

# TOTAL DE LINFONODOS IDENTIFICADOS APÓS A RESSECÇÃO DO CÂNCER COLORRETAL

## *Lymph nodes identification after colorectal cancer resection*

Kátia Cibebe **CISZ**<sup>1</sup>, André da Luz **MOREIRA**<sup>1</sup>, Luciana de Oliveira **FIALHO**<sup>1</sup>, Hiram José Villanueva **AGUERO**<sup>1</sup>, Daurita Darci de **PAIVA**<sup>2</sup>, Albanita Viana de **OLIVEIRA**<sup>2</sup>, Francisco Lopes **PAULO**<sup>1</sup>

Trabalho realizado na <sup>1</sup>Disciplina de Coloproctologia e <sup>2</sup>Departamento de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**DESCRIPTORIOS** - Câncer colorretal. Linfonodos. Cirurgia. Estadiamento de Neoplasias.

### Correspondência:

André da Luz Moreira,  
e-mail: andreluzmoreira@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: não há  
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 11/10/2010  
Aceito para publicação: 25/01/2011

**HEADINGS** - Colorectal cancer. Lymphnodes. Surgery. Neoplasm staging.

**RESUMO** – **Racional** - A base cirúrgica principal no tratamento do câncer colorretal é a remoção em bloco do tumor com adequadas margens proximal e distal, associada à remoção dos linfonodos mesentéricos. **Objetivo** - Avaliar fatores associados à quantidade de linfonodos encontrados em peças cirúrgicas de pacientes com câncer colorretal. **Métodos** - Estudo retrospectivo, de pacientes consecutivos, operados com diagnóstico de adenocarcinoma colorretal. Foram excluídos aqueles submetidos ao tratamento cirúrgico paliativo. Os dados demográficos, operatórios e histopatológicos foram analisados utilizando os testes exato de Fisher, Qui-quadrado, Wilcoxon rank-sum e um modelo de regressão logística. **Resultados** - No período de 2000 a 2008, foram operados 298 pacientes com câncer colorretal. Os dados incluídos na análise estavam disponíveis para 173 pacientes. Destes, 85 (49%) eram do sexo feminino e a idade mediana era de 65 (26-94) anos. A ressecção mais comum foi a colectomia esquerda (45%), seguida pela colectomia direita (23%). O número mediano de linfonodos isolados foi oito (0-67) e 33% dos pacientes tiveram 12 ou mais linfonodos identificados na peça cirúrgica. Os pacientes com idade menor que 50 anos e aqueles submetidos à colectomia direita obtiveram maior número de linfonodos isolados. **Conclusões** - A idade do paciente menor que 50 anos e o tipo de ressecção cirúrgica estão associados ao maior número de linfonodos encontrados nas peças cirúrgicas.

**ABSTRACT** - **Background** - The main base in surgical treatment of colorectal cancer is en-bloc removal of the tumor with adequate proximal and distal margins, combined with the removal of lymph nodes. **Aim** - To evaluate factors associated with the number of lymph nodes found in surgical specimens from patients with colorectal cancer. **Methods** - Analysis of a retrospective data of consecutive patients operated with a diagnosis of colorectal adenocarcinoma. Were excluded those undergoing palliative surgery. Demographic data, operative and histopathological findings were analyzed using the Fisher exact test, chi-square, Wilcoxon rank-sum and a logistic regression model. **Results** - From 2000 to 2008, were operated 298 patients with colorectal cancer. The data included in the analysis were available for 173 patients. Of these, 85 (49%) were female and median age was 65 (26-94) years. The resection was the most common left colectomy (45%), followed by right colectomy (23%). The median number of lymph nodes were isolated from eight (0-67) and 33% of patients had 12 or more lymph nodes identified in surgical specimens. Patients younger than 50 years and those who underwent right colectomy had a greater number of lymph nodes isolated. **Conclusions** - Patient age less than 50 years and the type of surgical resection are associated with higher number of lymph nodes found in surgical specimens.

## INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é a segunda causa de morte por câncer na América do Norte e a quarta no Brasil, com estimativa de 28.110 mil novos casos para 2010<sup>7</sup>, atrás apenas do câncer de pulmão seguido de próstata e mama. Para a maioria dos pacientes com CCR, a cirurgia é a principal terapia curativa. A base cirúrgica principal é a remoção em bloco do tumor com adequadas margens proximal e distal, associada à remoção dos linfonodos mesentéricos<sup>11</sup>.

