

Valor prognóstico da citologia positiva no lavado peritoneal de pacientes com câncer gástrico ressecável

Prognostic role of positive peritoneal cytology in patients with resectable gastric cancer

ALEXANDRE MENEZES BRITO¹; BRUNO JOSÉ DE QUEIROZ SARMENTO²; ELIANE DUARTE MOTA³; AILTON CABRAL FRAGA JÚNIOR³; PAULO MOACIR CAMPOLI¹; LEONARDO MEDEIROS MILHOMEM¹; ORLANDO MILHOMEM DA MOTA, TCBC-GO¹

R E S U M O

Objetivo: Avaliar o valor prognóstico do lavado peritoneal positivo em pacientes com câncer gástrico sem sinais de disseminação peritoneal ou hematogênica. **Métodos:** Foram avaliados os pacientes com adenocarcinoma gástrico tratados com operação de intenção curativa. O lavado peritoneal foi classificado como positivo ou negativo para células neoplásicas. Foram obtidos dados demográficos, *performance status*, histológicos e tipo de operação realizada. Os resultados foram estatisticamente comparados e considerados significantes para valores de $p < 0,05$. **Resultados:** Foram incluídos 72 portadores de adenocarcinoma gástrico. Durante seguimento médio de 26 meses (um a 39 meses) foram observadas 20 recidivas locais ou à distância e 21 mortes. Apenas a presença de metástases linfonodais e a necessidade de ressecção de órgãos adjacentes foram associados à redução significativa da sobrevida livre de recidiva. Houve redução significativa da sobrevida global entre os pacientes com invasão angiolinfática, metástase linfonodal, com necessidade de ressecção de múltiplos órgãos, necessidade de gastrectomia total e maior invasão da parede gástrica. A presença de células tumorais na cavidade peritoneal foi associada a pior sobrevida global, porém sem significância estatística. **Conclusão:** Não foi demonstrada associação significativa entre o lavado peritoneal positivo e a sobrevida livre de recidiva ou de sobrevida global entre pacientes com câncer gástrico ressecável.

Descritores: Gastrectomia. Neoplasias gástricas. Neoplasias peritoneais. Lavagem peritoneal. Taxa de sobrevida.

INTRODUÇÃO

Tem sido bastante estudado o valor prognóstico da presença de células tumorais livres na cavidade peritoneal em pacientes portadores de câncer gástrico¹⁻⁴. Na segunda edição da Classificação Japonesa do Carcinoma Gástrico, publicada pela Associação Japonesa de Câncer Gástrico, em 1998, a presença de células tumorais no lavado peritoneal já era classificada como estadió IV⁵. A sétima edição da Classificação de Tumores Malignos – TNM, de 2009, também passou a classificar esta condição como metástase à distância⁶. A presença de células malignas no lavado peritoneal tem sido utilizada para determinar mudanças na abordagem terapêutica. Alguns estudos sugerem que estes pacientes não se beneficiam com operações extensas⁷, ou que as gastrectomias radicais só beneficiam os pacientes sem metástases linfonodais⁸. Além disso, diversos autores propõem que os pacientes com lavado peritoneal positivo deveriam receber tratamento complementar, seja adjuvante^{8,9} ou neoadjuvante^{10,11}.

Existe apenas um estudo sobre este tema publicado no Brasil², de forma que é pouco conhecido o perfil de disseminação de células livres no peritônio nos nossos pacientes com carcinoma gástrico. Neste estudo, citologia positiva foi encontrada em 6,8% dos pacientes incluídos e, em todos eles, a invasão parietal atingia a serosa. Além disso, a presença de células malignas no lavado peritoneal esteve associada com menor sobrevida média. O adequado conhecimento do padrão da disseminação peritoneal é uma importante etapa para que novas estratégias terapêuticas, adequadas à nossa realidade, sejam delineadas.

O objetivo deste estudo foi avaliar o valor prognóstico do lavado positivo em portadores de câncer gástrico sem sinais de disseminação peritoneal ou hematogênica.

MÉTODOS

Foram avaliados pacientes portadores de adenocarcinoma gástrico submetidos ao tratamento cirú-

Estudo realizado no Departamento de Oncologia Gastrointestinal, Hospital Araújo Jorge, Goiânia, GO, Brasil.

