

INDICATORI DI QUALITÀ NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA COLORETTALE IN TICINO. IMPORTANZA DELLA RACCOLTA DI UN NUMERO ADEGUATO DI LINFONODI

A. Spitale, L. Mazzucchelli, A. Bordoni

Introduzione

Il carcinoma coloretale è la più comune neoplasia del tratto gastrointestinale e rappresenta la seconda causa di morte per cancro nei paesi industrializzati. In Ticino vengono diagnosticati ogni anno in media 200 nuovi casi e si registrano 70 decessi a seguito di questa malattia¹. Approssimativamente l'80% dei pazienti con carcinoma coloretale si presenta all'attenzione clinica con malattia localizzata e resecabile. In questi pazienti la presenza di metastasi linfonodali rappresenta il fattore prognostico più importante per la sopravvivenza a lungo termine². Il coinvolgimento dei linfonodi regionali da parte di metastasi è determinate per le scelte terapeutiche dopo l'intervento chirurgico. Numerosi studi hanno infatti dimostrato un beneficio della chemioterapia adiuvante in questo stadio in termini di sopravvivenza. Di conseguenza, appare essenziale identificare correttamente i pazienti con metastasi linfonodali per poter offrire a tutti un trattamento postchirurgico adeguato³. Linee guida nazionali ed internazionali raccomandano che tutti i linfonodi presenti in un prodotto di resezione coloretale vengano esaminati istologicamente^{4,5}. Tuttavia il numero di linfonodi identificati in un pez-

zo chirurgico varia sensibilmente⁶. Questo aspetto è particolarmente importante in quanto è stato dimostrato che la prognosi di pazienti nei quali vengono identificati un numero limitato di linfonodi è peggiore rispetto a quella di pazienti in cui il numero di linfonodi nel prodotto di resezione è elevato⁷. È, infatti, ipotizzabile che la presenza di metastasi linfonodali sia erroneamente sottostimata nei pazienti in cui pochi linfonodi vengono analizzati e, di conseguenza, non sia offerto loro un trattamento adiuvante adeguato, comprendente la chemioterapia. In questo senso, numerosi studi suggeriscono che il numero di linfonodi identificati in un prodotto di resezione coloretale rappresenta un importante indicatore della qualità del trattamento⁸.

Variabilità del numero di linfonodi

Esistono diversi motivi che giustificano il numero estremamente variabile di linfonodi riportato in studi clinici concernenti il carcinoma coloretale. Questi comprendono fattori individuali del paziente, caratteristiche tumorali, ma anche aspetti relativi alla qualità della resezione chirurgica e all'esame anatomico-patologico. Ad esempio, il numero di linfonodi identificati tende a diminuire con l'età del paziente, riflettendo probabilmente una naturale atrofia del sistema linforeticolare dell'anziano con conseguente riduzione del diametro dei linfonodi, che diventano pertanto difficili da isolare dal grasso peri-intestinale. In alternativa, è anche possibile che, a fronte di importanti comorbidità del paziente anziano, il chirurgo sia costretto a limitare l'estensione della resezione intestinale diminuendo pertanto il numero di linfonodi raccolti, mentre in pazienti giovani lo stesso chirurgo sia più propenso ad eseguire un intervento il più radicale possibile. Anche il trattamento neoadiuvante con chemio- e radioterapia offerto alla maggior parte di pazienti con carcinoma rettale provoca atrofia del sistema

linfatico e giustifica un sensibile calo del numero di linfonodi analizzati.

È stato dimostrato in più studi che il numero di linfonodi raccolti cresce progressivamente da stadi precoci (T1) a stadi tumorali avanzati (T4). La spiegazione di questo fenomeno non è del tutto chiara. Da un lato si ritiene che grossi tumori ulcerati inducano una importante infiammazione locale con conseguente aumento delle dimensioni dei linfonodi del drenaggio regionale. D'altra parte è anche possibile che, a fronte di una malattia avanzata, il chirurgo estenda la radicalità del suo intervento.

