

EFICÁCIA DA SOLUÇÃO REVELADORA DE LINFONODOS EM PEÇAS DE GASTRECTOMIA COM LINFADENECTOMIA POR ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

EFFICACY OF LYMPH NODES REVEALING SOLUTION IN GASTRECTOMY WITH LYMPHADENECTOMY SPECIMENS FROM GASTRIC CARCINOMA

Pablo Rodrigo de Siqueira¹

Sidney Roberto Nadal, TCBC-SP²

Giulio Cesare Santo³

Marcos Mota da Silva⁴

Francisco César Martins Rodrigues, TCBC-SP²

Carlos Alberto Malheiros, TCBC-SP¹

RESUMO: Com o intuito de identificar um número maior de linfonodos nas peças cirúrgicas de gastrectomia com linfadenectomia por adenocarcinoma gástrico, utilizamos a solução reveladora de linfonodos (SRL), após a retirada dos linfonodos identificados pelo método tradicional de visualização e palpação, em 13 doentes. Encontramos 222 nódulos linfáticos (17,1 por doente) pela maneira habitual e, depois, aplicando a SRL, retiramos mais 123, ou seja, 9,5 (55,5%) de linfonodos a mais por doente. A histologia mostrou 39 linfonodos com invasão neoplásica entre os encontrados com o método tradicional e oito com a SRL. O diâmetro dos nódulos identificados com a SRL foi menor que o dos detectados com o outro método. O estágio da doença não se modificou após a análise dos linfonodos encontrados com a SRL. Concluímos, pela análise estatística dos dados, que a SRL é eficaz para identificar linfonodos não detectados pelo método tradicional.

Unitermos: Câncer gástrico. Linfonodos. Solução reveladora de linfonodos. Gastrectomia.

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é enfermidade com distribuição global e o neoplasma maligno de maior prevalência no sexo masculino e o segundo entre as mulheres, em nosso meio¹. Embora haja declínio do número de casos nos últimos anos, é a causa mais comum de óbito por doença maligna no mundo². Entretanto, sua distribuição geográfica não é homogênea. A taxa de letalidade é cinco a nove por 100.000 nos países com as menores incidências (Austrália e Estados Unidos), enquanto nos de grande prevalência (Japão e

Chile) é superior a 30 por 100.000 habitantes³. Isso justifica o grande investimento, principalmente no Japão, para que o diagnóstico seja feito nas fases mais iniciais, visto que o sucesso do tratamento depende do estágio da doença⁴. A eficácia dos métodos de rastreamento naquele país é reconhecida, uma vez que 30% a 40% desses tumores são precoces no momento da detecção. Já nos países ocidentais, 65% dos doentes encontram-se nas fases mais avançadas dessa neoplasia e apenas 6% a 16% no estágio I⁵.

Os procedimentos radiológicos e principalmente os endoscópicos sugerem o diagnóstico. Os métodos de ima-

¹Residente do Departamento de Cirurgia da FCMSCSP.

²Doutores em Cirurgia Geral da FCMSCSP.

³Médico Patologista da FCMSCSP

⁴Residente de 3º ano do Departamento de Ciências Patológicas da FCMSCSP

Recebido em 17/5/99

Aceito para publicação em 13/6/2000

Trabalho realizado na Área V — Grupo de Estômago e Duodeno do Departamento de Cirurgia e no Departamento de Ciências Patológicas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo — FCMSCSP

gem, tais como a ultra-sonografia, a tomografia computadorizada e, na atualidade, a ultra-sonografia endoscópica têm contribuído para estabelecer o estágio das lesões⁶. A ultra-sonografia endoscópica tem sensibilidade de 85% para revelar a invasão do tumor na parede gástrica⁷ e acurácia entre 65% e 87% para avaliar a presença de linfonodos metastáticos⁸, considerados os principais fatores prognósticos⁹. Os estádios determinados pela *Union Internacional de Controle do Cancer* (UICC) e pela *American Joint Cancer Committee* (AJCC) baseiam-se na análise desses parâmetros e consideram ainda a disseminação metastática visceral¹⁰. A *Japanese Research Society for Gastric Cancer* (JRS GC), além desses, avalia também a localização do tumor no estômago⁶.

