

Neoplasie del colon: valutazione prognostica in relazione agli stadi. Studio su un campione di 358 pazienti

Colonic cancer: prognostic evaluation in relation to the stages. Study in a cohort of 358 patients

Aldo Rossi, Matteo d'Arienzo, Beniamino Palmieri, Federica Bertolini, Luca Leonardi, Nicola Sforza

Clinica Chirurgica II, Università del Studi di Modena e Reggio Emilia, Italia

Riassunto

Gli autori analizzano una serie di ricoveri nell'arco di tempo di 7 anni, con diagnosi di tumore del colon, descrivendo le procedure diagnostiche, la terapia chirurgica e il follow-up. Essi hanno osservato, dall'inizio alla fine del periodo di osservazione, un più accurato staging TNM, una più accurata diagnosi istopatologica e una più radicale linfadenectomia locoregionale. Il tasso di sopravvivenza è risultato più alto negli interventi eseguiti in elezione e nel gruppo dei pazienti più giovani. Un'accurata e più attenta collaborazione tra chirurghi, anatomo-patologi, radiologi e oncologi è molto importante per ottenere il miglior trattamento integrato dei casi di tumore del colon. Eur. J. Oncol., 15 (2), 91-103, 2010

***Parole chiave:* neoplasia del colon, cancro del colon, sopravvivenza, prognosi, TNM**

Summary

The Authors describe a series of seven years long lasting colonic cancer hospital admissions, their diagnostic procedures, surgery and follow-up. They observed along the study from the beginning to the end a more careful TNM diagnostic staging, a more accurate pathologic diagnosis and more radical locoregional lymphadenectomy. The survival rate was better when surgery had been performed electively and in the cohort of the younger patients. An accurate and more careful relationship between surgeons, pathologists and imaging specialists is very important in order to achieve the best effective integrated treatment of colonic cancer cases, accordingly with tumour biology and histopathologic background. Eur. J. Oncol., 15 (2), 91-103, 2010

***Key words:* colonic cancer, survival, prognosis, TNM**

Introduzione

Il tumore del colon è la seconda neoplasia più frequente in Europa (1), negli USA e in Italia. In provincia di Modena costituisce quasi il 13% di tutte le neoplasie in entrambi i sessi ed è la seconda causa di morte per tumore. Negli ultimi due decenni, nonostante un individuo su 50 muoia ancora ogni anno a causa di questo tumore, è stato osservato un costante aumento della sopravvivenza (stimato fra il 6 e l'8%). Questo cambio di tendenza sembra doversi attribuire all'identificazione della neoplasia in stadi più precoci, alla diminuzione della mortalità legata ai trattamenti e all'efficacia delle terapie adiuvanti. Di conseguenza, le attuali proiezioni mostrano globalmente un'attesa di sopravvivenza a 5 anni di circa il 60%.

Una corretta stadiazione pre e post-operatoria è essenziale per un'adeguata valutazione prognostica e un conseguente adeguato trattamento chirurgico e chemioterapico. Negli ultimi anni si è osservato un notevole sforzo per migliorare la stadiazione dei pazienti con linfonodi metastatici: il TNM ha sicuramente uniformato e standardizzato i più importanti fattori prognostici del tumore del colon. Oggi, rispetto al passato, il numero dei linfonodi coinvolti dalla neoplasia riveste un fondamentale ruolo prognostico prima sottovalutato.

Ancora tanti, però, sono i fattori prognostici non standardizzati e la bibliografia sull'argomento è vastissima.

Lo scopo del presente studio retrospettivo, condotto su un campione di pazienti osservati nell'arco di circa 8 anni, è di: eseguire un'analisi descrittiva retrospettiva dei pazienti con tumore maligno del colon trattati presso il reparto di Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza del Policlinico di Modena nel periodo compreso tra gennaio 1995 e agosto 2002; compiere un'indagine statistica sulle localizzazioni del tumore, sull'intervento chirurgico eseguito e sulla stadiazione in base alla classificazione TNM; ottenere i dati sulla sopravvivenza dei pazienti a 5 anni, sia generale che in base agli stadi; costruire la curva di sopravvivenza totale e in base agli stadi; valutare la sopravvivenza a 5 anni correlandola ad ulteriori fattori prognostici descritti in letteratura, ciò allo scopo di valutare l'efficacia del nostro approccio chirurgico, di poter rendere sempre più adeguato il pezzo operatorio da fornire all'anatomo patologo

per una stadiazione completa e corretta e di poter dare all'oncologo la certezza di selezionare i pazienti adatti per una precisa terapia adiuvante.

Materiali e metodi

Lo studio retrospettivo parte da un database iniziale di 691 pazienti ricoverati presso il reparto di Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza del Policlinico di Modena con diagnosi ICD9 compatibile con tumore del colon nel periodo compreso tra l'01/01/1995 e il 31/08/2002. Di essi, 643 avevano anamnesi positive di tumore del colon-retto, i restanti 48 erano estranei a patologia neoplastica del colon (errore di classificazione ICD9).

Da questo database sono stati selezionati 358 pazienti (55,68%) dopo l'esclusione dallo studio dei seguenti casi: tumori benigni (63 casi), tumori sincroni (12 casi), tumori del retto (fino a 15 cm dalla linea pettinata, 107 casi), tumori metacroni (entro i 5 anni, 25 casi), interventi palliativi, pazienti inoperabili (23 casi), intervento in altro ospedale/reparto (17 casi), impossibilità nel reperire informazioni riguardo la sopravvivenza (17 casi), adenocarcinomi rimossi endoscopicamente (7 casi), mancanza della cartella clinica in archivio (6 casi), pazienti operati per tumore primitivo prima del 1995 (8 casi).

Dei 358 pazienti con tumore maligno del colon, 196 erano maschi e 162 erano femmine. L'età media è risultata essere di 67,9 anni (range: 36-94 anni). Per gli uomini l'età minima è stata di 36 anni e l'età massima è stata di 94 anni con una media di 67,1 anni, mentre per le donne l'età minima è stata di 39 anni e quella massima di 94 anni con un'età media di 68,5 anni.

Per questo studio sono stati presi in considerazione sia i pazienti operati in elezione sia in urgenza.

La mortalità chirurgica è definita come morte sopravvenuta durante il ricovero per cause correlate all'intervento ed è stata inserita nella valutazione della sopravvivenza. Non vi è stato alcun caso di morte intraoperatoria.

