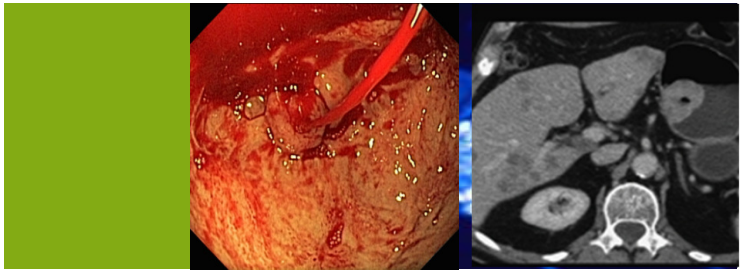
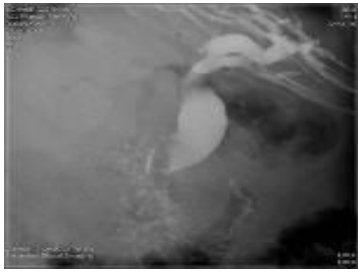
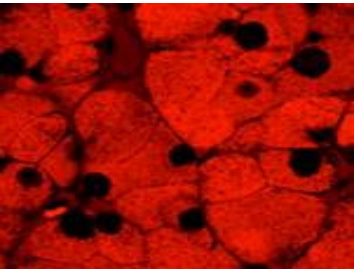
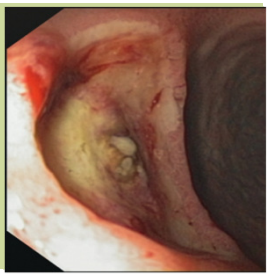
MUNICH MASTERCLASS OF GASTROENTEROLOGY

Therapie des lokalisierten kolorektalen Karzinom

J SCHIRRA

- pro Endoskopie -

Der **Falk Foundation e.V.** unterstützt das Referat, ist jedoch nicht für dessen Inhalt verantwortlich.

Inhalt des Referats obliegt der wissenschaftlichen Freiheit des Referenten.

Offenlegung von Interessenskonflikten

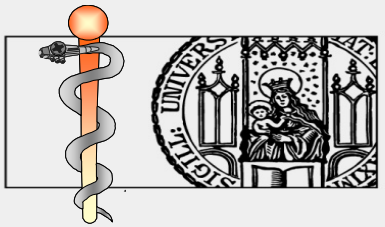
- Referent: Prof. Dr. Jörg Schirra

- Ich habe folgende Verbindungen zu Unternehmen offenzulegen:
  - Beratendes Gremium/Komitee: -
  - Förderung (Subvention/Honorar)
  - Forschung/klinische Studien: PCI Biotech, Norwegen
  - Referent/Beratungstätigkeit: Falk Foundation e.V.
  - andere: -
  - derzeitig/ehemals angestellt bei: -

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Endoskopische Resektion von CRC

Maligner Polyp

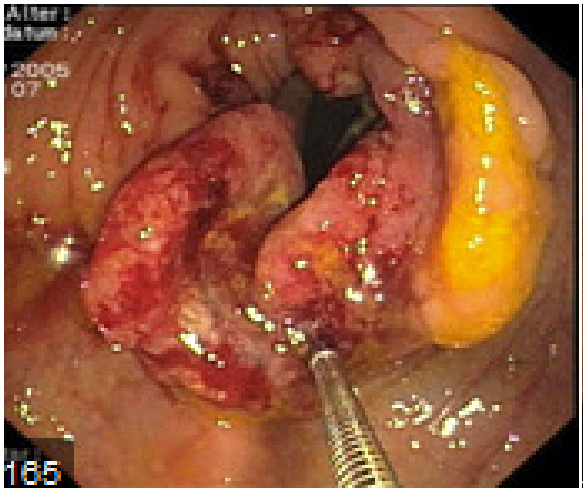
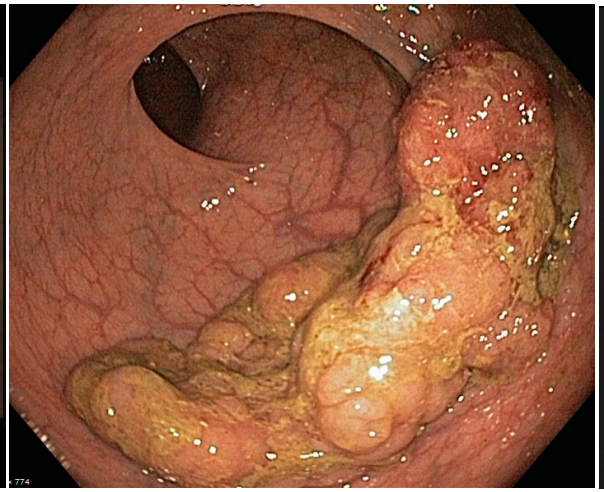
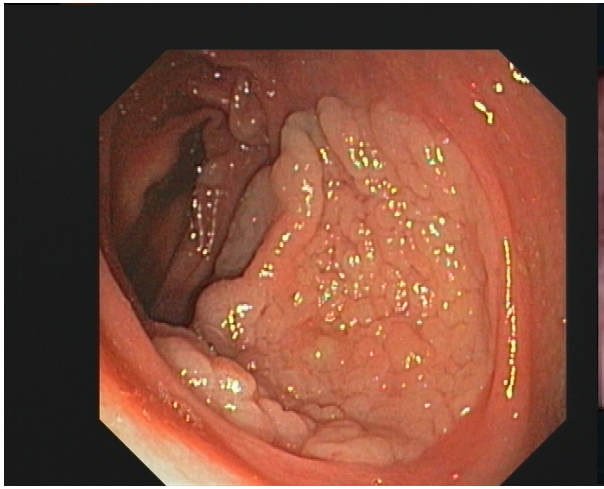
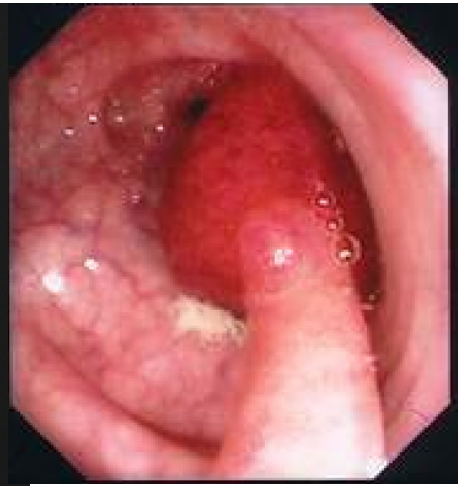
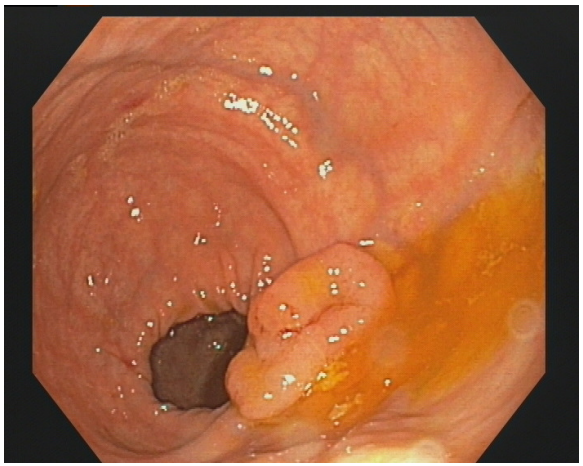
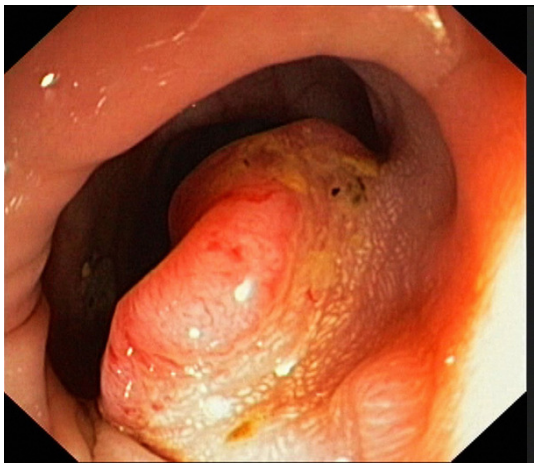
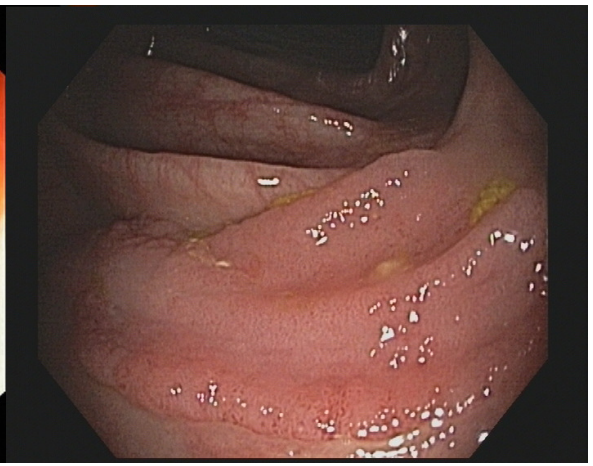
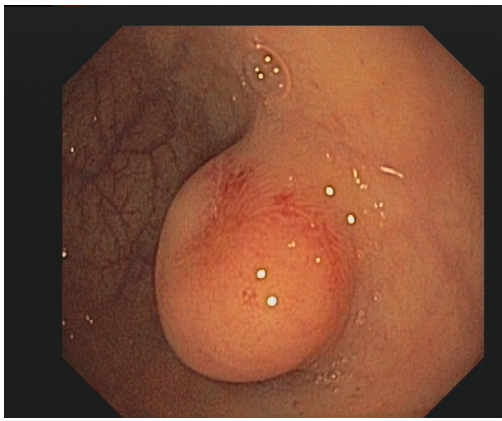


- In der Regel erfolgt die Endoskopische Karzinomresektion im Rahmen einer Polypektomie, **ohne** dass vorher die Krebsdiagnose bekannt ist: 0.2 - 8%
- Die endoskopische Polypektomie ist immer auch eine **diagnostische** Polypektomie
- Die **endoskopische Beurteilung vor Abtragung** erlaubt oft eine Einschätzung der **Karzinomwahrscheinlichkeit** und beeinflusst die **Resektionsmethode**
- **Karzinomwahrscheinlichkeit** fortgeschrittener Polypen: 3% - >15%
- endoskopisch-kurativ können nur **T1-Karzinome** behandelt werden
- ob eine endoskopische Resektion kurativ war, entscheidet die **Histologie des Resektats**

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Endoskopische Resektion von CRC

Endoskopische Beurteilung vor Abtragung

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

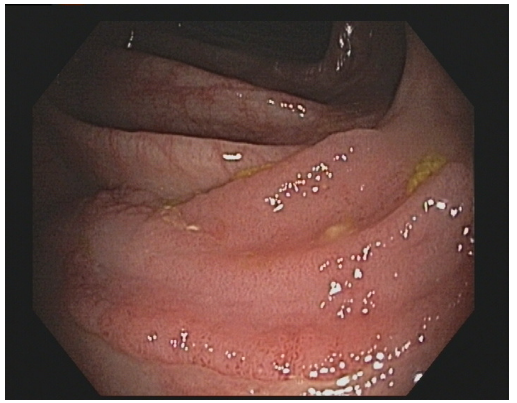
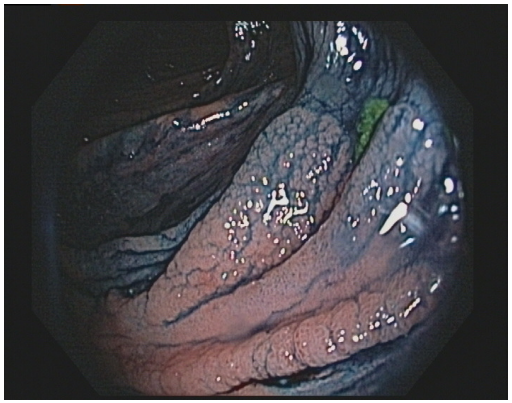
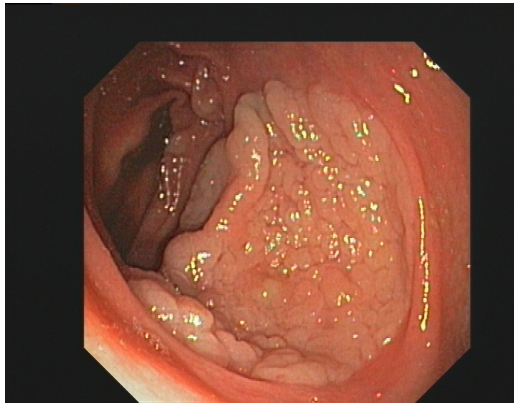
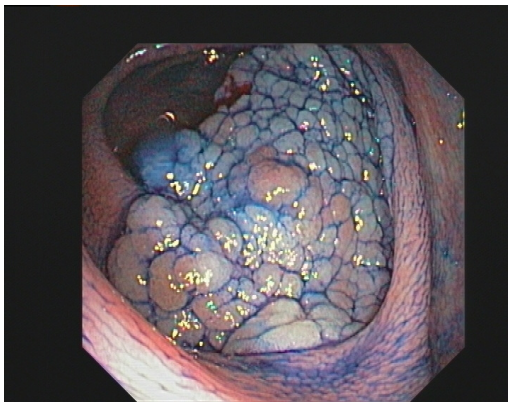
Endoskopische Resektion von CRC

Endoskopische Beurteilung vor Abtragung

Karzinomwahrscheinlichkeit fortgeschrittener Polypen: 3% - >15%

- Größe: > 3 cm
- zentral eingesunken (Paris O-IIc)
- ulzeriert (Paris O-III)
- Lateral spreading tumors
- Villöse Adenome
- Nice Typ 3
- negatives lifting-Zeichen
- Colitis-assoziierte Dysplasie
- Neuroendokriner Tumor (Rektum)

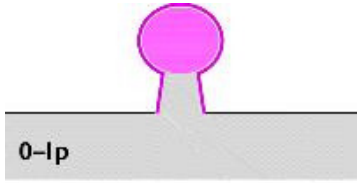
Chromoendoskopie hilft !

