

O índice de linfonodos comprometidos como um preditor para a ocorrência de recidivas tumorais no câncer de cólon estágio III

Lymph node ratio predicts tumor recurrence in stage III colon cancer

TIAGO L. DEDAVID E SILVA¹; DANIEL C. DAMIN²

R E S U M O

Objetivo: avaliar o índice de linfonodos comprometidos na ocorrência de recidivas tumorais em pacientes com câncer de cólon estágio III. **Métodos:** foram avaliados de maneira retrospectiva todos os pacientes com câncer de cólon estágio III submetidos à ressecção curativa do tumor primário entre janeiro de 2005 e dezembro de 2010. Os desfechos de interesse foram a ocorrência de recidivas tumorais e morte. O impacto do índice de linfonodos comprometidos e das demais variáveis clínico-patológicas na sobrevida livre de doença foi avaliado através de análise uni e multivariável. De modo a identificar-se o ponto de corte de maior acurácia para utilização do índice de linfonodos comprometidos como um preditor de recidivas tumorais realizou-se a análise da curva característica de operação do receptor. A sobrevida livre de doença foi avaliada através de curvas de *Kaplan-Meier*. **Resultados:** setenta pacientes foram incluídos no estudo (50% masculinos). A média de idade foi 64 anos. A análise univariável identificou quatro fatores determinantes para a ocorrência de recidivas tumorais: antígeno carcinoembrionário, estadiamento N, número de linfonodos positivos e índice de linfonodos comprometidos. O índice de linfonodos comprometidos foi o que demonstrou a maior magnitude de associação. A análise da curva característica de operação do receptor identificou 0,15 como o ponto de corte ideal. Pacientes com um índice de linfonodos comprometidos <0,15 apresentavam uma sobrevida livre de doença de 90% em três anos (versus 64%, P=0,011). **Conclusão:** o índice de linfonodos comprometidos é um forte preditor para recidivas tumorais no câncer de cólon estágio III.

Descritores: Linfonodos. Neoplasias do colo. Metástase linfática. Estadiamento de neoplasias. Sobrevida.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tumor mais frequentemente diagnosticado no Brasil, com uma incidência estimada em 2800 casos novos no ano de 2010¹. No mundo, acredita-se que mais de 1.200.000 novos casos foram diagnosticados e 608.700 mortes ocorreram no ano de 2008². A ressecção em bloco do tumor primário e de seus linfonodos regionais é a base do tratamento para pacientes com doença potencialmente curável^{3,4}.

O prognóstico do CCR está claramente relacionado ao grau de penetração do tumor na parede intestinal e à presença ou ausência de metástases nos linfonodos. Estes dois fatores formam a base de todos os sistemas de estadiamento desenvolvidos para esta doença⁵. Nos cerca de 80 anos desde que Dukes publicou sua classificação pioneira⁶, todas as tentativas visando a melhorar sua proposta inicial, em grande parte, procuraram refinar estas duas informações, criando subgrupos. Entre os sistemas de estadiamento atuais, a Classificação TNM dos Tumores Malignos, elaborado pela AJCC (American Joint Committee)

pela UICC (International Union Against Cancer), é o mais amplamente utilizado⁷.

Na classificação TNM, pacientes com CCR que apresentam metástases nos linfonodos são classificados no estágio III. Trata-se de um grupo bastante heterogêneo⁸. É de longa data o conhecimento que não apenas a simples presença de metástases linfáticas determina significado prognóstico, mas também o número de linfonodos positivos⁹, fato corroborado por estudos atuais^{10,11}. Mais recentemente, o número total de linfonodos ressecados também tem se mostrado como um fator prognóstico independente¹². Procurando unificar estas duas informações, de modo a obter um fator prognóstico único de maior acurácia, surgiu o conceito do índice de linfonodos comprometidos (ILC), determinado pela razão entre número de linfonodos metastáticos e o número total de linfonodos dissecados¹³.

Diversos estudos avaliaram o ILC no CCR, porém poucos se detiveram em estudar o ponto de corte de maior acurácia para a determinação prognóstica. Quando o fizeram, estes estudos basearam-se apenas nos conceitos de sobrevida específica por câncer e sobrevida global.

Trabalho realizado no Serviço de Coloproctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA); Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.

1. Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Cirúrgicas da UFRGS; 2. Professor Chefe do Serviço de Coloproctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Departamento de Cirurgia da UFRGS.

Nenhum, especificamente, procurou avaliar o ILC na ocorrência de recidivas tumorais, o que é vital, considerando que os tratamentos para pacientes com doença em estágio III têm intenção curativa. O objetivo do presente estudo é avaliar o ILC na sobrevida livre de doença em pacientes com câncer de cólon.