O tratamento mais eficaz é a gastrectomia¹⁰ com extirpação linfonodal extensa, que pode prolongar o tempo de sobrevivência⁶, evitando a doença residual em linfonodos comprometidos e de outra forma não extirpados. A determinação correta do estágio do tumor, no período pós-operatório, é importante não só para a definição do prognóstico do doente, como também para a indicação de terapêutica complementar. Para isso, são desejáveis a identificação e a análise anatomopatológica do maior número possível de linfonodos na peça cirúrgica.

O método tradicional para procura de nódulos linfáticos na peça consiste na visualização direta e palpação. Entretanto, os linfonodos muito pequenos raramente são encontrados. Recentemente Koren *et al.*¹¹ empregaram a “solução reveladora de linfonodo” por eles criada, composta por 65% de etanol a 95%, 20% de dietil-éter, 10% de formol tamponado e 5% de ácido acético glacial, na identificação linfonodos de peças cirúrgicas de adenocarcinoma de cólon. Nela, após seis horas de imersão, os linfonodos tornam-se esbranquiçados e destacam-se da gordura amarelada, facilitando a identificação de nódulos com até 0,5mm¹¹.

A necessidade de definir melhor o comprometimento linfonodal dos neoplasmas malignos do estômago, e desta maneira o estágio correto da doença, nos estimulou a realizar este estudo prospectivo para avaliar a efetividade da SRL na identificação dos linfonodos, nas peças cirúrgicas de gastrectomias por adenocarcinoma gástrico, do que não encontramos relato na literatura consultada.

PACIENTES E MÉTODOS

Estudaram-se as peças cirúrgicas de 13 pacientes com adenocarcinoma gástrico operados, pela Área de Estômago e Duodeno do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, no período de novembro de 1997 a julho de 1998.

Destes, seis eram do sexo masculino e sete do sexo feminino com idades entre 33 e 73 anos e média de 55,2 anos. Sete apresentavam tumor no antro, quatro no corpo e em dois a lesão acometia tanto o antro como o corpo gástrico. Doze foram submetidos à gastrectomia subtotal e um à gastrectomia total, com linfadenectomia (Tabela 1).

Enviamos as peças cirúrgicas, com os grupos linfonodais previamente separados de acordo com a sistematização da JRS GC, ao Laboratório de Anatomia Patológica. Inicialmente, retiraram-se os linfonodos identificados conforme a maneira tradicional (visualização direta e palpação). Isso feito, o restante da peça cirúrgica foi imersa na SRL durante seis horas. Passado esse período, lavamos em água corrente e seccionamos os tecidos, com bisturi, a intervalos entre 2 e 3mm, e os linfonodos encontrados foram retirados

Mediu-se o maior diâmetro com paquímetro. Após a mensuração, incluíram-se os linfonodos em parafina, feitos cortes finos, coloração pela hematoxilina-eosina, e as lâminas examinadas à microscopia óptica para avaliar a presença de neoplasia.

Tabela 1

Distribuição de 13 doentes submetidos a gastrectomias por neoplasma maligno do estômago conforme sexo, idade, localização do tumor, operação realizada, número de linfonodos retirados, método de identificação e estágio da doença. Sta Casa de São Paulo. 1998

Iniciais	Sexo	Idade	Local	Operação	Linf. Met. Trad			Linf c/ SRL			Estádio
					s/ met	c/ met	Total	s/ met	c/ met	Total	
FAP	masc	55	antro	gastrect parcial	08	03	11	12	00	12	T3N1M1
MOS	fem	41	antro	gastrect subtotal	01	02	03	06	00	06	T2N1M0
ALS	fem	58	antro	gastrect subtotal	14	02	16	16	00	16	T2N1M1
BPDC	fem	72	corpo/antro	gastrect total	02	05	07	02	01	03	T3N1M0
GDG	masc	52	antro	gastrect subtotal	16	15	31	06	00	06	T4N2M0
RJSA	masc	56	antro	gastrect subtotal	24	01	25	07	01	08	T2N1M0
JMM	masc	63	antro	gastrect subtotal	28	00	28	16	00	16	T2N0M0
EF	fem	42	antro	gastrect subtotal	03	03	06	08	03	11	T4N1M1
RRS	fem	63	corpo	gastrect subtotal	20	00	20	05	00	05	T1N0M0
MMS	fem	54	corpo	gastrect subtotal	17	04	21	13	02	15	T2N1M0
VXC	masc	56	corpo	gastrect subtotal	15	02	17	05	00	05	T2N1M0
SPS	fem	33	corpo	gastrect subtotal	14	02	16	03	01	04	T2N1M0
FAS	masc	73	corpo/antro	gastrect subtotal	21	00	21	16	00	16	T2N0M0