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Endoskopische Beurteilung vor Abtragung

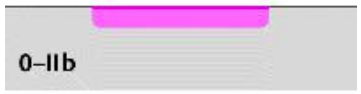
Paris-Klassifikation



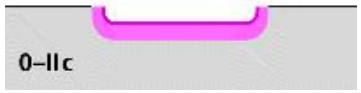
polypoid, gestielt

polypoid (> 2.5 mm), sessil

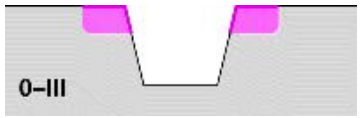
nicht-polypoid (< 2.5 mm), oberflächlich, erhaben



nicht-polypoid, oberflächlich, flach

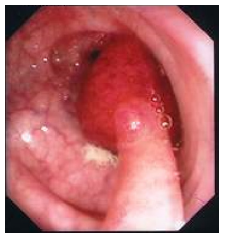


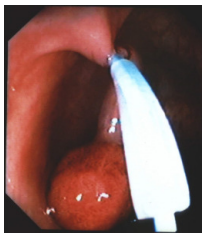
nicht-polypoid, oberflächlich, eingesunken

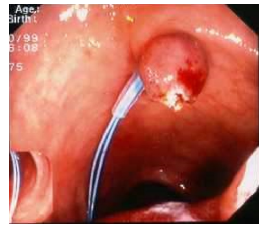


nicht-polypoid, exkaviert, ulzeriert

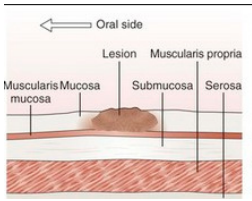
Schlingenpolypektomie

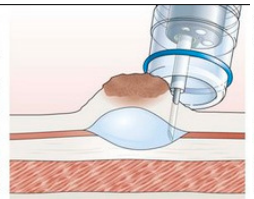


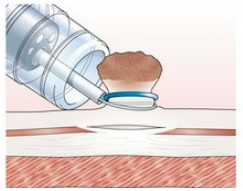


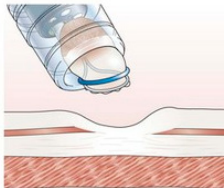


EMR - **E**ndoskopische **M**ukosa**R**esektion









Unterspritzen der Submukosa

Schlingenabtragung

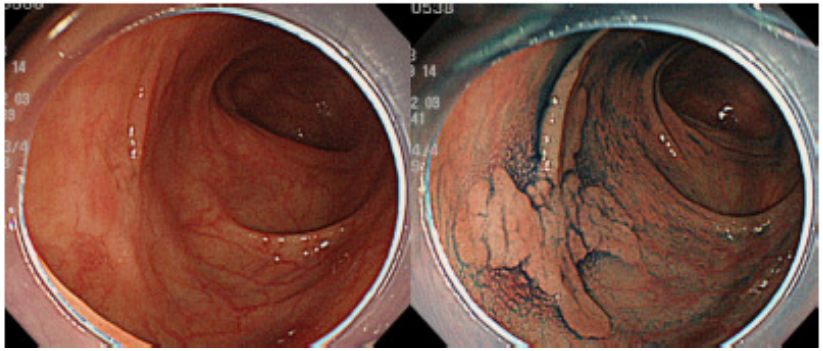
keine endoskopische Resektion

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

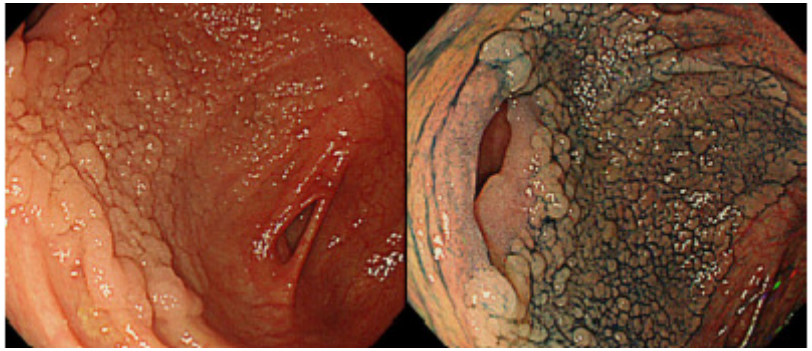
Endoskopische Beurteilung vor Abtragung

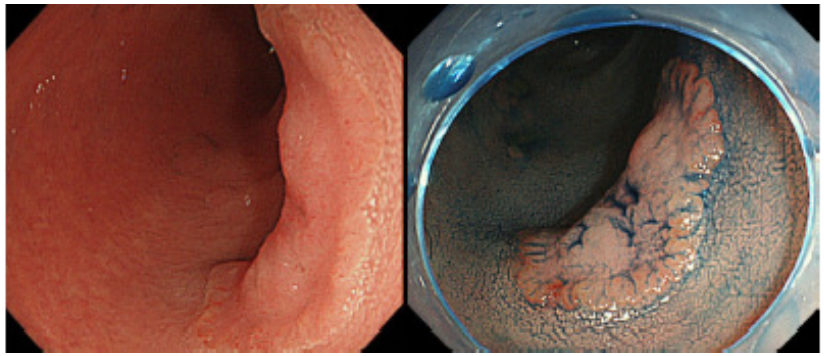
Lateral spreading tumors (LST)

LST-NG, flat
häufig CA

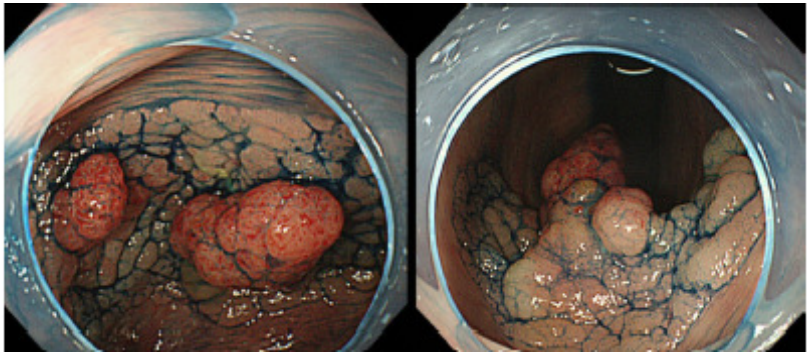


LST-G, homogenous
meist nur Adenom





LST-NG, pseudo-depressed
häufig CA



LST-G, inhomogenous
häufig CA in Noduli

N.Yahagi, ESD Workshop Salzburg, Syllabus

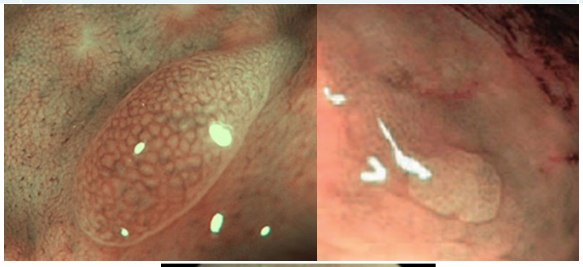
LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

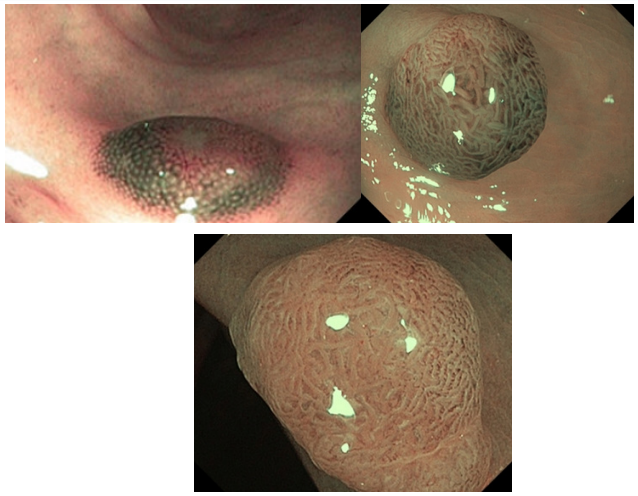
Endoskopische Beurteilung vor Abtragung

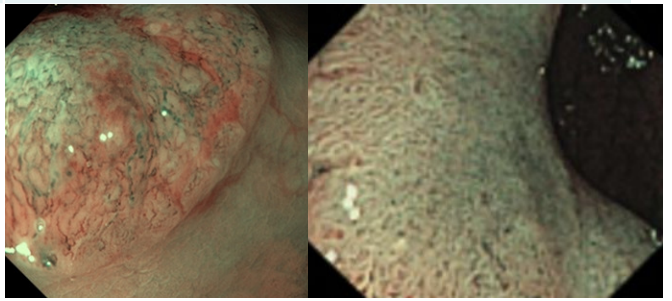
NICE-Klassifikation

NICE: **N**BI-**I**nternational-**C**olorectal-**E**ndoscopic - Klassifikation

	Typ 1 - hyperplastisch	Typ 2 - Adenom	Typ 3 - Malignom (SM)
Farbe	gleich oder heller als Umgebung	dunkler/bräunlicher als Umgebung	dunkler/bräunlicher als Umgebung, hellere Flecken
Gefässe	keine, spärlich	braun, regelmäßig, um weiße Strukturen	tw. unterbrochen, fehlend
Oberfläche	kleine dunkle oder weisse „dots“, regelmäßig	oval, tubulär, gyrös	amorph oder fehlend







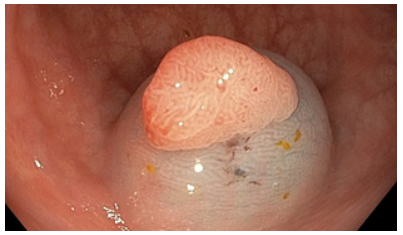
Hewett et al., Gastroenterology 2012;143:599-607

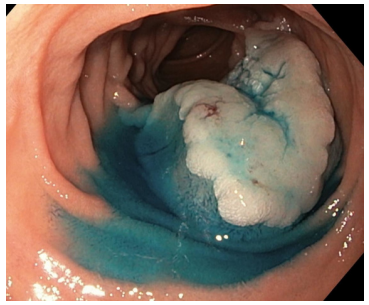
www.endoscopy-campus.com

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Endoskopische Beurteilung vor Abtragung

lifting sign bei T1-Karzinomen





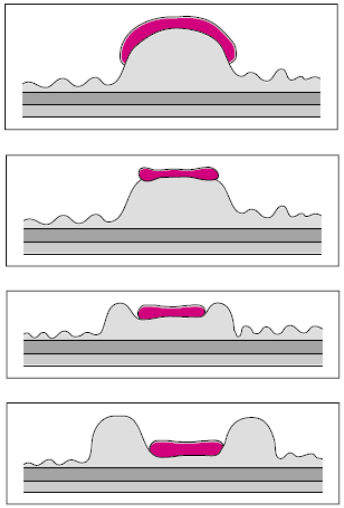
www.endothek.at

Verhältnis zwischen Tumor-Lifting,

Invasionstiefe und Rezidiv(risiko) nach EMR

Kato et al., Endoscopy 2001;33:568-573

	m	sm1a, sm1b	sm1c, sm2	sm3, mp	Total	Rezidiv-risiko
Completely lifted/soft	42 (19)	2	0	0	44	0% (0/44)
Completely lifted/hard	30 (11)	2	5	0	37	13.5% (5/37)
Incompletely lifted	0	3	6	3	15	60% (9/15)
non-lifting	0	0	0	8	8	100% (8/8)

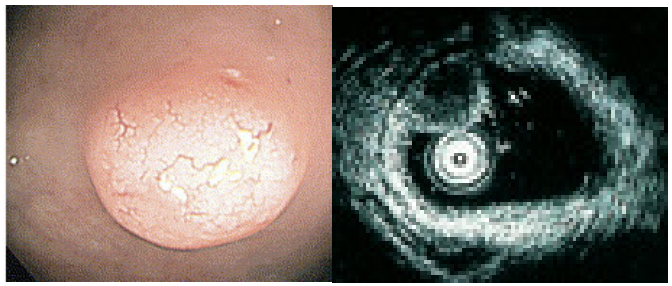


LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Endoskopische Beurteilung vor Abtragung

NET Rektum

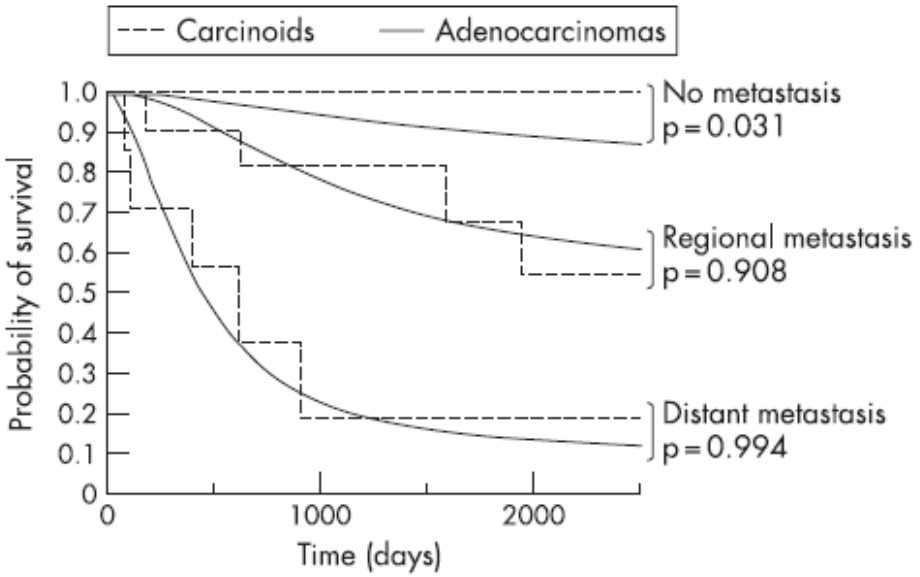
Problem: fast immer **Submukosa**-Tumoren



