



Significato del numero di linfonodi nel carcinoma colorettale

Luca Mazzucchelli
Alessandra Spitale
Andrea Bordoni

Istituto Cantonale di Patologia, Registro Tumori, Locarno

Caro Collega le sottopongo alcune domande....

- Perchè 12 linfonodi?
- Perchè anche se facciamo resezioni standard otteniamo numeri di linfonodi così diversi?
- Perchè, qualche volta, dopo richiesta da parte nostra, vengono trovati ulteriori linfonodi?
- Vengono adottate tecniche speciali per ricercare linfonodi? Quali? Quando? Perchè non sempre?
- Linfonodo sentinella: a che punto siamo?

Una ricerca in Pubmed (gennaio 2009) per i termini

„lymph node“.

„number“,

„colorectal“,

„cancer“

ha identificato 891 pubblicazioni

Publicazioni eterogenee!

- Obiettivi
- Pazienti (numero, istituzione singola, studio multicentrico)
- Tipo di studio (studi clinici, studi epidemiologici, studio „population-based“, metaanalisi, analisi di metodi)
- Definizioni e metodi
- Qualità
- Autori

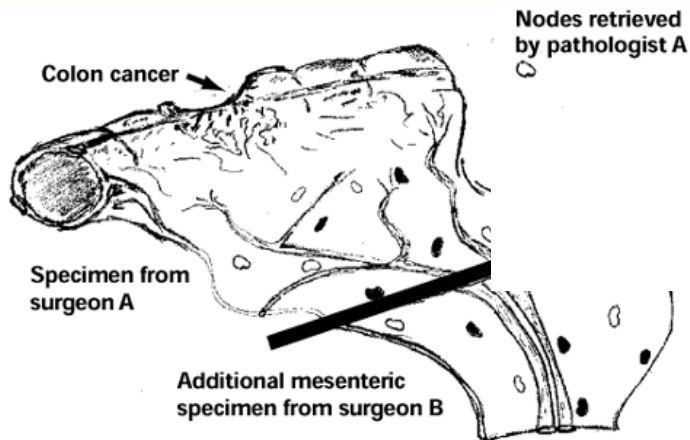
Cosa è rilevante?

- La numero di linfonodi analizzati in prodotti di resezione coloretta varia fortemente
- Il numero di linfonodi analizzati dipende dal chirurgo, dal patologo, dal paziente o da altri fattori non ancora riconosciuti
- Viene raccomandata la valutazione di almeno 12 linfonodi
- Un numero significativo di pazienti non viene trattato adeguatamente (rischio di sottostadiazione)
- Il numero di linfonodi correla con la sopravvivenza del paziente
- Il numero di linfonodi riflette la qualità del trattamento

Dipende dal chirurgo...



Medscape® www.medscape.com



Source: Am J Clin Pathol © 2004 American Society of Clinical Pathologists, Inc.

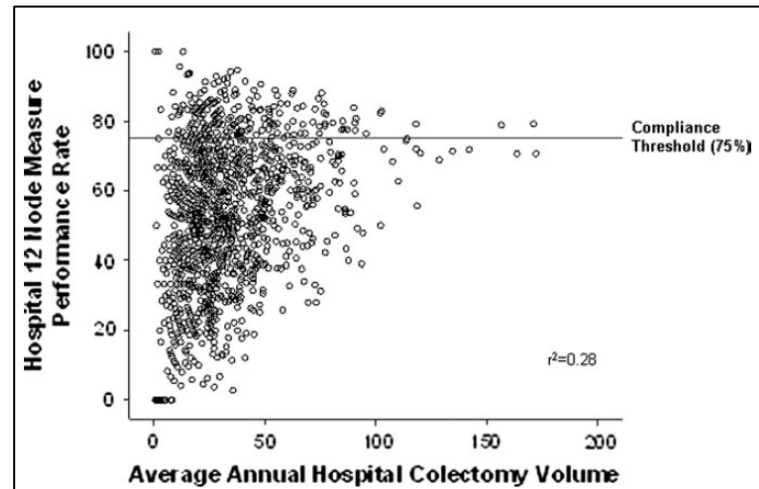
**Numero di linfonodi per
resezione colorettales
(n=254): variazione dalla
media**

Clinica 1	+ 10.2%
Clinica 2	-1.5%
Clinica 3	- 9.5%
Clinica 4	-15.9%

Pathologie 1992

Quantità non è sinonimo di qualità

Bilimoria KY et al. Lymph node evaluation as a colon cancer quality measure: a national hospital report card. J Natl Cancer Inst 2008; 100:1310 (1296 ospedali, 156'789 colectomie)



- Il numero di linfonodi non dipende dal volume di colectomie per anno
- Il numero di linfonodi dipende dalle „competenze“ dell'ospedale (NCI-Cancer Centers > Accademic Institutions > Veteran Hospitals > Comunity Hospital)

Dipende dal paziente....

- Età
- Grandezza e stadio del tumore
- Localizzazione del tumore
- Sesso
- BMI
- Altri fattori

Colon (Ticino 2003-2008)

ETÀ 778 pazienti

Numero linfonodi esaminati per classi di età

NuLymph

ageclass	Media	N	Deviazione std.
20-24	35.00	1	.
25-29	20.00	1	.
30-34	25.00	1	.
35-39	20.67	9	7.746
40-44	21.93	15	8.980
45-49	18.25	24	8.034
50-54	15.48	29	8.983
55-59	15.72	50	7.301
60-64	14.08	78	5.179
65-69	15.47	110	7.193
70-74	14.28	128	6.930
75-79	13.86	134	6.742
80-84	14.50	119	7.564
85+	13.15	79	5.570
Totale	14.80	778	7.122

STADIO

Numero linfonodi esaminati per pT

NuLymph

pT	Media	N	Deviazione std.
	9.75	4	8.808
1	10.96	56	7.239
2	12.97	67	6.242
3	15.22	456	6.558
4	15.89	179	8.247
x	7.50	4	4.435
y2	11.00	2	7.071
y3	17.71	7	4.680
y4	12.00	3	4.583
Totale	14.80	778	7.122

Dipende dal patologo...

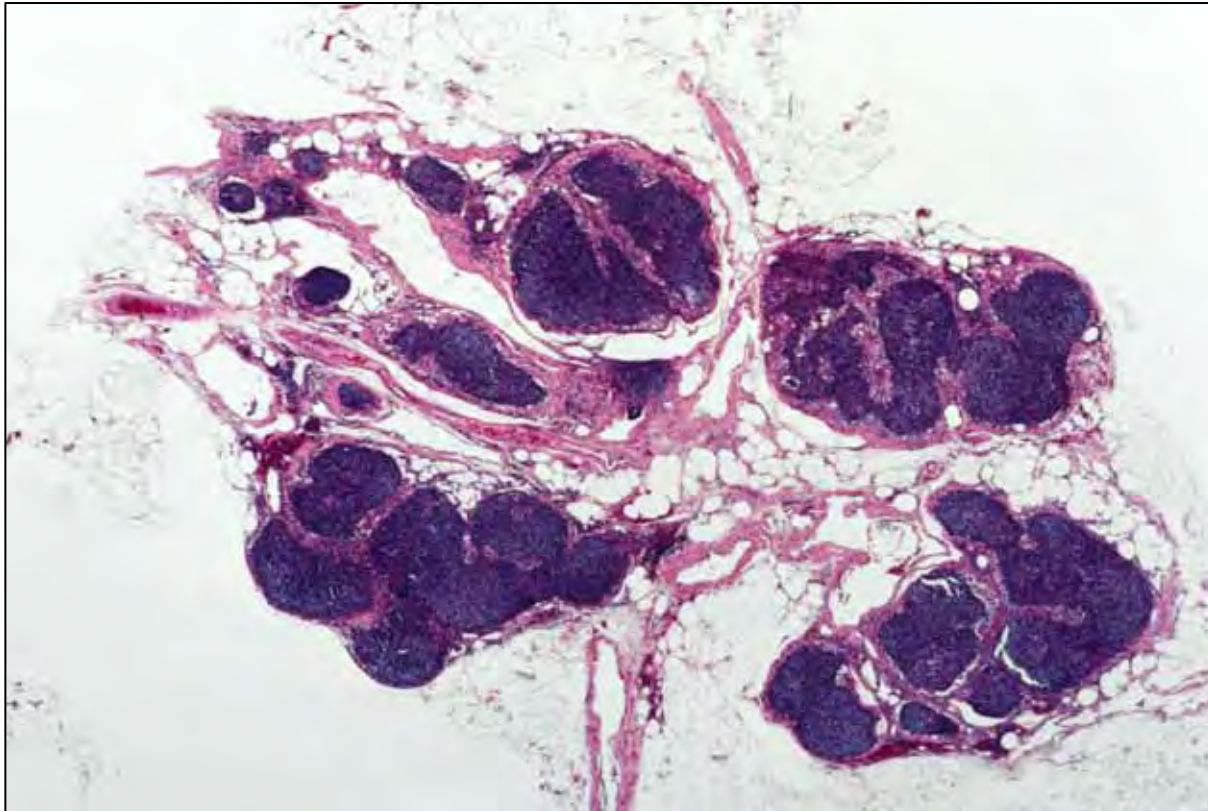
<i>Time Period</i>	<i>Mean Lymph nodes</i>	<i>Range</i>	<i>% of specimens with Lymph Nodes Metastases</i>
1955-1959	3.3	0-27	35
1966-1968	8.1	0-20	42
1978-1980	9.4	1-28	45
1987-1989	11.6	0-34	51
1990-1992	13.6	1-51	48
1993-1995	19.4	3-62	70

