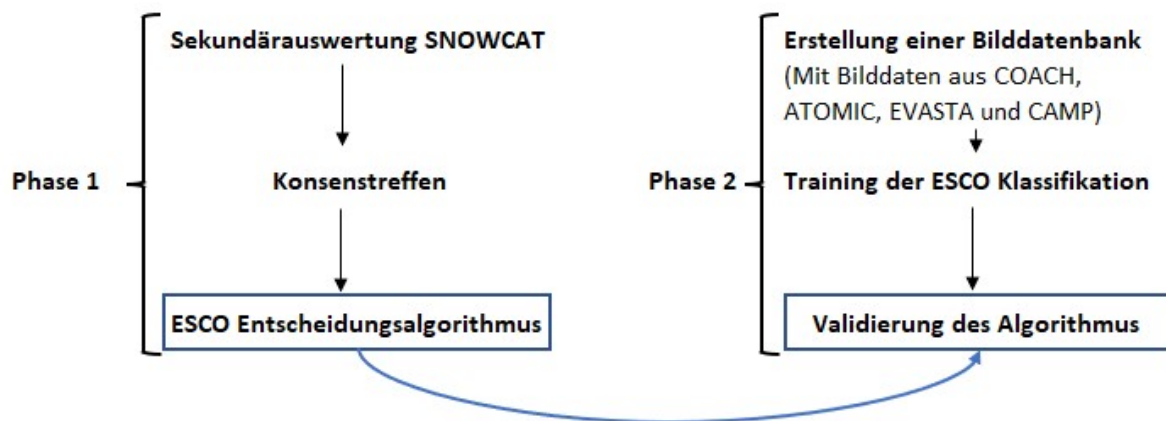


Abbildung 1: ESCO-Studiendesign in zwei Phasen.

3.2 Phase 1

3.2.1 Extraktion optischer Merkmale von SSL

Zur Erstellung des Klassifikationssystems zur Bestimmung der Polypenentität wurden zunächst optische Eigenschaften, welche auf die histopathologische Diagnose sessil serratierter Läsionen hinweisend sein können, identifiziert. Hierzu erfolgte eine Sekundärauswertung der SNOWCAT-Studie (Klare et al., 2017, S. 1289), einer prospektiven Polypenstudie zur Überprüfung der ADR in Abhängigkeit von der Rückzugsdauer bei Koloskopien am Klinikum Rechts der Isar. Auf Basis der dort gewonnenen Daten (Histologische Polypenklasse, Lokalisation im Dickdarm, NBI und WL-Standbild) wurde mittels

Regressionsanalyse getestet, welche optischen und epidemiologischen Polypencharakteristika mit der histopathologischen Diagnose SSL assoziiert waren. Die Regressionsanalyse ergab, dass Polypenlokalisierung, Polypengruppe nach Paris- und NICE-Klassifikation, Vorhandensein einer Mukuskappe, Vorhandensein eines Debrisringes, Vorhandensein von schwarzen Punkten in Krypten und ein verändertes Gefäßmuster positiv mit der histologischen Diagnose SSL korrelierten. Siehe auch Tabelle 4.

Tabelle 4: Merkmale mit statistisch signifikanter Assoziation zu SSL

Merkmalsname
• Polypenlokalisierung
• Polypengruppe nach NICE
• Mukuskappe
• Debrisring
• Schwarze Punkte in Krypten
• Verändertes Gefäßmuster

In einem nächsten Schritt traf sich nun eine internationale Gruppe an erfahrenen gastroenterologischen Endoskopikern im Rahmen der „ESGE Days 2018“ in Budapest. Hier wurden die vorab identifizierten optischen Charakteristika sessil serratierter Läsionen verwendet, um im Expertenkonsens einen Entscheidungsbaum zur Unterscheidung kolorektaler Polypen zu entwickeln.

3.2.2 Entscheidungsalgorithmus: Die ESCO-Klassifikation

Die Basis der ESCO-Klassifikation stellt die bereits etablierte NICE-Klassifikation (Hewett et al., 2012, S. 599) dar. Hier wird ebenfalls zunächst die Unterscheidung zwischen einem NICE-Typ 1 und NICE-Typ 2 Polypen getroffen, sowie die Zuversicht des Anwenders hinsichtlich der optischen Klassifikation abgefragt. In Fällen, in denen ein NICE 2 Polyp mit hoher Zuversicht bestimmt wurde, sind keine weiteren Schritte nötig, die Diagnose AD kann gestellt werden. Ist die Bestimmung jedoch ohne große Zuversicht erfolgt („*low-confidence*“), oder wird der Polyp der Kategorie NICE Typ 1 zugeordnet, so muss weiter differenziert werden. Hierfür ist nun von

Bedeutung, wo sich der Polyp im Kolon befindet. Bei Polyphen im proximalen Kolon (Zökum, Colon ascendens inkl. rechte Flexur), genügt das Vorhandensein eines einzigen definierten Kriteriums („*minor criteria*“) für sessil serratierte Läsionen, um eine SSL bestimmen zu können. Im distalen Kolon, also dem Bereich vom Colon transversum bis zum Rektum, werden zwei dieser Kriterien benötigt. Mögliche optische Kriterien sind das Vorhandensein einer Mukuskappe bzw. eines Debrisringes, eine Polypengröße >5 mm, eine flache Polypenmorphologie und das Vorhandensein von schwarzen Punkten in Krypten. Treffen diese nicht zu bzw. trifft im distalen Kolon nur eines davon zu, so wird der Polyp als HP bestimmt. Der Entscheidungsalgorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt.

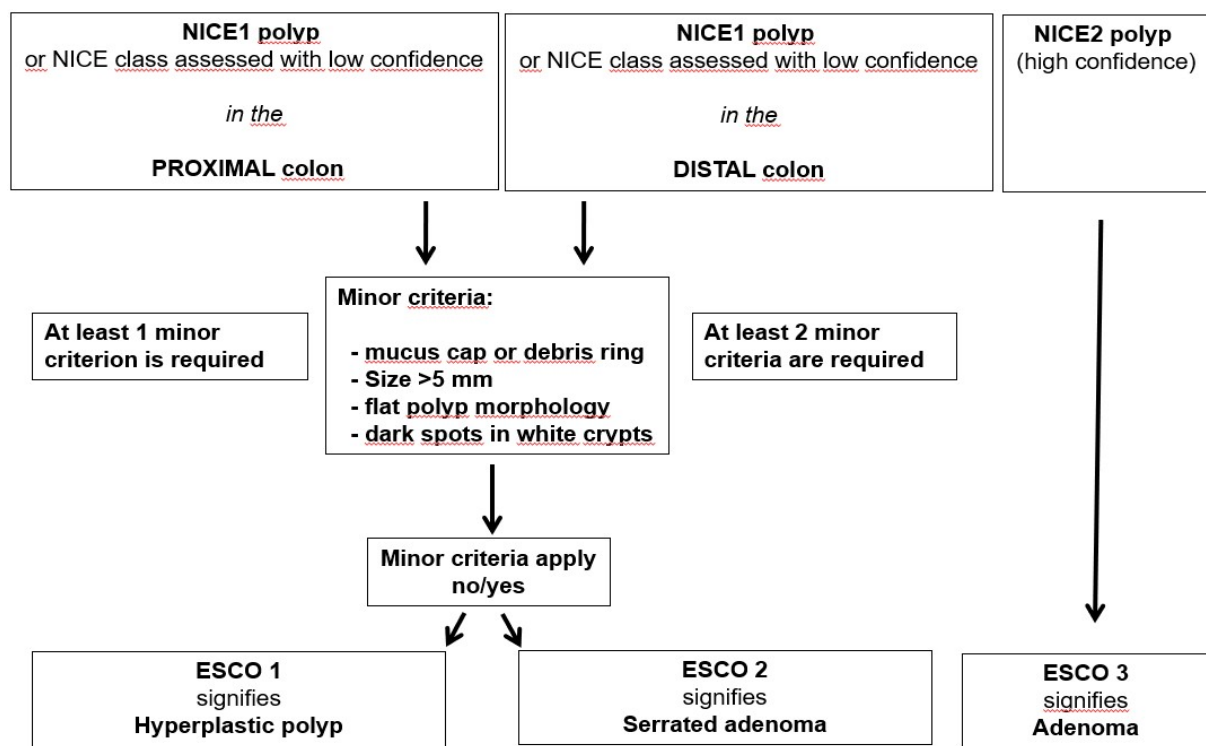


Abbildung 2: Der ESCO-Entscheidungsalgorithmus zur optischen Klassifikation kolorektaler Polyphen.

3.3 Phase 2

3.3.1 Erstellung einer Bilddatenbank

Das für die Testung der ESCO-Klassifikation verwendete Bildmaterial stammt größtenteils (76 von 90 Polypen) aus der COACH Studie (Renner et al., 2018), einer Studie zur computerassistierten optischen Bestimmung von Kolonpolypen am Klinikum Rechts der Isar. Die restlichen 14 Polypen stammen aus einer prospektiv angelegten Bilddatenbank für sessil serratierte Läsionen, welche am Klinikum Rechts der Isar erstellt wurde. Bildmaterial aus der SNOWCAT Studie, aus welcher die optischen Merkmale sessil serratierter Läsionen gewonnen wurden, wurde zur Testung nicht verwendet. Die verwendeten Daten wurden vor dem Studiengebrauch pseudonymisiert, dabei wurde jedem Patienten (Studiennummer) sowie jedem Polypen (Polypen-ID) eine eindeutige Nummer zugeordnet, um in unvorhergesehenen Fällen eine Entblindung zu ermöglichen. Alter und Geschlecht der Patienten, sowie Größe, Lokalisation und die zugeordnete Gruppe in der Paris-Klassifikation der Polypen wurden ebenfalls in eine Microsoft Excel Tabelle eingetragen. Ebenso wurde die optische Qualität der Bilder von einem unabhängigen Experten für Koloskopie überprüft.

3.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Bilder der COACH, EVASTA, ATOMIC und CAMP-Studien
- Nachweis einer sessilen serratierten Läsion in der histopathologischen Beurteilung

Ausschlusskriterien:

- Fälle mit unzureichender Bildqualität in der Dokumentation

3.3.3 Untersucherkollektiv

Die Vorhersagekraft der ESCO-Klassifikation wurde insgesamt mit Hilfe von 12 individuellen Testpersonen überprüft. Die erste Gruppe von 5 Personen bestand aus Studenten im klinischen Abschnitt des Medizinstudiums an der Technischen Universität München. Eine

weitere Gruppe von 5 Personen setzte sich aus Assistenzärzten der II. Medizinischen Klinik am Klinikum Rechts der Isar zusammen. Die dritte Gruppe bestand aus zwei erfahrenen Fachärzten für Innere Medizin, welche im Bereich internistische Endoskopie über mehr als 10 Jahre Berufserfahrung verfügten. Teilnehmer der beiden 5er-Gruppen hatten keine speziellen Kenntnisse in endoskopischer Koloskopie oder der optischen Bestimmung von Polypen. Alle 12 Teilnehmer erhielten zu Beginn der Studie das gleiche Training zur optischen Bestimmung von Kolonpolypen.

3.3.4 Trainingsaufbau

Zu Beginn der Studie durchliefen alle Teilnehmer ein Training zur ESCO-Klassifikation in Form einer Power-Point Präsentation. Zu den dort vermittelten Inhalten zählten allgemeine Informationen zu den verschiedenen Klassen von Dickdarmpolypen und deren klinische Bedeutung. Die NICE-Klassifikation wurde in einer vereinfachten Form, auf Adenome und Hyperplasten beschränkt, erläutert. Anschließend wurde der für die Studie erstellte Entscheidungsbaum Schritt für Schritt besprochen. Die dabei zur Verwendung kommenden Kriterien („*minor criteria*“) wurden nochmals explizit anhand von Bildbeispielen demonstriert. Als letzter Schritt wurden einige Beispielpolypen der drei unterschiedlichen Klassen präsentiert, sodass jeder Teilnehmer anhand des vorher besprochenen Entscheidungsbaumes eine eigene Diagnose finden konnte, welche dann in der Gruppe diskutiert wurde (siehe Anhang F).

3.3.5 Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie war die Treffergenauigkeit (*Accuracy*) der optischen Diagnose „sessile serratierte Läsion“.

Als sekundäre Endpunkte wurden folgende Parameter berücksichtigt: Sensivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert und die Zuversicht (*Confidence*) der optischen Diagnose SSL.

3.3.6 Datenerhebung

Jeder Teilnehmer erhielt einen Datensatz mit Bildern von 90 neuen, bislang unbekanntem, Polypen. Davon waren je 30 Stück im Vorfeld histopathologisch als HPs, Ads und SSL bestimmt worden. Jeder Polyp wurde sowohl in einem HD-WL, als auch in einem NBI Bild präsentiert, sodass 180 Bilder zur Verfügung standen. Ebenso wurde die für die Entscheidung benötigte Information über Polypengröße und -lokalisierung zur Verfügung gestellt. Die einzelnen Teilnehmer trafen anschließend separat zu jedem Polypen eine optische Diagnose und gaben zusätzlich an, ob sie sich dabei sicher („*high confidence*“) oder nicht sicher („*low confidence*“) waren. Die so gewonnenen Daten wurden pseudonymisiert und in eine Excel-Tabelle eingetragen.

3.3.7 Statistische Auswertung

Zur Auswertung der gesammelten Daten wurde die Software R (R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich), sowie Microsoft Excel 365 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet. Dabei wurden quantitative Merkmale im Mittelwert samt Standardabweichung angegeben. Qualitative Merkmale sind in absoluter und relativer Häufigkeit dargestellt.

Die Treffergenauigkeit der optischen Diagnosen insgesamt wurde mit Hilfe der *Generalized Estimating Equations* (Genders et al., 2012, S. 910), (Miglioretti & Heagerty, 2007) in einer 9-Felder Tafel berechnet. Ebenso wurde auch die Treffergenauigkeit, der mit hoher Zuversicht („*high confidence*“) getroffenen optischen Diagnosen berechnet. Als Referenz (echte

Diagnose) hierfür wurde die zugrundeliegende histologische Diagnose herangezogen. Zum Vergleich der Gruppen untereinander wurde der Signifikanztest nach Wald (Donner et al., 2000) verwendet.

Zur Beschreibung der Treffergenauigkeit der einzelnen Polypenarten wurden die Daten dichotomisiert. Verglichen wurden dabei HP gegen AD und SSL sowie AD gegen HP und SSL und SSL gegen HP und AD. Die so gewonnenen Daten wurden in 4-Felder Tafeln übertragen und konnten so zur Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Vorhersagewert sowie der Treffergenauigkeit benutzt werden.

Die Übereinstimmung der Studienteilnehmer wurde nach der Methode von Fleiss (Fleiss & Nee, 1979), bzw. nach Cohen (Cohen, 1960, S. 1) bestimmt. Die dabei berechneten kappa-Werte wurden nach Landis und Koch (Landis & Koch, 1977) wie folgt beurteilt: $\kappa < 0$ schlechte Übereinstimmung, $0 < \kappa < 0,20$ leichte Übereinstimmung, $0,21 < \kappa < 0,40$ ausreichende Übereinstimmung, $0,41 < \kappa < 0,60$ mittelmäßige Übereinstimmung, $0,61 < \kappa < 0,80$ beachtliche Übereinstimmung und $\kappa < 0,81$ annähernd perfekte Übereinstimmung.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Zur Erstellung des Bildkataloges wurden 180 Bilder von 90 Polypen verwendet, welche wiederum von 71 individuellen Patienten stammen. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs betrug 62,5 Jahre (SD: 12,1). Das Kollektiv umfasste 44 (62,0 %) Männer. Bei 59 Fällen wurde nur ein Polyp eines Patienten verwendet. In 7 Fällen wurden 2 Polypen eines Patienten, in 4 Fällen 3 Polypen eines Patienten und in einem Fall 5 Polypen eines Patienten. (s. Tabelle 5)

Tabelle 5: Patientencharakteristika in absoluten und relativen Zahlen, sowie Mittelwert und Standardabweichung (SD).