La localizzazione tumorale è stata suddivisa in 2 gruppi:

Colon destro: cieco, valvola ileo-cecale, appendice, colon ascendente, flessura epatica, colon trasverso prossimale;

Tabella 1 - Tabella di comparazione dei vari metodi di stadiazione

Stadio	T	N	M	Dukes	MAC
Stadio 0	Tis	N0	M0	-	-
Stadio I	T1	N0	M0 (r)	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
Stadio IIA	T3	N0	M0 (r)	B	B2
Stadio IIB	T4	N0	M0	B	B3
Stadio IIIA	T1-T2	N1	M0 (r)	C	C1
Stadio IIIB	T3-T4	N1	M0	C	C2(T3)-C3(T4)
Stadio IIIC	Ogni T	N2	M0	C	C1-C2-C3
Stadio IV	Ogni T	Ogni N	M1	-	D

Colon sinistro: colon trasverso distale, flessura splenica, colon discendente, sigma.

Per la stadiazione del tumore è stata utilizzata la classificazione TNM (*5th edition of AJCC-UICC*) (Tabella 1).

Sulla base dei dati a nostra disposizione abbiamo assegnato uno stadio a ogni paziente e analizzato la sopravvivenza in base allo stadio di appartenenza. L'analisi della sopravvivenza tiene conto dei soli pazienti con diagnosi istologica di adenocarcinoma (353 casi); gli altri tipi istologici sono stati esclusi dal calcolo per il loro numero esiguo (5 casi).

I calcoli e l'analisi statistica sono stati effettuati con il programma SPSS 15.0. Le curve di sopravvivenza sono secondo Kaplan-Meier. Per ogni dato ottenuto è stata calcolata la significatività statistica col test del *chi quadrato* e il *log rank test*.

Risultati

I 358 pazienti osservati hanno avuto una mediana di 13 giorni di ricovero presso il nostro reparto (minimo 4, massimo 122), con una mediana di 11 giornate post-operatorie (minimo 2, massimo 110).

L'esame strumentale diagnostico più eseguito è stato la colonscopia-rettoscopia (260 casi, 72,6%) al quale è quasi sempre stata associata una biopsia per avere una conferma istologica della possibile neoplasia.

Gli interventi in elezione sono stati la maggior parte (288), mentre 70 sono stati effettuati in regime

d'urgenza. Tra questi ultimi nel 45,71% dei casi si è proceduto ad effettuare una stomia decompressiva, precedente di almeno una settimana alla resezione colica.

Per quanto riguarda l'intervento chirurgico, si è attuata di solito una laparotomia mediana addominale (99,16%), ad esclusione di 2 casi cominciati e finiti in videolaparoscopia (0,56%) in cui, oltre agli accessi laparoscopici, si è praticata un'incisione laparotomica di servizio, e un caso cominciato in videolaparoscopia e poi convertito (0,28%).

La localizzazione tumorale più frequente ha riguardato il colon sinistro, con 209 casi (58,4%); 143, invece, le localizzazioni al colon destro (39,9%).

A fronte delle sopra citate localizzazioni, nel 38% dei casi è stata effettuata un'emicolectomia destra, nel 28,5% un'emicolectomia sinistra (escluse le resezione segmentarie del sigma e del trasverso) e nel 24% una resezione segmentaria.

Durante la degenza post-operatoria 70 pazienti (19,55%) hanno avuto almeno una complicanza, di cui circa il 20% è rappresentato da una fistolizzazione o dalla deiscenza dell'anastomosi chirurgica (3,91% del totale dei pazienti).

La mortalità totale chirurgica è stata del 3,35%, con una marcata differenza tra i pazienti operati in elezione e quelli operati in urgenza: infatti nel primo caso la mortalità è stata dell'1,74%, nel secondo del 10%.

L'istologia sui pezzi operatori ha evidenziato che dei 358 pazienti osservati, 353 (98,6%) erano affetti da adenocarcinoma del colon; più rari i casi di carcinoma sigillocellulare, di tumore a cellule granulari e di GIST (tutti e tre in un solo caso).

Nei 353 pazienti con adenocarcinoma, l'istotipo più frequente è stato l'adenocarcinoma NAS (Non Altrimenti Specificato, 256 casi), seguito dall'adenocarcinoma con componente mucoide <50% (68 casi) e dall'adenocarcinoma con componente mucoide >50% (29 casi).

Riguardo al *grading* tumorale, il più diffuso è stato il grado II (224 casi, 63,5%), seguito dal grado I (58 casi, 16,4%) e dal grado III (55 casi, 15,6%); nel 4,5% dei casi il *grading* non era citato nel referto istologico.

La classificazione TNM più frequentemente riscontrata è stata la T3N0M0 con 130 casi, seguita dalla T3N1M0 con 53 casi (Tabella 2).

Tabella 2 - Classificazioni TNM più frequenti: la più frequente risulta essere la pt3n0m0

Classificazione	N. casi	%
pt3n0m0	130	36,8
pt3n1m0	53	15,0
pt2n0m0	27	7,6
pt3n2m0	26	7,4
pt3n2m1	17	4,8
pt4n0m0	15	4,2
pt4n1m0	12	3,4
Altri	73	20,7
Totale	353	100,0

La stadiazione alla diagnosi in base al TNM 5ª edizione è riportata nella Tabella 3, mentre la suddivisione in stadi secondo la classificazione TNM 6ª edizione, che prevede al suo interno alcuni sottostadi, è riportata nella Tabella 4.

55 pazienti presentavano metastasi a distanza già all'intervento (15,4%), 63 pazienti sono andati incontro a metastasi a distanza nei 5 anni di *follow-up*

Tabella 3 - Stadiazione alla diagnosi: lo stadio II (assenza di linfonodi metastatici) è il più frequente, seguito dallo stadio III (presenza di linfonodi metastatici)

Stadio	N. Pazienti	%
I	35	9,9
II	145	41,1
III	99	28,0
IV	55	15,6
nd	19	5,4
Totale	353	100,0

Tabella 4 - Stadiazione alla diagnosi secondo il nuovo sistema TNM 6ª edizione

Stadio	N. Pazienti	%
I	35	9,92
IIA	130	36,83
IIB	15	4,25
IIIA	3	0,85
IIIB	65	18,41
IIIC	31	8,78
IV	55	15,58
Non valutabile	19	5,38
Totale	353	100,0

(17,6%): un totale di 118 pazienti è andato incontro a metastasi a distanza (33%).

