



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

DOTTORATO DI RICERCA IN CHIRURGIA EPATOBILIOPANCREATICA
E GASTROENTEROLOGIA AVANZATA E FISIOPATOLOGIA
DELL'APPARATO DIGERENTE

Ciclo: XXIII

*La Lymph node ratio come fattore prognostico
indipendente nella stadiazione del carcinoma
colorettale*

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Mario Sianesi

Tutor:

Chiar.mo Prof. Paolo Del Rio

Dottorando: Dott. Maurizio Massa

Anno 2010

INDICE

Riassunto.....	4
1 Introduzione.....	6
1.1 Drenaggio linfatico.....	7
1.2 Tumori maligni del colon-retto.....	8
1.3 Epidemiologia.....	8
2 Sequenza adenoma-carcinoma.....	9
2.1 Modalità di diffusione.....	10
2.2 Stadiazione.....	12
2.3 Terapia.....	15
2.4 Prognosi.....	21
3 Ruolo chiave dei linfonodi nella stadiazione e prognosi del carcinoma del colon-retto.....	22
3.1 Distribuzione delle metastasi linfonodali.....	22
3.2 La linfadenectomia.....	23
3.3 Il numero ottimale dei linfonodi da asportare.....	25
3.4 L'importanza delle metastasi linfonodali.....	26

3.5 I linfonodi negativi e la sopravvivenza.....	28
4 Lymph node ratio come fattore prognostico indipendente: definizione e revisione della letteratura.....	30
4.1 Materiali e metodi.....	48
4.2 Risultati.....	50
4.3 Discussione.....	52
Figure e tabelle.....	55
Bibliografia.....	62

RIASSUNTO

la *Lymph Node Ratio (LNR)* definita come rapporto tra il numero di linfonodi positivi per metastasi e il numero totale di linfonodi asportati, può essere considerato un fattore prognostico indipendente nella stadiazione del carcinoma colo rettale.

Il coinvolgimento linfonodale rappresenta un fattore prognostico determinante per la sopravvivenza a lungo termine nei pazienti affetti da qualunque forma neoplastica.

Nel sistema TNM correntemente utilizzato il parametro "linfonodi" è definito dal numero di linfonodi positivi e dalla sede senza considerare il numero di linfonodi asportati nell'intervento. Il numero di linfonodi asportati e il numero di linfonodi positivi, dipendendo da fattori correlati al paziente, al tumore, al chirurgo e all'anatomo-patologo, non sono quindi del tutto affidabili e non rappresentano, da soli, solidi indicatori prognostici. Una possibilità per poter correlare tali fattori in maniera più affidabile può essere il concetto della *Lymph Node Ratio (LNR)*, già apprezzato nel carcinoma gastrico, esofageo, della mammella e del pancreas.

L'obbiettivo dell'equipe dell'U.O. di Clinica Chirurgica e Trapianti d'Organo, diretta dal Prof. Mario Sianesi, è stato di identificare il valore prognostico della *Lymph Node Ratio (LNR)*, nei pazienti con carcinoma del colon-retto positivi per metastasi linfonodali.

Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati di 350 pazienti (193 uomini e 157 donne) con carcinoma del colon-retto sottoposti a intervento chirurgico con intento curativo (periodo di riferimento: da gennaio 2003 a dicembre 2005). Età media di 72.75 anni. A seconda del valore di *lymph node ratio* i pazienti sono stati così suddivisi: 44 pazienti con $1\% \leq LNR \leq 25\%$; 24 pazienti con $26\% \leq LNR$

$\leq 50\%$; 6 pazienti con $51\% \leq \text{LNR} \leq 75\%$; 8 pazienti con $76\% \leq \text{LNR} \leq 100\%$ e per ogni gruppo è stata calcolata la percentuale di sopravvivenza a 5 anni (confrontata con quella ottenuta secondo la stadiazione TNM).

Sono state riscontrate differenze statisticamente significative ($p=0.001$), in termini di sopravvivenza, tra i vari quartili analizzati e tra la LNR e l'N-stage.

Dai nostri studi è emerso che la LNR rappresenta un parametro attendibile, da utilizzare come fattore prognostico indipendente nei pazienti con carcinoma del colon-retto, positivi per metastasi linfonodali e sottoposti a resezione radicale della neoplasia.

1 Introduzione

Il coinvolgimento linfonodale rappresenta un fattore prognostico determinante per la sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con carcinoma del colon-retto.

Con Dukes (1932), si introduceva un sistema di stadiazione contenente il parametro "linfonodi", ripreso poi dall'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) e dalla UICC (*International Union Against Cancer*) nel sistema TNM correntemente utilizzato (qui il parametro "linfonodi" è definito dal numero di linfonodi positivi e dalla sede, senza considerare il numero di linfonodi asportati nell'intervento).

Il numero di linfonodi asportati e il numero di linfonodi positivi, dipendendo da diversi fattori correlati al paziente, al tumore, al chirurgo e all'anatomo-patologo, non sono quindi dei parametri del tutto affidabili e non rappresentano, da soli, solidi indicatori prognostici. Una soluzione a questi problemi, proposta da più ricercatori, può essere la *Lymph Node Ratio (LNR)* definita come rapporto tra il numero di linfonodi positivi per metastasi e il numero totale di linfonodi asportati, già validata nel carcinoma gastrico, esofageo, della mammella e del pancreas.

Se davvero la LNR può rappresentare un fattore così determinante per i pazienti con carcinoma del colon-retto, è lecito pensare ad una lieve modifica degli standard di stadiazione correntemente utilizzati e all'introduzione di questo parametro semplice, facilmente riproducibile in grado di apportare, come dimostrato da diversi studi, delle informazioni in più riguardanti l'aggressività del tumore, la sua disseminazione o la probabilità che metastatizzi, quindi più consoni a definire la prognosi del paziente e l'impiego di chemioterapia adiuvante.

Partendo da questi presupposti, il nostro studio si propone di verificare l'attendibilità della LNR, come fattore prognostico indipendente, nei pazienti con carcinoma del colon-retto sottoposti ad intervento chirurgico con intento curativo

presso l'U.O. di Clinica Chirurgica e Trapianti d'Organo (Direttore Prof. M. Sianesi) nel periodo tra gennaio 2003 e dicembre 2005.

1.1 Drenaggio linfatico

La circolazione linfatica del colon destro e del trasverso inizia nella parete stessa dell'organo (attraverso numerose reti anastomotiche mucose, sottomucose, muscolari e sierose) e comprende numerosi gruppi di linfonodi epicolici intraparietali e paracolici lungo la parete intestinale. Dai linfonodi epicolici e paracolici, i vasi linfatici collettori portano la linfa ai gruppi linfonodali intermedi, a metà circa del meso, e di qui ai linfonodi situati alla base del meso ed infine ai collettori primari (satelliti dei peduncoli vascolari) che raggiungono la stazione linfatica principale in vicinanza del tratto iniziale dell'arteria mesenterica superiore per il colon destro e delle arterie mesenteriche superiori e inferiori per il trasverso. Di notevole interesse chirurgico è la parte intermedia mobile del trasverso il cui drenaggio venoso e linfatico affluisce ad entrambi i peduncoli vascolari. La circolazione linfatica del colon sinistro segue i vasi sanguigni, affluendo ai linfonodi marginali (situati tra la parete intestinale e l'arcata di *Drummond*), a quelli intermedi (tra i rami di divisione dell'arteria mesenterica inferiore) e a quelli centrali (all'origine dell'arteria mesenterica inferiore al termine della vena omonima). Questi ultimi costituiscono la cosiddetta "*ascella dell'addome*" [15].

La rete linfatica anorettale drena attraverso tre vie: superiore, laterale ed inferiore. La via superiore segue essenzialmente la via dei vasi emorroidari superiori, verso i linfonodi mesenterici e par aortici. La via inferiore (retto distale e canale anale) segue i vasi inferiori, verso i linfonodi pudendi interni, iliaci ed inguinali. La via laterale (via alternativa del retto distale del canale anale) segue i

vasi emorroidari medi, verso stazioni linfatiche ipogastriche ed iliache comuni [5] (Fig.1).

1.2 Tumori maligni del colon-retto

“Circa il 98% di tutte le neoplasie maligne dell'intestino crasso sono adenocarcinomi. Essi rappresentano una delle più importanti sfide alla professione medica poiché producono sintomi in fase relativamente precoce e sono potenzialmente guaribili con la resezione chirurgica. Con circa 134.000 nuovi casi diagnosticati ogni anno e 55.000 morti, il carcinoma colo-rettale è causa di circa il 10% di tutti i decessi per carcinoma negli Stati Uniti” [6, 7]. Più rari risultano essere i tumori endocrini maligni, il linfoma maligno ed il sarcoma. Esiste inoltre la possibilità di tumori metastatici [8].

1.3 Epidemiologia

Il carcinoma coloretale occupa il secondo posto tra i tumori maligni nell'uomo e il terzo nella donna. La sua distribuzione (Fig.2) nel mondo varia moltissimo nelle diverse regioni con un'incidenza più elevata negli Stati Uniti e nei paesi dell'Europa Orientale, mentre in Messico, Sud America ed Africa è fino a dieci volte più bassa; queste differenze sembra siano associate soprattutto a fattori ambientali quali alimentazione, obesità e sedentarietà. In Italia si osservano, in media, 40 nuovi casi ogni 100.000 abitanti/anno e il rischio è notevolmente maggiore nelle regioni del nord rispetto a quelle del sud. Più frequentemente colpita dalla malattia è l'età avanzata, con un picco d'incidenza tra la sesta e la settima decade di vita.

I segmenti più colpiti sono stati considerati, fino ad oggi, il retto e il colon sinistro, tuttavia, recentemente e, in particolare, nel mondo occidentale è stato osservato

uno “shift” epidemiologico verso il colon destro (soprattutto nel sesso femminile e in età avanzata). Al contrario, per il carcinoma del retto si è riscontrata una netta diminuzione, probabilmente grazie alle misure di screening [5, 6].

2 Sequenza adenoma-carcinoma

Lo sviluppo di un carcinoma a partire da una lesione adenomatosa è definita sequenza adenoma-carcinoma (Fig.3) ed è dovuta ad una serie di alterazioni molecolari (come mutazioni di oncogeni e inattivazione di oncosoppressori). Tale evenienza è documentata dalle seguenti osservazioni:

- le popolazioni con elevata incidenza di adenomi l’hanno anche per i carcinomi coloretali e viceversa;
- la distribuzione topografica degli adenomi a livello del colon-retto è simile a quella del carcinoma;
- il picco di incidenza dei polipi adenomatosi precede di alcuni anni quello del carcinoma;
- quando si identifica un carcinoma invasivo in fase precoce, frequentemente il tessuto neoplastico è circondato da tessuto adenomatoso;
- il rischio di carcinoma è correlato al numero di adenomi, da qui la certezza di sviluppare un carcinoma nei pazienti con sindromi polipose familiari;
- lo stretto follow-up dei pazienti con adenomi e l’asportazione di tutte le lesioni sospette riduce l’incidenza di carcinoma coloretale.

Tuttavia la presenza di carcinomi privi di “precursori” adenomatosi suggerisce che alcune lesioni displastiche possano degenerare in lesioni cancerose senza passare per una fase polipoide. I carcinomi che originano *de novo*, che non percorrono cioè la sequenza adenoma-carcinoma sono meno del 5%; in questi casi è possibile una rapida progressione molecolare che fa acquisire

precocemente le alterazioni genetiche responsabili della displasia ad alto grado, come l'aneuploidia e la mutazione di p53 [6, 16].

2.1 Modalità di diffusione

Il carcinoma del colon-retto è una neoplasia a crescita relativamente lenta in grado di diffondere per estensione diretta (per continuità e contiguità) alle strutture adiacenti e dare metastasi a distanza per via linfatica ed ematica.

La propagazione è innanzitutto locale, con infiltrazione progressiva della parete del colon a tutto spessore e, una volta superata la sierosa, del tessuto adiposo pericolico o perirettale e degli organi e strutture adiacenti. Nelle neoplasie del retto superiore possono essere coinvolti per contiguità la vescica, l'utero, gli annessi o le anse intestinali; nei tumori medio-bassi il mesoretto, le vescichette seminali, la prostata, il collo vescicale e la vagina. Può essere interessata talvolta la fascia presacrale, il sacro o i muscoli elevatori.

Per fenomeni di esfoliazione cellulare può essere inoltre possibile la disseminazione, per impianto, del peritoneo (carcinosi peritoneale) o dell'ovaia (metastasi ovariche) [5, 9].

La diffusione per via linfatica (Fig.1) è un fenomeno che procede in maniera progressiva e graduale interessando, con distribuzione segmentaria, i linfonodi peri e paracolici e solo successivamente i linfonodi più distali (stazioni intermedie e principali). È stata esaminata, anche in un recente studio [10] la possibilità, anche se molto rara, del così detto salto del linfonodo, vale a dire la presenza di metastasi ai linfonodi principali senza il coinvolgimento di quelli prossimali. Si è ipotizzato, in questo caso, che tale eventualità possa essere causata da una neoplasia in stadio avanzato che, ostruendo la via linfatica principale, la bypassa determinando una localizzazione lontana dal tumore primitivo. Sono stati

comunque ipotizzati altri meccanismi che giustificano questa modalità di diffusione della neoplasia [11]. Alcuni studi suggeriscono la potenziale applicabilità della tecnica del linfonodo sentinella nel carcinoma del colon-retto ma la presenza di metastasi linfonodali a “salto” e l'estensione del drenaggio linfatico dell'organo ne limitano l'utilizzo [32].

In generale si possono comunque stabilire delle stazioni linfonodali che più frequentemente sono coinvolte in maniera progressiva.

Per via linfatica il cancro del colon retto si diffonde ai linfonodi regionali, gruppi di linfonodi epicolici intraparietali e paracolici lungo la parete intestinale, poi ai gruppi linfonodali intermedi, a metà circa del meso, e di qui ai linfonodi situati alla base del meso ed infine ai collettori primari (satelliti dei peduncoli vascolari) che raggiungono la stazione linfatica principale in vicinanza del tratto iniziale dell'arteria mesenterica superiore per il colon destro e delle arterie mesenteriche superiori e inferiori per il trasverso. Di notevole interesse chirurgico è la parte intermedia mobile del trasverso il cui drenaggio venoso e linfatico affluisce ad entrambi i peduncoli vascolari. Nel colon sinistro possono essere interessati i linfonodi marginali (situati tra la parete intestinale e l'arcata di Drummond), quelli intermedi (tra i rami di divisione dell'arteria mesenterica inferiore) e quelli centrali (all'origine dell'arteria mesenterica inferiore al termine della vena omonima). In genere solo tardivamente, possono essere presi i linfonodi juxta-regionali (linfonodi addominali sotto diaframmatici) [15].

In caso di neoplasia del retto dai vasi linfatici le cellule neoplastiche giungono ai linfonodi perirettali, successivamente sono coinvolti quelli localizzati lungo i vasi emorroidari ed infine i mesenterici inferiori, all'origine dell'arteria mesenterica inferiore, per le forme del retto superiore e gli iliaci interni nelle neoplasie del retto medio ed inferiore. Nei casi più avanzati vi può essere un interessamento dei linfonodi interaortocavali, iliaci comuni ed otturatori.

Quando le cellule neoplastiche bloccano alcune stazioni linfonodali si può avere un flusso linfatico retrogrado e metastasi linfonodali retrograde e, raramente, nei tumori del retto basso si possono riscontrare linfonodi inguinali metastatici [9].

Il carcinoma del colon-retto può infiltrare i piccoli vasi venosi della parete dell'organo o dei tessuti pericolici con successivo passaggio in circolo di cellule tumorali. La diffusione per via ematogena interessa in primo luogo il circolo portale e quindi il fegato. In effetti le metastasi epatiche rappresentano un rischio importante nella storia di questa neoplasia: Costituiscono circa un quarto delle cause di morte, sono riscontrate in metà delle autopsie dei pazienti operati, sono presenti in un quarto dei pazienti al momento dell'intervento e tra il 15-25% alla diagnosi. È noto inoltre che una parte minima degli emboli neoplastici, saltando il filtro epatico, oppure per via linfatica lomboaortica, o (come avviene per il retto basso) attraverso il drenaggio venoso sistemico, possono raggiungere il polmone e gli altri organi [12].

2.2 Stadiazione

L'esigenza di classificare i pazienti affetti da neoplasia del grosso intestino si è avvertita sin dal secolo scorso e questo al fine di definire l'estensione della malattia neoplastica e quindi di formulare una prognosi, stabilire le indicazioni per un'eventuale terapia chirurgica o complementare, valutare i risultati del trattamento chirurgico. È necessario inoltre che il sistema di stadiazione sia universalmente riconosciuto, facile da capire e applicare e questo per consentire un possibile confronto tra i vari centri di diagnostici e di ricerca.

Il primo tentativo di stadiazione si deve a J. P. Lockhart-Mummary nel 1926 che propose il primo sistema di stadiazione alfabetico.

Classificazione di Lockhart-Mummary:

-
- A. casi prognosticamente favorevoli, caratterizzati da un minimo grado di infiltrazione parietale (tonaca muscolare indenne), in assenza di interessamento linfonodale;
 - B. casi a prognosi intermedia, infiltranti la tonaca muscolare e associati a un non estensivo coinvolgimento linfonodale;
 - C. casi a prognosi infausta, caratterizzati da tumori di grosse dimensioni, fissi con infiltrazione extramurale ed estensivo coinvolgimento linfonodale.
-

Questo sistema risultò contenere per molti delle imprecisioni, ma fu il primo tentativo che aprì la strada per le successive classificazioni. Ed in effetti fu Dukes che nel 1929 introdusse un nuovo sistema di stadiazione mantenendo la suddivisione alfabetica di Lockhart-Mummery. Tale stadiazione fu da lui stesso modificata nel 1932 e ancora oggi ottiene grande riconoscimento per la sua semplicità e affidabilità [12].

Classificazione di Dukes (1932):

-
- A. Tumore confinato alla parete intestinale;
 - B. Estensione oltre la parete intestinale senza interessamento linfonodale;
 - C. Interessamento linfonodale.
-

Nel 1954 Astler e Coller proposero delle modificazioni che prevedevano la stratificazione della penetrazione neoplastica attraverso la parete intestinale, abbinata o meno alle metastasi linfonodali.

