



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA**

**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

---

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA CHIRURGICA – XXIII CICLO

Dott. Giovanni Alfano

**IL RUOLO DELLA LINFADENECTOMIA NEL  
TRATTAMENTO DEI TUMORI DEL COLON**

**TESI DI DOTTORATO**

**Tutor**

Chiar.ma Prof.ssa Maria Di Vita

**Coordinatore**

Chiar.mo Prof. Alessandro Cappellani

---

**Anno Accademico 2009 - 2010**

## **INTRODUZIONE**

Il carcinoma colo-rettale è uno dei tumori maligni più comuni nei paesi occidentali e rappresenta la seconda causa di morte cancro-correlata.

Circa l'80% dei pazienti si presenta senza evidenza di metastasi a distanza ma con una malattia loco-regionale e la chirurgia rappresenta, per questi pazienti, la principale e più efficace opzione terapeutica con intento curativo.

L'obiettivo prioritario del trattamento chirurgico della patologia neoplastica colo-rettale è rappresentato dall'asportazione in blocco del tumore primitivo e del meso contenente le vie di drenaggio linfovascolare.

La tecnica chirurgica deve garantire quindi un adeguato margine di sezione radiale e longitudinale libero da malattia ma anche una corretta clearance dei linfonodi locoregionali.<sup>1</sup>

Lo stato linfonodale infatti, rappresenta oggi il più importante fattore predittivo di sopravvivenza nel carcinoma colo-rettale.

L'assenza di metastasi nei linfonodi asportati consente di individuare quei pazienti relativamente a basso rischio di recidiva di malattia.<sup>2</sup>

La presenza di linfonodi mesenterici metastatici comporta uno shift di stadio (stage I e II to stage III) e permette di identificare quei pazienti, a più alto rischio di recidiva, che potranno beneficiare di un trattamento multidisciplinare con terapia sistemica adiuvante.<sup>3-4</sup>

Un'adeguata valutazione linfonodale è quindi indispensabile per la stadiazione e il trattamento dei pazienti con cancro colo-rettale.

Un'inadeguata linfoadenectomia o un inadeguato studio linfonodale si traducono in una sottostima della malattia con conseguente trattamento non idoneo e peggioramento della prognosi.

## **SIGNIFICATO DELLA LINFECTOMIA: STADIAZIONE, PROGNOSI E INDICATORE DI QUALITA' DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO**

Il rapporto tra numero di linfonodi, accuratezza della stadiazione e prognosi della malattia neoplastica colo-rettale è oggetto di studio da diversi anni.

Il numero dei linfonodi asportati ed esaminati è diventato, nel corso degli anni, un elemento importante per il management del paziente contribuendo a dare informazioni non solo sullo stadio della malattia e sulla necessità di una terapia adiuvante, ma sempre maggiore è diventata l'associazione tra numero totale di linfonodi asportati e “overall survival”.<sup>5-7</sup>

Il numero di linfonodi mesenterici isolati nel pezzo operatorio appare condizionato da diverse variabili che sono ascrivibili al paziente, al tumore, al chirurgo e all'anatomopatologo.<sup>7-8</sup>

Tra i fattori legati al paziente, l'età sembra essere associata con una riduzione del numero dei linfonodi isolati.

Tuttavia è difficile determinare se questa associazione è correlabile a fattori biologici (ridotta reattività immunologica, riduzione dei processi infiammatori) o a una meno estesa resezione chirurgica (maggior rischio

operatorio) che può essere espletata nei pazienti più anziani o a una ridotta valutazione anatomico-patologica.

Tra le caratteristiche anatomiche del paziente, l'obesità sembra essere associata a una riduzione del numero dei linfonodi isolati forse come risultato di difficoltà tecniche nell'identificare piccoli linfonodi in un mesentere nel quale il grasso è ben rappresentato.

Tra i fattori tumore-correlati, alcuni studi hanno dimostrato che i tumori del colon destro sono stati associati a un numero maggiore di linfonodi isolati rispetto ai tumori del colon sinistro e questo potrebbe essere secondario ad una maggiore lunghezza dei pezzi operatori nelle colectomie destre comparate con le sinistre.<sup>9</sup>

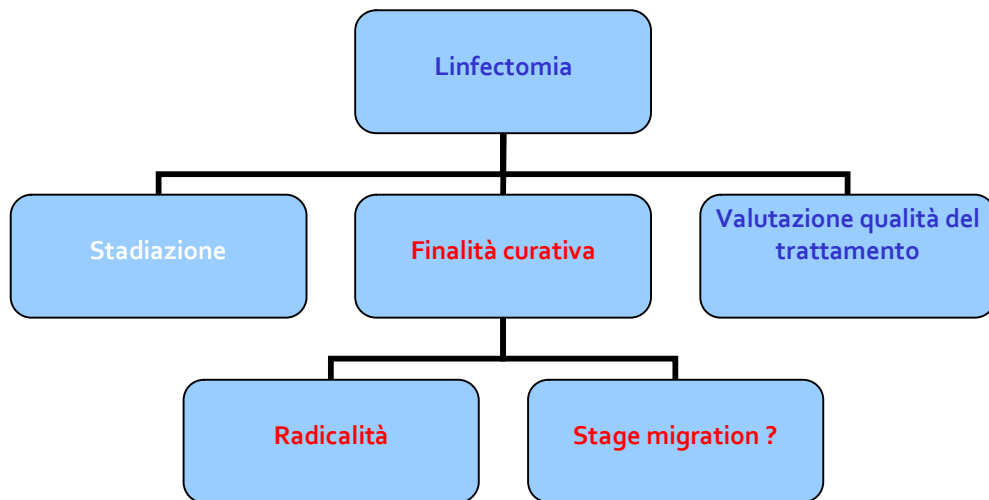
Associazioni significative sono state dimostrate tra tumori avanzati e con basso grado di differenziazione e aumento del numero dei linfonodi isolati.<sup>10</sup>

Sembra che alla base di ciò ci sia un maggior grado di flogosi peritumorale che si traduce in una maggiore risposta immunologica e che l'interazione immunologica paziente-tumore possa avere un effetto sul numero dei linfonodi isolati.

A parte i fattori paziente e tumore-correlati, le altre variabili che condizionano il numero di linfonodi isolati sono rappresentate da

un'accurata condotta chirurgica che abbia per finalità la radicalità oncologica e l'assenza di residuo microscopico di malattia <sup>11-12</sup> e l'accuratezza e la diligenza nel condurre l'esame anatomopatologico .

La linfectomia, come schematizzato nella Tab.1, assume quindi un ruolo sia in termini di stadiazione, sia in termini di finalità curativa intesa come radicalità chirurgica da un lato o valutazione dello shift di stadio dall'altro, ma diventa anche un indicatore della qualità del trattamento chirurgico.



*Tab. 1: La linfectomia: stadiazione, cura ed indicatore della qualità del trattamento chirurgico.*

Per comprendere appieno il significato della linfectomia è necessario preliminarmente attenersi alla stadiazione del tumore colo-rettale che qui di seguito viene riportata (Tab. 2):

<b>STAGE</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
<b>IIIB</b>	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
<b>IVA</b>	Any T	Any N	M1a
<b>IVB</b>	Any T	Any N	M1b

*Tab 2: AJCC 7<sup>th</sup> ed. 2010*

La settima edizione dell'AJCC ha apportato delle modifiche per quanto riguarda il sistema di stadiazione per riflettere la complessa relazione biologica tra estensione dell'invasione tumorale e interessamento linfonodale.

In particolare è stata rivista la precedente definizione di interessamento regionale dei linfonodi per dare maggiore risalto all'impatto prognostico del numero dei linfonodi metastatici.

Lesioni N1 (1-3 linfonodi regionali positivi) sono state suddivise in N1a (1 linfonodo positivo) e N1b (2-3 linfonodi positivi) mentre tumori N2 (4 o più linfonodi regionali positivi) sono stati divisi in N2a (4-6 linfonodi positivi) e N2b (7 o più linfonodi positivi).

Deposito tumorale nella sottosierosa, nel mesentere, nei tessuti pericolici e perirettali non peritoneizzati, senza metastasi ai linfonodi regionali, è stato classificato come N1c (Tab. 3 e Tab. 4).



