

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE LINFONODOS COMPROMETIDOS NO
CÂNCER DE CÓLON ESTÁDIO III

TIAGO LUÍS DEDAVID E SILVA

ORIENTADOR: PROF. DR. DANIEL DE CARVALHO DAMIN

PORTO ALEGRE

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS CIRÚRGICAS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE LINFONODOS COMPROMETIDOS NO
CÂNCER DE CÓLON ESTÁDIO III**

TIAGO LUÍS DEDAVID E SILVA

ORIENTADOR: PROF. DR. DANIEL DE CARVALHO DAMIN

Dissertação de mestrado apresentada ao PPG em Medicina: Ciências Cirúrgicas como pré-requisito obrigatório para a obtenção do título de Mestre em Medicina: Ciências Cirúrgicas.

PORTO ALEGRE

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Dedavid e Silva, Tiago Luís

Avaliação do índice de linfonodos comprometidos no
câncer de cólon estágio III / Tiago Luís Dedavid e
Silva. -- 2012.

116 f.

Orientador: Daniel de Carvalho Damin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas,
Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Linfonodo. 2. Neoplasias do colo. 3. Metástase
linfática. 4. Estadiamento de neoplasia. 5.
Sobrevivência. I. Damin, Daniel de Carvalho, orient.
II. Título.

Ao meu filho, Otávio

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Daniel de Carvalho Damin, pela orientação e constante incentivo que tornaram possível a elaboração desta dissertação; pelas oportunidades de crescimento pessoal e profissional ao longo de minha formação acadêmica; por sua amizade.

Ao Prof. Cléber Dario Pinto Krueel, coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, pela confiança depositada na conclusão desta dissertação.

Ao Prof. Mario Antonello Rosito, pelo seu exemplo ético e profissional; pelos seus ensinamentos; por sua receptividade no Serviço de Coloproctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Ao Dr. Cláudio Tarta e ao Dr. Paulo de Carvalho Contu, pelo estímulo para a continuidade da minha formação; pelo aprendizado da coloproctologia.

À Sra. Estela Maris Araripe, secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, por sua eficiência e auxílio nas eventuais dificuldades.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG/HCPA), pelas condições técnicas oferecidas para a execução desta

pesquisa, e em especial, ao Sr. Luciano Santos Pinto Guimarães, pelo auxílio e apoio na análise estatística.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, instituição presente desde o primeiro dia de minha graduação, pela estrutura ímpar destinada ao aprendizado e pesquisa; pela sua excelência nas atividades assistenciais.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas e a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por todas as oportunidades oferecidas.

À Dra. Noili Demaman, representando a Textual – Português e Literatura, pelo auxílio na revisão ortográfica, formatação e tradução desta dissertação.

Aos meus pais, Valdir e Virginia, pelo seu amor e constante apoio; por terem me propiciado todas as condições que permitiram a minha formação pessoal e profissional; ao meu pai, Valdir, colega diário de profissão, pelo suporte e retaguarda no cuidado com os pacientes nos momentos em que precisei ausentar-me.

A minha esposa Larisse, pelo seu amor, carinho, apoio, paciência e compreensão; por ter me dado meu filho Otávio, que me ensinou o que é o amor incondicional.

A todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram de alguma forma para a conclusão deste projeto.

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS

Figure 1. Kaplan-Meier disease-free survival curves for patients with LNR < 0.15 (blue) and \geq 0.15 (red).....	84
Figure 2. Kaplan-Meier disease-free survival curves for stage IIIB patients with LNR < 0.15 (blue) and \geq 0.15 (red).....	85
Figure 3. Kaplan-Meier overall survival curves for patients with LNR < 0.15 (blue) and \geq 0.15 (red).....	86

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO EM PORTUGUÊS

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença em pacientes com ILC < 0,15 (azul) e \geq 0,15 (vermelho).....	110
Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença no subgrupo de pacientes estágio IIIB com ILC < 0,15 (azul) e \geq 0,15 (vermelho).....	111
Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes com ILC < 0,15 (azul) e \geq 0,15 (vermelho).....	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação de Dukes (1930) – abandonada.....	23
Tabela 2: Classificação de Dukes (1932).....	23
Tabela 3: Classificação de Dukes completa (1935).....	24
Tabela 4. Classificação de Kirklin <i>et al.</i> (1949).....	25
Tabela 5. Classificação de Astler e Coller (1954).....	25
Tabela 6. Classificação de Turnbull <i>et al.</i> (1967).....	26
Tabela 7. Classificação TNM dos tumores de cólon e reto.....	28
Tabela 8. Grupamentos do TNM para o câncer de cólon e reto.....	29
Tabela 9. Variáveis revisadas.....	64

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO EM INGLÊS

Table 1. Demographic, clinicopathological characteristics and univariate analysis related to tumor recurrence.....	87
Table 2. Multivariate analysis related to tumor recurrence*.....	88
Table 3. Group comparing according to LNR*.....	89

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO EM PORTUGUÊS

Tabela 1. Características demográficas, clínico-patológicas e análise univárvil para recidiva tumoral.....	113
Tabela 2. Análise multivariada para recidiva tumoral*.....	114
Tabela 3. Comparação entre grupos de acordo com o ILC*.....	115

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS	Colégio Americano de Cirurgiões
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	Sociedade Americana de Anestesiologia
ASCO	Sociedade Americana de Oncologia Clínica
BMI	Body mass index
CCR	Câncer colorretal
CEA	Antígeno carcinoembrionário
CI	Confidence interval
CRC	Colorectal cancer
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confiança
ILC	Índice de linfonodos comprometidos
IMC	Índice de massa corpórea
kg	Quilograma
LNR	Lymph node ratio
m ²	Metro quadrado
mL	Mililitro
ng	Nanograma
ROC	Característica de operação do receptor
RR	Razão de risco