Na apresentação da doença, cerca de 40% apresentam linfonodos

positivos. Atualmente, variáveis clínicas, histopatológicas, moleculares e genéticas têm sido relacionadas à sobrevida livre de doença em doentes com CCR. Entretanto, a presença de envolvimento linfonodal é indubitavelmente o fator prognóstico mais importante e um dos mais bem estudados<sup>18</sup>.

A literatura atual indica que a precisão do estadiamento e a sobrevida global aumenta proporcionalmente ao número de linfonodos analisados. Obter o maior número de linfonodos na peça cirúrgica beneficia o paciente na avaliação da extensão da doença permitindo apropriada terapia adjuvante<sup>9,16,17,21</sup> e também pode ser utilizado como medida de qualidade em ressecções oncológicas para esta doença<sup>4,15</sup>. Estudos prévios recomendam a análise de pelo menos 12 linfonodos nas peças cirúrgicas<sup>6</sup>. Entretanto, nem sempre consegue-se atingir esse valor mínimo em nos pacientes operados.

Apesar de um tema ainda controverso, algumas variáveis tem sido associadas ao número total de linfonodos encontrados nas peças, tais como idade do paciente, tempo do diagnóstico, tamanho do tumor, localização e o estadiamento T<sup>2</sup>.

O objetivo deste estudo foi identificar os possíveis fatores associados à quantidade de linfonodos encontrados em pacientes operados com CCR.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de pacientes consecutivos, com diagnóstico de adenocarcinoma colorretal, submetidos à cirurgia abdominal oncológica no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2008. Os pacientes foram identificados através de banco de dados prospectivo do serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Foram excluídos pacientes com tratamento cirúrgico paliativo, tipos histológicos diferentes do adenocarcinoma e prontuários não identificados ou que não continham dados acerca do número de linfonodos dissecados. As variáveis coletadas incluíram idade, sexo, tipo de operação, estágio TNM, tamanho do tumor, invasão linfovascular e grau de diferenciação tumoral. Os dados demográficos, operatórios e histopatológicos foram obtidos através de revisão de prontuários, laudos histopatológicos e consultas clínicas no ambulatório de coloproctologia. Para facilitar a análise estatística, as sigmoidectomias e as retossigmoidectomias nos tumores de reto superior foram classificadas como colectomias esquerdas, uma vez que anatomicamente a ligadura da artéria mesentérica inferior é feita na origem, rotineiramente, nesses tipos de ressecção.

Os dados foram analisados utilizando os testes exato de Fisher e Qui-quadrado para variáveis categóricas e o teste de Wilcoxon rank-sum para as variáveis contínuas. A análise multivariável foi realizada através de um modelo

de regressão logística utilizando como critério de inclusão o valor p menor que 0,1. O valor p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

De 289 pacientes operados de adenocarcinoma colorretal no período desse estudo, 173 preencheram os critérios de inclusão. A idade mediana encontrada foi de 65 (26-94), a operação mais comumente realizada foi a colectomia esquerda (45%) e seis pacientes (3%) foram submetidos à colectomia total. Nove (5%) foram operados em caráter de urgência. Vinte e dois (49%) com tumores de reto médio e distal foram submetidos à quimioterapia e radioterapia neoadjuvante. A Tabela 1 descreve as características clínicas dos pacientes selecionados.

TABELA 1 -Características clínicas da casuística estudada

Variáveis	n	(%)
<b>Sexo</b>		
Feminino	85	49
Masculino	88	51
<b>Idade (anos)*</b>	65 (26-94)	
<b>Tipo de operação</b>		
Colectomia direita	39	23
Transversectomia	7	4
Colectomia esquerda	77	45
Ressecção anterior do reto	19	11
Ressecção abdômino-perineal	25	14
Colectomia total	6	3

\* Mediana (intervalo)

O valor mediano do tamanho do tumor foi de cinco (1,8-16) centímetros. Vinte e nove (17%) tiveram o diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso. A presença de invasão linfovascular foi encontrada em 37 (17%) dos pacientes. Noventa e seis (71%) tiveram o grau histológico diagnosticado como moderadamente diferenciado (Figura 1). A maioria (44%) encontrava-se no estadiamento TNM II da doença (Figura 2).