**Tab. 3 Regional Lymph Nodes**

<b>NX: Regional Lymph nodes cannot be assessed</b>
<b>NO: No regional Lymph node metastasis</b>
<b>N1: Metastasis in one to three regional lymph nodes</b>
<b>N2: Metastasis in four or more regional lymph nodes</b>

**Tab. 4 Regional Lymph Nodes (AJCC 7<sup>th</sup> ed. 2010)**

<b>NX: Regional Lymph nodes cannot be assessed</b>
<b>NO: No regional Lymph node metastasis</b>
<b>N1: Metastasis in one to three regional lymph nodes</b>
<b>N1a: Metastasis in one regional Lymph node</b>
<b>N1b: Metastasis in 2 - 3 regional Lymph nodes</b>
<b>N1c: tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or non peritonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis</b>
<b>N2: Metastasis in four or more regional lymph nodes</b>
<b>N2a: Metastasis in 4 - 6 regional Lymph nodes</b>
<b>N2b: Metastasis in seven or more regional Lymph nodes</b>

Il numero dei linfonodi mesenterici necessari per un'accurata stadiazione dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico, al di sotto del quale la resezione chirurgica è da considerarsi sub-ottimale, rappresenta ancor oggi un argomento controverso e nel tempo sono stati proposti valori per lo più compresi tra 12 e 17 linfonodi.

Le linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2009) (Tab. 5) sottolineano la necessità di ***almeno 12 linfonodi*** mesenterici che, isolati ed accuratamente esaminati, risultino liberi da malattia, affinché il tumore possa esser definito N0.

Sul ruolo centrale della linfadenectomia adeguata, le linee guida indicano, come riportato in tabella, che bisogna asportare i linfonodi fino all'origine dei vasi di irrorazione, che linfonodi clinicamente sospetti in sede diversa da quella inclusa nella resezione vanno asportati o biopsizzati e che linfonodi positivi lasciati in sede costituiscono resezione incompleta (R2).

Peraltro sottolineano come, anche in presenza di linfonodi metastatici (Stadio III), sia dimostrata una correlazione tra il numero di linfonodi mesenterici isolati e la sopravvivenza.

**Colectomy**

• **Lymphadenectomy**

- ▶ Lymph nodes at the origin of feeding vessel should be identified for pathologic exam.
- ▶ Lymph nodes outside the field of resection considered suspicious should be biopsied or removed.
- ▶ Positive nodes left behind indicate an incomplete (R2) resection.
- ▶ A minimum of 12 lymph nodes need to be examined to clearly establish stage II (T 3-4, N0) colon cancer.
- ▶ Even for Stage III disease, the number of lymph nodes correlates with survival.<sup>1</sup>

Tab. 5: Linee guida NCCN 2009

L'analisi dei dati dell'INTERGROUP TRIAL INT-0089 ha dimostrato nello stadio IIIA-B una sopravvivenza media superiore nei pazienti in cui il numero di linfonodi asportati ed esaminati era uguale o superiore a 40 rispetto ad altre due serie in cui i linfonodi erano compresi fra 11 e 40 o inferiori ad 11 (Tab. 6).<sup>13</sup>

Stage	No. of lymph nodes	Overall survival, %	P <sup>†</sup>	Cause-specific survival, %	P <sup>†</sup>	Disease-free survival, %	P <sup>†</sup>
II	<11	73	<.001	80	.015	72	.11
	11–20	80		85		79	
	>20	87		92		83	
IIIA–IIIB	<11	67	<.001	74	.002	65	<.001
	11–40	74		78		70	
	>40	90		93		93	
IIIC	1–35	51	.002	55	.018	48	.014
	>35	71		71		69	

Tab. 6: Correlazione tra il numero di LN asportati, sopravvivenza ed intervallo libero da malattia nell'Intergroup 0089 trial.

Analoghe conclusioni possono essere tratte nei pazienti con cancro del retto.

E' stato dimostrato infatti un incremento della sopravvivenza e dell'intervallo libero da malattia in quei pazienti in cui il numero di linfonodi asportati ed esaminati era uguale o superiore a 31 rispetto ad altre due serie in cui i linfonodi erano rispettivamente uguali o superiori a 21 ed uguali o superiori a 15 (Fig.1, Fig.2).<sup>14</sup>

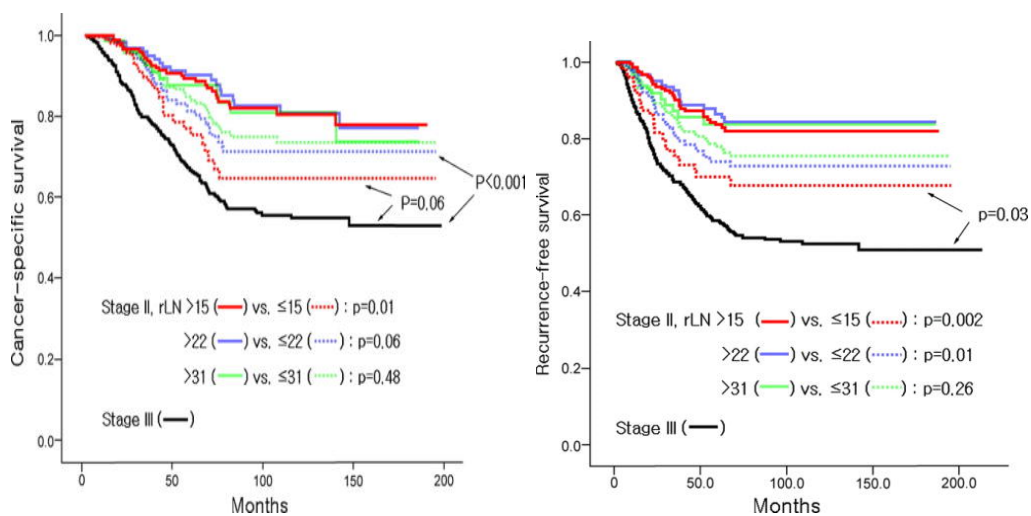


Fig 1: Sopravvivenza ed intervallo libero da malattia in pazienti con neoplasia del retto di stadio II (NO) Cut off 15-22-31 linfonodi. Da Kim et all, Ann Surg 2009.

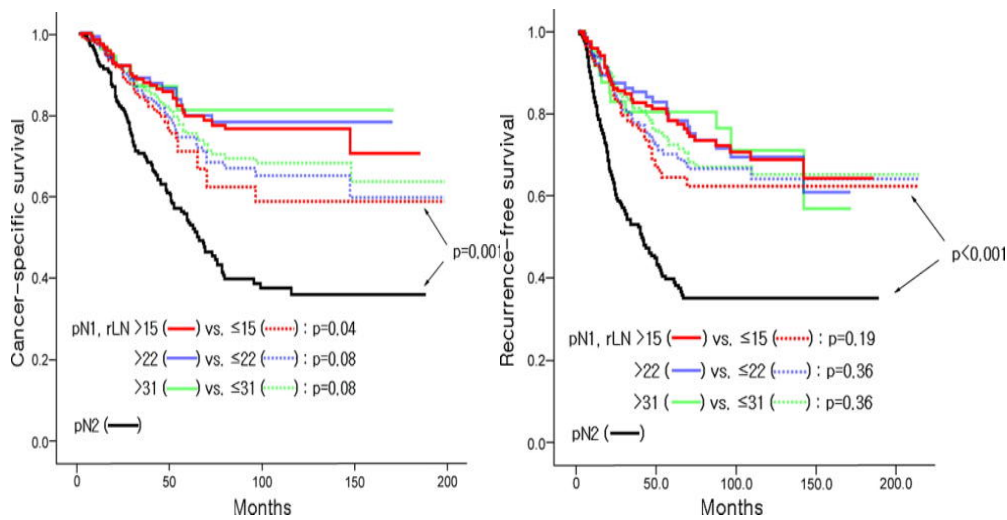


Fig 2: Sopravvivenza ed intervallo libero da malattia in pazienti di stadio III (cut off 15,22,31 linfonodi). Da Kim et al, Ann Surg 2009.

