

Prognose bij patiënten geopereerd wegens colorectaal carcinoom: wel gerelateerd aan het aantal onderzochte lymfklieren, maar niet daardoor bepaald

R.W.M.Giard

Nadat een patiënt wegens kanker geopereerd is, is het logisch dat de vraag volgt of deze daarmee werd gecureerd. De aanwezigheid van lymfkliermetastasen blijkt bij de meeste carcinomen een doorslaggevende prognostische factor te zijn. Bij mammacarcinoom is de aanwezigheid van lymfkliermetastasen al jarenlang een van de belangrijkste argumenten om aanvullende chemotherapie toe te dienen. Ook bij colorectale carcinomen begint adjuvante behandeling terrein te winnen voor patiënten met lymfkliermetastasen bij wie de ziekte nog niet naar elders is gemetastaseerd.¹ Daarom is bij patiënten met colorectale carcinomen accurate identificatie van groepen met een verhoogd risico op metastasen van belang geworden.²

Hoe goed is bij colorectale carcinomen die prognoseschatting aan de hand van de lymfklierstatus, welke problemen komen wij daarbij tegen en is deze methode nog verder te perfectioneren? Daarover gaat dit commentaar.

TWEE PROBLEMEN

Al geruime tijd vragen bij colorectale carcinomen twee thema's om nadere bestudering: (a) de mogelijkheid van te lage stadiëring en (b) de grote variabiliteit in lymfklieropbrengst bij het pathologisch onderzoek.

Te lage stadiëring. Binnen de groep carcinoompatiënten zonder lymfkliermetastasen blijkt er een inverse relatie te bestaan tussen het aantal onderzochte lymfklieren en de kans op tumorvrije overleving:³ hoe kleiner het aantal onderzochte lymfklieren, des te groter de kans om aan de tumor te overlijden.⁴ Hebben wij hier te maken met te lage stadiëring? Wat is de verklaring van dit fenomeen? Waren de pathologen niet ijverig genoeg bij het zoeken naar lymfklieren en werden metastasen dientengevolge gemist zodat deze specifieke groep door onwetendheid een slechtere afloop had dan voorspeld?

Variabel aantal gerapporteerde lymfklieren. Een ander bijzonder feit bij maligne dikkedarmtumoren is de grote variabiliteit in aantallen gerapporteerde lymfklieren per resectie-

preparaat.⁵ Er bleken daarbij niet alleen grote verschillen tussen diverse pathologielaboratoria, maar ook binnen één laboratorium.⁶ Bepalend voor het aantal lymfklieren en voor de opbrengst aan lymfkliermetastasen blijken te zijn: de nauwgezetheid waarmee een patholoog in het pericoliche of mesorectale vet zoekt naar lymfklieren, het eventueel toepassen van vetoplosmiddelen om klieren beter te kunnen herkennen en de wijze waarop die klieren uiteindelijk microscopisch worden onderzocht.

Vereist minimumaantal klieren. Is er enig verband tussen deze twee observaties? Om te bevorderen dat pathologen zich steeds bij het zoeken naar lymfklieren voldoende zullen inspannen, wordt tegenwoordig in richtlijnen verlangd dat zij een minimumaantal klieren per preparaat onderzoeken. Die ondergrens varieert overigens in de literatuur nogal: van 6-17.⁷ In een recent Nederlands protocol wordt een aantal van tenminste 10 lymfklieren gevraagd, tenzij er voorafgaand aan de operatie neoadjuvante chemotherapie werd toegediend of radiotherapie plaatsvond, of beide (www.oncoline.nl; richtlijn 'Coloncarcinoom' versie 2.0).⁸ Het is het vermoeden van onderstaging dat aan deze beleidsregel ten grondslag ligt en daarom wordt standaardisering van de staging bevorderd.

In de VS, waar steeds meer gewerkt wordt met het systeem van beloning naar prestatie, wordt de pathologische diagnostiek van colorectale tumoren dan ook pas gehonoreerd bij een voldoende aantal onderzochte lymfklieren.⁹ Het is niet uitgesloten dat ook in ons land een dergelijke kwaliteitsindicator dwingend door toezichthouders en ziektekostenverzekeraars gehanteerd zal gaan worden. Als gevolg van een dergelijke normstelling zullen pathologen, wanneer bij microscopisch onderzoek blijkt dat er niet voldoende lymfklieren worden aangetroffen, het resectiepreparaat nogmaals bewerken. Maar hoeveel klieren worden er dan alsnog gevonden en bestaat niet het gevaar dat resterend weefsel van een reeds onderzochte lymfklier opnieuw wordt opgewerkt voor microscopisch onderzoek? Recent is een dergelijke pressie dan ook bekritiseerd en bestempeld als 'inflatoire staging'.⁷

