

RESULTADOS DA GASTRECTOMIA D2 PARA O CÂNCER GÁSTRICO: DISSECÇÃO DA CADEIA LINFÁTICA OU RESSECÇÃO LINFONODAL MÚLTIPLA?

Results of D2 gastrectomy for gastric cancer: lymph node chain dissection or multiple node resection?

Bruno **ZILBERSTEIN**, Donato Roberto **MUCERINO**, Osmar Kenji **YAGI**, Ulysses **RIBEIRO-JUNIOR**,
Fabio Pinatel **LOPASSO**, Claudio **BRESCIANI**, Carlos Eduardo **JACOB**,
Brian Guilherme Monteiro Marta **COIMBRA**, Ivan **CECCONELLO**

Trabalho realizado no Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e de Coloproctologia, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO – Racional – A literatura oriental é notável por apresentar taxas de sobrevida para o tratamento cirúrgico do adenocarcinoma gástrico superiores àquelas apresentadas nos países ocidentais. **Objetivo** - Analisar o resultado a longo prazo após a gastrectomia D2 por câncer gástrico. **Métodos** - Duzentos e setenta e quatro pacientes foram submetidos à gastrectomia com dissecção linfonodal D2 como tratamento exclusivo. Os critérios de inclusão foram: 1) remoção dos linfonodos de acordo com dissecção linfática padronizada Japonesa, 2) operação potencialmente curativa descrita no prontuário como dissecção D2 ou mais linfonodos; 3) invasão tumoral da parede gástrica restrita ao órgão (T1-T3); 4) ausência de metástases à distância (N0-N2/M0); 5) mínimo de cinco anos de acompanhamento. Dados clinicopatológicos incluíam sexo, idade, localização do tumor, classificação de Borrmann do tumor macroscópico, o tipo de gastrectomia, as taxas de mortalidade, tipo histológico, classificação e estadiamento TNM de acordo com a UICC TNM 1997. **Resultados** - Gastrectomia total foi realizada em 77 casos (28,1%) e subtotal em 197 (71,9%). O tumor foi localizado no terço superior em 28 casos (10,2%), no terço médio em 53 (19,3%), e no terço inferior em 182 (66,5%). Borrmann foi atribuído cinco casos (1,8%) como BI, 34 (12,4%) BII, 230 (84,0%) BIII e 16 (5,9%) BIV. Os tumores foram histologicamente classificados como Laurén tipo intestinal em 119 casos (43,4%) e como o tipo difuso em 155 (56,6%). De acordo com a UICC TNM foram câncer gástrico precoce (T1) foi diagnosticada em 68 casos (24,8%); 51 (18,6%) T2 e 155 (56,6%) T3. Nenhum envolvimento linfonodal (N0) foi observado em 129 casos (47,1%), enquanto 100 (36,5%) eram N1 (1-6 linfonodos) e 45 (16,4%) N2 (7-15 gânglios linfáticos). O número médio de linfonodos dissecados foi de 35. A sobrevida em cinco anos para os estádios de I a III B foi de 70,4%. **Conclusão** - Cirurgias digestivas devem ser estimuladas a realizarem gastrectomias D2 para não deixar de lado o único tratamento para adenocarcinoma gástrico que provou ser eficiente os dias atuais. Deve ser enfatizado que a padronização da dissecção linfática de acordo com a localização do tumor é mais importante do que apenas o número de gânglios removidos

DESCRITORES - Câncer gástrico. Cirurgia. Gastrectomia.

Correspondência:

Bruno Zilberstein,
e-mail: brunozilb@uol.com.br

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

Recebido para publicação: 27/03/2012
Aceito para publicação: 17/06/2012

ABSTRACT – Background - Eastern literature is remarkable for presenting survival rates for surgical treatment of gastric adenocarcinoma superior to those presented in western countries. **Aim** - To analyze the long-term result after D2 gastrectomy for gastric cancer. **Methods** - Two hundred seventy four underwent gastrectomy with D2 lymph node dissection as exclusive treatment. The inclusion criteria were: 1) lymph node removal according to Japanese standardized lymphatic chain dissection; 2) potentially curative surgery described in medical records as D2 or more lymph node dissection; 3) tumoral invasiveness of gastric wall restricted to the organ (T1 –T3); 4) absence of distant metastasis (N0-N2/M0); 5) a minimum of five years follow-up. Clinical pathological data included sex, age, tumor location, Borrmann's macroscopic tumor classification, type of gastrectomy, mortality rates, hystological type, TNM classification and staging according to UICC TNM 1997. **Results** - Total gastrectomy was performed in 77 cases (28.1%) and subtotal gastrectomy in 197 (71.9%). The tumor was located in the upper third in 28 cases (10.2%), in the middle third in 53 (19.3%), and in the lower third in 182 (66.5%). Among patients that had their Borrmann's classification assigned, five cases (1.8%) were BI, 34 (12.4%) BII, 230 (84.0%) BIII and 16 (5.9%) BIV. Tumors were histologically classified as Laurén intestinal type in 119 cases (43.4%) and as diffuse type in 155 (56.6%). According to