Le localizzazioni metastatiche sia rinvenute in sala operatoria sia durante il *follow-up* hanno evidenziato che il fegato è stato l'organo più colpito con il 72,88% del totale, seguito dalla localizzazione all'omento o al peritoneo, con più del 27% dei casi. Terzo organo più colpito da metastasi è il polmone, con il 23,73%.

La mediana del numero dei linfonodi asportati e analizzati si attesta a 13: 11 nel quadriennio 1995-1998 e 14 nel quadriennio 1999-2002.

135 pazienti hanno effettuato uno o più cicli di chemioterapia adiuvante dopo l'intervento chirurgico, 95 non l'hanno effettuata, mentre per 115 pazienti non è stato possibile sapere con sicurezza se avessero effettuato chemioterapia.

Sopravvivenza a 5 anni

Il tasso grezzo di sopravvivenza totale a 5 anni dall'intervento (considerando gli interventi in elezione e in urgenza) è stata del 54,1% (55,7% per i maschi, 52,2% per le femmine) (Tabella 5, figg. 1 e 2).

Calcolando la sopravvivenza per fascia d'età è risultato che all'aumentare dell'età aumenta la mortalità: la differenza di sopravvivenza tra gli ultrasessantenni e i soggetti con meno di 50 anni è risultata essere del 21% (Tabella 6, fig. 3).

Calcolando la sopravvivenza per fascia d'età e sesso è risultata una sopravvivenza simile a quella sopra riportata (Tabella 7).

Tabella 5 - Sopravvivenza a 5 anni totale e in base al sesso ($p>0,05$): non c'è differenza statisticamente significativa tra i due sessi

		Sesso		Totale
		M	F	
Sopravvissuti	N. pazienti	107	84	191
	%	55,7	52,2	54,1
Deceduti	N. pazienti	85	77	162
	%	44,3	47,8	45,9
Totale	N. pazienti	192	161	353
	% M-F	54,4	45,6	100,0
	%	100,0	100,0	100,0

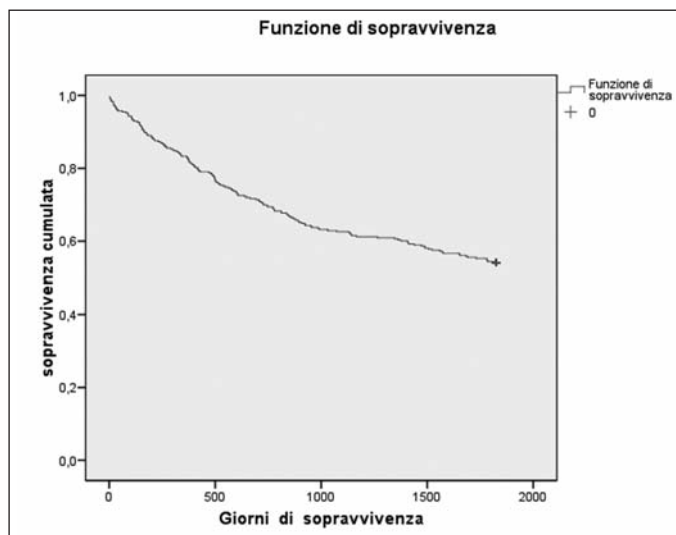


Fig. 1. Curva di sopravvivenza globale secondo Kaplan-Meier

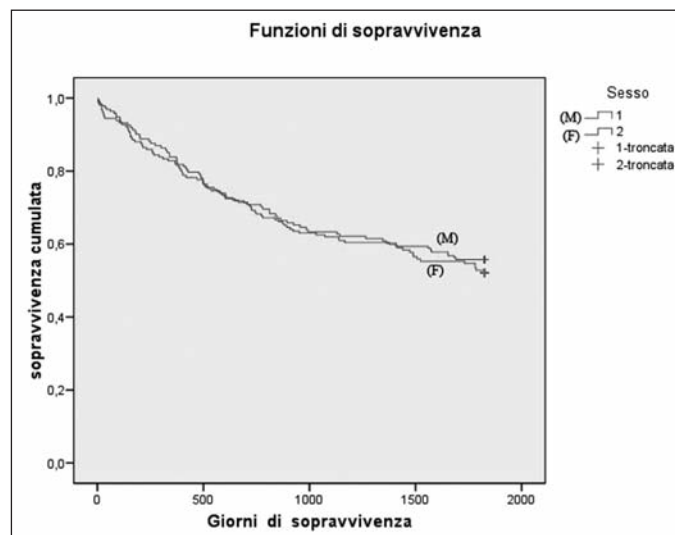


Fig. 2. Curve di sopravvivenza per sesso ($p > 0,05$): non c'è differenza statisticamente significativa tra i due sessi.
1= M; 2= F

Tabella 6 - Sopravvivenza a 5 anni in base alla fascia d'età ($p < 0,05$): gli ultrasessantenni hanno una minor sopravvivenza rispetto ai pazienti più giovani

		Età			Totale
		<50	50-70	>70	
Sopravvissuti	N. pazienti	11	111	69	191
	%	64,7	62,4	43,7	54,1
Deceduti	N. pazienti	6	67	89	162
	%	35,3	37,6	56,3	45,9
Totale	N. pazienti	17	178	158	353
	% per fascia d'età	4,8	50,4	44,8	100,0
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

In elezione la sopravvivenza a 5 anni è stata del 58,3%, invece in urgenza del 37,1%, con una differenza tra i due del 21,2% (Tabella 8, fig. 4).

Le Tabelle 9, 10 e 11 e fig. 5 riportano i dati relativi alla sopravvivenza in base agli stadi secondo la classificazione TNM 5ª edizione. La prima tabella riguarda la totalità dei 353 pazienti, le successive sono rispettivamente in elezione e in urgenza: in tutte e tre si può notare come all'aumentare dello stadio diminuisca la sopravvivenza.

Nella Tabella 12 e nella fig. 6 è riportata la sopravvivenza globale in base agli stadi TNM secondo la classificazione della 6ª edizione.

Si è studiato l'andamento della sopravvivenza in

stadio II al crescere del *grading* istologico: minore è il *grading*, maggiore è la sopravvivenza (Tabella 13, fig. 7). Il dato non è significativo al *chi quadrato* ($p=0,087$), mentre lo è al *log rank test* ($p=0,036$).