E' stato inoltre dimostrato che ad un aumento numerico dei linfonodi asportati corrisponde un incremento della probabilità di individuare linfonodi metastatici (Fig. 3).

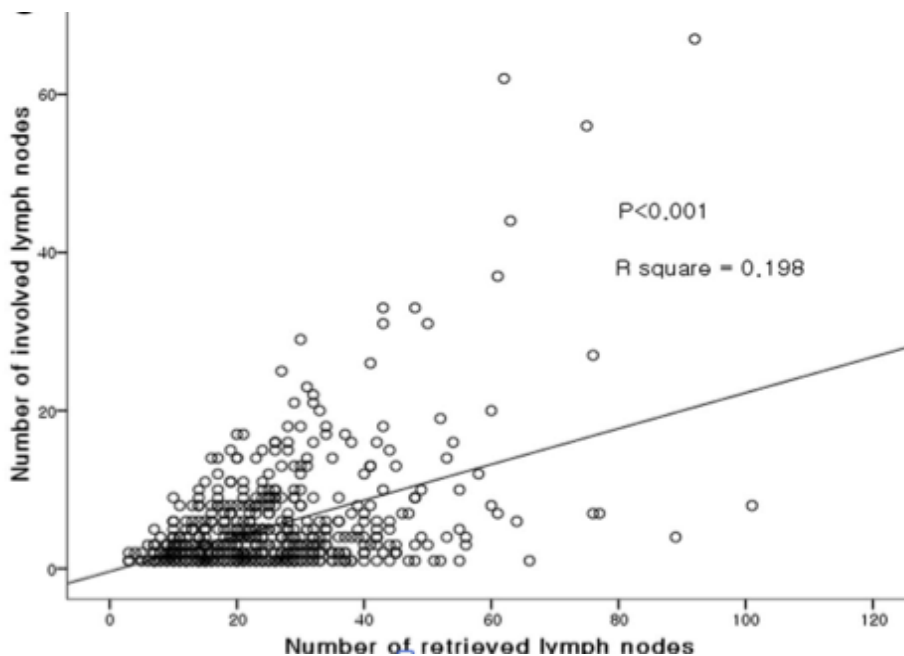


Fig. 3: Il diagramma a dispersione rappresenta la relazione diretta fra il numero di linfonodi asportati e linfonodi metastatici in pazienti in stadio III (regressione lineare;  $R^2 = 0.198$ ;  $P = 0.001$ ). Kim et al, Ann surg 2009

E' evidente, pertanto, il rischio di sottostadiazione qualora la linfectomia sia stata sub-ottimale e la difficoltà di definire l'estensione "ideale" della resezione colica e dell'exeresi linfonodale.<sup>14</sup>

L'adozione sempre più diffusa di tecniche chirurgiche standardizzate ha consentito un incremento dell'estensione della linfectomia.

Quest'ultima, associata al perfezionamento delle tecniche di anatomia patologica sia in termini di isolamento che di studio dei linfonodi, consente non solo una stadiazione più accurata, ma anche maggiori prospettive di sopravvivenza a lungo termine.

Alla luce di quanto sinora espresso appare evidente che il numero di linfonodi asportati rappresenti anche un parametro di valutazione della qualità della chirurgia eseguita.

Accanto al numero totale di linfonodi asportati, nel corso degli anni, si è andato affermando il concetto di LNR (Lymph Node Ratio) definito come il rapporto tra il numero dei linfonodi positivi e il numero totale dei linfonodi esaminati.

Diversi studi hanno dimostrato l'impatto prognostico della ratio linfonodale per il cancro del colon, in accordo con precedenti studi sul cancro gastrico.<sup>15-16</sup>

Un elevato numero di linfonodi asportati, correlato con un basso LNR nei pazienti con linfonodi positivi, sembra essere correlato con una prognosi migliore e come riportato da diversi autori la LNR si pone come un accurato marker prognostico per i pazienti con cancro colo-rettale allo stadio III.<sup>17-19</sup>

Uno studio su 3026 pazienti con cancro colo-rettale dimostra l'impatto della LNR come fattore prognostico nei pazienti con cancro colo-rettale dando alla ratio un importantissimo valore così come avviene per il pT, pN, pM, stadio e grado di differenziazione tumorale (Tab. 7).<sup>20</sup>

	Lymph Node Ratios												P
	Total		0		0.01-0.17		0.18-0.41		0.42-0.69		≥0.70		
	N	% col	n	% row	n	% row	n	% row	n	% row	n	% row	
pT													
pT0	50	1.7	49	98.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	<0.001
pT1	264	9.1	241	91.3	14	5.3	7	2.7	1	0.4	1	0.4	
pT2	516	17.7	391	84.0	84	16.3	30	5.8	11	2.1	0	0.0	
pT3	1575	54.0	752	47.7	365	23.2	249	15.8	137	8.7	72	4.6	
pT4	511	17.5	156	30.5	115	22.5	102	20.0	86	16.8	52	10.2	
pN													
pN0	1589	54.5	1589	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	<0.001
pN1	651	22.3	0	0.0	532	81.7	110	16.9	6	0.9	3	0.5	
pN2	677	23.2	0	0.0	47	6.9	279	33.8	229	33.8	122	18.0	
cM													
cM0	2266	77.7	1492	65.8	432	19.1	219	9.7	91	4.0	32	1.4	<0.001
cM1	651	22.3	97	14.9	147	22.6	170	26.1	144	22.1	93	14.3	
LN total (m ± s)	18.6 ± 10.5		17.4 ± 10.0		21.6 ± 11.7		17.7 ± 7.9		19.2 ± 9.6		21.7 ± 12.8		<0.001
LN involved (m ± s)	2.6 ± 5.3		0 ± 0.0		1.8 ± 1.2		4.9 ± 2.5		10.2 ± 5.0		18.1 ± 11.1		
Yr of surgery													
1982-1985	219	7.5	108	49.3	29	13.2	51	23.3	24	11.0	7	3.2	<0.001
1986-1990	454	15.6	222	48.9	102	22.5	65	14.3	41	9.0	24	5.3	
1991-1995	655	22.5	355	54.2	151	23.1	84	12.8	39	6.0	26	4.0	
1996-2000	787	27.0	419	53.2	168	21.3	100	12.7	67	8.5	33	4.2	
2001-2006	802	27.5	485	60.5	129	16.1	89	11.1	64	8.0	35	4.4	

Tab 7: Lymph Node Ratio e caratteristiche anatomo-patologiche. Da Rosenberg et al, Ann Surg 2008.

Alcuni autori sostengono che la validità della ratio, come fattore prognostico, si realizzi solo nei pazienti nei quali siano stati asportati più di dieci linfonodi mentre secondo altri la ratio ha una rilevanza prognostica indipendentemente dal numero totale di linfonodi asportati.<sup>20-23</sup>

È stata inoltre dimostrata una certa differenza, nel numero dei linfonodi asportati, tra cancro del colon e del retto.

La minore permeabilità nel cancro del retto è spiegabile con il fatto che alcuni pazienti, con cancro rettale localmente avanzato, vengono sottoposti a radiochemioterapia neoadiuvante che porta ad una riduzione dei linfonodi del pezzo operatorio (Fig. 4).