Linf. Met. Trad. = Linfonodos Identificados Pelo Método Tradicional.

Linf. c/ SRL = Linfonodos Identificados pela SRL.

Determinamos o estágio do tumor pela classificação TNM, segundo a UICC (Tabela 2), em duas etapas: com o resultado histopatológico dos linfonodos identificados pelo método tradicional e, numa segunda fase, somando a esses, o dos linfonodos retirados com a SRL.

Para determinar a efetividade da SRL, comparamos o número de linfonodos encontrados da maneira tradicional, com a soma total dos revelados por ambos os métodos.

Submetemos os dados obtidos à análise estatística pelo método do qui-quadrado e do t de Student, aplicando o nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Com o método tradicional, retiramos 222 linfonodos das 13 peças cirúrgicas (média de 17,07 por paciente). Com

Tabela 2
Classificação TNM/R de acordo com a UICC 1997

Categoria T	
Tis	Limitado à mucosa, sem penetração na membrana basal
T1a	Limitado à mucosa (invasão da lâmina própria)
T1b	Tumor invade submucosa
T2a	Tumor invade muscular própria
T2b	Tumor invade subserosa
T3	Penetração da serosa sem invasão de tecido adjacente
T4	Tumor invade tecido adjacente e/ou órgãos
Categoria N	
N0	Sem envolvimento linfonodal
N1	De um a seis linfonodos envolvidos
N2	De sete a 15 linfonodos envolvidos
N3	Mais que 15 linfonodos envolvidos
Proporção N	Proporção entre linfonodos envolvidos e removidos
Categoria M	
M0	Sem metástase a distância
M1	Metástase a distância
Categoria R	
R0	Sem tumor residual
R1	Tumor residual microscópico
R2	Tumor residual macroscópico

o uso da SRL encontramos mais 123 (média de 9,46 por paciente), aumentando a média para 26,53, ou 55,5% a mais. A análise estatística mostrou que a SRL foi efetiva na identificação de linfonodos ($p = 0,022$) (Tabela 3).

O diâmetro dos 222 nódulos linfáticos descobertos com o método tradicional oscilou entre um e 30mm, com média de 4,56mm. Os 123 linfonodos encontrados após o emprego da S.R.L eram menores, apresentando diâmetro médio de 2,71mm, variando entre um e 20mm ($p = 0,000$) (Tabela 4).

Dos encontrados com o método tradicional, 183 linfonodos não eram metastáticos (negativos) e 39 apresentavam invasão neoplásica (positivos). Entre aqueles revelados pela SRL, 115 eram negativos e oito positivos (Tabela 3). A análise estatística destes dados sugere que o método tradicional revelou mais linfonodos metastáticos do que o da SRL ($p = 0,007$). Os linfonodos negativos pelo primeiro apresentavam diâmetro médio de 3,91mm, variando de um a 20mm, semelhante aos positivos que mediram entre um e 30mm, com média de 7,58mm ($p = 0,608$). Porém, a comparação entre o diâmetro médio dos linfonodos negativos e positivos do método da SRL revelou que os positivos eram maiores ($p = 0,025$) (Tabela 4).

A maioria dos linfonodos negativos identificados com o método tradicional (69,94%) apresentou diâmetro entre um e 4mm, enquanto 56,41% dos positivos mediram entre 5 a 10mm (Tabela 5). Cerca de 91,38% dos nódulos negativos detectados após o uso da S.R.L apresentaram diâmetro entre 1 a 4mm, e dos positivos 50% tinham entre 1 e 4mm e os outros 50% entre 5 e 10mm. (Tabela 6).