In stadio II gli interventi in urgenza hanno una prognosi più sfavorevole rispetto agli operati in elezione (Tabella 14, fig. 8).

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti in stadio II (Dukes B) che hanno effettuato chemioterapia (CT) adiuvante è risultata più alta rispetto a quella registrata dai pazienti nello stesso stadio che non l'hanno effettuata (76,1% contro 71,4%, con uno scarto del 4,7%) (Tabella 15, fig. 9).

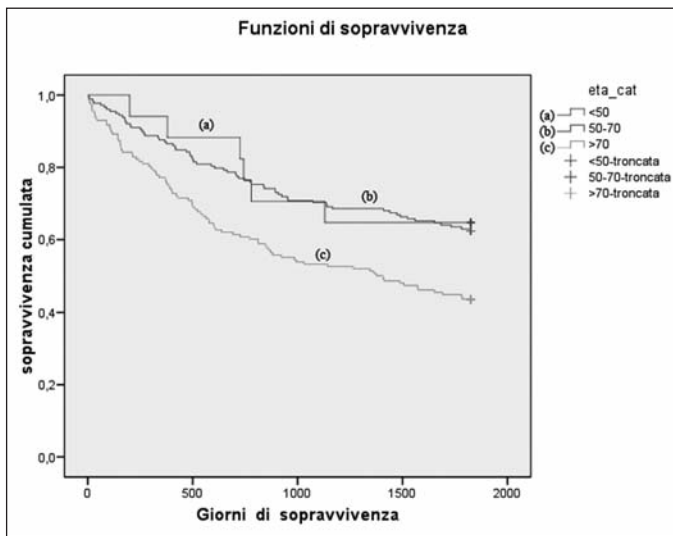


Fig. 3. Curve di sopravvivenza per fascia d'età (p<0,05)

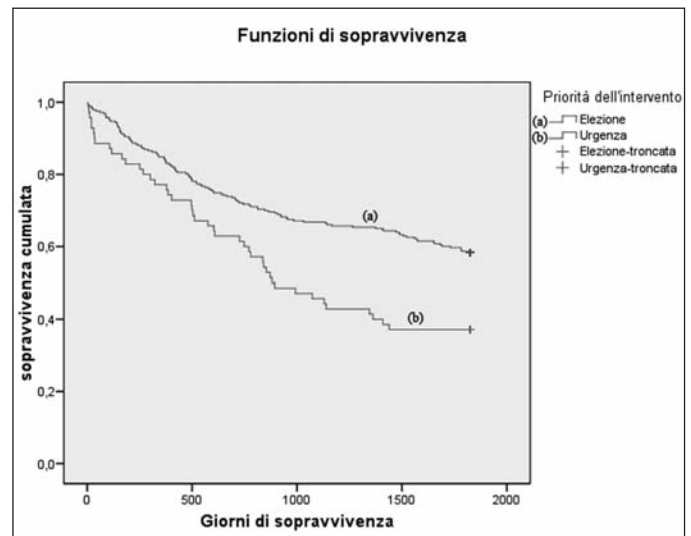


Fig. 4. Curve di sopravvivenza in base alla priorità di intervento di elezione o urgenza (p<0,05): la priorità di intervento fa cambiare la sopravvivenza

Tabella 7 - Sopravvivenza a 5 anni in base a sesso e fascia d'età (per i maschi p<0,05, per le femmine p>0,05): la peggior sopravvivenza degli ultrasessantenni è confermata anche in base al sesso

Sesso			Età			Totale
			<50	50-70	>70	
M	Sopravvissuti	N. pazienti	5	68	34	107
		%	71,4	64,8	42,5	55,7
	Deceduti	N. pazienti	2	37	46	85
		%	28,6	35,2	57,5	44,3
	Totale	N. pazienti	7	105	80	192
		%	100,0	100,0	100,0	100,0
% per fascia d'età		3,6	54,7	41,7	100,0	
F	Sopravvissuti	N. pazienti	6	43	35	84
		%	60,0	58,9	44,9	52,2
	Deceduti	N. pazienti	4	30	43	77
		%	40,0	41,1	55,1	47,8
	Totale	N. pazienti	10	73	78	161
		%	100,0	100,0	100,0	100,0
% per fascia d'età		6,2	45,3	48,4	100,0	

Discussione

Nelle ultime due decadi il tumore del colon ha avuto un aumento dell'incidenza non seguito da un aumento della mortalità. In provincia di Modena si è assistito a un progressivo incremento dei tassi di incidenza standardizzati da un minimo di circa 40 casi per 100.000 abitanti alla fine degli anni '80, a valori

stabilmente sopra i 60 casi dalla fine degli anni '90 fino al 2001 per gli uomini, mentre per le donne l'incremento è stato più modesto. Al contrario i tassi di mortalità sono andati scendendo in virtù del miglioramento degli approcci terapeutici (2). È da considerare che l'aumento dell'incidenza ha riguardato principalmente le lesioni localizzate, mentre quelle avanzate sono rimaste più o meno stabili. Tale dato

Tabella 8 - Sopravvivenza a 5 anni in base alla priorità d'intervento ($p < 0,05$): i pazienti operati in urgenza hanno minor sopravvivenza

			Elezione-urgenza		Totale
			Elezione	Urgenza	
Sopravvivenza a 5 anni	Sopravvissuti	N. pazienti %	165 58,3	26 37,1	191 54,1
	Deceduti	N. pazienti %	118 41,7	44 62,9	162 45,9
Totale		N. pazienti	283	70	353
		%	100,0	100,0	100,0
		% in elezione - in urgenza	80,2	19,8	100,0

Tabella 9 - Sopravvivenza a 5 anni in base agli stadi TNM 5^a ed. ($p < 0,001$): i dati confermano l'efficacia della stadiazione TNM

Totale		Stadio					Totale
		NV	I	II	III	IV	
Sopravvissuti	N. pazienti	13	31	97	48	2	191
	%	76,5	83,8	66,9	48,5	3,6	54,1
Deceduti	N. pazienti	4	6	48	51	53	162
	%	23,5	16,2	33,1	51,5	96,4	45,9
Totale	N. pazienti	17	37	145	99	55	353
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabella 10 - Sopravvivenza a 5 anni in base agli stadi TNM 5^a ed. negli operati in elezione ($p < 0,001$): all'aumentare dello stadio diminuisce la sopravvivenza