Classificazione secondo Astler e Coller (1954):

-
- A. Lesioni limitate alla mucosa;
 - B1. Lesioni limitate alla muscolaris propria;
 - B2. Lesioni estese oltre la muscolaris propria ma senza interessamento linfonodale;

- C1. Lesioni limitate alla parete ma con linfonodi positivi;
 - C2. Lesioni penetranti tutta la parete con linfonodi positivi;
 - D*. Metastasi a distanza (* Introdotta da Turnbull nel 1967).
-

Negli anni '50 l'UICC (*International Union Against Cancer*) ha introdotto il sistema di stadiazione denominato TNM. Si tratta di una classificazione clinico-patologica che consente delle sottostadiazioni più dettagliate. Qui viene valutata l'estensione anatomica della malattia tramite alcuni parametri rappresentati da: grandezza del tumore (T), assenza o presenza di metastasi linfonodali regionali (N), presenza o l'assenza di metastasi a distanza (M).

Anche il sistema di stadiazione TNM ha subito diverse modifiche dalla stessa UICC e dalla AJCC (*American Joint Committee on Cancer*). Quest'ultima ha poi introdotto il prefisso p: pTNM in cui p sta per *post-chirurgica* ad indicare che la stadiazione è formulata dall'anatomopatologo sul pezzo chirurgico asportato risultando pertanto più precisa di quanto sia possibile rilevare mediante la diagnostica per immagini preoperatoria (cTNM o TNM clinico). Il TNM è il sistema di stadiazione a cui i più moderni protocolli terapeutici fanno riferimento e raggruppa le neoplasie colo rettali in 4 stadi [3, 5, 6] (Fig.4).

Classificazione clinico-patologica TNM (Fig.5):

T - Tumore primitivo

Tx: Il tumore primitivo non può essere definito;

T0: Non segni del tumore primitivo;

Tis: Carcinoma in situ;

T1: Tumore che invade la sottomucosa;

T2: Tumore che invade la muscolare propria;

T3: Tumore con invasione, attraverso la muscolare propria, della sottomucosa o dei tessuti pericolici o perirettali non ricoperti da peritoneo;

T4: Tumore che perfora il peritoneo viscerale o che invade direttamente altri organi o strutture.

N - Linfonodi regionali

Nx: I linfonodi regionali non possono essere definiti;

N0: Non metastasi ai linfonodi;

N1: Metastasi in 1-3 linfonodi pericolici o perirettali;

N2: Metastasi in 4 o più linfonodi pericolici o perirettali;

N3: Metastasi in qualunque linfonodo lungo il decorso dei tronchi vascolari.

M – Metastasi a distanza

Mx: La presenza di metastasi a distanza non può essere accertata;

M0: Non metastasi a distanza;

M1: Metastasi a distanza.

2.3 Terapia

Il trattamento primario del carcinoma colo-rettale, salvo poche eccezioni, si avvale della chirurgia. Tuttavia, prima dell'intervento, è utile individuare i soggetti che possono beneficiare di terapie complementari, chemio-radioterapie neoadiuvanti.

Molti sono i fattori che influenzano l'indirizzo terapeutico: l'estensione della malattia; la presenza o meno di lesioni sincrone o di condizioni premaligne; l'esperienza e le preferenze del chirurgo; il rapporto rischio-beneficio.

Quest'ultimo fattore, che riveste sempre una notevole importanza in tutte le procedure mediche, deve essere valutato con attenzione in caso di soggetti

anziani (è noto il picco di incidenza in età avanzata di questa neoplasia). Nell'anziano, infatti, una stabilizzazione della malattia o una remissione anche solo temporanea consentono talora un prolungamento della vita soddisfacente e prezioso, mentre interventi particolarmente demolitivi possono tradursi in un peggioramento della qualità di vita o possono addirittura creare un danno al paziente. La qualità della vita è determinante in qualsiasi paziente, ma nell'anziano il "come" si vive, deve forse essere considerato più importante del "quanto" si vive.

Il tumore del colon-retto, se confinato alla mucosa-sottomucosa, può essere in casi selezionati asportato per via endoscopica. In questi casi il paziente dovrà essere sottoposto a stretto follow-up.

Nel tumore più avanzato l'exeresi chirurgica rappresenta l'unica opzione terapeutica efficace, e può essere eseguita con diverse finalità, curativa o palliativa. Il trattamento chirurgico palliativo, con il solo scopo di migliorare la qualità della vita, elimina o riduce i disturbi causati dal tumore tramite derivazioni interne (mediante bypass intestinale), esterne (mediante stomia) o resezioni limitate segmentarie oppure tramite terapie palliative non chirurgiche (chemioterapia, radioterapia o stenting).

Per la terapia chirurgica con intento curativo la radicalità dell'intervento nel carcinoma del colon-retto esige l'asportazione ampia del segmento intestinale sede del tumore e la rimozione delle rispettive aree di drenaggio linfatico. Il tipo di intervento è condizionato da sede, dimensioni, estensione del tumore e condizioni del paziente. L'intervento chirurgico può essere effettuato in elezione o in urgenza e in tutti i casi bisogna eseguire, ove possibile, una resezione colica secondo i principi della radicalità oncologica.

Principi di radicalità oncologica:

- legatura dei vasi afferenti al tratto di colon interessato con corrispondente linfettomia loco-regionale *en bloc*;
- lunghezza dell'intestino resecato: viene stabilita seguendo la vascolarizzazione del tratto interessato; non è dimostrato alcun vantaggio oncologico in caso di resezione di tratti intestinali maggiori;
- resezione dei tumori localizzati in zone di confine con le stazioni linfonodali circostanti (al fine di comprendere nel pezzo operatorio tutti i possibili drenaggi linfatici della neoplasia);
- resezione *en bloc* in presenza di neoplasia resecabile ma con infiltrazione di organi adiacenti
- colectomia sub-totale o resezione separata delle lesioni in presenza di tumori sincroni del colon (2-9% dei casi), decisione basata soprattutto sulla sede delle lesioni stesse, non essendoci differenze riguardo possibili complicanze o sull'*outcome* del paziente.

Le tecniche utilizzate sono diverse a seconda della sede della neoplasia:

- l'emicolectomia destra (per le neoplasie del cieco, del colon ascendente, della flessura epatica e della porzione prossimale del trasverso) prevede la resezione del colon destro e dell'ultima ansa ileale e il ripristino della continuità intestinale con anastomosi ileo-colica;
- l'emicolectomia sinistra (impiegata se sono interessati la metà distale del trasverso, la flessura splenica e il colon sinistro fino alla giunzione retto-sigma) consiste nella resezione del colon sinistro e un'anastomosi colo-rettale per ripristino del transito;
- la resezione anteriore del retto, (tecnica d'elezione per le lesioni del sigma distale, del retto superiore e del retto medio) comporta l'asportazione del segmento interessato più un'anastomosi colo-rettale bassa o colo-ale;

- l'amputazione addomino-perineale, (carcinomi del terzo inferiore del retto) consiste nell'asportazione del colon discendente distale, del sigma, del retto e dell'ano con colostomia definitiva in fossa iliaca sinistra;
- la colectomia totale, con risparmio del retto e anastomosi ileo-retto, si utilizza quando sono presenti lesioni sincrone, multiple, benigne o maligne localizzate in più segmenti oppure quando un precedente intervento non consente alternative; quando, dopo exeresi del tumore, non sia possibile o consigliabile eseguire anastomosi si procede con affondamento del moncone distale nello scavo pelvico derivando il contenuto intestinale con una colostomia cutanea di protezione o definitiva (intervento di Hartmann);
- l'escissione locale, si utilizza in presenza di lesioni a basso rischio di diffusione linfatica (neoplasie con diametro inferiore ai 3 cm, mobile, non ulcerato e con grading G1-G2);
- exeresi allargate, quando il tumore è adeso e/o invade organi o strutture circostanti [5];
- trattamento delle metastasi (per lo più epatiche) che può essere associata all'asportazione del tumore primitivo o eseguita in un secondo momento. L'asportazione chirurgica o l'ablazione delle lesioni, quando possibile, rimane a tutt'oggi l'unico modo per ottenere una maggiore sopravvivenza in questi pazienti. Tuttavia resezione colica e resezione epatica non dovrebbero essere eseguite in unico tempo. La resezione combinata può essere presa in considerazione in presenza di: malattia metastatica limitata, trattabile con metastasectomia o resezione epatica limitata; possibilità di ottenere adeguato margine di resezione epatica; adeguato studio pre-operatorio (valutazione di resecabilità e condizioni del paziente) ed intraoperatorio (ecografia intraoperatoria, al fine di escludere presenza di altre localizzazioni

metastatiche epatiche); neoplasia colica non avanzata; resezione del colon eseguita senza importanti perdite ematiche.

La radicalità dell'intervento chirurgico non può prescindere da una adeguata linfadenectomia. Nelle emicolectomie essa deve essere estesa alle stazioni situate all'origine dei peduncoli vascolari tributari del segmento colico sede del tumore: arteria mesenterica superiore in sede iuxapancreatica nell'emicolectomia destra; arteria mesenterica inferiore, alla sua origine, nell'emicolectomia sinistra.

Negli ultimi tempi un numero sempre più crescente di centri specializzati si servono dell'accesso laparoscopico; studi multicentrici più recenti mostrano come l'efficacia della laparoscopia nel trattamento della patologia neoplastica del colon-retto sia paragonabile alla chirurgia tradizionale con accesso laparotomico. Su queste basi è razionale ritenere che anche i risultati a lungo termine siano sovrapponibili [13]. Ulteriori studi dimostrano che l'approccio laparoscopico al cancro del colon-retto permette l'esecuzione di un intervento chirurgico assolutamente sovrapponibile a quello tradizionale, sia in termini di exeresi linfonodale [23] e di margini di resezione, che di follow-up a breve-medio termine (22 mesi) [14]. Esistono altresì dei limiti nell'utilizzo di tale pratica, rappresentati dalla complessità della tecnica, dalla dilatazione dei tempi chirurgici (da non sottovalutare la "curva di apprendimento" operatore-dipendente) e dall'aumento dei costi. In ogni modo l'approccio laparoscopico tecnicamente è ormai considerato equivalente, da un punto di vista oncologico, all'intervento tradizionale laparotomico, offrendo però al paziente tutti i vantaggi del trattamento mini-invasivo. I principali criteri di esclusione della tecnica video-assistita sono rappresentati da: malattia localmente avanzata; malattia estesa al retto; presenza di ostruzione e di perforazione del lume colico.

All'atto chirurgico può essere associato un trattamento chemioterapico o radioterapico. La radio-chemioterapia può essere eseguita sia

preoperatoriamente, allo scopo di ridurre la massa neoplastica o di “sterilizzare” eventuali metastasi linfonodali (in particolare nel carcinoma del retto), che nel post-intervento, effettuata in pazienti selezionati sulla base di un’esatta stadiazione chirurgica e istopatologica. Si è visto infatti che una chemioterapia adiuvante può migliorare la prognosi dei pazienti con cancro del colon in stadio C di Dukes (III stadio TNM), ma non quella dei pazienti con cancro allo stadio B (II stadio TNM) o con cancro del retto. I pazienti in stadio A e B1 di Dukes (I stadio TNM), che sono a basso rischio di recidive, non devono essere sottoposti a terapia adiuvante. Non ci sono al momento studi che dimostrino un sicuro beneficio, in termini di sopravvivenza, della terapia adiuvante in pazienti appartenenti a queste categorie. Devono essere sottoposti a chemioterapia adiuvante solo quei pazienti considerati ad alto rischio di recidiva e che presentano: perforazione tumorale; aderenza o invasione di organi adiacenti; tumore scarsamente differenziato; invasione venosa, linfatica o perineurale.

Una volta trattati, i pazienti sono sottoposti a programmi di follow-up periodici che risultano diversi a seconda della prognosi del paziente al momento delle dimissioni e dell’ “indirizzo” del chirurgo.

Le indagini che più frequentemente vengono utilizzate sono: esame clinico, colonscopia, concentrazione plasmatica del CEA, radiografia dell’addome e del torace, ecografia epatica, TAC, ecografia endorettale, radioimmunoscintigrafia.

La colonscopia o il clisma opaco per la visualizzazione di tutto il colon sono consigliati nel periodo postoperatorio, in genere entro 2-3 mesi. La colonscopia dovrebbe essere ripetuta annualmente per i primi quattro anni dopo la resezione. L’esame chimico-fisico di routine, con emocromo completo e le analisi di funzionalità epatica, dovrebbero essere eseguiti ogni tre mesi per due anni, poi ogni sei mesi per due anni, quindi annualmente. Una radiografia del torace dovrebbe essere eseguita ogni sei mesi per tre anni, quindi annualmente. Si

raccomanda il monitoraggio del CEA ogni tre mesi per due anni, quindi ogni anno. Molto si è discusso se un accurato e prolungato follow-up di questi pazienti potesse migliorare la prognosi e prolungare la sopravvivenza e se fosse anche conveniente sotto l'aspetto costo-benefici. Il discorso è ancora aperto e probabilmente lo sarà per anni per la difficoltà di raffrontare i risultati dopo lunghi periodi di osservazione. Non c'è dubbio però che dal punto di vista psicologico il paziente ne trae un beneficio, sentendosi rassicurato da questi controlli che, in linea generale vengono poi sempre eseguiti nella sede in cui è stato ricoverato e operato [5, 15, 17].

2.4 Prognosi

In assenza di intervento chirurgico la prognosi del carcinoma del retto è infausta, mentre dopo intervento chirurgico si ha una sopravvivenza a cinque anni intorno al 50% (Tab.IV). Le variabili che possono essere correlate alla prognosi "quoad vitam" sono numerosissime e possono essere distinte in: variabili cliniche (età, sesso, sintomi, complicanze della malattia, sede del tumore, aspetto macroscopico, presenza dei markers tumorali); variabili espressione della diffusione della malattia (grado di penetrazione del tumore attraverso la parete, metastasi linfonodali, metastasi a distanza, stadio anatomico-patologico, propagazione perineurale, permeazione dei vasi venosi e linfatici); variabili espressione dell'aggressività del tumore (grado di differenziazione istologica, materiale mucinoso nelle cellule neoplastiche; anomalie genetiche); variabili espressione delle attitudini reattive dell'organismo ospite (grado di infiltrazione linfocitaria). Tra queste, le variabili indipendenti che influenzano con certezza la prognosi sono rappresentate dallo stadio anatomico-patologico, dalla profondità di penetrazione parietale e dal coinvolgimento linfonodale.

3 Ruolo chiave dei linfonodi nella stadiazione e prognosi del carcinoma del colon-retto

3.1 Distribuzione delle metastasi linfonodali

La diffusione per via linfatica (Fig.1) è un fenomeno che procede in maniera progressiva e graduale interessando, con distribuzione segmentaria, i linfonodi peri e paracolici e solo successivamente i linfonodi più distali (stazioni intermedie e principali). È stata esaminata, anche in un recente studio [10] la possibilità, anche se molto rara, del così detto *salto del linfonodo*, vale a dire la presenza di metastasi ai linfonodi principali senza il coinvolgimento di quelli prossimali. Si è ipotizzato, in questo caso, che tale eventualità possa essere causata da una neoplasia in stadio avanzato che, ostruendo la via linfatica principale, la bypassa determinando una localizzazione lontana dal tumore primitivo. Sono stati comunque ipotizzati altri meccanismi che giustificano questa modalità di diffusione della neoplasia [11].

In generale si possono comunque stabilire delle stazioni linfonodali che più frequentemente sono coinvolte in maniera progressiva.

Per via linfatica il cancro del colon retto si diffonde ai linfonodi regionali, gruppi di linfonodi epicolici intraparietali e paracolici lungo la parete intestinale, poi ai linfonodi epicolici e paracolici e ai gruppi linfonodali intermedi, a metà circa del meso, e di qui ai linfonodi situati alla base del meso ed infine ai collettori primari (satelliti dei peduncoli vascolari) che raggiungono la stazione linfatica principale in vicinanza del tratto iniziale dell'arteria mesenterica superiore per il colon destro e delle arterie mesenteriche superiori e inferiori per il trasverso. Di notevole interesse chirurgico è la parte intermedia mobile del trasverso il cui drenaggio

venoso e linfatico affluisce ad entrambi i peduncoli vascolari. Nel colon sinistro possono essere interessati i linfonodi marginali, (situati tra la parete intestinale e l'arcata di Drummond), quelli intermedi (tra i rami di divisione dell'arteria mesenterica inferiore) e quelli centrali (all'origine dell'arteria mesenterica inferiore al termine della vena omonima). In genere solo tardivamente possono essere presi i linfonodi juxta-regionali (linfonodi addominali sotto diaframmatici) [15]. Metastasi ai linfonodi "non-regionali", come i linfonodi dell'iliaca esterna e para-aortici, sono classificate come metastasi a distanza.

In caso di neoplasia del retto dai vasi linfatici le cellule neoplastiche giungono ai linfonodi perirettali, successivamente sono coinvolti quelli localizzati lungo i vasi emorroidari ed infine i mesenterici inferiori, all'origine dell'arteria mesenterica inferiore, per le forme del retto superiore e gli iliaci interni nelle neoplasie del retto medio ed inferiore. Nei casi più avanzati si può presentare un interessamento dei linfonodi interaortocavali, iliaci comuni ed otturatorii.

Quando le cellule neoplastiche bloccano alcune stazioni linfonodali si può avere un flusso linfatico retrogrado e metastasi linfonodali retrograde e, raramente, nei tumori del retto basso si possono riscontrare linfonodi inguinali metastatici [9].

3.2 La linfadenectomia

Si è riscontrato che solo il 37% dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico riceve un'adeguata linfadenectomia. Le ragioni sono diverse e ben documentate.