(Am J Clin Pathol 1996, 106:209-216)

Metastasi linfonodali in relazione al numero di linfonodi esaminati

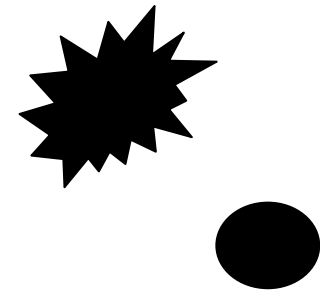
<i>Author</i>	<i>Year</i>	<i>Lymph Nodes (Mean)</i>	<i>Patient with Lymph Node Metastases (%)</i>
Schmitz et al.	1982	10.6	42,7
Cawthorn et al.	1986	13.1	53
Rumplet et al.	1992	13.9	50.8
Goldstein et al.	1996	19.1	70
Hermanek et al.	1988	32	51,8
Pickern	1975	39	56
Herrera et al.	1987	52	40
Morris et al.	2007	10	38,7

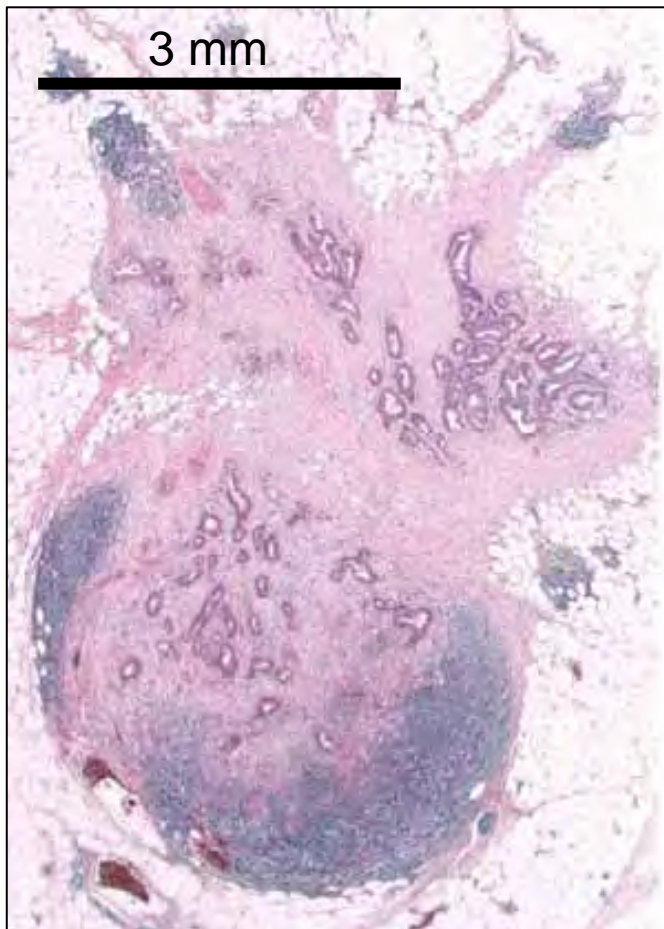
Dipende dalle definizioni...



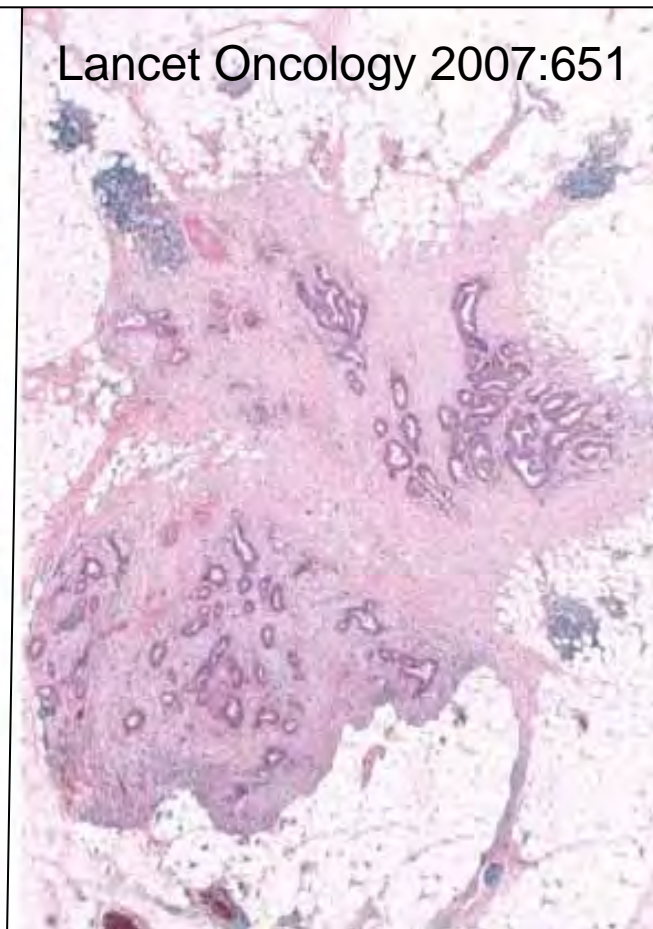
Evoluzione (?) del sistema TNM negli ultimi 20 anni

- TNM4 (1987)
 - N1, N2, N3
- TNM5 (1997)
 - Abolizione N3
 - regola dei 3 mm
- TNM6 (2002)
 - Abolizione della regola dei 3 mm
 - Regola del „contorno“
 - Definizione di invasione vascolare (V1, V2)





TNM 2002: pN1
TNM 1997. pN1

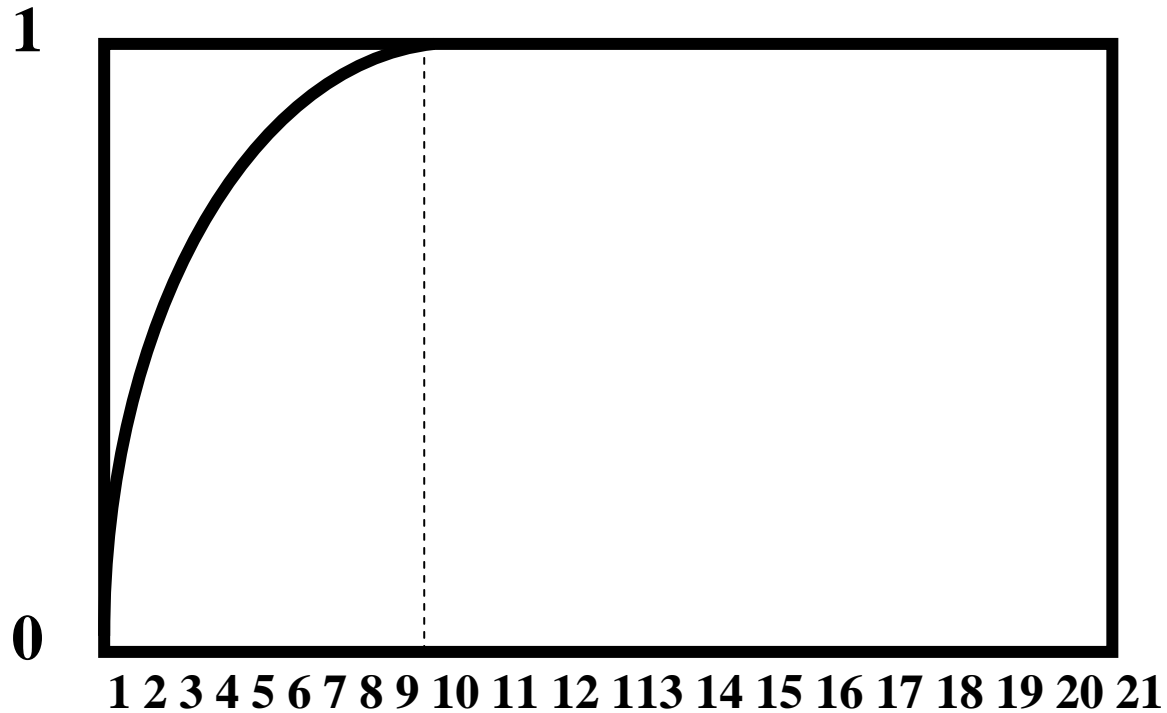


TNM 2002: pT3
TNM 1997. pN1

Chi cerca trova!

