

Original-Titel

Impact of surgery after endoscopically resected high-risk T1 colorectal cancer: results of an emulated target trial.

Autoren

Corre F, Albouys J, Tran V-T, et al. Gastrointest Endosc 2024;99:408-16

Kommentar

Prof. Dr. Hendrik Bläker, Institut für Pathologie, UK-Leipzig, 18.03.2024

Das Vorliegen eines Frühkarzinoms (T1) in einem abgetragenen Darmpolypen ist kein häufiger aber regelmäßiger Befund. Die Prognose dieser Tumoren ist gut, etwa 10% der T1 Karzinome sind jedoch bereits in Lymphknoten metastasiert und in etwa 3% der Fälle kommt es im Verlauf zu Rezidiven und Fernmetastasen.

Bei einem endoskopisch komplett entfernten T1 Karzinom erfolgt durch die Pathologie eine Einteilung in low- und high risk, um das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung einzuschätzen. Die Zahl der Kriterien für diese Einteilung sind in nationalen Leitlinien unterschiedlich. Der kleinste gemeinsame Nenner hinsichtlich eines hohen Risikos (high-risk) ist eine schlechte Differenzierung und/oder der Nachweis eines Lymphspalteneinbruchs (G3 und/oder L1). Bei Vorliegen mindestens eines high-risk Kriteriums wird die Empfehlung zu einer nachfolgenden (sekundären) chirurgisch-onkologischen Resektion ausgesprochen, bei deren Fehlen (low-risk) nicht.

Eine onkologisch-chirurgische Resektion ist eine etablierte Operation, ohne Risiko ist sie aber nicht. Neben einer perioperativen Sterblichkeit von 2-3% besteht ein 10%iges Morbiditätsrisiko mit Beeinträchtigungen der Darmfunktion, die die Lebensqualität der Betroffenen dauerhaft mindern können (2).

Das Problem an dem OP ja/nein Vorgehen anhand mindestens eines positiven Risikokriteriums ist, dass in weit weniger als der Hälfte der sekundär nach endoskopischer Abtragung operierter high-risk Karzinome Lymphknotenmetastasen (LK+) gefunden werden.

Während der 10%ige LK+-Anteil bei primär operierten T1 Karzinomen auf einer soliden Datenbasis fußt, kennen wir den genauen Anteil der LK+ Fälle bei sekundär operierten T1 high-risk Karzinomen nicht. Eine viel zitierte Rate von 40% LK+ bei sekundär operierten Karzinomen beruht auf Fallserien von 5 bzw. 10 Fällen und ist damit nicht aussagefähig. In größeren Kohorten liegt die LK+ Rate bei sekundärer operierten T1 high-risk Karzinomen bei etwa 10%.

Egal ob die LK+-Rate bei sekundär chirurgisch resezierten T1 Karzinomen bei 10% oder 20% liegt bedeutet das, dass man eine Mehrzahl von Betroffenen den o.g. Operations-Risiken aussetzt in der Vorstellung, einer Minderheit mit Lymphknotenmetastasen zu helfen.

Die Ergebnisse der Arbeit von Corre et al. (1) stellen genau diese letztere Vorstellung -den tumorbiologischen Nutzen einer Operation bei Vorliegen von Lymphknotenmetastasen- nun in Frage. In dieser Studie wurde der Verlauf von 197 Patientinnen und Patienten mit vollständig endoskopisch entfernten high-risk T1 Karzinomen mit (N=107) versus ohne (N=90) nachfolgende Operation über

einen Zeitraum von 4 Jahren verglichen. Dabei zeigen sich hinsichtlich tumorfreien Überlebens in beiden Gruppen keine relevanten Unterschiede. In beiden Gruppen kommt es im Verlauf jeweils viermal zu einer Fernmetastase, in deren Folge jeweils zwei der Betroffenen in beiden Gruppen versterben. Nur in der Gruppe der nicht Operierten kam es in zwei Fällen zu einem lokalen Rezidiv, das sekundär chirurgisch entfernt wurde. Die Betroffenen sind nicht an dem Tumorleiden verstorben.

Diese Daten deuten an, dass bei einer kompletten, endoskopischen Resektion eines T1 high-risk Karzinoms eine nachfolgende chirurgisch-onkologische Resektion keinen zusätzlichen Nutzen bringt. Sie schlagen damit in die gleiche Kerbe wie eine im Jahr 2019 publizierte Studie anderer Autoren, die zu ganz ähnlichen Ergebnissen kommt (3).