Risiko Lymphknotenmetastasen

NET bis 5mm	3.7%
NET bis 10mm	9.7%
NET bis 10mm ohne lymphovaskuläre Invasion (LVI)	**0%**
NET >10mm **oder** LVI	16%
NET >10mm **und** LVI	76%

Konishi et al., Gut 2007;56:863-868



90057 kolorektale Tumore

- ➔ 247 NET mit OP
- ➔ 76579 AdenoCA

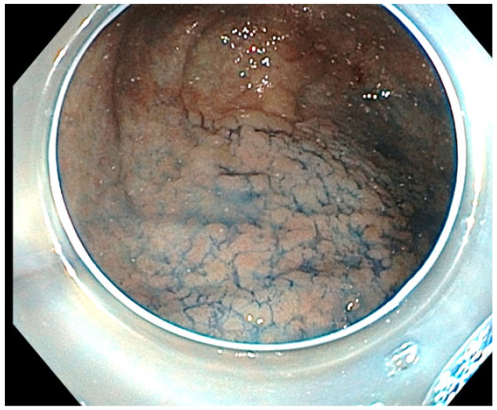
} submukös oder tiefer

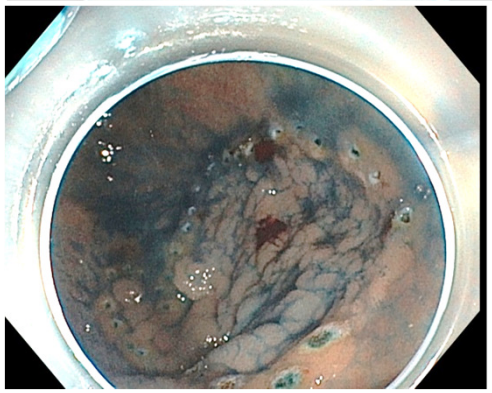
- ➔ verhalten sich wie Adenokarzinome
- ➔ immer Submukosa
- ➔ früh LK-Metatasen
- ➔ ER bis 10 mm
- ➔ Resektionsmethode?

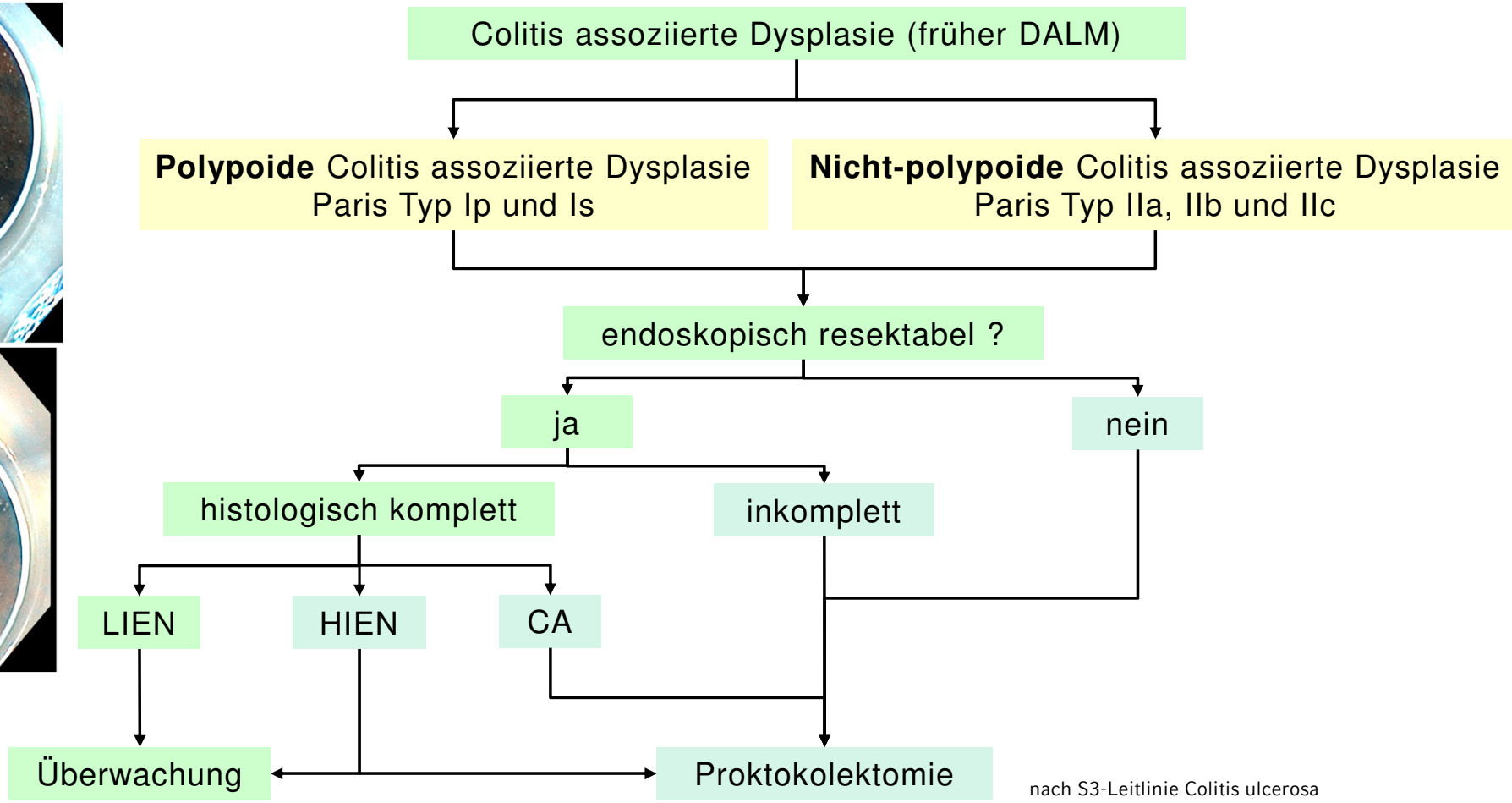
LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Endoskopische Beurteilung vor Abtragung

Colitis assoziierte Dysplasie







nach S3-Leitlinie Colitis ulcerosa
Kucharzik et al., Z Gastroenterol 2018; 56: 1087–1169

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

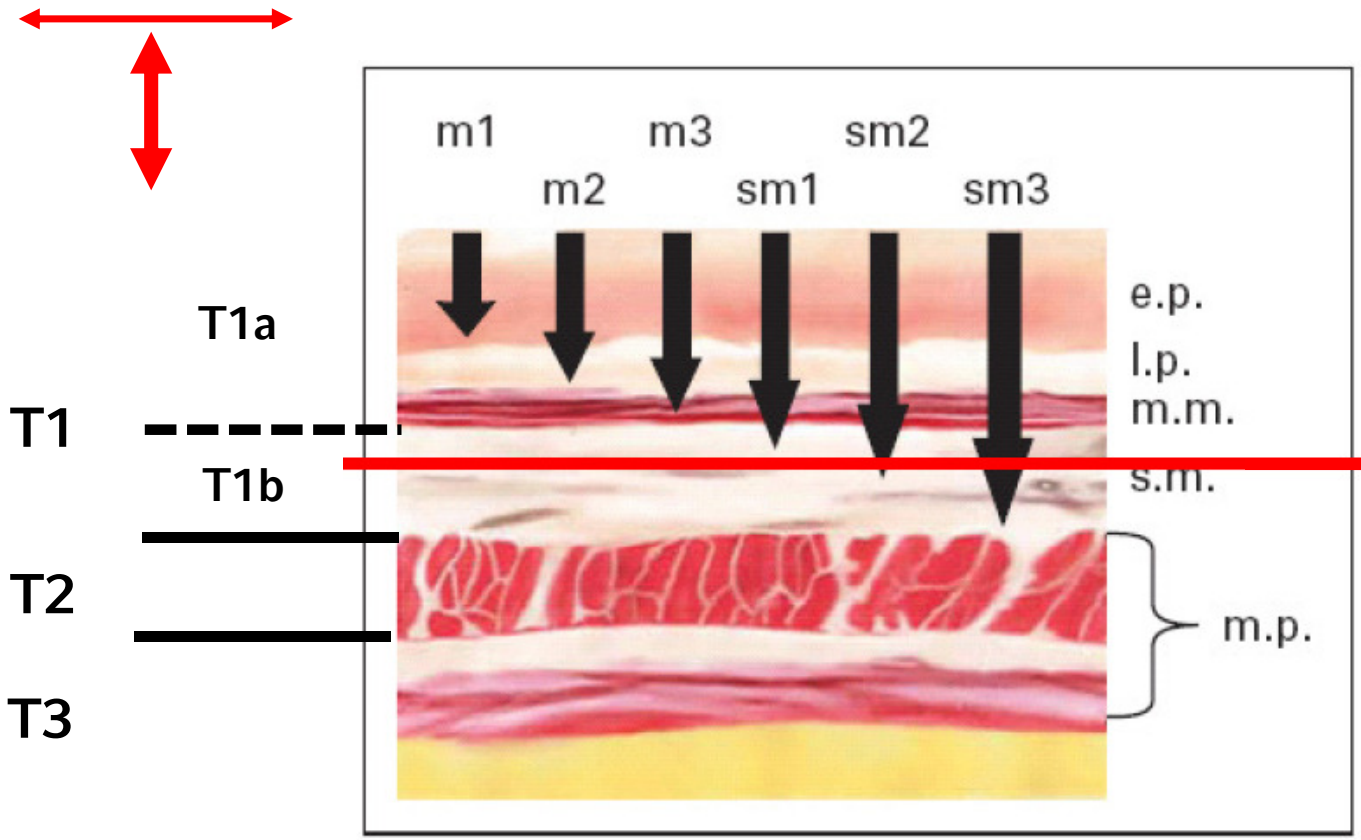
Endoskopische Resektion von CRC

Kriterien kurative Resektion

R0-Resektion

horizontal

vertikal



Polypektomie

?

onkologische Resektion

Lymphknotenmetastasen – (0-3%)

1000 µm

Lymphknotenmetastasen + (≥ 20%)

Soetikno et al., J Clin Oncol 2005;23:4475

Kriterien kurative Resektion

Die Endoskopische R0-Resektion ist kurativ bei low risk T1-Karzinomen

	Low risk	High risk
Differenzierung	G1/G2	G3/G4
Gefäßinfiltration	L0/V0	L+/V+
Submukosainfiltration	Sm1/Sm2 (≤ 1000 µm)	Sm3 (> 1000 µm)
Tumor budding	Grad 1 (bis 4 buddings)	Grad 2/ Grad 3
N+	1-2%	>17%

- unabhängige Risikofaktoren
  - ➡ 1 Faktor: N+ 21%
  - ➡ 2 oder 3 Faktoren: N+ 36%

Ueno et al., Gastroenterology 2004;127:385-394

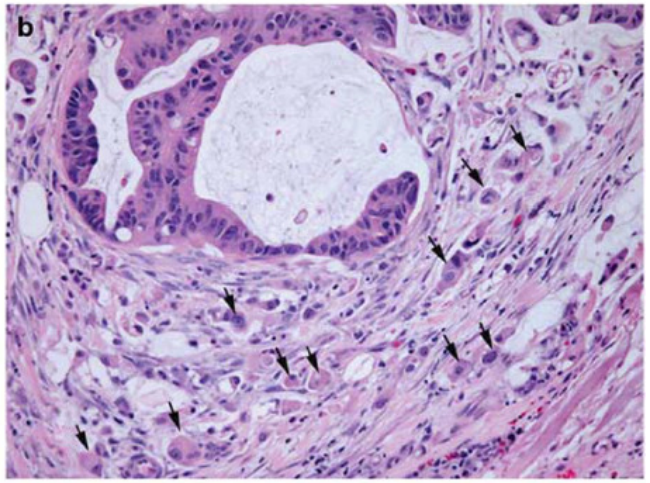
Exkurs „Tumor budding“

Maligner Polyp
„Tumor budding“

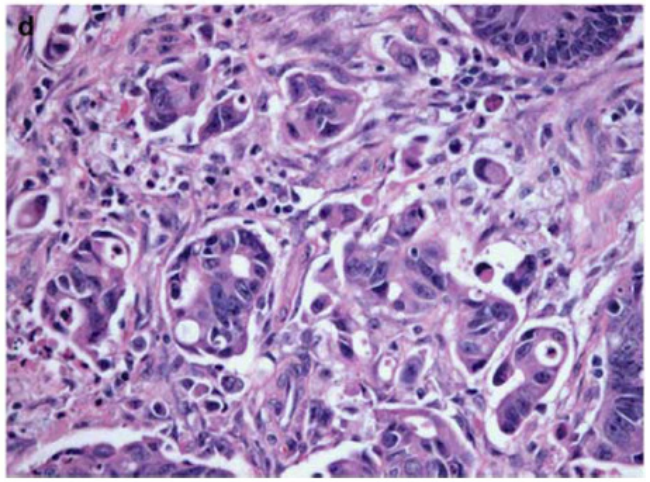
- histologischer Nachweis von Tumorzell-Cluster (≤ 5 Zellen) oder isolierter Tumorzellen an der Invasionsfront
- Invasionsfront 200x Vergrößerung
- Grad 1: 0-4 Buddings oder Tumorzell-Cluster
- Grad 2: 5-9 Buddings oder Tumorzell-Cluster
- Grad 3: >9 Buddings oder Tumorzell-Cluster

