

Original-Titel:

Nomogram as a novel predictive tool for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer treated with endoscopic resection: A nationwide, multicenter study.

Autoren:

Kajiwara Y, et al. MD. Gastrointestinal Endoscopy (published online 2023)

Kommentar:

Prof. Dr. Hendrik Bläker, Leipzig, 20.03.2023

Selten, aber regelmäßig findet sich bei der Abtragung eines Darm-Polypen histologisch ein in die Submukosa infiltrierendes Karzinom (pT1), welches mit der Abtragung vollständig entfernt wurde (R0). Die allermeisten Patienten sind durch die Polypenentfernung geheilt, in etwa 10% der pT1 Karzinome sind allerdings Lymphknotenmetastasen vorhanden (1). Von Lymphknotenmetastasen Betroffene profitieren von einer onkologisch chirurgischen Resektion und adjuvanten Chemotherapie.

Die chirurgische Resektion ist die einzige Methode, eine Lymphknotenmetastasierung sicher festzustellen oder auszuschließen. Der Eingriff birgt allerdings gesundheitliche Risiken, die gegen das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung abgewogen werden. Hierzu zählen eine Mortalitätsrate von 2-3% und eine perioperative Rate schwerer Komplikationen von über 10% (2).

Die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung eines pT1 Karzinoms ist abhängig von der Tumorbiologie und dem Ausmaß der Infiltration in die Submukosa. Beides lässt sich bei der histologischen Untersuchung beurteilen und erlaubt, die Tumoren in solche einzuteilen, die ein geringes (<2%) oder eine hohes (>10%) Metastasen-Risiko haben. Als Hoch-Risiko-Kriterien gelten in Japan:

- geringer Differenzierungsgrad des Tumors (G3), (gilt in Japan (J) und Deutschland (D))
- das Vorhandensein von Lymphgefäßeinbrüchen (L1), (gilt in J und D)
- ein höhergradiges Tumorbudding, (gilt in J als Muss- in D als Kann-Kriterium)
- Submukosa-Infiltrationstiefe von >1000 µm. (gilt nur in J)

Wenn mindestens eines dieser Kriterien erfüllt ist, erfolgen die Einstufung als Hoch-Risiko pT1 Karzinom und in der Regel die Empfehlung zur chirurgischen Resektion.

Nun stellen Kajiwara und Kollegen aus Japan die Entwicklung eines Nomogramms zur Abschätzung des Lymphknotenmetastasenrisikos vor, das erstmalig alle in der Studie identifizierten Risikofaktoren berücksichtigt, deren Fehlen oder Vorhandensein gewichtet und aus den Ergebnissen der einzelnen Faktoren eine Summe bildet. Diese Summe lässt - anders als die gebräuchlichen Ja/Nein Kriterien für die Einstufung eines Niedrig- oder Hochrisikoprofils - eine differenziertere Aussage hinsichtlich des Risikos zu. Theoretisch kann man mit dem Nomogramm eine Wahrscheinlichkeit zwischen 1 und 60% für den Einzelfall angeben. Es stellt sich heraus, dass das Nomogramm in der Vorhersage den

gängigen Risikostratifizierungsmethoden der Japanischen Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) und des National

Comprehensive Cancer Network (NCCN) der USA überlegen ist, zumindest was die Fälle der Studie angeht.

Als unabhängige Faktoren für Lymphknotenmetastasen im Gesamtkollektiv wurden in der multivariaten Analyse das Geschlecht (weiblich>männlich), die Tumorlokalisierung (linkes>rechtes Colon), der Differenzierungsgrad (G3>G2>G1), die Lymphgefäßinvasion (L1) und die Tiefeninfiltration identifiziert (>2000 µm>1000 µm>1-1000 µm), während die Tumorgöße und das Alter der Patienten keine signifikante Rolle spielten.

