
CÂNCER COLORRETAL: ANÁLISE DO VALOR PROGNÓSTICO DO NÚMERO TOTAL DE LINFONODOS IDENTIFICADOS NA PEÇA DE RESSECÇÃO

MAURO DE SOUZA LEITE PINHO - TSBCP
LUÍS CARLOS FERREIRA - FSBCP
HARRY KLEINUBING JÚNIOR - ASBCP
CARLOS FISCHER
ANTONIO JOSÉ GARCIA PEREIRA FILHO
ANNELISE CORRÊA WENGERKIEVICZ

PINHO MSL, FERREIRA LC, KLEINUBING JÚNIOR H, FISCHER C, PEREIRA FILHO AJG, WENGERKIEVICZ AC. Câncer Colorretal: Análise do Valor Prognóstico do Número Total de Linfonodos Identificados na Peça de Ressecção. *Rev bras Coloproct*, 2004;24(2):126-130.

RESUMO : **Objetivos:** Identificar possível valor prognóstico referente ao número total de linfonodos em espécime de ressecção de câncer colorretal, independentemente da existência de metástases linfonodais.

Métodos: Foi realizada uma análise retrospectiva de uma série de 51 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico por adenocarcinoma colorretal, Dukes B ou C, pelo departamento de cirurgia do Hospital Municipal São José, em Joinville/SC, feita a correlação entre o número total de linfonodos identificados na peça cirúrgica com o estadiamento e a recorrência tumoral. Todos os exames anátomo patológicos foram realizados no mesmo laboratório.

Resultados: Houve uma predominância dos tumores estágio Dukes B com 65% sobre os 35% de tumores Dukes C. O seguimento médio foi de 58 meses (6–102), o número de pacientes livres de doença é de 24 pacientes Dukes B (72%) e 12 Dukes C (66%). A contagem do número total de linfonodos identificados em espécimes de ressecção revelou uma média de 13,4 linfonodos por peça, com um valor médio de 12,2 e 15,7 linfonodos para os tumores Dukes B e C, respectivamente, ($P < 0.0001$). Não foi observada diferença significativa em relação à média de linfonodos encontrados em pacientes livres de doença ou portadores de recidiva tumoral no grupo total ($12.7 \times 15; p = 0.1$) ou quando considerado o estágio Dukes B ($11.4 \times 14.1; p = 0.3$) ou Dukes C ($15.2 \times 16.6; p = 0.3$). Não foi também observada diferença significativa a respeito da relação entre linfonodos positivos e o número total de linfonodos nos pacientes com tumores Dukes C livres de doença ou com recorrência tumoral.

Conclusão: Não foi possível identificar qualquer valor prognóstico para o número total de linfonodos identificados no que diz respeito ao estadiamento ou recorrência tumoral.

Unitermos: Câncer colorretal; Fatores prognósticos no câncer colorretal; Linfadenectomia

INTRODUÇÃO

A importância da linfadenectomia associada à ressecção do câncer colorretal tem sido reconhecida desde a proposta formulada por Miles em 1908¹, destacando a tendência à recidiva tumoral na região de drenagem linfática do reto. Em 1930, Dukes² demonstrou que a presença de metástases ganglionares representa o fator prognóstico de maior importância

em relação à recorrência e sobrevida. Desde então, a pesquisa de linfonodos comprometidos é considerada como o procedimento de maior relevância na análise anátomo-patológica de espécimes operatórios em pacientes submetidos ao tratamento do câncer colorretal.

Como consequência disto, um crescente interesse pode ser observado na literatura no sentido de obter-se o maior número possível de linfonodos na peça operatória, sendo este considerado como um importante parâmetro para a avaliação da radicalidade da ressecção cirúrgica. Apesar desta atenção dedicada à

Trabalho Realizado no Serviço de Coloproctologia do Hospital Municipal São José - Universidade da Região de Joinville - Univille Joinville/SC

linfadenectomia, existem poucos estudos buscando analisar o número total de linfonodos como parâmetro de resposta imunológica do organismo ao processo neoplásico ou seu valor prognóstico.

Este aspecto se torna particularmente relevante após diversos estudos recentes demonstrarem um significativo valor prognóstico obtido a partir da análise do grau de infiltração linfocitária (TILLS)³.

Assim sendo, o nosso objetivo é identificar um possível valor prognóstico do número total de linfonodos identificados na peça operatória, independentemente da existência ou não de metástases linfonodais, assim como uma eventual relação com o estadiamento tumoral.