Beschreibung	absolut (relativ)	Mittelwert (SD)
Pateientenanzahl	71	
Patientenalter (Jahre)		62,5 (12,1)
Geschlecht		
• Männlich	44 (62,0 %)	
• Weiblich	27 (38,0 %)	
Polypenanzahl pro Patient		
• 1	59 (83,1 %)	
• 2	7 (9,9 %)	
• 3	4 (5,6 %)	
• 4	0 (0,0 %)	
• 5	1 (1,4 %)	

4.2 Charakteristika der Testpolypen

Die Durchschnittsgrößen der, für die Testung der ESCO-Klassifikation in Phase 2 der Studie verwendeten Polypen, sowie der einzelnen Polypenentitäten sind in Tabelle 6 dargestellt. Die kleinste durchschnittliche Größe, nämlich 3 mm wurde dabei bei den HPs beobachtet. Klassische Adenome waren im Durchschnitt 4 mm, SSL im Durchschnitt 5 mm groß. Einen Überblick liefert Tabelle 6.

Tabelle 6: Durchschnittsgrößen der Polypen aus Phase 2 der Studie in Median und Interquartilenrange. Angaben im Millimeter (mm).

Durchschnittsgröße	Median (mm)	Quartil ₂₅ -Quartil ₇₅ (mm)
SSL:	5	3 - 10
HP:	3	2 - 4
AD:	4	3 - 7
Gesamt:	4	3 - 6

Zu beobachten war ein unterschiedliches Verteilungsmuster der einzelnen Polypenentitäten im Dickdarm. Im proximalen Teil des Kolons, also dem Bereich von Zökum bis einschließlich linker Flexur, fanden sich 18/30 der SSL, wohingegen HP mit 28/30 fast ausschließlich im distalen Kolon aufzufinden waren. Mit 14/30 zeigten sich SSL vornehmlich im C. ascendens und HP mit ebenfalls 14/30 im Rektum. Bei AD konnten keine derartig ausgeprägten Kumulationen beobachtet werden, wobei auch hier das C. ascendens (7/30), Sigmoid (8/30) und Rektum (5/30) zu den häufigsten Lokalisationen gehörten. Eine genaue Übersicht hierüber gibt Tabelle 7 und Abbildung 2.

Tabelle 7: Lokalisation der Polypen aus Phase 2 der Studie

Exakte Lokalisation	SSL	HP	AD	Gesamt
Zökum	2	1	3	6
C. ascendens	14	1	7	22
Rechte Flexur	2	0	0	2
C. transversum	5	4	4	13
Linke Flexur	1	1	1	3
C. descendens	0	2	2	4
Sigmoid	1	7	8	16
Rektum	5	14	5	24
Vereinfachte Lokalisation				
proximal	18	2	10	30
distal	12	28	20	60

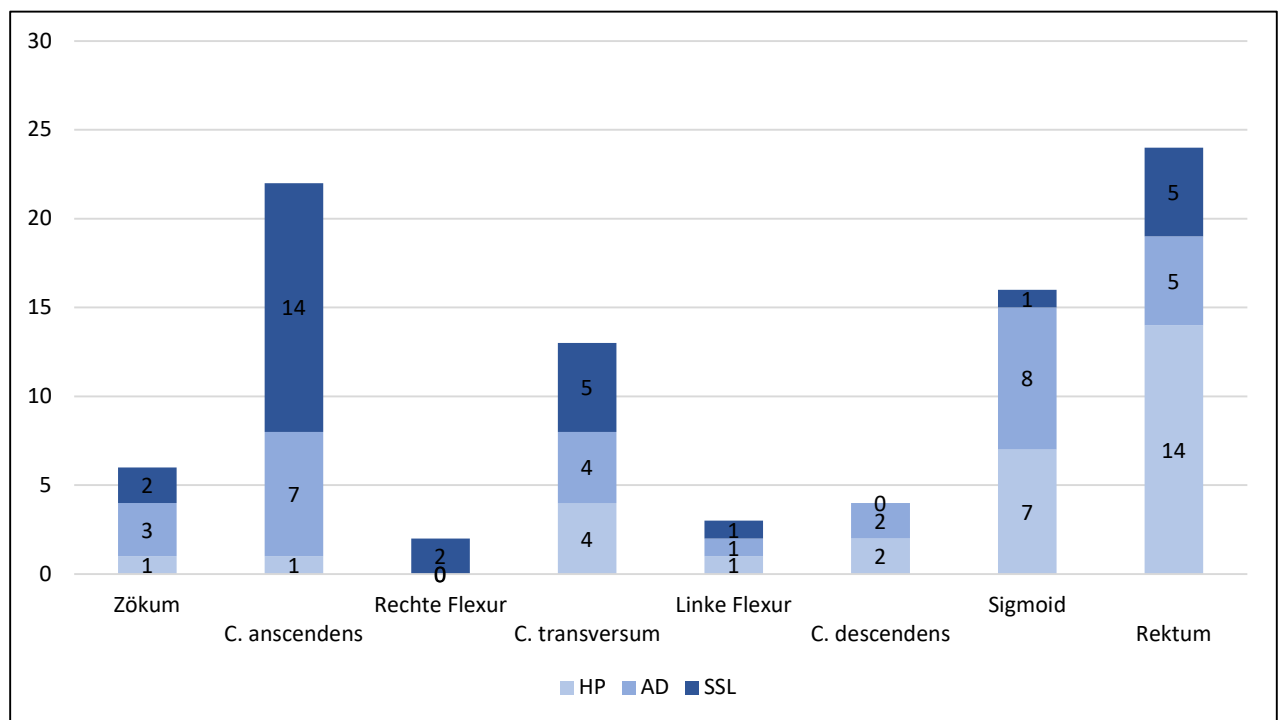


Abbildung 3: Polypenlokalisation

Weiterhin wurde die Morphologie der Polypen nach der Paris Klassifikation für gastrointestinale Tumore beschrieben (Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002, 2003). Bei den HPs zeigen sich 15/30 (50,0 %) Polypen sessil (Is) und weitere 14/30 (46,7 %) flach erhaben (IIa), lediglich ein Polyp (3,3 %) hatte eine rein flache Form (IIb). Von den AD hatte der Großteil (24/30, 80,0 %) eine sessile Form (Is), 2/30 (6,7 %) waren gestielt (Ip) und 4/30 (13,3 %) flach erhaben (IIa). Auch von den SSL konnten die meisten Polypen (19/30, 63,3 %) als sessil (Is) beschrieben werden, weiterhin gab es einen (3,3 %) gestielten Polypen (Ip), 8/30, (26,7 %) leicht erhabene (IIa) und 2/30 (6,7 %) rein flache Polypen (IIb). Einen Überblick hierzu gibt Tabelle 8.

Tabelle 8: Verteilung der Polypen nach der Paris-Klassifikation

Paris-Klassifikation	SSL	HP	AD	Gesamt
Is (sessil)	19	15	24	58
Ip (gestielt)	1	0	2	3
IIa (leicht erhaben)	8	14	4	26
IIb (rein flach)	2	1	0	3
IIc (vertieft)	0	0	0	0
III (ulzerierend)	0	0	0	0

4.3 Primärer Endpunkt

Insgesamt wurde in 64,8 % der Fälle eine optische Diagnose mit hoher Zuversicht getroffen. Dabei waren sich die Experten in 87,8 % der Fälle sicher, die richtige Diagnose getroffen zu haben, Studenten in 65,8 % und Assistenten in 54,7 %. Einen genauen Überblick hierzu gibt Tabelle 9.

Tabelle 9: Zuversichtlichkeit der optischen Diagnosen der Teilnehmergruppen in absoluten und relativen Zahlen.

Zuversichtlichkeit der Diagnose	Teilnehmer			
	Studenten	Assistenten	Experten	gesamt
gering	154 (34,2 %)	204 (45,3 %)	22 (12,2 %)	380 (35,2 %)
hoch	296 (65,8 %)	246 (54,7 %)	158 (87,8 %)	700 (64,8 %)

Abbildung 4 zeigt die von den Gruppen getroffenen optischen Diagnosen in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden tatsächlichen histologischen Diagnose.

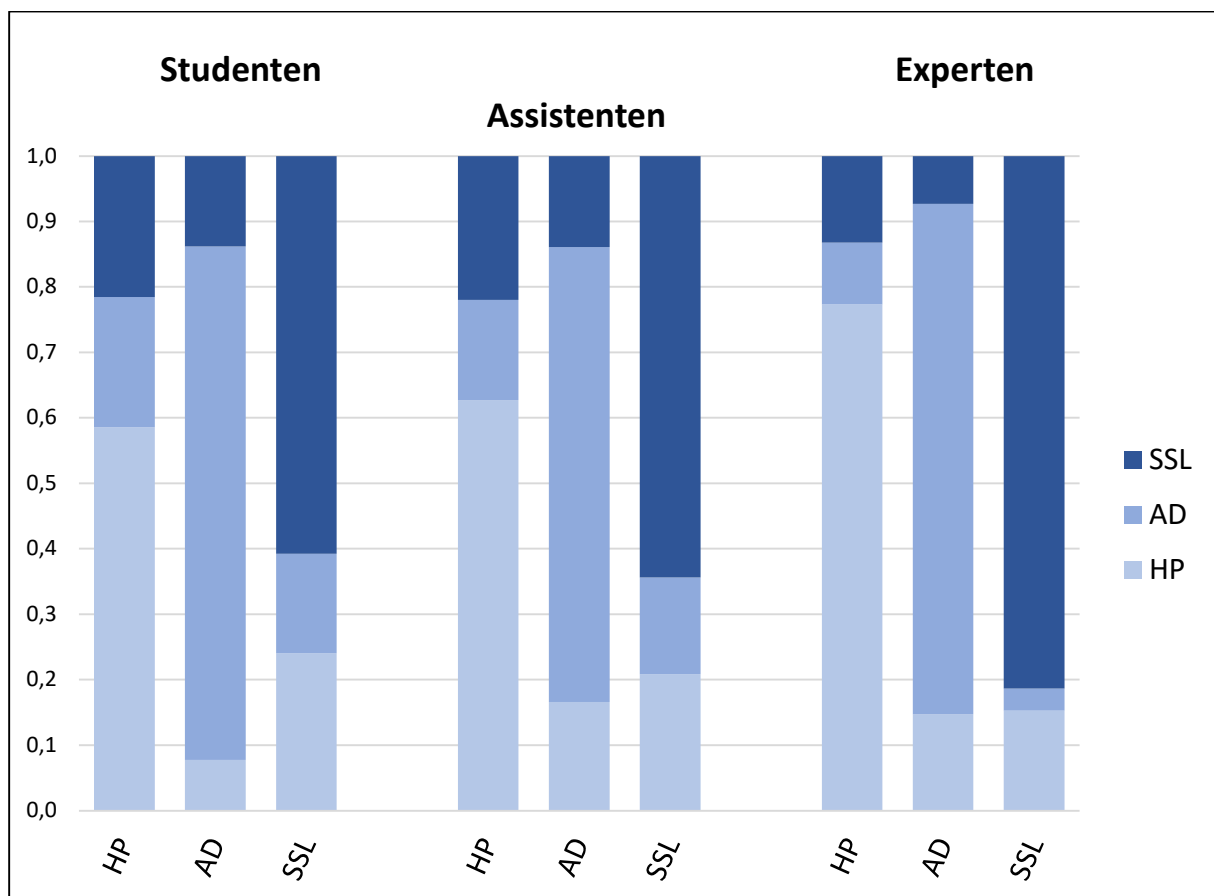


Abbildung 4: Optische Diagnose in Vergleich zur tatsächlichen Histologie.

4.3.1 Treffergenauigkeit dichotomisiert

Die dichotomisierte Treffergenauigkeit (*Accuracy*) in der Studentengruppe betrug 73,3 % (95% KI: 66,8 % - 78,9 %) für HP, 81,3 % (95 % KI: 74,9% - 86,4 %) für AD und 74,2 % (95 % KI: 68,1 % - 79,5 %) für SSL.

In der Assistentengruppe betrug die Treffergenauigkeit 75,1 % (95 % KI: 69,4 % - 80,1 %) für HP, 79,8 % (95 % KI: 73,4 % - 84,9 %) für AD und 76,2 % (95 % KI: 69,7% - 81,7 %) für SSL.

Die größte Übereinstimmung mit der tatsächlichen Diagnose hatte die Expertengruppe mit 82,8 % (95 % KI: 74,5 % - 88,8 %) für HP, 87,8 % (95 % KI: 80,4 % - 92,6 %) für AD und 87,2 % (95 % K: 79,8 % - 92,2 %) für SSL erzielt.

Einen Überblick hierüber geben Tabelle 10 sowie Abbildung 4-6.

Tabelle 10: Dichotomisierte Treffergenauigkeiten nach Teilnehmergruppen.

Anwendergruppen	Treffergenauigkeiten mit 95 %-Konfidenzintervallen		
	SSL	HP	AD
Studentengruppe	74,2 % (68,1 %—79,5 %)	73,3 % (66,8 %—78,9 %)	81,3 % (74,9 %—86,4 %)
Assistentengruppe	76,2 % (69,7 %—81,7 %)	75,1 % (69,4 %—80,1 %)	79,8 % (73,4 %—84,9 %)
Expertengruppe	87,2 % (79,8 %—92,2 %)	82,8 % (74,5 %—88,8 %)	87,8 % (80,4 %—92,6 %)

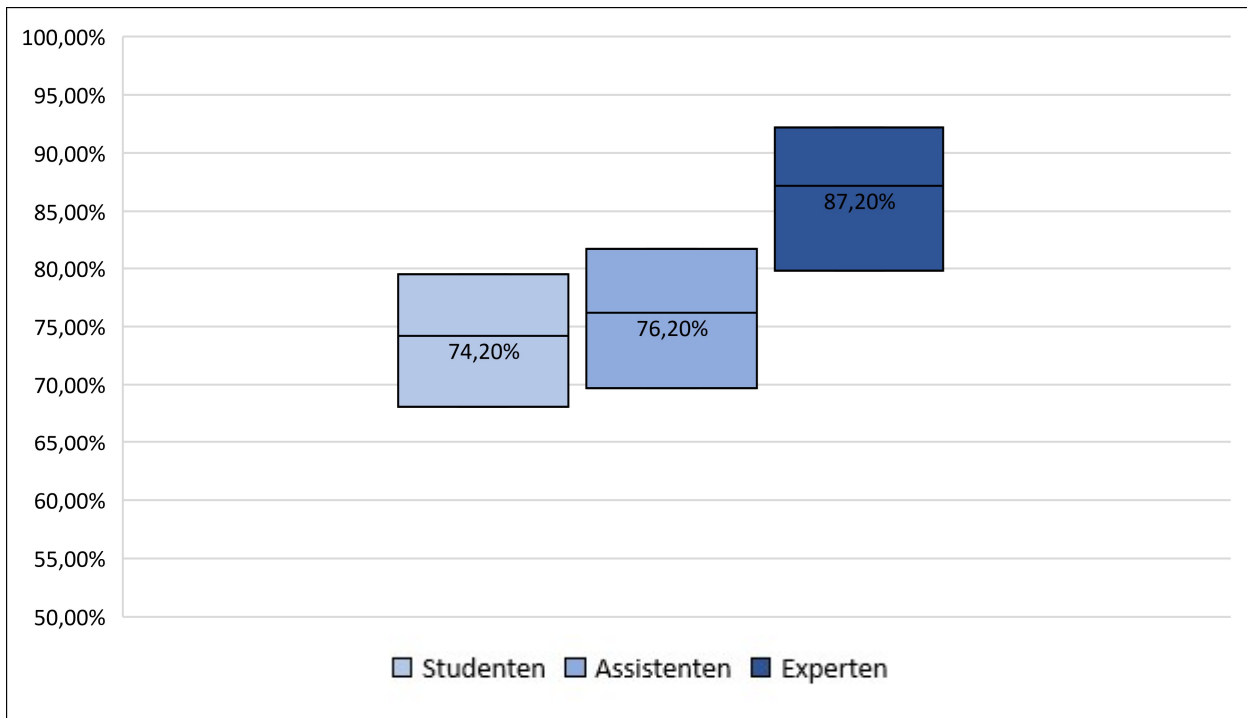


Abbildung 4: Treffergenauigkeit der Anwendergruppen bei sessilen serratierten Läsionen