Elezione		Stadio					Totale
		NV	I	II	III	IV	
Sopravvissuti	N. pazienti	13	31	83	37	1	165
	%	81,3	83,8	72,2	52,1	2,3	58,3
Deceduti	N. pazienti	3	6	32	34	43	118
	%	18,8	16,2	27,8	47,9	97,7	41,7
Totale	N. pazienti	16	37	115	71	44	283
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

è probabilmente da imputare all'uso più diffuso della pancoloscopia (3), a un'augmentata educazione del paziente e all'aumento dell'attenzione ai sintomi iniziali (4). Nella nostra casistica si è notato un leg-

gero aumento della percentuale delle lesioni avanzate nei due quadrienni presi in esame, quindi il nostro dato si discosta da quello della letteratura. Ciò si potrebbe spiegare con l'apertura del Centro Oncologi-

Tabella 11 - Sopravvivenza a 5 anni in base agli stadi TNM 5^a ed. negli operati in urgenza ($p>0,05$): anche in questo caso all'aumentare dello stadio diminuisce la sopravvivenza

Urgenza		Stadio					Totale
		NV	I	II	III	IV	
Sopravvissuti	N. pazienti	0	0	14	11	1	26
	%	0	0	46,7	39,3	9,1	37,1
Deceduti	N. pazienti	1	0	16	17	10	44
	%	100,0	0	53,3	60,7	90,9	62,9
Totale	N. pazienti	1	0	30	28	11	70
	%	100,0	0	100,0	100,0	100,0	100,0

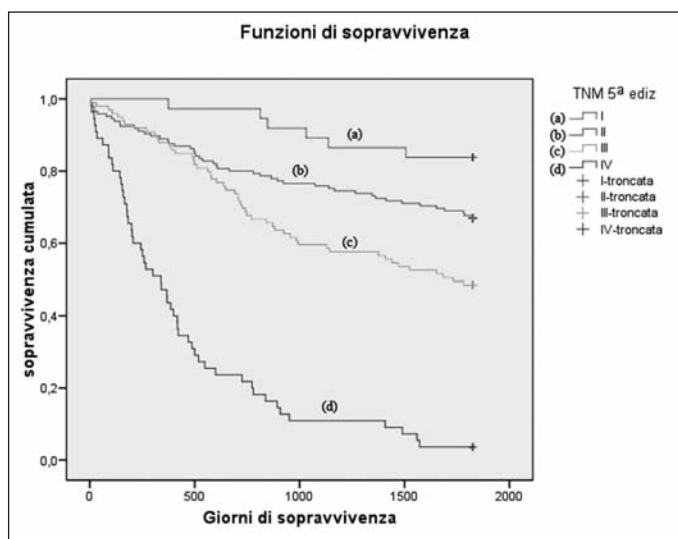


Fig. 5. Curve di sopravvivenza in base allo stadio TNM 5^a ed. ($p<0,001$)

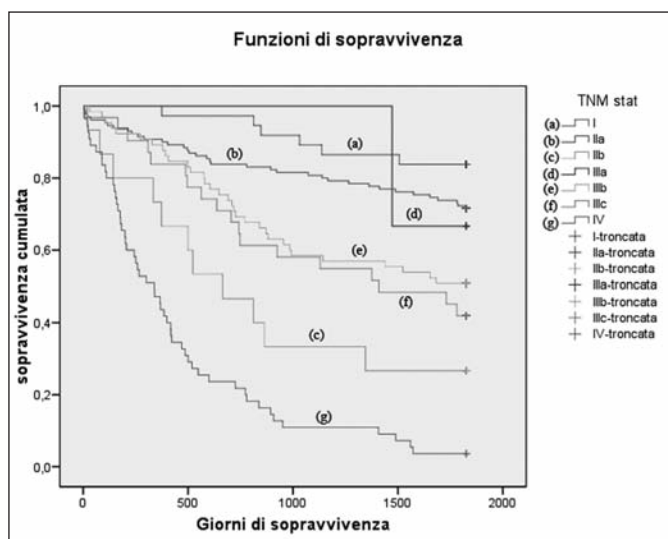


Fig. 6. Curve di sopravvivenza in base al TNM 6^a edizione ($p<0,05$)

Tabella 12 - Sopravvivenza a 5 anni in base agli stadi TNM 6^a ed. ($p<0,05$): viene confermata l'efficacia del TNM, escludendo i sottostadi IIB e IIIA dei quali non abbiamo dati statisticamente significativi

Sopravvivenza a 5 anni		Stadiazione TNM 6 ^a ed. di tutti i pazienti							Totale	
		NV	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC		IV
Sopravvissuti	N. pazienti	16	31	93	4	2	33	13	2	194
	%	72,7	83,8	71,5	26,7	66,7	50,8	41,9	3,6	54,2
Deceduti	N. pazienti	6	6	37	11	1	32	18	53	164
	%	27,3	16,2	28,5	73,3	33,3	49,2	58,1	96,4	45,8
Totale	N. pazienti	22	37	130	15	3	65	31	55	358
	%	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

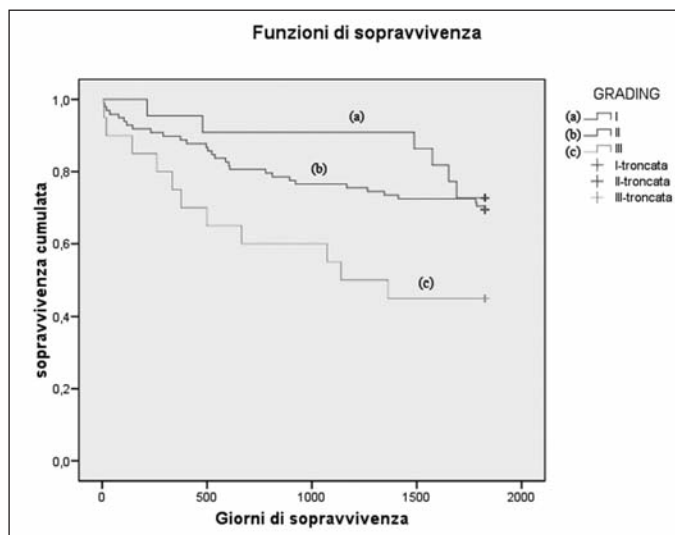


Fig. 7. Curve di sopravvivenza in base al *grading* istologico in stadio II ($p < 0,05$)