MÉTODO

Foi realizada uma análise retrospectiva de uma série de 51 pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico do câncer colorretal no departamento de cirurgia do Hospital Municipal São José, em Joinville/SC. Todos os procedimentos foram realizados pelo mesmo cirurgião ou sob sua supervisão direta (MP).

A localização anatômica do tumor encontra-se relacionada na Tabela-1 e os procedimentos na Tabela-2.

Tabela 1 - Localização dos tumores coloretais

Reto	21
Sigmóide	14
Colon Esquerdo	03
Colon Transverso	05
Colon Direito	08
Total	51

Tabela 2 - Procedimentos realizados.

Retosigmoidectomia	18
Sigmoidectomia	11
Colectomia Direita	09
Ressecção Abdominoperineal	06
Transversocolectomia	03
Colectomia Esquerda	02
Proctocolectomia Total	01
Colectomia Total	01

Todos os pacientes foram submetidos a um rigoroso seguimento pós-operatório, com duração média de 58 meses(6-102). Foram excluídos deste estudo os tumores Dukes A e portadores de metástases à distância.

Procedeu-se a uma revisão do número de linfonodos encontrados em cada espécime operatório. Todos os exames anátomo-patológicos foram realizados em um mesmo laboratório através de procedimento padronizado.

O número total de linfonodos encontrados foi relacionado ao estadiamento tumoral pela classificação de Dukes e à ocorrência de recidiva tumoral.

A relação linfonodos positivos / linfonodos negativos foi também analisada com referência a recidiva tumoral.

A análise estatística dos estudos comparativos foi realizada através do teste de "t" de Student.

RESULTADOS

Observou-se nesta área uma predominância de tumores estágio Dukes B com 33 casos (65%), enquanto 18 tumores (35%) foram classificados como Dukes C.

Um total de 36 pacientes encontra-se sem sinais de recidiva tumoral (71%), sendo 24 pacientes Dukes B (72%) e 12 pacientes Dukes C (66%) . O número médio de linfonodos identificados no espécime de ressecção foi de 13.4.

Observou-se um número maior de linfonodos totais em ressecções de tumores Dukes C, com uma média de 15.7, enquanto que em tumores Dukes B a média foi de 12.2 linfonodos ($p<0.0001$).

Não foi observada diferença significativa em relação à média de linfonodos encontrados em pacientes livres de doença ou portadores de recidiva tumoral no grupo total (12.7x15.1;p=0.1) quando considerado o estágio Dukes B (11.4 X 14.1; p=0.3) ou Dukes C (15.2 X 16.6; p=0.3) .

Não foi observada diferença significativa ao considerarmos a relação linfonodos positivos / linfonodos totais nos pacientes com tumores Dukes C livres de doença ou com recidiva tumoral.

DISCUSSÃO

A importância da análise histopatológica de linfadenectomia como principal elemento prognóstico

no tratamento cirúrgico do câncer colorretal tem dado origem a um grande número de estudos realizados com o objetivo de aumentar sua acurácia. Grande atenção tem sido dedicada à definição de um número mínimo de linfonodos a serem identificados no espécime cirúrgico a fim de que o estadiamento possa ser considerado como confiável. Lanza e cols⁴, em um estudo realizado em 166 espécimes, concluíram que o exame de um menor número de linfonodos poderá produzir um subestadiamento, com uma falsa elevação de tumores N0. Visando contornar este problema, Cianchi e cols⁵ realizaram um estudo a partir do qual sugerem que pacientes Dukes B com número total de linfonodos igual ou inferior a oito apresentaram níveis de sobrevida semelhantes aos pacientes Dukes C e piores do que pacientes Dukes B cujo espécime revelou a presença de nove ou mais linfonodos, sendo este então considerado um número mínimo necessário para um estadiamento confiável. Em um estudo semelhante, Swanson e cols⁶ confirmaram o valor prognóstico do número de linfonodos observados em espécimes T3 N0 e concluem que um mínimo de 13 linfonodos devem ser examinados para que um tumor T3 seja considerado negativo para metástases, enquanto Michels⁷ sugere que este número possa ser reduzido para seis linfonodos. Por outro lado Cserni e cols⁸ analisaram a relação entre o número de linfonodos examinados e a sobrevida de 8 e 10 anos em uma grande série de tumores T3N0M0 e sugeriram que não existe um limite específico de linfonodos necessários, concluindo no entanto pela necessidade de uma linfadenectomia tão ampla quanto possível.