UICC TNM 1997 classification, early gastric cancer (T1) was diagnosed in 68 cases (24.8 %); 51 (18.6%) were T2, and 155 (56.6%) were T3. No lymph node involvement (N0) was observed in 129 cases (47.1%), whereas 100 (36.5%) were N1 (1-6 lymph nodes), and 45 (16.4%) were N2 (7-15 lymph nodes). The median number of lymph nodes dissected was 35. The overall long-term (five-year) survival rate, for stages I to IIIb was 70.4%. **Conclusion** - Digestive surgeons must be stimulated in performing D2 gastrectomies to avoid wasting the only treatment to gastric adenocarcinoma that has proven to be efficient up to this days. It must be emphasized that standardized lymph nodes dissection according to tumor location is more important than only the number of removed nodes

HEADINGS - Gastric neoplasm. Surgery. Gastrectomy.

INTRODUÇÃO

A literatura médica oriental é notável por apresentar resultados de tratamento cirúrgico de adenocarcinoma gástrico superiores àqueles obtidos em países ocidentais. Numerosas causas foram relacionadas com esse fato, como variantes locais epidemiológicas, diagnóstico em estágios iniciais da doença e a controversa dissecação linfonodal D2 sistemática segundo as diretrizes japonesas¹⁴.

Nas últimas três décadas, considerando a dissecação linfonodal radical como a principal razão para a melhora das taxas citadas acima, foi adotado, em nosso Departamento, o conceito e padrão japonês para a linfadenectomia no tratamento de cânceres gástricos.

Como o padrão de controle da qualidade para tratamentos cirúrgicos é de acompanhamento a longo prazo, o objetivo desse estudo foi analisar o resultado nesse período após gastrectomia D2 em cânceres gástricos.

MÉTODOS

Prontuários de 540 pacientes seguidos com adenocarcinoma gástrico tratados no Departamento de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) de Janeiro de 1994 a Dezembro de 2000 foram estudados. 274 foram submetidos à gastrectomia com dissecação linfonodal D2 como tratamento exclusivo, conforme estabelecido pela Associação Japonesa de Câncer Gástrico.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) remoção de linfonodos de acordo com o padrão japonês de dissecação linfática (1); 2) operação potencialmente curativa descrita em prontuários como dissecação D2 ou de mais linfonodos; 3) invasão tumoral da parede gástrica restrita ao órgão (T1-T3); 4) Ausência de metástases à distância (N0-N2/M0); 5) no mínimo, cinco anos de acompanhamento.

Dados clínico-patológicos abrangiam sexo, idade, localização tumoral, classificação macroscópica de Borrmann, tipo de gastrectomia, taxa de mortalidade, tipo histológico, classificação e estadiamento TNM de acordo com as normas da UICC TNM 1997.

Durante as análises estatísticas quantitativas, a

probabilidade de sobrevida foi calculada de acordo com o método de Kaplan-Meier, em que diferentes curvas de sobrevida foram comparadas através de teste log-rank. A análise univariada foi aplicada com o intuito de comparar os parâmetros acima e a taxa de sobrevida.

RESULTADOS

Dentre os pacientes, 163 (59,5%) eram homens, com proporção de 1,5:1 homem/mulher. A idade média era de 62,3 ±14 anos (15 a 93). O número de gastrectomias totais realizadas foi em 77 casos (28,1%) e 197 (71,9%) de gastrectomias subtotais. Em 28 casos (10,2%) o tumor estava localizado no terço superior do estômago, em 53 (19,3%) no terço médio e em 182 (66,5%) no terço inferior.

Em pacientes que tiveram classificação de Borrmann atribuída, cinco casos (1,8%) eram BI, 34 (12,4%) eram BII, 230 (84,0%) eram BIII e 16 (5,9%) eram BIV. Tumores foram classificados quanto a sua histologia como tipo intestinal Laurén em 119 casos (43,4%) e como difuso em 155 (56,6%). De acordo com a classificação da UICC TNM 1997, câncer gástrico precoce (T1) foi diagnosticado em 68 casos (24,8%); T2 em 51 casos (18,6%) e T3 em 155 (56,6%) casos. Ausência de envolvimento linfonodal (N0) foi identificada em 129 casos (47,1%), enquanto 100 (36,5%) casos mostraram ser N1 (com 1-6 linfonodos acometidos) e 45 (16,4%), N2 (7-15 linfonodos acometidos).