Wichtig bei der Diskussion der Daten ist die Tatsache, dass die Schlussfolgerungen aus den Studien nur für komplett (R0) endoskopisch entfernte T1 Karzinome gelten. Bei einer inkompletten Resektion (R1) ist Tumorgewebe im Körper verblieben. Nach einer folgenden chirurgischen Resektion solcher Fälle sieht man häufig Reste des Tumors, die manchmal tiefer in die Darmwand eingedrungen sind und damit T2/3 Karzinomen entsprechen. Dies erklärt die Diskrepanz der Ergebnisse der aktuellen Studie zu den Daten einer japanischen Untersuchung zum gleichen Thema, deren Ergebnisse als Votum für die onkologisch-chirurgische Resektion nach Polypektomie gewertet wurden (Yoshii et al 2014). Diese Studie bezieht inkomplett resezierte (R1) T1 Karzinome ein. Diese machen in der Studie 50% aller Rezidive (lokal oder Fernmetastase) bei nicht onkologisch resezierten Patienten aus. Zieht man die R1 Fälle ab, so sind die Daten von Yoshii et al. (4) durchaus vergleichbar mit denen der aktuell vorgestellten Studie.

Man kann das oben geschriebene als Hypothesen so zusammenfassen:

1. Eine chirurgisch onkologische Resektion nach endoskopischer R1 Resektion eines T1 high-risk Karzinoms hat einen tumorbiologischen Nutzen.
2. Eine chirurgisch onkologische Resektion nach endoskopischer R0 Resektion eines T1 high-risk Karzinoms hat nur einen minimalen oder keinen tumorbiologischen Nutzen.

Wie lässt sich die zweite Hypothese begründen?

Das Überleben eines kolorektalen Karzinoms ist in erster Linie von dem Auftreten von Fern-Metastasen abhängig, an lokalen Lymphknotenmetastasen stirbt man in der Regel nicht.

Lymphknoten- und Fernmetastasierung sind zwei unterschiedliche Vorgänge. Im ersteren Fall treffen Tumorzellen entweder auf das dem Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebe (MALT) über Lymphgefäße nachgeschaltete lokale Immunsystem des Darms, im zweiten Fall über Blutgefäße auf das systemische Immunsystem.

Wenn ein Tumor die Fähigkeit besitzt, in andere Organe über den Blutweg zu metastasieren, kann man die Metastase durch eine Resektion des Darms nicht verhindern, da die Tumorzellen bereits vor der Operation über den Blutfluss abtransportiert sind. Das zeigen die Daten von Corre et al.: Fernmetastasen treten im Verlauf in beiden Gruppen gleich häufig auf.

Eine Operation schützt sehr wohl aber vor einem Lokalrezidiv, das in der Studie von Corre et al. nur bei nicht sekundär Operierten beobachtet wurde.

Die Studie hat einige Schwächen, die auch von den Autoren in der Diskussion aufgegriffen wurden. So ist die Zahl „negativer“ Ereignisse in beiden Kohorten so gering, dass die statistische Aussagekraft eingeschränkt ist. Auch sind beide verglichenen Gruppen nicht identisch zusammengesetzt. In der Gruppe der nicht-operierten Patienten sind mehr Betroffene mit hohem Operationsrisiko. Diese Patienten sterben häufig frühzeitig an anderen Krankheiten und man weiß daher nicht, ob das Karzinom als Metastase oder Lokalrezidiv wiedergekehrt wäre.

Das Gute an dieser Publikation ist, dass sie einen Aspekt in die Diskussion zum Umgang mit endoskopisch resezierten pT1-Karzinomen einbringt, der zu neuem Denken anregt. Für mich und sicher viele andere stand immer der potentielle Schaden, den eine chirurgisch-onkologische Übertherapie der Betroffenen ohne Lymphknotenmetastasen in sich birgt, im Vordergrund. An dem tumorbiologischen Nutzen der Operation habe ich nicht gezweifelt.

Genau das muss man aber diskutieren, wenn sich die Daten der Studie von Corre et al. belegen lassen. Bisher reichen sie nicht als Beleg, es sind noch zu viele Fragen offen.

1 Corre F, et al: Impact of surgery after endoscopically resected high-risk T1 colorectal cancer: results of an emulated target trial. *Gastrointest Endosc* 2024;99:408-16

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

3 Lopez A, et al.: Outcomes following polypectomy for malignant colorectal polyps are similar to those following surgery in the general population. *Gut* . 2019 Jan;68(1):111-117.

4 Yoshii S, et al.: Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb;12(2):292-302.