MÉTODOS

Pacientes

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma colorretal primário submetidos à operação com intenção curativa pelo Serviço de Coloproctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) entre janeiro de 2005 e dezembro de 2010 que se encontravam com doença no estágio III, de acordo com a sétima edição da classificação TNM da AJCC/UICC, e cuja margem inferior do tumor localizava-se acima da reflexão peritoneal. Esses pacientes apresentavam: 1) ressecções R1 ou R2 (doença residual micro ou macroscópica), 2) tumores colorretais sincrônicos em diferentes segmentos intestinais determinando a necessidade de colectomia total/subtotal, 3) polipose adenomatosa familiar, 4) doença inflamatória intestinal, e 5) outros tumores malignos primários.

As operações foram realizadas, predominantemente, através da técnica aberta, seguindo princípios oncológicos. Todos os pacientes passaram por avaliação para tratamento quimioterápico adjuvante conforme rotina assistencial. Diferentes esquemas quimioterápicos eram possíveis.

Seguimento

Todos os pacientes foram acompanhados a cada três meses nos primeiros dois anos, a cada seis meses nos três anos subsequentes; uma vez por ano, a partir de então. Consultas extras eram possíveis sempre que necessário. Exames laboratoriais, incluindo a dosagem do antígeno carcinoembrionário (CEA), radiogramas de tórax e ecografias abdominais para avaliação hepática faziam parte do seguimento. A maioria dos pacientes realizou colonoscopia e tomografia de abdômen total um ano após a operação. Exames de imagem adicionais eram realizados sempre que havia suspeita de recidivas.

Patologia

As peças cirúrgicas foram fixadas em formalina a 10%. Para a detecção dos linfonodos, foi utilizado o método tradicional de inspeção e palpação. Nos casos em que se identificaram menos de 12 linfonodos, realizou-se a dissolução de gordura com o uso de solução de Carnoy. Os tecidos foram inclusos em blocos de parafina, e a análise histológica baseou-se na coloração de hematoxilina-eosina. Depósitos metastáticos foram classificados como linfonodos se estas estruturas se apresentavam de maneira regular, mas sem tecido linfático remanescente.

Dados de interesse

Os seguintes dados demográficos e clínico-patológicos foram obtidos a partir da revisão dos prontuários: idade, sexo, localização do tumor primário (cólon direito ou esquerdo, utilizando-se o cólon transversal médio para divisão), dosagem pré-operatória do CEA, índice de massa corporal (IMC), tipo de operação realizada (colectomia direita, esquerda, sigmoidectomia, retossigmoidectomia), estadiamento TNM, grau de diferenciação histológica (bem, moderadamente ou pouco), presença de invasão linfática ou venosa, número total de linfonodos ressecados, número de linfonodos metastáticos, índice de linfonodos comprometidos, realização de tratamento quimioterápico adjuvante, regime e número de ciclos, tempo de seguimento.

Os desfechos de interesse primários foram recidiva tumoral e morte. Recidiva tumoral foi definida como evidência inequívoca de doença através de métodos de imagem ou exame anátomopatológico. Para fins de cálculo da sobrevida livre de doença, foi utilizada a data do exame que identificou a presença de recidiva. Óbito cirúrgico foi definido como aquele ocorrendo até 30 dias após a operação, estando o paciente internado ou não, ou aquele ocorrido após 30 dias, mas ainda na mesma internação em que foi realizada a operação.

Análise estatística

O teste qui-quadrado foi utilizado para comparar grupos com relação às variáveis categóricas. Para variáveis quantitativas, utilizaram-se os testes t de *Student* e U de *Mann-Whitney*, conforme a necessidade. O modelo de regressão de azares proporcionais de *Cox* foi utilizado para identificar variáveis que poderiam, de maneira independente, influenciar nos desfechos de interesse. Apenas aquelas covariáveis que apresentavam $P < 0,20$ na análise univariada entraram na análise multivariada. Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de doença foram estimadas pelo método de *Kaplan-Meier* e comparadas utilizando-se o teste de *Mantel-Cox*. Para identificar o melhor ponto de corte do índice de linfonodos comprometidos que se correlacionava com ocorrência de recidivas tumorais, confeccionou-se a curva característica de operação do receptor (curva ROC). As diferenças encontradas foram consideradas significativas quando a possibilidade de erro alfa era inferior a 5% ($P < 0,05$).