O número médio de linfonodos dissecados foi de 35 e a mediana de linfonodos dissecados por paciente foi 35,0 + s.d.16.1 (variando de 15 a 92). O número médio de linfonodos envolvidos foi de 2,7 + s.d.3,8 (0 a 14). O estadiamento clínico dos pacientes, de acordo com os critérios estabelecidos pela TNM-UICC, foi Ia em 56 (20,4%) casos, Ib em 37 (13,5%), II em 67 (24,5%), IIIa em 72 (26,3%) e IIIb em 42 (15,3%).

A taxa geral de mortalidade pós-operatória, considerando 30 dias, foi 4,4% (12 pacientes). Na gastrectomia total foi 5,2% (quatro pacientes) e em gastrectomia subtotal, 4,1% (oito pacientes) (Tabela 1).

O tempo médio de acompanhamento foi de 60,6 meses. No presente estudo, foi alcançado 87,6% de seguimento a longo prazo. A taxa de sobrevida em cinco anos para os estágios I a IIIb foi de 70,4% (Figura 1).

A taxa de sobrevida em cinco anos para o estágio Ia

TABELA 1 - Dados clinicopatológicos

| | | |
|---------------------|--------------|-----------|
| Sexo (M:F) | | 1.5 : 1 |
| Média de idade | | 62.3 ± 14 |
| gastrectomia | Total | 77 |
| | Subtotal | 197 |
| Localização tumoral | 1/3 superior | 43 |
| | 1/3 médio | 52 |
| | 1/3 inferior | 179 |
| Borrmann | BI | 5 |
| | BII | 34 |
| | BIII | 230 |
| | BIV | 16 |
| Histologia | Intestinal | 119 |
| | Difusa | 155 |
| | T1 | 68 |
| | T2 | 51 |
| | T3 | 155 |
| | N0 | 129 |
| | N1 | 100 |
| Estadiamento | N2 | 45 |
| | Ia | 56 |
| | Ib | 37 |
| | II | 67 |
| | IIIa | 72 |
| IIIb | 42 | |

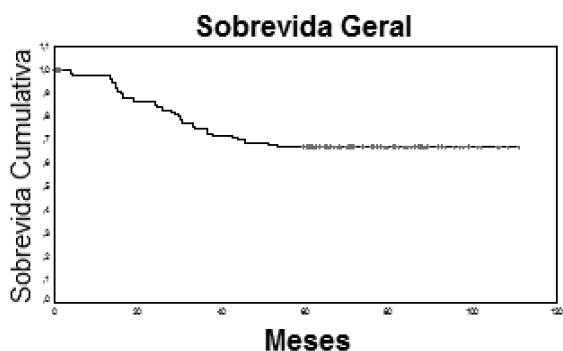


FIGURA 1 – Sobrevida geral

foi de 98,2%; para o Ib, de 77,7%; para o II, de 78,9%; para o IIIa, de 43,5%; e para o IIIb, de 25,7% - $p < 0,00001$ (Figura 2).

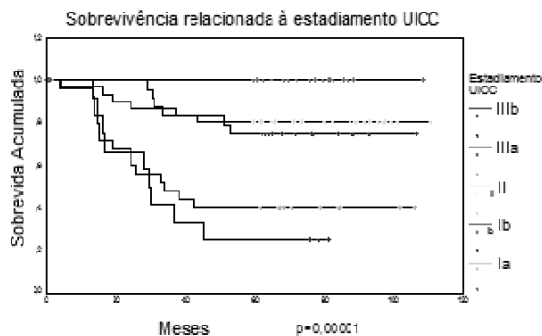


FIGURA 2 – Relação entre estado UICC e sobrevida nos pacientes.

Em 36,2% (54) dos pacientes, o número de linfonodos dissecados variou de 15 a 25, e em 63,8% (98), mais de 25 linfonodos foram dissecados. Excluindo tumores T1,

em que a dissecção linfonodal pode conter certo viés, e comparando suas curvas de sobrevida em cinco anos, não houve diferença estatística entre eles ($p > 0,5$).

A análise univariada demonstrou que o estadiamento (UICC TNM 1997), pN e pT foram estatisticamente correlacionados a taxas de sobrevida, respectivamente $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,002$.