Outro aspecto bastante considerado tem sido o desenvolvimento de técnicas capazes de aumentar a acurácia do estadiamento através de análises de linfonodos. Neste sentido, destacam-se trabalhos que utilizam técnica de imunohistoquímica, visando detectar possíveis micrometastases através da utilização de diversos marcadores como citoqueratinas e antígeno carcinoembrionário⁹⁻¹¹.

Outros autores buscam aprimorar o valor prognóstico da linfadenectomia através da análise de aspectos qualitativos como o tamanho dos linfonodos^{4,12,13,14} ou seu posicionamento em relação ao tumor^{15,16}.

Embora a presença de infiltração linfocitária em tumores colorretais seja reconhecida como um fator prognóstico favorável, há várias décadas¹⁷⁻²¹, coube a Jass³ mais recentemente estabelecer um sistema de graduação do padrão de infiltração conhecido pela sigla

TILS(Tumor Infiltrating Lymphocytes) através de escores. Desde então, diversos estudos têm demonstrado o valor prognóstico positivo deste parâmetro em relação a recorrência tumoral e sobrevida.

Considerando-se que a presença de linfonodos aumentados nas cadeias linfáticas correspondentes aos tumores representam uma reação imunológica análoga àquela observada no próprio tecido tumoral, parece-nos lógica a necessidade de detectarmos se o número total de linfonodos também apresenta algum valor prognóstico. A revisão da literatura a este respeito revelou no entanto que, embora existam relatos referindo um maior número de linfonodos examinados como fator prognóstico significativamente positivo^{6,7,8}, este benefício é atribuído pelos autores como consequência de uma ressecção cirúrgica mais efetiva, não tendo sido considerada a hipótese de uma melhor resposta imunológica contra a neoplasia.

Neste estudo, observamos um aumento significativo de linfonodos contidos no espécime Dukes C em relação aos Dukes B. Embora a explicação para este achado pudesse ser uma maior reação a um estágio de doença mais avançada, tal hipótese não encontra respaldo na ausência de diferença significativa no número total de linfonodos observados em ambos os estágios quando comparamos pacientes livres de doença com aqueles com recorrência comprovada como seria esperado.

CONCLUSÃO

Embora estes achados não possam suportar a hipótese de que a presença de um maior número total de linfonodos esteja relacionado a um melhor prognóstico, por outro lado não confirma o conceito de que a linfadenectomia mais extensa esteja associada a um tratamento mais efetivo do câncer colorretal.

Não foi possível identificar nesta amostra qualquer valor prognóstico para o número total de linfonodos identificados no que diz respeito ao estadiamento ou recorrência tumoral.

Novos estudos deverão ser realizados com séries maiores a fim de determinar o papel do número total de linfonodos no prognóstico dos pacientes operados por câncer colorretal.

SUMMARY: Objective: To identify a possible prognostic value of the total number of lymphonodes found in a colorectal cancer operative specimen regardless the positive lymphonodes metastasis.

Methods: Correlation between the total number of lymphonodes recovered in specimens from 51 patients operated on for colorectal cancer staging Dukes B or C, its tumoral staging and disease recurrence.

Results: Dukes B staging was found in 33 patients (65%) and Dukes C in 18 patients (35%). In a mean follow up of 58 months, 24 Dukes B (72%) and 12 Dukes C patients (66%) showed no recurrence. Mean number of total lymphonodes recovered from the specimens was 13,4 for the overall series, 12,2 in Dukes B and 15,7 in Dukes C patients ($p > .0001$). No significant difference was found when the mean total number of lymphonodes was compared between patients with or without tumour recurrence in the overall group ($p=0.1$), Dukes B ($p=0.3$) or Dukes C ($p=0.3$) patients. No significant difference was also found in the relation positive / total number of lymphonodes in Dukes C with or without tumour recurrence.

Conclusion: No significant prognostic value was found for the total number of lymphonodes regarding colorectal cancer staging or recurrence.