O estágio dos tumores permaneceu o mesmo em todos os doentes antes e após a identificação dos linfonodos pela SRL.

DISCUSSÃO

Rother *et al.*¹²; Lee *et al.*¹³; Isozaki *et al.*¹⁴ e Makino *et al.*¹⁵ relataram a importância de realizar a linfadenectomia e avaliar a presença de invasão tumoral nos linfonodos extirpados mostrando que o número dos metastáticos está relacionado às taxas de sobrevivência. De acordo com Okusa *et al.*¹⁶ seria de 81% na ausência de metástase linfonodal, 63% para pacientes com um a três linfonodos comprometidos, 47% para aqueles com quatro a seis e 29%

Tabela 3
Distribuição de 222 linfonodos identificados pelo método tradicional e 123 revelados pela SRL, em peças cirúrgicas de gastrectomias por neoplasma maligno do estômago. Sta Casa de São Paulo, 1998

Método de identificação	Linfonodos negativos	Linfonodos positivos	Total	Número médio de linf/doente
Tradicional†	183	39	222	17,07 ± 8,54*
SRL†	115	08	123	9,46 ± 5,04
Total	298	47	345	26,53 ± 10,93*

* t de Student: comparando o número médio de linfonodos/doente dos grupo Tradicional e Total $p = 0,022$ (significante)

† Qui-quadrado: comparando o número de linfonodos positivos e negativos dos grupos Tradicional e SRL $m^2 = 0,007$ (significante)

Tabela 4

Distribuição conforme o diâmetro médio e a presença ou não de metástases em 222 linfonodos identificados pelo método tradicional e 123 revelados pela SRL, em peças cirúrgicas de gastrectomias por neoplasma maligno do estômago. Sta Casa de São Paulo, 1998

Método de identificação	Diâmetro médio dos linfonodos em mm		
	Negativos	Positivos	Total
Tradicional	3,91 ± 2,87*	7,58 ± 6,54*	4,56 ± 3,99†
SRL	2,56 ± 2,11#	4,62 ± 2,26#	2,71 ± 2,17†

† p = 0,000 (significante).

* p = 0,608 (não significante).

p = 0,025 (significante).

Tabela 5

Distribuição de 222 linfonodos identificados pelo método tradicional em peças cirúrgicas de gastrectomias por neoplasma maligno do estômago, conforme o diâmetro e a presença de neoplasia. Sta. Casa de São Paulo, 1998

Diâmetro (mm)	Linfonodos negativos		Linfonodos positivos		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
1 a 4	128	69,94	11	28,20	139	62,61
5 a 10	46	25,13	22	56,41	68	30,63
> 11	09	4,91	06	15,38	15	6,76
Total	183	100	39	100	222	100

Tabela 6

Distribuição de 123 linfonodos identificados pela SRL em peças cirúrgicas de gastrectomias por neoplasma maligno do estômago, conforme o diâmetro e a presença de neoplasia. Sta Casa de São Paulo, 1998

Diâmetro (mm)	Linfonodos negativos		Linfonodos positivos		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
1 a 4	105	91,30	04	50	109	88,62
5 a 10	09	7,82	04	50	13	10,57
> 11	01	0,86	00	00	01	0,81
Total	115	100	08	100	123	100

quando mais de seis, após cinco anos. Rhoder *et al.*¹² afirmaram que a proporção entre nódulos comprometidos e examinados seria desfavorável quando maior do que 0,2.

O diagnóstico histopatológico de pN0 (ausência de comprometimento linfonodal) requer a linfadenectomia regional e exame histológico de no mínimo 15 linfonodos, retirados da peça cirúrgica, número considerado adequado para determinar o estágio correto da doença, segundo Wells⁷. Em nossa casuística encontramos a média de 26,5 por doente. Conforme citado por Lee *et al.*¹³ ressecções que incluam mais que 60 linfonodos não acrescentam informação significativa; definiram também que a extirpação rotineira com média de 30 ou mais linfonodos pode ser adotada como controle de qualidade cirúrgica. Esses números tiveram como base a avaliação de peças cirúrgicas de gastrectomia total. Em nosso estudo, 12/13 gastrectomias fo-

ram subtotais, conseqüentemente, com menor número de linfonodos extirpados. Acreditamos que os parâmetros citados por Lee *et al.*¹³ poderão ser alcançados com a SRL se trabalharmos apenas com peças cirúrgicas de gastrectomia total.