} N+

Mitrovic et al., Mod Pathol 2012;25:1315-1325



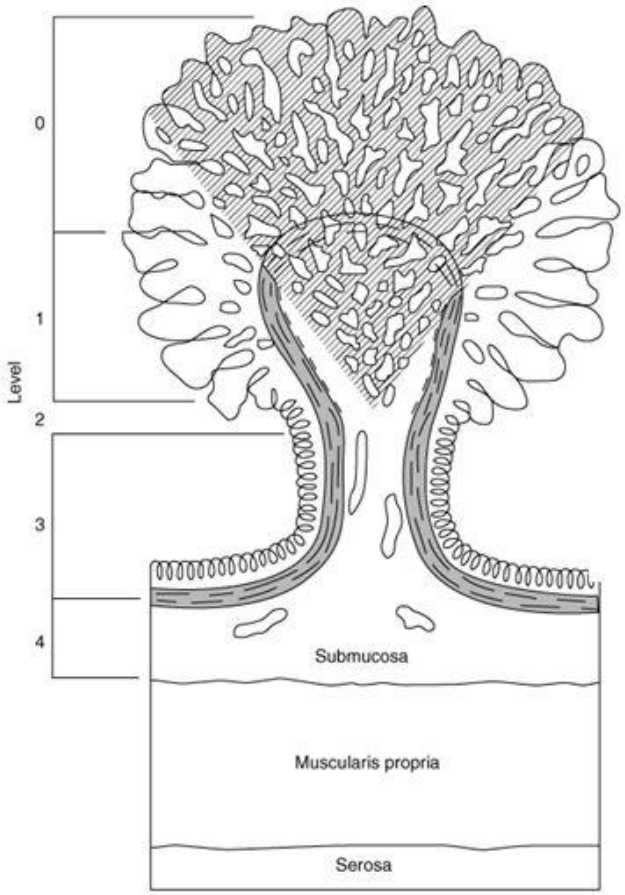
x 200



x 400

Sonderfall CA im gestielten Polyp

Invasionstiefe des Karzinoms bei polypoider Läsion



Haggitt level	Infiltration der Submukosa	LK-Metastasen
0	kein	0 %
1	im Kopfbereich	0 %
2	im Halsbereich	0 %
3	bis in den Stiel	0 %
4	tiefer als Stiel	8 %

Haggitt et al. Gastroenterology 1985;328

- Haggitt-Klassifikation: schwierig in der Praxis

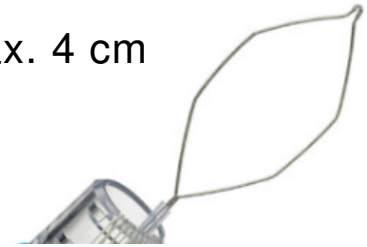
➡ **mit Ausnahme einer fortgeschrittenen Stielinfiltration (> 3000 µm) wird ein T1-Karzinom im gestielten Polypen als sm1 klassifiziert**

S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 2.0 November 2017

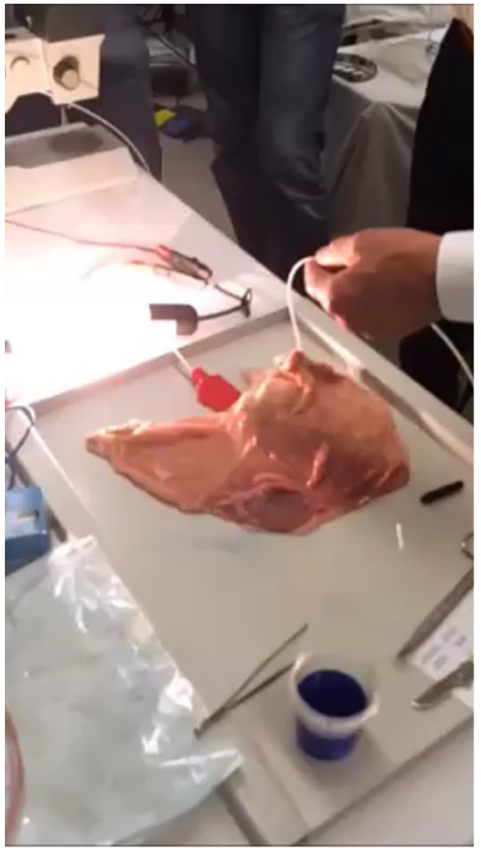
Endoskopische Resektion von CRC

Limitation der EMR

- HF-Strom zum Anschneiden mind. 0.5 A/cm
- HF-Geräte liefern max. 1.5-2 A, ausreichend für max. 4 cm Schlingenlänge



- ➡ Polyp 1.5 cm Durchmesser: 4.7 cm Schlinge
- ➡ Polyp 2 cm Durchmesser: 6.2 cm Schlinge
- ➡ Endo-Assistenz zieht Schlinge zu bis Widerstand, um Durchmesser der Läsion zu verkleinern
- ➡ **Polypen > 2 cm können physikalisch mit normalen Schlingen nicht en-bloc reseziert werden**
- ➡ **Piece meal-Resektion**



➡ Polypektomie_Schlinge normal_200 W_ex vivo.mp4 (39 sec)

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Endoskopische Resektion von CRC

Limitation der EMR

Autor	n	Polypen-grösse	Piece-meal Resektion	Rezidiv
Soehendra 1996	179	> 3cm	129	15%
Kanamori 1996	33	4 cm (3,0-8,5)	25	0
Ishi H 2000	56	> 2cm	42	17%
Tanaka 2001	120	> 2cm	81	7,4%
Conio 2004	139	2-3cm	k.A.	21,9%

S3-Leitlinie (2017)

- Adenome ➡ Kontrolle 2-6 Monate
- CA in Polyp ➡ „eine Entfernung in piecemeal-Technik scheint ausreichend“

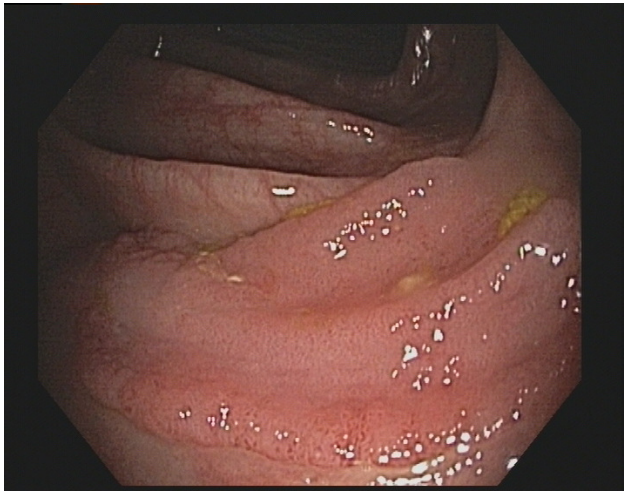
➡ Beurteilung R-seitlich: endoskopisch R0; R-basal: histologisch R0

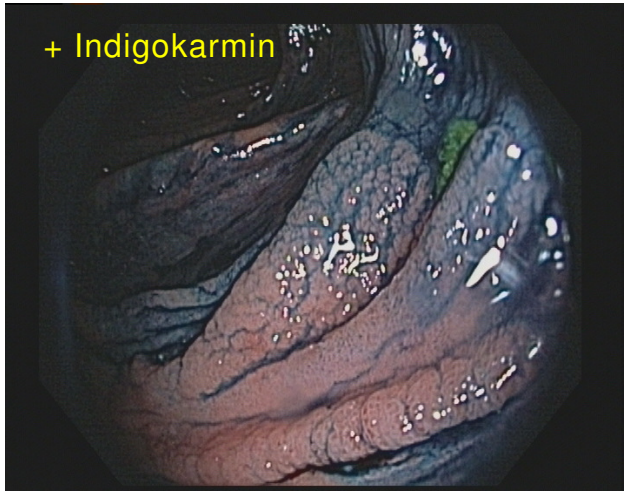
aus H. Messmann, Augsburg, Endoskopie des Internisten

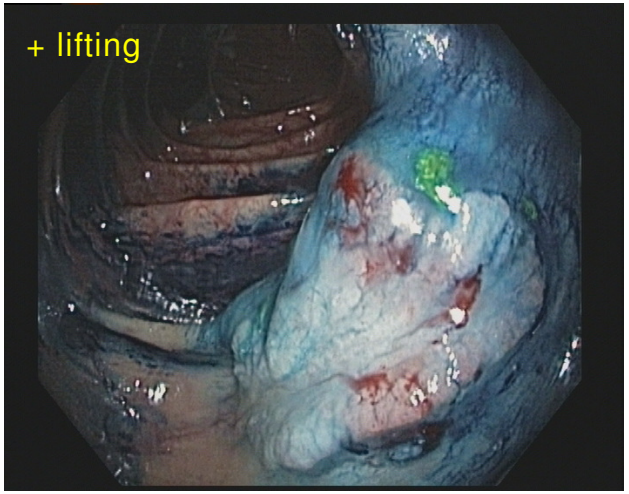
LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

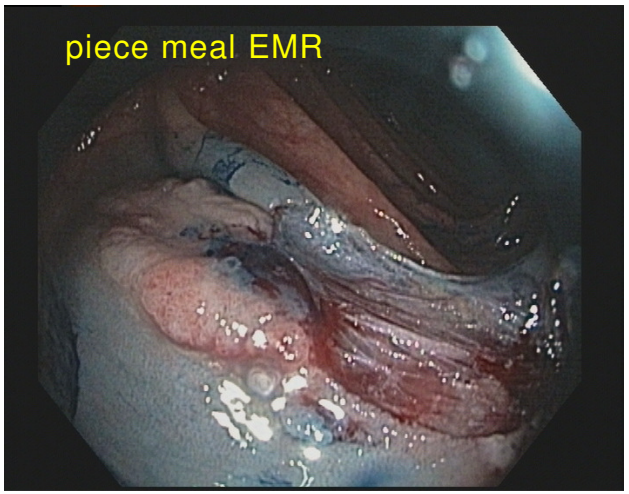
Piecemeal-EMR

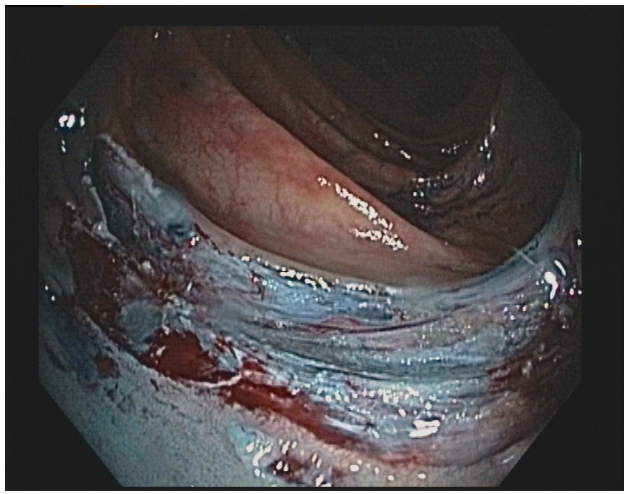
LST, non-granular, depressed type

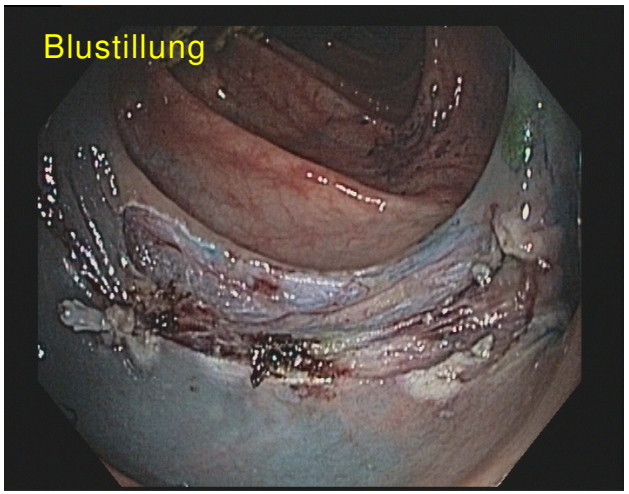








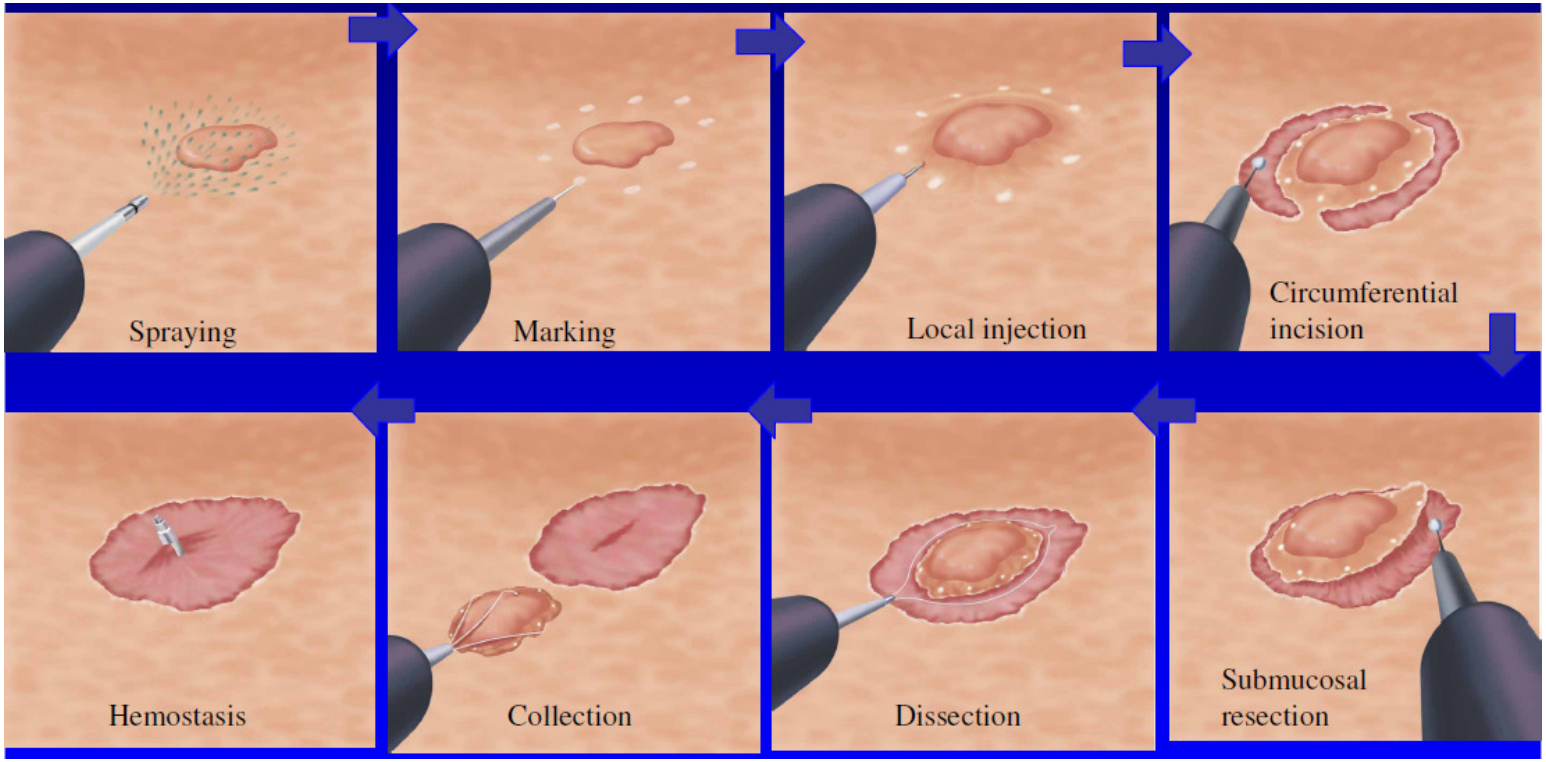




LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Endoskopische Resektion von CRC