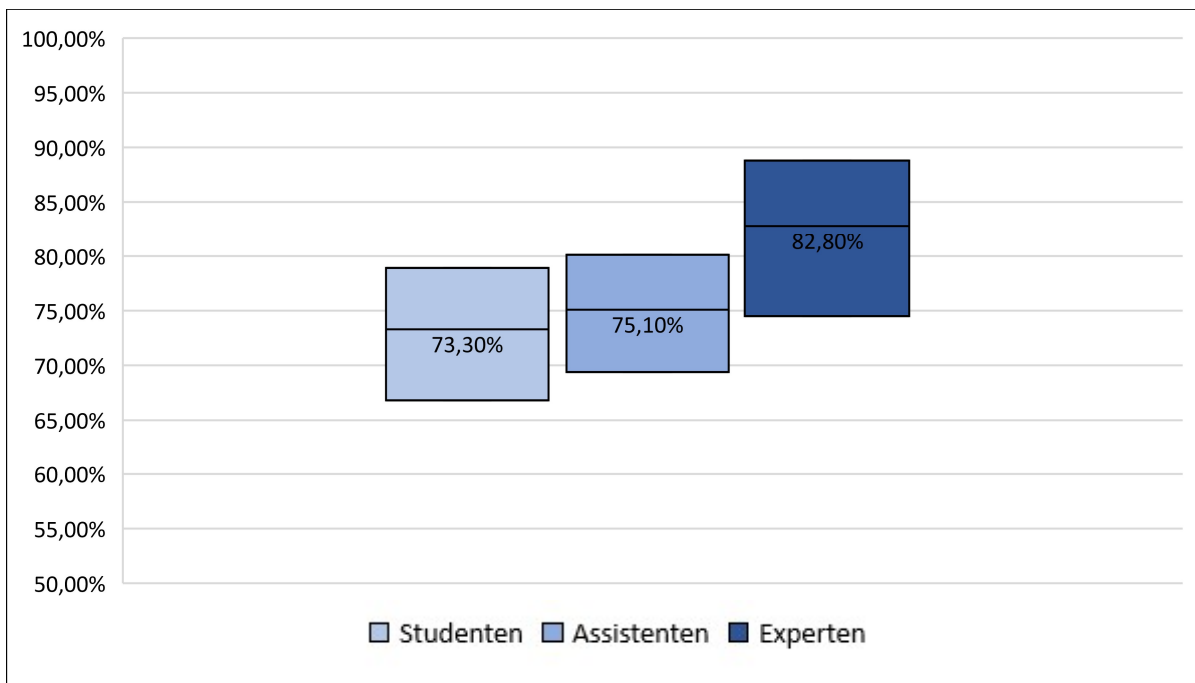


Abbildung 5: Treffergenauigkeit der Anwendergruppen bei Hyperplastischen Polypen

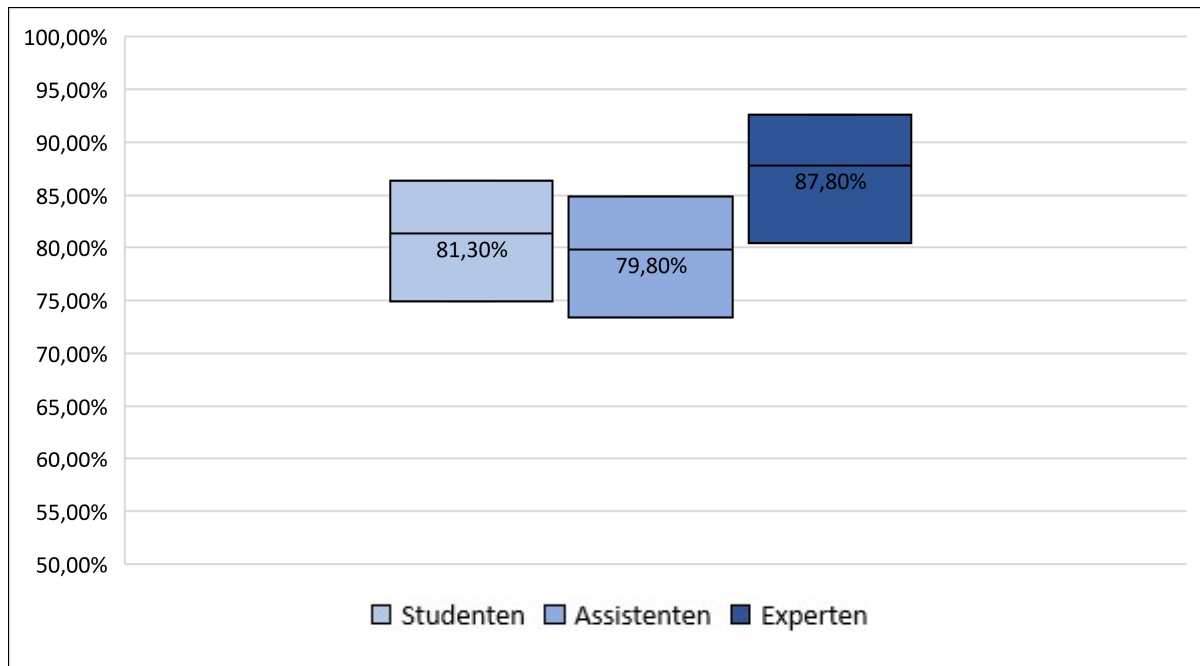


Abbildung 6: Treffergenauigkeit der Anwendergruppen bei Konventionellen Adenomen

4.3.2 Treffergenauigkeit insgesamt in 9-Felder Tafel

Die diagnostische Treffergenauigkeit der optischen Diagnosen wurde für die drei Gruppen der Bewerter jeweils separat in einer 9-Felder Tafel mit Hilfe der „Generalized Estimating Equations“ berechnet. Die Werte betragen dabei 64,4 % (95 % KI: 57,7 % - 70,7 %) für die Studentengruppe, 65,6 % (95 % KI: 59,0 % - 71,6 %) für die Traineegruppe und 78,9 % (95 % KI: 70,4 % - 85,5 %) für die Expertengruppe. Siehe hierzu auch Abbildung 7.

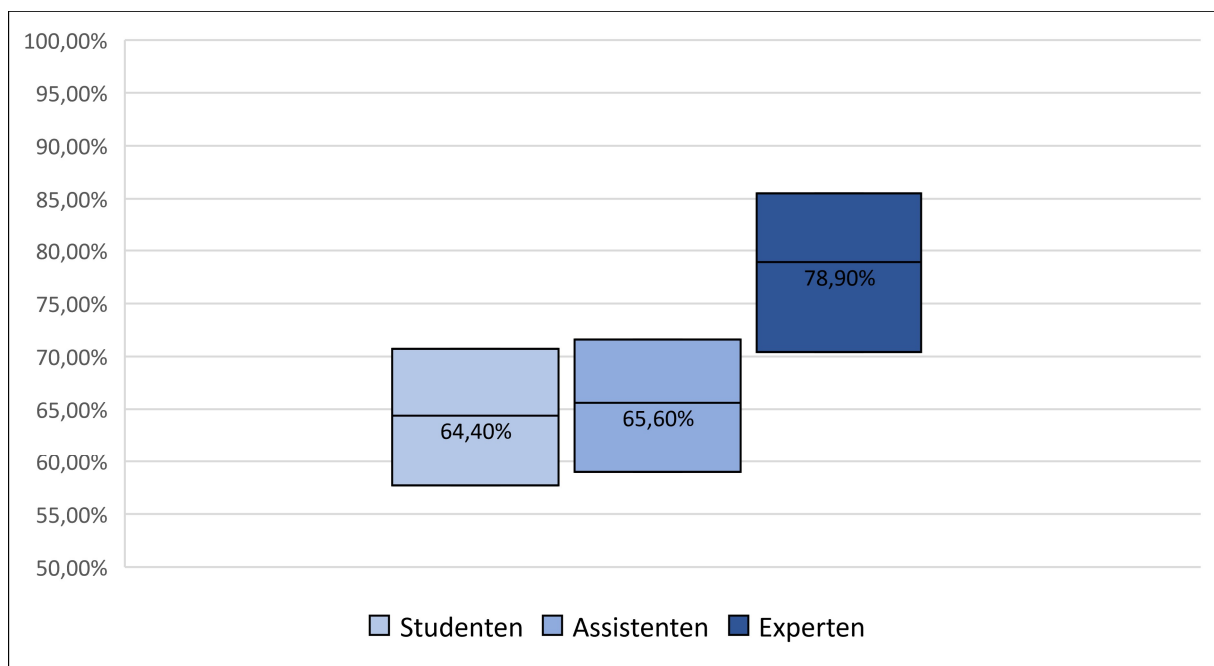


Abbildung 7: Insgesamte Treffergenauigkeit, berechnet nach GEE.

4.3.3 Treffergenauigkeit bei hoher Zuversicht in 9-Felder Tafel

Betrachtet man die Treffergenauigkeit nur derjenigen Polypen, welche mit hoher Zuversicht bestimmt wurden, so ergeben sich folgende Werte für die jeweiligen Gruppen: Die geringste Treffergenauigkeit konnte wiederum in der Gruppe der Studenten beobachtet werden. Hier betrug die Treffergenauigkeit 73,6 % (95 % KI 66,0 %-80,1 %). Mit einer Treffergenauigkeit von 76,0 % (95 % KI 68,1 %-82,5 %) lagen die Assistenten im Mittelfeld, übertroffen noch von den Experten mit 82,3 % (95 % KI 73,2 %-88,8 %). Die Ergebnisse sind in Abbildung 8 dargestellt.

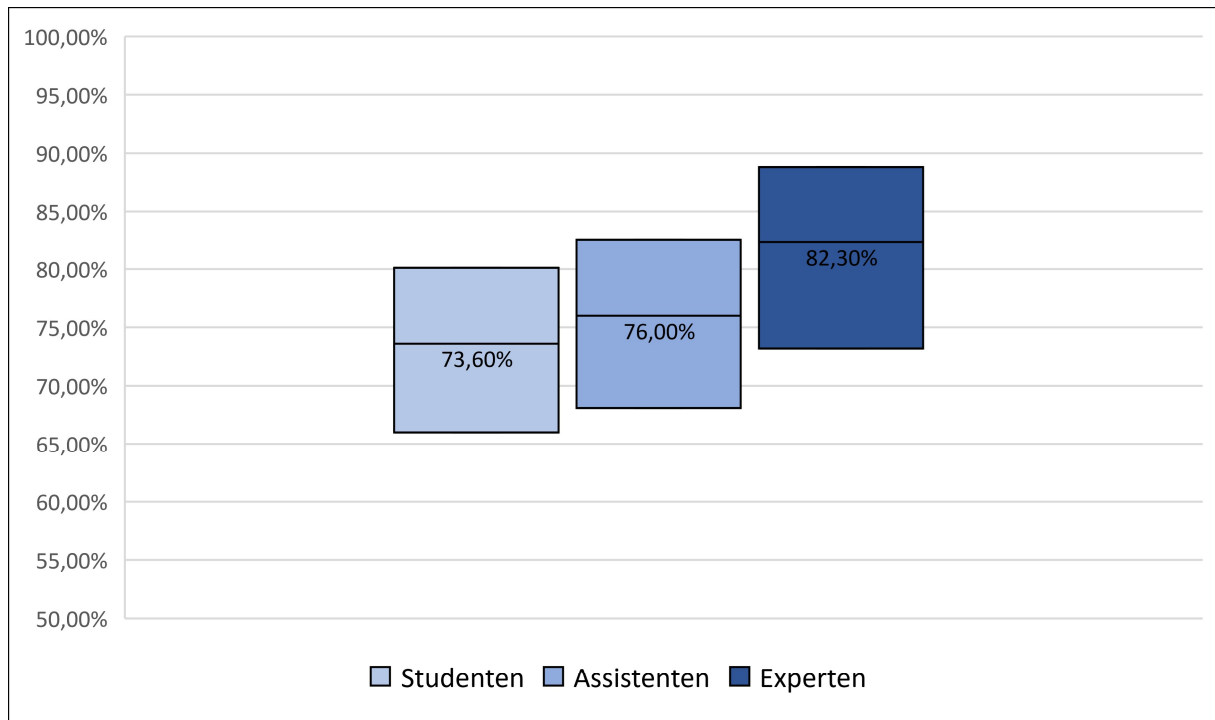


Abbildung 8: Treffergenauigkeit bei Diagnosen mit hoher Zuversicht, berechnet nach GEE.

4.3.4 Vergleich der Treffergenauigkeit

Vergleicht man die diagnostische Treffergenauigkeit der Gruppen untereinander mit dem Test nach Wald, so zeigt sich, dass sich die Studenten (β -Punktschätzer: 0,60; Standardfehler: 0,15; Wald-Koeffizient: 16,82; p-Wert: 0,000) nicht von den Trainees unterscheiden (β -Punktschätzer: 0,05; Standardfehler: 0,12; Wald-Koeffizient: 0,16; p-Wert: 0,693), wohl aber von den Experten (β -Punktschätzer: 0,72; Standardfehler: 0,21; Wald: 12,35; p-Wert: 0,000).

4.4 Sekundäre Endpunkte

Zur besseren Veranschaulichung der weiten Maßzahlen, sind im Folgenden die Werte nach Polypenentität gruppiert.

4.4.1 Sessile Serratierte Läsionen

Die Sensitivität für die optische Vorhersage der Diagnose von SSL der Studenten betrug 64,0 % (95 %-KI 51,6 %-74,7 %) die Assistenten erzielten 64,0 % (95 %-KI 50,9 %-75,3 %) und die Experten 80,0 % (95 %-KI 64,3 %-89,9 %).

Studenten erzielten eine Spezifität von 79,3 % (95 %-KI 72,8 %-84,6 %) übertroffen von der Gruppe der Assistenten mit 82,3 % (95 %-KI 75,5 %-87,6 %) und den Experten mit 90,8 % (95 %-KI 82,3 %-95,5 %).

Mit einem positiven Vorhersagewert von 60,8 % (95 %-KI 47,1 %-72,9 %) lagen die Studenten unter den Assistenten mit 64,4 % (95 %-KI 50,2 %-76,5 %) und den Experten mit 81,4 % (95 %-KI 65,5 %-90,9 %).

Der negative Vorhersagewert betrug bei den Studenten 81,5 % (95 %-KI 71,7 %-88,4 %), in der Assistentengruppe 82,1 % (95 %-KI 72,3 %-88,9 %) und bei den Experten 90,1 % (95 %-KI 80,7 %-95,2 %).

Einen detaillierten Überblick über die Ergebnisse gibt Tabelle 11.

Tabelle 11: Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV für die Vorhersage der Diagnose SSL nach Teilnehmergruppen

Anwendergruppen	Sensitivität	Spezifität	Neg. Vorhersagewert	Pos. Vorhersagewert
Studentengruppe	64,0 % (51,6 %-74,7 %)	79,3 % (72,8 %-84,6 %)	81,5 % (71,7 %-88,4 %)	60,8 % (47,1 %-72,9 %)
Traineegruppe	64,0 % (50,9 %-75,3 %)	82,3 % (75,5 %-87,6 %)	82,1 % (72,3 %-88,9 %)	64,4 % (50,2 %-76,5 %)
Expertengruppe	80,0 % (64,3 %-89,9 %)	90,8 % (82,3 %-95,5 %)	90,1 % (80,7 %-95,2 %)	81,4 % (65,5 %-90,9 %)

Anmerkung: In Klammern werden die 95%-Konfidenzintervalle angegeben.

4.4.2 Hyperplasten

Die Sensitivität der optischen Voraussage der Diagnose HP betrug 68,7 % (95 %-KI 58,2 %-77,5 %) bei den Studenten, 62,7 % (95 %-KI 53,5 %-71,0 %) in der Assistentengruppe und bei den Experten 68,3 % (95 %-KI 51,9%-81,2 %).

Mit 75,7 % (95 %-KI 67,3 %-82,5 %) lag die Spezifität bei den Studenten unter der der Assistenten mit 81,3 % (95 %-KI 74,3 %-86,8 %) und der der Experten mit 90,0 % (95 %-KI 80,8 %-95,1 %).

Der negative Vorhersagewert (*negative predictive value*, NPV) betrug in der Studentengruppe 82,8 % (95 %-KI 73,7 %-89,3 %), in der Gruppe der Assistenten 81,3 % (95 %-KI 72,5 %-87,8 %) und bei den Experten 85,0 % (95 %-KI 74,8 %-91,6 %).

Mit 58,5 % (95 %-KI 44,7 %-71,1 %) lag der positive Vorhersagewert (*positive predictive value*, PPV) der Studenten unter dem der Assistenten mit 62,7 % (95 %-KI 48,8 %-74,7 %) und dem der Experten mit 77,4 % (95 %-KI 59,5 %-88,8 %).

Einen Überblick hierzu gibt Tabelle 12.