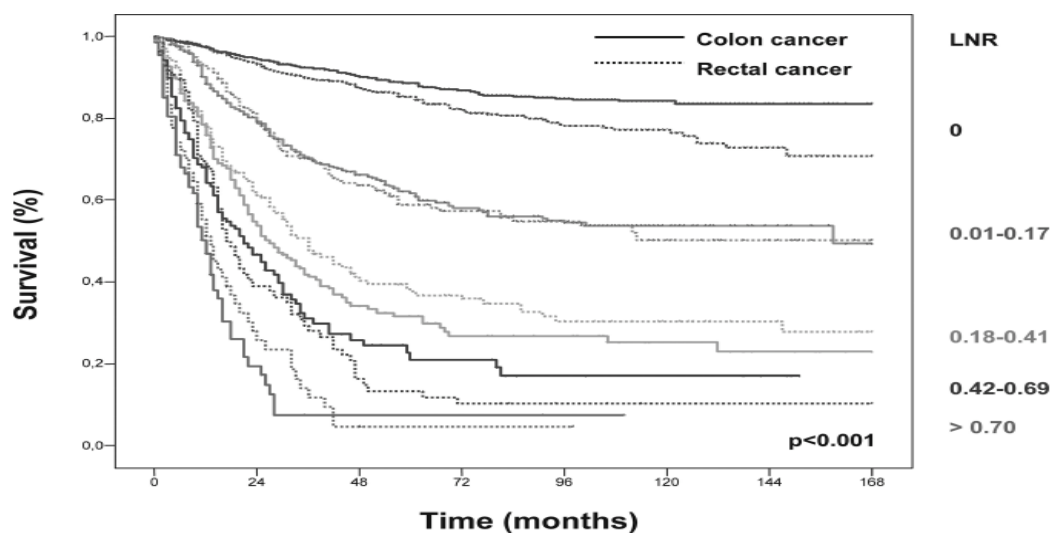


Fig 4: Lymph Node Ratio e sopravvivenza nel cancro del colon e del retto. Da Rosenberg et al, Ann Surg 2008.



La valutazione della LNR rimane un elemento importante per valutare la qualità della linfadenectomia ed è un parametro molto accurato per la stratificazione del rischio del paziente e della prognosi.

Per tale motivo dovrebbe essere documentata routinariamente anche se sono necessari ulteriori studi multicentrici per validarne l'utilizzo.

## **LA CHIRURGIA STANDARDIZZATA: IL RUOLO DEI PIANI ANATOMO-EMBRIOLOGICI**

La progressiva diffusione della tecnica di exeresi totale del mesoretto (TME), oggi largamente accettata in tutto il mondo, ha migliorato l'efficacia del trattamento chirurgico delle neoplasie rettali determinando un marcato decremento del tasso di recidiva locale ed un miglioramento dell'intervallo libero da malattia ad essa correlato e della sopravvivenza.

La tecnica, proposta da R.J. Heald oltre 20 anni fa, introduce il concetto di dissezione accurata nel rispetto di un piano anatomico-embriologico con la finalità di separare la fascia mesorettale (viscerale) dalla fascia endopelvica (parietale, "Waldeyer's plane", "Denonvillier's fascia").

L'integrità della fascia mesorettale garantirebbe nella gran parte dei casi l'asportazione in blocco della lesione neoplastica del retto, dei tessuti adiposi che lo circondano e delle principali vie di drenaggio linfovascolare riducendo così il rischio di malattia residua non compresa nel piano di resezione programmato.

Anche nel colon è presente un piano anatomico-embriologico che intercorre tra la fascia viscerale e quella parietale: **il mesocolon**, che

contiene le principali vie linfovascolari indovate in tessuto adiposo di sostegno, e che è delimitato su entrambi i lati da un rivestimento di cellule mesoteliali che rappresenta la fascia viscerale.

Col termine di escissione completa del mesocolon (Complete Mesocolic Excision), viene oggi indicata la dissezione accurata e la separazione del piano “viscerale” dal piano “parietale” o “somatico” che delimita il retroperitoneo, così da ottenere la completa mobilizzazione dell’intero mesocolon rivestito da fascia viscerale intatta su entrambi i lati ed altresì consentire una sicura esposizione dei vasi colici principali, propedeutica alla loro legatura all’origine.

L’integrità del piano viscerale contiene il rischio di diffusione tumorale nella cavità peritoneale, l’integrità del piano parietale previene il rischio di lesioni iatrogene alle strutture retroperitoneali (uretere, vasi gonadici) durante la procedura chirurgica.<sup>24-25</sup>

La Complete Mesocolic Excision ripropone l’estensione ai tumori del colon dei concetti espressi da Heald con la Total Mesorectal Excision, rappresentando così una evoluzione della tecnica chirurgica finalizzata ad un tempo ad una linfectomia più accurata e ad una exeresi più completa.

## **PRINCIPALI VIE DI DIFFUSIONE LINFONODALE**

Nella gran parte dei casi la diffusione linfonodale delle neoplasie colorettrali è inizialmente confinata ai linfonodi pericolici, successivamente ai linfonodi satelliti delle arterie principali.

A destra le principali arterie sono l' ileocolica e la colica media (la destra solo nel 15% dei casi ha un origine propria dalla arteria mesenterica).

Poiché oltre il 5% dei tumori distali alla flessura epatica può interessare linfonodi localizzati all'arteria ileocolica ed il 6 % dei tumori del ceco – ascendente prossimale possono interessare i linfonodi dell'arteria colica media, ancora oggi l'intervento di scelta rimane l'emicolectomia destra.

Il ricorso a resezioni segmentarie di colon destro aventi per finalità il risparmio della valvola ileo-cecale prossimalmente e del colon trasverso distalmente è discusso e comunque da confinare a casi particolarmente selezionati.<sup>26</sup> (Fig. 5)

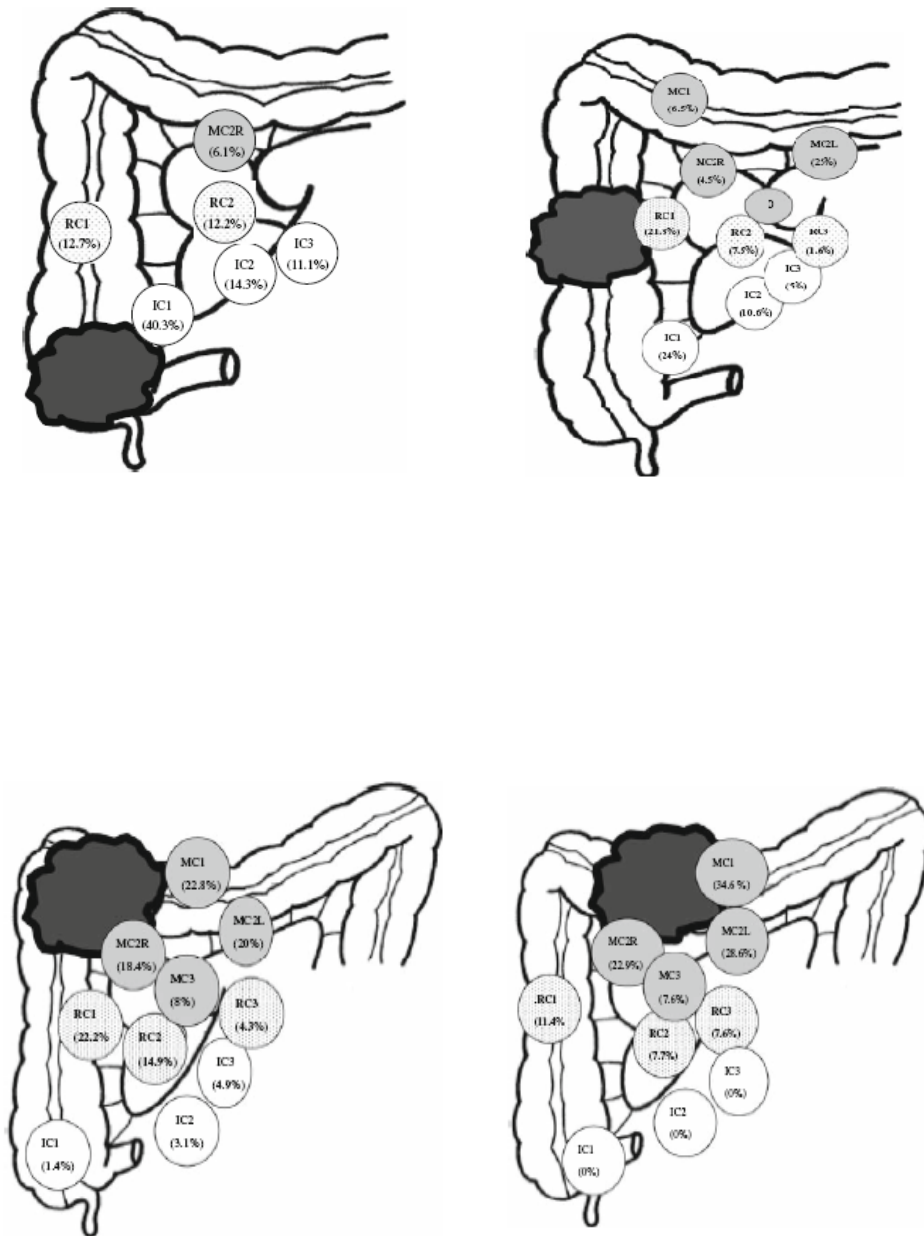


Fig. 5: Diagramma dello spreading dei tumori del colon destro e del trasverso prossimale.