- Motivazione del patologo
- Dissezione manuale (ripetuta se < 12 LN)
- Tecnico di patologia
- Xylolo, Alcol, acido acetico (GEFW), olio di cedro, altre soluzione
- Blu di metilene

Probabilità di trovare almeno un linfonodo positivo



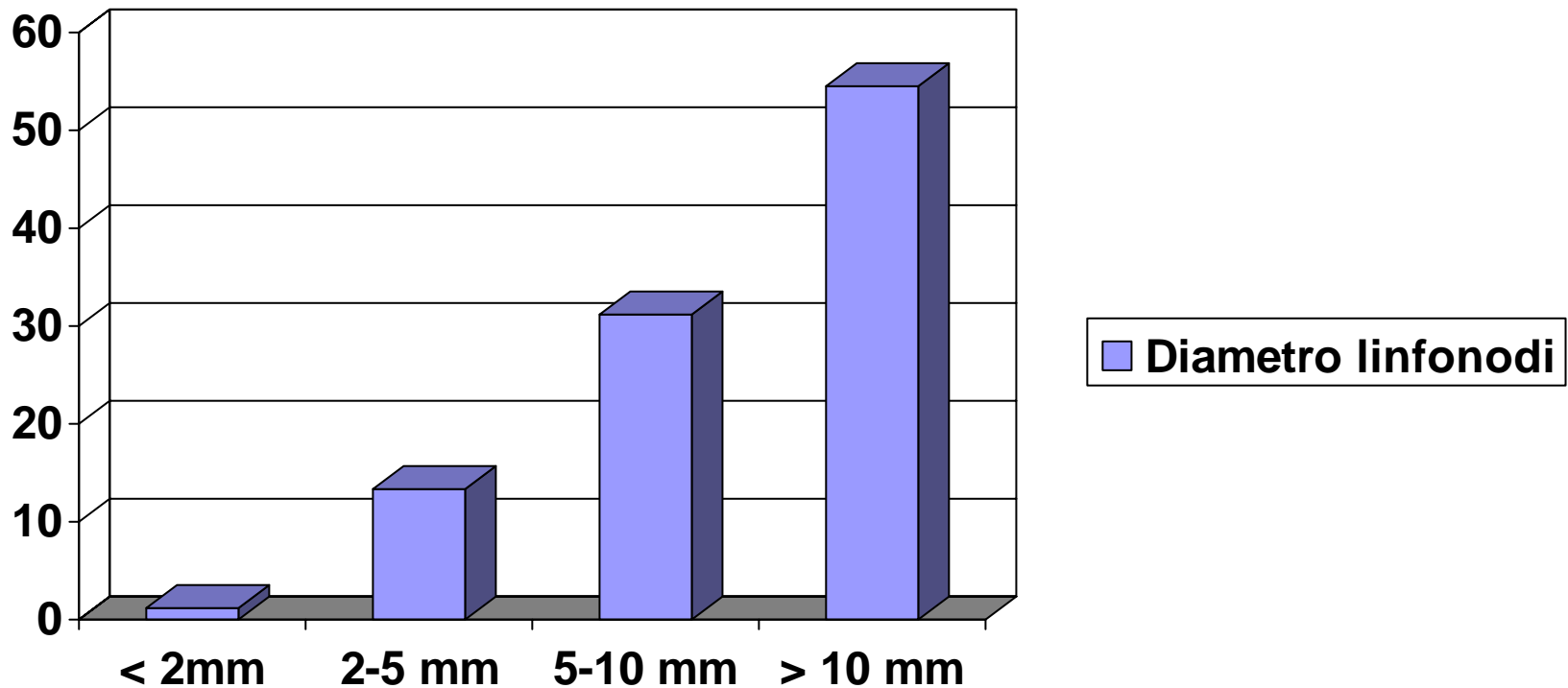
Hernanz F et al. Dis Colon Rectum 1994, 37:373

Il numero magico

America Joint Committee of Cancer	12
TNM Committee of UICC	12
UK NIH	all
Jass	10
Hernanz	6
Scott & Grace	13
Goldstein	17

Diametro LN con metastasi

Herrera, 1987: 64 % dei linfonodi positivi < 5 mm



Pathologe, 1992

Patologia Clinica
Via In Selva 24
6601 Locarno 1
Tel: 091 816 07 11
Fax: 091 816 07 19
www.ti.ch/icp

Citologia Clinica
Via A. Franzoni 45
6601 Locarno 1
Tel: 091 816 08 91
Fax: 091 816 08 99
www.ti.ch/icp

c/o Clinica St.Anna
6924 Sorengo
Tel: 091 985 90 31
Fax: 091 985 90 39
www.ti.ch/icp

B09-01428

Locarno, 29.01.2009, MZ/VO

Istituto cantonale di patologia
6601 Locarno 1

Cognome :
Nome:
Data di nascita:

DR. PELONI GIUSEPPE
OSPEDALE BEATA VERGINE
6850 MENDRISIO



Accettazione: 28.01.2009

Notizie cliniche:

Adenocarcinoma G2 del cieco + coelitisasi.

Materiale inviato:

1. Resezione, colon destro
2. Resezione, colecisti
3. Biopsia, tessuto adiposo origine vasi ileo-colici

Diagnosi:

1. Resezione, colon destro:
 - adenocarcinoma moderatamente differenziato del colon con infiltrazione della tonaca muscolare;
 - adenoma tubulovilloso sessile del colon con displasia moderata, diametro 1,5 cm;
 - diverticolosi;
 - 31 linfonodi pericolici senza tessuto neoplastico;
 - appendice vermiforme senza alterazioni;
 - margini di resezione indenni.
2. Colecistite cronica lieve (resezione, colecisti).
3. Tessuto adiposo con strutture vascolari (biopsia, regione dei vasi ileo-colici).

Stadio: pT2, pN0 (0/31), G2.

Macroscopia:

1. Preparato operatorio costituito da tratto di ultima ansa ileale di 7 cm, cieco e tratto di grosso intestino di 18 cm e appendice di 6 cm. In corrispondenza del cieco neoplasia a coccarda del diametro massimo di 3,7 cm che dista 13 cm circa dal margine colico di resezione. Adiacente a tale neoplasia si reperta polipo sessile di 1,5 cm. La restante mucosa non mostra alterazioni di rilievo. Ai tagli seriati della parete colica si repertano inoltre numerosi diverticoli. Nel tessuto adiposo periviscerale si isolano linfonodi. A: margine ileale. B: margine colico. C-E: neoplasia. F: polipo. G: appendice. H: diverticoli. I e successivi: linfonodi.
2. Colecisti previamente aperta di 9,5 cm con parete sottile e mucosa verdastra.
3. Due frammenti giallastri il maggiore di 0,5 cm.
(SC/ VO)

Un esempio...

31 linfonodi
1-7 mm di diametro
Media: 2,9 mm
2 LN > di 5 mm

Linfonodo sentinella a che punto siamo?