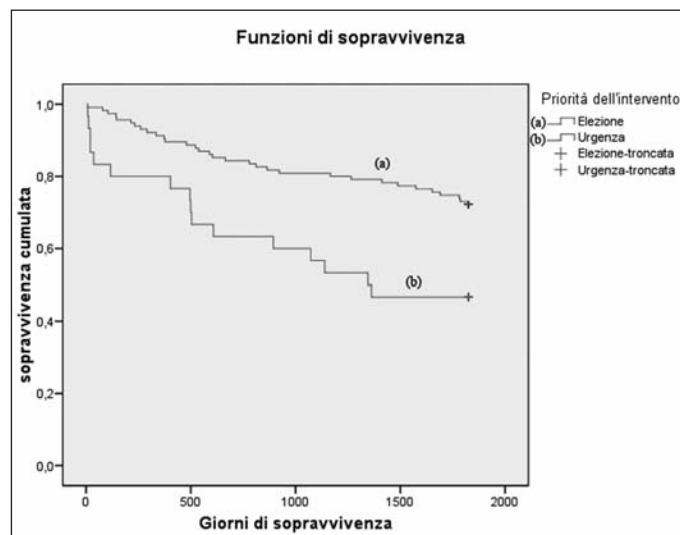


Fig. 8. Curve di sopravvivenza in base alla priorità dell'intervento chirurgico in stadio II ($p < 0,05$)

Tabella 13 - Sopravvivenza a 5 anni in base al *grading* istologico in stadio II ($p < 0,05$): all'aumentare del *grading* diminuisce la sopravvivenza

		Grading			Totale
		I	II	III	
Sopravvissuti	N. pazienti	16	68	9	93
	%	72,7	69,4	45,0	66,4
Deceduti	N. pazienti	6	30	11	47
	%	27,3	30,6	55,0	33,6
Totale	N. pazienti	22	98	20	140
	%	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabella 14 - Sopravvivenza a 5 anni in base alla priorità d'intervento in stadio II ($p < 0,05$): gli operati in urgenza hanno una minor aspettativa di vita rispetto agli operati in elezione

			Elezione-urgenza		Totale
			Elezione	Urgenza	
Sopravvivenza a 5 anni	Sopravvissuti	N. pazienti	83	14	97
		%	72,2	46,7	66,9
	Deceduti	N. pazienti	32	16	48
		%	27,8	53,3	33,1
Totale	N. pazienti		115	30	145
	%		100,0	100,0	100,0

Tabella 15 - Sopravvivenza a 5 anni in base al trattamento post-chirurgico in stadio II ($p>0,05$): i dati confermano che la chemioterapia aumenta la sopravvivenza, anche se il dato non è statisticamente significativo

		CT	NO CT	Totale
Sopravvissuti	N. pazienti	35	30	65
	%	76,1	71,4	73,9
Deceduti	N. pazienti	11	12	23
	%	23,9	28,6	26,1
Totale	N. pazienti	46	42	88
	%	100,0	100,0	100,0

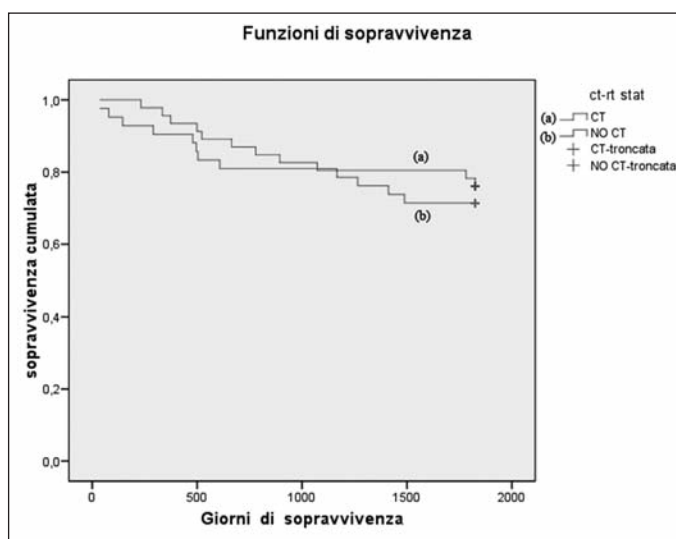


Fig. 9. Curve di sopravvivenza in base alla terapia adiuvante nei pazienti in stadio II ($p>0,05$)

co Modenese nel 2000, che potrebbe aver portato alla nostra osservazione più pazienti in stadio avanzato rispetto al passato.

Il sistema di stadiazione TNM è stato un notevole passo avanti per una corretta valutazione prognostica dei pazienti con tumore del colon. Numerosi studi hanno confermato l'importanza del numero dei linfonodi asportati ed esaminati, che permette una più precisa valutazione prognostica (5) ed una scelta più adeguata del trattamento post-chirurgico.

Nel nostro studio retrospettivo su 358 pazienti, di cui 353 con adenocarcinoma del colon, siamo stati in grado di ottenere, dalla revisione dei report clinici (cartelle cliniche, referti operatori e referti anatomicopatologici), la stadiazione dei tumori e abbiamo os-

servato la sopravvivenza a 5 anni per ogni stadio di appartenenza. Questa ricerca si propone di valutare la sopravvivenza in base agli stadi tumorali e ad ulteriori fattori prognostici descritti in letteratura.

L'esame strumentale eseguito più frequentemente è stato la colonscopia-rettoscopia, che permette di avere, nella maggior parte dei casi, certezza istologica sulla natura del tumore. Un comportamento diverso per la ricerca delle metastasi si è verificato nei due quadrienni compresi nella durata dello studio: infatti nel 1995-98 l'ecografia addome si è dimostrata la metodica più usata, mentre la TC era confinata a sporadici casi di difficile diagnosi. Verso la fine del 2000 si è verificata un'inversione di tendenza, con la TC che ha preso lentamente il posto all'ecografia e al clisma opaco. Quest'ultimo è stato un esame diagnostico standard nel primo quadriennio, mentre ha conosciuto un lento declino nel secondo quadriennio, con la diffusione sempre più massiva della TC. La preferenza di questo esame radiologico rispetto agli altri è da ricondurre a un'aumentata possibilità di effettuare una corretta stadiazione preoperatoria, riuscendo a valutare meglio l'estensione del tumore, il coinvolgimento linfonodale e la presenza di metastasi. La risonanza magnetica è stata utilizzata in rari casi di dubbia metastatizzazione epatica.