Tabelle 12: Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV für die Vorhersage der Diagnose HP nach Teilnehmergruppen

Anwendergruppen	Sensitivität	Spezifität	Negativer Vorhersagewert	Positiver Vorhersagewert
Studentengruppe	68,7 % (58,2 %—77,5 %)	75,7 % (67,3 %—82,5 %)	82,8 % (73,7 %—89,3 %)	58,5 % (44,7 %—71,1 %)
Traineegruppe	68,7 % (53,5 %—71,0 %)	81,3 % (74,3 %—86,8 %)	81,3 % (72,5 %—87,8 %)	62,7 % (48,8 %—74,7 %)
Expertengruppe	68,7 % (51,9 %—81,2 %)	90,0 % (80,0 %—95,1 %)	85,0 % (74,8 %—91,6 %)	77,4 % (59,5 %—88,8 %)

Anmerkung: In Klammern werden die 95 %-Konfidenzintervalle angegeben.

4.4.3 Klassische Adenome

Betrachtet man nur die AD allein, so betrug die Sensitivität für die optische Vorhersage der Diagnose AD in der Gruppe der Studenten 60,7 % (95 %-KI 48,2 %-71,9 %), die der Assistenten 70,0 % (95 %-KI 57,8 %-79,9 %) und die der Experten 88,3 % (95 %-KI 74,2 %-95,2 %).

Mit 91,7 % (95 %-KI 86,4 %-95,0 %) lag die Spezifität der Studenten über der Assistentengruppe mit 84,7 % (95 %-KI 77,4 %-89,9 %) und der der Experten mit 87,5 % (95 %-KI 77,9 %-93,3 %).

Der positive Vorhersagewert betrug innerhalb der Studentengruppe 78,4 % (95 %-KI 64,5 %-87,9 %), bei den Assistenten 69,5 % (95 %-KI 55,2 %-80,9 %) und bei den Experten 77,9 % (95 %-KI 62,5 %-88,2 %).

In der Studentengruppe betrug der negative Vorhersagewert 82,3 % (95 %-KI 73,3 %-88,9 %), in der Gruppe der Assistenten 84,9 % (95 %-KI 76,0 %-91,0 %) und bei den Experten 93,8 % (95 %-KI 85,1 %-97,5 %).

Die Ergebnisse sind auch in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV für die Vorhersage der Diagnose AD nach Teilnehmergruppen

Anwendergruppen	Sensitivität	Spezifität	Negativer Vorhersagewert	Positiver Vorhersagewert
Studentengruppe	60,7 % (48,2 % - 71,9 %)	91,7 % (86,4 % - 95,0 %)	82,3 % (73,3 % - 88,9 %)	78,4 % (64,5 % - 87,9 %)
Traineegruppe	70,0 % (57,8 % - 79,9 %)	84,7 % (77,4 % - 89,9 %)	84,9 % (76,0 % - 91,0 %)	69,5 % (55,2 % - 80,9 %)
Expertengruppe	88,3 % (74,2 % - 95,2 %)	87,5 % (77,9 % - 93,3 %)	93,8 % (85,1 % - 97,5 %)	77,9 % (62,5 % - 88,2 %)

Anmerkung: In Klammern werden die 95 %-Konfidenzintervalle angegeben.

4.4.4 Übereinstimmungsrate der Anwender

Die Rate der Übereinstimmung der optischen Diagnosen wurde sowohl insgesamt innerhalb der Gruppen (Methode nach Fleiss) als auch individuell zwischen den Gruppenmitgliedern untereinander (Methode nach Cohen) bestimmt.

Mit der Methode nach Fleiss konnte in der Studentengruppe insgesamt eine mittelmäßige Übereinstimmung ($\kappa=0.434$) beobachtet werden. Auch die Übereinstimmung in der Traineegruppe zeigte sich mittelmäßig ($\kappa=0.44$). Deutlich besser war die Übereinstimmung in der Expertengruppe mit einer insgesamt beachtlichen Übereinstimmung ($\kappa=0.782$).

Vergleicht man die individuellen Anwender untereinander mit der Methode nach Cohen, so gibt sich ein recht heterogenes Bild an Übereinstimmung. Die Spanne reicht hier von geringer bis hin zu beachtlicher Übereinstimmung.

5. Diskussion

5.1 ESCO als neue Möglichkeit der optischen Polypenklassifikation

Goldstandard bei der Bestimmung der Entität von Kolonpolypen ist die histopathologische Beurteilung (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Diese Methode ist allerdings im Vergleich zur optischen Bestimmung mit einem höheren Zeitaufwand und höheren Kosten verbunden. Um zu überprüfen, ob eine optische Diagnosestellung anhand von Polypenbildern den aktuellen Standard in Zukunft ablösen könnte, wurde in dieser Studie die Treffergenauigkeit der optischen Polypenbestimmung, im Vergleich zu der als Referenz betrachteten histopathologischen Diagnose, untersucht.

In der ESCO-Studie konnte gezeigt werden, dass eine Bestimmung von Dickdarmpolypen anhand optischer Merkmale möglich ist. Auch Untersucher, welche über keine Erfahrung in Endoskopie und virtueller Chromoendoskopie verfügen, können nach entsprechender Anleitung mit Hilfe der ESCO Kriterien Polypen mit einer guten Treffsicherheit klassifizieren. Die Treffergenauigkeit liegt bei erfahrenen Endoskopikern und bei Diagnosestellungen, die mit hoher Sicherheit getroffen wurden, nochmals höher. Die ESCO-Kriterien stellen dabei jedoch nur einen von mittlerweile mehreren Ansätzen zur optischen Bestimmung von Polypen dar, von denen manche bereits etabliert sind, andere sich bislang nicht durchgesetzt haben.

Bereits seit einigen Jahrzehnten werden in der Endoskopie Anstrengungen unternommen, um die während der Untersuchung aufgefundenen Läsionen anhand optischer Kriterien der zugrundeliegenden Histologie zuzuordnen. Erste Erfolge konnten dabei von Kudo et al. (Kudo et al., 1994, S. 880) erzielt werden. Mit der technischen Weiterentwicklung der verwendeten Endoskopie und insbesondere dem Aufkommen der virtuellen Chromoendoskopie wurden zahlreiche Versuche unternommen, den Ansatz der optischen Klassifikation weiter zu verfolgen. Vor allem in Japan wurde durch die Klassifikation von Sano et al. (Sano et al., 2006) und diverse weitere Klassifikationen, welche schließlich in der Schaffung der J-NET Klassifikation (Sano et al., 2016, S. 526) mündeten, große Fortschritte erzielt. Der Ansatz, welcher sich schließlich weltweit zur optischen Polypendiagnostik durchsetzte, war die 2012 geschaffene NICE Klassifikation (Hewett et al., 2012, S. 599). Sie dient weiterhin als zuverlässige Methode um HP von AD zu unterscheiden.

Größter Schwachpunkt dieser Klassifikationen ist jedoch, dass die Gruppe der SSL, welche in der Zwischenzeit stetig weiter erforscht und besser verstanden wurden, nicht berücksichtigt werden. Ein erster interessanter Ansatz war die von Ijspeert et al. veröffentlichte WASP Klassifikation (Ijspeert, Bastiaansen et al., 2016, S. 963), in welcher neben HP und AD auch SSL als eigene Polypenentität gewertet wurden. Einen Überblick der relevantesten Studien zur optischen Klassifikation kolorektaler Polypen gibt Tabelle 13.

Tabelle 14: Auswahl an Studien zur optischen Klassifikation von kolorektalen Polypen.

Studie	Methodik	Treffergenauigkeit
(Hewett et al., 2012, S. 599)	Klassifikation durch rein optische Kriterien; NBI und WL verwendet	89%-96%
(Ijspeert, Bastiaansen et al., 2016, S. 963)	Weitere Differenzierung der NICE Polypenklasse anhand rein optischer Merkmale; NBI und WL verwendet	76%-87%

Im Jahr 2012 wurde mit der von Hewett et al. (Hewett et al., 2012, S. 599) publizierten NICE Klassifikation ein wichtiges Werkzeug für Endoskopiker weltweit vorgeschlagen, um Adenome von Hyperplasten optisch zu differenzieren. In dieser Veröffentlichung stellten die Autoren, auf der NBI-Technik basierende, optische Kriterien zur Unterscheidung von HP und AD vor und lieferten zudem erste Werte zu deren diagnostischer Performance. Nachdem anfangs die prinzipielle Fähigkeit erfahrener Endoskopiker in der optischen Diagnosestellung bestätigt werden konnte, wurden in einem nächsten Schritt potenzielle Charakteristika diskutiert. Die Autoren einigten sich schließlich auf die drei Domänen der Farb-, Gefäß- und Oberflächenzeichnung der Polypen und ordneten HP und AD bestimmte typische Merkmale dieser Kategorien zu.

Die Validierung der Klassifikation erfolgte zunächst anhand endoskopischer Laien. Ein Bildkatalog aus 118 HD-NBI Bildern wurde zunächst 25 Medizinstudenten präsentiert, welche das Vorhandensein jedes einzelnen der vorab definierten Merkmale einschätzten. Mit Hilfe

von 19 Assistenzärzten in gastroenterologischer Weiterbildung wurden anschließend alle drei Domänen der Polypenbilder beurteilt und eine optische Diagnose getroffen. Den Studenten wurden vorab zwar Beispiele für die optischen Charakteristika gezeigt, sie erhielten jedoch im Gegensatz zu den Assistenzärzten kein spezielles Training zu NBI-Modus oder der Klassifikation selbst. Schließlich wurde die Klassifikation durch zwei Experten, welche ebenfalls ein Training erhalten hatten, prospektiv und in vivo getestet.

Die Treffergenauigkeit der Assistenzärzte betrug in der NICE Validierungsstudie dabei insgesamt 91 % (95 % KI: 89 %-93 %) in Fällen, in denen die Diagnose mit hoher Sicherheit getroffen wurde, 96 % (95 % KI: 95 %-98 %). In der in vivo Bestimmung während Koloskopien, wurden 75 % der Polypen mit hoher Sicherheit bestimmt und dabei eine Treffergenauigkeit von 89 % (95 % KI: 83 %-93 %) erzielt.

Diese Ergebnisse sind jedoch mit den Daten der ESCO-Studie nur bedingt vergleichbar. Größter und wichtigster Faktor ist sicherlich die fehlende Differenzierung zwischen HP und SSL. So wird von den Autoren selbst angemerkt, dass in dem erstellten Bildkatalog möglicherweise auch SSL unter den HP zu finden seien, was der uneinheitlichen histopathologischen Bestimmung zugeschrieben wird. Gerade in Anbetracht neuester Erkenntnisse, nach welchen ein überproportional großer Anteil an malignen Tumoren aus SSL entstehen könnte, ist eine genaue Identifizierung dieser Polypen jedoch unabdingbar. Ebenso wurden in der NICE Studie nur Polypen mit einer Größe von weniger als einem Zentimeter beurteilt, wohingegen in der ESCO-Studie keine Vorabauswahl anhand der Größe getroffen wurde. Da die unterschiedlichen Polypenentitäten jedoch auch unterschiedliche Durchschnittsgrößen aufweisen (Lieberman et al., 2008) wäre es denkbar, dass der Ausschluss größerer Polypen Einfluss auf die Treffergenauigkeit genommen hat. Und gerade die exakte Bestimmung größerer Polypen ist klinisch von größter Bedeutung, da mit zunehmender Größe gehäuft und fortgeschrittenere Dysplasien beobachtet werden (Lieberman et al., 2008).

Die bislang einzige Veröffentlichung, in welcher auch die SSL als eigenständige Entität betrachtet werden, ist die von Ijspeert et al. (Ijspeert, Bastiaansen et al., 2016, S. 963) 2014 vorgestellte WASP Klassifikation. Ausgangspunkt war hier die mit Hilfe der NICE Kriterien getroffene Unterscheidung zwischen HP und AD, bei welcher anhand des Vorhandenseins bestimmter zusätzlicher Kriterien eine weitere Differenzierung in HP, AD und SSL möglich wurde. Diese zusätzlichen Kriterien, von denen mindestens zwei für die Diagnose SSL erfüllt

sein mussten, waren eine wolkige Oberfläche des Polypen, eine unregelmäßige Form, eine unscharfe Abgrenzung zur benachbarten Schleimhaut und das Vorhandensein von dunklen Punkten in den Schleimhautkrypten.

Zur Validierung wurde ein Bildkatalog von 45 Bildern, davon je 15 histologisch bestimmte HP, AD und SSL erstellt. Diese Bilder wurden nun 10 Gastroenterologen vor einem Training zur WASP-Klassifikation präsentiert und anschließend ein weiteres Mal, allerdings in veränderter Reihenfolge. Aufgabe der Teilnehmer war es jeweils, die Polypen einer der drei vorgegebenen Klassen unter Angabe ihrer Zuversicht die richtige Diagnose zu kennen, zuzuordnen. Nach 6 Monaten erfolgte eine erneute Validierungsrunde, in welcher dieselben Gastroenterologen 50 weitere Bilder begutachteten. Im Vorfeld fand dabei allerdings kein erneutes Training statt, das Verhältnis der Polypenarten im Bildkatalog entsprach diesmal dem des Verhältnisses in vivo.

Die Treffergenauigkeit der Polypenbestimmung betrug in der WASP-Studie initial 63 % (95 % KI: 54 %-71 %) insgesamt und bei Diagnosen mit hoher Zuversicht 73 % (95 % KI: 64 %-82 %). Diese Werte konnten durch das Training auf 79 % (95 % KI: 72 %-86 %), bzw. 87 % (95 % KI: 80 %-95 %) verbessert werden. Bei der Beurteilung des zweiten Bildkataloges nach 6 Monaten konnte eine insgesamt Treffergenauigkeit von 76 % (95 % KI: 72 %-80 %), bei hoher Zuversicht von 84 % (95 % KI: 81 %-88 %) erzielt werden.

Auch hier ist jedoch keine direkte Vergleichbarkeit mit der ESCO-Studie möglich. So wurden in der ersten Validierungsrunde der WASP-Klassifikation die gleichen Bilder wie im Training verwendet, was zu Wiedererkennungseffekten und damit falsch hohen Treffergenauigkeitswerten geführt haben könnte. Im Gegensatz dazu wurde in der ESCO-Studie neues Bildmaterial verwendet. Andererseits lag in der zweiten Validierungsrunde in der WASP-Studie, im Gegensatz zu unserem Ansatz, eine die Realität widerspiegelnde Verteilung der Polypenentitäten vor. Da, wie unter anderem auch die Daten der ESCO-Studie zeigen, insbesondere die Unterscheidung zwischen HP und SSL problematisch ist, diese aber in vivo anzahlmäßig nur eine untergeordnete Rolle spielen, könnte dies zu einer Überschätzung der erzielten Treffergenauigkeit geführt haben. Weiterhin wurden die Bilder ausschließlich von erfahrenen Endoskopikern bewertet, ein Faktor, der sicherlich auch auf die Ergebnisse Einfluss genommen hat. Und auch wie in der NICE Studie, wurden ebenso nur kleine und winzige

Polypen in den Versuchsaufbau eingeschlossen, wohingegen in der ESCO-Studie die Größe kein Ausschlusskriterium darstellte.

Ein weiterer wichtiger Punkt, der beim Vergleich von ESCO mit WASP Beachtung finden muss, liegt in der Art der mathematischen Berechnung der Treffergenauigkeit (und auch der anderen Maßzahlen). In der WASP-Studie wurden die Ergebnisse vor der weiteren Berechnung dichotomisiert, d.h., dass aus ursprünglich drei Entitäten (HP, AD, SSL) abwechselnd zwei Entitäten zusammengefasst wurden, um eine statistische Auswertung mittels 4-Felder Tafel zu ermöglichen. Exakter, wenn auch umständlicher, ist die, wie auch in der ESCO-Studie verwendete Methode der GEE. Dabei wird in einer 9-Felder Tafel jede Entität direkt gegen jede einzelne der beiden anderen verglichen. Dies ist insofern relevant, als dass bei Dichotomisierung naturgemäß höhere Werte für die Treffergenauigkeit (und auch für alle anderen Maßzahlen) erzielt werden, da ja eben nur gegen eine konkurrierende Option verglichen wird und nicht gegen zwei.