Key words: colorectal cancer; prognostic value on colorectal cancer lymphadenectomy

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miles WE, A method of performing abdomino-perineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. **Lancet**. 1908: 1812-1813.
2. Dukes CE. The spread of cancer of the rectum (subsection in a paper by Gordon Watson C & Dukes CE). **Br J Surg**. 1930(17): 643-648.
3. Jass JR, Ajioka Y, Allen JP, Chan YF, Cohen RJ, Nixon JM, Radojkovic M, Restall AP, Stables SR, Zwi LJ Assessment of invasive growth pattern and lymphocytic infiltration in colorectal cancer. **Histopathology**. 1996 Jun;28(6):543-8
4. Lanza G, Gafa R, Decarli N. Pathological factors involved in lymph node status determination in colorectal carcinoma: analysis of 166 cases with long-term follow-up **Pathologica**. 2001 Dec;93(6):631-9.
5. Cianchi F, Palomba A, Boddi V, Messerini L, Pucciani F, Perigli G, Bechi P, Cortesini C. Lymph node recovery from colorectal tumor specimens: recommendation for a minimum number of lymph nodes to be examined. **World J Surg**. 2002 Mar;26(3):384-9. **Epub** 2002 Jan 15.
6. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. **Ann Surg Oncol**. 2003 Jan-Feb;10(1):65-71
7. Michiels C, Boutron MC, Chatelain N, Quipourt V, Roy P, Faivre J. [Prognostic factors in colorectal adenocarcinoma of Dukes stage B. Study of a series of population]. **Gastroenterol Clin Biol**. 1994;18(5):456-61.
8. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas?. **J Surg Oncol**. 2002 Oct;81(2):63-9
9. Liu Z, Ye X, Bi W, Wang M, Li Y, Chen T. Detection of occult metastases in lymph nodes from patients with colorectal carcinoma by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. **Chin Med J (Engl)**. 2002 Apr;115(4):529-31.
10. Yamamoto H, Miyake Y, Noura S, Ohnishi T, Takayama O, Ikenaga M, Fujiwara Y, Nakamori S, Sekimoto M, Monden M. [Clinical significance of micrometastasis to lymph nodes in gastrointestinal tract cancers] **Gan To Kagaku Ryoho**. 2001 Jun;28(6):776-83.
11. Yasuda K, Adachi Y, Shiraishi N, Yamaguchi K, Hirabayashi Y, Kitano S. Pattern of lymph node micrometastasis and prognosis of patients with colorectal cancer. **Ann Surg Oncol**. 2001 May;8(4):300-4.
12. Cserni G. The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas. **J Clin Pathol**. 2002 May;55(5):386-90.10.
13. Rodriguez-Bigas MA, Maamoun S, Weber TK, Penetrante RB, Blumenson LE, Petrelli NJ. Clinical significance of colorectal cancer: metastases in lymph nodes < 5 mm in size. **Ann Surg Oncol**. 1996 Mar;3(2):124-30.
14. Wong JH, Steinemann S, Tom P, Morita S, Tauchi-Nishi P. Volume of lymphatic metastases does not independently influence prognosis in colorectal cancer. **J Clin Oncol**. 2002 Mar 15;20(6):1506-11.
15. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. **Cancer**. 1994 Apr 15;73(8):2076-82.
16. Bannura G, Cumsille MA, Contreras J, Melo C, Barrera A, Reinero M, Pardo L. [Prognostic factors in colorectal neoplasm. Multivariate analysis in 224 patients] **Rev Med Chil**. 2001 Mar;129(3):237-46.
17. McCarty WG. Principles of prognosis in cancer. **J Am. Med Assoc** 1931; 96: 30-33.
18. Svennevig JL, Lunde OC, Holter J, Bjorgsvik D. Lymphoid infiltration and prognosis in colorectal carcinoma. **Br J Cancer**. 1984 Mar;49(3):375-7.

19. Zamcheck N, Doos WG, Prudente R, Lurie BB, Gottlieb LS. Prognostic factors in colon carcinoma: correlation of serum carcinoembryonic antigen level and tumor histopathology. **Hum Pathol.** 1975 Jan;6(1):31-45.
20. Watt AG, House AK. Colonic carcinoma: a quantitative assessment of lymphocyte infiltration at the periphery of colonic tumors related to prognosis. **Cancer.** 1978 Jan;41(1):279-82.
21. Thynne GS, Weiland LH, Moertel CG, Silvers A. Correlation of histopathologic characteristics of primary tumor and uninvolved regional lymph nodes in Dukes' class C colonic carcinoma with prognosis. **Mayo Clin Proc.** 1980 Apr; 55(4):243-5.

Endereço para correspondência:

Mauro de Souza Leite Pinho
Rua Palmares, 380
89.203-230 – Joinville (SC)