TNM Tumor-node-metastasis

UICC União Internacional para Controle do Câncer

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
	2.1 Bases teóricas da disseminação do câncer.....	17
	2.2 Disseminação do câncer colorretal.....	18
	2.3 Importância da avaliação dos linfonodos regionais no câncer colorretal.....	20
	2.4 Evolução dos sistemas de estadiamento.....	22
	2.5 Fatores que influenciam a avaliação dos linfonodos no câncer colorretal.....	29
	2.6 Importância da cirurgia no estadiamento do câncer colorretal.....	31
	2.7 Importância do patologista.....	34
	2.8 Índice de linfonodos comprometidos.....	36
3	REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA	39
4	OBJETIVOS	55
	4.1 Objetivo geral.....	56
	4.2 Objetivos específicos.....	56
5	HIPÓTESES	57
	5.1 Hipótese conceitual.....	58
	5.2 Hipótese nula (H0).....	58
	5.3 Hipótese alternativa (H1).....	58
6	MATERIAIS E MÉTODOS	59
	6.1 Delineamento	60
	6.2 População em estudo.....	60
	6.3 Critérios de inclusão.....	60
	6.4 Critérios de exclusão.....	61

6.5	Amostra estudada.....	61
6.6	Revisão dos dados.....	61
6.7	Desfechos de interesse.....	62
6.8	Análise estatística.....	62
6.9	Ética	63
7	ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS.....	65
8	ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS.....	90

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que, no Brasil, foram diagnosticados 28 mil novos casos de câncer de cólon e reto no ano de 2010. Trata-se do terceiro tumor maligno mais incidente na população brasileira (excetuando-se os casos de câncer de pele não melanoma). Esta estatística também se repete no restante do mundo; se considerarmos apenas os países desenvolvidos, o câncer colorretal (CCR) é o de segunda maior incidência, ficando atrás apenas da incidência do câncer de mama.^(1, 2)

A sobrevida média global em cinco anos destes pacientes é de 55% nos países desenvolvidos e de 40% nos países em desenvolvimento.⁽¹⁾ Este prognóstico relativamente bom torna o CCR o segundo mais prevalente no mundo. Acredita-se que, no ano de 2002, 2,8 milhões de pessoas estavam vivas com CCR diagnosticado nos cinco anos antecedentes.⁽³⁾ Fica clara, portanto, a importância epidemiológica desta neoplasia no contexto global e o contínuo interesse no estudo da mesma.

Do ponto de vista anatomopatológico, o tipo histológico mais frequentemente encontrado de CCR é o adenocarcinoma, sendo responsável por cerca de 95% dos casos.^(4, 5) A cirurgia é o tratamento inicial para a maioria dos pacientes com a doença. O objetivo da cirurgia é a ressecção em bloco do segmento intestinal e de todos os tecidos que estejam comprometidos pelo tumor, de modo a obter margens cirúrgicas livres macro e microscópicas, em conjunto com o mesentério que contém os linfonodos regionais relacionados.^(6, 7)

A adoção de modalidades terapêuticas adicionais depende do estadiamento tumoral do paciente. No câncer de reto, poderá haver benefício com a inclusão de tratamento radio/quimioterápico neoadjuvante ou adjuvante;⁽⁶⁾ no câncer de cólon; a quimioterapia adjuvante estará indicada para pacientes em estágio III (linfonodos regionais comprometidos).⁽⁷⁾

O prognóstico do CCR está claramente relacionado ao grau de penetração do tumor na parede intestinal e a presença ou ausência de metástases nos linfonodos. Estes dois fatores formam a base de todos os sistemas de estadiamento desenvolvidos para esta doença.⁽⁸⁾ Passados cerca de 80 anos desde que Dukes publicou sua classificação pioneira, todas as tentativas visando a melhorar sua proposta inicial procuraram refinar estas duas informações, criando subgrupos. Sabe-se que não apenas a simples presença de metástases linfáticas tem significado prognóstico, mas também o número e localização das mesmas.^(9, 10) Mais recentemente, o número de linfonodos totais livres de neoplasia também tem se mostrado como um fator independente.⁽¹¹⁾

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 dissecados.⁽¹²⁾ Sua aplicação no câncer de cólon é o objeto desta dissertação.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Bases teóricas da disseminação do câncer

Durante o século 20, duas teorias propostas inicialmente para o câncer de mama procuraram explicar a disseminação das neoplasias malignas. Na primeira metade do século, predominaram as ideias Handley e Halsted. De acordo com a teoria “halstediana” clássica, o câncer iniciaria estritamente como uma doença local e as células tumorais invadiriam outros órgão e estruturas através do que se chamou “disseminação centrífuga”.⁽¹³⁾ Portanto, todas as metástases, independente da distância do sítio primário, seriam decorrentes do crescimento direto e contíguo do tumor, e o caminho de disseminação seria obrigatoriamente os planos fasciais profundos e os vasos linfáticos. Esta teoria, deste modo, justificaria uma abordagem cirúrgica inicial agressiva. Embora hoje se saiba que a mesma não está correta, a teoria “halstediana” foi a base que norteou o desenvolvimento do sistema TNM (em inglês, *tumor – node – metastasis*) de estadiamento do câncer⁽¹⁴⁾ (ver abaixo).

A partir da segunda metade do século 20, em especial, na década de 70, passou a prevalecer a ideia proposta por Bernard Fisher de que o câncer era uma doença sistêmica.⁽¹⁵⁾ Com base nesta visão, os tumores malignos poderiam ser divididos em dois grupos: aqueles com capacidade para desenvolver metástases à distância e aqueles sem esta habilidade. Para tanto, a disseminação tumoral poderia ocorrer tanto por via linfática quanto por via hematogênica. Fisher acreditava que as metástases já estavam presentes no momento do diagnóstico, ainda que ocultas, e que o “florescimento” das mesmas seria decorrente de uma série de interações entre

a neoplasia e o hospedeiro.⁽¹⁶⁾ Desta forma, minimizava-se a importância do controle local da doença, considerando que ele influenciaria menos na sobrevivência dos pacientes. Esta teoria ficou conhecida como a “teoria da disseminação sistêmica”.