Insgesamt lässt sich die in der ESCO-Studie erzielte Treffergenauigkeit also nur bedingt mit anderen Studien vergleichen. Erste Ergebnisse zeigen jedoch, dass insbesondere von erfahrenen Endoskopikern mit Hilfe eines Kriterienkataloges eine gute Treffsicherheit erreichbar ist. Die hier erzielten Werte von 78,9 % für die insgesamt Treffsicherheit stellen einen sehr guten Ausgangswert für weitere Studien dar. Bei Diagnosestellung mit hoher Zuversicht sind die Ergebnisse mit 82,3 % nochmals besser. Im Vergleich mit anderen Veröffentlichungen, scheinen die Ergebnisse der ESCO-Studie durchaus plausibel.

5.2 Die Bedeutung der ESCO-Ergebnisse für eine „resect and discard“ Strategie

Eine eindeutige Aussage zu den von verschiedenen Fachgesellschaften gestellten Anforderungen ist nicht ohne weiteres möglich. Grund hierfür ist, dass in der ESCO-Studie zwar die Treffergenauigkeit der optischen Diagnose bestimmt wurde, für die Implementierung der vorgeschlagenen „resect and discard“ Strategie aber der negative Vorhersagewert entscheiden ist. Ein Aspekt ist hierbei das Verwerfen von winzigen Polypen, welche nach der Resektion nicht weiter pathologisch untersucht werden sollen. Um diesen Ansatz gegebenenfalls einzuführen, wird eine Übereinstimmung des anschließend festgelegten

weiteren Vorsorgeintervalls von mehr als 90 % mit demjenigen, welches nach histopathologischer Untersuchung veranschlagt worden wäre, benötigt. Ein weiterer potenzieller Paradigmenwechsel beruht auf dem Belassen von Polypen, zumindest wenn diese eine geringe Größe (<5 mm) aufweisen und sich in distalen Darmabschnitten (Rektum und Sigmoid) befinden (Rex et al., 2011, S. 419). Hierfür wird jedoch ein negativer Vorhersagewert größer 90% und Bestimmung des in Frage kommenden Polypen mit hoher Zuversicht gefordert.

Zu diesen Anforderungen kann im Rahmen der ESCO-Studie keine direkte Aussage getroffen werden. Zum einen war der Endpunkt unserer Studie die Treffsicherheit der Polypendiagnose. In Festlegung eines anschließenden Vorsorgeintervalls fließen allerdings auch weitere Faktoren wie Ort, Anzahl und Größe der Polypen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019) ein, weswegen hierzu keine Aussage getroffen werden kann. Zum anderen bilden die von uns berechneten negativen und positiven Vorhersagewerte nicht die Realität ab, da in unserem Ansatz jeder Polyp in derselben Häufigkeit verwendet wurde. Inwiefern dieser Faktor allerdings ins Gewicht fällt ist unklar, da die Anzahl der diagnostizierten SSL in den letzten Jahren steigend war und deren tatsächliche Häufigkeit weiter Gegenstand laufender Forschung ist (Fidalgo & et al., 2014). Möglicherweise liegen die in unserer Studie berechneten negativen Vorhersagewerte also näher an der Realität, als es zunächst den Anschein hat. Grundsätzlich lag der Fokus in der ESCO-Studie also nicht auf einem realistischen Abbild der klinischen Realität, sondern lediglich auf einer Betrachtung auf Basis des einzelnen Polypen. Vorhersagen, die das dazugehörige Individuum betreffen, können nicht getroffen werden, hierfür sind weiterführende Studien nötig.

5.3 Innovative Spezifika der ESCO Klassifikation

Der innovative Ansatz der ESCO-Studie ist, dass hier erstmals epidemiologische Daten zur Bestimmung der Polypenklassen berücksichtigt wurden. Bisherige Studien, wie z.B. von Hewett et al. (Hewett et al., 2012, S. 599) oder Jispeert et al. (Jispeert, Bastiaansen et al., 2016, S. 963) verwendeten ausschließlich optische Merkmale des Polypen selbst. Mittlerweile weiß man jedoch, dass auch die Lokalisation (Spring et al., 2006, S. 1400) und die Größe der Polypen (Crockett & Nagtegaal, 2019, S. 955) mit dem zugrundeliegenden feingeweblichen Aufbau

korrelieren. Es erscheint daher nur logisch, auch diese Faktoren zur Hand zu nehmen, wenn es um die Erschaffung eines neuen Klassifikationssystems geht. In der ESCO-Klassifikation wurde daher unterschieden, ob ein Polyp im proximalen oder distalen Kolon zu finden war, auch floss die Größe des Polypen mit in den Diagnoseprozess mit ein. Inwiefern dies die erzielte Treffsicherheit letztendlich beeinflusst haben mag, lässt sich jedoch nicht direkt messen. Dies liegt vornehmlich daran, dass wie weiter oben bereits dargestellt, eine direkte Vergleichbarkeit zu anderen Studien nicht gegeben ist.

5.4 Anwendung von ESCO – Variable Ergebnisse in unterschiedlichen Gruppen

Die in der ESCO-Studie erzielten Werte für die Übereinstimmung der Anwender mit der Methode nach Fleiss lagen in den 5er-Gruppen im mittleren Bereich ($\kappa=0,43$ bzw. $0,44$). Lediglich in der kleineren Expertengruppe konnte eine gute Übereinstimmung erzielt werden ($\kappa=0,78$). Ähnlich Ergebnisse wurden jedoch aus anderen Studien zu diesem Thema beschrieben. So konnten in einer Studie von van Doorn et al. (van Doorn et al., 2015), welche die Übereinstimmungsrate erfahrener Endoskopiker zur Bestimmung der Paris-Klasse von Polypen untersuchte, im Schnitt auch nur moderate Werte gefunden werden. Auch in der Validierung der WASP Kriterien wurde eine moderate Übereinstimmung beschrieben (Ijspeert, Bastiaansen et al., 2016, S. 968). Die Berechnung der Übereinstimmung nach Cohen liefert ein sehr gemischtes Bild. Hier findet man teils nur geringe, teilweise aber auch beachtliche Übereinstimmung der Anwender untereinander (Landis & Koch, 1977). Im Kontext ähnlicher Studien gesehen, scheinen die in der ESCO-Studie erzielte Übereinstimmungswerte also durchaus plausibel.

Problematisch ist die Angabe der Übereinstimmungsrate bei denjenigen Polypen, welche mit hoher Zuversicht bestimmt wurden. Da hier jeder Anwender für jeden einzelnen Polypen angab, ob er sich dabei sicher war oder nicht, resultiert daraus ein individuelles Verteilungsmuster, welches sich nicht ohne weiteres vergleichen lässt. Je größer die Anzahl der Anwender pro Gruppe, desto geringer wird die Schnittmenge derjenigen Polypen, die von allen gemeinsam mit hoher Zuversicht bestimmt wurden. Es ist daher nicht sinnvoll, die mit hoher Zuversicht bestimmten Polypen der einzelnen Anwender untereinander zu vergleichen.

Betrachtet man die von den Anwendern abgegebenen optischen Diagnosen, so fällt auf, dass HPs häufiger mit SSL verwechselt wurden so wie auch umgekehrt. Im Gegensatz dazu sind die fehldiagnostizierten AD zu annähernd gleichen Teilen als HP und SSL bestimmt worden. Dieser Umstand deckt sich mit bisherigen Erkenntnissen, dass insbesondere die Unterscheidung von HP und SSL Herausforderungen birgt. Relevant ist dies insofern, dass in der ESCO-Studie die drei untersuchten Entitäten zu gleichen Teilen verwendet wurden, man in vivo jedoch ein anderes Verteilungsmuster mit deutlichem Schwerpunkt auf der Häufigkeit der AD beobachtet (Spring et al., 2006, S.1400). Sollte in Folgestudien die Verteilung der Polypenklassen der real beobachteten entsprechen, könnte man eventuell auch eine höhere Treffergenauigkeit erwarten.

5.5 Limitationen

Neben den genannten Vorteilen und Stärken, weist die ESCO-Studie auch Limitationen auf, auf welche im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Die Bilder, welche in der Erstellung und Testung der ESCO-Klassifikation verwendet wurden, stammen allesamt aus Datenbanken, die am Universitätsklinik Rechts der Isar erstellt wurden. Ob die Daten allgemein gültig sind, ist daher nicht sichergestellt. Da jedoch der Fokus auf den einzelnen Polypen lag, dürfte der Einfluss eines einzelnen Zentrums gering ausgefallen sein. Ausschlaggebend waren lediglich die Bildqualität und das Vorhandensein von Aufnahmen sowohl in hochauflösendem Weißlicht als auch im NBI-Modus, der schlussendlich verwendeten Polypen.

Des Weiteren wurden in der Testung der Klassifikation die drei zu differenzierenden Polypenklassen in gleicher Häufigkeit (je ein Drittel) benutzt. Da dies nicht exakt der in vivo beobachteten Polypenverteilung im Kolon entspricht, muss auch davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse von diesem Umstand beeinflusst wurden. Möglicherweise hätten jedoch bei realitätsnaher Verteilung höhere Werte für die Treffsicherheit der optischen Diagnose gemessen werden können, da die überdurchschnittlich richtig diagnostizierten AD in vivo auch den größten Anteil der Kolonpolypen stellen. Die homogene Verteilung der Klassen hat andererseits aber auch zur Folge, dass Maßzahlen wie der positive und negative Vorhersagewert nur eingeschränkte Bedeutung haben.

Da es sich hier um eine Pilotstudie handelte, wurden vorab keine Fallzahlplanungen vorgenommen. Stattdessen orientierten wir uns an ähnlich aufgebauten Studien, was die Anzahl der zu bestimmenden Polypen und der Testprobanden anging (Hewett et al., 2012, S. 600–601; IJspeert, Bastiaansen et al., 2016, S. 964). Für weiterführende Studien wäre eine konkrete Fallzahlplanung wünschenswert, um die Aussagekraft zu erhöhen und die Ergebnisse der ESCO-Studie zu bekräftigen.

5.6 Praxisrelevanz

Schlussendlich stellt sich auch noch die Frage nach der Praxisrelevanz der oben beschriebenen Ergebnisse. Obwohl es sich bei ESCO um eine ex-vivo Pilotstudie handelt, scheint es trotzdem sinnvoll, sich jetzt schon mit möglichen Auswirkungen auf die Zukunft der Endoskopie zu befassen.

Zu diskutieren ist hier unter anderem der deutliche Unterschied der Treffergenauigkeit, welche von den einzelnen Gruppen erzielt wurde. Da vornehmlich die Expertengruppe gute Werte erzielte, wäre es möglich, dass insbesondere die klinische Erfahrung im Umgang mit Polypen einen nicht zu unterschätzenden Einfluss nimmt. Im Vergleich liegen die Assistenten und Studenten in etwa gleichauf (65,6 % vs. 64,4 %) und werden deutlich von den Experten mit 78,9 % Treffergenauigkeit übertroffen. Da man annehmen kann, dass die beiden erstgenannten Gruppen über ähnlich wenig, bis keine Erfahrung in der optischen Charakterisierung von Kolonpolypen verfügen, liegt der Verdacht nahe, dass hier der augenscheinlichste Unterschied zur Expertengruppe vorliegt. Um jedoch den Effekt, den das Training mit der ESCO-Klassifikation ausübt, bemessen zu können, sind weitere Studien und der direkte Vergleich der Performance vor und nach einem solchen Training nötig.

Nicht nur in der Treffergenauigkeit selbst, sondern auch in der Anzahl der Diagnosen, welche mit hoher Sicherheit getroffen wurden, sind Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtbar. Der Anteil der Diagnosen mit hoher Zuversicht lag in der Studenten- und Assistentengruppe wieder relativ nahe beisammen (65,8 % vs. 54,7 %), die Experten waren sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle (87,8 %) sicher, die richtige Diagnose getroffen zu haben. Interessanterweise liegen die Werte der Treffergenauigkeit, wenn man nur die Diagnosen mit hoher Zuversicht isoliert betrachtet, recht ähnlich hoch (Studenten 73,6 %,

Assistenten 76,0 %, Experten 82,3 %). Es zeigt sich also, dass die insgesamt bessere Treffergenauigkeit der Experten mit einem deutlich höheren Anteil an zuversichtlichen Diagnosestellungen einhergeht. Für diesen Unterschied sind mehrere Erklärungen denkbar. So könnte es zum einen sein, dass sich die Experten durch ihre umfangreichen Vorkenntnisse in der Endoskopie mehr auf ihre Intuition verlassen, um Polypen zu bestimmen. Andererseits könnten auch Unklarheiten bezüglich des Zutreffens der einzelnen ESCO-Kriterien vor allem die weniger erfahrenen Studenten und Assistenten vor Herausforderungen gestellt haben. Hier gilt es auch, die klinische Relevanz nicht aus den Augen zu verlieren, da in den von den Fachgesellschaften vorgeschlagenen Modellen zur optischen Polypenbestimmung explizit nur diejenigen Polypen potenziell verworfen oder belassen werden könnten, welche mit hoher Zuversicht bestimmt wurden (Ferlitsch et al., 2017, S. 273). Da hier der Unterschied der Treffergenauigkeit annähernd gleich hoch ist, hätte dies vor allem Auswirkungen auf die absolute Anzahl an Polypen, welche unter die angestrebten neuen Regelungen fallen könnten. Eventuell könnten somit erfahrenere Endoskopiker mehr Polypen subjektiv sicher bestimmen und so in situ belassen oder ohne weitere histologische Begutachtung verwerfen. Inwiefern dieser Punkt allerdings zu tragen kommt ist fraglich, da die routinemäßige Polypektomie an sich eine Tätigkeit ist, welche im klinischen Alltag nur von erfahrenen Endoskopikern durchgeführt wird.

Zwar lässt sich daraus ableiten, dass mehr Erfahrung in endoskopischen Untersuchungen die Treffergenauigkeit der optischen Polypendiagnose deutlich steigern lässt, aber auch weniger erfahrene Studienteilnehmer konnten zumindest in den Fällen, in denen die Diagnose mit hoher Zuversicht getroffen wurde, gute Ergebnisse erzielen. Prinzipiell wäre es daher denkbar sich auf eine bestimmte Mindestanforderung, etwa an Berufserfahrung oder Anzahl an durchgeführten Koloskopien, zu berufen, sollte in Zukunft die Option der rein optischen Diagnosestellung möglich werden. Wo hier jedoch die Grenze zu ziehen ist und ob unter diesen Gesichtspunkten, die ja zumindest allen Endoskopikern, die diese Anforderungen noch nicht erfüllen, die optische Bestimmung verwehren würde, das Ganze noch praktikabel ist, bleibt weiter offen.

Andererseits gibt es durchaus Hoffnung, die momentan erzielte Treffergenauigkeit weiter steigern zu können. Eine Limitation des ex-vivo Ansatzes ist, dass in Zweifelsfällen kein genaueres Betrachten möglich ist. Dagegen ist es während einer in Echtzeit durchgeführten

Koloskopie dem Untersucher meist ohne weiteres möglich, sich auffällige Stellen der Darmschleimhaut erneut oder aus verändertem Blickwinkel anzusehen. Insbesondere bei jenen Polypen, welche in der ESCO-Studie ohne hohe Zuversicht bestimmt wurden, könnte man möglicherweise durch einen zweiten Blickwinkel oder den Zoom auf eine andere Stelle des Polypen neue Details erkennen, welche schlussendlich in der richtigen Diagnosestellung münden würden.

Eine weitere Voraussetzung für die Implementierung optischer Klassifikationssysteme ist an die Verfügbarkeit von virtueller Chromoendoskopie gebunden. Alle aktuellen Versuche einer optischen Polypenbestimmung setzten voraus, den zu untersuchenden Polypen sowohl in Weißlicht als auch in einem weiteren Bildmodus, im Fall der ESCO-Klassifikation dem NBI-Modus, darzustellen. Es kann also nur bei entsprechend technisch ausgestatteten Endoskopen eine solche Beurteilung erfolgen. Ältere Geräte, welche lediglich über einen Weißlichtmodus verfügen sind nicht geeignet. Und zudem müsste die jeweilig verwendete Technik der Chromoendoskopie mit einer dafür evaluierten Klassifikation angewendet werden. Es kann zwar davon ausgegangen werden, dass insbesondere diejenigen Modi, welche auf einer Emission von Licht im blauen Spektrum beruhen, wie NBI und BLI grundsätzlich vergleichbar sind, trotzdem dürfen diese nicht ohne valide Studienlage beliebig ausgetauscht werden.