RESULTADOS

População estudada

Durante os seis anos do estudo, 236 pacientes foram submetidos à ressecções de tumores colorretais intraperitoneais com intenção curativa. Destes, 70 apresentavam-se no estágio III e de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. O tempo médio de seguimento foi 31,89 meses (mediana 33, mínimo um, máximo 72). A mortalidade cirúrgica foi 2,9%. Recidivas

tumorais foram identificadas em 13 pacientes. Apenas um paciente apresentou recidiva após 36 meses de seguimento; em 85% dos casos, as recidivas ocorreram nos primeiros dois anos após a operação. Foram registrados sete óbitos no estudo, incluindo os óbitos cirúrgicos.

Segundo a sétima edição da Classificação TNM dos Tumores Malignos, cinco pacientes encontravam-se no estágio IIIA, 57 no IIIB, e oito no IIIC. Em noventa por cento dos casos, foi possível identificar pelo menos 12 linfonodos no exame anátomo-patológico (mediana 18,5, mínimo cinco, máximo 51).

Análise dos fatores relacionados à recidiva tumoral

A análise univariada identificou quatro fatores determinantes na ocorrência de recidivas tumorais: CEA,

estadiamento N, número de linfonodos positivos e índice de linfonodos comprometidos. Destes, o índice de linfonodos comprometidos foi o que apresentou maior magnitude de associação. Estes dados, em conjunto com as características demográficas e clínico-patológicas dos pacientes, encontram-se descritos na tabela 1.

Dois modelos de análise multivariada foram desenvolvidos. O primeiro considerou todos os fatores que apresentaram $P < 0,20$ na análise univariada. Nenhum dos fatores estudados mostrou-se independente para a ocorrência de recidivas tumorais, mas observou-se uma tendência à manutenção da forte magnitude de impacto do índice de linfonodos comprometidos (Tabela 2). Considerando-se a grande interdependência entre o estadiamento N, o número de linfonodos positivos e o índice de linfonodos comprometidos, um segundo modelo analisou apenas CEA

Tabela 1 - Características demográficas, clínico-patológicas e análise univariável para recidiva tumoral.

	Todos os pacientes (N = 70)*		RR	Análise univariável		P
	N	(%)		IC 95%		
Idade†	64	(38,9 - 82,6)	0,998	(0,948 - 1,051)	0,942	
Sexo, Masculino/Feminino	35/35	(50 / 50)	0,978	(0,328 - 2,914)	0,968	
IMC‡	23,7	(6,1)	0,980	(0,789 - 1,093)	0,717	
CEA§	3,10	(1,86 - 8,43)	1,026	(1,003 - 1,049)	0,024	
Local do tumor						
Cólon direito	25	(36)				
Cólon esquerdo	45	(64)	1,236	(0,414 - 3,690)	0,704	
Estádio T						
T1/T2	8	(11)				
T3/T4	62	(89)	0,730	(0,161 - 3,304)	0,683	
Estádio N						
N1	49	(70)				
N2	21	(30)	3,981	(1,323 - 11,981)	0,014	
Diferenciação						
Bem/Moderadamente	61	(87)				
Pouco	9	(13)	1,242	(0,275 - 5,618)	0,778	
Linfonodos positivos	2	(1 - 4)	1,172	(1,033 - 1,330)	0,014	
Linfonodos totais	18,5	(14 - 26)	0,999	(0,942 - 1,059)	0,966	
ILC¶	0,156		89,644	(2,425 - 3313,874)	0,015	
Quimioterapia	59	(86)	0,569	(0,125 - 2,580)	0,465	

* Todas as variáveis expressas através do número de pacientes (percentual), exceto quando disposto em contrário.

RR = razão de risco. IC = intervalo de confiança. † Idade, média (mínimo - máximo), expressa em anos. ‡ IMC = índice de massa corpórea, média (desvio padrão), kg/m². § CEA = antígeno cárcino-embriônico, mediana (intervalo interquartis), ng/mL. || Número do linfonodos, mediana (intervalo interquartis). ¶ ILC = índice de linfonodos comprometidos, média.

Tabela 2 - Análise multivariada para recidiva tumoral*.

Covariável	RR	IC 95%	P
CEA	1,019	(0,994 - 1,045)	0,135
Estádio N	2,157	(0,358 - 12,995)	0,401
Linfonodos positivos	0,965	(0,721 - 1,291)	0,808
ILC	20,828	(0,018 - 23575,358)	0,397

* Somente covariáveis que atingiram $P < 0,20$ na análise univariável foram incluídas na análise multivariável.