1. Cirurgião Oncológico do Setor de Aparelho Digestivo, Hospital Araújo Jorge, Goiânia, GO; 2. Cirurgião Oncológico do Serviço de Cirurgia Geral, Hospital Regional de Taguatinga, Brasília, DF; 3. Patologista do Setor de Anatomia Patológica, Hospital Araújo Jorge, Goiânia, GO.

gico com intenção curativa no período de maio de 2007 a agosto de 2008. Foram incluídos: os que não receberam quimioterapia neoadjuvante; com tumores ressecáveis; sem sinais de disseminação peritoneal e sem metástases à distância. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética Em Pesquisa do Hospital Araújo Jorge sendo aprovado sob o número 13/2007.

Nos pacientes que preenchiam os critérios de inclusão, o fundo de saco pélvico foi lavado com 200ml de solução salina. A análise citológica foi realizada com 20ml do líquido do lavado peritoneal fixado em 5ml de álcool a 92%. Após centrifugação a 2000rpm durante cinco minutos, o sedimento foi corado pelos métodos de Hematoxilina-Eosina e Papanicolaou. A avaliação imunocitoquímica do sedimento foi realizada pelo método da estreptoavidina-biotina-imunoperoxidase e a imunodeteção feita com anticorpos específicos (Berp 4, p53, CK 20 e CK 7). A avaliação das células neoplásicas foi realizada por um patologista experiente e o resultado era conhecido uma semana após o procedimento cirúrgico.

Foram obtidos os dados demográficos, *performance status* (PS)¹², tipo histológico e operação realizada. A avaliação histológica da peça ressecada foi feita de acordo com as regras da segunda edição da Classificação Japonesa do Carcinoma Gástrico⁵ e o estadiamento foi feito de acordo com a sexta edição da Classificação dos Tumores Malignos – TNM¹³. Os pacientes com estadiamento patológico (UICC-TNM) II, III ou IV foram encaminhados para quimioterapia adjuvante. O seguimento ambulatorial foi realizado a cada três meses no primeiro ano e a cada seis, a partir do segundo ano. A pesquisa de recidiva foi feita através de história clínica, exame físico e exames complementares de acordo com a indicação clínica (radiografia do tórax, endoscopia digestiva alta, ultrassonografia e tomografia computadorizada do abdome e/ou tórax).

Variáveis contínuas foram expressas como média±DP e as categóricas como números absolutos e porcentagens. As proporções foram comparadas utilizando o teste qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. As variáveis contínuas foram analisadas com o teste *t* de Student. As sobrevidas foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier¹⁴ e comparadas pelo *log-rank test*.B

RESULTADOS

Foram incluídos 72 pacientes com diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico com idades variando de 27 a 87 anos (mediana de 61,5 anos); 46 deles eram homens (64%). A quase totalidade (97%) tinha PS d" 2. 0Todos eram portadores de tumores ressecáveis e não apresentavam sinais de metástases à distância na avaliação pré e transoperatória. A gastrectomia parcial foi executada em 42 pacientes, sendo que em dois também foi necessária a realização de colectomia segmentar. Os demais 30 pacientes foram submetidos à gastrectomia total,

e em 15 deles também foi ressecado pelo menos um órgão adjacente. Neste último grupo, o órgão mais frequentemente ressecado foi o baço (12), seguido pelo esôfago distal (4), fígado (3), cólon (2) e pâncreas (2). Em 62 pacientes foi realizada linfadenectomia D2. A linfadenectomia D1 foi realizada nos demais pacientes. O número médio de linfonodos retirados foi de 35,2 (DP=18,9). Margens cirúrgicas comprometidas ao exame microscópico foram observadas em cinco pacientes (6,9%). A quimioterapia adjuvante foi realizada em 40 (55,5%). A citologia do lavado peritoneal resultou positiva em oito pacientes (11,1%). As características clínicas e histopatológicas estão apresentadas na tabela 1 e estão igualmente distribuídas entre os dois grupos analisados. A morbidade operatória foi 12,5% e a mortalidade de 5,5%.