Inoltre i tumori del colon destro localizzati in prossimità della flessura epatica, oltre ad interessare i linfonodi dell'arteria colica media, possono, meno frequentemente, interessare linfonodi sulla testa del pancreas (5%) o lungo l'arcata gastroepiploica (4%).

*I tumori del trasverso* hanno una potenzialità di spreading linfatico multi direzionale e i linfonodi più frequentemente coinvolti sono satelliti dell'arteria colica media.

Anche i linfonodi dell'arcata gastroepiploica possono essere coinvolti per contiguità.

Altre stazioni linfonodali potenzialmente interessate sono i linfonodi peripancreatici, linfonodi satelliti dell'arteria mesenterica superiore, linfonodi dell'arteria colica sinistra e dell'arteria ileocolica.

*I tumori del colon trasverso di sinistra e della flessura splenica* possono interessare i linfonodi del margine inferiore del pancreas e i linfonodi alla radice della arteria mesenterica superiore.

I linfonodi coinvolti nei *tumori del sigma* sono satelliti delle arterie sigmoidee e dell'arteria mesenterica inferiore.

Occasionalmente si osserva il coinvolgimento dei linfonodi para-aortici ed interaortocavali.

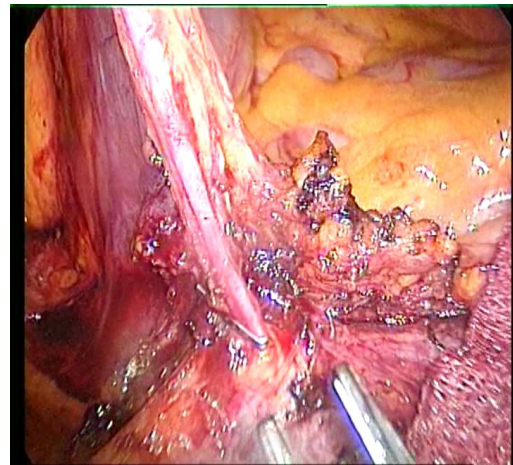
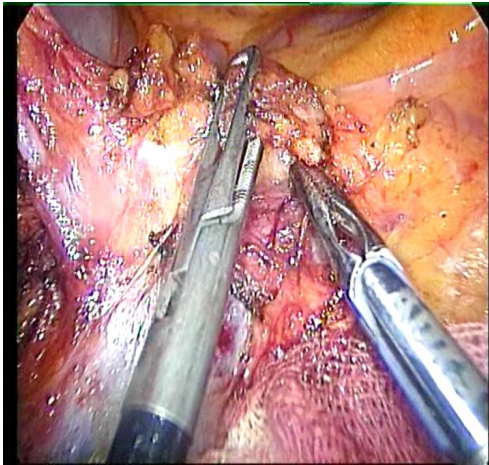
## **NOTE DI TECNICA**

### **Tumori del ceco e del colon ascendente: la legatura centrale dei vasi.**

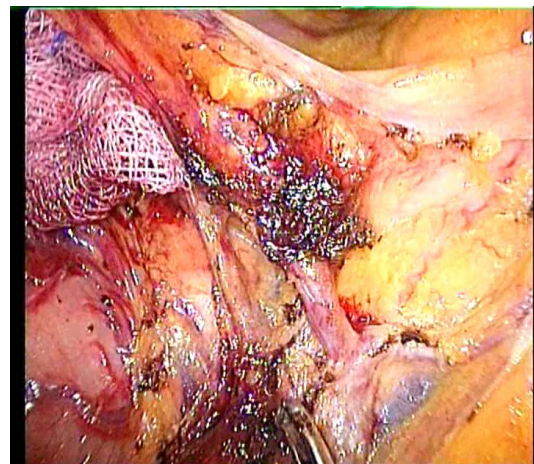
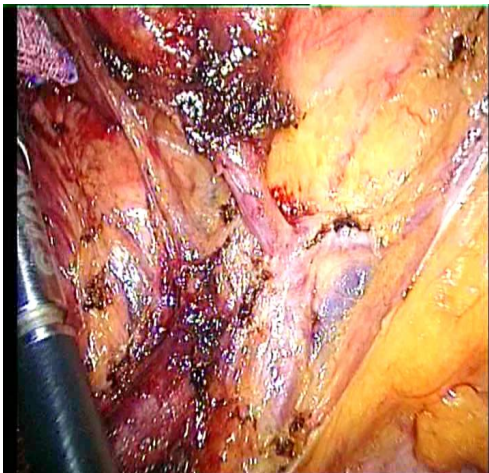
Una ottimale esposizione e legatura all' origine dei vasi tributari del colon destro (arteria ileocolica, colica destra, rami destri della colica media) prevede la mobilizzazione della radice mesenterica che poggia sul duodeno e sul processo uncinato consentendo così un completo accesso alla vena mesenterica superiore e posteriormente, all'arteria mesenterica superiore.

I vasi ileocolici e colici destri, se presenti, verranno divisi immediatamente all'origine dai vasi mesenterici (Fig 6, Fig.7).

La legatura dei soli rami destri della colica media garantisce un buon controllo della diffusione dei tumori del ceco e dell'ascendente.



*Fig. 6: Isolamento e legatura dell'arteria e vena ileocolica all'emergenza sui vasi mesenterici superiori.*



*Fig. 7: Isolamento e sezione dell'arteria colica media.*



### **Tumori del trasverso e delle flessure: la legatura centrale dei vasi.**

Una accurata linfadenectomia dei tumori del colon trasverso e delle flessure richiede la legatura centrale della arteria e vena colica media. Per il pattern di diffusione linfonodale precedentemente descritto, la resezione dell'arcata gastroepiploica ("arcade principle") è necessaria (resezione di almeno 10-15 cm di arcata opposti alla posizione del tumore sul trasverso).

La resezione intestinale va in genere estesa fino alla flessura splenica anche se il tumore interessa il trasverso prossimale.

Nei tumori del trasverso distale e della flessura splenica la parte prossimale del colon ascendente può essere preservata.

E' tuttavia necessario il controllo dei vasi mesenterici superiori, tramite mobilizzazione della radice mesenterica che poggia sul duodeno e sul pancreas, propedeutico alla legatura centrale di arteria e vena colica media.

In questa fase il reperto di linfadenomegalia della superficie anteriore della testa pancreatica implica la asportazione di questi linfonodi e la legatura della arteria gastroepiploica destra all'origine.

## **Tumori del colon discendente e del sigma: la legatura centrale dei vasi.**

La linfadenectomia standardizzata dei tumori del colon di sinistra e del sigma prevede la mobilizzazione della flessura splenica tramite separazione del mesocolon trasverso distale dalla sua inserzione sulla faccia anteriore del pancreas.

Il mesocolon discendente verrà allontanato dal piano parietale che riveste il retroperitoneo, il grasso prerenale, l'uretere ed i vasi gonadici ed isolato alla sua origine sulla guida della vena mesenterica inferiore.