L'esperienza del chirurgo nel trattamento del carcinoma coloretale dipende dal numero di pazienti operati e dalla sua specializzazione. Una buona tecnica chirurgica è un fattore prognostico determinate^{9,10}. Particolare attenzione nel carcinoma del colon deve essere dedicata alla resezione di linfonodi alla radice mesenterica. Per quanto riguarda la resezione di carcinomi rettali, l'importanza di asportare completamente il grasso perirettale (TME, Total Mesorectal Excision)¹¹ è stata più volte dimostrata (**Figura 1**).

In anatomia-patologica esistono diverse tecniche per isolare linfonodi dal grasso periintestinale dei prodotti di

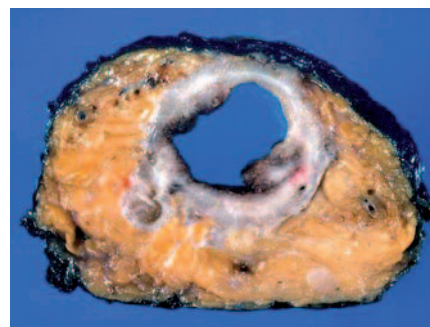


Fig. 1: Sezione trasversale di prodotto di resezione del retto con tecnica di "Total Mesorectal Excision, TME". Il margine circolare (marcato con inchiostro nero) è liscio ed intatto. In sede dorsale si intravede un linfonodo che tipicamente si trova molto vicino al piano di resezione chirurgica.

resezione chirurgica, che comprendono, tra l'altro, anche l'utilizzo di solventi tossici quali l'acetone. Tuttavia, indipendentemente dalla tecnica utilizzata, l'esperienza e la precisione del patologo risultano determinanti. Fattori, quali una maggior sensibilità da parte dei patologi sull'importanza di una corretta valutazione dello stato linfonodale, l'integrazione in team di trattamento multidisciplinare, la partecipazione a studi clinici e l'adeguamento a linee guida, hanno contribuito ad aumentare nel corso degli anni il numero di linfonodi analizzati¹². In questo contesto, è importante sottolineare che il diametro medio dei linfonodi si situa attorno a 3 mm e che la dissezione di questi ultimi dal tessuto adiposo periintestinale richiede ad un patologo esperto in media 30-45 minuti di lavoro.

Quanti linfonodi devono essere analizzati?

Il numero minimo di linfonodi necessari per un'adeguata valutazione dello stadio dei pazienti con carcinoma coloretale è arbitrario e discutibile. A seconda degli studi, le stime variano da 6 a 40 linfonodi⁸. Alcuni studi sostengono che la proporzione di pazienti con metastasi linfonodali continua a crescere con l'aumento del numero di linfonodi analizzati¹². Linee guida riconosciute internazionalmente suggeriscono, tuttavia, che 12 linfonodi esaminati sia un numero soddisfacente per una valutazione adeguata^{13,14}. L'applicazione di questo valore soglia nella pratica clinica è tuttavia riduttivo dal momento che, come elencato sopra, diversi fattori possono influenzare il numero di linfonodi esaminati. La probabilità di "mancare" una metastasi linfonodale (stadio N0 falso negativo) diminuisce, ma non si azzerà oltre il numero di 12 linfonodi. Per questo motivo, le linee guida di patologia^{4,5} raccomandano la ricerca di tutti i linfonodi in un preparato di resezione coloretale. Per contro, il numero medio oppu-

re mediano⁷ di 12 linfonodi può rappresentare un valore soglia per analizzare globalmente la qualità del trattamento offerto ai pazienti, al di sotto del quale chirurghi e patologi devono discutere l'adeguatezza del proprio lavoro. In questo contesto, è interessante notare che uno studio di popolazione nord-americano ha evidenziato che su 1296 ospedali analizzati nel periodo 2004-2005 per un totale di 156789 colectomie, solo il 38% dei nosocomi raggiungeva un numero di linfonodi ritenuto soddisfacente (definito come > 12 linfonodi in almeno 75% dei preparati operatori)⁸. Uno studio epidemiologico inglese condotto su 7062 pazienti con carcinoma coloretale trattati tra il 1995 e il 2003 ha, per contro, evidenziato che solo nel 41.7% dei pazienti venivano raccolti