Beachtung finden muss auch die Frage, inwiefern eine funktionierende Klassifikation auch in Echtzeit umgesetzt werden kann. Um einen Polypen anhand der ESCO-Kriterien beurteilen zu können sind einige Informationen nötig, welche unter Umständen nicht ganz trivial zu erheben sind. So sind neben einer qualitativ hochwertigen Darstellung des Polypen in WL und NBI auch die Lokalisation und Größe unbedingt erforderlich. Und schließlich muss anhand des oben beschriebenen Entscheidungsbaumes eine Diagnose getroffen werden. Der Zeitaufwand, welcher hierfür nötig ist, wurde zwar in unserer aktuellen Studie nicht gemessen, man kann jedoch davon ausgehen, dass er insbesondere bei nicht routinierter Anwendung, nicht ganz unerheblich sein dürfte. Da ja einer der größten Vorteile einer optischen Diagnose darin beruht, gegebenenfalls auf eine zeitaufwändige Entfernung des Polypen verzichten zu können, schmälert eine zeitintensive Klassifikation diesen Vorteil. Um hierzu jedoch in Bezug auf die ESCO-Klassifikation Aussagen treffen zu können sind weitere Studien nötig.

Ein anderer Punkt, der in weiterführenden Studien Beachtung finden sollte, ist die zu verwendende Methode der virtuellen Chromoendoskopie. Viele der bislang veröffentlichten Studien (Hewett et al., 2012, S. 599; IJspeert, Bastiaansen et al., 2016, S. 963) wurden mit Hilfe der NBI-Technologie durchgeführt, es gibt jedoch auch weniger gut untersuchte Technologien wie I-Scan, FICE oder BLI. Virtuelle Verfahren zur Chromoendoskopie basieren größtenteils auf Lichtfiltertechniken zur besseren Kontrastierung der Oberflächenstruktur (z.B. NICE). Andere Verfahren bestehen aus einer reinen digitalen Bildbearbeitung und stellen somit keine eigentliche optische Technik dar (z.B. i-SCAN). Ob die unterschiedlichen Techniken bzw. Funktionsweisen einen signifikanten Effekt auf die Treffergenauigkeit der optischen Diagnosen hat ist bislang nicht detailliert untersucht.

5.7 Fazit

Grundsätzlich soll an dieser Stelle jedoch auch kritisch darüber reflektiert werden, ob eine optische Diagnose kolorektaler Polypen mit den bereits erwähnten Mindestanforderungen zum gegenwärtigen Kenntnisstand überhaupt realistisch erscheint. So konnten zwar unter bestimmten Bedingungen die aktuellen Anforderungen an optische Diagnosestellung erfüllt werden, jedoch gelang es bisher keinem Ansatz unter Berücksichtigung aller drei Polypenarten diese Ergebnisse in vivo zu reproduzieren. Eine vollumfängliche Implementierung der „*resect and discard*“ Strategie ist momentan also noch nicht zulässig. Insgesamt hat der mit Aufkommen der virtuellen Chromoendoskopie entstandene Enthusiasmus, bald in vielen Fällen auf die Resektion vieler Polypen verzichten zu können zwischenzeitlich zwar etwas nachgelassen, doch aktuelle Daten sind weiterhin ermutigend. Durch zukünftige Studien und Forschungsarbeit besteht weiterhin Hoffnung die geforderten Schwellenwerte zu erreichen und auf die Entfernung bestimmter kolorektaler Polypen verzichten zu können.

6. Zusammenfassung

Die überwiegende Mehrzahl aller Fälle von kolorektalen Darmtumoren entsteht aus Vorläuferläsionen, den sogenannten Polypen. Um Inzidenz und Mortalität dieser Erkrankung zu senken, wird allen Menschen in Deutschland ab einem bestimmten Alter eine Vorsorgekoloskopie empfohlen. Vorrangiges Ziel dieser Untersuchungen ist es, dabei aufgefundene Polypen zu erkennen und zu entfernen. Bislang ist es dabei Goldstandard, die entfernten Polypen feingeweblich zu untersuchen, um ihre Dignität zu bestimmen und gegebenenfalls daraus Konsequenzen zu ziehen. Um unnötige Eingriffe zu vermeiden und um bei der Untersuchung Zeit und Kosten zu sparen, wird jedoch auch eine möglichst exakte optische Bestimmung der vorgefundenen Polypen angestrebt. So könnte in Fällen, in denen das Entartungsrisiko gering ist, auf eine Entfernung verzichtet werden.

Ziel dieser Studie war die Erstellung und Validierung einer optischen Klassifikation unter Berücksichtigung aller drei relevanten Polypenentitäten inkl. der sessil serratierter Läsionen. Dazu wurden aus optischen und epidemiologischen Merkmalen eine neue Klassifikation geschaffen, die ESCO-Klassifikation. Diese wurde von drei Gruppen an Untersuchern mit unterschiedlicher Erfahrung in gastrointestinaler Endoskopie und nach einem Training mit derselben validiert. Die Treffergenauigkeit der teilnehmenden Ärzte erreichte je nach Ausbildungsstand Werte zwischen 64 % - 79 %. In Fällen, in denen die Diagnose mit hoher Zuversicht getroffen wurde, lag die Treffergenauigkeit höher (74 % - 82 %) und bei der dichotomisierten Betrachtung konnte die Treffergenauigkeit noch weiter gesteigert werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Bestimmung kolorektaler Polypen inklusive sessiler serratierter Adenome mit einer guten Vorhersagekraft möglich ist. Zwar werden die von Fachgesellschaften geforderten Mindestanforderungen momentan noch nicht erreicht. Es besteht jedoch Hoffnung, dass in-vivo Studien diese Voraussetzungen erfüllen könnten.

7. Literaturverzeichnis

- Atkinson, K. S., Bassett, P., Aponte, D., Aguiar, S. de, Gupta, N., Horimatsu, T., Ikematsu, H., Inoue, T., Kaltenbach, T., Leung, W. K., Matsuda, T., Paggi, S., Radaelli, F., Rastogi, A., Rex, D. K [Douglas K.], Sabbagh, L. C., Saito, Y., Sano, Y [Yasushi], . . . East, J. E. (2019). Narrow-Band Imaging for Detection of Neoplasia at Colonoscopy: A Meta-analysis of Data From Individual Patients in Randomized Controlled Trials. *Gastroenterology*, 157(2), 462–471. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.014>
- Atkinson, N. S. & East, J. E. (2015). Optical biopsy and sessile serrated polyps: Is DISCARD dead? Long live DISCARD-lite! *Gastrointestinal endoscopy*, 82(1), 118–121. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2015.01.059>
- Bisschops, R., East, J. E., Hassan, C., Hazewinkel, Y [Yark], Kamiński, M. F., Neumann, H., Pellisé, M., Antonelli, G., Bustamante Balen, M., Coron, E., Cortas, G., Iacucci, M., Yuichi, M., Longcroft-Wheaton, G., Mouzyka, S., Pilonis, N., Puig, I., van Hooft, J. E. & Dekker, E. (2019). Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy*, 51(12), 1155–1179. <https://doi.org/10.1055/a-1031-7657>
- Bisschops, R., Hassan, C., Bhandari, P., Coron, E., Neumann, H., Pech, O., Correale, L. & Repici, A. (2018). BASIC (BLI Adenoma Serrated International Classification) classification for colorectal polyp characterization with blue light imaging. *Endoscopy*, 50(3), 211–220. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121570>
- Bosman, F. T., Carneiro, F [F.], Hruban, R. H. & Theise, N. D. (2010). WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 417.
- Boyle, T., Keegel, T., Bull, F., Heyworth, J. & Fritschi, L. (2012). Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(20), 1548–1561. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs354>
- Brenner, H., Chang-Claude, J., Seiler, C. M., Rickert, A. & Hoffmeister, M. Protection From Colorectal Cancer After Colonoscopy A Population-Based, Case–Control Study.
- Brenner, H., Kloor, M. & Pox, C. P [Christian Peter] (2014). Colorectal cancer. *The Lancet*, 383(9927), 1490–1502. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61649-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61649-9)
- Brooker, J. C., Saunders, B. P., Shah, S. G., Thapar, C. J., Thomas, H. J. W., Atkin, W. S., Cardwell, C. R. & Williams, C. B. (2002). Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: A randomized controlled trial. *Gastrointestinal endoscopy*, 56(3), 333–338. <https://doi.org/10.1067/mge.2002.126908>
- Bujanda, L., Cosme, A., Gil, I. & Arenas-Mirave, J. I. (2010). Malignant colorectal polyps. *World journal of gastroenterology*, 16(25), 3103–3111. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i25.3103>
- Burn, J., Mathers, J. & Bishop, D. T. (2013). Genetics, inheritance and strategies for prevention in populations at high risk of colorectal cancer (CRC). *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer*, 191, 157–183. https://doi.org/10.1007/978-3-642-30331-9_9
- Butterly, L. F., Chase, M. P., Pohl, H. & Fiarman, G. S. (2006). Prevalence of clinically important histology in small adenomas. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 4(3), 343–348. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.12.021>
- Carr, N. J., Mahajan, H., Tan, K. L., Hawkins, N. J. & Ward, R. L. (2009). Serrated and non-serrated polyps of the colorectum: their prevalence in an unselected case series and correlation of BRAF mutation analysis with the diagnosis of sessile serrated adenoma. *Journal of clinical pathology*, 62(6), 516–518. <https://doi.org/10.1136/jcp.2008.061960>

- Chan, D. S. M., Lau, R., Aune, D., Vieira, R., Greenwood, D. C., Kampman, E. & Norat, T. (2011). Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS one*, 6(6), 20456. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020456>
- Chetty, R. (2016). Traditional serrated adenoma (TSA): morphological questions, queries and quandaries. *Journal of clinical pathology*, 69(1), 6–11. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203452>
- Cohen, J [Jacob] (1960). A Coefficient of Agreement for Nominal Scales. *Educational an Psychological Measurement*, 20(1), 37–46.
- Crockett, S. D. & Nagtegaal, I. D. (2019). Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*, 157(4), 949-966.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.041>
- Crockett, S. D., Snover, D. C., Ahnen, D. J. & Baron, J. A. (2015). Sessile serrated adenomas: an evidence-based guide to management. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 13(1), 11-26.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.10.035>
- Davies, H., Bignell, G. R., Cox, C., Stephens, P., Edkins, S., Clegg, S., Teague, J., Woffendin, H., Garnett, M. J., Bottomley, W., Davis, N., Dicks, E., Ewing, R., Floyd, Y., Gray, K., Hall, S., Hawes, R., Hughes, J., Kosmidou, V., . . . Futreal, P. A. (2002). Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*, 417(6892), 949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>
- Dinesen, L., Chua, T. J. & Kaffes, A. J. (2012). Meta-analysis of narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection. *Gastrointestinal endoscopy*, 75(3), 604–611. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.10.017>
- Donner, A., Shoukri, M. M., Klar, N. & Bartfay, E. (2000). Testing the equality of two dependent kappa statistics. *Statistics in medicine*, 19(3), 373–387. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(20000215\)19:3<373::aid-sim337>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<373::aid-sim337>3.0.co;2-y)
- Elmunzer, B. J. & et al. *Effect of Flexible Sigmoidoscopy-Based Screening on Incidence and Mortality of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001352.g001>
- Erichsen, R., Baron, J. A., Hamilton-Dutoit, S. J., Snover, D. C., Torlakovic, E. E., Pedersen, L., Frøslev, T., Vyberg, M., Hamilton, S. R. & Sørensen, H. T. (2016). Increased Risk of Colorectal Cancer Development Among Patients With Serrated Polyps. *Gastroenterology*, 150(4), 895-902.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.11.046>
- Fedirko, V., Tramacere, I., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L., Islami, F., Negri, E., Straif, K., Romieu, I., La Vecchia, C., Boffetta, P. & Jenab, M. (2011). Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 22(9), 1958–1972. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq653>
- Ferlay, J [J.], Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M., Gavin, A., Visser, O. & Bray, F [F.] (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 103, 356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
- Ferlitsch, M., Moss, A., Hassan, C., Bhandari, P., Dumonceau, J.-M., Paspatis, G., Jover, R., Langner, C., Bronzwaer, M., Nalankilli, K., Fockens, P., Hazzan, R., Gralnek, I. M., Gschwantler, M., Waldmann, E., Jeschek, P., Penz, D., Heresbach, D., Moons, L., . . . Bourke, M. J. (2017). Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*, 49(3), 270–297. <https://doi.org/10.1055/s-0043-102569>

- Fidalgo, C. & et al. (2014). Hyperplastic Polyp? Look Again... The Impact of the New Classification for Serrated Polyps. *Acta Med Port*, 27(3), 304–308.
- Fleiss, J. L. & Nee, J. C. M. (1979). Large Sample Variance of Kappa in the Case of Different Sets of Raters. *Psychological Bulletin*, 86(5), 974–977.
- Gao, Q., Tsoi, K. K. F., Hirai, H. W., Wong, M. C. S., Chan, F. K. L., Wu, J. C. Y., Lau, J. Y. W., Sung, J. J. Y. & Ng, S. C. (2015). Serrated polyps and the risk of synchronous colorectal advanced neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*, 110(4), 501-9; quiz 510. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.49>
- Genders, T. S. S., Spronk, S., Stijnen, T., Steyerberg, E. W., Lesaffre, E. & Hunink, M. G. M. (2012). Methods for Calculating Sensitivity and Specificity of Clustered Data: A Tutorial. *Radiology*, 265(3), 910–916. <https://doi.org/10.1148/radiol.12120509>
- Gibson, J. A. & Odze, R. D. (2016). Pathology of premalignant colorectal neoplasia. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 28(3), 312–323. <https://doi.org/10.1111/den.12633>
- Hassan, C., Pickhardt, P. J. & Rex, D. K [Douglas K.] (2010). A resect and discard strategy would improve cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 8(10), 865-9, 869.e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.05.018>
- Hazewinkel, Y [Yark], López-Cerón, M., East, J. E., Rastogi, A., Pellisé, M., Nakajima, T [Takeshi], van Eeden, S., Tytgat, K. M. A. J., Fockens, P. & Dekker, E. (2013). Endoscopic features of sessile serrated adenomas: validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging. *Gastrointestinal endoscopy*, 77(6), 916–924. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2012.12.018>
- Hewett, D. G., Kaltenbach, T., Sano, Y [Yasushi], Tanaka, S., Saunders, B. P., Ponchon, T., Soetikno, R. & Rex, D. K [Douglas K.] (2012). Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology*, 143(3), 599-607.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.006>
- Hewitson, P., Glasziou, P., Watson, E., Towler, B. & Irwig, L. (2008). Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *The American journal of gastroenterology*, 103(6), 1541–1549. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x>
- Hoffman, A [A.], Kagel, C., Goetz, M., Tresch, A., Mudter, J., Biesterfeld, S., Galle, P. R., Neurath, M. F. & Kiesslich, R. (2010). Recognition and characterization of small colonic neoplasia with high-definition colonoscopy using i-Scan is as precise as chromoendoscopy. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 42(1), 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.04.005>
- Högenauer, C. (2005). Chromoendoskopie im Gastrointestinaltrakt. *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, 3(1), 11–14.
- Holme, Ø., Bretthauer, M., Eide, T. J., Løberg, E. M., Grzyb, K., Løberg, M., Kalager, M., Adami, H.-O., Kjellevoid, Ø. & Hoff, G. (2015). Long-term risk of colorectal cancer in individuals with serrated polyps. *Gut*, 64(6), 929–936. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307793>
- Ijspeert, J. E. G., Bastiaansen, B. A. J., van Leerdam, M. E., Meijer, G. A., van Eeden, S., Sanduleanu, S., Schoon, E. J., Bisseling, T. M., Spaander, M. C., van Lelyveld, N., Bargeman, M., Wang, J. & Dekker, E. (2016). Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut*, 65(6), 963–970. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308411>
- Ijspeert, J. E. G., Wit, K. de, van der Vlugt, M., Bastiaansen, B. A. J., Fockens, P. & Dekker, E. (2016). Prevalence, distribution and risk of sessile serrated adenomas/polyps at a center with a high