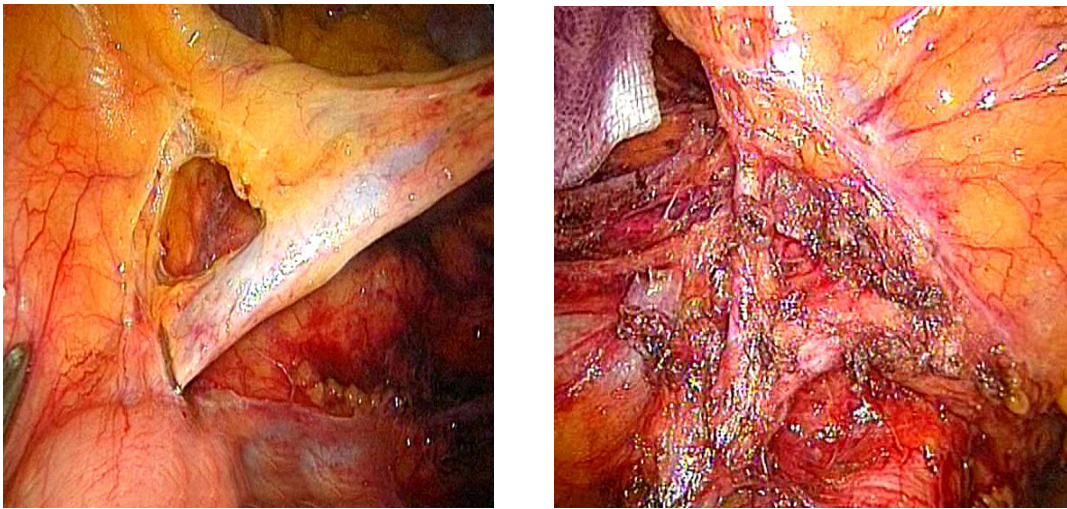
Il grande omento verrà sezionato al piano di resezione chirurgica prossimale programmato consentendo l'accesso al mesocolon trasverso e l'isolamento dello stesso al margine inferiore del pancreas.

La legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine non è da considerarsi obbligatoria nel trattamento dei tumori del colon discendente.

Tuttavia è raccomandabile la legatura centrale della arteria colica sinistra e una linfadenectomia alla radice dell'arteria mesenterica superiore.

Nel trattamento dei tumori del sigma e del retto è ormai routinaria, specie con la diffusione della chirurgia laparoscopica, la legatura più o

meno prossimale dell'arteria mesenterica inferiore all'origine aortica (prima della divisione della colica sinistra) e la legatura della vena mesenterica inferiore subito al di sotto del bordo inferiore del pancreas (Fig. 8a e 8b)



*Fig. 8 a) Isolamento e sezione della vena mesenterica inferiore; b) Isolamento e sezione dell'arteria mesenterica inferiore, colica sinistra e rettale superiore.*

## **IL RUOLO DEL LINFONODO SENTINELLA NEL TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL CARCINOMA DEL COLON**

I promettenti risultati della chirurgia conservativa della ghiandola mammaria hanno suggerito l'adozione del mappaggio linfonodale e lo studio del linfonodo sentinella nel trattamento del carcinoma colo-rettale anche se i presupposti teorici e le finalità sono differenti.

Mentre per il melanoma o per i tumori della mammella, il linfonodo sentinella serve a identificare metastasi linfonodali occulte e la linfadenectomia completa viene eseguita solo se cellule tumorali vengono identificate nel linfonodo sentinella, il mapping linfonodale nei pazienti con cancro del colon non cambia l'estensione della linfadenectomia ma è utilizzato per una migliore identificazione linfonodale.

Le metodiche disponibili sono costituite dall'iniezione di coloranti vitali (Linfazurina, Blue patent V Guerbet) e radiotraccianti (albumina radio-marcata con  $^{99m}\text{Tc}$ ) che possono essere iniettati preoperatoriamente per via endoscopica, intraoperatoriamente, o sul pezzo operatorio (ex vivo) di pazienti candidati al trattamento chirurgico.

Le finalità sono:

- lo studio selettivo del linfonodo sentinella con valutazione multiseriata ed immunohistochimica per rilevare le micrometastasi e migliorare la stadiazione
- il mappaggio linfatico: linfadenectomia precisa, eventualmente estesa a stazioni non comprese nel margine di resezione chirurgica programmata
- la possibilità di prelevare e studiare il linfonodo sentinella nel polipo degenerato e guidare la strategia terapeutica in senso resettivo o conservativo.

Il razionale per la biopsia del linfonodo sentinella è dunque diverso nel caso del carcinoma del colon-retto localmente avanzato rispetto al polipo cancerizzato asportato endoscopicamente in modo completo.

Nel carcinoma localmente avanzato la linfadenectomia è mandatoria e quindi la tecnica del linfonodo sentinella non influenza la condotta chirurgica ma può contribuire a una stadiazione più accurata delle micrometastasi linfonodali.

L'utilizzo del linfonodo sentinella consentirebbe quindi di recuperare una quota di pazienti che attualmente giunge alla diagnosi di carcinoma

colo-rettale in stadio I o II con una sottostima della reale situazione linfonodale.

Diverso è il ruolo della biopsia del linfonodo sentinella in caso di un polipo cancerizzato asportato completamente per via endoscopica, in cui esiste però la possibilità di una diffusione metastatica ai linfonodi.

La messa a punto della tecnica potrebbe garantire a questi pazienti un'estrema accuratezza diagnostica a fronte di una netta riduzione della morbidità chirurgica che può derivare da una linfectomia estesa.

Sfortunatamente tale metodica deve confrontarsi con una diffusione non lineare di metastatizzazione che presenta un significativo rischio di salto di livello (skip lesions) e con limiti di tecnica e timing nell'identificazione del linfonodo sentinella che contribuiscono ad una percentuale consistente e molto variabile in letteratura di falsi negativi.

I risultati preliminari di uno studio multicentrico italiano (SN-GISCoR) ad Agosto 2008 su 100 pazienti hanno consentito in 5 casi una linfoadenectomia estesa per linfonodi in sede non convenzionale. Secondo gli autori il mappaggio linfatico durante le resezioni coliche è una tecnica fattibile, con elevato tasso di identificazione ed elevata accuratezza.

Ulteriori studi potranno confermare l'indicazione di questa metodica nella pratica clinica routinaria in termini di prognosi e indicazione alla terapia adiuvante.<sup>27-33</sup>

## LINFECTOMIA E CONTROLLO LOCALE DELLA MALATTIA NEOPLASTICA DEL RETTO: TME vs LPLD

L'escissione totale del mesoretto (TME) propone la dissezione accurata, nel rispetto di un piano anatomico-embriologico, della fascia mesorettaie (viscerale) dalla fascia endopelvica (parietale, "Waldeyer's plane", "Denonvillier's fascia").

L'integrità della fascia mesorettaie garantisce l'asportazione in blocco della lesione neoplastica del retto, dei tessuti adiposi che lo circondano e delle principali vie di drenaggio linfovascolare.

La finalità è ottenere un corretto margine radiale ed una adeguata clearance linfonodale, contenendo così il rischio di malattia residua non compresa nel piano di resezione programmato (Fig. 9).

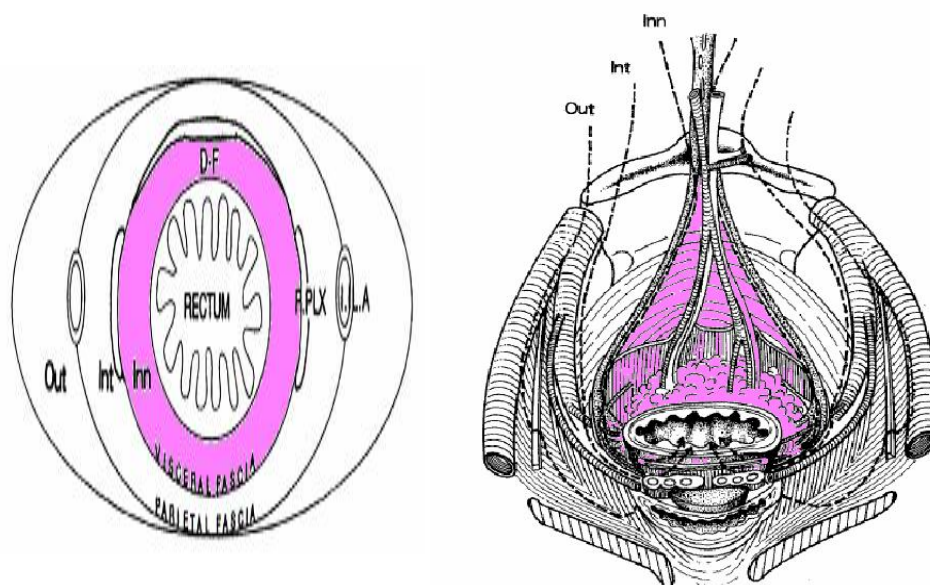


Fig. 9: Asportazione en bloc della fascia mesorettaie medialmente al plesso autonomico pelvico.