De beperkende factoren. Bij het zoeken naar wegen voor verbetering van de kwaliteit doet de zogenaamde 'theory of constraints' opgeld.¹⁰ Waar zitten in de keten van processen de beperkende schakels, in dit geval in de keten van prog-

Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara, afd. Klinische Pathologie, Postbus 9119, 3007 AC Rotterdam.
Hr.dr.dr.R.W.M.Giard, patholoog, klinisch epidemioloog en jurist (tevens: Ikazia Ziekenhuis, afd. Pathologie, Rotterdam) (rwm.giard@xs4all.nl).

noseschatting? Moet bij de postoperatieve stadiumbepaling de patholoog inderdaad actiever naar lymfklieren zoeken? Of stuiten wij op een vooral biologisch of tumorbiologisch bepaalde beperking?¹¹

HOEVEEL LYMFKLIEREN ZIJN ER NODIG VOOR OPTIMALE PATHOLOGISCHE STAGERING?

Twee verschillende kwesties vragen hierbij onze aandacht: ten eerste de procesmatige kant van het zoeken naar lymfklieren in het operatiepreparaat en ten tweede het toekennen van prognostische betekenis aan de uitkomsten van dat onderzoek. Gegeven de prognostische waarde van de lymfklierstatus is het rationeel dat wij juist die lymfklieren onderzoeken die direct het gedeelte van het colon draineren waarin de maligne tumor zich bevindt. Logische vragen zijn dan: wat telt als een regionale lymfklier? Hoeveel klieren zijn er minimaal nodig om dit onderzoek als adequaat te beschouwen? Hoe uitgebreid moeten die klieren onderzocht worden? Wat telt nu voor de prognoseschatting mee als een metastase: iedere tumordepositie in de lymfklier, ongeacht de grootte, of is differentiatie gewenst? Heeft het zin om ook verder weg gelegen lymfklieren te onderzoeken alleen om aan een groter aantal te komen?

De opbrengst aan lymfklieren per operatiepreparaat wordt uiteindelijk door verschillende factoren bepaald.⁵ Een eerste en belangrijke factor is chirurgisch van aard: de uitgebreidheid van de resectie bepaalt het potentiële aantal klieren. Zowel de lengte van het gereceseerde darmsegment als de hoeveelheid vet waarin de aan- en afvoerende vaten en lymfklieren zich bevinden, is van belang. Het aantal klieren verschilt per anatomische lokalisatie van het colon: bij de rechter colonhelft worden meer lymfklieren gevonden dan bij de linker.⁵ Met het stijgen van de leeftijd neemt het gemiddelde aantal klieren af.

Vervolgens is er de bewerking van het operatiepreparaat door de patholoog.

Het eindresultaat in termen van het totale aantal lymfklieren per preparaat wordt in ieder geval altijd door zowel chirurgische factoren als door de inspanning van de patholoog bepaald. De uiteindelijke variabiliteit blijkt, zoals gemeld, groot.^{4 5} Maar weinig studies hebben zich over de vraag gebogen hoeveel klieren er maximaal te identificeren zijn in een preparaat. Een anatomisch onderzoek van lymfklieren in het mesorectum liet een grote biologische variatie zien en kwam overigens uit op gemiddeld slechts 8,4 klieren per persoon, minder dan de streefnorm.¹²

Stadiummigratie. De volgende stap is interpretatie van de uitkomsten. Het schatten van de prognose is gebaseerd op gepubliceerd observationeel onderzoek uit het verleden: uitkomsten van de pathologische staging werden gekoppeld aan informatie over het wel of niet overleven van patiënten en zo zijn overlevingskansen te schatten voor een

bepaalde tumorsoort en subgroepen daarbinnen. Maar zodra de traditionele werkwijze van pathologische staging veranderd wordt, bijvoorbeeld doordat er intensiever naar lymfklieren gezocht wordt of doordat klieren uitgebreider worden onderzocht, is er eigenlijk nieuw observationeel onderzoek nodig om de stadia van de ziekte opnieuw te definiëren. Dat gebeurt echter niet, met als gevolg dat de pathologische uitkomst van een patiënt die met de intensievere manier is onderzocht, valt in een hoger, ernstiger, ziektestadium: zogenaamde stadiummigratie. Daardoor wijzigt de prognostische betekenis van de onderzoeksuitkomsten.¹³ Wanneer onder protocollaire pressie meer lymfklieren worden geogst, zal de prognoseschatting dus veranderen, maar de schatting hoeft daarmee niet beter te worden. Empirisch onderzoek heeft inmiddels bij colorectale tumoren zo'n stadiummigratie aangetoond.¹⁴ Kortom: het vinden van uitzaaiingen van de tumor in lymfklieren is geen doel op zich, maar dient een klinisch doel, namelijk het identificeren van patiënten met een slechte prognose.