- Non confrontabile con le esperienze fatte con il carcinoma del seno e il melanoma (razionale, tipo di intervento chirurgico, „skipping“)
- Il significato di metastasi occulte rimane incerto
 - Immunoistochimica (pN0i+). Circa 13 studi, nessun significato prognostico
 - RT-PCR (pN0mol+). 6 studi dimostrano un chiaro significato prognostico
- Nessuno studio ha considerato il significato predittivo di metastasi occulte

Colon (Ticino 2003-2008)

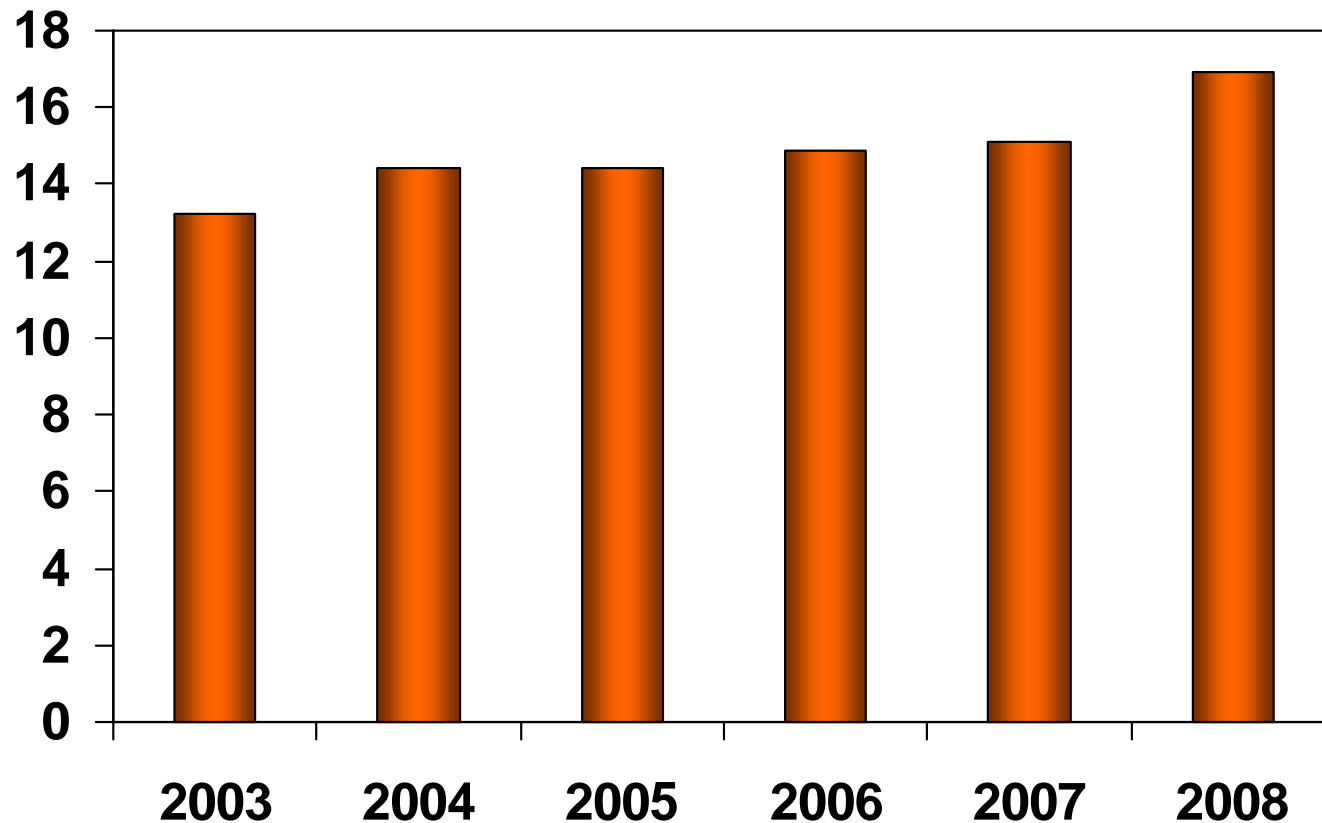
Numero medio di linfonodi esaminati per anno

NuLymph

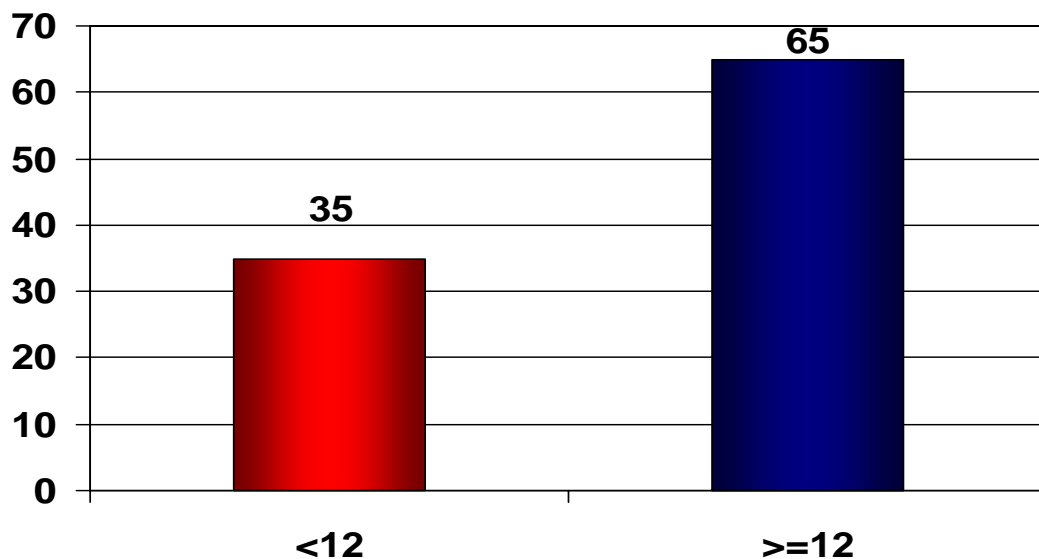
IncYear	Media	N	Deviazione std.
2003	13.24	109	7.063
2004	14.23	137	7.162
2005	14.43	122	7.093
2006	14.86	149	6.624
2007	15.06	143	6.585
2008	16.92	118	7.973
Totale	14.80	778	7.122



Colon - Trend of mean number of lymph nodes retrieved



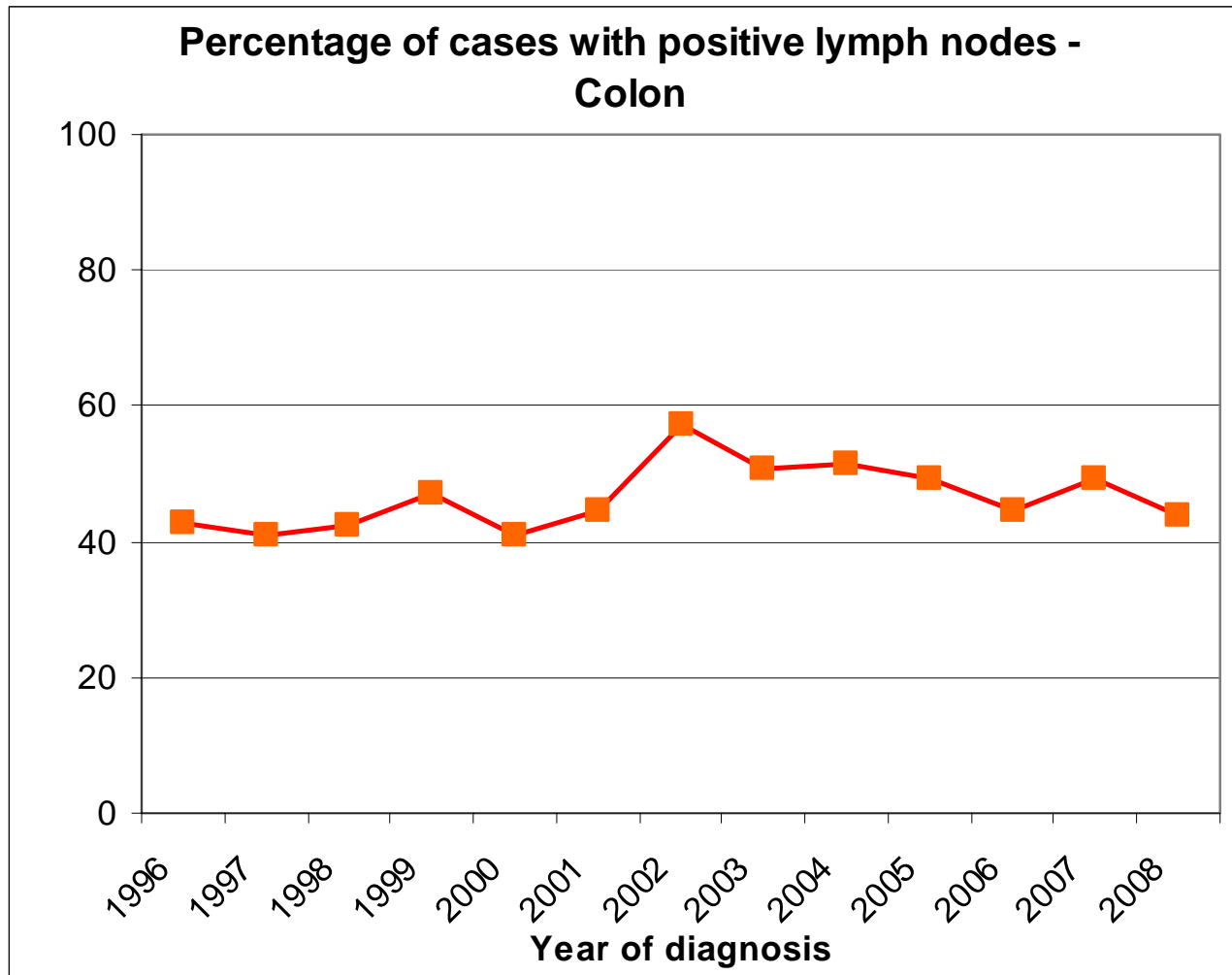
Percentuale dei casi in relazione al numero di linfonodi ritrovati. Colon 2003-2008 (n=778)