Die Zahl der analysierten Fälle ist gewaltig und spiegelt aufgrund der Integration von Daten aus 27 Institution die Realität in Japan wider. 4673 Patienten mit pT1 Karzinomen, diagnostiziert zwischen 2009 und 2016, sind eingeschlossen worden. Davon wurden 1902 primär und 1513 nach Polypektomie sekundär operiert, bei 1258 wurde nur eine Polypektomie durchgeführt. Das Auftreten eines Tumorrezidivs in Lymphknoten wurde bei den nur polypektomierten Patienten in 0,7% beobachtet, Lymphknotenmetastasen bei den primär und sekundär operierten in 10%.

Differenzierungsgrad, Lymphgefäßinvasion und Tumorbudding sind integraler Bestandteil fast aller Risikostratifizierungs-Schemata, ihre Bedeutung für die Vorhersage von Lymphknotenmetastasen ist unstrittig. Sicher hat auch die Invasionstiefe eine Bedeutung für die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastase, ob man sie aber als Einzelkriterium für die Entscheidung zur Operation werden sollte, ist strittig. Nach dem Nomogramm, das von den Autoren vorgestellt wird, hat ein gut differenziertes Karzinom (G1) mit einer Tumorformel von pT1, LO, Buddinggrad 1 und einer Invasionstiefe von >2000 µm eine Lymphknotenmetastasenwahrscheinlichkeit von etwa 2%. Mir persönlich ist der Wert zu gering, um ihn als eigenständigen Risikofaktor einzustufen. Insofern „puffert“ das Nomogramm diesen Einzelfaktor ab, der gemäß JSCCR Hoch-Risiko Kriterium gilt. Dieser Punkt wird von den Autoren auch offen diskutiert und vor der Möglichkeit einer chirurgischen Übertherapie bei alleiniger Betrachtung der Invasionstiefe gewarnt.

Was mir nicht ganz verständlich ist, ist die Tatsache, dass hier nicht eine separate Auswertung der nach Polypektomie sekundär operierten Fälle erfolgt ist. Es wurde alle operierten T1 Karzinome eingeschlossen, also auch die, bei denen eine endoskopische Abtragung gar nicht erst versucht wurde. Letzteres kann unterschiedliche Gründe haben, die auf der einen Seite technischer Natur sind, aber auf der anderen Seite auch mit dem endoskopischen Aspekt eines ulzerierten Tumors zusammenhängen können. In letzterem Fall stand hier bereits die Karzinomdiagnose fest. Dies ist eine andere Situation als der ja nicht seltene Zufallsbefund eines pT1 Karzinoms in einem Polypen, der endoskopisch nicht als Karzinom eingestuft wurde. Immerhin wäre hier ein Vergleich von 1258 nur polypektomierten Fällen, die wahrscheinlich als niedrig-Risiko eingestuft wurden, mit 1513 initial polypektomierten und sekundär operierten (wahrscheinlich hoch-Risiko) Fällen möglich gewesen. Das wäre das echte „real life“ des Ergebnisses der Entscheidung für oder gegen eine chirurgische Resektion nach Polypektomie.

Bei aller Diskussionswürdigkeit der Ergebnisse und der damit implizierten therapeutischen Maßnahmen ist dies eine sehr interessante Arbeit, die auf einem umfangreichen „real life in Japan“ Datensatz beruht. Ob das Nomogramm sich durchsetzen wird, müssen vor allem die Kolleginnen und Kollegen aus der Klinik entscheiden. Die Pathologie kann alle hierfür notwendigen Daten liefern.

Literatur:

Kajiwara Y, et al.: Nomogram as a novel predictive tool for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer treated with endoscopic resection: A nationwide, multicenter study. *Gastrointestinal Endoscopy* (published online 2023)

1 Chang HC, et al.: Risk factors for lymph node metastasis in pT1 and pT2 rectal cancer: a single-institute experience in 943 patients and literature review. *Ann Surg Oncol*. 2012 Aug;19(8):2477-8

2 Crispin A, et al: The DGAV risk calculator: development and validation of statistical models for a web-based instrument predicting complications of colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2017 Oct;32(10):1385-1397