RR = razão de risco. IC = intervalo de confiança. CEA = antígeno cárcino-embriônico. ILC = índice de linfonodos comprometidos.

e índice de linfonodos comprometidos, identificando este último como o único fator independente para recidiva tumoral ($P=0,029$, razão de risco 74,887, intervalo de confiança 95% 1,550—3617,011).

A análise da curva ROC, identificou que o valor do índice de linfonodos comprometidos de maior acurácia para determinar a ocorrência de recidiva tumoral seria 0,1491 (de maneira mnemônica substituído por 0,15).

Análise de grupos

De posse dos dados da curva ROC, reagrupamos os pacientes quanto ao índice de linfonodos comprometidos. Havia 38 pacientes com um índice de linfonodos comprometidos $<0,15$ e 32 com um índice $\geq 0,15$. As características de ambos os grupos estão resumidas na tabela 3.

Pacientes com um índice de linfonodos comprometidos $<0,15$ apresentaram uma maior sobrevida livre de doença, estimada em 90% aos 36 meses (versus 64%) (Figura 1). Este benefício foi observado mesmo quando se consideraram apenas aqueles do estágio IIIB (Figura 2). Um índice de linfonodos comprometidos $<0,15$ também mostrou impacto na sobrevida global (Figura 3).

DISCUSSÃO

Um sistema de estadiamento tem, entre os seus objetivos, ajudar o médico na escolha de tratamentos; fornecer alguma informação prognóstica; auxiliar na avaliação dos resultados dos tratamentos; facilitar a troca de informações entre diferentes centros e contribuir para a continuidade da pesquisa do câncer⁷. Desde a sexta edição da Classificação TNM dos Tumores Malignos, a AJCC e a UICC vêm buscando maneiras de tornar o grupo de pacientes com adenocarcinoma colorretal no estágio III menos heterogêneo. Exemplo disto é a subdivisão dos pacientes nos estádios IIIA, IIIB e IIIC. Ainda assim, a grande maioria dos pacientes acabava enquadrado no subgrupo IIIB, e, desta forma, não se equacionou esta importante questão^{8,14,15}. A sétima edição desta classificação, além de ter adicionado complexidade ao sistema ao criar subdivisões dos estádios linfonodais N1 e N2 em A e B, redefiniu as subdivisões do estágio III e deixou o subgrupo IIIB ainda mais heterogêneo^{16,17}.

O ILC tem sido proposto como um fator prognóstico mais fidedigno que o número de linfonodos metastáticos¹³. Nosso estudo demonstrou claramente a grande magnitude de impacto do ILC na incidência de re-

Tabela 3 - Comparação entre grupos de acordo com o ILC*.

	ILC < 0,15		ILC > 0,15		P¶
	N	(%)	N	(%)	
Pacientes	38	(52)	32	(48)	
Idade†	65,1	(10,33)	62,8	(10,63)	0,376**
Sexo, Masculino/Feminino	16/22	(42 / 58)	19/13	(59 / 41)	0,150
IMC‡	22,6	(3,9)	25,9	(6,6)	0,025**
CEA§	3,20	(2,25 -10,50)	2,60	(1,69 - 8,20)	0,313††
Local do tumor					
Cólon direito	13	(34)	12	(38)	
Cólon esquerdo	25	(66)	20	(62)	0,775
Estádio T					
T1/T2	2	(5)	6	(19)	
T3/T4	36	(95)	26	(81)	0,130
Estádio N					
N1	36	(95)	13	(41)	
N2	2	(5)	19	(59)	0,000
Diferenciação					
Bem/Moderadamente	34	(89)	27	(84)	
Pouco	4	(11)	5	(16)	0,722
Linfonodos positivos	1	(1 - 2)	4	(3 - 6)	0,007††
Linfonodos totais	21	(16 - 27,25)	15	(13 - 23,75)	0,000††
> 12 linfonodos	36	(95)	27	(84)	0,234
Quimioterapia	33	(89)	26	(81)	0,469

* Todas as variáveis expressas através do número de pacientes (percentual), exceto quando disposto em contrário.

ILC = índice de linfonodos comprometidos. † Idade, média (desvio padrão), em anos. ‡ IMC = índice de massa corpórea, média (desvio padrão), kg/m². § CEA = antígeno carcino-embriônico, mediana (intervalo interquartis), ng/mL. || Número do linfonodos, mediana (intervalo interquartis).

¶ Teste chi-quadrado, exceto quando disposto em contrário. ** Teste t de Student. †† Teste U de Mann-Whitney, duas caudas.