- adenoma detection rate and experienced pathologists. *Endoscopy*, 48(8), 740–746. <https://doi.org/10.1055/s-0042-105436>
- Jass, J. R [J. R.] (2007). Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*, 50(1), 113–130. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x>
- Jiang, Y., Ben, Q., Shen, H., Lu, W., Zhang, Y. & Zhu, J. (2011). Diabetes mellitus and incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *European journal of epidemiology*, 26(11), 863–876. <https://doi.org/10.1007/s10654-011-9617-y>
- Kahi, C. J., Imperiale, T. F [Thomas F.], Juliar, B. E. & Rex, D. K [Douglas K.] (2009). Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 7(7), 770-5; quiz 711. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.12.030>
- Kamiński, M. F., Hassan, C., Bisschops, R., Pohl, J [Jürgen], Pellisé, M., Dekker, E., Ignjatovic-Wilson, A., Hoffman, A [Arthur], Longcroft-Wheaton, G., Heresbach, D., Dumonceau, J.-M. & East, J. E. (2014). Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, 46(5), 435–449. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1365348>
- Kashida, H. (2019). Endoscopic diagnosis of sessile serrated polyp: A systematic review. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 31(1), 16–23. <https://doi.org/10.1111/den.13263>
- Kessler, W. R., Imperiale, T. F [T. F.], Klein, R. W., Wielage, R. C. & Rex, D. K [D. K.] (2011). A quantitative assessment of the risks and cost savings of forgoing histologic examination of diminutive polyps. *Endoscopy*, 43(8), 683–691. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1256381>
- Kimura, T [Tomoaki], Yamamoto, E., Yamano, H.-O., Suzuki, H., Kamimae, S., Nojima, M., Sawada, T., Ashida, M., Yoshikawa, K., Takagi, R., Kato, R., Harada, T., Suzuki, R., Maruyama, R., Kai, M., Imai, K., Shinomura, Y., Sugai, T. & Toyota, M. (2012). A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. *The American journal of gastroenterology*, 107(3), 460–469. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.457>
- Klare, P., Philipsen, H., Haller, B., Einwächter, H., Weber, A., Abdelhafez, M., Bajbouj, M., Brown, H., Schmid, R. M. & Delius, S. von (2017). Longer observation time increases adenoma detection in the proximal colon - a prospective study. *Endoscopy international open*, 5(12), E1289-E1298. <https://doi.org/10.1055/s-0043-121072>
- Kudo, S [S.], Hirota, S., Nakajima, T [T.], Hosobe, S., Kusaka, H., Kobayashi, T., Himori, M. & Yagyuu, A. (1994). Colorectal tumours and pit pattern. *Journal of clinical pathology*, 47(10), 880–885. <https://doi.org/10.1136/jcp.47.10.880>
- Landis, J. R. & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33(1), 159–174.
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2019). *S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1*. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>
- Liang, P. S., Chen, T.-Y. & Giovannucci, E. (2009). Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*, 124(10), 2406–2415. <https://doi.org/10.1002/ijc.24191>
- Lichtenstein Paul, Holm Niels V., Verkasalo Pia K., Iliadou Anastasia, Kaprio Jaakko, Koskenvuo Markku, Pukkala Eero, Skytthe Axel & Hemminki Kari (2000). Environmental and Heritable Factors in the Causation of Cancer — Analyses of Cohorts of Twins from Sweden, Denmark, and Finland. *The New England journal of medicine*(343), 78–85.

- Lieberman, D., Moravec, M., Holub, J., Michaels, L. & Eisen, G. (2008). Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology*, 135(4), 1100–1105. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.083>
- Lin, K. J., Cheung, W. Y., Lai, J. Y.-C. & Giovannucci, E. L. (2012). The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *International journal of cancer*, 130(2), 419–430. <https://doi.org/10.1002/ijc.26026>
- Longacre, T. A. & Fenoglio-Preiser, C. M. (1990). Mixed Hyperplastic Adenomatous Polyps/Serrated Adenomas. *The American Journal of Surgical Pathology*, 14(6), 524–537.
- Ma, Y., Yang, Y., Wang, F., Zhang, P., Shi, C., Zou, Y. & Qin, H. (2013). Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PloS one*, 8(1), 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053916>
- Machida, H [H.], Sano, Y [Y.], Hamamoto, Y., Muto, M [M.], Kozu, T., Tajiri, H. & Yoshida, S [S.] (2004). Narrow-band imaging in the diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy*, 36(12), 1094–1098. <https://doi.org/10.1055/s-2004-826040>
- Miglioretti, D. L. & Heagerty, P. J. (2007). Marginal modeling of nonnested multilevel data using standard software. *American journal of epidemiology*, 165(4), 453–463. <https://doi.org/10.1093/aje/kwk020>
- Montazeri, Z., Li, X., Nyiraneza, C., Ma, X., Timofeeva, M., Svinti, V., Meng, X., He, Y., Bo, Y., Morgan, S., Castellví-Bel, S., Ruiz-Ponte, C., Fernández-Rozadilla, C., Carracedo, Á., Castells, A., Bishop, T., Buchanan, D., Jenkins, M. A., Keku, T. O., . . . Little, J. (2020). Systematic meta-analyses, field synopsis and global assessment of the evidence of genetic association studies in colorectal cancer. *Gut*, 69(8), 1460–1471. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319313>
- Murakami, T., Mitomi, H., Yao, T., Saito, T., Shibuya, T., Sakamoto, N., Osada, T. & Watanabe, S. (2018). Distinct histopathological characteristics in colorectal submucosal invasive carcinoma arising in sessile serrated adenoma/polyp and conventional tubular adenoma. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, 472(3), 383–393. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2234-8>
- Murakami, T., Sakamoto, N. & Nagahara, A. (2018). Endoscopic diagnosis of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma. *World journal of gastroenterology*, 24(29), 3250–3259. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i29.3250>
- Nagtegaal, I. D., Odze, R. D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, K. M., Carneiro, F [Fatima] & Cree, I. A. (2020). The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*, 76(2), 182–188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
- Okamoto, K., Kitamura, S., Kimura, T [Tetsuo], Nakagawa, T., Sogabe, M., Miyamoto, H., Muguruma, N. & Takayama, T. (2017). Clinicopathological characteristics of serrated polyps as precursors to colorectal cancer: Current status and management. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32(2), 358–367. <https://doi.org/10.1111/jgh.13482>
- Pan, J., Xin, L., Ma, Y.-F., Hu, L.-H. & Li, Z.-S. (2016). Colonoscopy Reduces Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Patients With Non-Malignant Findings: A Meta-Analysis. *The American journal of gastroenterology*, 111(3), 355–365. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.418>
- Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002 (2003). The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointestinal endoscopy*, 58(6).
- Pox, C. P [Christian P.], Altenhofen, L., Brenner, H., Theilmeier, A., Stillfried, D. von & Schmiegel, W. (2012). Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology*, 142(7), 1460-7.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.03.022>

- Renner, J., Phlipsen, H., Haller, B., Navarro-Avila, F., Saint-Hill-Febles, Y., Mateus, D., Ponchon, T., Poszler, A., Abdelhafez, M., Schmid, R. M., Delius, S. von & Klare, P. (2018). Optical classification of neoplastic colorectal polyps - a computer-assisted approach (the COACH study). *Scandinavian journal of gastroenterology*, 53(9), 1100–1106. <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1501092>
- Reumkens, A., Rondagh, E. J. A., Bakker, C. M., Winkens, B., Masclee, A. A. M. & Sanduleanu, S. (2016). Post-Colonoscopy Complications: A Systematic Review, Time Trends, and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *The American journal of gastroenterology*, 111(8), 1092–1101. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.234>
- Rex, D. K [Douglas K.], Kahi, C., O'Brien, M., Levin, T. R., Pohl, H., Rastogi, A., Burgart, L., Imperiale, T [Tom], Ladabaum, U., Cohen, J [Jonathan] & Lieberman, D. A. (2011). The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointestinal endoscopy*, 73(3), 419–422. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.01.023>
- Robert Koch-Institut. (2019). *Krebs in Deutschland für 2015/2016*.
- Rothwell, P. M., Fowkes, F. G. R., Belch, J. F. F., Ogawa, H., Warlow, C. P. & Meade, T. W. (2011). Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *The Lancet*, 377(9759), 31–41. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62110-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62110-1)
- Sano, Y [Yasushi], Horimatsu, T., Fu, K.-I., Katagiri, A., Muto, M [Manabu] & Ishikawa, H. (2006). MAGNIFYING OBSERVATION OF MICROVASCULAR ARCHITECTURE OF COLORECTAL LESIONS USING A NARROW-BAND IMAGING SYSTEM. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 18(1), 44–51.
- Sano, Y [Yasushi], Tanaka, S., Kudo, S [Shin-ei], Saito, S., Matsuda, T., Wada, Y., Fujii, T., Ikematsu, H., Uraoka, T., Kobayashi, N., Nakamura, H., Hotta, K., Horimatsu, T., Sakamoto, N., Fu, K.-I., Tsuruta, O., Kawano, H., Kashida, H., Takeuchi, Y., . . . Saito, Y. (2016). Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 28(5), 526–533. <https://doi.org/10.1111/den.12644>
- Singh, R., Zorrón Cheng Tao Pu, L., Koay, D. & Burt, A. (2016). Sessile serrated adenoma/polyps: Where are we at in 2016? *World journal of gastroenterology*, 22(34), 7754–7759. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7754>
- Snover, D. C. (2011). Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Human Pathology*, 42(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.06.002>
- Spring, K. J., Zhao, Z. Z., Karamatic, R., Walsh, M. D., Whitehall, V. L. J., Pike, T., Simms, L. A., Young, J., James, M., Montgomery, G. W., Appleyard, M., Hewett, D., Togashi, K., Jass, J. R [Jeremy R.] & Leggett, B. A. (2006). High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology*, 131(5), 1400–1407. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.08.038>
- Taylor, D. P., Burt, R. W., Williams, M. S., Haug, P. J. & Cannon-Albright, L. A. (2010). Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology*, 138(3), 877–885. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.044>
- Togashi, K., Osawa, H., Koinuma, K., Hayashi, Y., Miyata, T., Sunada, K., Nokubi, M., Horie, H. & Yamamoto, H. (2009). A comparison of conventional endoscopy, chromoendoscopy, and the optimal-band imaging system for the differentiation of neoplastic and non-neoplastic colonic polyps. *Gastrointestinal endoscopy*, 69(3 Pt 2), 734–741. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2008.10.063>

- Torlakovic, E. E. & et al. (2003). Morphologic Reappraisal of Serrated Colorectal Polyps. *The American Journal of Surgical Pathology*, 27(1), 65–81.
- Torre, L. A., Bray, F [Freddie], Siegel, R. L., Ferlay, J [Jacques], Lortet-Tieulent, J. & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
- Toyota, M., Ahuja, N. & et al. (1999). CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96, 8681–8686.
- Uraoka, T., Saito, Y., Ikematsu, H., Yamamoto, K. & Sano, Y [Yasushi] (2011). Sano's capillary pattern classification for narrow-band imaging of early colorectal lesions. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*, 23 Suppl 1, 112–115. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2011.01118.x>
- Urbanski, S. J. & et al. (1984). Mixed hyperplastic adenomatous polyps - An underdiagnosed entity. *The American Journal of Surgical Pathology*, 8, 551–556.
- van Doorn, S. C., Hazewinkel, Y [Y.], East, J. E., van Leerdam, M. E., Rastogi, A., Pellisé, M., Sanduleanu-Dascalescu, S., Bastiaansen, B. A. J., Fockens, P. & Dekker, E. (2015). Polyp morphology: an interobserver evaluation for the Paris classification among international experts. *The American journal of gastroenterology*, 110(1), 180–187. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.326>
- Vogelstein Bert, Fearon Eric R., Hamilton Stanley R., Kern Scott E., Preisinger Ann C., Leppert Mark, Smits Alida M.M. & Bos Johannes L. (1988). Genetic Alterations during Colorectal-Tumor Development. *The New England journal of medicine*, 319(9), 525–532.
- Washington, M. K., Goldberg, R. M., Chang, G. J., Limburg, P., Lam, A. K., Salto-Tellez, M., Arends, M. J., Nagtegaal, I. D., Klimstra, D. S., Rugge, M., Schirmacher, P., Lazar, A. J., Odze, R. D., Carneiro, F [Fatima], Fukayama, M. & Cree, I. A. (2020). Diagnosis of Digestive System Tumours. *International journal of cancer*. Vorab-Onlinepublikation. <https://doi.org/10.1002/ijc.33210>
- Yamada, M., Sakamoto, T., Otake, Y., Nakajima, T [Takeshi], Kuchiba, A., Taniguchi, H., Sekine, S., Kushima, R., Ramberan, H., Parra-Blanco, A., Fujii, T., Matsuda, T. & Saito, Y. (2015). Investigating endoscopic features of sessile serrated adenomas/polyps by using narrow-band imaging with optical magnification. *Gastrointestinal endoscopy*, 82(1), 108–117. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.12.037>
- Yamashina, T., Takeuchi, Y., Uedo, N., Aoi, K., Matsuura, N., Nagai, K., Matsui, F., Ito, T., Fujii, M., Yamamoto, S., Hanaoka, N., Higashino, K., Ishihara, R., Tomita, Y. & Iishi, H. (2015). Diagnostic features of sessile serrated adenoma/polyps on magnifying narrow band imaging: a prospective study of diagnostic accuracy. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 30(1), 117–123. <https://doi.org/10.1111/jgh.12688>
- Zauber, A. G., Winawer, S. J., O'Brien, M. J., Lansdorp-Vogelaar, I., van Ballegooijen, M., Hankey, B. F., Shi, W., Bond, J. H., Schapiro, M., Panish, J. F., Stewart, E. T. & Waye, J. D. (2012). Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *The New England journal of medicine*, 366(8), 687–696. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100370>
- Zhang, X. T., Zhang, Q. W., Liu, F., Lin, X. L., Chen, J. N. & Li, X. B. (2019). Endoscopic features of sessile serrated adenoma/polyps under narrowband imaging: A retrospective study. *Journal of digestive diseases*, 20(3), 135–142. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12706>

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung kolorektaler Polypen nach WHO, 2019	4
Tabelle 2: Auswahl an Methoden der virtuellen Chromoendoskopie	11
Tabelle 3: Charakteristika der häufigsten kolorektalen Polypen.	14
Tabelle 4: Merkmale mit statistisch signifikanter Assoziation zu SSL	20
Tabelle 5: Patientencharakteristika in absoluten und relativen Zahlen, sowie Mittelwert und Standardabweichung (SD).....	26
Tabelle 6: Durchschnittsgrößen der Polypen aus Phase 2 der Studie in Median und Interquartilenrange. Angaben im Millimeter (mm).	27
Tabelle 7: Lokalisation der Polypen aus Phase 2 der Studie	28
Tabelle 8: Verteilung der Polypen nach der Paris-Klassifikation.....	29
Tabelle 9: Zuversichtlichkeit der optischen Diagnosen der Teilnehmergruppen in absoluten und relativen Zahlen.....	30
Tabelle 10: Dichotomisierte Treffergenauigkeiten nach Teilnehmergruppen.....	31
Tabelle 11: Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV für die Vorhersage der Diagnose SSL nach Teilnehmergruppen.....	36
Tabelle 12: Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV für die Vorhersage der Diagnose HP nach Teilnehmergruppen.....	37
Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV für die Vorhersage der Diagnose AD nach Teilnehmergruppen.....	38
Tabelle 13: Auswahl an Studien zur optischen Klassifikation von kolorektalen Polypen.	41

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ESCO-Studiendesign in zwei Phasen.....	19
Abbildung 2: Der ESCO-Entscheidungsalgorithmus zur optischen Klassifikation kolorektaler Polypen.	21
Abbildung 3: Polypenlokalisation.....	28
Abbildung 4: Treffergenauigkeit der Anwendergruppen bei sessilen serratierten Läsionen	32
Abbildung 5: Treffergenauigkeit der Anwendergruppen bei Hyperplastischen Polypen	32
Abbildung 6: Treffergenauigkeit der Anwendergruppen bei Konventionellen Adenomen	33
Abbildung 7: Insgesamte Treffergenauigkeit, berechnet nach GEE.....	34
Abbildung 8: Treffergenauigkeit bei Diagnosen mit hoher Zuversicht, berechnet nach GEE.....	35