Uiteindelijk zal vooral uit experimenteel onderzoek de optimale strategie voor het vinden en onderzoeken van lymfklieren moeten blijken en dat onderzoek moet vervolgens de basis vormen voor een evidence-based praktijkrichtlijn om de prognose te kunnen stellen. Het recente Nederlandse advies om tenminste 10 lymfklieren per preparaat te onderzoeken berust niet op een dergelijke analyse.

Zijn er nog andere verklaringen mogelijk voor die slechtere uitkomst bij een gering aantal klieren?

WAAROM BIJ WEINIG LYMFKLIEREN EEN SLECHTERE UITKOMST?

Verklaren vooral biologische of met de tumor samenhangende factoren het fenomeen van een slechtere uitkomst bij kliernegatieve patiënten bij wie een gering aantal klieren werd onderzocht? In een recente observationele studie onderzocht men bij patiënten met een rectumcarcinoom in stadium Dukes B (TNM-stadium II), dat wil zeggen patiënten zonder kliermetastasen, de relatie tussen enerzijds het aantal lymfklieren en hun gemiddelde grootte en anderzijds de prognose. Ook werd gekeken naar verbanden met morfologisch-immunologische kenmerken van de tumor. Naast het al bekende fenomeen van de relatie tussen het aantal lymfklieren en de prognose bleek dat patiënten met een gemiddelde lymfklierdiameter van 4 mm of meer een betere prognose hadden.⁷ Ook viel op dat hoe meer lymfocytair infiltraat de tumor bevatte, hoe groter de lymfklierdiameter en het aantal geïdentificeerde lymfklieren waren. Ook de groeiwijze van de tumor bleek van invloed. De onderzoekers concludeerden dan ook dat een samenspel van biologische/tumorbiologische en immunologische factoren zeker een rol speelt en dat de kans op het vinden van lymfklieren hierdoor mede wordt bepaald.

Analyse van de gepoolde data van 30.625 patiënten met een colorectaal carcinoom uit verschillende ziekenhuizen gaf verrassende resultaten.⁹ De ziekenhuizen werden op volgorde gezet naargelang de proportie van het aantal patiënten bij wie 12 of meer lymfklieren werden onderzocht en werden vervolgens in 4 gelijke groepen (kwartielen) verdeeld. Sterfte was de primaire uitkomstmaat. De frequentie van lymfkliermetastasen was voor alle 4 groepen gelijk, ondanks verschillen in het gemiddelde aantal lymfklieren per kwartiel. Daardoor was ook de stadiëring in de 4 groepen vergelijkbaar. In alle 4 de groepen ziekenhuizen hadden de onderzochte patiënten ook een vergelijkbare sterftkans. Wel bleek ook hier op patiënteniveau de overleving beter bij onderzoek van 12 of meer lymfklieren dan bij onderzoek van minder dan 12.

Een mogelijke verklaring voor de inverse relatie tussen het aantal lymfklieren en de uitkomst zou dus 'confounding' kunnen zijn: niet de ijver van de patholoog zou dit fenomeen kunnen verklaren, maar biologische/tumorbiologische en immunologische factoren.⁹ Dwang om te voldoen aan een minimumnorm zal dan niet tot een betere uitkomst voor de patiënt leiden.¹¹

HOE NU VERDER?

Wanneer wij de beschikbare informatie over de prognoseschatting bij colorectale carcinomen op basis van de lymfklierstatus overzien, zijn er 2 vragen die eruit springen: (a) hoe gaan wij nu verder met de beschreven problematiek rond de lymfklieren en (b) zijn er andere en betere mogelijkheden om deze prognose te schatten? Om met het laatste punt te beginnen: voor de pathologische staging dienen zich regelmatig nieuwe moleculaire prognostische en predictieve markers aan voor respectievelijk schatting van het ziektebeloop en de reactie op therapie.¹⁵ Maar op het terrein van zowel de pathologie als de moleculaire biologie ontkomen wij niet aan de strenge methodologische eisen die aan dergelijk evaluatieonderzoek gesteld moeten worden. Dat sluit aan bij een recente verzuchting dat zelfs voor de modificaties van de gangbare pathologische staging geldt dat er nog nauwelijks adequate experimentele fundering daarvan is.¹⁶

Voorlopig blijft er bij de prognoseschatting bij colorectale carcinomen een sleutelrol weggelegd voor de lymfklierstatus. De grote variatie wat betreft de oogst aan lymfklieren per resectiepreparaat blijkt het gevolg van uiteenlopende factoren, die deels niet afhangen van menselijke handelingen. De mogelijkheden voor standaardisatie zijn daardoor beperkt. Onderzoek naar mogelijkheden voor uniformering door betere processturing is nuttig, waarbij wij de oorzaken van de gesignaleerde variabiliteit grondiger dienen te onderzoeken.