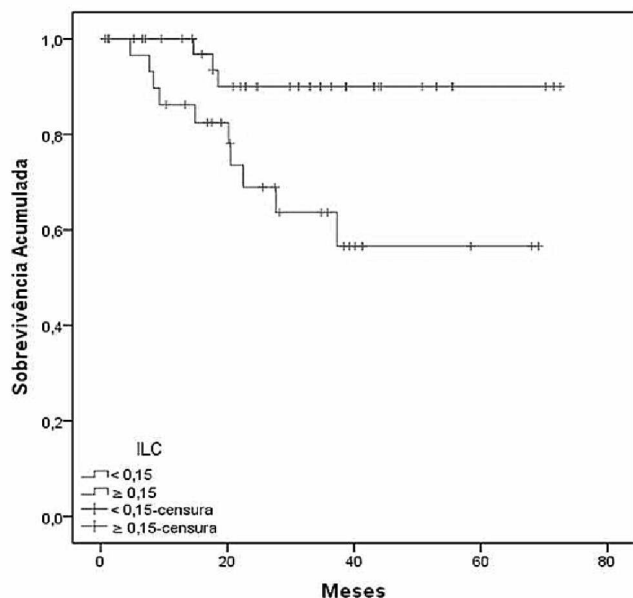


Figura 1 - Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença em pacientes com ILC < 0,15 (linha superior) e > 0,15 (linha inferior). $P=0,011$ pelo teste de Mantel-Cox.

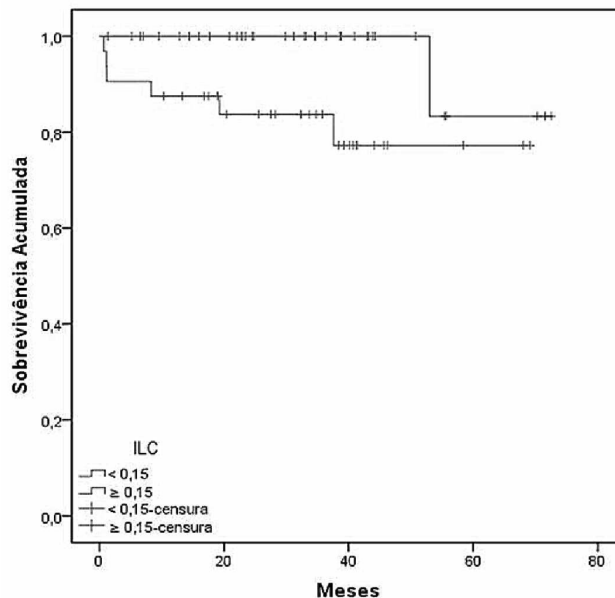


Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes com ILC < 0,15 (linha superior) e > 0,15 (linha inferior). $P=0,024$ pelo teste de Mantel-Cox.

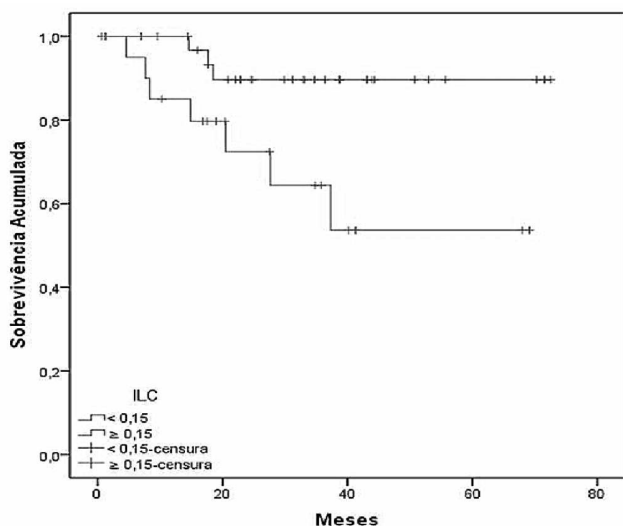


Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença no subgrupo de pacientes estágio IIIB com ILC < 0,15 (linha superior) e > 0,15 (linha inferior). $P=0,016$ pelo teste de Mantel-Cox.

cidivas tumorais. Para que esta informação possa fazer parte de um sistema de estadiamento, contudo, é necessário que seja simplificada através de um ponto de corte e não como uma variável contínua. Diferentes abordagens têm sido adotadas para este fim; muitas baseadas em divisões por quartis. Em nossa opinião, a melhor maneira de estabelecer-se um ponto de corte é através da elaboração de uma curva ROC.