Autore	Tipo di studio	n	>12 LN
Baxter, 2005 JNCI:	population based	116995	37%
Morris 2007 JCO:	epidemiologico	7062	45,9%

Numero mediano di linfonodi Colon (12 secondo NYCRIS 2007)

Studio	numero pazienti	valore mediano
SEER (1988-2000)	82'896	9
Olanda 2002	308	6
Ticino 2003-08	778	14
<hr/>		
Studio epidemiologico		
Morris JCO 2007	2'622 (patologo non dedicato)	9
	4'440 (patologo dedicato)	12



Media 2003-2008: 48,3%

Morris JCO 2007: 45,9%

Retto (Ticino 2003-2008)

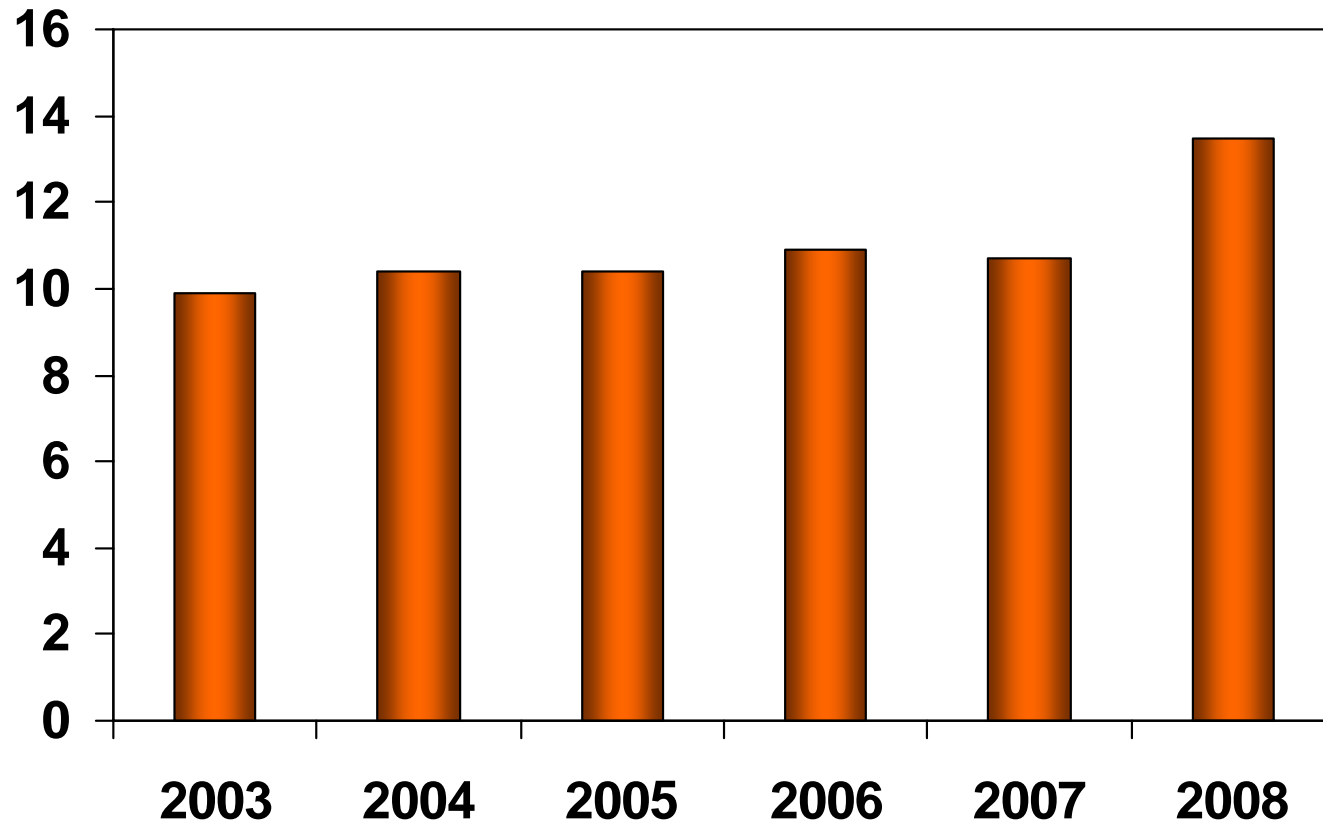
Numero medio di linfonodi esaminati per anno

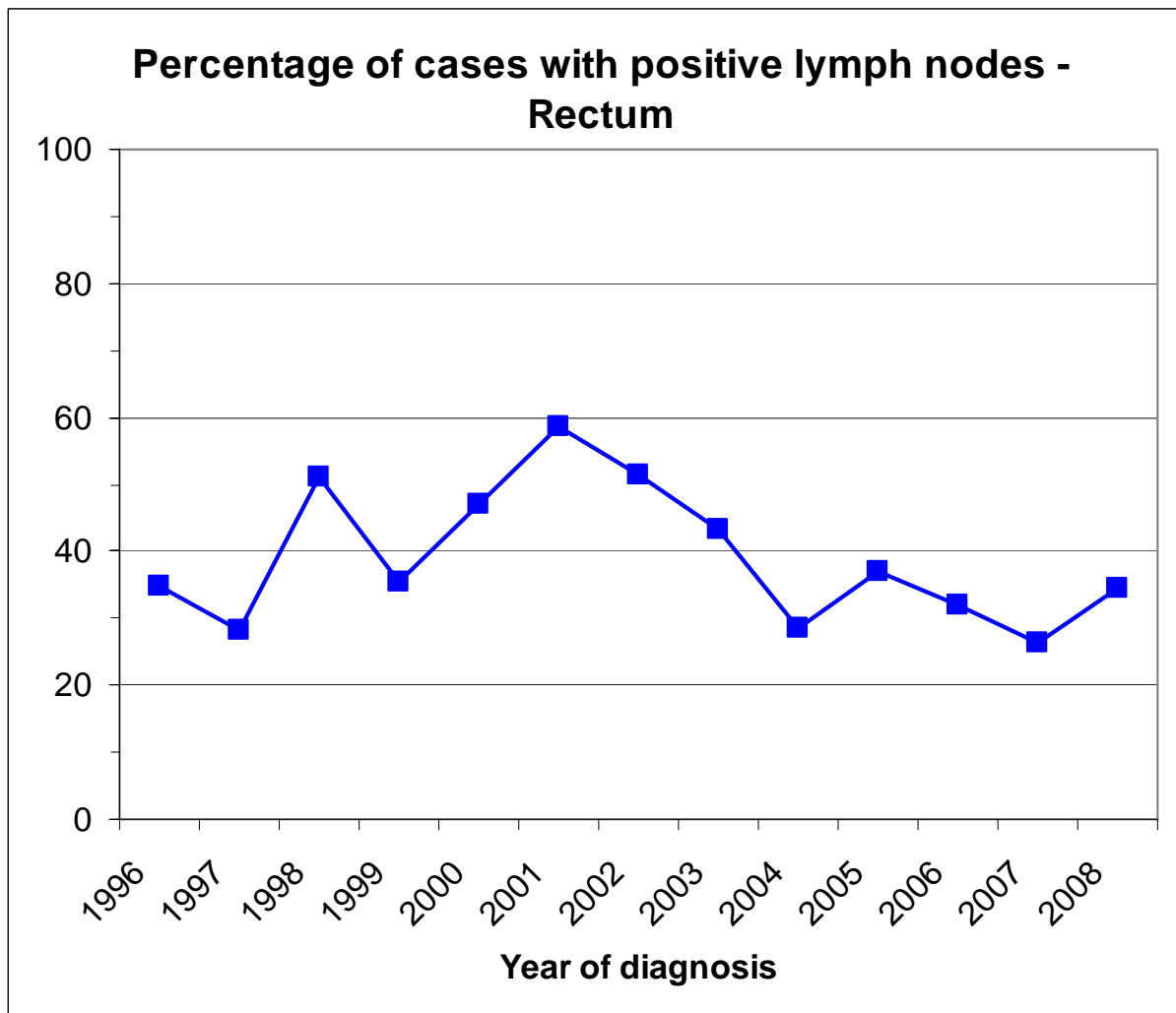
NuLymph

IncYear	Media	N	Deviazione std.
2003	10.38	37	7.009
2004	10.76	34	8.042
2005	10.38	61	5.820
2006	10.92	51	4.770
2007	10.95	42	7.163
2008	13.47	32	6.180
Totale	11.02	257	6.434