I fattori che possono influenzare un'appropriata asportazione e valutazione dei linfonodi sono:

- fattori correlati al paziente, come età e BMI;

- fattori correlati al tumore, come la biologia e la localizzazione, (la localizzazione a destra è associata ad un più alto numero di linfonodi asportati);
- fattori correlati al chirurgo. La radicalità dell'intervento chirurgico non può prescindere da un'adeguata linfadenectomia. Nelle emicolectomie essa deve essere estesa alle stazioni situate all'origine dei peduncoli vascolari tributari del segmento colico sede del tumore: arteria mesenterica superiore in sede iuxapancreatica nell'emicolectomia destra; arteria mesenterica inferiore, alla sua origine, nell'emicolectomia sinistra. Il chirurgo deve essere in grado di asportare per intero la massa tumorale insieme ai vasi linfatici deputati al drenaggio della porzione di colon interessato, pena la possibilità di recidive e quindi di una diminuzione della sopravvivenza del paziente;
- fattori correlati alla valutazione dell'anatomo-patologo. L'identificazione dei linfonodi nel pezzo operatorio è alla base di una corretta stadiazione del tumore [19]. *The College of American Pathologists* ha stabilito delle linee guida [20] che includono alcune raccomandazioni. Una è la seguente: se sono presenti meno di 12 linfonodi il patologo può utilizzare tecniche aggiuntive che saranno da lui comunicate nel referto;
- fattori socio-economici. Da uno studio riportato su "*Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*" [26] si evince con sorpresa la stretta correlazione tra un'adeguata dissezione linfonodale e le condizioni socio-economiche del paziente, soprattutto negli ultimi anni. Appartenere ad una classe sociale meno agiata o essere di razza nera piuttosto che bianca sembra essere un limite alla cura di questa patologia. Prima del 2000 non è stata documentata alcuna differenza tra i campioni presi in esame.

3.3 Il numero ottimale dei linfonodi da asportare

Molti studi raccolti in letteratura hanno cercato di stabilire quale sia il numero minimo ottimale di linfonodi da asportare tale da definire il paziente libero da metastasi linfonodali. I risultati al riguardo sono controversi, ma si è giunti alla conclusione che quanto più il numero di linfonodi asportati è alto tanto più sarà possibile:

- una maggior probabilità di riscontrare linfonodi positivi, se presenti;
- di effettuare una radicale asportazione del tumore;
- di impostare correttamente una eventuale terapia sistemica;
- di migliorare la prognosi del paziente [19].

Nello studio effettuato da Moore si evince che nel carcinoma del colon retto in stadio I, II e III, l'asportazione di 15 linfonodi porta ad una diminuzione della mortalità del 21% rispetto ai risultati che si riscontrano nei pazienti con 1-7 linfonodi analizzati, (pazienti con un basso numero di linfonodi esaminati possono essere inclusi erroneamente negli stadi I e II se i pochi linfonodi presi non contengono metastasi). *The National Cancer Database* ha riscontrato che pazienti con 1-7 linfonodi asportati hanno una sopravvivenza a cinque anni pari al 50% confrontata con il 56% dei pazienti con 8-12 linfonodi e del 63% se viene asportato un numero maggiore di 13 linfonodi. La chemioterapia adiuvante, somministrata nei pazienti con carcinoma in stadio II o III, determina un aumento della sopravvivenza proporzionale al numero dei linfonodi analizzati, indipendentemente dal numero di linfonodi positivi o negativi; più basso è il numero dei linfonodi, minore sarà la probabilità di riscontrare linfonodi positivi, se ci sono, e quindi maggiore sarà il rischio di stadiare erroneamente il tumore. La relazione *numero di linfonodi-sopravvivenza* deve essere valutata senza trascurare alcuni fattori, quali: resezione chirurgica (esperienza del chirurgo); interpretazione dei dati da parte del patologo; le condizioni generali, la risposta

immunitaria, l'età, la razza e il sesso del paziente; utilizzo di chemioterapia; le caratteristiche del tumore [29].

Choi e collaboratori, in uno studio pubblicato nel 2010, riportano che il numero di linfonodi esaminati in pazienti con carcinoma colo-rettale in stadio II influenza significativamente la prognosi soprattutto quando il numero di linfonodi asportati è maggiore o uguale a 21. Tale quantità è considerata un fattore prognostico indipendente, associato ad una migliore sopravvivenza libera da malattia e raccomandano un minimo di 21 linfonodi da esaminare per etichettare un tumore come privo di metastasi linfonodali [31].

In ogni modo le correnti linee guida della *American Joint Committee on Cancer* raccomandano un numero di linfonodi da esaminare maggiore o uguale a 12 [28], mentre il *range* riportato in letteratura è di 6-18 linfonodi [30].

3.4 L'importanza delle metastasi linfonodali

Il coinvolgimento linfonodale rappresenta un fattore prognostico importante per la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con carcinoma del colon-retto. Già Dukes, nel 1932, identificò il ruolo chiave dei linfonodi, (oltre all'estensione del tumore), nella stadiazione del carcinoma del colon-retto, tale valore è stato dato anche dal sistema di classificazione TNM, proposto dall'*AJCC* e *UICC* (*International Union Against Cancer*), attualmente il più usato, che considera, oltre all'estensione del tumore (T) e la presenza o meno di metastasi a distanza (M), anche lo stato dei linfonodi (N), (in queste classificazioni il parametro "*linfonodi*" è definito dal numero di linfonodi positivi e dalla sede dei linfonodi senza considerare il numero di linfonodi asportati durante l'intervento).

Studi retrospettivi hanno stabilito che pazienti senza coinvolgimento linfonodale hanno una sopravvivenza a cinque anni pari all'80-90%, percentuale che scende

al 60% in caso di linfonodi positivi. Tale sopravvivenza aumenta nei soggetti sottoposti a chemioterapia adiuvante somministrata dopo il riscontro di metastasi linfonodali nel pezzo operatorio, (il coinvolgimento linfonodale rappresenta infatti un fattore “critico” per stabilire se il paziente possa trarre beneficio da una chemioterapia sistemica).

Un’attenta valutazione dei linfonodi asportati è quindi determinante per una corretta stadiazione, un appropriato trattamento e in ultimo, ma non meno importante, per stabilire la sopravvivenza a lungo termine [18].

Diverse organizzazioni come *the American College of Surgeons*, *the American Society of Clinical Oncology*, *the National Comprehensive Cancer Network*, *the National Quality Forum* e altre, hanno stabilito addirittura che la stima dei linfonodi rappresenta una potenziale ma importante misura della qualità dell’intervento chirurgico, giungendo alla conclusione che il numero totale di linfonodi asportati (insieme al numero dei linfonodi negativi) è associato alla sopravvivenza in maniera “*dose-dipendente*”. Ciò è soprattutto vero per gli stadi I, II e III, mentre per lo stadio III i risultati sono controversi [19]. Alcuni Autori, in seguito ad un’attenta analisi di pazienti con carcinoma del colon-retto in stadio III sottoposti a resezione chirurgica, sono giunti alla seguente conclusione: il maggior numero di linfonodi asportati diminuisce la possibilità di metastasi linfonodali e aumenta i benefici nei pazienti con tumore in stadio II, mentre nei pazienti con carcinoma in stadio III la sopravvivenza totale o libera da malattia risulta uguale in tutti, indipendentemente dal numero di linfonodi asportati [21, 22]. Per il tumore in stadio III la Lymph node ratio oggi è considerata come il fattore predittivo più importante per la sopravvivenza a lungo termine. In aggiunta, alcuni sostengono che il numero di linfonodi è molto più rilevante nel carcinoma senza coinvolgimento linfonodale, che non in quello con interessamento linfonodale [24].

Uno studio pubblicato nel gennaio del 2006 da On Suzuki e al. [45] ha avuto come obiettivo quello di confrontare il numero e la sede dei linfonodi positivi (PLNs) per vedere quali dei due parametri possano costituire il migliore fattore prognostico per pazienti con carcinoma del colon con linfonodi positivi. Sono stati sottoposti a resezione chirurgica con intento curativo 118 pazienti e, basandosi su vari fattori prognostici, quali il numero e il livello di PLNs (più altri fattori addizionali) sono stati calcolati i tassi di sopravvivenza cumulativa a 5 anni. Per quanto riguarda il numero di PLNs i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, un primo gruppo con linfonodi da 1 a 3 ed un secondo con un numero di linfonodi positivi maggiore di 4; per quanto riguarda la sede dei PLNs sono stati stabiliti due livelli: I livello (linfonodi pericolici) e II livello (metastasi linfonodali lungo le arterie che riforniscono la sede del tumore o a livello dell'origine di un'arteria principale). RISULTATI: i tassi di sopravvivenza a 5 anni erano statisticamente differenti tra il gruppo di pazienti con PLNs tra 1-3 e il gruppo con più di 4 PLNs, mentre non si sono rivelate significative differenze tra i livelli I e II. L'analisi multivariata ha mostrato che il numero, e non la sede dei linfonodi positivi per metastasi, è un fattore prognostico indipendente.

3.5 I linfonodi negativi e la sopravvivenza

In alcuni studi è stato esaminato il significato del numero dei linfonodi negativi, per stabilire se questo potesse essere rilevante nella sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con carcinoma. Si è visto che il valore prognostico di tale parametro è indipendente dallo stadio del tumore, risultando perfino una misura molto più accurata rispetto al numero totale dei linfonodi. Un numero elevato di linfonodi negativi è associato ad una diminuita mortalità; anche in questo caso, ciò risulta maggiormente attendibile negli stadi meno avanzati. Non esiste

comunque un numero soglia di linfonodi negativi sopra il quale gli effetti positivi possano raggiungere un plateau.

Il meccanismo di correlazione tra linfonodi negativi e sopravvivenza rimane incerto. Si è ipotizzata una correlazione con la risposta immunitaria dell'organismo nei confronti del tumore, (che di per se è associata ad una più lunga sopravvivenza), ma in realtà anche questa ipotesi non è stata dimostrata, anzi si è evidenziata un'indipendenza dei due fattori [25].

Ricerche sul campo riportano che il 20% dei pazienti sottoposti a intervento curativo, con linfonodi negativi, sviluppano nel tempo una recidiva sistemica della malattia. Le *metastasi occulte* potrebbero rappresentare la causa di questa evenienza. In pratica la disseminazione sistemica della malattia potrebbe essere la conseguenza di una metastasi linfonodale misconosciuta dalle tecniche standard di sezione e colorazione con ematossilina-eosina. Recenti studi hanno valutato l'utilizzo della reazione immunoistochimica con anticorpi anti-citocheratine e, più recentemente, della RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) che rispetto alla colorazione con ematossilina-eosina hanno rivelato un maggior numero di metastasi. Le tecniche di sezionamento e colorazione utilizzate nell'identificazione delle metastasi occulte possono essere raggruppate insieme per ottenere un *ultrastaging* linfonodale. In molti casi questo porta all'identificazione delle micrometastasi (N1mi) delle cellule tumorali isolate (N0i+), o delle RT-PCR+ (N0mol+), (denominazioni riportate nella 6th edizione del sistema di stadiazione per il carcinoma del colon-retto dell'AJCC).

L'impatto sulla prognosi delle metastasi occulte nel carcinoma del colon-retto è un tema attualmente irrisolto, anche se la scoperta di tali metastasi può influenzare la decisione sull'utilizzo di una chemioterapia adiuvante post-operatoria in pazienti sottoposti a resezione chirurgica con intento curativo [27].

4 Lymph node ratio come fattore prognostico indipendente: definizione e revisione della letteratura.

Il coinvolgimento linfonodale rappresenta un fattore prognostico importante per la sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con carcinoma del colon-retto. Ciò è dimostrato dal fatto che la sopravvivenza a 5 anni si riduce da circa l'80% in pazienti con carcinoma in stadio II al 50% in pazienti con metastasi linfonodali.

Già Dukes, nel 1932, identificò il ruolo chiave dei linfonodi, (oltre all'estensione del tumore), nella stadiazione del carcinoma del colon-retto; tale importanza è stata assegnata anche dal sistema di classificazione TNM, proposto dall'*AJCC* (Tab.X) e *UICC (International Union Against Cancer)*, attualmente il più usato, che considera, oltre all'estensione del tumore (T) e la presenza o meno di metastasi a distanza (M), anche lo stato dei linfonodi (N); (nella stadiazione il parametro "linfonodi" (o N) è definito dal numero di linfonodi positivi e dalla sede dei linfonodi senza considerare il numero di linfonodi asportati durante l'intervento). Sono state proposte numerose modificazioni riguardanti il sistema TNM allo scopo di migliorare il valore prognostico predittivo di queste e ciò è stato fatto focalizzando l'attenzione sulle metastasi linfonodali considerate uno dei più importanti fattori prognostici nei pazienti con carcinoma del colon-retto sottoposti a intervento chirurgico con intento curativo.

Questa voglia di rivoluzionare un criterio di stadiazione così affermato è dettato dal desiderio di ricercare un metodo in grado di abbattere o almeno ridurre le incertezze riguardanti la prognosi di questi pazienti e le strategie terapeutiche da adottare.

La radicalità nell'intervento chirurgico nei pazienti con carcinoma del colon-retto esige un'asportazione ampia del segmento intestinale sede del tumore e la

rimozione delle rispettive aree di drenaggio linfatico. Una linfadenectomia adeguata ed un'attenta valutazione dei linfonodi asportati sono considerate indubbiamente determinanti per una corretta stadiazione, un appropriato trattamento e in ultimo, ma non meno importante, per stabilire la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti.

È controverso ancora quale sia il numero di linfonodi da asportare tale da garantire un'adeguata resezione curativa e una corretta stadiazione del tumore. Vi sono molti studi al riguardo, ma pochi con gli stessi risultati (si va dai 7 ai 21 linfonodi minimo da asportare), e l'unica certezza è che un maggior numero di linfonodi asportati può portare ad una maggior probabilità di riscontrare linfonodi positivi e quindi effettuare interventi curativi ed evitare *understaged* o *overstaged* del tumore. In ogni modo le correnti linee guida della *American Joint Committee on Cancer* [28] raccomandano un numero di linfonodi da esaminare maggiore o uguale a 12.

In effetti, in alcuni studi, i pazienti con meno di 12 linfonodi asportati (esclusi in molti casi dalle casistiche) hanno mostrato un numero significativamente inferiore di linfonodi positivi, suggerendo che una linfadenectomia adeguata è obbligatoria per stadiare correttamente i pazienti [46, 47, 49].

È noto che il numero di linfonodi raccolti ed il numero di linfonodi positivi dipendono in larga misura da fattori correlati al paziente, dall'aggressività del tumore, dalla risposta immunologica dell'ospite, dal chirurgo, dalla completezza della chirurgia, dal fattore "anatomo-patologo" e dalla sua capacità di identificare i linfonodi positivi. Ciò implica che il numero di LN raccolti e il numero di LN positivi non sono del tutto affidabili e non rappresentano, da soli, solidi indicatori prognostici [40]. Alcuni Autori tra l'altro raccomandano l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante postoperatoria in caso di linfonodi negativi all'esame istologico e inadeguata raccolta linfonodale (LN asportati <12) [51, 52].

Osservando poi il numero di LN positivi da soli (stadiazione TNM- AJCC), due linfonodi positivi su un totale di due esaminati contiene le stesse informazioni di due positivi su un totale di 40 esaminati. Secondo la variabile N, entrambi hanno la stessa prognosi se tutte le altre condizioni sono uguali. Tuttavia, la sopravvivenza nel primo caso è peggiore di quella del secondo. I pazienti con neoplasia in stadio III, sottoposti a resezione curativa della neoplasia, presentano quindi una maggior probabilità di essere *understaged* o *overstaged*, a meno che non si introduca un parametro di correzione, in grado di rendere possibile una sotto-classificazione dello stadio [40].

Una soluzione a questi problemi, proposta da più ricercatori [33][38-44][46-51] (Fig.6), è rappresentata dall'introduzione del concetto di *Lymph Node Ratio (LNR)* definita come rapporto tra il numero di linfonodi positivi per metastasi e il numero totale di linfonodi asportati.

Dalla recente letteratura si evince che il valore prognostico della LNR è stato apprezzato in molte malattie maligne quali il carcinoma gastrico [34], esofageo [35], della mammella [36] e del pancreas [37] risultando, per il momento soprattutto nel primo caso, un fattore prognostico di gran lunga superiore al numero di linfonodi positivi.

Berger e collaboratori furono i primi nel 2005 a investigare sulla relazione esistente tra *LNR* e sopravvivenza in 3411 pazienti con carcinoma in stadio II e III sottoposti a chemioterapia adiuvante ai quali è stata asportata una media di 13 linfonodi. *LNR* è risultata un fattore prognostico importante per la sopravvivenza totale e libera da malattia soprattutto nei pazienti con un numero di linfonodi asportati compreso tra 10 e 15, o maggiore o uguale a 15, che non in quelli con numero minore di 10.

De Ridder e collaboratori nel 2006 confrontarono direttamente il sistema di stadiazione TNM con la stadiazione basata sulla *LNR*. Il numero medio di

linfonodi asportati era di 10. Questo studio portò ad identificare l'esistenza di una differenza tra i due valori prognostici; mentre per la LNR era uguale al 31%, per il fattore N del TNM era del 26%. [33].

Schumacher e collaboratori nel 2007 [38] hanno analizzato 232 pazienti con carcinoma del colon-retto negli stadi I, II, III sottoposti a resezione chirurgica e asportazione di un numero medio di linfonodi pari a 17.

Il punto di partenza di questo studio è stata la certezza che le metastasi linfonodali sono il fattore più importante per la prognosi dei pazienti con carcinoma del colon retto in tutti gli stadi tranne il quarto. Partendo da qui, lo studio ha voluto dimostrare che il rapporto *linfonodi positivi - asportati (LNR)* potrebbe predire la sopravvivenza libera da malattia (DFS) e la sopravvivenza globale (OS).

In tutti i pazienti, una LNR di 0,08 è stata identificata come un punteggio "critico" per la previsione di OS e DFS. L'analisi specifica dei pazienti in stadio III ha rivelato che una LNR mediana di 0,18 era predittivo di DFS. Il numero di linfonodi esaminati non ha alterato la OS e la DFS in modo significativo.

Da notare che la percentuale di pazienti nei quali è stata effettuata una linfadenectomia sufficiente (12 linfonodi) è stata del 67%, in particolare 64% per i pazienti in stadio I, 64% per quelli in stadio II e 76% per quelli in stadio III. La LNR media per la popolazione complessiva è stata di 0,08. OS e DFS sono state significativamente più basse nel gruppo di pazienti con una LNR di 0,08 o maggiore. Considerando solo lo stadio III, la LNR ha mantenuto un buon significato per DFS, ma non per OS.

Queste conclusioni sono coerenti con i due studi sopra citati.