L'adozione sempre più diffusa della tecnica, condotta fino al piano degli elevatori nei tumori del retto medio ed inferiore, ha determinato un marcato decremento del tasso di recidiva locale (in letteratura da 0 a 12%) (Tab. 8) e un miglioramento dell'intervallo libero da malattia ad essa correlato.

Authors	No. of Patients	Study Design	Local Recurrence Rate (%)	Study Dates	Follow-Up
Heald <sup>7</sup> 1982	113	Retrospective	0	1978-82	2 yrs
McAnena <sup>37</sup> 1990	57 <sup>†</sup>	Retrospective	3.5	1979-87	4.8 yrs (mean)
MacFarlane <sup>8</sup> 1993	135 <sup>*</sup>	Retrospective	5	1978-91	7.7 yrs (median)
Enker <sup>30</sup> 1995	246	Retrospective	7.3	1980-92	5 yrs
Zaheer <sup>39</sup> 1998	514 <sup>‡</sup>	Retrospective	5.7 <sup>§</sup>	1982-89	5 yrs
Heald <sup>40</sup> 1998	519	Retrospective	6 8	1978-97 1978-97	5 yrs 10 yrs
Havenga <sup>9</sup> 1999	1,411 <sup>†</sup>	Retrospective	7.6 <sup>§</sup>	1978-94	5 yrs
Bolognese <sup>41</sup> 2000	71	Retrospective	12.6	1980-92	73.5 mos (median)
Martling <sup>25</sup> 2000	381	Prospective with historical controls	6	1994-97	24 mos
Bissett <sup>15</sup> 2000	124	Retrospective with controls	10	1980-96	5 yrs
Kapiteijn <sup>36</sup> 2001	1,748 <sup>†</sup>	Randomized, controlled trial	8.2 and 2.4 <sup>¶</sup>	1996-99	2 yrs
Tocchi <sup>42</sup> 2001	53	Retrospective	9	1990-95	68.9 mos (mean)
Wibe <sup>43</sup> 2002	686	Retrospective	7	1993-97	14-60 mos
Total	6,058		6.6	1978-99	2-10 yrs

\* Patients were high risk (as defined in Krook et al<sup>34</sup>).

† Patients underwent "curative" surgery.

‡ Includes some partial mesorectal excision data.

§ Composite of individual data.

¶ With or without preoperative short-course radiotherapy.

Heald et al<sup>7</sup> and Zaheer et al<sup>39</sup> are the only studies without confounding adjuvant radiotherapy.

Tab. 8: Tasso di recidiva locale in carcinomi del retto trattati con TME e TME+RT

Appare invece ad oggi discussa l'opportunità di prolungare la dissezione della fascia mesorettale al piano degli elevatori per i tumori localizzati nel retto superiore.

Gli autori orientali propongono, con la finalità di contenere ulteriormente il rischio di malattia locale residua nei tumori del retto inferiore, un approccio ancora più aggressivo indicato come LPLD (Lymph node Pelvic Lateral Dissection) (Fig. 10).

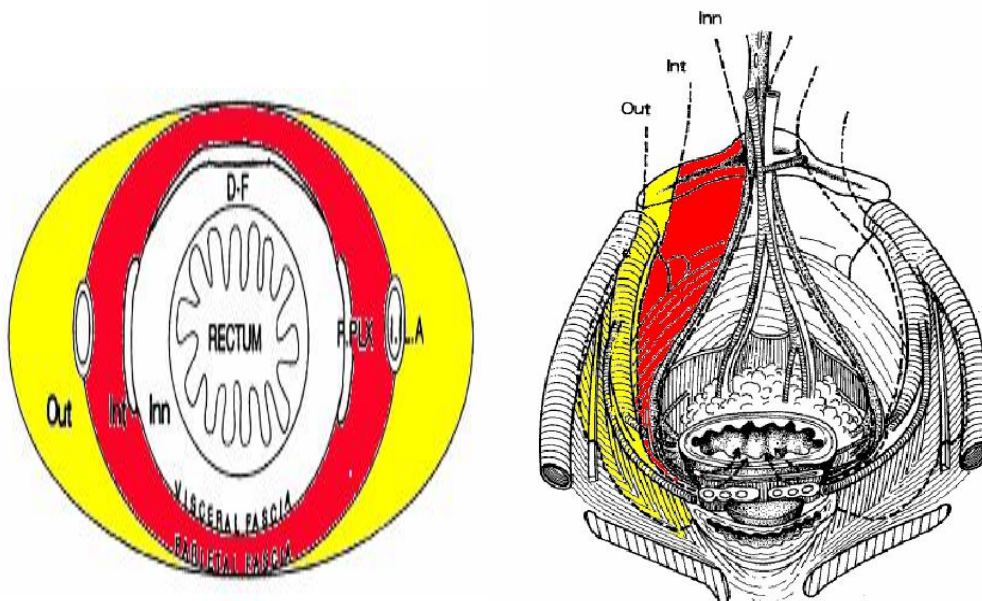


Fig. 10: LPLD, clearance dei tessuti laterali al plesso nervoso autonomico.

Tale tecnica prevede la rimozione del tessuto cellulo-adiposo e linfatico compreso tra il plesso autonomico pelvico e la superficie laterale della pelvi, compreso quello che circonda i vasi iliaci ed il plesso otturatorio.

Secondo alcuni autori, in tumori con distanza dalla linea dentata inferiore a 5 cm, il rischio di metastasi ai linfonodi della pelvi “laterale” sarebbe pari all’ 8-17%.<sup>34-35</sup>

Fattori di rischio di metastasi “laterali” sarebbero da ricercare non solo nella distanza dalla linea dentata ma anche nella dimensione del tumore (>5 cm), nel diametro di infiltrazione, nella scarsa differenziazione della malattia primitiva, nella presenza di immagini sospette all’imaging preoperatorio (TC, RM, ecoendoscopia).<sup>36-37</sup>

Nonostante questi autori sostengano un migliore controllo locale della malattia, i risultati inerenti la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti a LPLD non appare dimostrare una significativa superiorità rispetto a quella di pazienti sottoposti a TME e trattamento multidisciplinare chemio e radioterapico (Tab. 9).

	TME+ CHT+RT	TME + LPLD
<i>Sopravv. 5 anni</i>	78,3 %	73,9%
<i>Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni</i>	67,3 %	68,6%
<i>Recidiva locale</i>	7,5%	16,7%

*Tab. 9: Sopravvivenza in pazienti sottoposti a TME + RT e pazienti sottoposti ad LPLD.  
(Kim JC et al. Annals of Surgery, 2007)*

Il ricorso di principio, in tumori del retto inferiore, ad una linfadenectomia laterale estesa, gravata da una significativa incidenza di disturbi urinari e sessuali, ancorchè eseguita nell'ottica del rispetto bilaterale dei plessi pelvici autonomici e dei nervi ipogastrici, non appare oggi giustificato.<sup>38-40</sup>

## CONCLUSIONI

La letteratura scientifica sottolinea, con evidenza sempre crescente, come una chirurgia standardizzata, fondata sulla mobilitazione e la dissezione accurata dei tessuti lungo piani anatomico-embriologici, possa incrementare l'estensione della linfadenectomia, incrementare l'accuratezza della stadiazione, ridurre il rischio di recidiva locale ed influenzare la sopravvivenza a lungo termine.

Diversi fattori possono incidere sulla prognosi di pazienti affetti da carcinoma coloretale: pT, pN, stadio, numero di linfonodi esaminati, invasione venosa extramurale, presentazione clinica in emergenza.

Anche una tecnica chirurgica standardizzata è un fattore indipendente e determinante, potenzialmente capace di influenzare la prognosi.

E' necessario ribadire che il trattamento della malattia neoplastica coloretale è oggi di tipo multidisciplinare.

In questo contesto una chirurgia accurata e meticolosa è determinante ai fini della radicalità oncologica.