10. Bildanhang

Anhang A

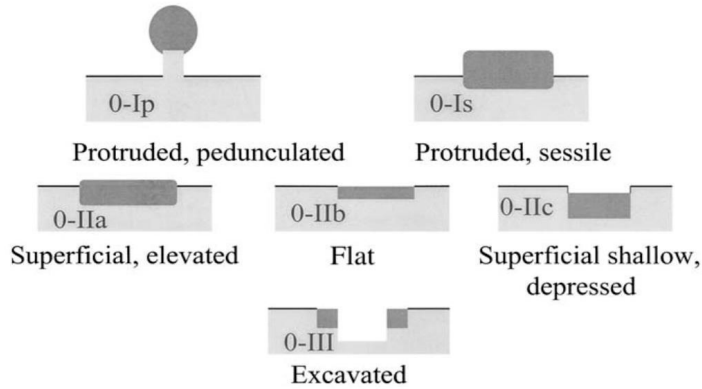


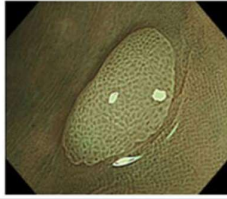
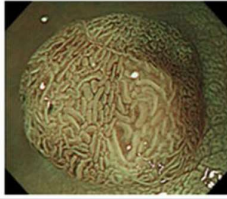
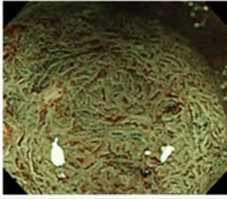
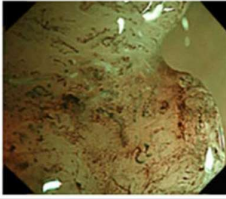
Figure 1: Paris Classification¹ Paris (Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002, 2003)

Anhang B

	I	II	IIIA	IIIB
Capillary pattern				
Schema				
Endoscopic findings				
Capillary characteristics	Meshed capillary vessels (-)	<ul style="list-style-type: none"> • Meshed capillary vessels (+) • Capillary vessel surrounds mucosal glands 	Meshed capillary vessels characterized by: blind ending, branching and curtailed irregularly <ul style="list-style-type: none"> • Lack of uniformity • High density of capillary vessels 	<ul style="list-style-type: none"> • Nearly avascular or loose micro capillary vessels

Figure 2: Sano, Tanaka et al. 2016 - Sanos Classification² Sano (Sano et al., 2016, S. 527)

Anhang C

	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 3
Vessel pattern	· Invisible *1	· Regular caliber · Regular distribution (meshed/spiral pattern) *2	· Variable caliber · Irregular distribution	· Loose vessel areas · Interruption of thick vessels
Surface pattern	· Regular dark or white spots · Similar to surrounding normal mucosa	· Regular (tubular/branched/papillary)	· Irregular or obscure	· Amorphous areas
Most likely histology	Hyperplastic polyp/ Sessile serrated polyp	Low grade intramucosal neoplasia	High grade intramucosal neoplasia/ Shallow submucosal invasive cancer *3	Deep submucosal invasive cancer
Endoscopic image				

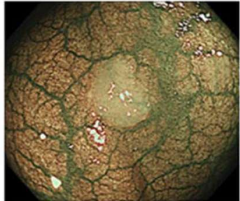
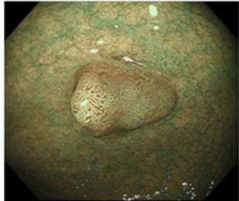

*1. If visible, the caliber in the lesion is similar to surrounding normal mucosa.

*2. Micro-vessels are often distributed in a punctate pattern and well-ordered reticular or spiral vessels may not be observed in depressed lesions.

*3. Deep submucosal invasive cancer may be included.

Figure 3: Sano, Tanaka et al. 2016 - JNET Klassifikation3 JNET (Sano et al., 2016, S. 532)

Anhang D

	Type 1	Type 2	Type 3
Color	Same or lighter than background	Browner relative to background (verify color arises from vessels)	Brown to dark brown relative to background; sometimes patchy whiter areas
Vessels	None, or isolated lacy vessels may be present coursing across the lesion	Brown vessels surrounding white structures**	Has area(s) of disrupted or missing vessels
Surface pattern	Dark or white spots of uniform size, or homogeneous absence of pattern	Oval, tubular or branched white structures** surrounded by brown vessels	Amorphous or absent surface pattern
Most likely pathology	Hyperplastic & sessile serrated polyp (SSP) ***	Adenoma****	Deep submucosal invasive cancer
Endoscopic image			

* Can be applied using colonoscopes with/ without optical (zoom) magnification

** These structures (regular or irregular) may represent the pits and the epithelium of the crypt opening.

*** In the WHO classification, sessile serrated polyp and sessile serrated adenoma are synonymous.

**** Type 2 consists of Vienna classification types 3, 4 and superficial5 (all adenomas with either low or high grade dysplasia, or with superficial submucosal carcinoma). The presence of high grade dysplasia or superficial submucosal carcinoma may be suggested by an irregular vessel or surface pattern, and is often associated with atypical morphology (e.g., depressed area).

Figure 4: Sano, Tanaka et al. 2016 - NICE Klassifikation4 NICE (Sano et al., 2016, S. 530)

Anhang E

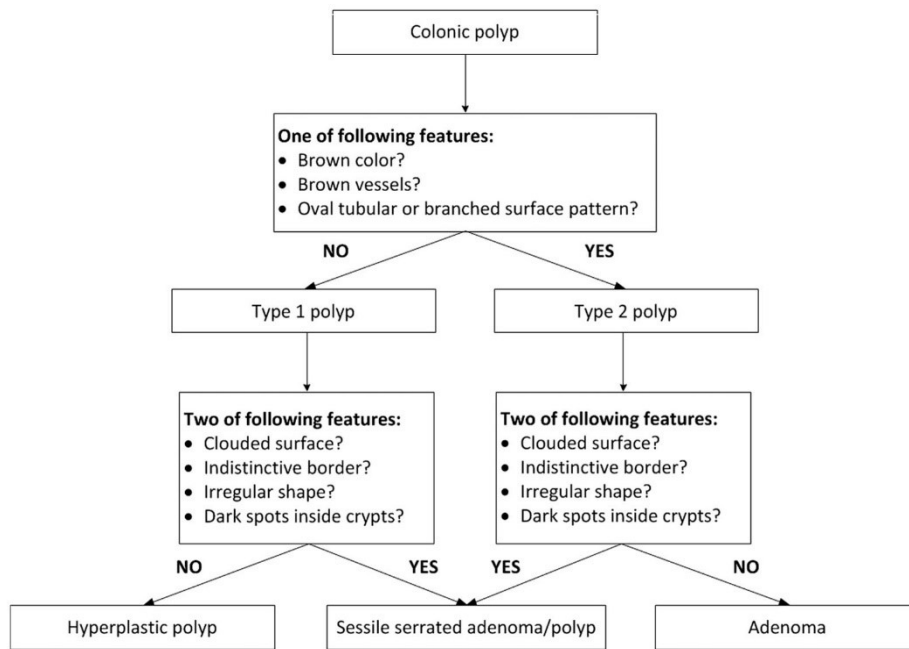


Figure 5: WASP Klassifikation5 WASP (IJspeert, Bastiaansen et al., 2016, S. 965)

Anhang F

Trainingsfolien der ESCO-Klassifikation für die Teilnehmer der Studie

Presentation of the ESCO Classification and exemplary polyp cases

Aim: Classification of colon polyps into 3 classes

- hyperplastic polyp





- tubular adenoma



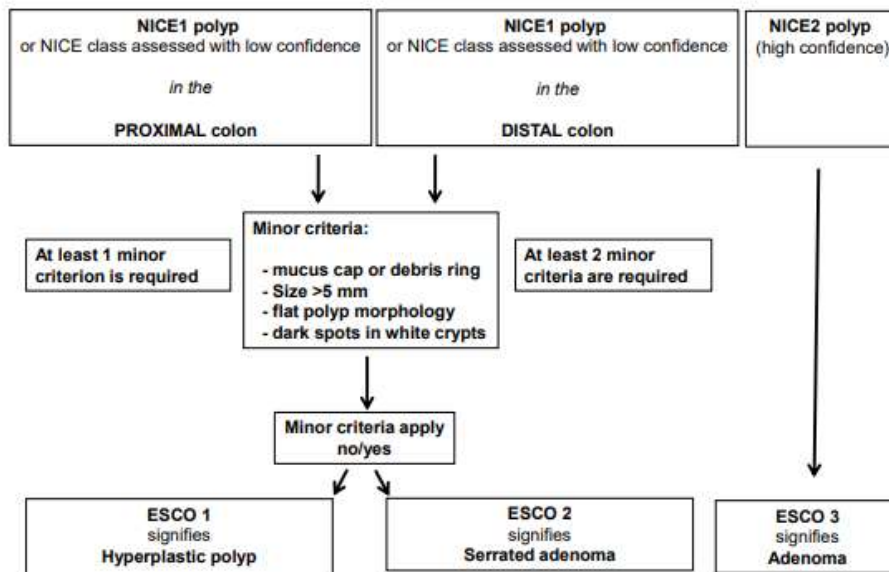
- sessile serrated lesion



NICE-classification

		
Color	Same or lighter than background	Browner relative to background (verify color arises from vessels)
Vessels	None, or isolated lacy vessels coursing across the lesion	Brown vessels surrounding white structures
Surface pattern	Dark or white spots of uniform size, or homogenous absence of pattern	Oval, tubular or branched white structures surrounded by brown vessels
Most likely pathology	Hyperplastic	Adenoma

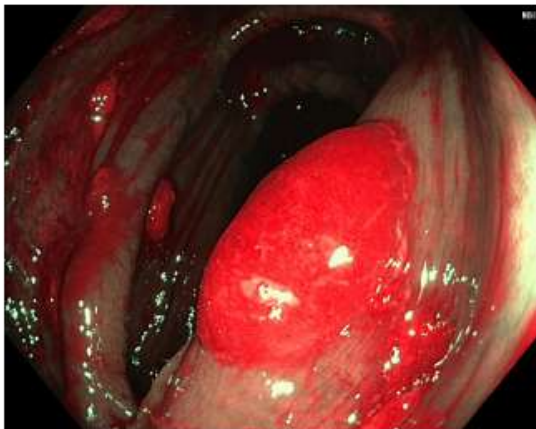
ESCO - classification



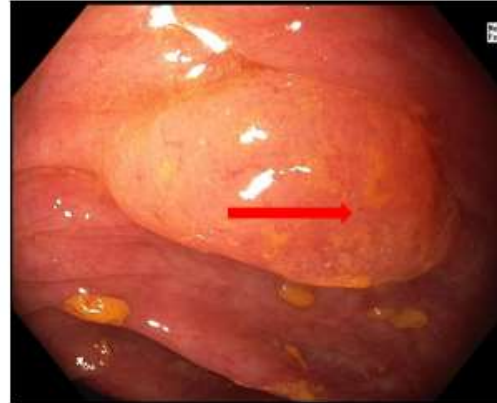
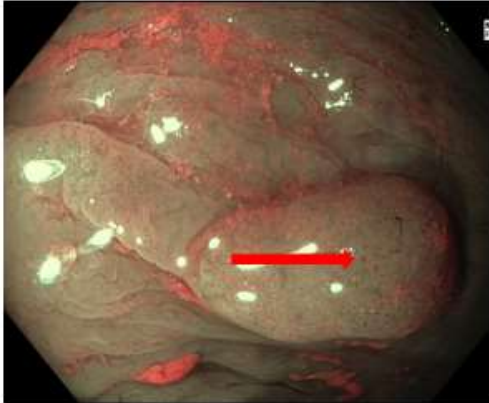
Minor criteria (as explained in the following slides)

- mucus cap or debris ring
- dark spots in white crypts
- Paris classification and flat polyp morphology

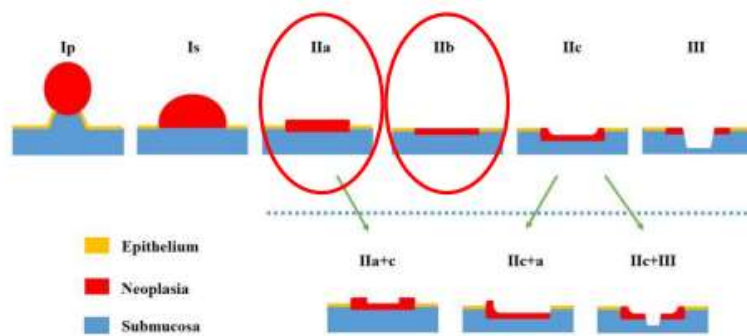
Mucus cap



Dark spots in white cryps



Paris classification and flat polyp morphology



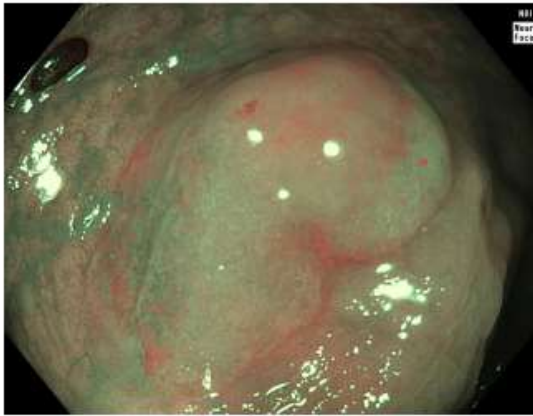
Flat polyp morphology



Examples

- Random pictures of polyps (with their localisation in the colon)

01:transvers colon



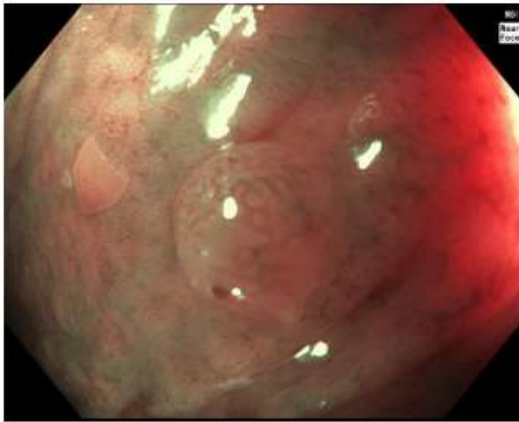
01: Diagnosis: sessile serrated lesion

02: ascending colon



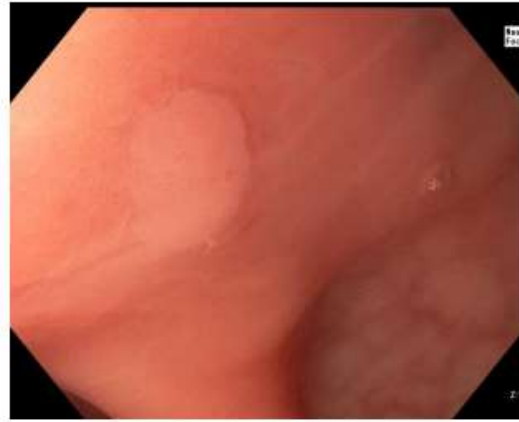
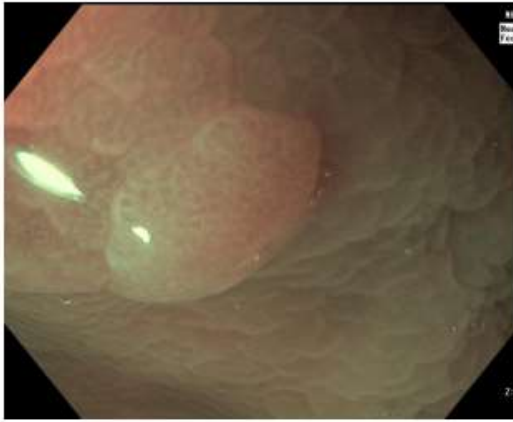
02: Diagnosis: tubular adenoma

03: ascending colon



03: Diagnosis: hyperplastic polyp

04: rectum



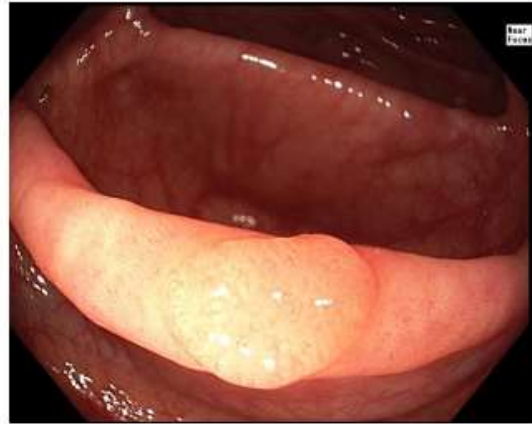
04: Diagnosis: hyperplastic polyp

05: cecum



05: Diagnosis: sessile serrated lesion

06: ascending colon



06: Diagnosis: tubular adenoma