Dois trabalhos prévios avaliaram esta metodologia no câncer de cólon utilizando diferentes des-

fechos. Galizia *et al.* estudaram o impacto do ILC na sobrevida específica por câncer, encontrando um ponto de corte 0,18¹⁸. Greenberg *et al.* aplicaram a curva ROC para sobrevida global, identificando 0,13 como o melhor ponto de corte¹⁹. Nosso estudo foi o primeiro a utilizar o mesmo método na sobrevida livre de doença, determinando o valor de 0,15. O fato de três estudos independentes, cada qual baseado em um desfecho diferente, encontrarem pontos de corte similares para o ILC corrobora que esta possa ser uma importante ferramenta a ser incorporada nas futuras edições da classificação TNM.

Apesar de, frequentemente, serem analisados em conjunto, alguns estudos sugerem que existem diferenças no padrão de disseminação linfática entre os tumores de cólon e reto. Wang *et al.*, ao compararem pacientes com adenocarcinoma de cólon e reto, observaram que as peças cirúrgicas de reto tendiam a apresentar um menor número de linfonodos ressecados; em contrapartida, apresentavam um maior número de linfonodos metastáticos, mesmo após ponderar-se o estágio T, o que resultou em índices de linfonodos comprometidos maiores²⁰. Portanto, os valores encontrados para os pontos de corte do ILC que definem grupos prognósticos no câncer de cólon podem não ser os mesmos para o câncer de reto. Em realidade, os estudos que se detiveram nesta questão no câncer de reto encontraram resultados heterogêneos, variando de 0,21 a 0,60^{21,22}.

Boa parte desta variabilidade pode ser explicada pelo uso de radioterapia pré-operatória. Parece claro que a interpretação do *status* linfonodal em pacientes previamente submetidos à radioterapia merece uma análise em separado; é possível que, em um futuro próximo, os

estadiamentos do câncer de cólon e reto tornem-se independentes, a exemplo do que aconteceu recentemente com o câncer de apêndice cecal.

Em nosso estudo, optamos por incluir apenas pacientes com tumores colorretais intraperitoneais. Ainda que tenham sido incluídos alguns pacientes com tumores de transição reto sigmoides; portanto, com tumores cuja margem inferior possa estar localizada no reto superior, esta escolha está de acordo com os critérios de inclusão dos grandes ensaios clínicos para o tratamento adjuvante do câncer de cólon^{23,24}; assim, esta amostra reflete a abordagem clínica habitual.

Ao estratificarmos os pacientes quanto ao índice de linfonodos comprometidos, observamos que os pacientes com ILCe "0,15 apresentavam um maior número de linfonodos positivos e um menor número de linfonodos totais recuperados. Esta tendência também foi apontada por diferentes autores^{25,26}. Tal observação vai de encontro aos estudos que analisaram o impacto do número total de linfonodos ressecados no prognóstico do câncer de cólon, os quais sugerem que fatores outros que não a acurácia do estadiamento contribuíam para a melhora na sobrevida observada com o aumento no número de linfonodos avaliados^{12,27}.

A explicação para as tendências apontadas acima pode vir do sistema imune. É bastante plausível que o número de linfonodos presentes em determinado paciente reflita, pelo menos em parte, a interação existente entre tumor e hospedeiro²⁸. Galon *et al.* demonstraram que o tipo, densidade e localização das células imunes no CCR formava padrões de resposta imune que poderiam prever a sobrevida de alguns pacientes de maneira mais acurada que os métodos de estadiamento histopatológicos convencionais²⁹. George *et al.*, em um estudo avaliando a relação entre o número de linfonodos dissecados e a sobrevida em pacientes com câncer de cólon, observaram que pacientes com infiltrado linfocitário proeminente no tumor primário apresentavam um benefício na sobrevida; estes pacientes também tendiam a possuir contagens de linfonodos maiores³⁰. Portanto, o aparente sucesso do ILC em melhor estimar prognósticos, quando comparado com simples número de linfonodos metastáticos, pode residir no fato de ele adicionar uma nova dimensão ao estadiamento, trazendo

informação não apenas quanto à agressividade do tumor, mas também sobre a resposta imune do paciente.