Presi insieme, tali risultati suggeriscono che un sistema di classificazione del carcinoma del colon basato su questo rapporto è un metodo semplice con un potente significato prognostico. La LNR può servire a valutare inoltre la

probabilità di passaggio da uno stadio più basso a uno più avanzato, evento che potrebbe verificarsi se viene esaminato un inadeguato numero di linfonodi, (anche se in questo studio si evince che l'aumento di linfonodi asportati non è significativo per prevedere OS o DFS, fatto che può essere giustificato dal basso numero di pazienti selezionati). In sintesi le conclusioni a cui sono giunti sono le seguenti: LNR è un fattore predittivo per la sopravvivenza totale e quella libera da malattia per gli stadi da I a III; la sopravvivenza totale e quella libera da malattia diminuisce significativamente se la LNR supera il valore di 0.8; LNR è un fattore predittivo solo per la sopravvivenza libera da malattia se il carcinoma è allo stadio III; LNR da informazioni aggiuntive rispetto ai sistemi di stadiazione convenzionali esprimendo più accuratamente l'importanza delle metastasi linfonodali.

Lee e altri [39] hanno pubblicato nel 2007 uno studio su 201 pazienti (dal 1995 al 2001) di età compresa tra 22 e 82 (mediana, 59) anni, con follow-up mediano di 52 (range, 13-96) mesi. Hanno escluso 2 pazienti con poliposi adenomatosa familiare, 3 con tumori sincroni, 5 a cui sono stati esaminati meno di 7 LN (come raccomandato dalla edizione 2002 dell'AJCC/UICC), e 23 con dati di follow-up insufficienti. Nessun paziente ha ricevuto chemioterapia prima dell'intervento chirurgico. La maggior parte dei casi (83%) sono stati T3 (senza T1, T2: 11.4%, T4: 5,5%).

Lo scopo di questa analisi è stato valutare il significato prognostico in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) della LNR in pazienti con carcinoma del colon-retto in stadio III. Da tale studio è emerso che il valore della LNR aumentava in proporzione con l'aumentare del numero di linfonodi metastatici ed è risultato strettamente correlato alla qualità dell'intervento. Secondo Lee ed i suoi collaboratori la LNR può essere considerata una "tecnica" semplice e riproducibile per valutare la prognosi dei pazienti che hanno subito una resezione potenzialmente curativa e radicale per tumore del colon. Ad un simile risultato si

è giunti con Berger che ha dimostrato una sopravvivenza globale a 5 anni per i pazienti pN1 con un LNR > 40% peggiore (60%) rispetto ai pazienti N2 con una LNR < 20% (73%).

La letteratura recente ha documentato che LNR è superiore al numero di linfonodi positivi nel predire la prognosi in alcune neoplasie maligne diverse da quella del colon. Wang e collaboratori [40] ipotizzano che la LNR può svolgere un ruolo simile nel carcinoma del colon in stadio III. Con l'obiettivo di dimostrare ciò hanno riportato i risultati di uno studio effettuato tra 2008 e 2009 su 24477 pazienti con carcinoma in stadio III. Sono stati esclusi da questo studio i pazienti che presentano un carcinoma in situ, un carcinoma in stadio I, II e IV, quelli con neoplasie maligne precedenti o un carcinoma diverso dall'adenocarcinoma (adenocarcinomi mucinosi e carcinomi a cellule ad anello con castone); inoltre sono stati esclusi pazienti con carcinoma dell'appendice, giunzione retto-sigma, ano, canale anale, e giunzione anorettale; sono stati esclusi pazienti con carcinoma non altrimenti specificato (NAS), e quelli che non sono stati sottoposti a resezione chirurgica radicale o sottoposti a radioterapia preoperatoria.

Sono stati identificati 24.477 pazienti con tumore del colon in stadio III. 11.321 uomini e 13.156 donne. L'età media dei pazienti era di 69,2 anni. Più della metà dei tumori sono stati riscontrati al cieco e sigma (27,7% e 29,4%, rispettivamente). Il numero totale di LN raccolti è stato raggruppato in basso (<10), intermedio (10-15) ed elevato (>15) numero. Dei pazienti esaminati, 16,819 presentavano da uno a tre linfonodi positivi (N1) mentre 7658 ne presentavano più di quattro (N2). La sopravvivenza a 5 anni è stata del 54.2% nei pazienti N1 e del 34.0% in quelli N2. I pazienti poi sono stati suddivisi in quattro gruppi in base ai valori riscontrati di LNR: LNR1 (<1/14); LNR2 (1/4-0.25); LNR3 (0.25-0.50); LNR4 (0.50-1).

La sopravvivenza a 5 anni per i pazienti con stadio IIIA, IIIB e IIIC era 71,3%, 51,7% e 34,0%, rispettivamente (P <.0001). Non è stata riscontrata alcuna differenza di sopravvivenza tra LNR1e LNR4 per i pazienti in stadio IIIA. Nei pazienti in stadio IIIB la sopravvivenza a 5 anni per LNR da 1 a 4 è stata del 63,5%, 54,7%, 44,4% e 34,2%, rispettivamente (P <.0001). Nei pazienti in stadio IIIC la sopravvivenza a 5 anni per coloro che hanno una LNR da 2 a 4 è stata del 49,6%, 41,7% e 25,2% rispettivamente (P <.0001).

Da qui si evince che i pazienti con carcinoma in stadio IIIB e IIIC hanno maggior probabilità di essere *understaged* o *overstaged*, a meno che non si introduca un parametro di correzione, in grado di rendere possibile una sotto-classificazione dello stadio.

In effetti, osservando il numero di LN positivi da soli (stadiazione TNM- AJCC) due linfonodi positivi su un totale di due esaminati contiene le stesse informazioni di due positivi su un totale di 40 esaminati. Secondo la variabile N, entrambi hanno la stessa prognosi se tutte le altre condizioni sono uguali. Tuttavia, la sopravvivenza nel primo caso è peggiore di quella del secondo, e la LNR può facilmente distinguere i due casi: la LNR è uguale a 1 nel primo e a 0,05 nel secondo.

È noto poi che il numero di linfonodi raccolti e il numero di linfonodi positivi dipendono in larga misura da fattori correlati al paziente, all'aggressività del tumore, alla risposta immunologica dell'ospite, al chirurgo, alla completezza della chirurgia, al fattore anatomo-patologo e alla sua capacità di trovare i linfonodi positivi. Ciò implica che il numero di LN raccolti e il numero di LN positivi non sono molto affidabili e non rappresentano solidi indicatori prognostici. L'uso della LNR, secondo gli Autori, evita la dipendenza da questi fattori dato che la probabilità che un LN sia positivo non dipende dal numero di LN raccolti. Tuttavia, si deve sottolineare l'importanza del ruolo del chirurgo nello svolgere

un'adeguata dissezione e del patologo nell'identificare e raccogliere abbastanza LN.

Come anche gli Autori stessi sottolineano, lo studio deve essere interpretato con cautela. Innanzitutto le informazioni cliniche e patologiche dei pazienti sono eterogenee. Un'altra limitazione è che le informazioni sul trattamento attuato non sono disponibili nel database da loro utilizzato. Ciò rende impossibile la valutazione dell'adeguatezza e dell'effetto della terapia.

In ogni modo si può affermare che la LNR può essere considerata un fattore prognostico più accurato rispetto al numero di linfonodi positivi ed inoltre è risultato un fattore indipendente dal numero totale dei linfonodi esaminati. Basandosi su questi risultati, Wang e al. hanno proposto di incorporare la LNR nella corrente stadiazione del carcinoma del colon in stadio III, come mostrato nella Tab.V. La sopravvivenza tra questi nuovi gruppi è risultata statisticamente significativa ($P < .0001$).

In uno studio effettuato nel 2008, Rosenberg e collaboratori [41] hanno esaminato 3026 pazienti con l'obiettivo di valutare l'impatto prognostico della LNR (rispetto alla categoria pN e ad altri fattori prognostici) e quello di individuare il valore di LNR che ha il più alto impatto prognostico sulla sopravvivenza nei pazienti con carcinoma colo-rettale. Anche se l'elevato impatto prognostico delle metastasi linfonodali e del numero totale di linfonodi resecati è ben noto, gli studi mostrano ancora notevoli controversie riguardo il numero effettivo di linfonodi da esaminare. Sono stati analizzati i dati clinici ed istopatologici di 3.026 pazienti con carcinoma del colon-retto (1763 carcinomi del colon e 1263 carcinomi del retto) negli stadi I, II, III, IV sottoposti o meno a resezione chirurgica o a radiochemioterapia preoperatoria. Questi pazienti sono stati divisi in 5 intervalli di tempo che coprono un periodo di 25 anni (1982-2006). Il tasso di resezione curativa era del 77,4% ed il numero mediano di linfonodi asportati è stato di 16.

Sono stati calcolati tre valori di LNR (0.17, 0.41, e 0.69) ognuno dei quali rappresentava un preciso valore prognostico. Si è calcolato che la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti senza metastasi linfonodali è stata dell'87% mentre nei pazienti con metastasi linfonodali era del 60,6%, 34,4%, 17,6% e del 5,3% con l'aumentare del valore LNR.

Un'analisi multivariata ha identificato come importanti fattori prognostici di sopravvivenza, oltre la LNR e la categoria pN, anche il numero di linfonodi asportati, l'età del paziente, la localizzazione del tumore (colon vs retto; destro vs sinistro), la categoria pT, lo stato di M, il grado del tumore. Il risultato è che la LNR è stato riconosciuto come un valore prognostico più preciso rispetto alla categoria pN. L'analisi di questo gruppo di pazienti ha confermato il valore della LNR come un fattore prognostico indipendente.

In questo studio è emerso che nel corso dei 25 anni, sebbene il numero di linfonodi coinvolti dal tumore non fosse significativamente diverso, il numero totale di linfonodi asportati o esaminati sono risultati notevolmente aumentati. Inoltre l'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato che la sopravvivenza tumore-specifica è aumentata significativamente nel corso dei 25 anni.

Tasso di sopravvivenza a 5 anni:

- 1982-1985:45,7%±3,5%;
- 1986-1990:58,3%±2,4%;
- 1991-1995:60,7%±2,0%;
- 1996-2000: 69,9%±1,7%;
- 2001-2006: 79,7%±1,8%.

A differenza dei risultati di Berger e coll., quelli di Rosenberg dimostrano che i tre valori di LNR identificati sono stati di rilevanza prognostica indipendente dal numero di linfonodi asportati. Tuttavia, il numero totale di linfonodi asportati resta un importante parametro clinico da tenere in considerazione.

De Ridder e coll. hanno calcolato un'ottimale cut-off di 0,4 che è risultato avere il maggiore impatto prognostico. Lee e coll. hanno concluso che valori di LNR prognosticamente rilevanti sono di 0,11 e 0,24, mentre Schumacher e coll. hanno trovato un valore di 0,08.

Contrariamente a questi studi eseguiti solo sul cancro al colon, Rosenberg e i suoi collaboratori hanno effettuato ulteriori analisi statistiche su dei sottogruppi: 1) pazienti linfonodo-positivi; 2) pazienti affetti da cancro del colon; 3) pazienti con tumore del retto; 4) tumore del colon destro vs sinistro.

Tutte le analisi hanno confermato l'indipendenza e l'alto impatto prognostico della LNR. Questi dati confermano anche i dati pubblicati da Bilimoria e coll., che hanno dimostrato che i linfonodi individuati in campioni tumorali di emicolectomia destra sono in numero maggiore rispetto a quelli riscontrati in quella sinistra.

In definitiva nelle diverse analisi effettuate è emerso che la *LNR* è risultata essere un fattore prognostico indipendente migliore rispetto a: *pN-stage*; *pT-stage*; *pM-stage*; stadiazione secondo l'*UICC*; e il *grade* del tumore.

Lo scopo dello studio di Derwinger K. e coll. [42] è stato valutare e descrivere il concetto di LNR come importante fattore prognostico per i pazienti con carcinoma del colon. In questo studio retrospettivo sono stati inclusi 718 pazienti con diagnosi di neoplasia del colon in stadio III riscontrati nel periodo tra 1999 e 2003. Tutti i pazienti sono stati trattati seguendo le stesse linee guida compresa la sorveglianza postoperatoria. Sono stati valutati i parametri clinici di base quali sesso, età alla diagnosi, localizzazione, diagnosi anatomo-patologica, i linfonodi e il grado di differenziazione. L'interesse comunque si è focalizzato sul numero di linfonodi con metastasi correlato al numero di linfonodi asportati (LNR). LNR in questo caso è stata usata come un probabile fattore prognostico per valutare la sopravvivenza libera da malattia a 3 anni.

Una debolezza di questo studio rispetto ad altri è il numero di pazienti relativamente piccolo.

Da questo studio si evince che il rapporto tra linfonodi metastatici e totali (LNR), è un fattore prognostico altamente significativo ($P < 0,001$) per il carcinoma del colon in stadio III. Tale parametro può essere un aiuto per identificare i gruppi a rischio che potrebbero beneficiare di una più intensa sorveglianza post-operatoria ed eventualmente per apportare cambiamenti nella strategia terapeutica adiuvante. In questo studio è stato necessario indagare dati clinici, genetici e marcatori biochimici per comprendere l'eventuale differenza di comportamento del tumore e quindi personalizzare il trattamento.

Nel 2009 sono stati pubblicati diversi studi sulla LNR applicata al carcinoma coloretale. I risultati sono stati analoghi ai risultati degli studi precedentemente descritti: hanno confermato il valore della LNR come fattore prognostico indipendente.

Chin e collaboratori [43] hanno analizzato la relazione tra LNR e sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con carcinoma del colon retto allo stadio III. L'obiettivo di questo studio è stato quello di dimostrare il valore prognostico della LNR.

Nel periodo analizzato (dal 1995 al 2003) sono stati reclutati 624 pazienti (309 uomini e 315 donne) con adenocarcinoma del colon-retto in stadio III, secondo la stadiazione convenzionale TNM (AJCC; sesta edizione), e sottoposti a terapia chirurgica potenzialmente curativa. Età media 61.4 anni. La sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è stata dell'86.2% in pazienti con carcinoma in stadio IIIA, 65.0% per lo stadio IIIB e 52.6% per lo stadio IIIC.

In questo studio solo il 78.5% dei pazienti (490) hanno ricevuto un'adeguata linfadenectomia e solo questi sono stati inclusi nello studio; il numero più basso di linfonodi asportati si è riscontrato soprattutto per le neoplasie del colon sinistro

e sigma. Dei 490 pazienti 324 (66.1%) presentavano da 1 a 3 linfonodi positivi (N1) mentre 166 (33.9%) ne presentavano più di 4 (N2). La sopravvivenza libera da malattia è stata per N1 e N2 rispettivamente pari a 67.2% e 55.4%.

In base poi al valore di LNR i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: 1 ($LNR \leq 0.4$); 2 ($0.4 < LNR \leq 0.7$); 3 ($LNR > 0.7$) con sopravvivenza a 5 anni (DFS) pari a 66.7%, 35.1%, 0% rispettivamente. La differenza tra pazienti con $LNR \leq 0.4$ e con $LNR > 0.4$ è risultata molto significativa.

Durante l'analisi di questi pazienti, per identificare le variabili significative, gli Autori hanno esaminato tutti i possibili fattori prognostici di sopravvivenza libera da malattia (età alla diagnosi, sesso, chemioterapia adiuvante, livelli preoperatori di CEA, sede del tumore, *T-stage*, *N-stage*, LNR, grado del tumore) e sono giunti alla conclusione che escludevano la LNR le variabili maggiormente significative sono risultate l'età alla diagnosi, la chemioterapia adiuvante, i livelli di CEA preoperatori, l'*N-stage* e il *T-stage* mentre se includevano la LNR l'*N-stage* non rappresentava un fattore significativo.

In ogni modo la LNR è stata da loro incorporata nel *T-stage*, i pazienti con carcinoma in stadio III sono stati riclassificati e su ogni gruppo formato è stata "calcolata" la sopravvivenza:

- T1/2 LNR1= 91.7%
- T3/4 LNR1= 64.6%
- ogni T LNR2= 35.3%
- ogni T LNR3= 0%

La LNR è risultata un significativo fattore prognostico a 5 anni migliore del numero di linfonodi positivi o dell'*N-stage*.

Nello studio di Vaccaro e coll. [44] 362 pazienti con carcinoma in stadio III sono stati raggruppati in quattro gruppi a seconda del valore di LNR: I ($LNR < 0.06$); II ($0.06 \leq LNR < 0.12$); III ($0.12 \leq LNR \leq 0.25$); IV ($LNR > 0.25$). La sopravvivenza

libera da malattia di questi pazienti a 5 anni è stata del 75.5%, 74.2%, 73.2% e 40.1% rispettivamente. Tra questi la prognosi peggiore (in termini di sopravvivenza globale, tumore-specifica e libera da malattia) l'hanno documentata i pazienti con LN+>3 e LNR≥0.25.

In conclusione in questo studio una LNR≥0.25 rappresenta, nei pazienti con carcinoma allo stadio III, un fattore prognostico indipendente più attendibile rispetto al numero di linfonodi positivi (LN+).

Per determinare l'impatto della LNR all'interno del sistema di classificazione dell'AJCC, Park, Choi e Jun [46] hanno analizzato la sopravvivenza a 3 anni libera da malattia in pazienti (318) con carcinoma del colon in stadio IIIA, IIIB e IIIC associata alla LNR. Hanno inoltre esaminato l'impatto della LNR confrontato con il numero di linfonodi asportati.

La combinazione del sistema TNM e della LNR ha portato gli Autori a suddividere i pazienti in 4 gruppi:

- gruppo 1: T1 e T2, N1 e ogni NRG (*node ratio group* – sottogruppi della LNR);
- gruppo 2: T3 e T4, N1 e NRG1 (0.01-0.59);
- gruppo 3: T3 e T4, N1 e NRG2 (0.06-0.23) o NRG3 (0.24-1) oppure ogni T, N2 e NRG2;
- gruppo 4: ogni T, N2 e NRG3 (0.24-1).

Ogni gruppo ha mostrato differenze significative riguardanti la sopravvivenza a 3 anni, e ciò si è riscontrato soprattutto in pazienti con un numero di linfonodi asportato uguale o maggiore di 12.

I pazienti con neoplasia in stadio III, sottoposti a resezione curativa della neoplasia, possono essere inseriti in una nuova classificazione che vede insieme il sistema TNM e la LNR. In questa nuova stadiazione l'influenza della LNR sulla prognosi è proporzionale al numero di linfonodi asportati.