Embora a concepção de Fisher tenha contribuído muito para a compreensão do câncer e que o mesmo tenha se norteado por uma extensa base científica, sua teoria também apresentava falhas. Uma terceira hipótese emergiu e procurou combinar as ideias de Halsted e Fisher no que se denomina “teoria do espectro”. Esta teoria se baseia no conceito de que a capacidade de enviar metástases à distância é adquirida por uma neoplasia em algum momento do dinâmico processo de carcinogênese; contudo, por ocasião do diagnóstico, não é possível determinar se este momento já passou ou não. Assim, a falha no controle local da doença permitiria que um tumor que inicialmente encontrava-se restrito conseguisse adquirir as características necessárias para a evolução à doença sistêmica.⁽¹⁷⁾ A “teoria do espectro” é a base do entendimento atual sobre a disseminação das diferentes neoplasias malignas.

2.2 Disseminação do câncer colorretal

De uma maneira geral, o CCR caracteriza-se por ser uma neoplasia de progressão local lenta,⁽¹⁸⁾ mas que pode disseminar-se através das vias linfática, hematogênica, e peritoneal (seja por implatação local ou transcelomática).

A progressão local poderá ocorrer através dos crescimentos intra ou transmural. O crescimento transmural deve ser encarado como parte da história

natural do CCR. Considerando que a lesão primária tem origem na mucosa, a medida que a doença avança, observa-se que ocorre uma penetração progressiva do tumor nas camadas da parede colorretal, podendo o mesmo vir a invadir outros órgãos ou estruturas adjacentes. Existe também uma clara correlação entre o grau de penetração tumoral e a probabilidade de metástases linfonodais, estas presentes em aproximadamente 10% dos casos para tumores T1, 25% para T2, 50% para T3 e 60 a 70% para T4.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Já o crescimento intramural, definido como aquele que ocorre de maneira proximal ou distal através de uma das camadas da parede colorretal, é infrequente.

Williams *et al.*, em um estudo envolvendo 50 pacientes com adenocarcinoma de reto submetidos à amputação abdomino-perineal de reto, observaram que 76% dos pacientes não apresentavam progressão intramural distal, e que, em apenas 10% dos pacientes, esta progressão apresentava uma extensão superior a 1 cm; quando presente, isso se traduzia como um fator de mal prognóstico, com todos os pacientes apresentando tumores pouco diferenciados e falecendo em um período de até três anos devido à metástases à distância.⁽²²⁾ Hughes *et al.* avaliaram um grupo de 42 pacientes com tumores colorretais, identificando progressão intramural em apenas dois, um dos quais com progressão distal de 2 cm.⁽²³⁾

A disseminação linfática é o principal mecanismo responsável pelo desenvolvimento de metástases no CCR e, como afirmado anteriormente, sua ocorrência correlaciona-se com a profundidade de invasão do tumor na parede colorretal. A drenagem linfática acompanha a drenagem venosa ao longo do cólon e, em última análise, cursa junto à veia porta até o fígado. Alguns autores acreditam

que o desenvolvimento de metástases hepáticas no CCR ocorra, em boa parte dos casos, como resultado da disseminação linfática, e não hematogênica.⁽²⁴⁾

Cerca de um terço dos pacientes com CCR apresentarão evidência de disseminação hematogênica já no momento do diagnóstico. Nestes pacientes, o fígado será o sítio mais frequentemente acometido (50%), seguido de pulmão (25%), ossos (10%) e cérebro (5%).⁽²⁵⁾ Em torno de 3 a 10,4% das pacientes femininas desenvolverão metástases nos ovários, podendo as mesmas serem decorrentes tanto da disseminação hematogênica quanto peritoneal.⁽²⁶⁾

2.3 Importância da avaliação dos linfonodos regionais no câncer colorretal

A presença de metástases linfonodais é universalmente aceita como o principal fator prognóstico isolado no CCR, reconhecido desde a década de 1940;^(9, 10) diversos estudos reafirmaram essa observação. Em 1958, Dukes e Bussey analisaram uma coorte de 2447 pacientes com câncer de reto, submetidos à cirurgia para ressecção do tumor primário entre os anos de 1928 e 1952. Eles descreveram que a sobrevida em cinco anos para os pacientes com doença restrita à parede retal ou aos tecidos periretais em contiguidade encontrava-se na faixa de 84%, caindo drasticamente para 32% quando havia comprometimento dos linfonodos, relatando também que havia diferenças na sobrevida dos pacientes com relação ao número de linfonodos envolvidos por metástases (piora progressiva à medida que este número aumentava), bem como pior prognóstico em pacientes com metástase junto aos linfonodos da base do mesentério.⁽²⁷⁾

A importância do número de linfonodos tumorais no prognóstico do câncer colorretal seria, posteriormente, reafirmada e proposta como um critério para a divisão do estadiamento dos pacientes com doença em estágio III.⁽²⁸⁻³³⁾ Recentemente, Kang *et al.* demonstraram também que a presença de metástases junto à raiz da artéria mesentérica inferior é um fator prognóstico independente no câncer de cólon sigmoide e reto.⁽³⁴⁾ A questão contudo é controversa, sendo refutada por outros autores.⁽³⁵⁾

É interessante observar que a presença de linfonodos não metastáticos também traz informações importantes. Na análise das peças cirúrgicas, o número total de linfonodos ressecados tem sido apontado como um fator prognóstico independente em diferentes trabalhos, apresentem os pacientes metástases linfonodais ou não. Em uma revisão sistemática, Chang *et al.* relataram que em 16 de 17 estudos que avaliaram pacientes com câncer de cólon em estágio II, e em quatro de seis estudos que avaliaram pacientes com doença em estágio III, o número total de linfonodos obtidos na peça cirúrgica teve impacto na sobrevida.⁽¹¹⁾