La mortalità chirurgica sia in elezione (1,74%) sia in urgenza (10%), se confrontata con quella di altri studi simili (6) in cui è leggermente più alta (3,4% in elezione, 12,7% in urgenza), è stata ragionevolmente accettabile.

Valutando i referti istologici dei pazienti nell'arco di 8 anni, si assiste ad aumento progressivo del numero di linfonodi analizzati: infatti la mediana del numero dei linfonodi esaminati nel secondo quadriennio (1999-2002) è 14, quella del primo quadriennio (1995-1998) è 11, quindi c'è uno scarto di 3 linfonodi: ciò è in funzione di una più accurata consapevolezza chirurgica e di una più sistematica analisi da parte del patologo del pezzo chirurgico asportato.

La sopravvivenza totale (54,1%) è in linea con quella italiana ed europea del periodo; è più bassa rispetto a quella degli Stati Uniti, un dato che coincide con quello della letteratura (7, 8). La differenza di sopravvivenza tra Europa e Stati Uniti è probabilmente da ricercare nella diversità degli stadi alla diagnosi, anche se sia la diagnostica sia la pratica chirurgica potrebbero avere un ruolo (9).

La sopravvivenza in base al sesso vede un leggero vantaggio per i pazienti maschi (55,7%) rispetto alle femmine (52,2%) ma il dato non è statisticamente significativo, così come si è dimostrato in altri studi (10, 11), quindi non riteniamo che il sesso sia un fattore prognostico negativo.

L'età media dei pazienti è risultata essere 67,9 anni, leggermente più bassa rispetto a quanto riportato sul registro tumori di Modena relativo all'anno 2001 (2). Se si confronta la sopravvivenza di pazienti in diversa classe d'età si può notare come essa scenda all'aumentare dell'età; lo studio quindi conferma che la sopravvivenza è molto diversa nei soggetti con più di 70 anni rispetto a quelli con età compresa tra 50 e 70 anni: rispettivamente 43,7% contro 62,4%, con una differenza di quasi il 19%. L'età avanzata, quindi, costituisce un fattore prognostico negativo; il dato è confermato da diversi altri studi (10).

In elezione la sopravvivenza è stata nettamente superiore rispetto ai casi operati d'urgenza (58,3% contro 37,1%, $p < 0,05$); ciò si può spiegare considerando l'impossibilità della preparazione intestinale, lo scarso *performance status* e le pessime condizioni della parete intestinale dell'operato in urgenza. Uno studio del 2007 ha avuto un risultato simile e ha giustificato la diminuita sopravvivenza degli operati in urgenza dimostrando che essi si presentavano dal chirurgo in stadi più avanzati rispetto agli operati in elezione; secondo Biondo *et al.* (6) se si consideravano i pazienti con stadio tumorale avanzato operati in elezione rispetto a quelli dello stesso tipo ma operati in urgenza, non c'era significativa differenza di sopravvivenza. Purtroppo non ci è stato possibile confrontare il dato per il basso numero di pazienti in urgenza del nostro campione.

La sopravvivenza in base agli stadi emersa dal nostro studio conferma l'efficacia del TNM (5th edition of AJCC), in quanto si può notare una diminuzione della sopravvivenza al crescere dello stadio: infatti in stadio I la sopravvivenza è dell'83,8%, segue lo stadio II con il 66,9%, lo stadio III con il 48,5% e lo stadio IV con il 3,6%. Questo risultato ci indica come il sistema TNM sia efficace nel prognosticare la sopravvivenza dei pazienti a seconda di 3 caratteristiche fondamentali per la valutazione del tumore: l'estensione (T), i linfonodi coinvolti da malattia (N), le metastasi a distanza (M).

Ciò che si è verificato con gli stadi non è sempre

valido per i sottostadi, introdotti con la 6th edition of AJCC e seguiti da forti perplessità a riguardo. In letteratura si può osservare come lo stadio IIB (T4N0M0) sia prognosticamente più sfavorevole rispetto allo stadio IIIA (T1N1M0 o T2N1M0). Ciò che lascia perplessi è la cattiva prognosi dello stadio IIB, che va addirittura contro la logica del TNM che presume che all'aumentare dello stadio diminuisca la sopravvivenza. Una possibile spiegazione a questo dato può essere un'erronea classificazione di alcuni tumori T4N1 (IIIB) che altererebbe il dato sulla sopravvivenza dello stadio: potrebbero, infatti, avere micrometastasi non rilevate e quindi essere classificati come T4N0, quindi IIB, invece che IIIB. È inoltre da considerare che i pazienti con tumori in stadio IIB non dovrebbero effettuare di norma chemioterapia, mentre in stadio IIIA la terapia adiuvante è fortemente indicata. Oppure, i tumori in stadio IIB potrebbero semplicemente essere cancro molto aggressivi con cattiva prognosi. Infine, per i tumori in stadio IIB potrebbe non essere sempre possibile una resezione chirurgica *en-bloc*, cosicché la malattia residua potrebbe peggiorare la sopravvivenza di questi pazienti (12).

Riguardo alla nostra casistica, gli esigui numeri su cui fare le elaborazioni nei sottostadi IIB e IIIA (15 e 3 pazienti) non ci permettono di avere un dato con cui sviluppare la discussione, ma abbiamo preferito comunque riportare i risultati anche se non statisticamente significativi.

Un dato interessante è emerso sulla valutazione della sopravvivenza dei pazienti in stadio II che si sono sottoposti a chemioterapia: in questo caso è risultato che questi pazienti hanno una più alta sopravvivenza rispetto a quelli che non hanno effettuato terapia adiuvante, con uno scarto percentuale del 4,7% ($p > 0,05$); un altro recente studio confermerebbe questa tesi (13). Questo dato può significare che la chemioterapia adiuvante aumenta la sopravvivenza anche in stadio II, oltre che in stadio III in cui è trattamento standard. È comunque da ricordare che il nostro dato non è statisticamente significativo: dato il basso numero dei pazienti della nostra casistica presa in esame, l'elemento che è emerso richiede conferma con un più ampio studio, per attestare se il trattamento adiuvante sia di beneficio solo ai pazienti ad alto rischio o indistintamente a tutti i pazienti in stadio II.