Così come abbiamo appurato nel carcinoma del retto, anche nel carcinoma del colon l'impatto delle modalità di trattamento multidisciplinare è ottimale qualora la chirurgia sia condotta con rigore metodologico.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Hida J, Mori N, Kubo R, *et al.* ***Metastases from carcinoma of the colon and rectum detected in small lymph nodes by the clearing method.*** J Am Coll Surg 1994;178: 223–8.
- 2) Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, *et al.* ***Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma.*** N Engl J Med 1990;322:352–8.
- 3) Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, *et al.* ***Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report.*** Ann Intern Med 1995;122:321–6.
- 4) Reinbach DH, McGregor JR, Murray GD, O'Dwyer PJ. ***Effect of the surgeon's specialty on the type of resection performed for colorectal cancer.*** Dis Colon Rectum 1994;37:1020–3.
- 5) Shen SS, Haupt BX, Ro JY, *et al.* ***Number of Lymph Nodes Examined and Associated Clinicopathologic Factors in Colorectal Carcinoma.*** Arch.Pathol.Lab Med. 2009;133:781-6
- 6) Stenberg A. ***Carcinoma of the colon: Margins of Resection.*** J. Surg. Oncol. 2008; 98:603-6
- 7) Govindarajan A, Baxter N. ***Lymph Node Evaluation in Early-Stage Colon Cancer.*** Clinical Colorectal Cancer, Vol.7, No.4, 240-6, 2008
- 8) Wright F, Law C, Berry S, Smith A. ***Clinically Important Aspects of Lymph Node Assessment in Colon Cancer.*** J. Surg. Oncol. 2009;99:248-255

- 9) Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, *et al.* ***Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study.*** J. Natl Cancer Inst 2005; 97:219-25
- 10) Leibl S, Tsybrovskyy O, Denk H. ***How many lymph nodes are necessary to stage early and advanced adenocarcinoma of the sigmoid colon and upper rectum?*** Virchows Arch 2003; 443:133-8
- 11) Scott KW, Grace RH. ***Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance.*** Br J Surg 1989;76:1165–7.
- 12) Wong JH, Severino R, Honnebier MB, *et al.* ***Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma.*** J Clin Oncol 1999;17:2896–900.
- 13) Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, *et al.* ***Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089.*** J Clin Oncol. 2003; 21:2912-9
- 14) Kim YW, Kim NK, Min BS, *et al.* ***The influence of the number of retrieved lymph nodes on staging and survival in patients with stage II and III rectal cancer undergoing tumor-specific mesorectal excision.*** Ann Surg. 2009 Jun;249(6):965-72.
- 15) De Ridder M, Vinh-Hung V, Van Nieuwenhove Y, *et al.* ***Prognostic value of the lymph node ratio in node positive colon cancer.*** Gut. 2006; 55:1681
- 16) Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, *et al.* ***Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study.*** Ann Surg. 1998;228:449-460

- 17) Ricciardi R, Baxter NN. *Association versus causation versus quality improvement: setting benchmarks for lymph node evaluation in colon cancer.* J Natl Cancer Inst. 2007;99:414-415
- 18) Engstrom PF, Benson AB, Chen YJ, *et al.* *Colon cancer clinical practice guidelines in oncology.* J Natl Compr Canc Netw.2005;3:468-491
- 19) Mammen JM, James LE, Molloy M, *et al.* *The relationship of lymph node dissection and colon cancer survival in the Veterans Affairs Central Cancer Registry.* Am J Surg 2007; 194:349-354
- 20) Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, *et al.* *Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio. A single-center analysis of 3026 patients over a 25-year time period.* Ann Surg 2008; 248:968-978
- 21) Berger AC, Sigurdson ER, Le Voyer T, *et al.* *Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes.* J Clin Oncol. 2005;23:8706-8712
- 22) Lee HY, Choi HJ, Park KJ, *et al.* *Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon carcinoma.* Ann Surg Oncol.2007;14:1712-17
- 23) Schumacher P, Dineen S, Barnett C, *et al.* *The metastatic lymph node ratio predicts survival in colon cancer.* Am J Surg 2007;194:827-831



- 24) West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. ***Complete mesocolic excision with Central Vascular Ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon.*** J Clin Oncol. (2010); 28:272-8
- 25) Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al. ***Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation – technical notes and outcome.*** Colorectal Dis. 2009; 11:354–64
- 26) Park IJ, Choi GS, Kang BM, et al. ***Lymph Node metastasis patterns in right-sided colon cancer: is segmental resection of these tumors oncologically safe?*** Ann. Surg Oncol. 2009; 16:1501-6
- 27) Bianchi PP, Celotti S, Misitano P, et al. ***Studio del linfonodo sentinella nelle neoplasie del colon in stadio precoce. Risultati preliminari dello studio multicentrico SN-GISCO.*** Minerva Chirur, 2008; 63 (suppl.1 al N. 3): 33-37
- 28) Cahill RA, Leroy J, Marescaux J. ***Could lymphatic mapping and sentinel node biopsy provide oncological providence for local resectional techniques for colon cancer? A review of the literature.*** BMC Surgery 2008, 8:17
- 29) Wang H, Wei XZ, Fu CG, et al. ***Patterns of lymph node metastasis are different in colon and rectal carcinomas.*** World J Gastroenterol 2010; 16(42):5375-79
- 30) Van Der Zaag ES, Buskens CJ, Kooij N, et al. ***Improving staging accuracy in colon and rectal cancer by sentinel lymph node mapping: a comparative study.*** EJSO 35 (2009) 1065-1070
- 31) Redston M, Compton CC, Miedema B, et al. ***Analysis of micrometastatic disease in sentinel lymph nodes from resectable colon cancer: results of Cancer and Leukemia Group B Trial 80001.*** J Clin Oncol. 2006;24:878-883

- 32) Saha S, Van A, Beutler T, *et al.* ***Sentinel Lymph mapping techniques in colorectal cancer.*** Sem Oncol 2004; 31:374-381
- 33) Bertagnoli M, Miedema B, Redston M, *et al.* ***Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study.*** Ann Surg 2004; 240:624-28
- 34) Takahashi T, Ueno M, Azekura K, *et al.* ***Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer.*** Dis Colon Rectum 2000;43(10 Suppl):S59-68
- 35) Ueno M., Oya M, Azekura K, *et al.* ***Incidence and prognostic significance of lateral lymph node metastasis in patient with advanced low rectal cancer.***  
B J Surg. 2005;92: 756-63
- 36) Wu ZY, Wan J, Li JH, *et al.* ***Prognostic value of lateral lymph node metastasis for advanced low rectal cancer.*** World J Gastroenterol 2007 Dec 7; 13:6048-52
- 37) Fujita S, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. ***Risk factor of lateral pelvic lymph node metastasis in advanced rectal cancer.*** Int J Colorectal Dis 2009 24:1085-90
- 38) Akasu T, Sugihara J, Moriya Y. ***Male urinary and sexual functions after mesorectal excision alone or in combination with extended lateral pelvic lymph node dissection for rectal cancer.*** Ann Surg Oncol. 2009; 16:2779-86
- 39) Kyo K, Sameshima S, Takahashi M, *et al.* ***Impact of autonomic nerve preservation and lateral node dissection on male urogenital function after total mesorectal excision for lower rectal cancer.*** World J Surg 2006 30:1014-9
- 40) Kim J.C., Takahashi K, Yu CS, *et al.* ***Comparative outcome between chemoradiotherapy and lateral pelvic lymph node dissection following total mesorectal excision in rectal cancer.*** Ann Surg. 2007; 246:754-62

## **INDICE**

<b>Introduzione</b> .....	pag. 1
<b>Significato della linfectomia</b> .....	pag. 3
<b>La chirurgia standardizzata</b> .....	pag. 17
<b>Principali vie di diffusione linfonodale</b> .....	pag. 19
<b>Note di tecnica</b> .....	pag. 22
<b>Ruolo del linfonodo sentinella</b> .....	pag. 27
<b>Linfectomia e malattia neoplastica del retto</b> .....	pag. 31
<b>Conclusioni</b> .....	pag. 36
<b>Bibliografia</b> .....	pag. 37