Priolli e coll. [47] hanno inteso determinare il valore prognostico indipendente della LNR nei pazienti con carcinoma del colon-retto. Sono stati inclusi 113 pazienti con adenocarcinoma, mentre sono stati esclusi gli individui di età inferiore ai 18 anni e coloro ai quali sono stati asportati meno di 12 linfonodi. I linfonodi sono stati esaminati utilizzando la tecnica con ematossilina-eosina, senza alcuna tecnica di immunohistochimica per indagare sulle micrometastasi. Il valore medio di linfonodi asportati è stato $22,77 \pm 10,77$ (minimo 12, massimo 99).

I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi in base alla LNR: LNR-0 (nessun coinvolgimento linfonodale); LNR-1 (coinvolgimento del 20% dei linfonodi esaminati); LNR-2 (coinvolgimento del 21% o più dei linfonodi) ed è stata riscontrata una differenza significativa, in termini di sopravvivenza globale a 5 anni, tra i pazienti nei vari gruppi di LNR (LNR-0>80%, LNR-1=60% e LNR-2=40%).

Questi Autori stanno attualmente studiando gli stessi pazienti, con speciale attenzione su quelli in cui il coinvolgimento linfonodale non è stato riscontrato utilizzando le tecniche tradizionali di colorazione per la ricerca delle metastasi. Stavolta verrà utilizzata, oltre la tradizionale tecnica con ematossilina-eosina, anche la tecnica immunohistochimica con anticorpi anti-citocheratina. Se questo rendesse possibile l'individuazione di micrometastasi, si potrebbe ipotizzare una nuova classificazione basata sulla LNR che tenga in considerazione la presenza di micrometastasi. Ciò potrebbe migliorare la precisione di questo indice (LNR) nel predire la sopravvivenza di questi pazienti.

In conclusione i risultati dello studio, in accordo con la letteratura, mostrano che la LNR è un metodo facilmente riproducibile che mostra una buona accuratezza nella prognosi (in termini di sopravvivenza globale) nei pazienti con neoplasia maligna del colon-retto e soprattutto in quelli con un numero di linfonodi asportato

maggiore o uguale a 12. Si è quindi riscontrata l'assenza di correlazione tra numero di linfonodi positivi e LNR ed una buona correlazione invece tra questa e il numero di linfonodi asportati.

Un totale di 295 pazienti sottoposti a resezione per tumore del colon e del retto (periodo dal 2001 al 2004) è stato incluso nello studio pubblicato da Moug e coll. [48].

Sono stati analizzati separatamente i parametri riguardanti i LN: LN totale; adeguato recupero LN (12) e inadeguato (\neq 12); numero totale di LN negativi; numero totale di LN positivo e il rapporto di LN positivi-totale (pLNR). Il numero mediano di LN recuperato è stato di 10 (1-57).

Lo studio ha mirato al confronto dei vari approcci alternativi, riportati in letteratura, riguardanti la classificazione dei linfonodi nel tumore del colon-retto per chiarire l'influenza dei linfonodi negativi, positivi e totali sulla sopravvivenza a lungo termine, in pazienti sottoposti a resezione curativa.

Il pLNR è stato suddiviso in quattro gruppi: 1) 0.05; 2) 0.05-0.19; 3) 0.20-0.39; 4) 0.40-1.0. La sopravvivenza globale diminuiva in maniera significativa con l'aumentare della pLNR.

In definitiva, come riportato in letteratura, la LNR ottimizza l'identificazione del paziente, in termini di stadiazione del tumore in maniera abbastanza indipendente da altri fattori, e questo vale sia per il carcinoma del colon che in quello del retto.

Nello studio pubblicato da Galizia e coll. [49] sono stati analizzati 145 pazienti con carcinoma del colon sottoposti ad intervento chirurgico curativo e chemioterapia adiuvante in seguito al riscontro di metastasi linfonodali. I criteri di ammissibilità per questo studio sono stati: linfonodi positivi (stadio III del TNM, stadio C di Dukes, Astler-Coller modificata da C1 a C3); intervento chirurgico potenzialmente curativo (R0), definito come rimozione di tutta la massa tumorale

dal punto di vista macroscopico, assenza di microscopici residui tumorali, margini di resezione negativi all'esame istologico, linfadenectomia estesa oltre i linfonodi coinvolti. I LN medi asportati sono stati 16.8 ± 7.7 (range 10-52, mediana di 15 linfonodi). La metodologia istologica ha permesso di rilevare depositi di micrometastasi. I pazienti con meno di 12 linfonodi hanno mostrato un numero significativamente inferiore di linfonodi positivi.

Differenze significative sono emerse tra i pazienti vivi dopo 5 anni e pazienti che sono morti entro 5 anni soprattutto per quanto riguarda il numero di linfonodi asportati (in media 18,0 vs 14,4), i linfonodi metastatici (media 2.2 vs 5.0) ed i valori di LNR (dati non riportati), (la LNR variava da 0,0416 a 0.9, chiaramente i valori erano più bassi per i pazienti pN1 che in quelli pN2). Per la sopravvivenza a lungo termine i pazienti sopravvissuti hanno mostrato valori di LNR significativamente più bassi rispetto ai pazienti deceduti. Il rischio stimato relativo di morte per cancro che si verifica nei pazienti con basso LNR è stato quasi un quinto rispetto a quello riscontrato in pazienti con LNR alta. In sede di analisi multivariata, la LNR è risultata un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza malattia-specifica e libera da malattia.

Il numero di linfonodi metastatici non è aumentato con l'aumentare del numero totale dei LN. Tuttavia, i pazienti con meno di 12 linfonodi hanno mostrato un numero significativamente inferiore di linfonodi positivi, suggerendo che una linfadenectomia adeguata è obbligatoria per stadiare correttamente i pazienti.

Poiché LNR è una variabile continua, può essere problematico scegliere il metodo migliore per stabilire un cut-off per i pazienti. Il miglior valore di LNR riscontrato è stato 0,1818, in linea con altre esperienze.

LNR è risultata un fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza libera da malattia in pazienti con tumore del colon con linfonodi positivi sottoposti a intervento chirurgico curativo. Inoltre risulta un indice in grado di aiutare a

identificare i pazienti ad alto rischio; per tali motivi LNR dovrebbe essere proposta come strumento standard per la stadiazione della neoplasia.

Nel 2010 emerge lo studio di Rosenberg [50] che esamina tre diversi valori di LNR (0.17, 0.41, 0.69) precedentemente individuati [41], risultati in definitiva un fattore prognostico indipendente in pazienti con carcinoma del colon e del retto. Ciò è stato fatto analizzando i dati di 27.803 pazienti trattati nel periodo 1991-2006 e riportati dal Munich Cancer Registry (MCR). Dai risultati ottenuti gli Autori confermano che la LNR potrebbe essere una tecnica da includere nella valutazione istopatologica e quindi nel sistema di stadiazione convenzionale dettato dall'AJCC, in quanto presenta un valore prognostico decisamente superiore rispetto al pN ; inoltre il numero di linfonodi asportati resta un indice di qualità della resezione chirurgica, anche se l'impatto prognostico di tale fattore nei pazienti con valori di LNR molto alti non è del tutto chiarito.

In definitiva dall'analisi di questi articoli pubblicati dal 2005 al 2010 è emerso che la LNR rappresenta un parametro attendibile, molto più del numero di linfonodi positivi, da utilizzare come fattore prognostico indipendente nei pazienti con carcinoma del colon-retto, positivi per metastasi linfonodali e sottoposti a resezione radicale della neoplasia. Questo fattore prognostico ha mostrato, nella maggior parte dei casi, un alto valore prognostico indipendentemente dal numero di linfonodi asportati o positivi; è indubbia comunque l'importanza di una corretta resezione sia del tumore che della neoplasia per garantire un'adeguata "cura" della patologia ed una corretta valutazione del paziente. In effetti una carente linfadenectomia può facilmente portare a un diminuito riscontro di linfonodi positivi.

Se davvero la LNR può rappresentare un fattore così determinante per questi pazienti è lecito pensare ad una lieve modifica degli standard di stadiazione correntemente utilizzati e all'introduzione di questo parametro semplice,

facilmente riproducibile in grado di apportare, come dimostrano gli Autori sopra citati, delle informazioni in più riguardanti l'aggressività del tumore, la sua disseminazione o la probabilità che metastatizzi, quindi sulla prognosi del paziente e sull'utilizzo, se necessario, di una chemioterapia adiuvante.

Questi pazienti potrebbero essere inseriti in una nuova classificazione che vede insieme il sistema TNM e la LNR; quest'ultima rappresenterebbe l'aiuto in più in grado di identificare i gruppi ad alto rischio di recidiva che potrebbero beneficiare di una più intensa sorveglianza post-operatoria ed eventualmente di una strategia terapeutica adiuvante.

Partendo dai risultati di questi lavori, il nostro studio si propone di verificare l'attendibilità della LNR come fattore prognostico indipendente.

4.1 Materiali e metodi

In questo studio abbiamo esaminato in maniera retrospettiva un totale di 350 pazienti (157 donne e 193 uomini) con neoplasia del colon-retto, sottoposti a terapia chirurgica potenzialmente curativa presso la Clinica Chirurgica e Trapianti d'Organo (Direttore Prof. M. Sianesi). I dati fanno riferimento al periodo compreso tra il gennaio 2003 ed il dicembre 2005 (Tab.VI).

Dei 350 pazienti sono stati esclusi dallo studio coloro che presentavano tipi istologici diversi dall'adenocarcinoma (adenomi tubulari, tubulo-villosi e villosi) ed i pazienti senza adeguato follow-up o persi al follow-up. Il numero definitivo dei pazienti esaminati è stato di 200 con un rapporto M/F pari a 2 a 1.

In tutti i pazienti la stadiazione preoperatoria della neoplasia è stata effettuata tramite l'utilizzo di: esame pancoloscopico, eseguito preferibilmente dal chirurgo operatore, la TC toraco-addomino-pelvica e, nei tumori del retto, l'ecoendoscopia e/o la risonanza magnetica pelvica. Il protocollo di preparazione all'intervento chirurgico ha previsto in tutti i casi la preparazione intestinale, la profilassi antitromboembolica con eparina a basso peso molecolare e l'antibioticoterapia perioperatoria.

Gli interventi chirurgici sono stati eseguiti sia per via laparotomica che tramite videolaparoscopia (1/5 dei Pazienti).

In alcuni casi, alla resezione colica sono stati associati interventi di colecistectomia, appendicectomia, annessiectomia, nefrectomia ed epatectomia, a causa della presenza di infiltrazione loco-regionale o a distanza del tumore o per patologia chirurgica concomitante.

Per ogni paziente sono stati considerati i seguenti parametri: età, sesso, indice di massa corporea (BMI), ASA score, esami ematochimici preoperatori, comorbilità associate (ipertensione arteriosa, diabete mellito, scompenso cardiaco, pregressi

IMA, BPCO, insufficienza renale cronica, cirrosi), tipo di accesso per l'intervento (Open vs VL), sede del tumore, diagnosi istologica, *grading*, *pT-stage*, *pN-stage*, numero di linfonodi asportati, numero di linfonodi positivi (Tab.VII). Particolare attenzione è stata posta nei confronti dei linfonodi positivi per metastasi e dei linfonodi asportati durante l'intervento.

La stadiazione di tutte le neoplasie è stata effettuata seguendo le direttive dell'*American Joint Committee on Cancer* in base al TNM (Fig.5).

Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando software *SPSS/7.0* con *p* statisticamente significativo per valori inferiori a 0.05.

Si sono suddivisi i pazienti in base al valore dell'*N-stage* e della LNR, calcolata come quota di linfonodi positivi su quelli asportati; i gruppi di LNR sono stati creati in base a dei quartili.

Per ogni gruppo è stata calcolata e confrontata la percentuale di sopravvivenza a 5 anni.

4.2 Risultati

In questo studio abbiamo esaminato in maniera retrospettiva 200 pazienti con un rapporto M/F di 2 a 1, con diagnosi di adenocarcinoma del colon-retto sottoposti a intervento chirurgico con intento curativo.

L'età media della popolazione in studio è stata di 72.75 anni.

La diagnosi istologica più frequente è stata di adenocarcinoma, ma non sono mancati adenocarcinomi mucinosi e adenocarcinomi NAS; per quanto riguarda poi la sede del tumore (Tab.VIII) si è riscontrato un maggior numero di neoplasie a livello del retto, colon ascendente e sigma rispetto alle altre sedi. Gli interventi chirurgici sono stati eseguiti sia per via laparotomica che tramite videolaparoscopia (1/5 dei Pazienti) e circa 1/5 dei pazienti non ha ricevuto un'adeguata linfadenectomia (Tab.IX).

La stadiazione di tutte le neoplasie è stata effettuata seguendo le direttive dell'*American Joint Committee on Cancer* in base al TNM (Fig.5).

Suddividendo i pazienti in diversi gruppi in base all'N-stage, sono stati riscontrati 104 pazienti in stadio N0, 38 in stadio N1 e 58 in stadio N2. Per ogni gruppo la sopravvivenza a 5 anni risultava per N0, N1 e N2 rispettivamente pari al 61.30%, 18.70% e 12.31%; significativamente più alta nei pazienti con N0 rispetto ai pazienti con N1 (risultato significativo con $p=0.001$), ancora più elevata nei pazienti con N0 rispetto agli N2 (risultato significativo con $p=0.001$), mentre la sopravvivenza non ha mostrato evidenti differenze tra i pazienti N1 e quelli N2 ($p=0.05$). Confrontando poi la sopravvivenza tra pazienti N0 e N1/N2 il risultato si è dimostrato significativo ($p=0.01$) con percentuale di sopravvivenza a cinque anni pari al 61.30% e 18.23% rispettivamente.

Considerando i casi con N+, a seconda del valore di *lymph node ratio* (o LNR, definita come rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero totale di linfonodi

asportati) i pazienti sono stati così suddivisi: 44 pazienti con $1\% \leq \text{LNR} \leq 25\%$; 24 pazienti con $26\% \leq \text{LNR} \leq 50\%$; 6 pazienti con $51\% \leq \text{LNR} \leq 75\%$; 8 pazienti con $76\% \leq \text{LNR} \leq 100\%$; la percentuale di sopravvivenza nei diversi quartili è risultata rispettivamente pari a 27.12%, 9.38%, 16.67% e 1.56%.

È emersa una differenza sostanziale tra i pazienti con $1\% \leq \text{LNR} \leq 25\%$, con prognosi migliore, e pazienti con $26\% \leq \text{LNR} \leq 50\%$ (valore significativo per $p=0.025$) e $76\% \leq \text{LNR} \leq 100\%$ (valore significativo per $p=0.001$), altamente significativo il confronto tra i pazienti con $1\% \leq \text{LNR} \leq 25\%$ e $26\% \leq \text{LNR} \leq 100\%$ ($p=0.005$) mentre non è stato significativo il confronto tra i pazienti con $1\% \leq \text{LNR} \leq 25\%$ e pazienti con $51\% \leq \text{LNR} \leq 75\%$ ($p=0.05$). Significativo anche il confronto tra i pazienti con $1\% \leq \text{LNR} \leq 50\%$ e quelli con $51\% \leq \text{LNR} \leq 100\%$ ($p=0.025$).

È stata poi calcolata la percentuale di sopravvivenza a 5 anni per i pazienti con $1\% \leq \text{LNR} \leq 25\%$ e con $26\% \leq \text{LNR} \leq 100\%$ che si è rivelata pari al 27.12% nel primo caso e dell'8% nel secondo (Tab.X).

Da queste analisi risulta che valore "critico" di LNR che ha il più alto impatto prognostico sulla sopravvivenza nei pazienti con carcinoma colo-rettale è uguale al 26%.

Si è provato quindi che LNR da effettivamente delle informazioni in più rispetto al numero di linfonodi positivi per metastasi, consentendo anche di suddividere i pazienti in ulteriori sottogruppi rispetto alla stadiazione TNM classica. LNR è risultato un parametro con valore prognostico indipendente.

4.3 Discussione

Il coinvolgimento linfonodale nel carcinoma del colon retto è considerato un parametro determinante per una corretta stadiazione del tumore, per la valutazione della terapia più appropriata da eseguire e per predire la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti. Studi retrospettivi hanno stabilito che pazienti senza coinvolgimento linfonodale hanno una sopravvivenza a cinque anni pari all'80-90%, percentuale che scende al 60% in caso di linfonodi positivi. Tale sopravvivenza aumenta nei soggetti sottoposti a chemioterapia adiuvante somministrata dopo il riscontro di metastasi linfonodali nel pezzo operatorio (il coinvolgimento linfonodale rappresenta infatti un fattore "critico" per stabilire se il paziente possa trarre beneficio da una chemioterapia sistemica).

Già nel 1932, con Dukes, si introduceva un sistema di stadiazione contenente il parametro "*linfonodi*", ripreso poi dall'*AJCC* e dalla *UICC* nel sistema di stadiazione TNM correntemente utilizzato. In queste classificazioni tuttavia il parametro "*linfonodi*" è definito dal numero di linfonodi positivi e dalla sede dei linfonodi senza considerare il numero di linfonodi asportati durante l'intervento.

Sono state proposte numerose modificazioni al sistema di stadiazione TNM allo scopo di migliorarne il valore prognostico predittivo e ciò è stato fatto focalizzando l'attenzione sulle metastasi linfonodali considerate uno dei più importanti fattori prognostici nei pazienti con carcinoma del colon-retto sottoposti a intervento chirurgico con intento curativo.

La radicalità nell'intervento chirurgico nei pazienti con carcinoma del colon-retto esige un'asportazione ampia del segmento intestinale sede del tumore e la rimozione delle rispettive aree di drenaggio linfatico. È ancora controverso quale sia il numero di linfonodi da asportare per garantire un'adeguata resezione curativa ed una corretta stadiazione del tumore. Vi sono molti studi al riguardo,

ma pochi con gli stessi risultati (si va dai 7 ai 21 linfonodi minimo da asportare), e l'unica certezza è che un maggior numero di linfonodi asportati può portare ad una maggior probabilità di riscontrare linfonodi positivi e quindi effettuare interventi curativi ed evitare *understaged* o *overstaged* del tumore. In ogni modo le correnti linee guida dell'*American Joint Committee on Cancer* [28] raccomandano un numero di linfonodi da esaminare maggiore o uguale a 12.