Endoskopische Submukosadissektion (ESD)

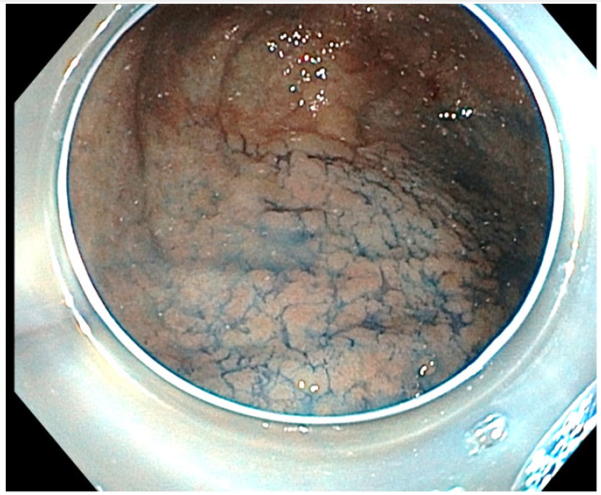


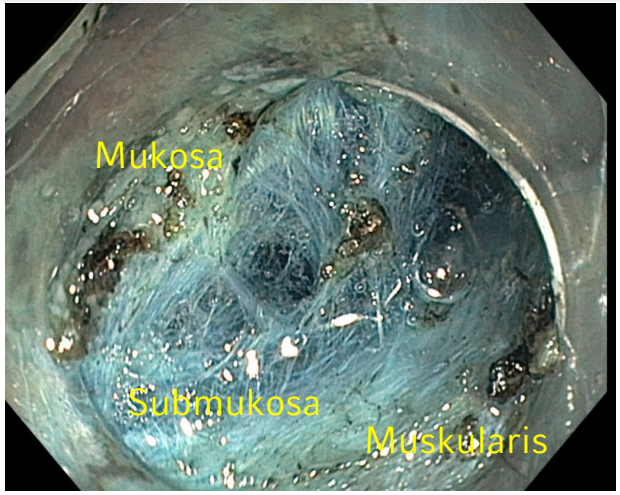
aus H. Messmann, Augsburg, Endoskopie des Internisten

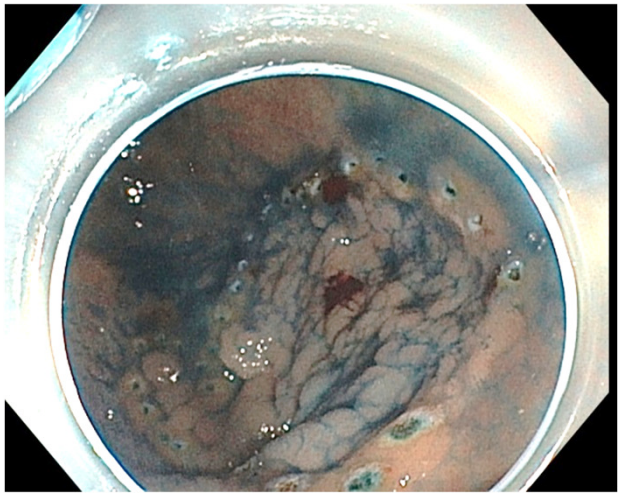
- en-bloc-Resektion in der Submukosa von Läsionen beliebiger Größe
- empfohlen bei resezierbaren Läsionen mit hoher Wahrscheinlichkeit für CA

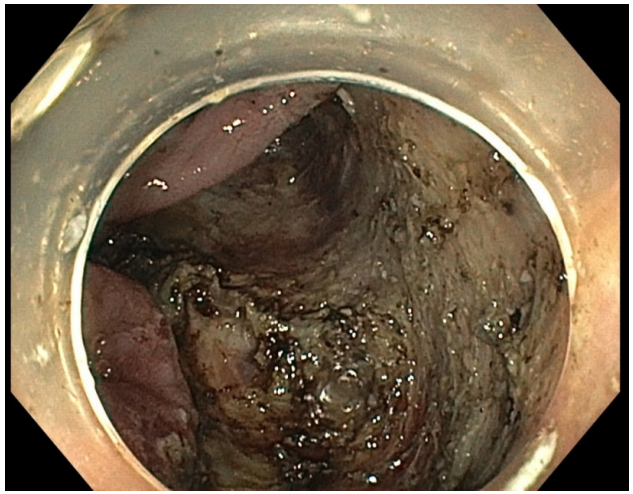
LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

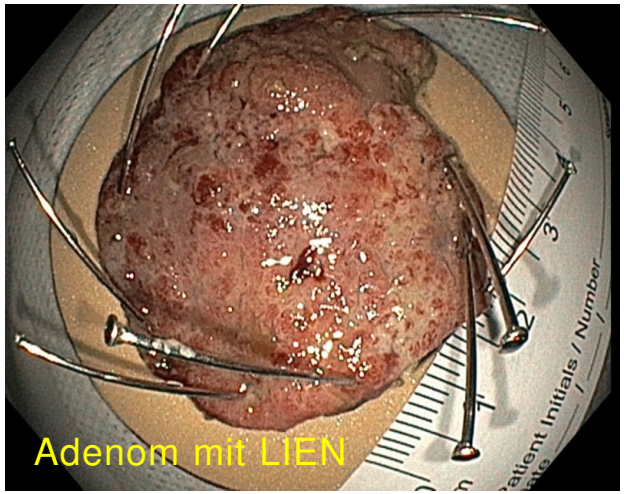
ESD
Colitis-assoziierte Dysplasie im Coecum
LST, granular, homogenous







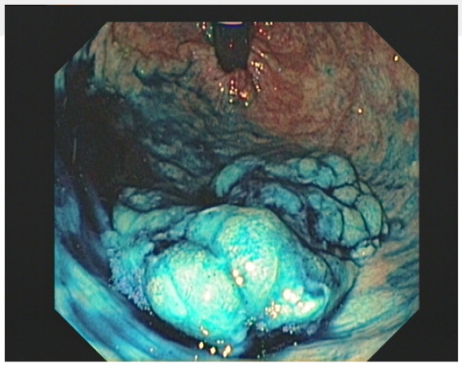
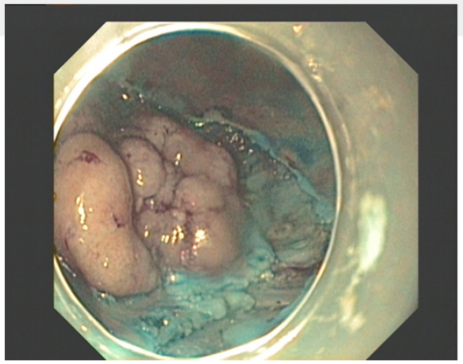
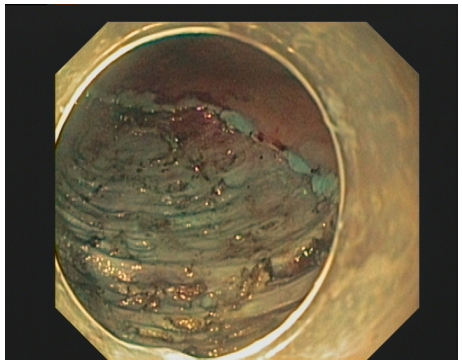
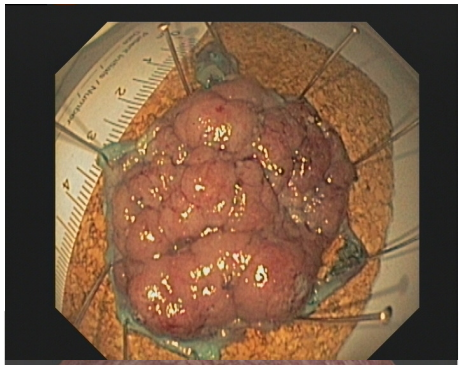
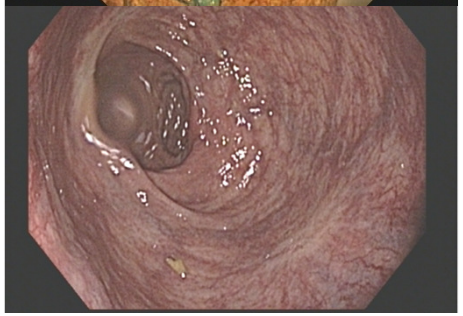




LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

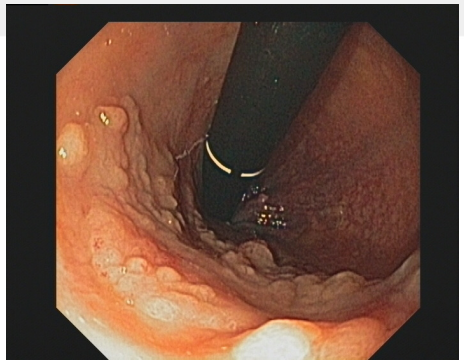
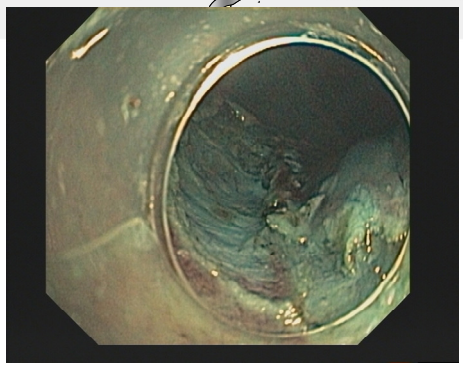
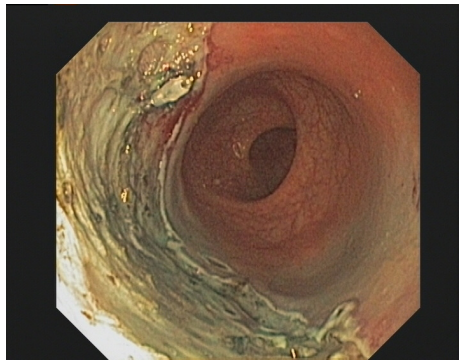
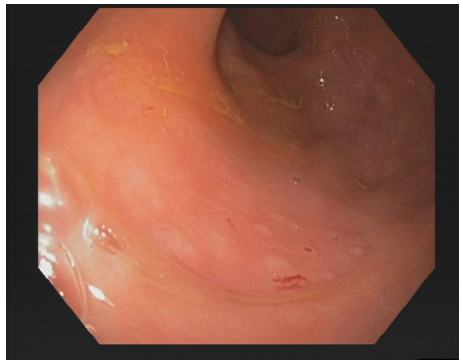
ESD

Rektumpolypen

Rektum-Adenom,
Paris O-Is

½ Jahr später

Rektum-Adenom,
Paris O-IIa IIb

1 Jahr später

zwar ESD, aber kontrolliert werden sie meist doch ☺

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Endoskopische Resektion von fortgeschrittenen Kolonpolypen
ESD versus EMR

Metaanalyse: 8 Studien mit 2299 Läsionen

Fujiya et al., Gastrointest Endosc 2015;81:583-595

	ESD	EMR	OR	95% CI
Tumorgröße	33 mm	26 mm	7,4	[6,4-8,3]
Dauer	86 min	29 min	58	[36-80]
en bloc-Resektion	92%	47%	6,8	[3,3-14,2]
Histologisch R0	80%	42%	4,3	[3,8-6,6]
Rezidiv	0,9%	12,2%	0,08	[0,04-0,17]
sekundäre OP*	9,9%	5,8%	2,2	[1,2-4,0]
Adverse events				
Nachblutung	2,0%	3,5%	0,85	[0,45-1,60]
Perforation	5,7%	1,4%	4,96	[2,79-8,85]