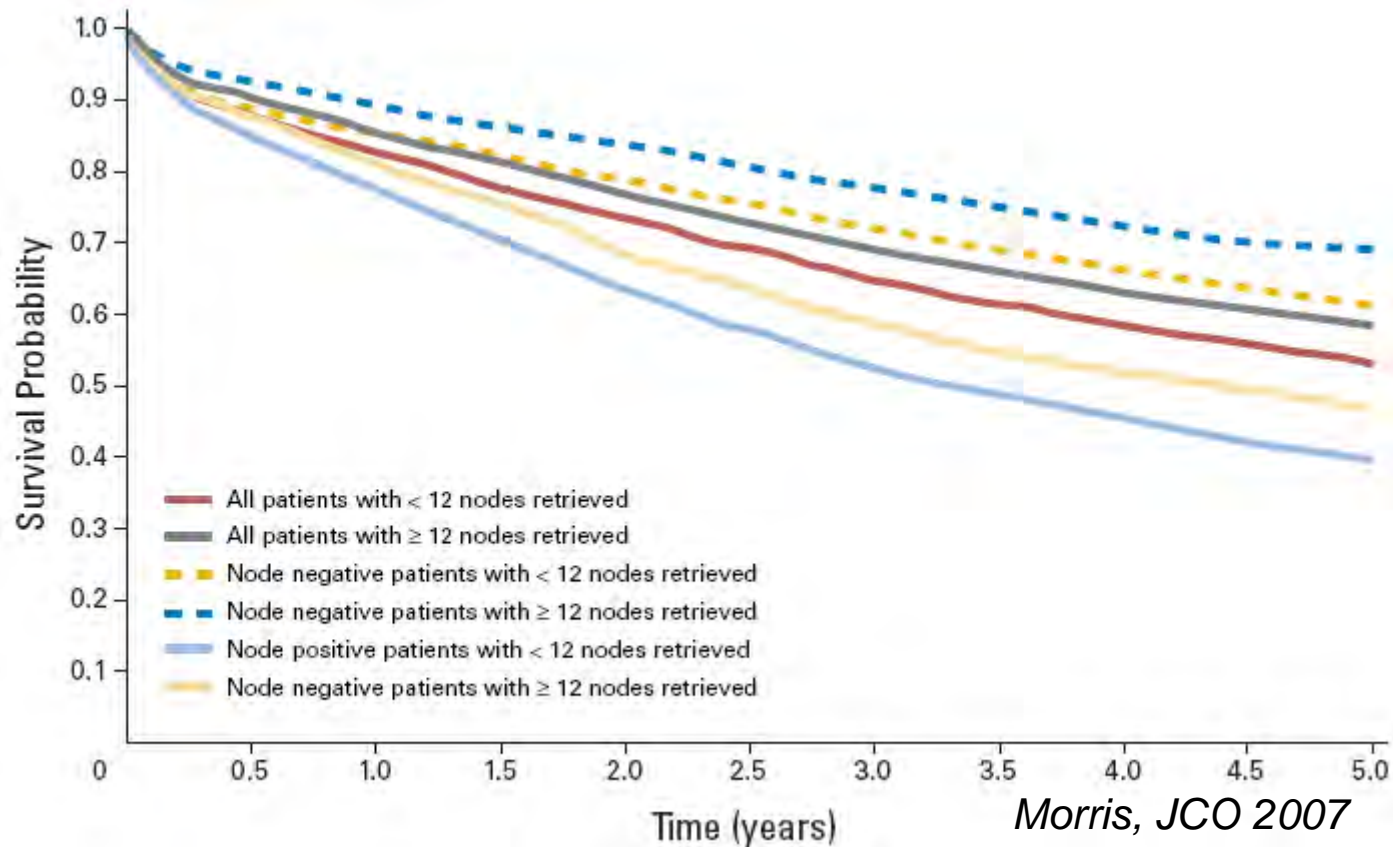
Rectum - Trend of mean number of lymph nodes retrieved