In effetti, in alcuni studi, i pazienti con meno di 12 linfonodi asportati (esclusi in molti casi dalle casistiche) hanno mostrato un numero significativamente inferiore di linfonodi positivi, suggerendo che una linfadenectomia adeguata è obbligatoria per stadiare correttamente i pazienti [46, 47, 49].

È noto che il numero di linfonodi raccolti ed il numero di linfonodi positivi dipendono in larga misura da fattori correlati al paziente, all'aggressività del tumore, alla risposta immunologica dell'ospite, al chirurgo, alla completezza della chirurgia, al fattore "anatomopatologico" ed alla sua capacità di identificare i linfonodi positivi. Ciò implica che il numero di LN raccolti ed il numero di LN positivi non sono del tutto affidabili e non rappresentano, da soli, solidi indicatori prognostici [40]. Alcuni Autori tra l'altro raccomandano l'utilizzo di una chemioterapia adiuvante postoperatoria in caso di linfonodi negativi all'esame istologico e inadeguata raccolta linfonodale (LN asportati <12) [51, 52].

Una soluzione a questi problemi, proposta da più ricercatori [33][38-44][46-51], è rappresentata dall'introduzione del concetto di *Lymph Node Ratio (LNR)* definita come rapporto tra il numero di linfonodi positivi per metastasi ed il numero totale di linfonodi asportati.

Dalla recente letteratura si evince che il valore prognostico della LNR è stato apprezzato in molte malattie maligne quali il carcinoma gastrico [34], esofageo [35], della mammella [36] e del pancreas [37] risultando, per il momento

soprattutto nel primo caso, un fattore prognostico di gran lunga superiore al numero di linfonodi positivi.

L'obiettivo che si è posta l'equipe dell'U.O. di Clinica Chirurgica e Trapianti d'Organo, diretta dal Prof. Mario Sianesi, con la quale ho collaborato per circa un anno, è stato appunto di identificare il valore prognostico della LNR e la sua influenza sulla stadiazione e sulle decisioni terapeutiche da attuare nei pazienti con carcinoma del colon-retto operati con intento curativo.

Dai nostri studi è emerso che la LNR rappresenta un parametro attendibile, molto più del numero di linfonodi positivi, da utilizzare come fattore prognostico indipendente nei pazienti con carcinoma del colon-retto, quando sottoposti a resezione radicale della neoplasia.

In base ai nostri risultati, analoghi ai risultati degli studi precedentemente descritti, siamo giunti alla conclusione che potrebbe essere lecito pensare ad una lieve modifica degli standard di stadiazione correntemente utilizzati e all'introduzione di questo parametro semplice, facilmente riproducibile, in grado di apportare delle informazioni in più riguardanti l'aggressività del tumore, la sua disseminazione o la probabilità che metastatizzi, quindi sulla prognosi del paziente e sull'utilizzo, se necessario, di una chemioterapia adiuvante.

Questi pazienti potrebbero essere inseriti in una nuova classificazione che vede insieme il sistema TNM e la LNR; quest'ultima rappresenterebbe il parametro in più in grado di identificare i gruppi ad alto rischio di recidiva che potrebbero beneficiare di una più intensa sorveglianza post-operatoria ed eventualmente di una differente strategia terapeutica adiuvante.

COLON AND RECTUM STAGING FORM

Illustration

Indicate on diagram primary tumor and regional nodes involved.

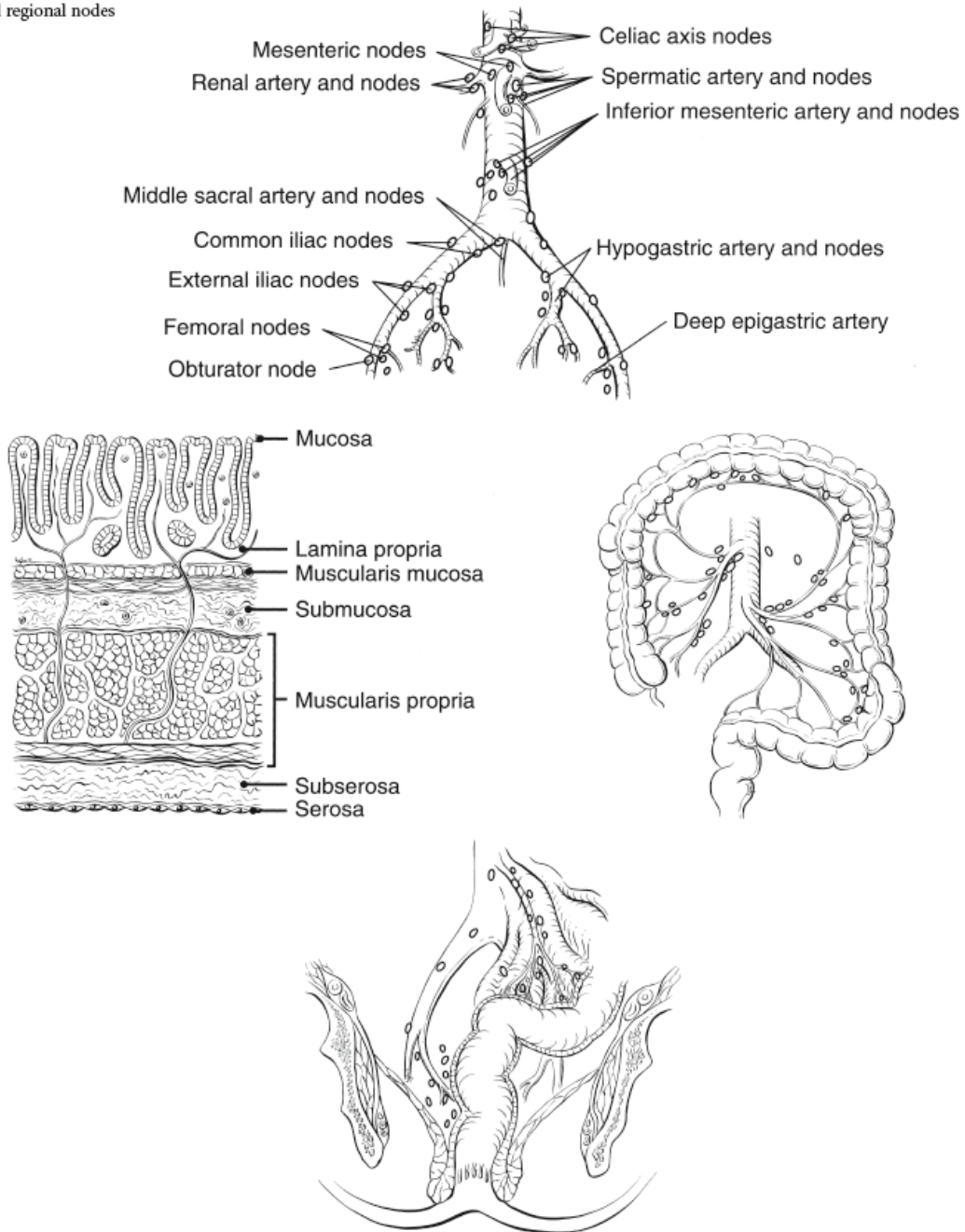


Figura 1. Drenaggio linfatico (AJCC-2010)

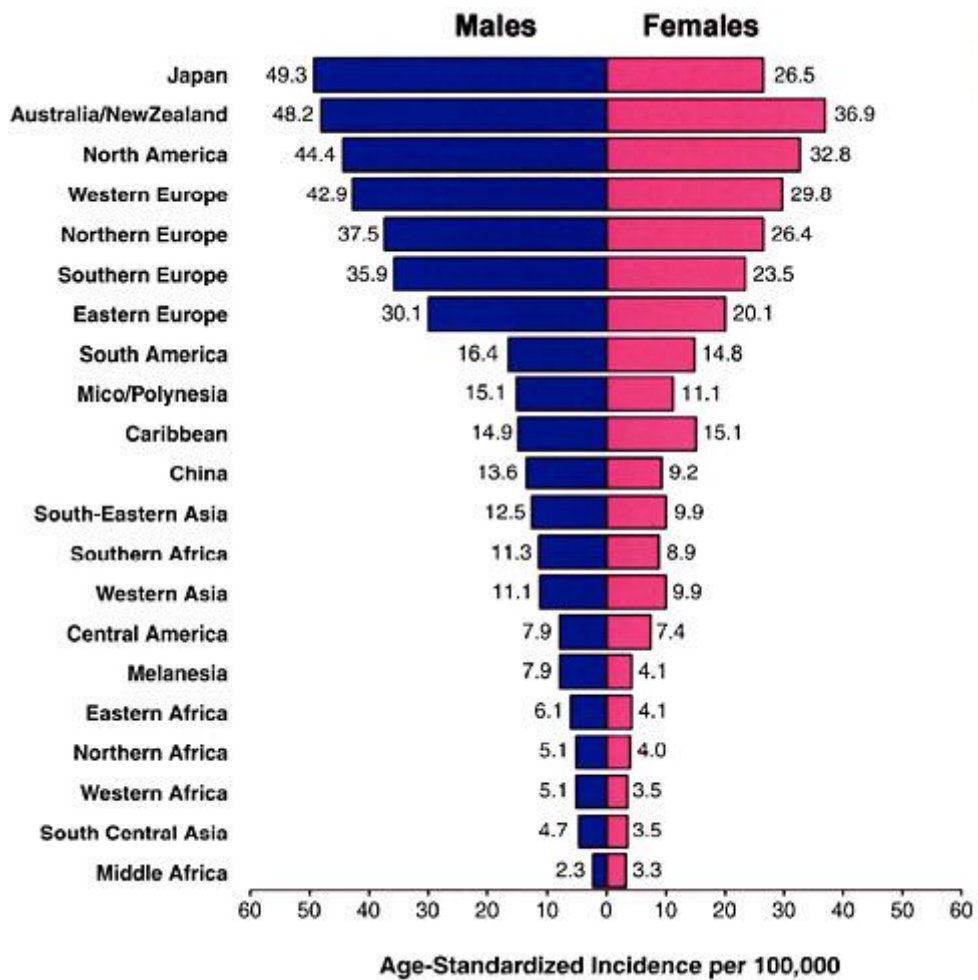
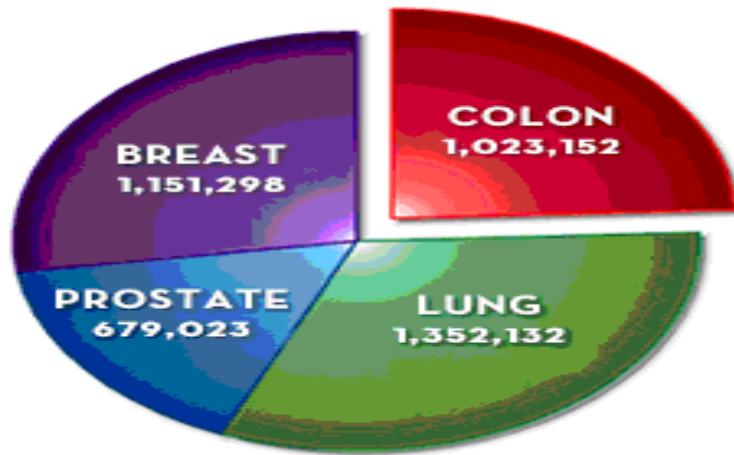
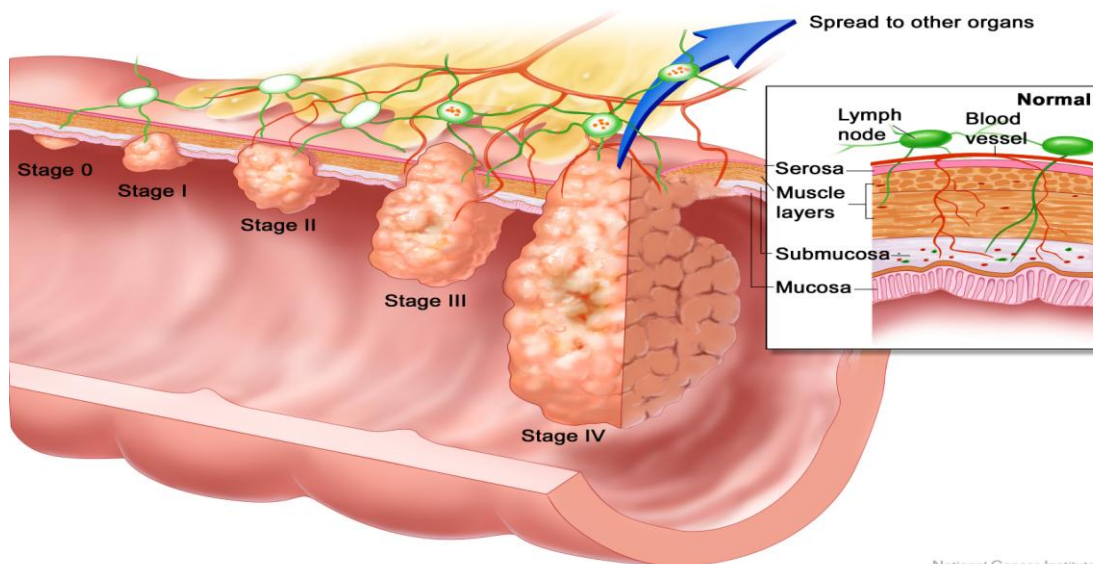
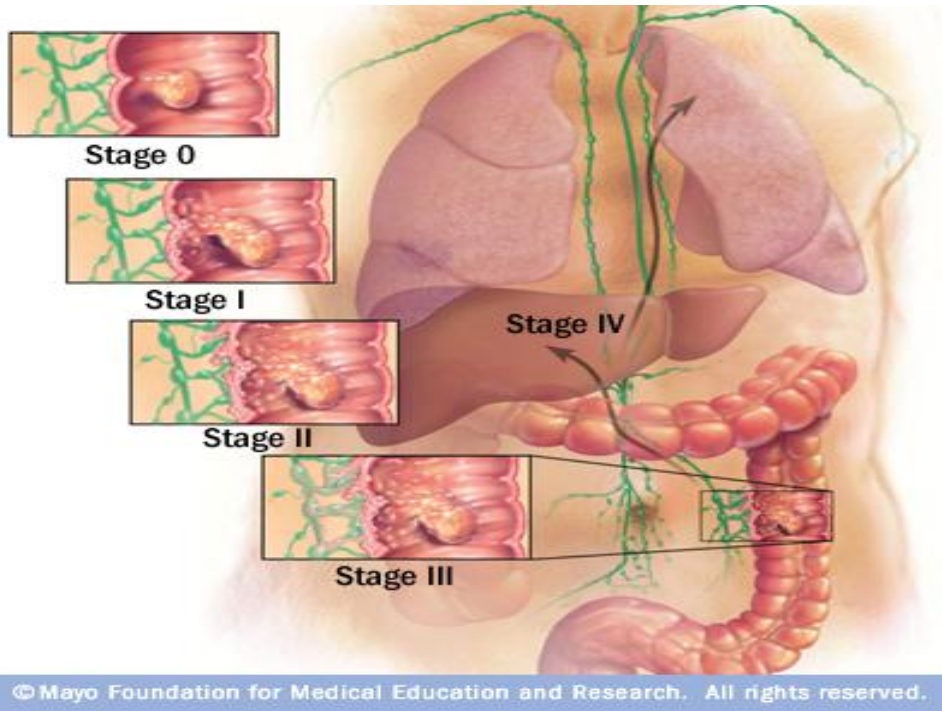


Figura 2. *Epidemiologia*



Figura 3. Sequenza adenoma-carcinoma.



National Cancer Institute

Figura 4. Stadio

COLON AND RECTUM STAGING FORM		
CLINICAL <i>Extent of disease before any treatment</i>	STAGE CATEGORY DEFINITIONS	PATHOLOGIC <i>Extent of disease through completion of definitive surgery</i>
<input type="checkbox"/> y clinical – staging completed after neoadjuvant therapy but before subsequent surgery	TUMOR SIZE: _____ LATERALITY: <input type="checkbox"/> left <input type="checkbox"/> right <input type="checkbox"/> bilateral	<input type="checkbox"/> y pathologic – staging completed after neoadjuvant therapy AND subsequent surgery
<input type="checkbox"/> TX <input type="checkbox"/> T0 <input type="checkbox"/> Tis <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4a <input type="checkbox"/> T4b	<p style="text-align: center;">PRIMARY TUMOR (T)</p> <p>Primary tumor cannot be assessed</p> <p>No evidence of primary tumor</p> <p>Carcinoma <i>in situ</i>: intraepithelial or invasion of lamina propria*</p> <p>Tumor invades submucosa</p> <p>Tumor invades muscularis propria</p> <p>Tumor invades through the muscularis propria into pericorectal tissues</p> <p>Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum**</p> <p>Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures^{^, **}</p> <p><i>*Note:</i> Tis includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) or mucosal lamina propria (intramucosal) with no extension through the muscularis mucosae into the submucosa.</p> <p><i>^Note:</i> Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a retro-peritoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (i.e., respectively, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix or vagina).</p> <p><i>**Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified cT4b. However, if no tumor is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1-4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and L classifications should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion whereas the PN site-specific factor should be used for perineural invasion.</i></p>	<input type="checkbox"/> TX <input type="checkbox"/> T0 <input type="checkbox"/> Tis <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/> T4a <input type="checkbox"/> T4b
<input type="checkbox"/> NX <input type="checkbox"/> N0 <input type="checkbox"/> N1 <input type="checkbox"/> N1a <input type="checkbox"/> N1b <input type="checkbox"/> N1c <input type="checkbox"/> N2 <input type="checkbox"/> N2a <input type="checkbox"/> N2b	<p style="text-align: center;">REGIONAL LYMPH NODES (N)</p> <p>Regional lymph nodes cannot be assessed</p> <p>No regional lymph node metastasis</p> <p>Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes</p> <p>Metastasis in 1 regional lymph node</p> <p>Metastasis in 2-3 regional lymph nodes</p> <p>Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or non-peritonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis</p> <p>Metastasis in 4 or more regional lymph nodes</p> <p>Metastasis in 4 to 6 regional lymph nodes</p> <p>Metastasis in 7 or more regional lymph nodes</p> <p><i>Note:</i> A satellite peritumoral nodule in the pericorectal adipose tissue of a primary carcinoma without histologic evidence of residual lymph node in the nodule may represent discontinuous spread, venous invasion with extravascular spread (V1/2) or a totally replaced lymph node (N1/2). Replaced nodes should be counted separately as positive nodes in the N category, whereas discontinuous spread or venous invasion should be classified and counted in the Site-Specific Factor category Tumor Deposits (TD).</p>	<input type="checkbox"/> NX <input type="checkbox"/> N0 <input type="checkbox"/> N1 <input type="checkbox"/> N1a <input type="checkbox"/> N1b <input type="checkbox"/> N1c <input type="checkbox"/> N2 <input type="checkbox"/> N2a <input type="checkbox"/> N2b
HOSPITAL NAME/ADDRESS		PATIENT NAME/INFORMATION

(continued on next page)

Figura 5(a). Stadiazione colon-retto dall'AJCC del 2010

COLON AND RECTUM STAGING FORM

DISTANT METASTASIS (M)		
<input type="checkbox"/> M0	No distant metastasis (no pathologic M0; use clinical M to complete stage group)	<input type="checkbox"/> M1
<input type="checkbox"/> M1	Distant metastasis	<input type="checkbox"/> M1a
<input type="checkbox"/> M1a	Metastasis confined to one organ or site (e.g., liver, lung, ovary, non-regional node).	<input type="checkbox"/> M1b
<input type="checkbox"/> M1b	Metastases in more than one organ/site or the peritoneum.	