Estudos que avaliaram, em separado, pacientes que apresentavam doença N0 e mais de 18 ou 20 linfonodos ressecados demonstraram que este benefício estendia-se até mesmo para este grupo de pacientes, sugerindo que esta associação não seja resultado exclusivo de um melhor estadiamento.⁽³⁶⁻³⁹⁾

A constatação em diferentes registros populacionais de que distribuição dos pacientes nos diferentes estádios tem se mostrado estável e independente do número de linfonodos ressecados ao longo dos anos, ainda que se identifique uma progressiva melhora na sobrevida associada a um aumento recente na proporção de

cirurgias nas quais pelo menos 12 linfonodos são removidos, corrobora a importância do número total de linfonodos ressecados.^(20, 40)

2.4 Evolução dos sistemas de estadiamento

Em 1926, Lockhart-Mummery completou 200 ressecções perineais visando ao tratamento do câncer de reto; a partir de sua experiência, elaborou uma classificação clínica para estes pacientes, dividindo-os quanto ao seu provável prognóstico em classes A (muito favorável), B (intermediário) ou C (pobre).⁽⁴¹⁾ Embora não fosse reproduzível, uma vez que dependia da impressão do autor no momento da cirurgia, esta classificação serviu como base para que Cuthbert Dukes desenvolvesse o primeiro sistema de estadiamento amplamente aceito para o CCR.

O desenvolvimento do que viria a ser conhecido como a classificação de Dukes ocorreu em etapas; originalmente, englobava apenas pacientes com câncer de reto. O primeiro esboço ocorreu no ano de 1930, como segue a tabela abaixo.⁽⁴²⁾

Tabela 1. Classificação de Dukes (1930) – abandonada⁽⁴²⁾

Estádio	Descrição
A	Um tumor maligno cujo crescimento estende-se até a submucosa, mas não à camada muscular
B	O crescimento tumoral estende-se através da camada muscular, mas não se dissemina através dos tecidos extrarretais
B1	A camada muscular circular é o limite do crescimento
B2	A camada longitudinal foi atingida
C	Um tumor maligno que se disseminou por contiguidade através dos tecidos perirretais

Esta classificação, contudo, é pouco lembrada, pois em 1932 Dukes publicaria um novo sistema de estadiamento que modificava completamente as definições acima, e que trazia uma diferença fundamental: o reconhecimento que pacientes com comprometimento linfonodal mereciam um estágio próprio⁽⁴³⁾ (tabela 2).

Tabela 2. Classificação de Dukes (1932)⁽⁴³⁾

Estádio	Descrição
A	Crescimento tumoral limitado à parede retal, ausência de disseminação extrarretal, ausência de metástases linfonodais
B	Disseminação tumoral para os tecidos extrarretais por contiguidade, ausência de metástases em linfonodos regionais
C	Presença de metástases em linfonodos regionais

No ano de 1935, a observação de que pacientes com comprometimento dos linfonodos junto à base dos vasos mesentéricos inferiores apresentavam um pior prognóstico que os demais pacientes com metástases linfáticas, fez com que Gabriel, Dukes e Bussey acrescentassem uma pequena modificação a esta classificação, subdividindo os pacientes no estágio C em C1 e C2.⁽⁴⁴⁾ Quando havia metástases linfonodais junto ao ponto de ligadura vascular do pedículo proximal, o paciente era classificado como C2. Se, contudo, o comprometimento linfonodal não atingia este ponto, o paciente recebia a classificação C1 (tabela 3). Esta classificação é conhecida como a classificação de Dukes completa.⁽⁴⁵⁾ Em 1939, Simpson e Mayo aplicaram a classificação de Dukes em pacientes com câncer de cólon.⁽⁴⁶⁾

Tabela 3. Classificação de Dukes completa (1935)⁽⁴⁴⁾

Estádio	Descrição
A	Crescimento tumoral limitado a parede retal, ausência de disseminação extrarretal, ausência de metástases linfonodais
B	Disseminação tumoral para os tecidos extrarretais por contiguidade, ausência de metástases em linfonodos regionais
C	Presença de metástases em linfonodos regionais
C1	Linfonodos regionais positivos
C2	Presença de metástases em linfonodos junto ao ponto de ligadura dos vasos mesentéricos proximais

Diferentes autores realizaram modificações ou releituras da classificação de Dukes. Uma vez reconhecida a importância do comprometimento linfático, bem como já estabelecida uma tentativa de subclassificação, Kirklin *et al.*⁽⁴⁷⁾ e,

posteriormente, Astler e Coller⁽⁴⁸⁾ procuraram incluir informação quanto à profundidade de penetração tumoral na parede intestinal, criando classificações próprias (tabelas 4 e 5).

Tabela 4. Classificação de Kirklin *et al.* (1949)⁽⁴⁷⁾

Estádio	Descrição
A	Tumor restrito à mucosa
B1	Tumor atinge a muscular própria, mas não penetra através da mesma
B2	Tumor penetra a muscular própria
C	Presença de metástases nos linfonodos regionais

Tabela 5. Classificação de Astler e Coller (1954)⁽⁴⁸⁾

Estádio	Descrição
A	Tumor restrito à mucosa
B1	Tumor atinge a muscular própria, mas não penetra através da mesma
B2	Tumor penetra a muscular própria
C1	Tumor restrito à parede intestinal com metástases em linfonodos
C2	Tumor invade todas as camadas com metástases em linfonodos

Deve-se lembrar que, de acordo com as duas classificações acima, a maior parte dos pacientes das categorias B1 e B2, em realidade, seriam classificados por Dukes como A, gerando confusão e dificuldade de interpretação dos dados da literatura. Para Kirklin *et al.* e Astler e Coller, a categoria A é o que chamamos hoje de carcinoma *in situ*, e não propriamente uma lesão invasiva. Contudo, nenhuma destas classificações incluía pacientes com doença metastática, o que viria a ser

incorporado por Turnbull *et al.* em 1967, no que se chamaria de categoria D⁽⁴⁹⁾ (tabela 6). A categoria D, todavia, visava muito mais dar a ideia de que se tratava de um paciente com doença incurável do que propriamente especificar a presença de metástases à distância. Diferentemente das releituras de Kirklin *et al.* e Astler e Coller, as categorias A, B e C de Turnbull eram de certa forma sobreponíveis às aquelas propostas por Dukes em 1932.