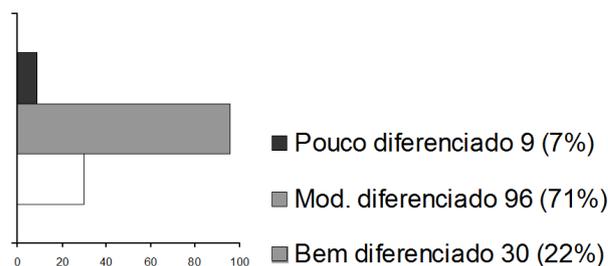


FIGURA 1 - Grau histológico

O número mediano de linfonodos isolados foi de oito (0-67) e somente 54 (33%) tiveram 12 ou mais linfonodos na peça operatória. Em análise univariável, o tipo de ressecção, o grau de invasão tumoral na parede intestinal (estádio T) e o tamanho do tumor maior ou

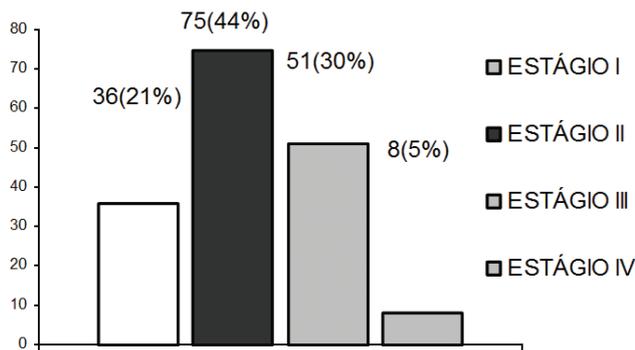


FIGURA 2 - Estadiamento patológico dos tumores

igual que seis centímetros foram associados à maior quantidade de linfonodos isolados na peça operatória. Entretanto, na análise multivariável, somente a idade abaixo de 50 anos e o tipo de operação correlacionaram-se de forma independente com a quantidade de linfonodos encontrados pelo patologista. Em relação ao tipo de operação, um número maior de linfonodos foi encontrado nas colectomias direitas enquanto que número pequeno foi isolado nas ressecções envolvendo tumores de reto médio e distal (Tabela 2).

TABELA 2 - Correlação entre o número de linfonodos encontrados e as variáveis demográficas, cirúrgicas e anatomopatológicas

	LINFONODOS ISOLADOS**	P univariável	Log-Rank P multivariável
<b>IDADE</b>			
> 50 anos	7 (0-57)		
< 50 anos	11 (0-67)	0,08*	0,01
<b>SEXO</b>			
MASCULINO	9 (0-67)		
FEMININO	7 (0-57)	0,9	
<b>TIPO DE CIRURGIA</b>			
Colectomia direita	12 (0-41)		
Colectomia esquerda	8 (0-67)		
Ressecção anterior do reto	4 (0-24)		
Ressecção abdômino-perineal	4 (1-18)	<0,0001*	0,001
<b>TAMANHO (TUMOR)</b>			
< 6 cm	7 (0-57)		
> = 6 cm	11 (0-67)	0,02*	0,06
URGÊNCIA	9 (5-14)	0,7	
<b>INVASÃO NA PAREDE</b>			
T1	3 (0-11)		
T2	5 (0-21)		
T3	8 (0-57)		
T4	13 (0-67)	<0,01*	0,3
<b>GRAU DE DIFERENCIAÇÃO</b>			
Bem	7 (0-26)		
Moderado	8 (0-67)		
Pouco	9 (0-34)	0,7	
TUMOR MUCINOSO	7 (0-41)	0,8	
INVASÃO LINFOVASCULAR	8 (0-57)	0,7	

\* Variáveis incluídas no modelo de regressão logística; \*\* Mediana (intervalo)

O CCR possui incidência variável nos diferentes países. No Brasil, figura entre os mais prevalentes. Fazio, et al.<sup>8</sup> descreveram 768 casos a partir do Registro Familiar de Câncer Colorretal de Ontário, onde praticamente não houve predileção por sexo (masculino 49,3% e feminino 50,7%), e a idade de diagnóstico foi superior a 60 anos em 60,8% dos casos. Mahmut, et al.<sup>10</sup> relataram o estudo sobre 179 casos de pacientes com CCR. A maioria dos pacientes foi do sexo masculino (50,8%), com idade média de 57 anos. De acordo com sistema TNM, 44,7% apresentava estadiamento II da doença. Na presente série houve predomínio do sexo masculino (88 pacientes, 51%), com idade mediana de 65 anos, e 44% encontrava-se no estadiamento TNM II, o que condiz com os dados levantados na literatura.

A análise histopatológica dos linfonodos ressecados e seu elemento prognóstico do CCR têm impulsionado um grande número de estudos, realizados com o objetivo de aumentar sua acurácia<sup>5,20</sup>. O real benefício da linfadenectomia, além do efeito terapêutico, é o estadiamento correto, o que pode representar melhora na sobrevida.