DISCUSSÃO

Há vários estudos ocidentais prospectivos e retrospectivos abordando os resultados da linfadenectomia D2 no tratamento do adenocarcinoma gástrico. A maioria não mostrou quaisquer vantagens no resultado de sobrevida quando comparados com a dissecção D1^{2,4,21}. Um estudo alemão, no entanto, observou melhores resultados em um subgrupo de pacientes dissecados D2. Outros poucos estudos tem constatado melhores resultados a longo prazo, mas falham em atingir os bons resultados alcançados pelos japoneses^{13,19}.

Nos últimos 30 anos, devido ao intenso e produtivo contato entre especialistas de instituições japonesas e do nosso Departamento, o método de dissecção linfonodal proposto e adotado largamente no Japão foi assimilado gradualmente por nossos cirurgiões⁶.

A incidência de adenocarcinoma gástrico é considerada moderada no Brasil frente a outros países como o próprio Japão ou o Chile, embora aproximadamente 2000 pacientes foram admitidos para tratamento de câncer gástrico nas últimas três décadas em nosso Departamento.

O resultado na taxa de sobrevida nesse estudo é muito semelhante àquele obtido no Japão¹⁰ (Tabela 2).

TABELA 2 - Taxas de sobrevida em cinco anos pelo novo sistema de estadiamento TNM

| Estágio | NCC ^a | Eighteen Jap-Inst ^b | HC-FMUSP(n) ^c |
|---------|------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Ia | 93.3 | 90 | 98.2 (21) |
| Ib | 88.7 | 85 | 77.2 (26) |
| II | 73.2 | 75 | 78.9 (42) |
| IIIa | 55.6 | 50 | 43.5 (44) |
| IIIb | 31.8 | 30 | 25.7 (18) |

a National Cancer Center (Centro Nacional de Câncer) – Japão (11)

b Eighteen Japanese Institutions and Hospitals (18 instituições japonesas e hospitais) (8)

c Número de Pacientes

Provavelmente, pacientes no estágio IV dificilmente apresentarão melhora a um procedimento cirúrgico curativo, e por essa razão esse grupo foi excluído da presente análise.

O período de 30 dias de mortalidade apresentado neste estudo foi ligeiramente maior do que o das publicações japonesas^{7,8,12}, provavelmente devido ao estadiamento mais avançado no tempo de tratamento bem como às condições clínicas e nutricionais da maioria dos nossos pacientes. Em contrapartida, ao que

parece, os pacientes tiveram melhor resultado quando comparados a outros estudos ocidentais^{1,2,3,5,15}.

Há grande controvérsia na literatura médica sobre o número necessário de linfonodos dissecados para realizar boa linfadenectomia dos compartimentos 1 e 2. As normas da UICC indicam que apenas 15 linfonodos já devem ser o suficiente para bom estadiamento¹⁷. Japoneses, bem como outros autores¹⁵, recomendam número maior, aparentemente devido à dissecação de mais de 25 linfonodos em cadáveres²⁰. Apesar disso, a quantidade de linfonodos dissecados variou de 17 a 44¹⁷. A maioria dos prontuários não relata essa informação normalmente, impedindo, assim, o leitor de inferir o número de linfonodos dissecados de fato. No entanto, ressecções paliativas com linfadenectomias D1 deliberadas podem remover muito mais que 25 linfonodos.

Adotando este critério estrito, o número médio de linfonodos dissecados nesse estudo foi de 35 por paciente.

No intuito de determinar qual influência tem o número total de linfonodos dissecados, uma análise desse estudo foi feita excluindo o grupo com tumores T1, geralmente avaliados como N0. A comparação das curvas de sobrevida de pacientes com mais de 25 linfonodos dissecados àquelas dos pacientes com 15 a 25 nódulos dissecados, não apresentou diferença estatística. Deve ser enfatizado que todas as dissecações seguiram as regras propostas pelo padrão japonês, ou seja, remover os linfonodos de acordo com a localização do tumor e não levar em conta apenas o número de linfonodos removidos. Foi considerado que 15 linfonodos eram suficientes para estadiar corretamente os pacientes.