Het is onverstandig om louter aan de hand van prestatie-

indicatoren te werken met een vereist minimumaantal klieren. Met een prestatienorm voor een minimumaantal lymfklieren kunnen er onbedoelde effecten optreden op de prognostische betekenis van de met dat aantal vastgestelde lymfklierstatus. Experimenteel-vergelijkend onderzoek moet duidelijk maken wat het optimale stageringsproces is.¹¹⁻¹⁶ Maar een dergelijk onderzoek vraagt geduld: daar zijn jarenlange observaties voor nodig.

En dan het merkwaardige fenomeen dat, gegeven de afwezigheid van lymfkliermetastasen, een laag aantal klieren samengaat met een evident slechtere uitkomst. Wat zijn nu precies die tumorbiologische en immunologische factoren die zowel de opbrengst als de prognose bepalen? Om bij colorectaal carcinoom de kwaliteit van de prognoseschatting te verbeteren, dienen wij de gehele zorgketen langs te lopen en, indachtig de al genoemde theorie van beperkingen, te onderzoeken waar welke schakel evidence-based verbeterd kan worden.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 28 januari 2008

Literatuur

- 1 Kosmider S, Lipton L. Adjuvant therapies for colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2007;13:3799-805.
- 2 Morris EJ, Maughan NJ, Forman D, Quirke P. Who to treat with adjuvant therapy in Dukes B/stage II colorectal cancer? The need for high quality pathology. *Gut.* 2007;56:1419-25.
- 3 Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer.* 1998;83:666-72.
- 4 Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:433-41.
- 5 Gelos M, Gelhaus J, Mehnert P, Bonhag G, Sand M, Philippou S, et al. Factors influencing lymph node harvest in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23:53-9.
- 6 Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:219-25.
- 7 Murphy J, Pocard M, Jass JR, O'Sullivan GC, Lee G, Talbot IC. Number and size of lymph nodes recovered from Dukes B rectal cancers: correlation with prognosis and histologic antitumor immune response. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:1526-34.
- 8 Landelijke Werkgroep Gastro-intestinale Tumoren. Concept richtlijn coloncarcinoom. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra; 2007.

- 9 Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, Morris AM, Baser O, Birkmeyer JD. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA*. 2007;298:2149-54.
- 10 Pauker SG, Zane EM, Salem DN. Creating a safer health care system: finding the constraint. *JAMA*. 2005;294:2906-8.
- 11 Simunovic M, Baxter NN. Lymph node counts in colon cancer surgery: lessons for users of quality indicators. *JAMA*. 2007;298:2194-5.
- 12 Canessa CE, Miegge LM, Bado J, Silveri C, Labandera D. Anatomic study of lateral pelvic lymph nodes: implications in the treatment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:297-303.
- 13 Giard RWM, Coebergh JWW. Steeds geavanceerder detectie van lymfkliermetastasen: de problemen van stadiummigratie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1999;143:1766-71.
- 14 Derwinger K, Carlsson G, Gustavsson B. Stage migration in colorectal cancer related to improved lymph node assessment. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:849-53.
- 15 Turner RR, Li C, Compton CC. Newer pathologic assessment techniques for colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(22 Pt 2):6871s-6s.
- 16 Quirke P, Williams GT, Ectors N, Ensari A, Piard F, Nagtegaal I. The future of the TNM staging system in colorectal cancer: time for a debate? *Lancet Oncol*. 2007;8:651-7.

Abstract

Prognosis in patients operated on for colorectal carcinoma: related to but not determined by number of lymph nodes examined. – The presence or absence of lymph node metastases is pivotal for the estimation of prognosis in carcinoma patients. The presence of lymph node metastases in patients with colorectal carcinoma (CRC) is an indicator of poor prognosis and adjuvant treatment is increasingly being given to these patients. For the patient much depends on effective staging of CRC. In patients with TNM stage II CRC, prognosis is related to the actual number of nodes harvested: those in whom fewer nodes are harvested fare less well. Understaging was suspected and therefore protocols now require a minimum number of nodes. Recent observational studies, however, have questioned understaging as a plausible mechanism. Tumour, biological or patient-related factors seem to be more likely. The number of nodes is not a suitable measure for the quality of pathological staging of CRC. Instead of this outcome measure, more attention should be paid to processes and future standards must be based on sound experimental evidence and not on observational surveys. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152:599-602