Wong, et al.<sup>19</sup> realizaram um estudo envolvendo 196 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para CCR, e o número médio de linfonodos recuperados em cada peça foi de 17 (variando de 0 a 78) em que 38,6% tiveram pelo menos um linfonodo positivo, sugerindo que quanto maior o número de linfonodos analisados, maior a chance de encontrar metástase linfonodal. Embora ainda não exista consenso a despeito dos demais estudos que surgiram após esta constatação, sabe-se que a avaliação de maior número de linfonodos aumenta proporcionalmente as chances de encontrar linfonodos acometidos<sup>18</sup>. Porém, o número ideal de linfonodos a ser ressecado ainda permanece controverso, variando, segundo a literatura, entre 10 e 18<sup>5,20</sup>.

Em pacientes com CCR recomenda-se atualmente que 12 seria o número mínimo ideal de linfonodos a serem ressecados. Sendo assim, ressecção que contenha número de linfonodos menor que 12 poderia ser considerada inadequada, subestadiando o paciente<sup>21</sup>.

Os valores encontrados no presente estudo (mediana de oito linfonodos isolados) são menores do que os propostos. Apenas 33% (54) dos pacientes incluídos nesta amostra tiveram 12 ou mais linfonodos ressecados. Uma provável razão para esse achado pode ser explicada pela inclusão nessa casuística de alguns casos de ressecções de tumores de reto médio e distal. Quarenta e nove por cento destes foram previamente irradiados, o que pode reduzir o número de linfonodos dissecados nas peças cirúrgicas. Outra provável razão inclui os métodos utilizados para otimizar a pesquisa de linfonodos nos espécimes, uma vez que o número de linfonodos dissecados pelo cirurgião nem sempre corresponde ao número identificado pelo patologista. A experiência e a técnica anatomopatológica empregada na recuperação dos linfonodos<sup>12</sup> são

fundamentais para análise acurada. Algumas técnicas tem sido aplicadas para facilitar a identificação de linfonodos no mesocolo, como o emprego de soluções reveladoras no preparo das peças<sup>1</sup>.

Objetivando melhor acurácia no estadiamento, o espécime cirúrgico contendo o mesocólon ou mesorreto extirpados em monobloco, deve ser cuidadosamente manuseado e acondicionado para que o patologista possa identificar o maior número possível de linfonodos<sup>14</sup>. Recentemente em nossa instituição, os espécimes extirpados são prontamente encaminhados a fresco ao setor de anatomia patológica, evitando assim manipulação inadequada e violação do espécime por pessoas não habilitadas, o que poderia dificultar estudo anatomopatológico preciso. Com isso, tem-se aumentado consideravelmente o número de linfonodos examinados de acordo com as recomendações internacionais.

Na análise realizada, o tipo de ressecção, o grau de invasão tumoral na parede intestinal e o tamanho do tumor maior ou igual a seis centímetros foram associados ao maior número de linfonodos encontrados na peça cirúrgica. Destes, somente o tipo de ressecção mostrou-se variável independente na análise multivariável. Canessa, et al.<sup>3</sup>, descreveu que o número de linfonodos varia com a localização segmentar e com o diâmetro tumoral. Também Pereira Júnior, et al.<sup>13</sup>, avaliando 185 casos CCR, observou que o número de linfonodos isolados das peças cirúrgicas e a presença de metástases nestes linfonodos esteve associada com o tamanho tumoral. Possivelmente isso se deve à quantidade de material atribuído à lesão, à extensão da operação ou por características inerentes a cada segmento intestinal.

A idade abaixo de 50 anos também se correlacionou de forma independente com a quantidade de linfonodos encontrados pelo patologista. O CCR em pacientes jovens é descrito como mais volumoso, mais avançado e com indicadores histopatológicos de maior grau de agressividade<sup>12,22,23</sup>, o que pode ter contribuído para a ressecção cirúrgica mais ampla por parte do cirurgião, e como consequência, maior número de linfonodos identificados.

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiro, trata-se de um estudo retrospectivo e casuísta relativamente pequena. Segundo, os resultados foram obtidos a partir de análise de procedimentos cirúrgicos realizados por um grande número de cirurgiões, envolvendo muitos patologistas, durante período de 10 anos, fato que pode ter influenciado nos resultados encontrados.

O cirurgião e o patologista são ambos responsáveis e devem se empenhar na maior identificação de linfonodos nas peças operatórias.