Tabela 6. Classificação de Turnbull *et al.* (1967)⁽⁴⁹⁾

Estádio	Descrição
A	Tumor confinado ao cólon e suas camadas
B	Extensão tumoral para a gordura pericólica
C	Metástases tumorais para linfonodos mesentéricos regionais, mas sem evidência de disseminação à distância
D	Metástases tumorais para fígado, pulmão, ossos, implantes tumorais, irressecabilidade em virtude de invasão parietal; invasão de órgãos adjacentes

Estes primeiros sistemas de estadiamento mantiveram sempre na categoria C indivíduos com metástases em gânglios linfáticos, possibilitando a evolução da pesquisa do CCR e, de certa forma, a realização de comparações entre os resultados de diferentes instituições. Chama a atenção, entretanto, estudo inglês em que apenas 3,9% dos médicos entrevistados (todos em princípio envolvidos no atendimento de pacientes com CCR, mas não necessariamente especialistas) sabiam definir corretamente os três estádios propostos por Dukes.⁽⁴⁵⁾ Isso, em parte, pode ser atribuído às múltiplas modificações existentes para as categorias A, B, C e D, o que tornou mais difícil esta forma de padronização.

Na década de 1940, o cirurgião francês Pierre Denoix desenvolveu a Classificação TNM para estadiamento do câncer. Similar às classificações acima, seu modelo embasava-se em características patológicas do tumor primário, na presença de comprometimento dos linfonodos regionais e de metástases à distância, porém de maneira sistematizada. O modelo foi apresentado para a União Internacional para Controle do Câncer (UICC) em 1953. Paralelamente, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), e posteriormente, o *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) também desenvolveram classificações TNM próprias. Um acordo unificou as classificações da UICC e da AJCC, resultando em 1987 na publicação conjunta da 4ª edição da Classificação TNM dos Tumores Malignos, sendo hoje o principal sistema de estadiamento existente e utilizado internacionalmente. Este sistema encontra-se atualmente em sua 7ª edição^(50, 51) (tabelas 7 e 8).

A classificação TNM prevê tanto um estadiamento clínico quanto patológico (designados pelas letras “c” e “p” respectivamente). No CCR, a determinação do estadiamento linfonodal (N) é o ponto que apresenta as maiores dificuldades técnicas. Do ponto de vista clínico, nenhum método de imagem hoje é capaz de determinar com precisão a presença de metástases nos linfonodos. Portanto, esta classificação depende, fundamentalmente, do exame anatomopatológico, o qual está sujeito à influência de diversos fatores como veremos a seguir.

Tabela 7. Classificação TNM dos tumores de cólon e reto⁽⁵⁰⁾

T	Tumor primário
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Ausência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : intraepitelial ou invasão da lâmina própria
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade a subserosa ou os tecidos não peritonializados pericólicos e perirretais
T4	Tumor invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio visceral
T4a	Tumor perfura o peritônio visceral
T4b	Tumor invade diretamente outros órgãos ou outras estruturas
N	Linfonodos regionais
Nx	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos regionais
N1	Metástase em 1—3 linfonodos regionais
N1a	Metástase em um linfonodo regional
N1b	Metástase em 2—3 linfonodos regionais
N1c	Depósitos tumorais, i. e., satélites, na subserosa, ou nos tecidos pericólico ou perirretal não peritonializados, <i>sem</i> metástases em linfonodos regionais.
N2	Metástases em quatro ou mais linfonodos regionais
N2a	Metástases em 4—6 linfonodos regionais
N2b	Metástases em sete ou mais linfonodo regionais
M	Metástases à distância
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Metástases confinadas a um órgão (fígado, pulmão, ovário, linfonodos não-regionais)
M1b	Metástases em mais de um órgão ou no peritônio

Tabela 8. Grupamentos do TNM para o câncer de cólon e reto⁽⁵⁰⁾

Estádio	T	N	M
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1, T2	N0	M0
Estádio II	T3, T4	N0	M0
Estádio IIa	T3	N0	M0
Estádio IIb	T4a	N0	M0
Estádio IIc	T4b	N0	M0
Estádio III	Qualquer T	N1, N2	M0
Estádio IIIa	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Estádio IIIb	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Estádio IIIc	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
Estádio IVa	Qualquer T	Qualquer N	M1a
Estádio IVb	Qualquer T	Qualquer N	M1b

2.5 Fatores que influenciam a avaliação dos linfonodos no câncer colorretal

O Colégio Americano de Cirurgiões (ACS), a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e o *National Quality Forum* definiram como um parâmetro de qualidade hospitalar a ressecção e o exame anatomopatológico de pelo 12 linfonodos no câncer de cólon.^(52, 54) Esta recomendação também está presente na classificação TNM para o câncer colorretal.⁽⁵⁰⁾ Contudo, estudos observacionais demonstraram que grande parte dos pacientes não apresentou uma avaliação linfonodal considerada adequada. Nestes estudos, a proporção de pacientes em que

pelo menos 12 linfonodos foram avaliados varia de 22 a 83%.^(20, 55-61) Os fatores que influenciam a avaliação dos linfonodos no CCR podem estar relacionados ao paciente, cirurgião, patologista, ou ao hospital.⁽⁶²⁾

Destes fatores, o paciente é considerado como o único imutável. Sabe-se que variações no número total de linfonodos identificados podem ocorrer devido à idade e ao sexo, a características tumorais, como estágio, grau de diferenciação e localização anatômica, e até mesmo a características demográficas, como renda e escolaridade. Observou-se que o número de linfonodos recuperados na peça cirúrgica é menor em pacientes mais velhos (ocorre uma diminuição progressiva e aparentemente linear),^(56, 57, 63-65) do sexo masculino (ainda que a magnitude desta associação seja baixa),^(56, 64) em estádios mais precoces,^(56, 63) com tumores bem diferenciados^(56, 63, 64) e localizados no cólon esquerdo ou reto.^(19, 56, 64) Pacientes com menor renda e/ou escolaridade também apresentam um menor número de linfonodos recuperados.⁽⁶⁴⁾

A realização de tratamento radioterápico pré-operatório para o câncer de reto também tem sido um fator determinante. As alterações da radioterapia provocam não apenas regressão tumoral parcial ou completa, mas sabidamente diminuem o número de linfonodos identificados.⁽⁶⁵⁾ Contudo, esta constatação ainda não apresenta um significado prognóstico claramente estabelecido, sendo tema de investigação.