Finora si è sempre valutato se effettuare chemioterapia solamente nei pazienti in stadio II ad alto rischio, anche se la stessa descrizione di “alto rischio” non è stata chiara fino a quando l'ASCO (American Society of Clinical Oncology) non l'ha definita nel 2004: ci rientrano i pazienti con inadeguato numero di linfonodi esaminati ($n < 13$), le lesioni T4, gli interventi in urgenza o i cancri scarsamente differenziati (14, 15). Il nostro studio ha confermato la cattiva prognosi legata al grado istologico III in stadio II (45%, rispetto al 69,4% del grado II e al 72,7% del grado I) e agli interventi in urgenza rispetto a quelli in elezione in stadio II (rispettivamente 46,7% e 72,2%); questi dati confermerebbero che in caso di scarsa differenziazione tumorale istologica o di intervento in urgenza, sarebbe opportuno prendere in considerazione l'ipotesi chemioterapica. È attualmente in corso un dibattito in oncologia sull'uso della chemioterapia adiuvante in tutti i casi di tumore del colon in stadio II (16); sembra che ci sia un lieve aumento della sopravvivenza e una riduzione del rischio di recidiva per il gruppo dei chemiotrattati, ma gli studi effettuati sono risultati dubbi o non hanno ottenuto dati statisticamente significativi (17).

Conclusioni

Questo lavoro ha confermato l'efficacia della stadiazione TNM nello stratificare i pazienti per poter formulare una buona ipotesi prognostica. È comunque assolutamente necessario non soffermarsi sulla sola stadiazione ma prendere in considerazione tutti gli ulteriori fattori prognostici descritti in letteratura, ad esempio l'età, il *grading* tumorale e la priorità dell'intervento chirurgico. Emerge dalla nostra indagine il ruolo integrato dei tre coprotagonisti di un'efficace terapia del cancro del colon, i quali hanno affinato negli anni le proprie competenze specifiche, addivenendo a significativi traguardi di miglioramento di sopravvivenza. Abbiamo di seguito proposto un ulteriore obiettivo migliorativo nelle prestazioni integrate dei tre specialisti.

Il chirurgo deve:

- seguire una perfetta tecnica in modo da asportare completamente il tumore, eventuali altri orga-

ni coinvolti dalla neoplasia e la maggior parte dei linfonodi peritumorali;

- evitare in tutti i casi la diffusione iatrogena delle cellule tumorali;
- effettuare diligentemente la ricerca di eventuali metastasi a distanza per permettere una corretta stadiazione.

L'anatomo-patologo deve:

- esaminare scrupolosamente il pezzo operatorio asportato;
- controllare tutti i linfonodi repertati alla ricerca di eventuali micro o macrometastasi;
- indicare nel referto il numero di linfonodi metastatici e il numero totale dei linfonodi esaminati, il *grading* istologico, il sottotipo istologico, la presenza o assenza di invasione vascolare e perineurale, l'assenza di neoplasia nelle rime di sezione.

L'oncologo deve:

- stadiale il tumore con i dati ricevuti dal chirurgo e dall'anatomo-patologo;
- fare una corretta valutazione prognostica in base agli stadi;
- prendere in considerazione tutti gli eventuali fattori prognostici negativi;
- applicare meticolosamente le linee guida sulla chemioterapia descritte in letteratura in base alla valutazione individuale.

Si avverte la mancanza in letteratura di un ampio studio che valuti il comportamento dei pazienti in stadio II sottoposti a selettiva chemioterapia adiuvante; dato che l'incidenza dei pazienti in stadio II è più alta rispetto a quella degli altri stadi, un eventuale risultato positivo di un trattamento chemioterapico allargato potrebbe portare a un ulteriore aumento della sopravvivenza, specie con i moderni farmaci antiangiogenetici e con una adeguata *tailored-therapy*.

Bibliografia

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. Lyon: IARC Press. IARC Cancer Base No. 5, 2001.
2. Roncucci L. Colon. In Federico M, Artioli ME, Rashid I, et al. Registro tumori della provincia di Modena - I tu-

- mori in provincia di Modena nel 2001. Modena: Progress, 2003, 20-3.
3. Ponz de Leon M, Marino M, Benatti P, *et al.* Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry. *Ann Oncol* 2004; 15 (6): 940-6.
 4. Ponz de Leon M, Benatti P, Di Gregorio C, *et al.* Staging and survival of colorectal cancer: are we making progress? The 14-year experience of a Specialized cancer Registry. *Dig Liver Dis* 2000; 32 (4): 312-7.
 5. Edler D, Ohrling K, Hallstrom M, *et al.* The number of analyzed lymph nodes - a prognostic factor in colorectal cancer. *Acta Oncol* 2007; 46: 975-81.
 6. Biondo S, Kreisler E, Millan M, *et al.* Resultados a largo plazo de la cirugía urgente y electiva del cáncer de colon. Estudio comparativo. *Cir Esp* 2007; 82-2: 89-98.
 7. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, *et al.* Toward a comparison of survival in American and European cancer patients. *Cancer* 2000; 89: 893-900.
 8. Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, *et al.* Differences in colorectal cancer survival between European and US populations: the importance of sub-site and morphology. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2214-22.
 9. Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, *et al.* Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery. *Gut* 2005; 54 (2): 268-73.
 10. Sjo OH, Lunde OC, Nygaard K, *et al.* Tumour location is a prognostic factor for survival in colonic cancer patients. *Colorectal Disease (OnlineEarly Articles)*. doi:10.1111/j.1463-1318.2007.01302.x
 11. Angelopoulos S, Kanellos I, Sapidis N, *et al.* Survival after curative resection for rectal cancer by the end of the 20th century. *Tech Coloproctol* 2004; 8 Suppl 1: s167-9.
 12. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CJ. Colon cancer survival rates with the new american joint committee on cancer sixth edition staging. *Journal of the National Cancer Institute (JNCI)* 2004; 96 (19): 1420-5.
 13. Morris M, Platell C, McCaul K, *et al.* Survival rates for stage II colon cancer patients treated with or without chemotherapy in a population-based setting. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22 (8): 887-95.
 14. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR *et al.* American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408-19.
 15. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK *et al.* The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 65-71.
 16. Sobrero A, Köhne CH. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? For the proposal. *Lancet Oncol* 2006; 7 (6): 515-6. Erratum in: *Lancet Oncol* 2006; 7 (7): 533.
 17. Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer - what, when and how? *Ann Oncol* 2006; 17: 1347-59.