più di 12 linfonodi⁷. Infine un recente studio condotto in Olanda su un collettivo di 1227 pazienti operati per adenocarcinoma rettale dopo radioterapia neoadiuvante¹⁵ ha rilevato un numero mediano di 7 linfonodi analizzati.

L'esperienza in Ticino

Alla luce di quanto riportato sopra, il Registro Tumori e l'Istituto Cantonale di Patologia hanno analizzato la casistica di pazienti con carcinoma coloretale operati in Ticino nel periodo 2003-2008. Sono stati considerati 778 pazienti con carcinoma del colon e 257 pazienti con carcinoma rettale, di cui si dispone dell'informazione relativa al numero di linfonodi esaminati. Le caratteristiche principali sono riassunte nella **Tabella 1**. Il numero medio di lin-

Variabile	Colon	Retto	Totale
N	778	257	1035
Sesso			
uomini	421 (54.1%)	357 (45.9%)	162 (63.0%)
donne	95 (37.0%)	583 (56.3%)	452 (43.7%)
Età			
media±dev.std	70.7±12.0	67.6±11.2	69.9±11.9
mediana	72	68	71
Linfonodi analizzati			
media±dev.std	14.8±7.1	11.0±6.4	13.9±7.1
mediana	14	10	13
% pazienti secondo il numero di linfonodi			
≥12	508 (65.3%)	103 (40.1%)	611 (59.0%)
<12	270 (34.7%)	154 (59.9%)	424 (41.0%)
Estensione del tumore			
pT1	56 (7.2%)	17 (6.6%)	73 (7.1%)
pT2	67 (8.6%)	27 (10.5%)	94 (9.1%)
pT3	456 (58.6%)	58 (22.6%)	514 (49.7%)
pT4	179 (23.0%)	15 (5.8%)	194 (18.7%)
ypT	12 (1.6%)	138 (53.7%)	150 (14.5%)
pTx	8 (1.0%)	2 (0.8%)	10 (0.9%)
Stato linfonodale			
pN0 / ypN0	402 (51.7%)	172 (66.9%)	574 (55.5%)
pN+ / ypN+	376 (48.3%)	85 (33.1%)	461 (44.5%)
Presenza di metastasi a distanza			
M0	632 (81.3%)	232 (90.3%)	864 (83.5%)
M1	117 (15.0%)	25 (9.7%)	142 (13.7%)
Mx	29 (3.7%)		29 (2.8%)

Tab. 1: Caratteristiche principali dei tumori coloretali con linfonodi esaminati alla diagnosi. Ticino, 2003-2008.

fonodi analizzati è risultato essere pari a 14,8 per il colon e 11,0 per il retto; per quest'ultimo il 53.7% dei pazienti ha avuto un trattamento neoadiuvante di radio-e/o chemioterapia. Come in altri studi concernenti il carcinoma del colon, anche il collettivo ticinese ha mostrato una relazione indiretta tra numero di linfonodi ed età del paziente, ed una relazione diretta tra numero di linfonodi e stadio tumorale (T1-T4; dati non illustrati). Sempre in analogia con altri studi, abbiamo evidenziato una crescita del numero medio di linfonodi raccolti sia nel colon che nel retto durante il periodo analizzato (**Tabella 2**); dati preliminari del 2009 (non illustrati) mostrano un'ulteriore crescita. Globalmente nel 65% dei pazienti con carcinoma colico sono stati individuati più di 12 linfonodi, un valore in crescita che ha raggiunto il 73% nel 2008, dato sovrapponibile oppure al di sopra dei valori riportati in altri studi^{7,8,15}. La proporzione di pazienti con metastasi linfonodali (N1-2) non è cresciuta significativamente nel periodo 2003-2008 e si attesta a 48.3% per il carcinoma del colon ed a 33.1% per il carcinoma rettale (**Figura 2**). Questi ultimi dati suggeriscono che un'eventuale sottostima dello stato linfonodale è poco probabile, come sottolineato peraltro anche dalle curve di sopravvivenza (**Figure 3A, 3B, 3C**) che non mostrano differenze significative tra pazienti con più o meno di 12 linfonodi.