A observação atenta das taxas de sobrevida em cinco anos mostrou que, se a sistemática dissecação das cadeias linfonodais for realizada de acordo com as diretrizes japonesas, a dissecação de pelo menos 15 linfonodos é suficiente para se atingir resultados comparáveis àqueles obtidos quando mais de 25 nódulos são dissecados. Essa constatação foi melhor demonstrada em trabalhos recentes italianos e alemães^{11,16,18}. Pode-se especular se a intenção do cirurgião de realizar dissecação linfonodal D2 era fator decisivo para se alcançar tal resultado. A linfadenectomia D2 foi também feita em casos que apresentaram menos que 26 linfonodos dissecados, mas mais que 15^{11,18}. Uma publicação anterior do NCC⁹, em serviço onde dissecações D2 ou mais são feitas rotineiramente, aponta que 13% dos casos (568 de 4362) tiveram menos que 25 nódulos dissecados.

CONCLUSÃO

Cirurgiões do aparelho digestivo devem ser estimulados a realizarem gastrectomias D2 para não desperdiçarem os benefícios desse tratamento - o único que se mostrou comprovadamente eficiente até os dias de hoje. Deve ser enfatizado que a dissecação linfonodal padronizada de acordo com a localização tumoral é mais importante do que apenas o número de linfonodos removidos.

REFERÊNCIAS

- Bickenbach K, Strong VE. Comparisons of Gastric Cancer Treatments: East vs. West. *J Gastric Cancer*. 2012 Jun;12(2):55-62.
- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *Dutch Gastric Cancer Group. N Engl J Med* 1999;340(12):908-14.
- Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, Cook P, for the Surgical Cooperative Group. Post operative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomized controlled surgical trial. *Lancet* 1996; 347:995-9
- Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J Joypaul V et al. Patients survival after D1 and D2 resections from gastric cancer: long term survival results of the MRC randomized surgical trial. *Brit J Cancer* 1999 ;79(9/10):1522-30.
- Fujii M, Sasaki J, Nakajima T. State of the art in the treatment of gastric cancer: from the 71st Japanese Gastric Cancer Congress. *Gastric Cancer* 1999; 2;1:51-7.
- Gama-Rodrigues J, Bresciani C, Mucerino D, Yagi OK et al. ABCD – Brazil Arch Digest Surg 1993;8(Suppl1):47-51
- Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, O'Sullivan B et al. *Prognostic Factors in Cancer*. 2nd Ed. UICC, Wiley-Liss; 2001.
- Japanese Research Society for Gastric Cancer (JRS GC) (1996) Report of nationwide registry of gastric cancer, vol 46. JRS GC, Tokyo.
- Katai H, Yoshimura K, Maruyama K, Sasako M, Sano T. Evaluation of the New International Union Against Cancer TNM staging for gastric carcinoma. *Cancer* 2000;88(8):1796-800.
- Kodera Y, Schwartz RE, Nakao A. Extended Lymph node dissection in gastric carcinoma: where do we stand after Dutch and British randomized trials? *J Am Coll Surg* 2002; 195(6):855-64.
- Manzoni, G. Leo, A Verlato, G. Gastric Cancer: Standard or Extended Lymphadenectomy? in *Surgery in the Multimodal Management of Gastric Cancer* 2012 Springer Milan ISBN: 978-88-470-2318-5 pp. 63-6821.
- Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Sano T, Katai H, Hada M. Should systematic lymph node dissection be recommended for Gastric Cancer? *Eur J Cancer* 1998; 34(10):1480-9.
- Pacelli F, Doglietto GB, Bellantone R, Alfieri S, Sgadari A, Crucitti F. Extensive versus limited lymph node dissection for gastric cancer: a comparative study of 320 patients. *Brit J Surg* 1993;80(9):1153-6.
- Sasako M. Principles of surgical treatment for curable gastric cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(23 Suppl):274s-5s.
- Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ and the German Gastric Carcinoma Study Group. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. *German Gastric Carcinoma Study Group. Brit J Surg* 1993;80(8):1015-8.
- Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD; the German Gastric Carcinoma Study Group. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998;228(4):449-61.
- Sobin LH, Wittekind CH, editors. *TNM classification of malignant tumours*. International Union Against Cancer. 5th edition. New York: John Wiley & Sons, 1997.
- Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-449.
- Sue-Ling HM, Johnston D, Martin IG, Dixon MF, Lansdown MR, McMahon MJ, Axon AT. Gastric cancer: a curable disease in Britain. *BMJ* 1993; 307(6904):591-6.
- Wagner PK, Ramaswamy A, Ruschoff J, Schmitz-Moormann P, Rothmund M. Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Brit J Surg* 1991;78(7):825-7.20.
- Wanebo HJ, Kennedy BJ, Winchester DP, Fremgen A, Stewart AK. Gastric Carcinoma: does lymph node dissection alter survival? *J Am Coll Surg* 1996; 183:616-24.