Entretanto, além do cirurgião dissecar e extirpar a quantidade adequada de linfonodos, é necessário que o patologista retire e avalie o maior número possível de gânglios na peça cirúrgica. Com o método tradicional, nem sempre encontramos os nódulos muito pequenos. Vários autores propuseram protocolos sobre o clareamento da gordura na peça operatória, para identificá-los^{17,18,19,20,21}. No entanto, têm custo elevado, são necessários até sete dias para o processo, além da necessidade de profissionais especializados^{17,18,19,20,21}. A substância que empregamos (SRL) tem preço calculado de um real para cada litro, pode

ser usada por mais de uma vez e o procedimento demora seis horas.

Aplicando a SRL, encontramos mais 9,5 linfonodos por peça ressecada, à semelhança do estudo de Koren *et al.*¹¹ que, com a mesma solução em peças de colectomia por adenocarcinoma de cólon, retiraram mais 8,6, em média. Esses autores identificaram o triplo de linfonodos com a SRL, e nós 55,5% a mais. Entretanto, eles estudaram doentes portadores de tumores de cólon. Não encontramos trabalhos em que utilizaram a SRL em neoplasmas malignos do estômago. O diâmetro dos linfonodos identificados com a SRL variou de 1 a 11mm, sendo que 86,6% destes apresentavam tamanho menor que 5mm, resultados também comparáveis ao desse autores¹¹. Os linfonodos positivos revelados pela SRL eram maiores do que os sem metástases, entretanto, houve linfonodos de 1 e 2mm com invasão neoplásica.

Não observamos alteração do estágio da doença levando em conta os resultados do método da SRL devido, provavelmente, ao pequeno número de casos estudados e também porque a maioria dos pacientes estava nas fases mais avançadas da enfermidade. Pretendemos aplicar o método em tumores precoces para avaliarmos melhor esse

aspecto. Todavia, três doentes ficaram no limite superior da classificação N1, por apresentarem seis linfonodos metastáticos. No relato de Koren *et al.*¹¹, o único publicado, houve agravamento do estágio em um terço dos doentes portadores de tumores do cólon. Acreditamos, a exemplo desses autores, que a determinação correta do estágio, possibilitaria aumento da sobrevivência desses pacientes, pois, em alguns deles, com essa mudança, a terapêutica adjuvante estaria indicada.

O método da SRL é barato, simples, rápido e de fácil execução. Mostrou-se efetivo para revelar nódulos linfáticos adicionais em peças de gastrectomia por adenocarcinoma do estômago. Acreditamos que a substância possa ser utilizada para identificar linfonodos em peças provenientes de extirpação de outros tumores malignos. Isso possibilitaria definir o estágio correto dessas neoplasias e, se for o caso, instituir a terapêutica neoadjuvante, bem como para conhecermos o prognóstico da doença.

A partir dos resultados encontrados nas condições de realização do presente trabalho, concluímos que a SRL é eficaz na identificação de linfonodos não evidenciados pelo método tradicional em peças cirúrgicas de gastrectomias por adenocarcinoma gástrico.

ABSTRACT

In spite of it's decreasing incidence in the last years, gastric cancer remains the most frequent cause of death by malignant. Prognosis depends on gastric wall tumor invasion, lymph node involvement and distant metastasis. Small lymph nodes (less than 1 mm) are rarely identified, and, disease status and prognosis could change if some are metastatic. To identify lymph nodes in gastrectomy and lymphadenectomy specimens from gastric cancer, we have used a lymph node revealing solution (LNRS) after having taken the visible and palpable lymph nodes off. We have found 222 nodes with this technique (17.1 per patient) and more 123 nodes with LNRS (9.5 per patient), 55.5% additional nodes. Biopsies have shown 39 metastatic nodes revealed by the traditional method and eight with LNRS. Statistics showed that LNRS was effective in lymph nodes detection. LNRS revealed nodes were smaller. Disease status did not change after addition of LNRS detected nodes. We concluded LNRS was effective in lymph nodes searching from the studied specimens.