No seguimento pós-operatório de 26 meses (variação de 1 a 39), foram observadas 20 recidivas locais ou à distância e ocorreram 21 óbitos. A análise da sobrevida livre de recidiva para as diversas variáveis estão listadas na tabela 2. Somente foi observada associação estatisticamente significativa para as variáveis metástase nodal e ressecção de órgãos adjacentes. Não foi observada associação entre a presença de células tumorais no lavado peritoneal e a sobrevida livre de recidiva (Figura 1).

A tabela 3 mostra a associação entre a sobrevida global em três anos e as diversas variáveis listadas. Foi observada redução significativa da sobrevida global entre os pacientes que necessitaram de gastrectomia total, naqueles em que foi preciso realizar ressecção de órgãos adjacentes, e entre aqueles que tinham maior invasão na parede gástrica, metástases linfonodais ou invasão angiolinfática na peça ressecada. As curvas de Kaplan-Meier mostram associação significativa da sobrevida global com a invasão na parede gástrica (Figura 2) e a presença de metástase nodal (Figura 3). A presença de células malignas no lavado peritoneal esteve associada à redução não significativa da sobrevida global (Tabela 3 e Figura 4).

DISCUSSÃO

A adoção de novos métodos de imagem no pré-operatório tem melhorado muito o estadiamento locorregional do câncer gástrico¹⁵⁻¹⁷, no entanto, a avaliação pré-operatória da disseminação peritoneal ainda permanece ruim. Uma metanálise recente revelou sensibilidades muito baixas, inferiores a 34%, para detecção de metástases peritoneais por métodos radiológicos (ultrassom convencional, ultrassom endoscópico, tomografia computadorizada e tomografia por emissão de pósitrons)¹⁸.

O melhor método diagnóstico de disseminação peritoneal ainda é minucioso inventário da cavidade durante a laparotomia ou laparoscopia. Mesmo que não existam sinais macroscópicos de acometimento do peritônio, a presença de células malignas no lavado peritoneal tem sido reportada por vários autores, com índices que variam de

Tabela 1 - Características clínicas e patológicas dos pacientes.

Variável	Característica	Total (n=72)	Citologianegativa (n=64)	Citologiapositiva (n=8)	p
Sexo	M	46	43	3	0,21
	F	26	21	5	
Idade	Média	60,4	60,8	57,5	0,52
	DP	13,3	13,3	13,5	
PS	0-1	64	59	5	0,08
	2-3	8	5	3	
Gastrectomia	Parcial	42	36	6	0,54
	Total	30	28	2	
Ressecção de órgãos adjacentes	Não	55	48	7	0,78
	Sim	17	16	1	
Linfadenectomia	D1	10	7	3	0,15
	D2	62	57	5	
Invasão na parede gástrica	T ₁₋₂	31	26	5	0,44
	T ₃₋₄	40	37	3	
	T _x	1	1	0	
Metástase nodal	N ₀	25	22	3	0,99
	N ₊	47	42	5	
Classificação de Lauren	Intestinal	41	36	5	0,99
	Difuso	29	26	3	
	Não relatado	2	2	0	
Invasão angiolinfática	Ausente	19	16	3	0,71
	Presente	53	48	5	

DP, desvio-padrão; PS, performance status; D1, dissecação nodal da estação 1; D2, dissecação nodal das estações 1 e 2; T₁₋₂, invasão até a subserosa; T₃₋₄, invasão da serosa ou de órgãos adjacentes; T_x, invasão não avaliada; N₀, ausência de metástase nodal; N₊, presença de metástase nodal.

Tabela 2 - Associação entre a sobrevida livre de recidiva e as características cirúrgicas e patológicas.

Variável	Característica	SLR 3a (%)	HR	IC 95%	p
Gastrectomia	Parcial	52,9	1		0,15
	Total	56,1	1,98	0,78 - 5,01	
Ressecção de órgãos adjacentes	Não	58,6	1		0,02*
	Sim	43,6	3,91	1,27 - 12,07	
Linfadenectomia	D1	71,4	1		0,85
	D2	52,8	1,14	0,28 - 4,63	
Invasão na parede gástrica	T ₁₋₂	78,5	1		0,08
	T ₃₋₄	29,9	2,21	0,92 - 5,35	
Metástase nodal	N ₀	88,1	1		0,002*
	N ₊	29,9	4,06	1,67 - 9,90	
Classificação de Lauren	Intestinal	62,0	1		0,56
	Difuso	47,4	0,77	0,31 - 1,88	
Invasão angiolinfática	Ausente	54,6	1		0,06
	Presente	47,7	2,90	0,94 - 8,93	
Citologia do lavado peritoneal	Negativa	53,3	1		0,65
	Positiva	72,9	1,48	0,27 - 8,09	