Media 2003-2008: 33,7%

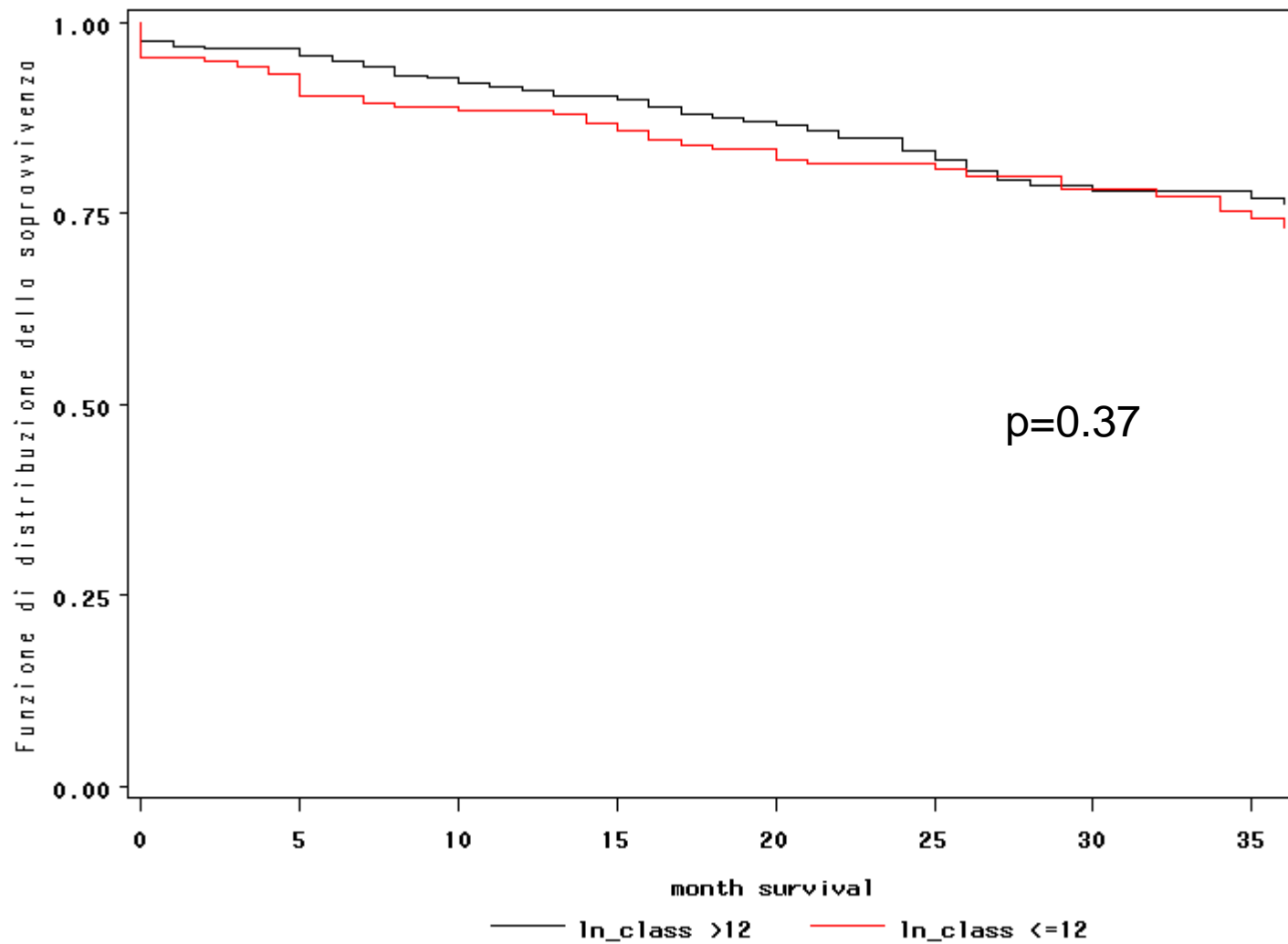
Numero di linfonodi e sopravvivenza



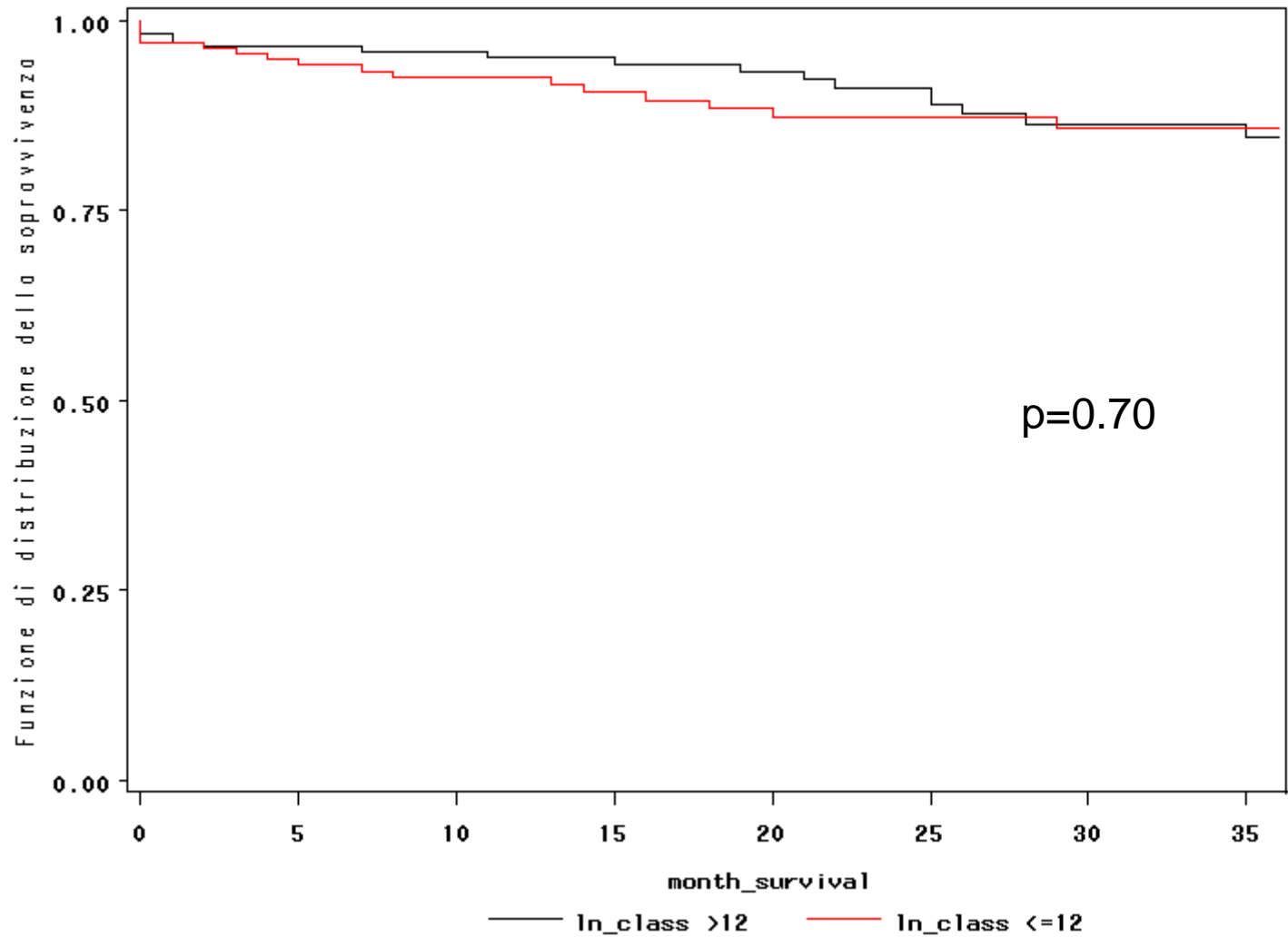
Ma.....

Il numero di linfonodi isolati non è correlato alla percentuale di pazienti pN1
(Bui L et al. J Surg Oncol 2006, 93:439)

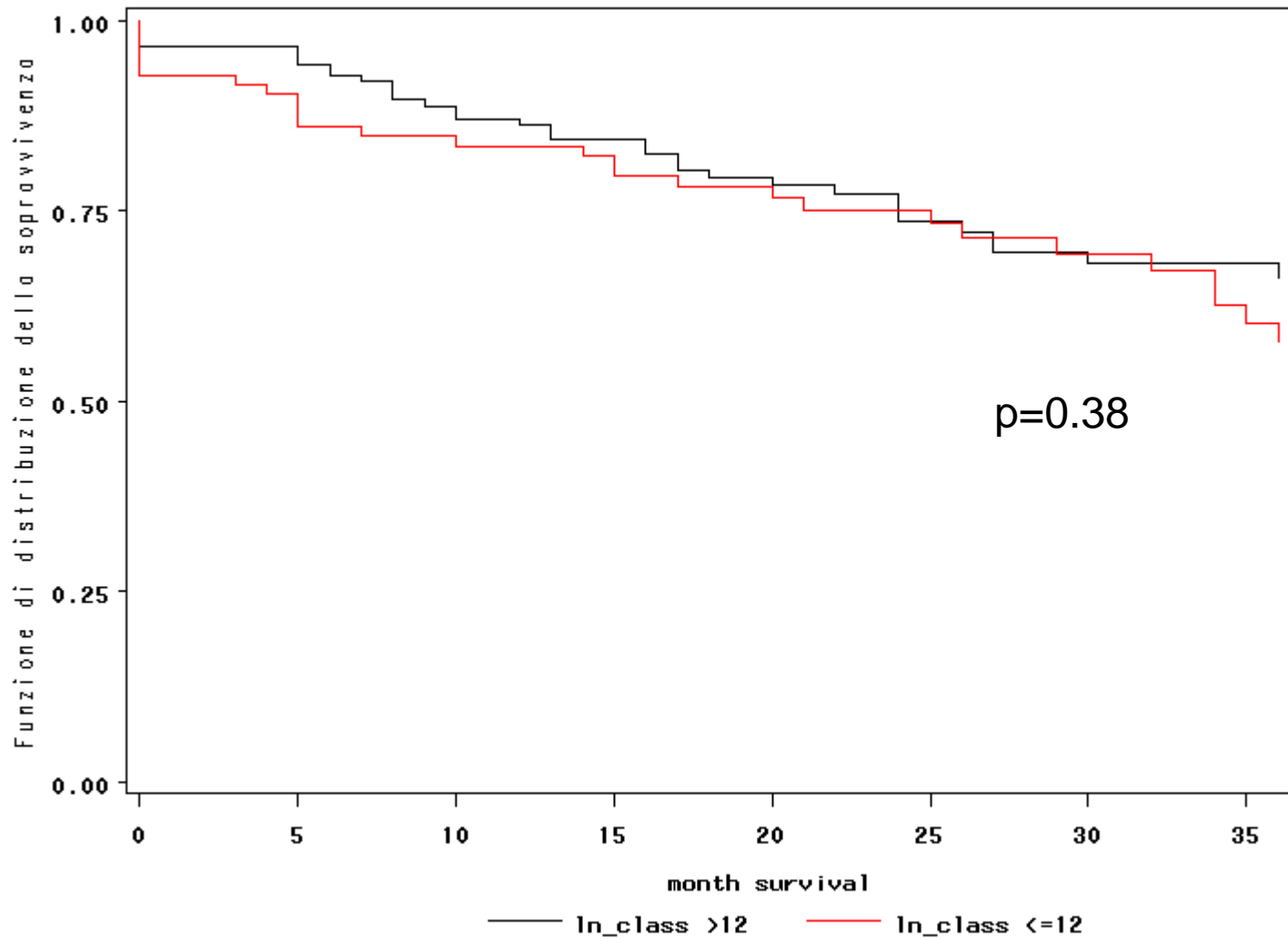
Colon cancer overall survival, by number of lymph nodes retrieved. All cases but M1.



Colon cancer overall survival, by lymph nodes retrieved. N0 patients.