Anno di diagnosi	Colon	Retto
	media±dev std	media±dev std
2003	13.2±7.1	10.4±7.0
2004	14.2±7.2	10.8±8.0
2005	14.4±7.1	10.4±5.8
2006	14.9±6.6	10.9±4.8
2007	15.1±6.6	11.0±7.2
2008	16.9±7.9	13.5±6.2
Totale	14.8±7.1	11.0±6.4

Tab. 2: Trend del numero medio di linfonodi esaminati alla diagnosi. Ticino, 2003-2008.

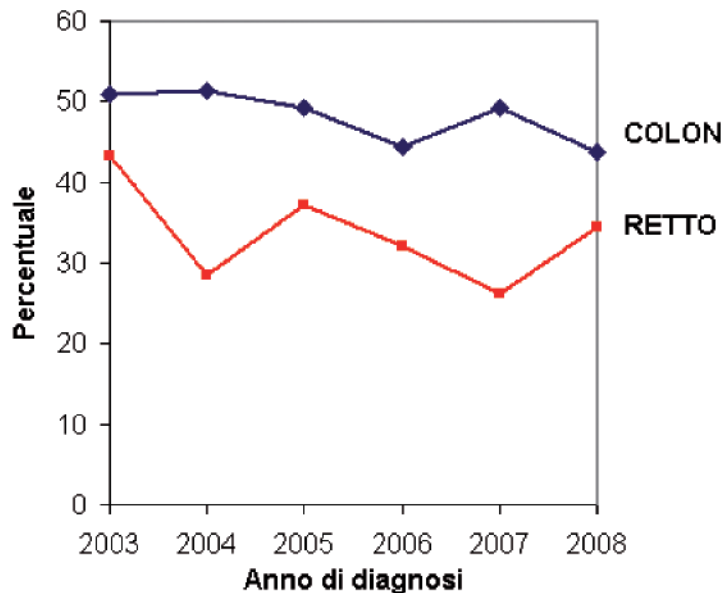


Fig. 2: Trend della proporzione di pazienti con metastasi linfonodali (N1-2) alla diagnosi. Ticino, 2003-2008.

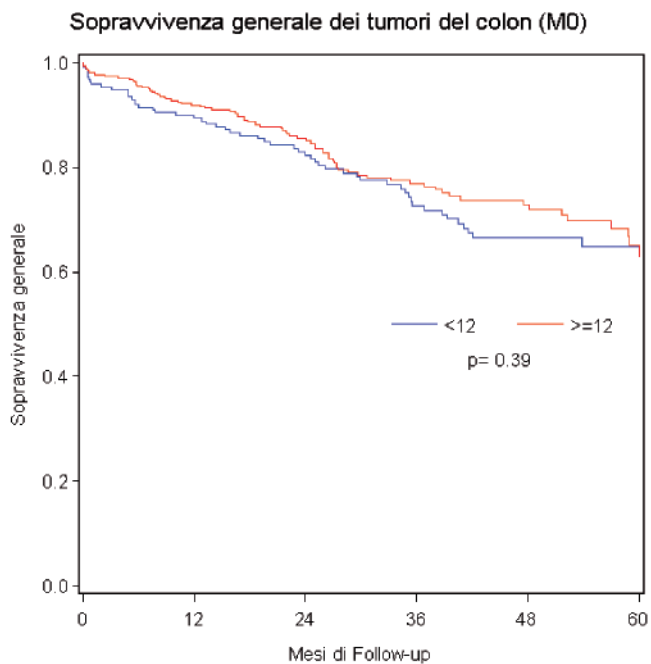


Fig. 3A: Sopravvivenza generale a 5 anni dalla diagnosi dei pazienti con tumore del colon senza metastasi alla diagnosi (M0). Analisi dei casi incidenti in Ticino nel periodo 2003-2008, stratificata secondo il numero di linfonodi analizzati (<12 versus ≥12).