SLR 3a, taxa de sobrevida livre de recidiva em três anos; HR, hazard ratio; D1, dissecação nodal da estação 1; D2, dissecação nodal das estações 1 e 2; T₁₋₂, invasão até a subserosa; T₃₋₄, invasão da serosa ou de órgãos adjacentes; N₀, ausência de metástase nodal; N₊, presença de metástase nodal. *Diferença estatisticamente significativa.

6,8 a 23%^{2-4,10,11}. O presente estudo revelou que 11,1% dos pacientes com diagnóstico pré e transoperatório de doença localizada já eram portadores de células malignas

livres no peritônio, apontando no sentido de terem doença de comportamento mais agressivo. A invasão além da camada muscular, a metástase linfonodal e a invasão

Tabela 3 - Associação entre a sobrevida global e as características cirúrgicas e patológicas.

Variável	Característica	SG 3a (%)	HR	IC 95%	p
Gastrectomia	Parcial	79,2	1		
	Total	45,7	3,04	1,23 - 7,51	0,01*
Ressecção de órgãos adjacentes	Não	77,9	1		
	Sim	35,7	4,58	1,61 -13,03	0,004*
Linfadenectomia	D1	68,6	1		
	D2	67,1	0,87	0,24 - 3,20	0,83
Invasão na parede gástrica	T ₁₋₂	79,7	1		
	T ₃₋₄	58,2	2,60	1,07 - 6,33	0,03*
Metástase nodal	N ₀	91,5	1		
	N ₊	53,6	3,50	1,43 - 8,56	0,006*
Classificação de Lauren	Intestinal	67,2	1		
	Difuso	70,6	1,06	0,42 - 2,68	0,89
Invasão angiolinfática	Ausente	75,9	1		
	Presente	38,9	5,37	1,84 -15,72	0,002*
Citologia do lavado peritoneal	Negativa	68,7	1		
	Positiva	48,6	1,88	0,41 - 8,48	0,41

SG 3a, taxa de sobrevida global em três anos; HR, hazard ratio; D1, dissecação nodal da estação 1; D2, dissecação nodal das estações 1 e 2; T₁₋₂, invasão até a subserosa; T₃₋₄, invasão da serosa ou de órgãos adjacentes; N₀, ausência de metástase nodal; N₊, presença de metástase nodal.*Diferença estatisticamente significativa.

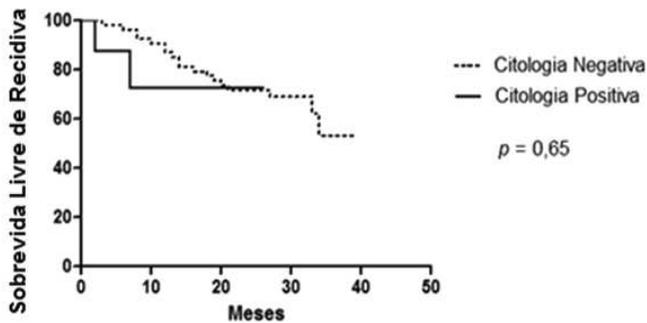


Figura 1 - Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida livre de recidiva e peritoneal de acordo com a presença de células tumorais no lavado peritoneal.

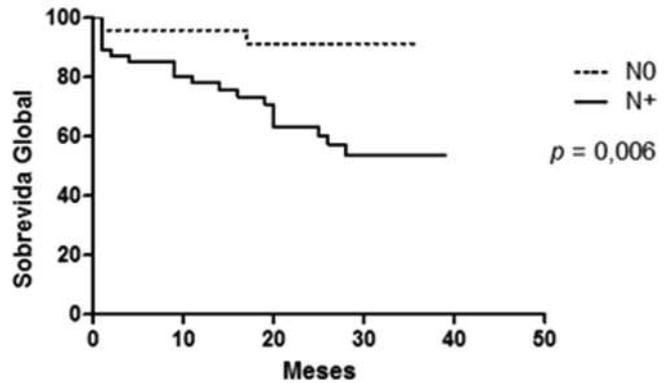


Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global de acordo com a presença de metástase nodal.