Considerando a impossibilidade de modificar as características do paciente, Tekkis *et al.* criaram um modelo matemático para prever o número de linfonodos

esperados em uma peça cirúrgica de uma ressecção colorretal. O modelo compõe-se de um escore aditivo que leva em consideração seis variáveis independentes: idade, classificação de risco anestésico da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), caráter da cirurgia (eletiva, urgência e emergência), estadiamento de acordo com a classificação de Dukes, tipo de ressecção realizada e radioterapia pré-operatória.⁽⁶³⁾ Todavia, não se observa a sua adoção em nosso meio.

2.6 Importância da cirurgia no estadiamento do câncer colorretal

Apesar das recomendações formais com relação à linfadenectomia no CCR, dois ensaios clínicos que avaliaram quimioterapia adjuvante no câncer de cólon observaram que, em até 50% dos pacientes, menos de 12 linfonodos são ressecados, ainda que princípios cirúrgicos supostamente padronizados tenham sido adotados.^(36, 37) Este número foi ainda mais estarrecedor em um terceiro ensaio clínico que incluiu pacientes com câncer de reto, onde menos de 13% dos pacientes atingiram esta meta.⁽⁶⁵⁾ É de se questionar, portanto, o papel do cirurgião nestes resultados, bem como da cultura hospitalar vigente.

Diferentes estudos avaliaram as relações entre volume cirúrgico e morbidade/mortalidade pós-operatória; também sobrevida e sobrevida livre de doença. Billingsley *et al.* observaram que, no câncer de reto, pacientes atendidos por cirurgias que realizavam pelo menos 20 ressecções/ano apresentavam menor morbidade pós-operatória, definida como a necessidade de algum procedimento invasivo nos 30 dias que se seguiam à operação.⁽⁶⁶⁾

Kressner *et al.* estudaram o impacto do volume hospitalar no tratamento do câncer de reto. Tomando como base hospitais que realizavam até dez ressecções de reto/ano, concluíram que pacientes atendidos em hospitais que realizavam em média mais de 25 procedimentos deste tipo no mesmo período apresentavam uma menor mortalidade pós-operatória (2,2 versus 3,6%, $p < 0,002$), e uma menor incidência de recidivas locais no subgrupo de pacientes que não foram submetidos a radioterapia (6,5 versus 10,6%, $p = 0,005$), benefício que não se estendeu na sobrevida global em cinco anos.⁽⁶⁷⁾

Existe razoável variabilidade quanto à classificação do volume cirúrgico em alto, moderado ou baixo. Drolet *et al.*, ao analisarem o impacto do volume do cirurgião e do hospital na morbidade e mortalidade pós-operatória no câncer de cólon, classificaram como cirurgiões e hospitais com alto volume aqueles que realizavam mais que dez e 60 colectomias/ano, respectivamente. Pacientes que eram atendidos por cirurgiões e hospitais que atingiam ambas as condições apresentavam a menor mortalidade pós-operatória, 2,2%.⁽⁶⁸⁾ Rogers *et al.*, além de terem observado uma menor mortalidade pós-operatória, constataram que tanto o maior volume do cirurgião quanto do hospital resultavam em uma maior sobrevida global em cinco anos para o CCR, passando de 52,9 para 59,0% no que se refere a cirurgiões com baixo e alto volume e de 51,3 para 58,9% no que se refere aos hospitais ($p < 0,001$ para ambos).⁽⁶⁹⁾

Certamente, a relação entre volume cirúrgico e prognóstico não pode ser explicada através de um único fator. A miríade de componentes do cuidado cirúrgico de alta qualidade parece muito complicada para ser simplificada em um único

parâmetro de qualidade.⁽⁷⁰⁾ Ainda assim há de se considerar que entre os fatores envolvidos, em parte, está a qualidade da dissecação linfonodal realizada. De acordo com Bilimoria *et al.*, o número de linfonodos recuperados na peça cirúrgica tende a ser maior nos casos nos quais a cirurgia foi realizada em hospitais acadêmicos, em centros de referência para o tratamento do câncer e em hospitais que realizam mais de 26 procedimentos/ano.⁽⁶⁴⁾ Resultados similares também foram observados por outros autores.⁽⁵⁵⁾

Nos últimos anos, houve um crescente interesse pela cirurgia videolaparoscópica colorretal e seus potenciais benefícios. Contudo, quando se avaliam pacientes oncológicos, novos procedimentos não podem ser adotados baseando-se apenas na mera possibilidade técnica de realizá-los; a análise crítica dos resultados cirúrgicos, tanto a curto quanto a longo prazo, portanto, é imperativa.⁽⁷¹⁾ O número de linfonodos ressecados é um dos pontos a serem considerados na comparação entre a cirurgia videolaparoscópica e a convencional.