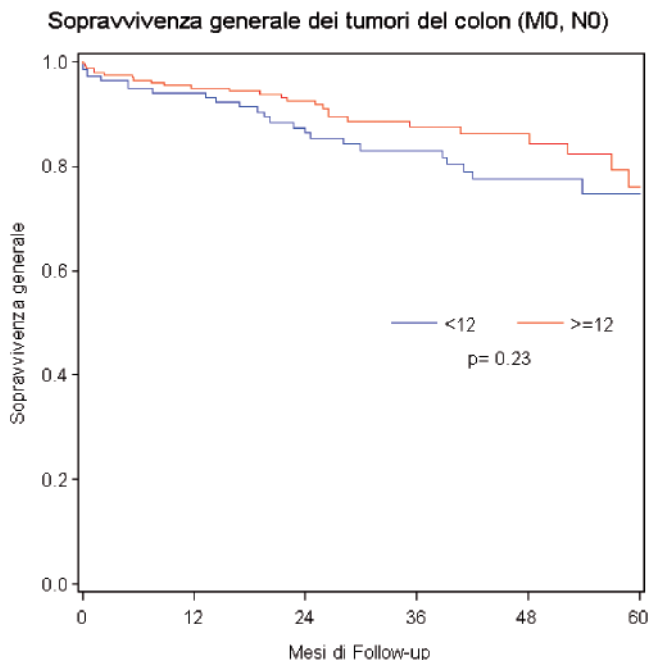


Fig. 3B: Sopravvivenza generale a 5 anni dalla diagnosi dei pazienti con tumore del colon senza metastasi alla diagnosi (M0) e linfonodi negativi (N0). Analisi dei casi incidenti in Ticino nel periodo 2003-2008, stratificata secondo il numero di linfonodi analizzati (<12 versus ≥12).

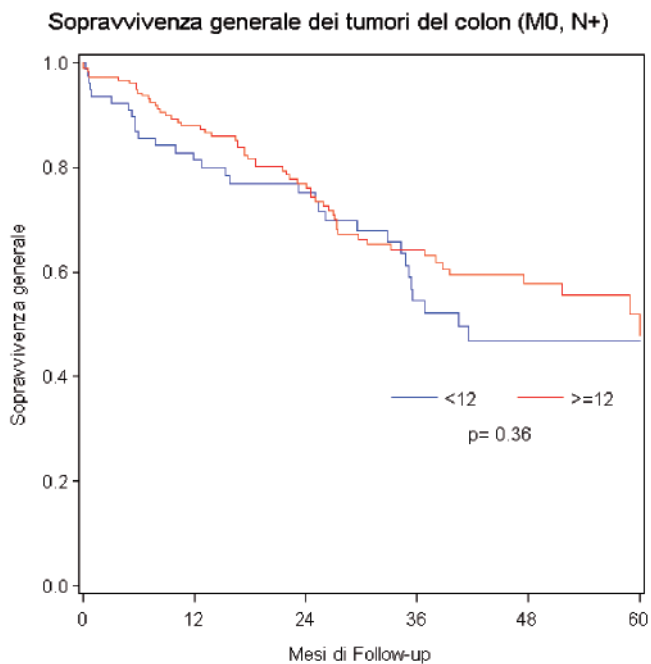


Fig. 3C: Sopravvivenza generale a 5 anni dalla diagnosi dei pazienti con tumore del colon senza metastasi alla diagnosi (M0) e linfonodi positivi (N+). Analisi dei casi incidenti in Ticino nel periodo 2003-2008, stratificata secondo il numero di linfonodi analizzati (<12 versus ≥12).