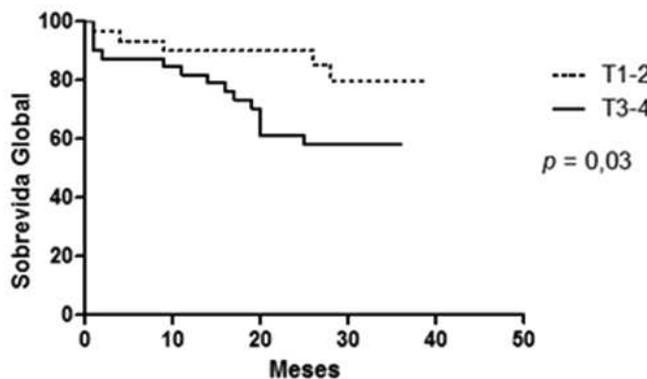


Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global de acordo com a invasão tumoral na parede gástrica.

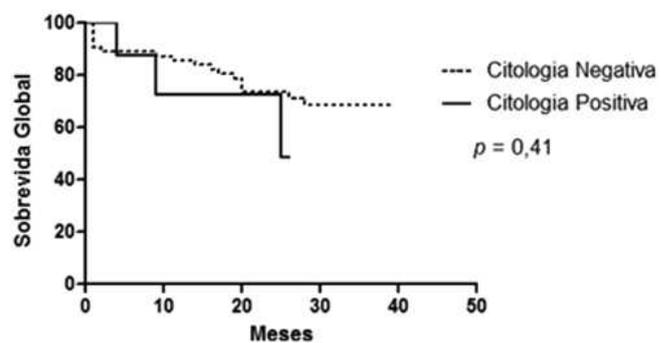


Figura 4 - Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global de acordo com a presença de células tumorais livre.

angiolímfática, têm sido relacionados à presença de células no lavado peritoneal^{3,4,19}, o que não foi observado na presente série.

Nesta série, somente a presença de metástases para linfonodos e a necessidade de ressecção de órgãos adjacentes foram relacionados à redução da sobrevida livre de recidiva. A falha em demonstrar associação desta sobrevida com invasão na parede gástrica e presença de células no lavado peritoneal, certamente se deve à amostra de pequeno tamanho, uma vez que são fatores prognósticos bem conhecidos e universalmente aceitos²⁰.

A redução da sobrevida global tem sido associada à profundidade de infiltração na parede gástrica, à presença de doença linfonodal e diversos estudos também mostraram sua associação com lavado peritoneal positivo^{2-4,19,21}. No presente estudo, significativa redução da sobrevida global em três anos foi observada nos pacientes com

maior invasão tumoral na parede gástrica, com metástases linfonodais, com a presença de invasão angiolímfática e também com a necessidade de gastrectomia total. É notável o fato de que a sobrevida global em três anos foi menor entre os pacientes que tiveram lavado peritoneal positivo, porém sem significância estatística. O baixo número deste evento na presente amostra é a causa da falha em demonstrar o valor deste importante fator prognóstico na sobrevida global.

Em conclusão, este estudo não demonstrou associação significativa entre o lavado peritoneal positivo e sobrevida global ou sobrevida livre de recidiva em pacientes com câncer gástrico ressecável. No entanto, estes resultados confirmam a invasão angiolímfática, metástase linfonodal, profundidade de invasão na parede gástrica, necessidade de gastrectomia total e ressecção de órgãos adjacentes como importantes fatores prognósticos.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the prognostic value of positive peritoneal lavage in patients with gastric cancer without signs of peritoneal or hematogenous spread. **Methods:** We evaluated patients with gastric adenocarcinoma treated with curative intent operation. The peritoneal lavage was classified as positive or negative for neoplastic cells. We obtained demographics, performance status, histology and type of surgery. The results were statistically compared and were considered significant for values of $p < 0.05$. **Results:** We included 72 patients with gastric adenocarcinoma. During a mean follow up of 26 months (one to 39 months) we observed 20 local or distant recurrences and 21 deaths. Only the presence of lymph node metastases and the need for resection of adjacent organs were associated with a significant reduction in relapse-free survival. There was a significant reduction in overall survival in patients with angio-lymphatic invasion, lymph node metastasis, requiring resection of multiple organs, need for total gastrectomy and greater invasion of the gastric wall. The presence of tumor cells in the peritoneal cavity was associated with worse overall survival, but without statistical significance. **Conclusion:** There was no statistically significant associations between positive peritoneal cytology and recurrence-free survival or overall survival among patients with resectable gastric cancer.