Key words: Gastric cancer. Lymph nodes. Lymph nodes revealing solution. Gastrectomy.

REFERÊNCIAS

1. Domene EC, Volpe P, Onari P et al. Gastrectomia Subtotal com linfadenectomia a DII por videolaparoscopia. *In*, Domene CE, Chaib E, Silva JH. Esôfago Hoje e Gastrão 1997;12(supl 1):160-162.
2. Rosin RD. Tumors of the Stomach. *In*, Zinner MJ. Maingot's Abdominal Operations. 10th ed, Editora Appleton e Lange, 1997.
3. Bresciani CJC, Rodrigues JG, Pinotti HW. Câncer Gástrico. *In*, Fundamentos de Gastroenterologia Cirúrgica, 1^a ed. São Paulo. Editora Contexto, 1990.
4. Meyer HJ, Jayne J, Wilke H. Perspectives of Surgery and Multimodality Treatment in Gastric Carcinoma, *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 119: 384-394.
5. Tanton G. Adjuvant Treatment in Gastric Cancer. Possibility to take or to leave it. *Acta Chir Belg* 1996; 96: 59-61.
6. Pinotti HW. Câncer do Estômago. Roteiro de trabalho para o cirurgião. FMUSP, 1997.
7. Wells S A. Gastric Cancer. *Curr. Probl. Surg* 1997; 34: 842-845.
8. Rösch Th. Endosonographic staging of gastric cancer: a review of literatures results. *Gastrointest Clin North Am* 1995; 3: 549-57.
9. Yu CC et al. Pathological prognostic factors in the second British Stomach Cancer Group. *Br J Surg* 1995; 71: 1106-1110.
10. Gonçalves AJ, Nadal SR, Malheiros CA et al. Tratamento cirúrgico do câncer gástrico. Análise de 254 casos. *Arq Med Hosp Fac Sta Casa S Paulo* 1989;9:64:69.

11. Koren R et al. Lymph node – revealing solution. Simple new method for detecting minute lymph nodes in colon carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 407-410.
12. Rodher ID, Bottcher K, Siewert JR et al. Prognostic factors in gastric carcinoma. *Cancer* 1993; 72: 2089-97.
13. Lee WJ, Lee PH, Yue SC et al. Lymph node metastases in gastric cancer: significance of positive number. *Oncology* 1995; 52: 45-50.
14. Isozaki H, Okagima K, Kawashima Y et al. Prognostic value of the number of metastatic lymph node in gastric cancer with radical surgery. *J Surg Oncol* 1993; 53: 247-251.
15. Makino M, Moriwaki S, Yonekawa M et al. Prognostic significance of the number of metastatic lymph node in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 1991; 47: 12-16.
16. Okusa T, Nakane Y, Boku T et al. Quantitative analysis of nodal involvement with respect to survival rate after curative gastrectomy for carcinoma. *Surgery* 1996; 170: 488-94.
17. Cawthorn SJ, Gibbs NM, Marks CG. Clearance technique for the detection of lymph nodes in colorectal cancer. *Br J Surg* 1986;73: 58-60.
18. Herrera-Ornelas L, Justiniano J, Castillo N et al. Metastases in small lymph nodes from colon cancer. *Arch Surg* 1987;122: 1253-1256.
19. Scott KWM, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after clearance. *Br J Surg* 1989;76: 1165-1167.
20. Hida J, Mori N, Kubo, R et al. Metastases from carcinoma of the colon and rectum detected in small lymph nodes by the clearing method. *J Am Coll Surg* 1994;178: 223-228.
21. Morisawa E, Yasutomi M, Shindou K et al. Distribution of metastatic lymph nodes in colorectal cancer by the modified clearing method. *Dis Colon Rectum* 1994;37: 219-223.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Dr. Sidney Roberto Nadal
Rua Dr. Virgílio Carvalho Pinto, 381/23
05415-030 — São Paulo-SP