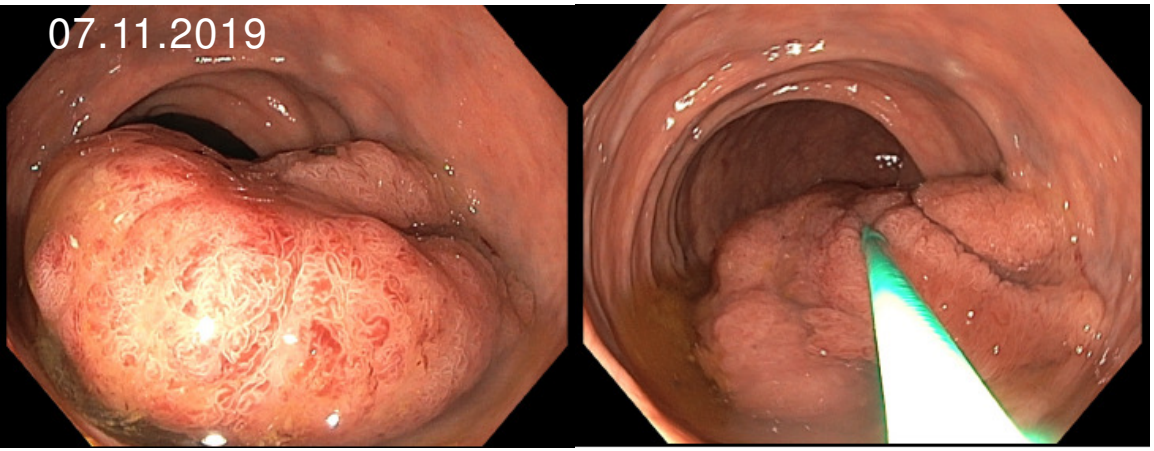
* meist (>80%) wg. SM-Infiltration

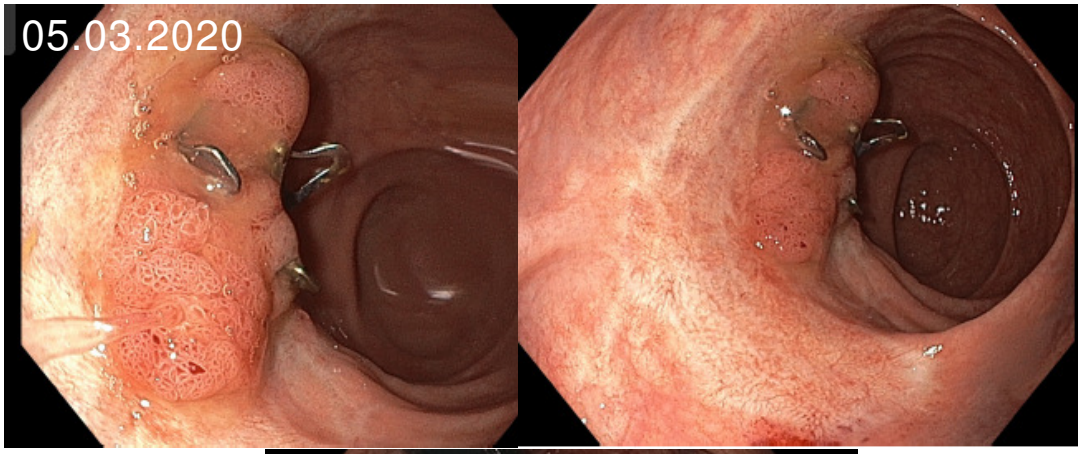
➡ **Die ESD von Kolonläsionen ist effektiver (Größe, en bloc-Resektion, R0-Rate, Rezidive), dauert aber länger bei höherer Perforationsrate**

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Endoskopische Resektion im Kolon

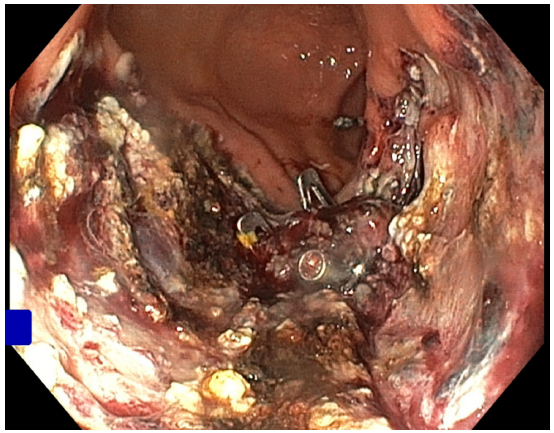
Fall: Rezidiv nach piecemeal-Resektion



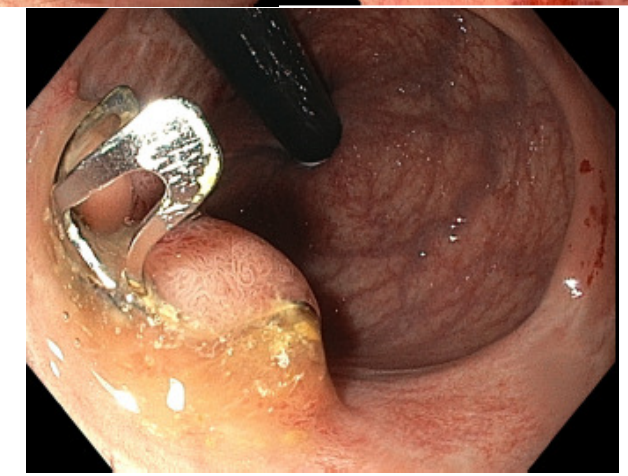


„Schlachtfeld“ nach piecemeal-Resektion

OTSC bei art. Blutung



Histologie: villöses Adenom mit LIEN und HIEN, kein CA



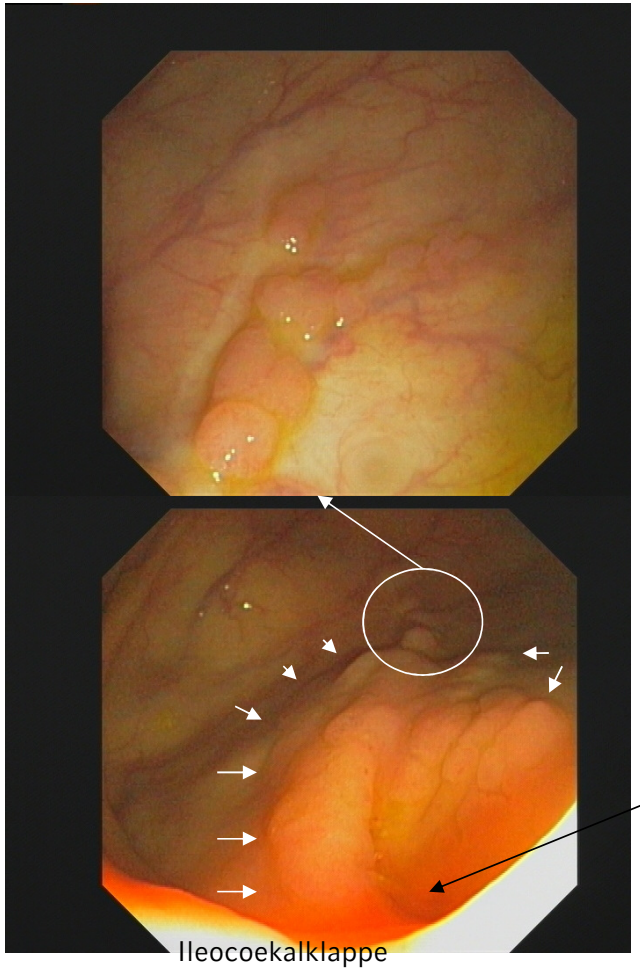
Rezidivadenom im Bereich OTS-Clip

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

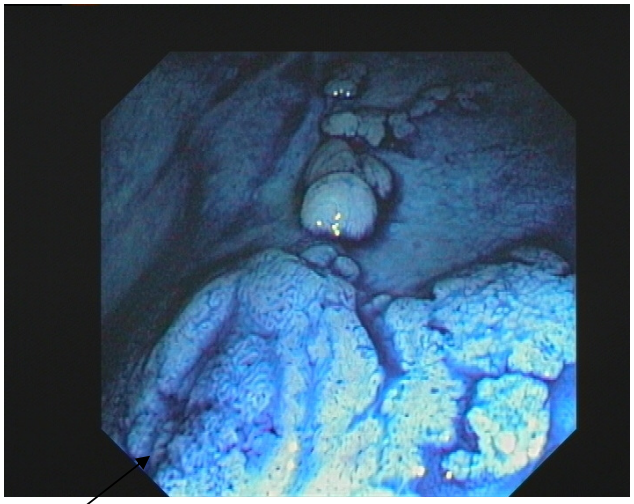
Endoskopische Resektion im Kolon

Fall: Perforation bei ESD im Coecum

49jähriger Patient mit ca. 3x3cm Adenom im Coecum
Z.n. LTx, hohes OP-Risiko



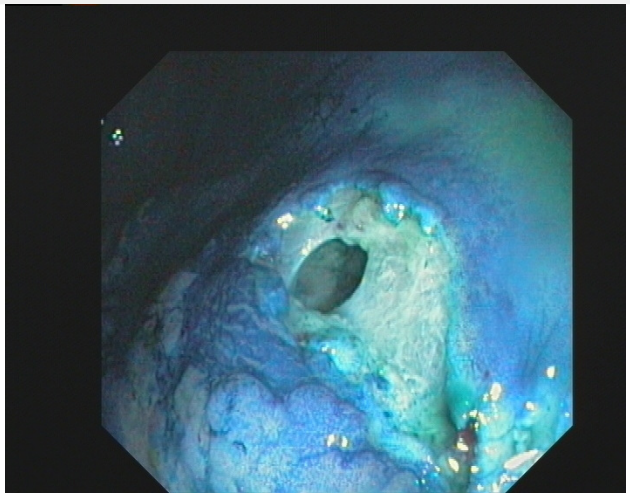
Indigokarmin →

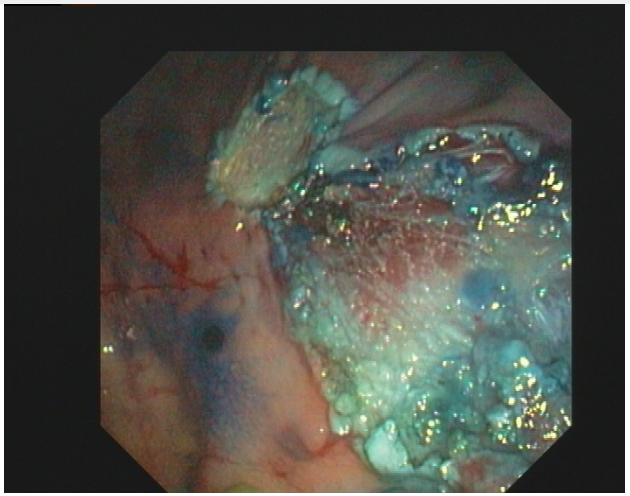


LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Endoskopische Resektion im Kolon

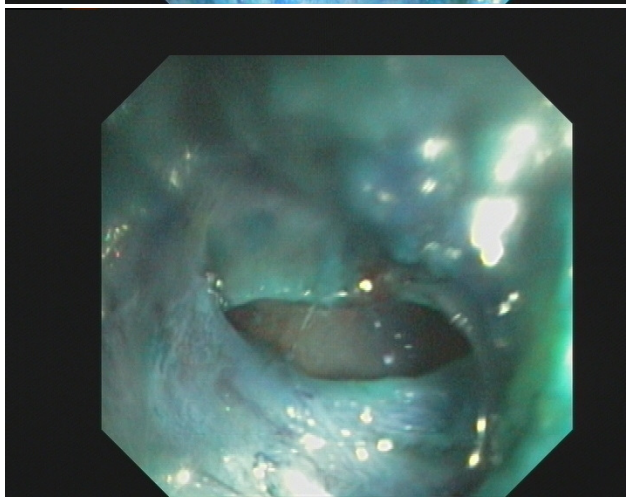
Fall: Perforation bei ESD im Coecum

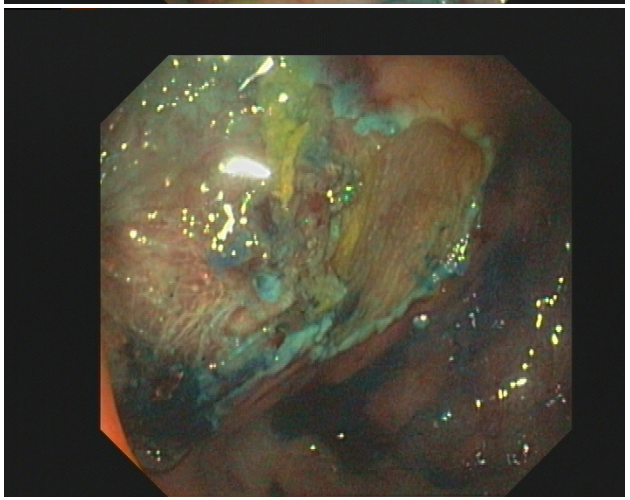




2x Perforation

- ➡ jeweils Clipverschluss
- ➡ Fortsetzung (gesamt 150 min)
- ➡ beschwerdefrei





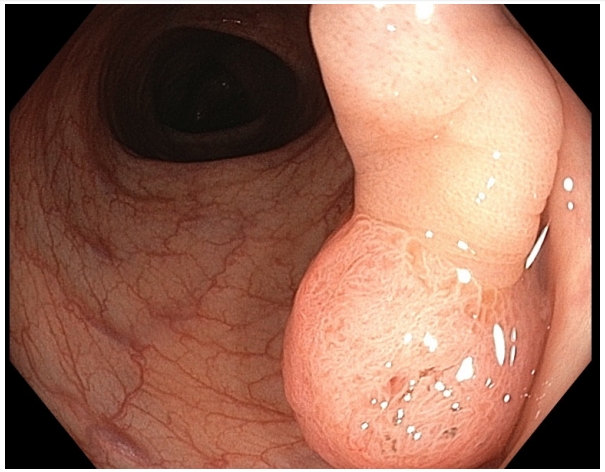
Histologie

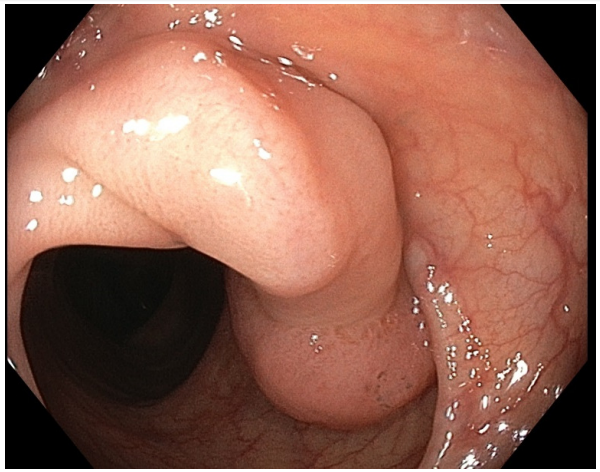
- Präparat 47 x 36 mm
- tubuläres Adenom mit LIEN
- Ränder tumorfrei