ANATOMIC STAGE • PROGNOSTIC GROUPS

CLINICAL						PATHOLOGIC					
GROUP	T	N	M	Dukes*	MAC*	GROUP	T	N	M	Dukes*	MAC*
<input type="checkbox"/> 0	Tis	N0	M0	-	-	<input type="checkbox"/> 0	Tis	N0	M0	-	-
<input type="checkbox"/> I	T1	N0	M0	A	A	<input type="checkbox"/> I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1		T2	N0	M0	A	B1
<input type="checkbox"/> IIA	T3	N0	M0	B	B2	<input type="checkbox"/> IIA	T3	N0	M0	B	B2
<input type="checkbox"/> IIB	T4a	N0	M0	B	B2	<input type="checkbox"/> IIB	T4a	N0	M0	B	B2
<input type="checkbox"/> IIC	T4b	N0	M0	B	B3	<input type="checkbox"/> IIC	T4b	N0	M0	B	B3
<input type="checkbox"/> IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1	<input type="checkbox"/> IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1		T1	N2a	M0	C	C1
<input type="checkbox"/> IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2	<input type="checkbox"/> IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2		T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1		T1-T2	N2b	M0	C	C1
<input type="checkbox"/> IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2	<input type="checkbox"/> IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2		T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3		T4b	N1-N2	M0	C	C3
<input type="checkbox"/> IVA	Any T	Any N	M1a	-	-	<input type="checkbox"/> IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
<input type="checkbox"/> IVB	Any T	Any N	M1b	-	-	<input type="checkbox"/> IVB	Any T	Any N	M1b	-	-

*Dukes B is a composite of better (T3 N0 M0) and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (Any TN1 M0 and Any T N2 M0). MAC is the modified Astler-Coller classification.

Stage unknown

<p align="center">PROGNOSTIC FACTORS (SITE-SPECIFIC FACTORS)</p> <p>REQUIRED FOR STAGING: None</p> <p>CLINICALLY SIGNIFICANT:</p> <p>Pre-operative or pre-treatment carcinoembryonic antigen (CEA) ng/ml _____</p> <p>Tumor Deposits (TD) _____</p> <p>Circumferential Resection Margin (CRM) _____</p> <p>Perineural Invasion (PN) _____</p> <p>Microsatellite Instability (MSI) _____</p> <p>Tumor Regression Grade (with neoadjuvant therapy) _____</p> <p>KRAS gene analysis _____</p> <p>18q loss of heterozygosity (LOH) assay _____</p> <p>Histologic Grade (G) (also known as overall grade)</p> <table style="width:100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">Grading system</td> <td style="text-align: center;">Grade</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 2 grade system</td> <td><input type="checkbox"/> Grade I or 1</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 3 grade system</td> <td><input type="checkbox"/> Grade II or 2</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> 4 grade system</td> <td><input type="checkbox"/> Grade III or 3</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> No 2, 3, or 4 grade system is available</td> <td><input type="checkbox"/> Grade IV or 4</td> </tr> </table>	Grading system	Grade	<input type="checkbox"/> 2 grade system	<input type="checkbox"/> Grade I or 1	<input type="checkbox"/> 3 grade system	<input type="checkbox"/> Grade II or 2	<input type="checkbox"/> 4 grade system	<input type="checkbox"/> Grade III or 3	<input type="checkbox"/> No 2, 3, or 4 grade system is available	<input type="checkbox"/> Grade IV or 4	<p>General Notes:</p> <p>For identification of special cases of TNM or pTNM classifications, the 'm' suffix and 'y,' 'r,' and 'a' prefixes are used. Although they do not affect the stage grouping, they indicate cases needing separate analysis.</p> <p>m suffix indicates the presence of multiple primary tumors in a single site and is recorded in parentheses: pT(m)NM.</p> <p>y prefix indicates those cases in which classification is performed during or following initial multimodality therapy. The cTNM or pTNM category is identified by a 'y' prefix. The ycTNM or ypTNM categorizes the extent of tumor actually present at the time of that examination. The 'y' categorization is not an estimate of tumor prior to multimodality therapy.</p>
Grading system	Grade										
<input type="checkbox"/> 2 grade system	<input type="checkbox"/> Grade I or 1										
<input type="checkbox"/> 3 grade system	<input type="checkbox"/> Grade II or 2										
<input type="checkbox"/> 4 grade system	<input type="checkbox"/> Grade III or 3										
<input type="checkbox"/> No 2, 3, or 4 grade system is available	<input type="checkbox"/> Grade IV or 4										

HOSPITAL NAME/ADDRESS	PATIENT NAME/INFORMATION
-----------------------	--------------------------

(continued from previous page)

Figura 5(b). Stadiazione colon-retto dall'AJCC del 2010

Author, year	[Reference]	No. of patients	Selection of patients	Cut-off of LNR	5-year overall survival (%)	Uni P value	Multi P value	HR (95% CI)	
Berger <i>et al</i> , 2005	[22]	3411	Stage II and III colon cancer	< 0.05	79	< 0.0001	¹ NS ^c	-	
				0.05-0.19	73			¹ < 0.0001 ^b	¹ 3.87 (NA) ^b
				0.2-0.39	63			¹ < 0.0001 ^c	¹ 12.43 (NA) ^c
				0.4-1.0	52				
De Ridder <i>et al</i> , 2006	[49]	26181	Node-positive colon cancer	-0.4	56	-	< 0.0001	-	
				0.4-	25				
Schumacher <i>et al</i> , 2007	[54]	232	Non-stage IV colon cancer	< 0.08	-	< 0.05	-	-	
Lee <i>et al</i> , 2007	[51]	201	Stage II colon cancer	0.01-0.11	83.6 ^d	< 0.0001	< 0.0001	1	
				0.12-0.24	61.1 ^d			2.973 (1.407-6.280)	
				0.25-0.92	20 ^d			8.362 (3.739-18.704)	
Wang <i>et al</i> , 2008, 2009	[27,54]	24477	Stage II colon cancer	< 1/14	64.8	< 0.0001	¹ < 0.0001	¹ 2.30 (2.083-2.545)	
				1/14 ≤ - < 0.25	56.2				
				0.25 ≤ - 0.50	45.1				
				0.50 ≤ - ≤ 1.0	29.6				
Rosenberg <i>et al</i> , 2008	[54]	3026	Colorectal cancer	0	87.1	< 0.001	< 0.001	1 (NA)	
				0.01-0.17	60.6			1.92 (NA)	
				0.18-0.41	34.4			2.92 (NA)	
				0.42-0.69	17.6			3.62 (NA)	
				0.70 ≤	5.3			4.31 (NA)	
Peng <i>et al</i> , 2008	[51]	318	Node-positive rectal cancer	< 0.14	72.19	0.002	¹ 0.003	¹ 3.11 (1.47-6.58)	
				0.14-0.49	61.92				
Peschaud <i>et al</i> , 2008	[51]	307	Rectal cancer	0	89 ^e	0.0013	¹ 0.0003	¹ 1.019 (1.009-1.029)	
				0.01-0.07	92 ^e				
				0.07-0.2	71 ^e				
				0.2 <	67 ^e				
Derwinger <i>et al</i> , 2008	[54]	136	Stage IV colorectal cancer	0-0.15	708 ^d	< 0.0049	¹ < 0.05 ^f	2.1 (1.3-3.6) ^g	
				0.16-0.65	438 ^d				
				0.66-1	277 ^d				
Derwinger <i>et al</i> , 2008	[54]	265	Stage II colon cancer	0-0.125	80 ^h	< 0.001	¹ < 0.0002	¹ 10.6 (3.2-31.8)	
				0.126-0.266	-				
				0.267-0.450	-				
				0.451-1	29 ^h				
Vather <i>et al</i> , 2009	[51]	2364	Stage II colon cancer	Lowest group	55-60	< 0.0001	-	-	
Chin <i>et al</i> , 2009	[54]	490	Stage II colon cancer (LN ≥ 12)	Higher group	10-20	< 0.0001	-	-	
				≤ 0.4	66.7 ^d			1	
Vaccaro <i>et al</i> , 2009	[41]	362	Stage II colon cancer	0.4 < ≤ 0.7	35.1 ^d	< 0.0001	0.001	2.298 (1.384-3.815)	
				0.7 <	0 ^d			< 0.001	7.407 (3.153-17.397)
				< 0.25	64.9			0.005	1
Park <i>et al</i> , 2009	[54]	318	Stage II colon cancer	0.25 ≤	38.3	< 0.0001	-	2.3 (1.3-4.1)	
				< 0.059	83.6 ^h				
				0.059-0.23	71.1 ^h				
Priolli <i>et al</i> , 2009	[54]	113	Colorectal cancer	0.23 <	55 ^h	0.03	¹ 0.003	¹ 8.575 (NA)	
				0	More than 80				
				0.01-0.2	67.6				
Moug <i>et al</i> , 2009	[54]	295	Colorectal cancer	0.21 ≤	37.5	< 0.001	¹ < 0.001 ⁱ	¹ 11.65 (5.00-27.15) ⁱ	
				< 0.05	-			¹ < 0.001 ^j	¹ 13.40 (3.64-49.10) ^j
				0.05-0.19	-				
				0.20-0.39	-				
Kim <i>et al</i> , 2009	[41]	232	Stage II rectal cancer	0.40-1.00	-	< 0.001	-	-	
				≤ 0.1	89			1	
				0.1 < - ≤ 0.2	67			0.623	1.260 (0.501-3.173)
				0.2 < - ≤ 0.4	64			0.0047	2.435 (1.012-5.862)
0.4 <	50	0.005	3.701 (1.493-9.178)						

Uni: Univariate analysis; Multi: Multivariate analysis; HR: Hazard ratio; 95% CI: 95% Confidence interval; NS: Not significant; NA: Not available; LN, lymph node; ¹In multivariate analysis, LNR was considered as a continuous variable; ²In patients with LN < 10; ³In patients with LN 10-15; ⁴In patients with LN > 15; ⁵5-year disease-free survival; ⁶3-year overall survival; ⁷Median survival in days; ⁸In patients with LN ≥ 12; ⁹3-year disease-free survival; ¹⁰In colon cancer patients; ¹¹In rectal cancer patients.

Figura 6. Lymph node ratio (LNR) nel carcinoma del colon-retto (dal 2005 al 2009)

Età maggiore di 50 anni

Fattori genetici

- Poliposi familiare
- Sindrome di Gardner
- Sindrome di Peutz-Jeghers

Familiarità

Patologie preesistenti

- Malattie infiammatorie (rettocolite ulcerosa, malattia di Crohn)
- Polipi adenomatosi
- Cancro del colon-retto
- Irradiazione della regione pelvica
- Stato di immunodeficienza

Fattori dietetici

- Basso apporto di fibre vegetali
- Elevato consumo di grassi animali
- Eccessiva assunzione di cibo
- Elevato apporto di carboidrati raffinati,
- Diminuito apporto di micronutrienti protettivi

Fumo, Alcool, Sedentarietà

Tab.I - Patogenesi e fattori di rischio

Poliposi	Rischio di cancerizzazione
Poliposi giovanile	+
Sindrome Peutz-Jeghers	+
Sindrome di Cronkhite-Canada	+
Poliposi familiare	+ + +
Sindrome di Gardner	+ + +
Sindrome di Turcot	+ + +

Tab.II - Poliposi del colon-retto a rischio di cancerizzazione [4]

Colon destro
- Anemia
- Massa palpabile
- Dolore addominale
Colon sinistro
- Alterazione dell'alvo
- Sangue nelle feci
- Dolori addominali
- Occlusione
Sigma-retto
- Rettorragia
- Alterazione dell'alvo
- Tenesmo
- Dolore perineale

Tab.III - Quadro clinico

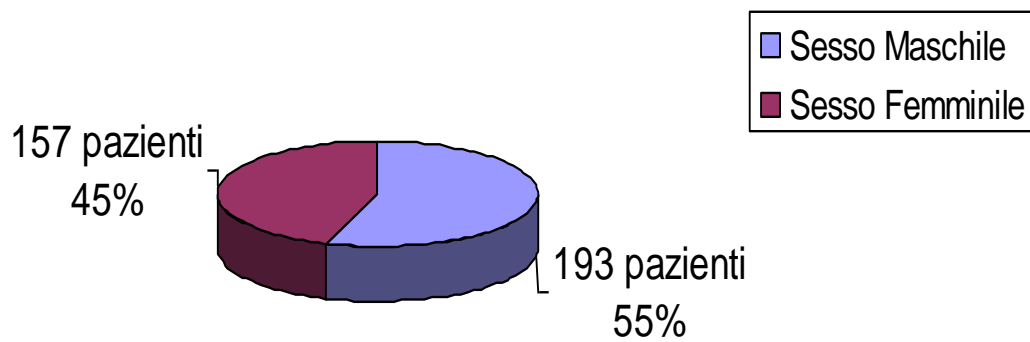
Stadio	Classificazione sec. Dukes	Classificazione sec. Astler e Coller
A	82%	100%
B	73%	B1 67% B2 54%
C	27%	C1 43% C2 22%
D	0%	0%

Tab.IV - Sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico

New stage	5-year survival	LNR	AJCC
IIIA	71.3	Any value	IIIA
IIIB-1	63.5	<1/4	IIIB or IIIC
IIIB-2	54.1	≥1/4 but <25%	
IIIB-3	43.2	≥25% but <50%	
IIIC-1	34.2	≥50% but <100%	IIIB
IIIC-2	25.2	≥50% but <100%	IIIC

Tab.V – Algoritmo di classificazione proposta per l'AJCC

Fattori correlati al paziente anno 2003, 2004, 2005



Tab.VI - Pazienti sottoposti a intervento chirurgico per neoplasia del colon-retto presso l'U.O. della Clinica Chirurgica e Trapianti d'Organo (Direttore Prof. M. Sianesi).

Età

Sesso

Indice di massa corporea (BMI)

ASA score

Esami ematochimici preoperatori

Comorbilità associate (*ipertensione arteriosa, diabete mellito, scompenso cardiaco, pregressi IMA, BPCO, insufficienza renale cronica, cirrosi*)

Tipo di accesso per l'intervento (Open vs VL)

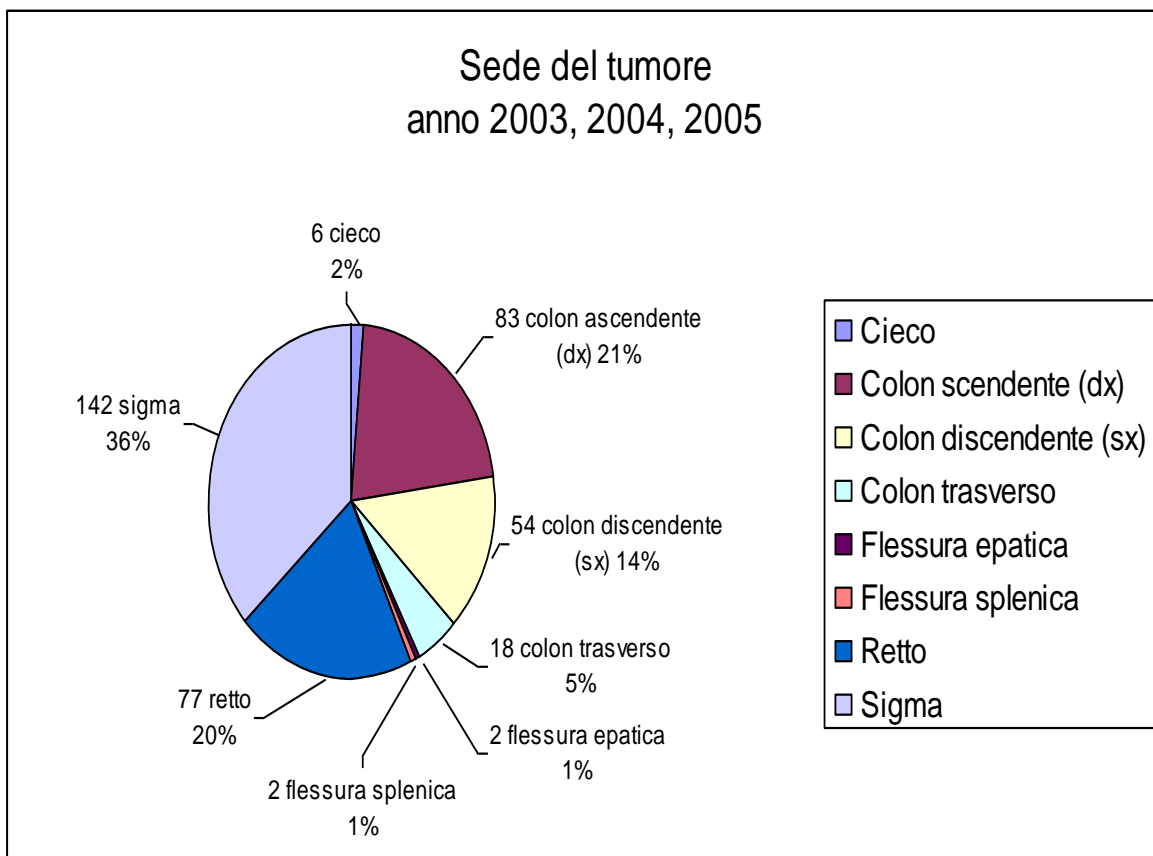
Sede del tumore

Diagnosi istologica
grading, pT-stage, pN-stage

Numero di linfonodi asportati

Numero di linfonodi positivi.