Conclusioni

I dati riportati sul numero di linfonodi analizzati in pazienti con carcinoma coloretale in Ticino sono soddisfacenti, in quanto il numero medio o mediano di linfonodi è superiore a valori indicati in studi analoghi su altre popolazioni. Anche le curve di sopravvivenza osservate sono confortanti in quanto suggeriscono che il rischio di trattamento inadeguato in pazienti giudicati erroneamente come privi di metastasi linfonodali (N0) non è significativo. L'aumento costante del numero di linfonodi analizzati durante il periodo dello studio riflette, inoltre, una crescente sensibilità da parte di tutte le parti coinvolte nel trattamento di pazienti con carcinoma coloretale e sottolinea l'importanza di un approccio multidisciplinare. In questo senso, il numero di linfonodi analizzato rappresenta un parametro valido per la valutazione della qualità delle cure in pazienti con carcinoma coloretale, che tuttavia dovrebbe essere affiancato da altri parametri clinici. Sottolineiamo l'importanza della raccolta e valutazione di dati di alta qualità che con un unico Istituto di Patologia ed un Registro Tumori ben organizzato avviene in Ticino in un contesto ideale. È, infine, inevitabile e doveroso affermare che seppur comprovanti un buona qualità di trattamento, i dati illustrati devono servire da stimolo per ulteriori miglioramenti a favore di tutti i pazienti colpiti da questa malattia.

A. Spitale, L. Mazzucchelli, A. Bordoni
Istituto cantonale di patologia e Registro Tumori

Bibliografia

- 1 Bordoni A, Spitale A, Mazzola P. Registro Tumori Canton Ticino: <<http://www.ti.ch/tumori>>
- 2 Jemal A, Siegel R et al. Cancer statistics 2008. Cancer J Clin 2008, 58:71-96

- 3 Andre T, Boni C et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in colon cancer. *N Eng J Med* 2004, 350:2343-2351
- 4 Quirke P, Williams GT. Minimum dataset for colorectal cancer histopathology reports, London, United Kingdom, Royal College of Pathologist 2000, pp 2-3
- 5 Società Svizzera di Patologia: <http://www.sgpath.ch/>
- 6 Pheby DFH, Levine DF et al. Lymph node harvest directly influences the staging of colorectal cancer. Evidence from a regional audit. *J Clin Pathol* 2004, 57:43-47
- 7 Morris EJA, Maughan J. Identifying stage III colorectal cancer patients: The influence of the patients, surgeon and pathologist. *J Clin Oncol* 2007, 25:2573-2579
- 8 Bilimoria KY, Bentrem DJ et al. Lymph node evaluation as a colon cancer quality measure: A national hospital report card. *J Natl Cancer Inst* 2008, 100:1310-1317
- 9 Schrag D, Panageas KS et al. Hospital and surgeon procedure volume as predictors of outcome following rectal cancer resection. *Ann Surg* 2002, 236:583-592
- 10 Smith JA, King PM et al. Evidence of the effect of specialization on the management, surgical outcome and survival from colorectal cancer in Wessex. *Br J Surg* 2003, 90:583-592
- 11 MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993, 341:457-460
- 12 Goldstein NS, Sanford W et al. Lymph node recovery from colorectal resection specimens removed for adenocarcinoma. Trends over time and recommendation for a minimum number of lymph nodes to be recovered. *Am J Clin Pathol* 1996, 106:209-216
- 13 Nelson H, Petrelli N et al. Guidelines 2000 for colon and rectal surgery. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97:219-235
- 14 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Colon Cancer version 1, 2008
- 15 Mekenkamp LJM, van Krieken JHJM, et al. Lymph node retrieval in rectal cancer is dependent on many factors – the role of the tumor, the patient, the surgeon, the radiotherapist, and the pathologist. *Am J Surg Pathol* 2009, 33:1547-1553