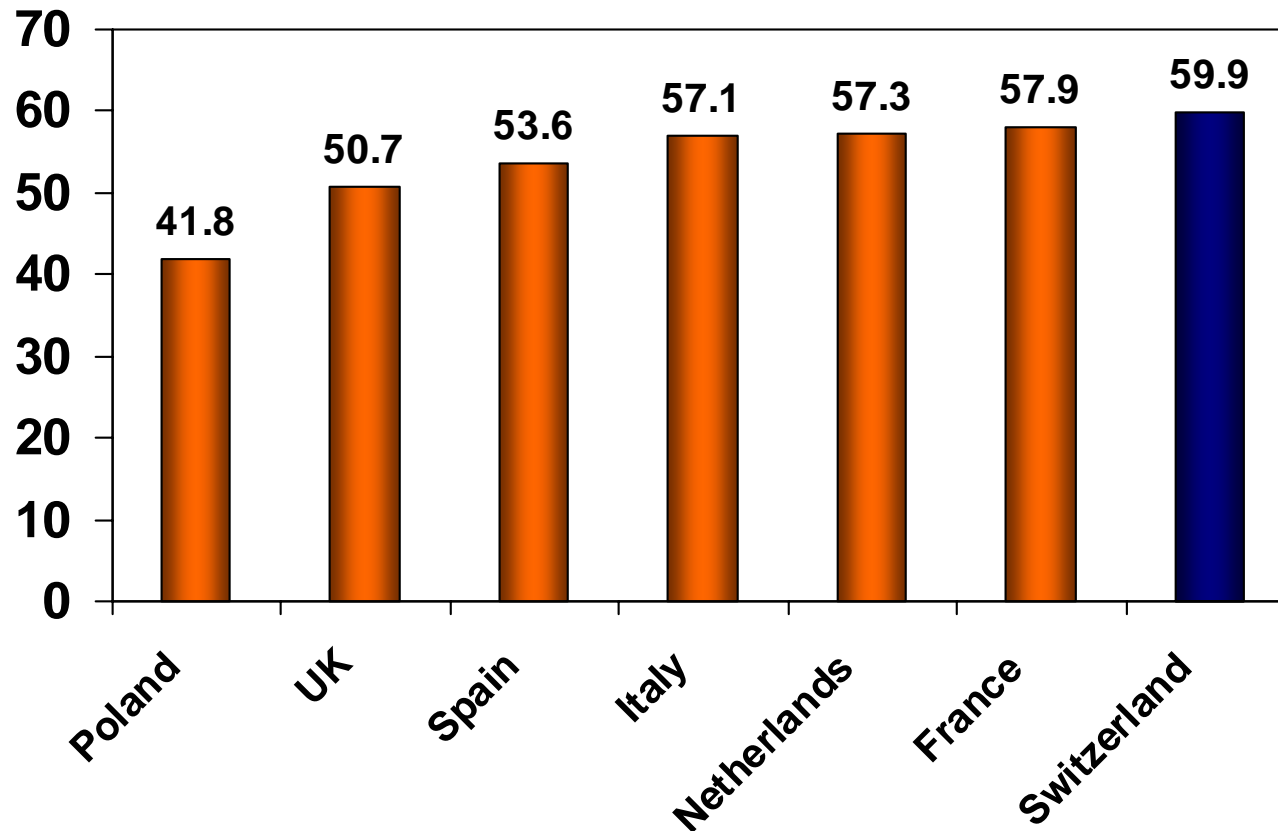


Colon cancer overall survival, by lymph nodes retrieved. N+ patients.



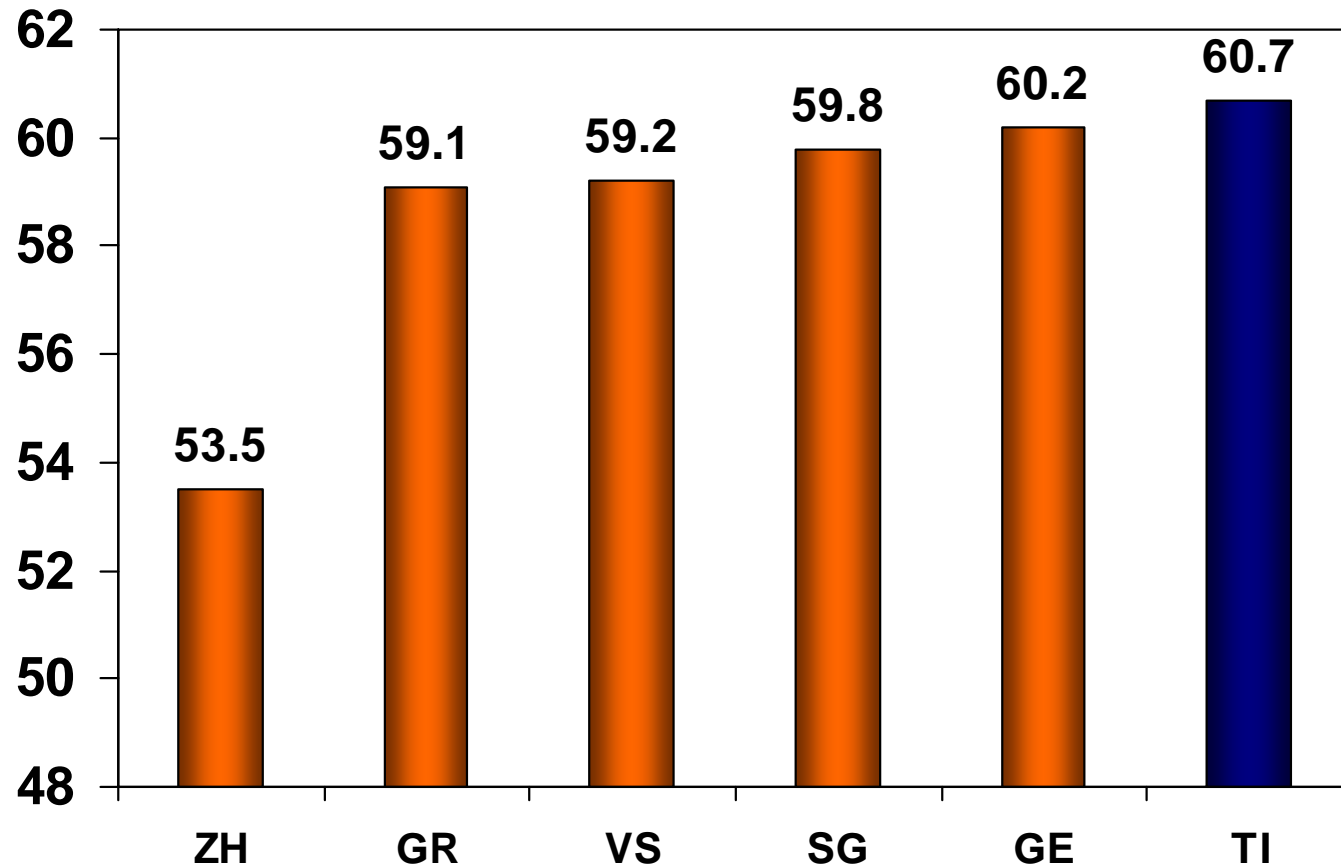
EUROCARE IV Study

5-yr Relative Survival in Europe



EUROCARE IV Study

5-yr Relative Survival in Switzerland



Conclusioni

- Il numero di linfonodi analizzati in Ticino è superiore alla media della maggioranza degli studi pubblicati
- Nessuna apparente evidenza per una sottostima dello stadio tumorale
- Nessuna evidenza significativa per una correlazione con la sopravvivenza
- Il numero di linfonodi riflette la qualità di tutto il „management“ del paziente

Stiamo tutti lavorando bene

ma.....

Si può sempre fare meglio!

Formazione
Analisi dei dati
Discussione
Indicatori di qualità

Indicatori qualità (Progetto del Registro Tumori)

■ Indicatori generali

- Incidenza per gruppi di età
- Sopravvivenza
- Istotipo
- Localizzazione
- Grading
- % invasione vascolare
- Radicalità
- Numero di linfonodi...ecc

■ Indicatori diagnostici

- % pazienti con diagnosi istologica preoperatoria
- % pazienti operati in urgenza
- % pazienti con discussione interdisciplinare prima dell'intervento..ecc
- % pazienti con staging preoperatorio

Indicatori qualità (Progetto del Registro Tumori)

■ Indicatori di trattamento

- Tipo di chirurgia
- % pazienti con carcinoma rettale che ricevono terapia neoadiuvante
- Complicanze
- Durata ricovero
- Altro

■ Indicatori del paziente

- Grado di soddisfazione
- Qualità di vita
- Altro?



GRAZIE