Tab.VII - Parametri considerati per ogni paziente



Tab.VIII - Sede del tumore nei pazienti esaminati

Fattori correlati al paziente

Numero di pazienti inclusi nello studio

200

Età media

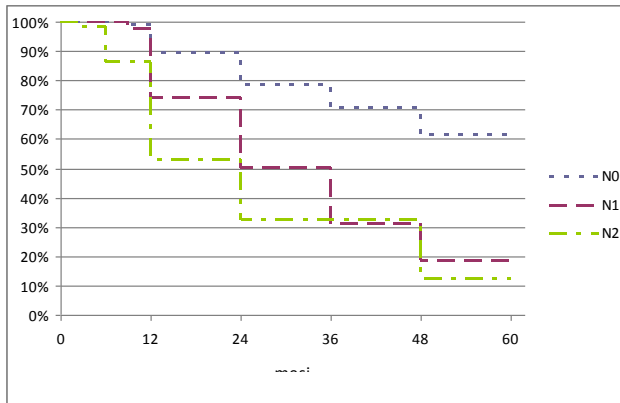
72.75

Uomini/donne

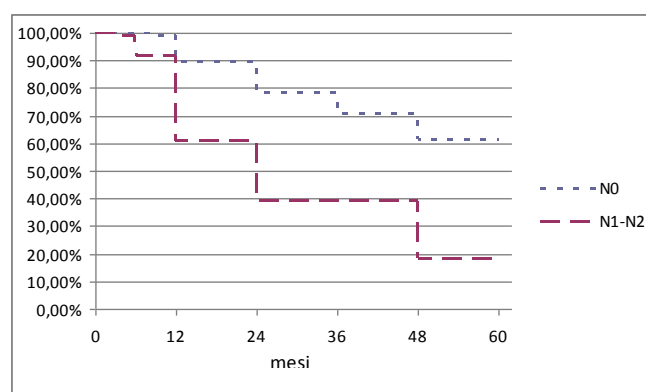
2/1

<i>Fattori correlati al tumore</i>	
Sede del tumore	
- cieco	6
- colon ascendente	83
- flessura epatica	2
- colon trasverso	18
- flessura splenica	2
- colon discendente	54
- sigma	142
- Retto	77
Tipo di tumore	
- Adenocarcinoma	256
- Adenocarcinoma mucinoso	47
- Adenomi	21
- altro	26
Grado	
- G1	11
- G2	115
- G3	138
<i>pT-stage</i>	
- Tx	1
- T1	12
- T2	54
- T2b	1
- T3	170
- T4	37
<i>pN-stage</i>	
- N0	151
- Nx	0
- N1	54
- N2	50
<i>pM-stage</i>	
- Mx	267
- M0	2
- M1	11
Manca TNM	47
Invasione vascolare e/o neuronale	4
Numero di linfonodi asportati	
- <12	66
- ≥ 12	256
Accesso	
- Open	291
- VL	52

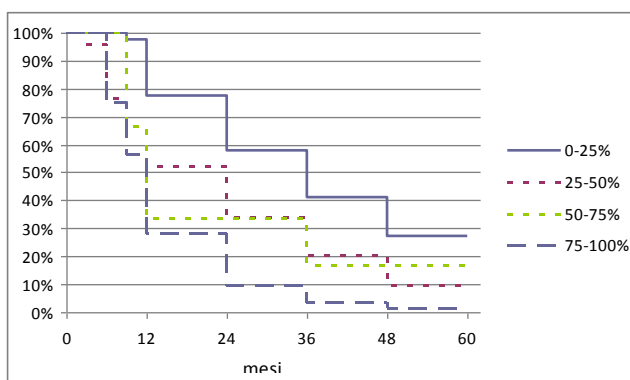
Tab.IX - *Caratteristiche dei pazienti e del tumore*



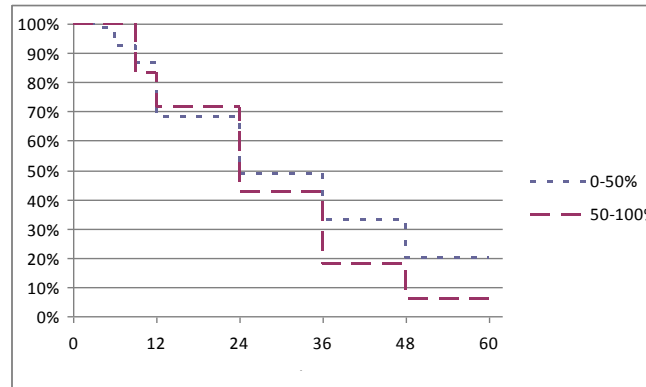
a. Sopravvivenza a 5 anni nei pazienti N0, N1, N2.



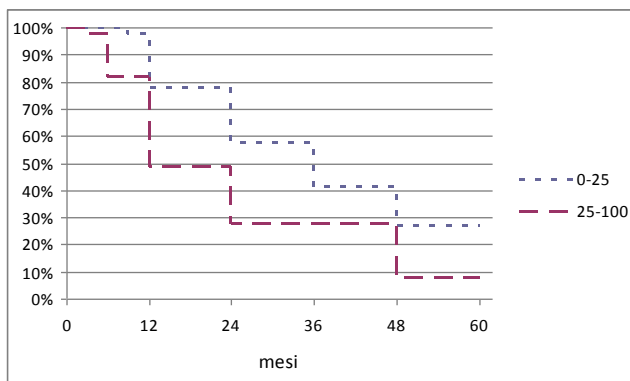
b. Sopravvivenza a 5 anni nei pazienti N0 e nei pazienti N1-N2.



c. Sopravvivenza a 5 anni nei quartili della LNR.



d. Sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con $0 < LNR \leq 50$ e con $50 < LNR \leq 100$.



e. Sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con $0 < LNR \leq 25$ e con $25 < LNR \leq 100$.

Tab.X - Sopravvivenza a 5 anni.

Bibliografia

1. Giuseppe C. Balboni et al., Anatomia Umana, vol. 1, Terza Edizione, 1990, Milano, edi-ermes.
2. Giuseppe C. Balboni et al., Anatomia Umana, vol. 2, Terza Edizione, 1990, Milano, edi-ermes
3. Fegiz G., D. Marrano, U. Rubert, Manuale di Chirurgia Generale, vol. 2, Terza Edizione, 1996, Padova, Piccin Nuova Libreria.
4. Renzo Dionigi, CHIRURGIA, IV edizione, Masson, 2006, vol 1 (814 – 868).
5. Okolicsanyi L., Peracchia A., Roncoroni L., Malattie dell'Apparato Gastrointestinale, Terza Edizione, 2004, Milano, McGRAW-HILL.
6. Cotran R., Kumar V., Collins T., Robbins - Le basi patologiche delle malattie, vol.2, Sesta Edizione, 2000, Padova, Piccin Nuova Libreria
7. Landis SH, et al: Cancer statistics, 1998. CA Cancer J Clin 48:6, 1998.
8. Coordinamento Nazionale Docenti Universitari di Gastroenterologia, Manuale di gastroenterologia. Unigastro, Quinta Edizione, 2007-2009, Pisa, Pacini Editore.
9. Fegiz G., D. Marrano, U. Rubert, Manuale di Chirurgia Generale, vol. 2, Terza Edizione, 1996, Padova, Piccin Nuova Libreria.
10. Tan K. Y., Kawamura Y. J., Mizokami K., Sasaki J., Tsujinaka S., Maeda T., Nobuki M., Konishi F., Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance, The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Colorectal disease, 2010, 12:44-47.
11. Cahill RA., What's wrong with sentinel node mapping in colon cancer?, World J Gastroenterol 2007; 13: 6291-4.
12. Peracchia A., Sarli L., Il cancro del colon e del retto operato, 1996, Torino, Edizioni Minerva Medica.

13. Del Rio P, Dell'Abate P, Gomes B, Fumagalli M, Papadia C, Coruzzi A, Leonardi F, Pucci F, Sianesi M., Analysis of risk factors for complications in 262 cases of laparoscopic Colectomy, *Ann Ital Chir*, 13. 2010 Jan-Feb; 81(1):21-30.
14. Jacob BP, Salky B. Laparoscopic Colectomy for colon adenocarcinoma An 11- year retrospective review with 5- year survival rates. *Surg endosc* 2005; 19: 643-649.
15. Colombo C., Paletto A.E., Maggi G., Masenti E., Massaioli N., *Trattato di Chirurgia*, 2001, Torino, Edizioni Minerva Medica.
16. Mariuzzi G., *ANATOMIA PATOLOGICA e correlazioni anatomo-cliniche*, vol. 2, 2007, Padova, Piccin Nuova Libreria.
17. Sabiston Jr. D. C., *Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice*, 15th Edition, 1997, Pennsylvania, Philadelphia, by W. S. Saunders Company.
18. Sukhyung Lee, MD, Hofmann L.J., DO, Kurt G. Davis, MD, FACS, Brad E. Waddell, MD, FACS, *Lymph Node Evaluation of Colon Cancer and Its Association with Improved Staging and Survival in the Department of Defense Health Care System*, *Society of Surgical Oncology*, 2009, 16: 3080-3086.
19. Chang J. G., Rodriguez-Bigas M. A., Skibber J. M., Moyer V. A., *Lymph Node Evaluation and Survival After Curative Resection of Colon Cancer: Systematic Review*, *J Nat Cancer Inst*, vol. 99:433-441, March 21, 2007.
20. Compton CC. Updated Protocol for the Examination of Specimens from Patient with Carcinoma of the Colon and Rectum, Excluding Carcinoid Tumors, Lymphomas, Sarcoma, and Tumors of the Vermiform Appendix: a Basis for Checklists. *Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:1016-25.
21. Tskitis V. L., MD, Larson D. L., MD, Wolff B.G., MD, FACS, Kennedi G., MD, PhD, Diehl N., BS, Quin R., PhD, Dozois J.E., Cima R.R., MD, MA, *Survival in*

Stage III Colon Cancer is Independent of the Total Number of Lymph nodes retrieved, American College of Surgeons, vol. 208, No. 1, January 2009.

22. Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, et al., Hospital Lymph Node Examination Rates And Survival after Resection for Colon Cancer, JAMA 2007; 298:2149-2154.

23. El-Gazzaz G., Hull T. Hummel G., Geisler D., Does a laparoscopic approach affect the number of lymph nodes harvested during curative surgery for colorectal cancer?, Department of Colorectal Surgery, Surg Endosc, 2010, 24:113-118.

24. Vather R., Sammour T., Kahokehr A. Connolly A.B., Hill A.G., Lymph Node Evaluation and Long-Term Survival in Stage II and Stage III Colon Cancer: A National Study, Annals of Surgical Oncology, 16:585-593, 2009.

25. Shujj Ogino, Nosho K., Irahara N., Shima K., Baba Y., Kirkner G.J., Mino-Kenudson M., Giovannucci E.L., Meyerhardt J.A., Fuchs C.S., Negative Lymph Node Count is Associated With Survival of Colorectal Cancer Patient, Independent of Tumoral Molecular Alteration and Lymphocytic Reaction, Am J Gastroenterol, 2010 February, 105 (2): 420-433.

26. Mc Bride R.B., Lebwohl B., Hershman D.L., Neugut A.I., Impact of Socioeconomic Status on Extent of Lymph Node Dissection for Colon Cancer, Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 19(3), March 2010.

27. Wasif N., Faries M.B., Saha S., Turner R.R. Wiese D., McCarter M.D., Shen P., Stojadinovic A., Bilchik A.J., Predictor of occult nodal metastasis in colon cancer: Results from a prospective multicenter trial, SURGERY, March 2010, volume 147, number 3 (352-357).

28. Nelson H, Petrelli N., Carlin A., Couture J., Fleshman J., Guillem J., Miedema B., Ota D., Sargent D., National Cancer Institute Expert Panel. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery, J Natl Cancer Inst 2001, 93:583-96.

29. Moore J., Hyman N., Callas P., Littenberg B., Staging error does not explain the relationship between the number of lymph node in a colon cancer specimen and survival, *SURGERY*, 2010, Volume 147, Number 3 (358-366).
30. Sobin LH, Wittekind CH, International Union Against Cancer (UICC): TNM classification of malignant tumor, 6th edition, New York, Wiles, 2002.
31. Choi H.K., Law W.L., Poon J.TC, The optimal number of lymph nodes examined in stage II colorectal cancer and its impact of on outcomes, *BMC Cancer* 2010, 10:267.
32. Ruco L., Scarpa A.: *Anatomia Patologica Le basi*; ed. UTET Scienze Mediche; 2007.
33. Noura S., Ohue M., Kano S., Shingai T., Yamada T., Miyashiro I., Ohigashi H., Yano M., Ishikawa O., Impact of metastatic lymph node ratio in node-positive colorectal cancer, *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2010 March 27, 2 (3): 70-77.
34. Mario Sianesi, Lamia Bezer, Paolo Del Rio, Paolo Dell'Abate, Gioacchino Iapichino, Paolo Soliani, Sara Tacci, The Node Ratio as Prognostic Factor after Curative Resection for Gastric Cancer, *J Gastrointest Surg* (2010) 14:614–619.
35. Hsu WH, Hsu PK, Hsieh CC, Huang CS, Wu YC, The metastatic lymph node number and ratio are independent prognostic factors in esophageal cancer, *J Gastrointest Surg*, 2009, 13:1913-1920.
36. Vinh-Hung V., Verkooijen HM, Fioretta G., Neyroud-Caspar I., Rapiti E., Vlastos G., Deglise C., Usel M., Lutz JM, Ouchardy C., Lymph node ratio as an alternative to pN staging in node-positive breast cancer, *J Clin Oncol*, 2009, 27: 1062- 1068.
37. Riediger H., Keck T., Wellner U., zur Hausen A., Adam U., Hopt UT, Makowiec F., The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer, *J Gastrointest Surg*, 2009 jul, 13 (7): 1337-44.

38. Schumacher P., Dineen S., Barnett Jr C., Fleming J., Anthony T., The metastatic lymph node ratio predicts survival in colon cancer, *The American Journal of Surgery* 194 (2007) 827-832.
39. Lee H., Choi H., Park K., Shin J., Kwon H., Roh M., Kim C., Prognostic Significance of Metastatic Lymph Node Ratio in Node-Positive Colon Carcinoma, *Annals of Surgical Oncology*, 2007, 14 (5): 1712-1717.
40. Wang J., Hassett J.M., Dayton M.T., Kulaylat M.N., Lymph Node Ratio: Role in the Staging of Node-Positive Colon Cancer, *Annals of Surgical Oncology*, 2007, 15 (6): 1600-1608.
41. Rosenberg R., Friederichs J., Schuster T., Gertler R., Maak M., Becker K., Grebner A., Ulm K., Hofler H., Nekarda H., Siewert J., Prognosis of Patients With Colorectal Cancer Is Associated With Lymph Node Ratio; A Single-Center Analysis of 3026 Patient Over a 25- Year Time Period, *Annals of Surgery*, Volume 248, Number 6, (968-978), December 2008.
42. Derwinger K., Carlsson G., Gustavsson B., A study of lymph node ratio as a prognostic marker in colon cancer, *the Journal of Cancer Surgery, EJSO* 34 (2008) 771-775.
43. Chin C., Wang J., Yeh C., Kuo Y., Huang W., Yeh C., Metastatic lymph node ratio is a more precise predictor of prognosis than number of lymph node metastases in stage III colon cancer, *International Journal of Colorectal Disease, Clinical and Molecular Gastroenterology and Surgery*, 13 May 2009.
44. Vaccaro C.A., Im V., Rossi G.L., Quintana G.O., Benati M.L., Diego Perez de Arenaza, Bonadeo F.A., Lymph Node Ratio as Prognosis Factor for Colon Cancer Treated by Colorectal Surgeons, *Diseases of the Colon & Rectum*, 2009, vol. 52: 1244-1250.
45. On Suzuki, Yoshiaki Sekishita, Tuneo Shiono, Koichi Ono, Masaru Fujimori, Satoshi Kondo, Number of Lymph Node Metastases Is Better Predictor of

Prognosis Than Level of Lymph Node Metastasis in Patient with Node-Positive Colon Cancer, *J Am Coll Surg* 2006; 202:732-736.

46. In JA Park, Gyu-Seog Choi, Soo Han Jun, Nodal Stage of Stage III Colon Cancer: The Impact of Metastatic Lymph Node Ratio, *Journal of Surgical Oncology* 2009, 100: 240-243.

47. Priolli D.G., Cardinelli I.A., Pereira J.A., C. Helaehil Alfredo, N. Fontana Margarido, C.A. Real Martinez, Metastatic lymph node ratio a san independent prognostic variable in colorectal cancer: study of 113 patient, *Tech Coloproctol* (2009) 13:113-121.

48. SJ.Moug, JD Saldanha, JR McGregor, M Balsitis, RH Diament, Positive lymph node retrieval ratio optimises staging in colorectal cancer, *British Journal of Cancer* (2009) 100,1530-1533.

49. Galizia G., Orditura M., Ferraraccio F., Castellano P., Pinto M., Zamboli A., Cecere S., De Vita F., Pignatelli C., Lieto E., The Lymph Npde Ratio Is a Powerful Prognostic Factor of Node Positive Colon Cancer Undergoing Potentially Curative Surgery, *World J Surg* (2009) 33:2704-2713.

50. Rosenberg, Robert MD; Engel, Jutta MD; Bruns, Christiane MD; Heitland, Wolfgang MD; Hermes, Nikolaus D; Jauch, Karl-Walter MD; Kopp, Reinhard MD; Pütterich, Eberhard MD; Ruppert, Reinhard MD; Schuster, Tibor MSc; Friess, Helmut MD; Hölzel, Dieter PhD, The Prognostic Value of Lymph Node Ratio in a Population-Based Collective of Colorectal Cancer Patients, *Annals of Surgery*: June 2010 - Volume 251 - Issue 6 - pp 1070-1078

51. Telian SH, Bilchik AJ (2008) Significance of the lymph node ratio in stage III colon cancer. *Ann Surg Oncol* 15:1557–1558.

52. Sargent D, Sobrero A, Grothey A et al (2009) Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 27:872–877.