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Endoskopische Resektion bei CRC

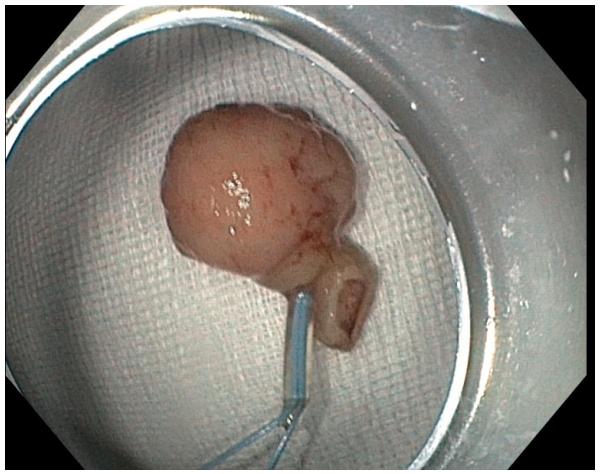
Fall: Blutung

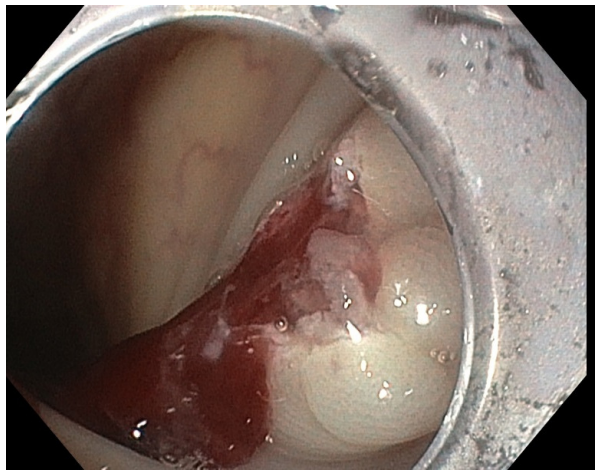


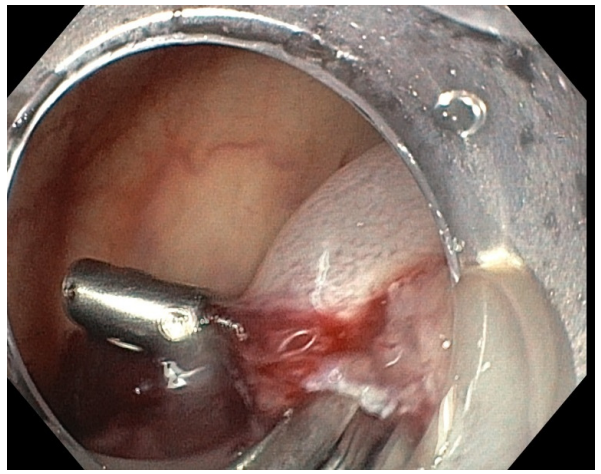


8 mm **low risk T1-Karzinom** in tubulärem Adenom mit LIEN und HIEN

Postoperative Tumorklassifikation (UICC 8. Auflage 2017):
pT1 (Haggitt Level 3), pNX, L0, V0, Pn0.
Graduierung: low grade (nach WHO). :
UICC-Stadium: mindestens Stadium I.
R-Klassifikation: lokoregionär R0.



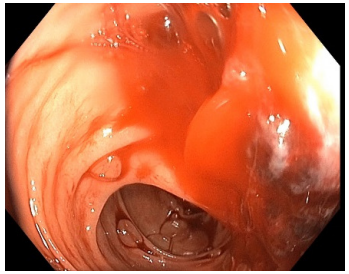


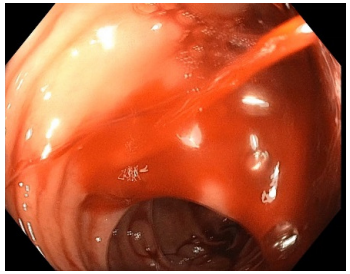


LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

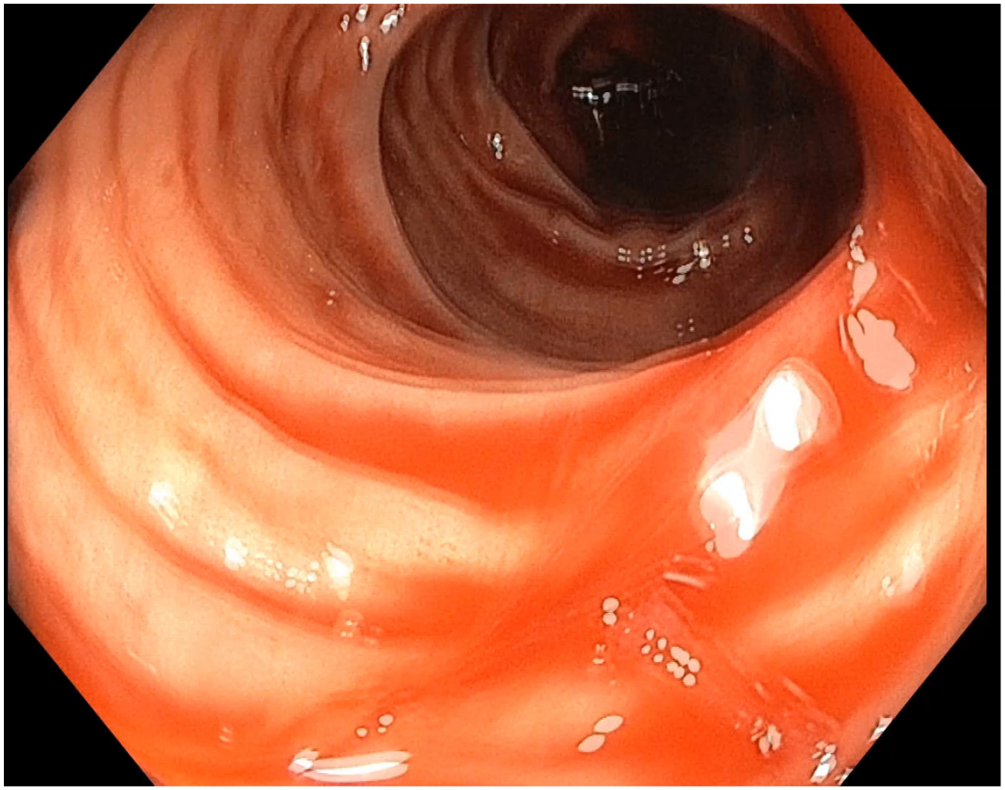
Endoskopische Resektion bei CRC

Fall: Blutung





...4 Stunden später...

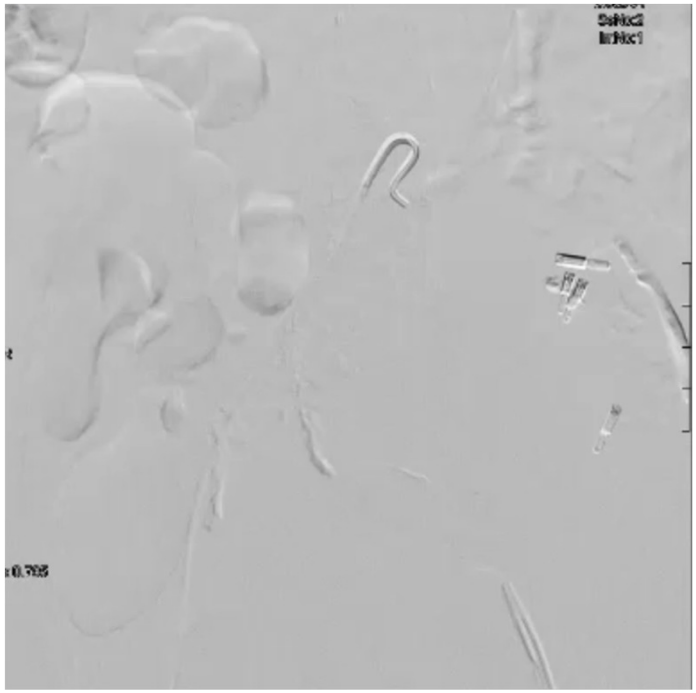


➡ Arterielle Blutung aus Polypstumpf.mp4 (39 sec)

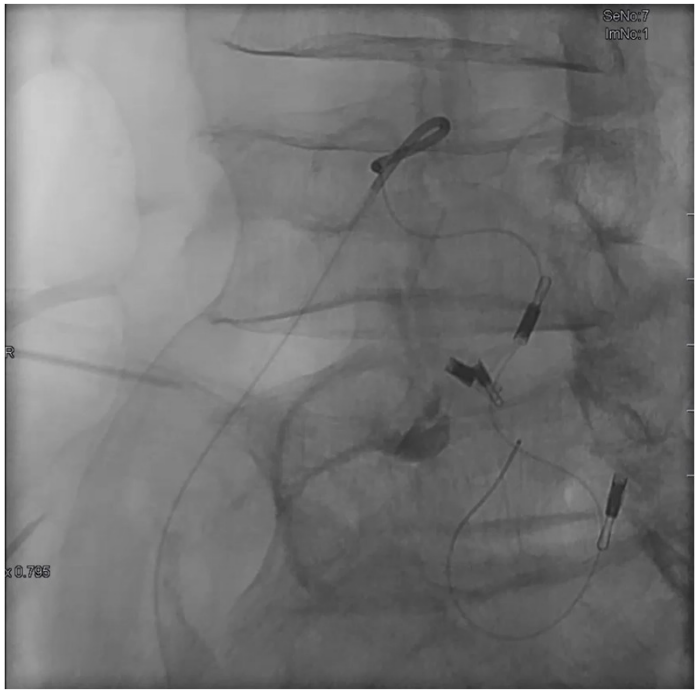
LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Endoskopische Resektion bei CRC

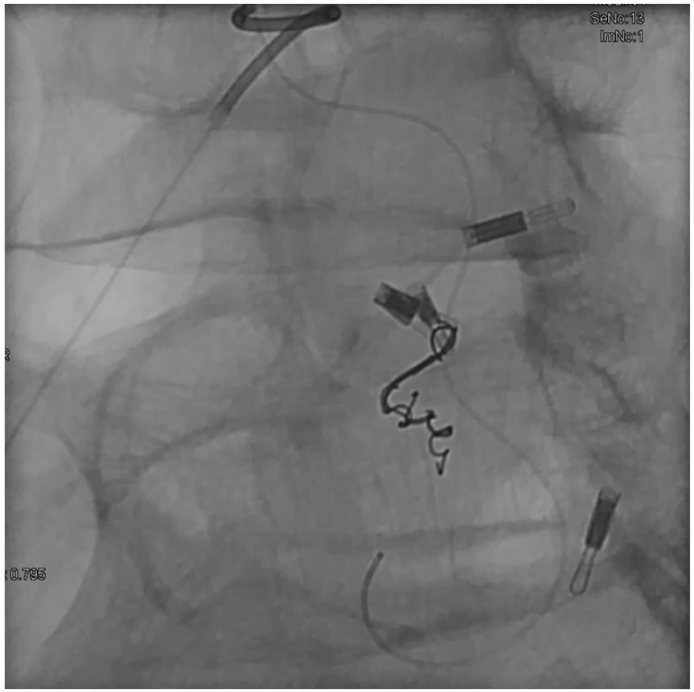
Fall: Blutung



➡ Angio-1.mp4 (8 sec)



➡ Angio-2.mp4 (5 sec)



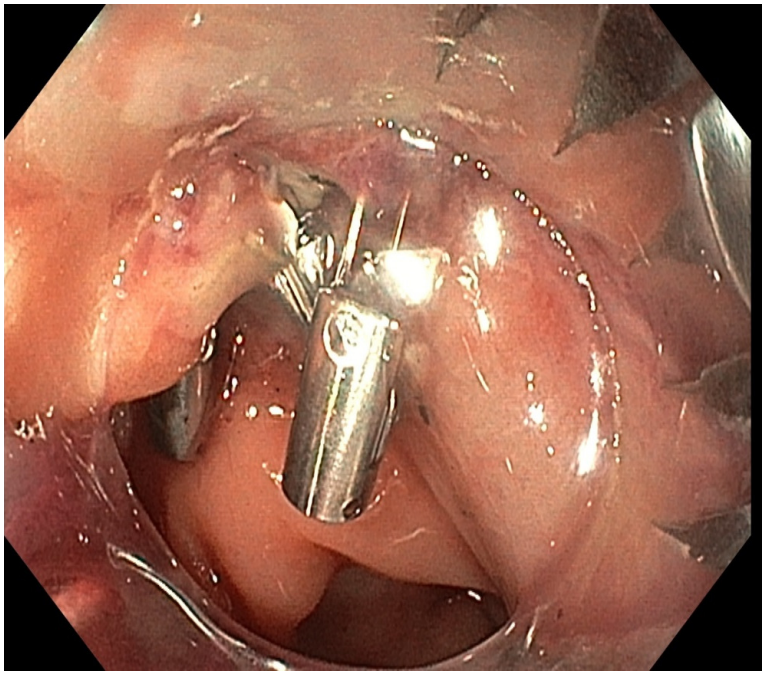
➡ Angio-3.mp4 (9 sec)