Key words: Gastrectomy. Gastric neoplasms. Peritoneal malignancies. Peritoneal lavage. Survival rate.

REFERÊNCIAS

1. Boku T, Nakane Y, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, et al. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg*. 1990;77(4):436-9.
2. Ribeiro U Jr, Safatle-Ribeiro AV, Zilberstein B, Mucerino D, Yagi OK, Bresciani CC, et al. Does the intraoperative peritoneal lavage cytology add prognostic information in patients with potentially curative gastric resection? *J Gastrointest Surg*. 2006;10(2):170-6, discussion 176-7.
3. Rosenberg R, Nekarda H, Bauer P, Schenck U, Hoefler H, Siewert JR. Free peritoneal tumour cells are an independent prognostic factor in curatively resected stage IB gastric carcinoma. *Br J Surg*. 2006;93(3):325-31.
4. Euanorasetr C, Lertsithichai P. Prognostic significance of peritoneal washing cytology in Thai patients with gastric adenocarcinoma undergoing curative D2 gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2007;10(1):18-23.
5. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition -. *Gastric Cancer*. 1998;1(1):10-24.
6. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours. 7th ed. Chichester, UK: Wiley; 2009.
7. Nakagohri T, Yoneyama Y, Kinoshita T, Konishi M, Inoue K, Takahashi S. Prognostic significance of peritoneal washing cytology in patients with potentially resectable gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(86-87):1913-5.
8. Saito H, Kihara K, Kuroda H, Matsunaga T, Tatebe S, Ikeguchi M. Surgical outcomes for gastric cancer patients with intraperitoneal free cancer cell, but no macroscopic peritoneal metastasis. *J Surg Oncol*. 2011;104(5):534-7.
9. Ako E, Ohira M, Yamashita Y, Kubo N, Mugeruma K, Yashiro M, et al. Efficacy of S-1 for gastric cancer patients with positive peritoneal lavage cytology. *Hepatogastroenterology*. 2008;55(86-87):1939-42.
10. Badgwell B, Cormier JN, Krishnan S, Yao J, Staerckel GA, Lupo PJ, et al. Does neoadjuvant treatment for gastric cancer patients with positive peritoneal cytology at staging laparoscopy improve survival? *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2684-91.
11. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3173-80.

12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
 13. International Union Against Cancer (UICC). *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. New York, USA: Wiley; 2002.
 14. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457-81.
 15. Hwang SW, Lee DH, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(3):512-8.
 16. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2107-16.
 17. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009;12(1):6-22.
 18. Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:19.
 19. de Manzoni G, Verlati G, Di Leo A, Tomezzoli A, Pedrazzani C, Pasini F, et al. Peritoneal cytology does not increase the prognostic information provided by TNM in gastric cancer. *World J Surg*. 2006;30(4):579-84.
 20. Chuwa EW, Khin LW, Chan WH, Ong HS, Wong WK. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in gastric cancer in Singapore. *Gastric Cancer*. 2005;8(4):228-37.
 21. Yamamoto M, Matsuyama A, Kameyama T, Okamoto M, Okazaki J, Utsunomiya T, et al. Prognostic re-evaluation of peritoneal lavage cytology in Japanese patients with gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2009;56(89):261-5.
- Recebido em 10/06/2012
Aceito para publicação em 10/08/2012
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhuma
- Como citar este artigo:**
Brito AM, Sarmiento BJQ, Mota ED, Fraga Júnior AC, Campoli PM, Milhomem LM, Mota OM. Valor prognóstico da citologia positiva no lavado peritoneal de pacientes com câncer gástrico ressecável. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2013;40(2). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>
- Endereço para correspondência:**
Alexandre Menezes Brito
E-mail: alexandre.cir@gmail.com