Duas metanálises avaliaram esta questão no câncer de reto. Em ambas, não foram constatadas diferenças no número de linfonodos ressecados pelas técnicas aberta e laparoscópica; entretanto, há de se ressaltar que havia grande heterogeneidade entre os estudos analisados.^(72, 73) Os ensaios clínicos COST⁽⁷⁴⁾ e COLOR,^(75, 76) que incluíram exclusivamente pacientes com câncer de cólon e os randomizaram para colectomia aberta versus laparoscópica, bem como o MRC CLASSICC,⁽⁷⁷⁾ que incluiu também pacientes com câncer de reto, não observaram diferenças no número de linfonodos ressecados em ambos os grupos. Um estudo observacional recente confirma estes resultados.⁽⁷⁸⁾

2.7 Importância do patologista

Conforme mencionado anteriormente, as características do paciente no momento do diagnóstico não poderão ser modificadas. O cirurgião, por sua vez, estabelecerá a extensão da dissecação a ser realizada, o que, entre outros fatores, acabará por ter significado prognóstico próprio. Mas será o patologista, através do exame anatomopatológico, que definirá o estadiamento do paciente. No que tange à avaliação linfonodal, o patologista poderá tanto influenciar no número de linfonodos recuperados na peça cirúrgica quanto na interpretação dos mesmos durante a análise histológica.

Diferentes técnicas para dissolução de gordura parecem aumentar a capacidade de detecção de linfonodos; por vezes, de maneira exuberante. Hida *et al.* observaram que número médio de linfonodos identificados por paciente através dos métodos convencionais foi de 18,1 para o câncer de cólon e 21,2 para o câncer de reto. A adição de uma técnica de dissolução ao exame macroscópico elevou estas médias para 76,4 e 73,7 respectivamente.⁽⁷⁹⁾ Aplicando técnica similar exclusivamente em pacientes com tumores de cólon, Herrera-Ornelas *et al.* encontraram em média 52 linfonodos por peça cirúrgica.⁽⁸⁰⁾

A maneira como ocorre o processamento do linfonodo e o desenvolvimento de técnicas de imuno-histoquímica também influenciam a detecção de metástases linfonodais. Grande variabilidade existe sobre o tema. Buscando diminuir vieses de seleção, de modo a excluir pacientes que poderiam estar subestadiados, Messerini *et al.* pesquisaram a presença de células tumorais ocultas e micrometástases em

pacientes com adenocarcinoma colorretal estágio IIA nos quais, pelo menos, 15 linfonodos foram recuperados, e um rigoroso protocolo de avaliação histológica inicial foi adotado. Apesar destes cuidados, 28,4% dos pacientes apresentavam células tumorais ocultas, e 9,9% micrometástases;⁽⁸¹⁾ contudo, este refinamento não resultou em informação prognóstica adicional.

Deve-se lembrar, portanto, que ainda que existam técnicas que comprovadamente aumentam o número de linfonodos recuperados na peça cirúrgica, bem como métodos que ampliam a capacidade de serem detectadas metástases linfonodais, os grandes estudos que estabeleceram prognóstico nos diferentes estádios do câncer colorretal, ou que definiram a importância do tratamento adjuvante, basearam-se apenas na análise histológica simples (hematoxilina e eosina) de linfonodos identificados a partir do exame macroscópico da peça cirúrgica por meio de inspeção e palpação.^(82, 83) Desta forma, a luz do conhecimento atual, inferir o estadiamento de um paciente a partir procedimentos anatomopatológicos especiais não parece adequado, podendo resultar em escolhas terapêuticas equivocadas.

Definições ambíguas presentes na Classificação TNM dos Tumores Malignos também contribuem para variabilidade na maneira como as alterações observadas durante o exame anatomopatológico são interpretadas. O principal exemplo disto é a “regra do contorno”, introduzida na sexta edição desta classificação (e posteriormente removida na sétima), na qual estabelece-se que depósitos metastáticos identificados no gordura mesocólica ou no tecido adiposo perirretal deverão ser classificados como metástases linfonodais se apresentarem contornos

lisos, ou como invasão venosa (uma extensão do estadiamento T) se apresentarem contornos irregulares. Howarth *et al.*, ao conduzirem um estudo no qual 23 patologistas deveriam avaliar 80 casos de câncer colorretal e caracterizar depósitos tumorais localizados no tecido adiposo como lisos ou irregulares, observou que havia marcada variação na interpretação dos mesmos, obtendo um índice de concordância Kappa de apenas 0,36, o que poderia fazer com que até 11% dos pacientes migrassem para estádios mais avançados da doença.⁽⁸⁴⁾ Procurando uniformizar a maneira como os laudos anatomopatológicos são elaborados, e desta forma, diminuir a variação interobservador, diferentes sociedades e autores tem proposto a adoção de “*checklists*” para a avaliação patológica do CCR.⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾

2.8 Índice de linfonodos comprometidos

A observação de que tanto o número de linfonodos metastáticos quanto o número total de linfonodos dissecados apresentavam importância prognóstica no CCR sugere, pelo menos intuitivamente, que um índice que englobasse ambas as informações talvez apresentasse uma melhor acurácia para o estadiamento destes pacientes.⁽¹²⁾ Isto seria particularmente útil na estratificação dos pacientes com doença em estágio III, sabidamente um grupo caracterizado pela heterogeneidade.⁽²⁸⁾ A ideia não é nova, e foi utilizada originalmente para pacientes com câncer de esôfago.⁽⁸⁹⁾ Por definição, o índice de linfonodos comprometidos (ILC) é determinado pela razão entre o número de linfonodos metastáticos e o número total de linfonodos dissecados.^(12, 89, 90)

No CCR, o primeiro estudo investigando este tema foi publicado em 2001.⁽⁹¹⁾ Desde então houve um crescente interesse por esta questão. Em 2010, Ceelen *et al.* conduziram a primeira revisão sistemática sobre a aplicação do ILC em pacientes com CCR, identificando 20 trabalhos publicados no período de busca compreendido entre 1975 e junho de 2009.^(60, 65, 91-108) Apesar de não ter conseguido dar um tratamento metanalítico adequado aos dados obtidos em virtude da grande variabilidade de metodologias empregadas pelos diferentes autores, prevaleceu a impressão de que o ILC é um fator prognóstico melhor que a simples contagem do número de linfonodos metastáticos.⁽¹²⁾ Um tópico fundamental que esta revisão não conseguiu esclarecer foi a definição do ponto de corte ideal para o ILC, pois até então nenhum autor preocupou-se em utilizar métodos estatísticos para estimar o ponto de maior acurácia prognóstica deste fator, limitando-se a maioria em dividir os pacientes em quartis de distribuição ou de índice, algo que persiste na maioria dos 20 trabalhos originais publicados após.^(21, 58, 59, 61, 90, 109-124)

Parte da dificuldade em determinar um ponto de corte reside também nas múltiplas variáveis envolvidas: não necessariamente o mesmo índice é aplicável a pacientes com câncer de cólon e de reto, bem como variações poderão ocorrer dependendo do desfecho estudado – sobrevida livre de doença, sobrevida específica por câncer ou sobrevida global. A inclusão de pacientes em estágio II (e portanto com ILC nulo) ou com doença metastática também dificulta a interpretação dos resultados.