Um ponto que continua em debate é o número mínimo de linfonodos ressecados para que o ILC possa ser considerado um fator prognóstico fidedigno. O Colégio Americano de Cirurgiões, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica e o *National Quality Forum* definiram como um parâmetro de qualidade hospitalar a ressecção e o exame anatomopatológico de pelo menos 12 linfonodos no câncer de cólon³¹⁻³³. Esta recomendação também está presente na classificação TNM⁷. Quatro estudos avaliaram a influência do número de linfonodos ressecados sobre ILC no câncer de cólon, com resultados divergentes. O maior desses estudos, publicado por Wang *et al.*, demonstrou que o ILC se mantinha um fator prognóstico independente mesmo em pacientes com menos de dez linfonodos examinados³⁴, fato também observado Vaccaro *et al.*³⁵. Para Berger *et al.*, o ILC perdia sua capacidade discriminatória em pacientes com menos de dez linfonodos ressecados, porém os autores incluíram, em sua análise estatística, pacientes com câncer de cólon estágio II³⁶. No estudo de Park *et al.*, o ILC não apresentava importância prognóstica em pacientes nos quais menos de 12 linfonodos foram avaliados; porém, a interpretação deste estudo é prejudicada pelo fato de que, neste estudo, a escolha dos pontos de corte para a análise do ILC foi baseada em dados para prévios para câncer de estômago³⁷.

Em nosso estudo, apenas 10% dos pacientes apresentavam menos de 12 linfonodos ressecados. O tamanho limitado de nossa amostra impede uma análise deste subgrupo de pacientes. Em realidade, as maiores limitações de nosso estudo residem no tamanho de nossa amostra e na sua natureza retrospectiva. O pequeno número de mortes observadas durante o seguimento também impediu que realizássemos uma análise pormenorizada da influência do ILC na sobrevida específica por câncer ou na sobrevida global.

O índice de linfonodos comprometidos é um forte preditor para a ocorrência de recidivas tumorais no câncer de cólon. As futuras edições da Classificação TNM das Neoplasias Malignas deveriam considerar a inclusão deste fator na estratificação dos pacientes com doença em estágio III.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the lymph node ratio as a predictor for tumor recurrence in stage III colon cancer patients. **Methods:** Patients with stage III colon cancer who underwent curative resection between January 2005 and December 2010 were retrospectively reviewed. The main outcomes were tumor recurrence and death. The impact of lymph node ratio and other clinicopathological factors on disease-free survival were evaluated by uni- and multivariate analysis. Receiver operator characteristic (ROC) analysis was conducted in order to identify the best cutoff value for lymph node ratio to predict tumor recurrence. Disease-free survival was estimated by the Kaplan-Meier method. **Results:** Seventy patients were included in the study (50% male). The mean age was 64 years. Univariate analysis identified four factors for tumor recurrence: carcinoembryonic antigen, N stage, number of positive lymph nodes and lymph node ratio. Lymph node ratio was the one with the greatest magnitude of association. Receiver operator characteristic analyzes identified 0.15 as the best cutoff value. Patients with a lymph node ratio < 0.15 had a disease-free survival of 90% in 3 years (versus 64%, $p = 0.011$). **Conclusion:** Lymph node ratio is a strong predictor for tumor recurrence in stage III colon cancer.