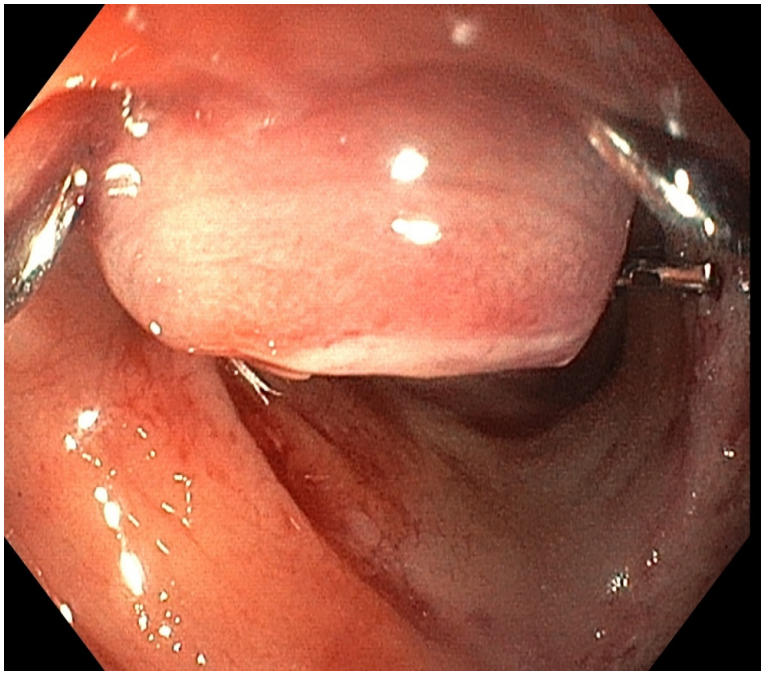
Angiographie mit Coiling der Arterie

Endoskopische Resektion bei CRC

Fall: Blutung

... 24 h später Rezidivblutung: OTSC

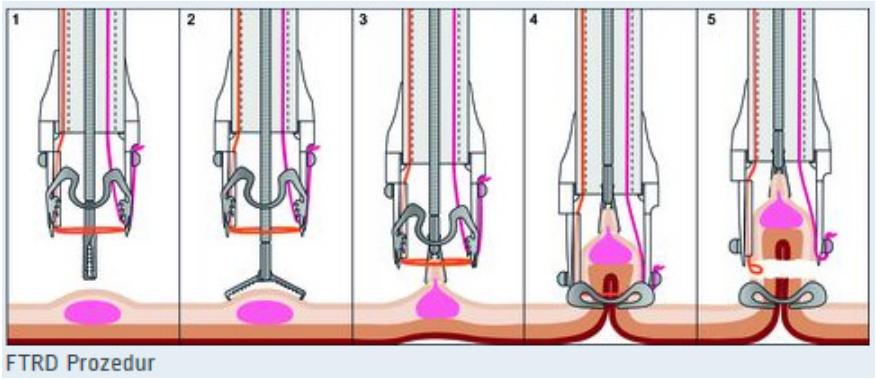




LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Endoskopische Resektion von CRC

Endoskopische Vollwandresektion (EFTR)



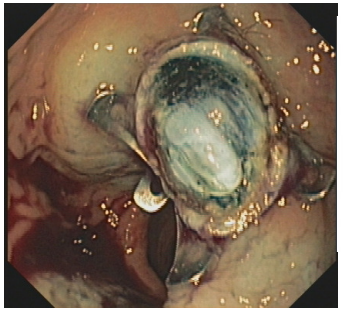
FTRD Prozedur

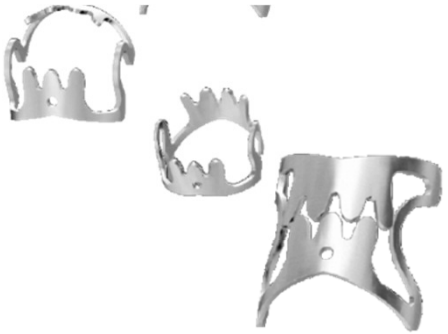
Indikation:

- Resektion bei non-lifting-Zeichen, z.B. Vernarbung nach Vor-Polypektomie, kleine T1-Karzinome
- neuroendokrine Tumore Rektum, da Resektion in der Submukosa erforderlich (aber auch ESD oder EMR-C)

Limitation:

- Läsion max. 25-30 mm, bei Vernarbung oft weniger
- eingeschränkte Manövrierfähigkeit





LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

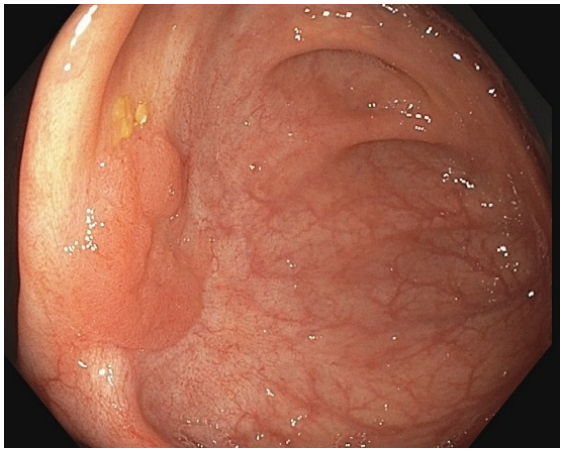
Endoskopische Resektion von CRC

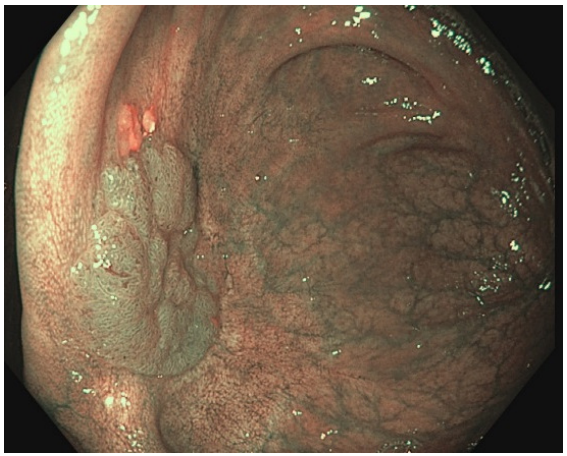
Endoskopische Vollwandresektion (EFTR)

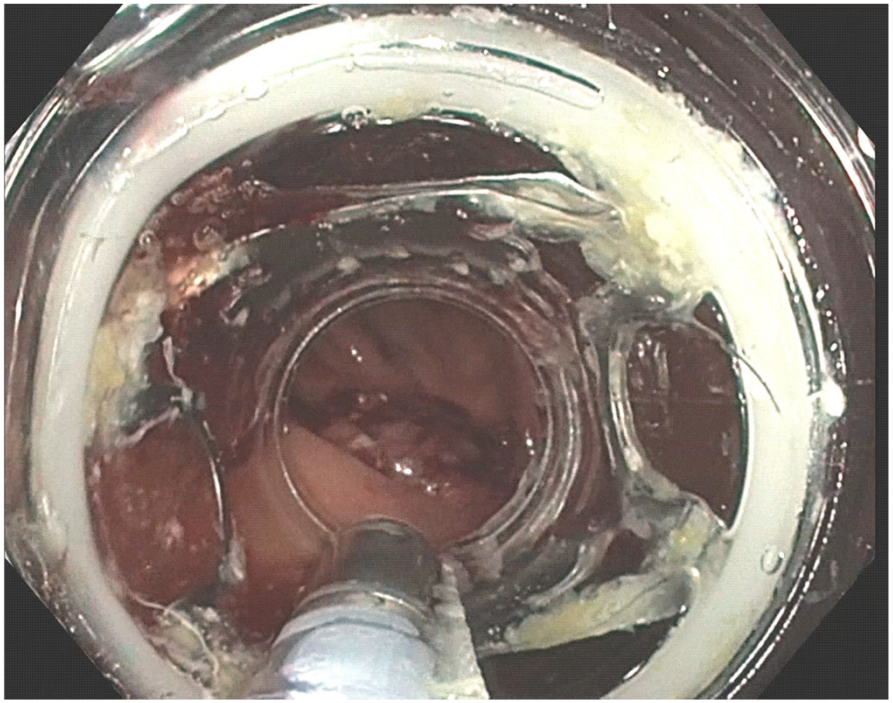
Rezidivpolyp Coecum

ca. 15 x 15 mm

non-lifting-sign







➡ EFTR Coecumadenom_kurz.mp4 (1 min 9 sec)

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Maligne Kolonpolypen

Outcome Endoskopie vs Chirurgie

Populations-basierte SEER database: 1992-2005

2077 Patienten mit Kolonpolypen T1 N0 M0 (nicht Rektum)

	Chirurgische Resektion N=1340	Polypektomie N=737	P
postoperative Komplikation	8.8%	1.4%	P<0.001
zusätzliche chirurgische Resektion	7.2%	4.5%	P=0.01
Tumorrezidiv	14.3%	13.2%	P=0.49
metachrones CA	4.0%	3.7%	P=0.74
Langzeitüberleben	Hazard ratio 1.15 [CI 0.98 - 1.33]		P=0.08

➡ Endoskopische Polypektomie: gleicher outcome, weniger Komplikationen

Cooper et al., Cancer 2012;118:651-659

LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Maligne Kolonpolypen

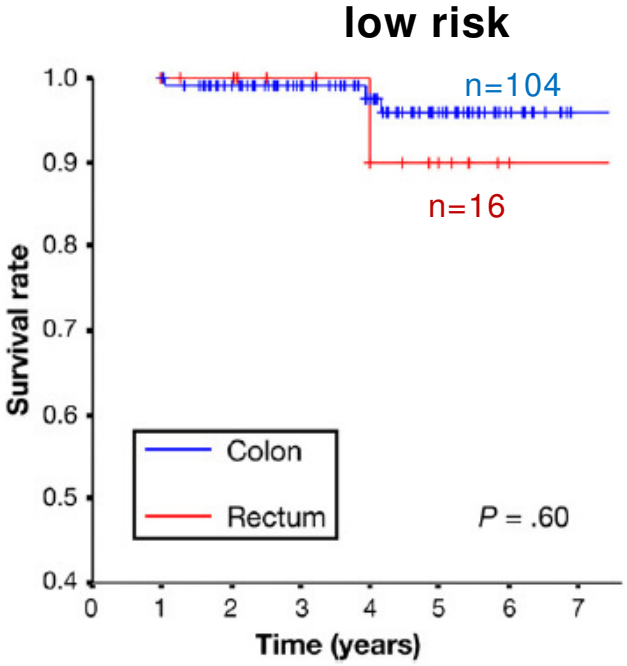
Outcome Endoskopie vs Chirurgie

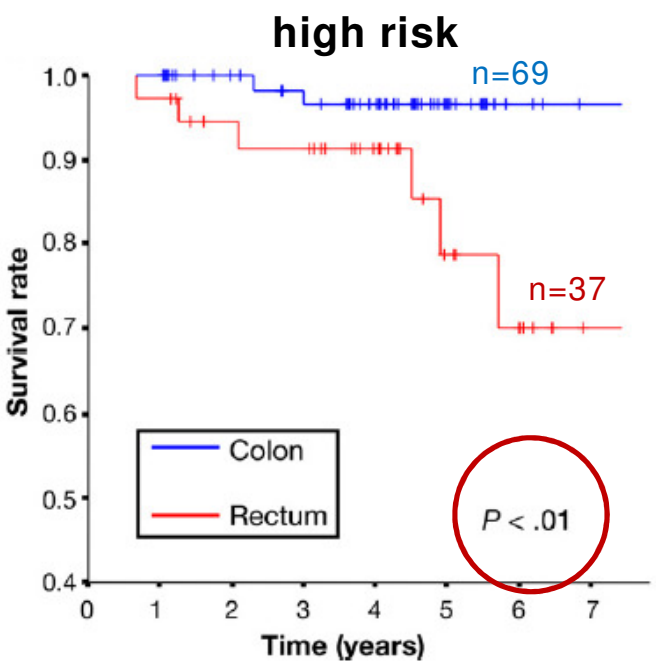
T1b-Karzinome

Krankheits-freies Überleben

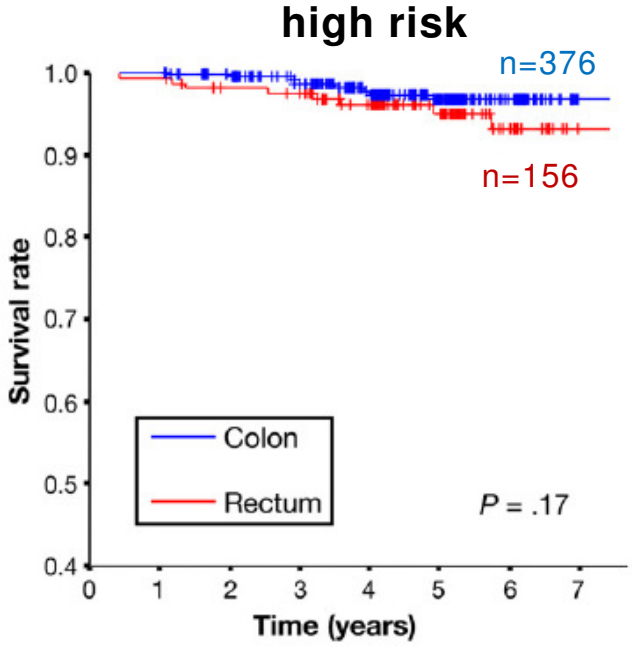
Kolon N=549 Rektum N=209

Endoskopische Resektion





Chirurgische Resektion



➡ high risk Rektumkarzinome sollten operiert werden

Ikematsu et al., Gastroenterology 2013;144:551-559

Maligne Kolonpolypen

Schlussfolgerung

- die endoskopische Polypektomie ist zunächst einmal diagnostisch
- bei Polypen mit a priori hoher Wahrscheinlichkeit für ein Karzinom sollte eine en-bloc-Resektion zumindest angestrebt werden (ESD, EFTR). Die S3-LL lässt aber eine piece meal-Resektion zu
  - ≥ 3 cm
  - LST
  - Paris O-IIc
  - villöse Histologie
  - Colitis-assoziierte Dysplasie
- Der Outcome nach endoskopischer R0-Resektion von low-risk T1-Karzinomen ist exzellent und komplikationsärmer als die Chirurgie.