## CONCLUSÃO

A idade do paciente menor que 50 anos e o tipo de ressecção cirúrgica estão associados ao maior número de linfonodos encontrados nas peças cirúrgicas.

## REFERÊNCIAS

1. Araujo S, Cabral M, Lacerda Filho A, Horta J, Luz M, Silva R. Impacto do Uso da Solução Reveladora de Linfonodos no Estadiamento do Câncer Colorretal. *Rev Bras Coloproct.* 2009;29(3):279-86.
2. Baxter NN, Ricciardi R, Simunovic M, Urbach DR, Virnig BA. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. *Dis Colon Rectum.* 2010 Jan;53(1):65-70.
3. Canessa CE, Badia F, Fierro S, Fiol V, Hayek G. Anatomic study of the lymph nodes of the mesorectum. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:1333-6.
4. Chang GJ, Skibber JM, Feig BW, Rodriguez-Bigas M. Are we undertreating rectal cancer in the elderly? An epidemiologic study. *Ann Surg.* 2007 Aug;246(2):215-21.
5. Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg.* 2006;244:602-10.
6. Chou JF, Row D, Gonen M, Liu YH, Schrag D, Weiser MR. Clinical and pathologic factors that predict lymph node yield from surgical specimens in colorectal cancer: a population-based study. *Cancer.* 2010 Jun 1;116(11):2560-70.
7. Estimativa 2010. Incidência de câncer no Brasil. <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>> Acessado em: 28/01/2010
8. Fazio L, Cotterchio M, Manno M, McLaughlin J, Gallinger S. Association between colonic screening, subject characteristics and stage of colorectal cancer. *Am J Gastroenterology* 2005, 100: 2531-2539.
9. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long-term survival in stage IIIB and IIIC colon cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 1;24(22):3570-5.
10. Mahmut, G et al. What is the optimal number of lymph nodes to be dissected in colorectal cancer surgery?, *Tumori* 2005; 91:168-72.
11. Maurer CA. Colon cancer: resection standards. *Tech Coloproctol* 2004;8(suppl 1):s29-32.
12. Mendes MBP, Costa LDB, Tamura S. Tumores do cólon e reto: experiência de 16 anos. *Rev Bras Coloproct* 1992; 12 (4): p 132-138.
13. Pereira Jr T, Torres RAB, Nogueira AMMF. Acometimento metastático linfonodal no câncer colorretal. *Arquivos de Gastroenterologia.* 2006, 43 (2):142-149.
14. Priolli DG et al. Proporção de Linfonodos Metastáticos como Variável Independente de Prognóstico no Câncer Colorretal. *Rev bras Coloproct*, 2008;28(4): 431-442.
15. Tsikitis VL, Larson DW, Poola VP, Nelson H, Wolff BG, Pemberton JH, Cima RR. Postoperative morbidity with diversion after low anterior resection in the era of neoadjuvant therapy: a single institution experience. *J Am Coll Surg.* 2009 Jul;209(1):114-8.
16. Vather R, et al. Jan 2010 Vather R, Sammour T, Kahokehr A, Connolly AB, Hill AG. Lymph node evaluation and long-term survival in Stage II and Stage III colon cancer: a national study. *Ann Surg Oncol.* 2009 Mar;16(3):585-93. Epub 2008 Dec 31.
17. Wan J et al. Semi-quantitative detection of GADD45-gamma methylation levels in gastric, colorectal and pancreatic cancers using methylation-sensitive high-resolution melting analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* (2010). Volume 136, Number 8, 1267-1273.
18. Wang J, Hassett JM, Dayton MT, Kulaylat MN. Lymph Node Ratio: Tole in the Staging of Node-Positive Colon Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008 ;15 :1600-8.
19. Wong JH, Severino R, Honnebler MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma . *Journal of Clinical Oncology.* Sep / 1999, 17 (9): 2896-2900.
20. Wong JH, Severino R, Honnebler MB. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.*1999;17:2896-900.
21. Wong SL, Ji H, Hollenbeck BR, Morris AM, Baser O, Birkmeyer JD. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA.* 2007;298:2149-54.
22. Zilberstein B, Didio LJ. The first artificial sphincter performed experimentally in the small intestine by videolaparoscopic surgery. *ABCD arq. bras. cir. dig;* 10(3): 89-90, jul.-set. 1995.
23. Zilberstein B, Polara WM, Oksman P, Pinotti HW, Raia AA. Complicacoes imediatas da esofagectomia subtotal no cancer do esofago. *Rev Col Bras Cir;* 8(3): 119-22, 1981.