Key words: Lymph nodes. Colonic neoplasms. Lymphatic metastasis. Neoplasm staging. Survival.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2009. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2009/lancamento_estimativa_2010
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):134.
3. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB 3rd, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(8):778-831.
4. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB 3rd, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009;7(8):838-81.
5. Puppa G, Sonzogni A, Colombari R, Pelosi G. TNM staging system of colorectal carcinoma: a critical appraisal of challenging issues. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(6):837-52.
6. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol.* 1932;35(3):323-32.
7. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, editors. TNM classification of malignant tumors. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009.
8. Merkel S, Mansmann U, Papadopoulos T, Wittekind C, Hohenberger W, Hermanek P. The prognostic inhomogeneity of colorectal carcinomas stage III: a proposal for subdivision of stage III. *Cancer.* 2001;92(11):2754-9.
9. Akagi Y, Fukushima T, Mizobe T, Shiratsuchi I, Ryu Y, Yoshida T, et al. Challenges in staging systems for colorectal cancer: clinical significance of metastatic lymph node number in colorectal cancer and mesorectal extension in rectal cancer. *Digestion.* 2010;82(3):192-7.
10. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):264-71.
11. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart A. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):256-63.
12. 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(6):433-41.
13. Ceelen W, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Prognostic value of the lymph node ratio in stage III colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(11):2847-55.
14. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg.* 2002;236(4):416-21; discussion 421.
15. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. New tumor-node-metastasis staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer: an analysis. *J Clin Oncol.* 2004;22(10):1778-84.
16. Nitsche U, Maak M, Schuster T, Künzli B, Langer R, Slotta-Huspenina J, et al. Prediction of prognosis is not improved by the seventh and latest edition of the TNM classification for colorectal cancer in a single-center collective. *Ann Surg.* 2011;254(5):793-800; discussion 800-1.
17. Tong LL, Gao P, Wang ZN, Song YX, Xu YY, Sun Z, et al. Is the seventh edition of the UICC/AJCC TNM staging system reasonable for patients with tumor deposits in colorectal cancer? *Ann Surg.* 2012;255(2):208-13.
18. Galizia G, Orditura M, Ferraraccio F, Castellano P, Pinto M, Zamboli A, et al. The lymph node ratio is a powerful prognostic factor of node-positive colon cancers undergoing potentially curative surgery. *World J Surg.* 2009;33(12):2704-13.
19. Greenberg R, Itah R, Ghinea R, Sacham-Shmueli E, Inbar R, Avital S. Metastatic lymph node ratio (LNR) as a prognostic variable in colorectal cancer patients undergoing laparoscopic resection. *Tech Coloproctol.* 2011;15(3):273-79.
20. Wang H. Patterns of lymph node metastasis are different in colon and rectal carcinomas. *World J Gastroenterol.* 2010;16(42):5375.
21. Shin JY, Hong KH. Prognostic significance of lymph node ratio in stage III rectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol.* 2011;27(5):252-9.
22. Dekker JW, Peeters KC, Putter H, Vahrmeijer AL, van de Velde CJ. Metastatic lymph node ratio in stage III rectal cancer; prognostic significance in addition to the 7th edition of the TNM classification. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(12):1180-6.
23. Prandi M, Lionetto R, Bini A, Franciono G, Accarpio G, Anfossi A, et al. Prognostic evaluation of stage B colon cancer patients is improved by an adequate lymphadenectomy: results of a secondary analysis of a large scale adjuvant trial. *Ann Surg.* 2002;235(4):458-63.
24. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol.* 2003;21(15):2912-9.
25. Kim YS, Kim JH, Yoon SM, Choi EK, Ahn SD, Lee SW, et al. Lymph node ratio as a prognostic factor in patients with stage III rectal cancer treated with total mesorectal excision followed by chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(3):796-802.
26. Kobayashi H, Enomoto M, Higuchi T, Uetake H, Iida S, Ishikawa T, et al. Clinical significance of lymph node ratio and location of nodal involvement in patients with right colon cancer. *Dig Surg.* 2011;28(3):190-7.
27. Storli K, Søndena K, Furnes B, Leh S, Nesvik I, Bru T, et al. Improved lymph node harvest from resected colon cancer specimens did not cause upstaging from TNM stage II to III. *World J Surg.* 2011;35(12):2796-803.
28. Baxter NN. Is lymph node count an ideal quality indicator for cancer care? *J Surg Oncol.* 2009;99(4):265-8.
29. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagés C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science.* 2006;313:1960-4.
30. George S, Primrose J, Talbot R, Smith J, Mullee M, Bailey D, et al. Will Rogers revisited: prospective observational study of survival of 3592 patients with colorectal cancer according to number of nodes examined by pathologists. *Br J Cancer.* 2006;95(7):841-7.
31. American College of Surgeons. CoC Quality of Care Measures. [cited 2012 Feb 08]. Available from: <http://www.facs.org/cancer/qualitymeasures.html>.
32. American Society of Clinical Oncology. ASCO/NCCN Quality Measures: Breast and Colorectal Cancers. [cited 2012 Feb 08]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/quality_measures/.
33. National Quality Forum. At least 12 regional lymph nodes are removed and pathologically examined for resected colon cancer. [cited 2012 Feb 08]. Available from: <http://www.qualityforum.org/MediaDetails.aspx?actid=0&SubmissionId=455#k=colon+cancer>.
34. Wang J, Hassett JM, Dayton MT, Kulaylat MN. Lymph node ratio: role in the staging of node-positive colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(6):1600-8.
35. Vaccaro CA, Im V, Rossi GL et al. Lymph node ratio as prognosis factor for colon cancer treated by colorectal surgeons. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(7):1244-50.
36. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, Hanion A, Mayer RJ, Macdonald JS, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8706-12.
37. Park IJ, Choi GS, Jun SH. Nodal stage of stage III colon cancer: the impact of metastatic lymph node ratio. *J Surg Oncol.* 2009;100(3):240-3.

Recebido em 03/10/2012

Aceito para publicação em 05/12/2012

Conflito de interesse: nenhum.

Fonte de financiamento: nenhuma.

Como citar este artigo:

Silva TLD, Damin DC. O índice de linfonodos comprometidos como um preditor para a ocorrência de recidivas tumorais no câncer de cólon estágio III. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2013;40(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Daniel C. Damin
E-mail: damin@terra.com.br