Outro ponto controverso é o número mínimo de linfonodos totais necessários para que o índice de linfonodos comprometidos passe a ser um fator prognóstico

adequado. Berger et al, ao analisarem 3411 pacientes do “*Intergroup Trial 0089*”, estratificaram-nos em 3 grupos de acordo com o número de linfonodos ressecados (até 10, de 10 a 15, e com mais de 15) e observaram que naqueles em que menos de 10 linfonodos foram recuperados, o ILC não apresentava significado prognóstico em termos de sobrevida global e sobrevida livre de doença, sendo o principal fator nestes pacientes o número de linfonodos positivos.⁽⁹²⁾ Wang *et al.*, contudo, encontraram resultado diverso, demonstrando que embora o impacto do ILC em pacientes com menos de 10 linfonodos ressecados seja menor que nos demais grupos, ainda assim mostra-se como um fator importante.⁽¹⁰¹⁾

Desta forma, no sentido de aperfeiçoar a aplicação dos conceitos até aqui apresentados, acreditamos que novos estudos envolvendo o ILC deverão seguir três premissas básicas: (1^a) a análise estatística deverá processar em separado os dados para câncer de colon e reto; (2^a) deverão incluir apenas pacientes com doença, sabidamente, em estágio III; (3^a) deverão ser utilizados, na análise estatística, métodos para determinação do ponto de maior de acurácia do ILC para os diferentes desfechos.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

3 REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

1. INCA. Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. Ministério de Saúde do Brasil; 2009.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011 Mar 04;61(2):69-90.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005 Mar;55(2):74-108.
4. Labianca R, Beretta GD, Kildani B et al. Colon cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010 Jun 01;74(2):106-133.
5. Ponz de Leon M, Di Gregorio C. Pathology of colorectal cancer. *Dig Liver Dis.* 2001 Jun;33(4):372-388.
6. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009 Sep;7(8):838-881.
7. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009 Sep;7(8):778-831.
8. 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 Jun;134(6):837-852.
9. Dukes CE. The surgical pathology of rectal cancer: president's address. *Proc R Soc Med.* 1944 Mar 01;37(4):131-144.
10. Gilchrist RK, David VC. A consideration of pathological factors influencing five year survival in radical resection of the large bowel and rectum for carcinoma. *Ann Surg.* 1947 Oct;126(4):421-435.

11. 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 Apr 21;99(6):433-441.
12. 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 Nov;17(11):2847-2855.
13. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907 Jul;46(1):1-19.
14. Burke HB. Outcome prediction and the future of the TNM staging system. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Oct 06;96(19):1408-1409.
15. Fisher B. Biological and clinical considerations regarding the use of surgery and chemotherapy in the treatment of primary breast cancer. *Cancer.* 1977 Jul;40(1 Suppl):574-587.
16. Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer - a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer Res.* 1980 Nov;40(11):3863-3874.
17. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Jun 07;356(23):2399-2405.
18. Friberg S, Mattson S. On the growth rates of human malignant tumors: implications for medical decision making. *J Surg Oncol.* 1997 Aug;65(4):284-297.
19. Wang H. Patterns of lymph node metastasis are different in colon and rectal carcinomas. *World J Gastroenterol.* 2010;16(42):5375.

20. Parsons HM, Tuttle TM, Kuntz KM, Begun JW, McGovern PM, Virnig BA. Association between lymph node evaluation for colon cancer and node positivity over the past 20 years. *JAMA*. 2011 Sep 14;306(10):1089-1097.
21. Kobayashi H, Enomoto M, Higuchi 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):190-197.
22. Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: A study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg*. 1983 Apr;70(3):150-154.
23. Hughes TG, Jenevein EP, Poulos E. Intramural spread of colon carcinoma. *Am J Surg*. 1983 Dec;146(6):697-699.
24. Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, Pemberton JH, Wexner SD, editors. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. Edited Book. New York: Springer; 2007. 810p.
25. Eisenberg B, Decosse JJ, Harford F, Michalek J. Carcinoma of the colon and rectum: the natural history reviewed in 1704 patients. *Cancer*. 1982 Apr 15;49(6):1131-1134.
26. Wright JD, Powell MA, Mutch DG et al. Synchronous ovarian metastases at the time of laparotomy for colon cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 Mar;92(3):851-855.
27. Dukes CE, Bussey HJ. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer*. 1958 Sep;12(3):309-320.
28. 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 Dec 01;92(11):2754-2759.

29. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Annals of Surgery Br J Dermatol*. 2002 Oct;236(4):416-21; discussion 421.
30. 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 Jun 15;22(10):1778-1784.
31. Akagi Y, Fukushima T, Mizobe 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):192-197.
32. 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 Jan 10;28(2):264-271.
33. 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 Jan 10;28(2):256-263.
34. Kang J, Hur H, Min BS, Kim NK, Lee KY. Prognostic impact of inferior mesenteric artery lymph node metastasis in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr;18(3):704-710.
35. Yi J-W, Lee T-G, Lee H-S et al. Apical-node metastasis in sigmoid colon or rectal cancer: is it a factor that indicates a poor prognosis after high ligation? *Int J Colorectal Dis*. 2011 Jul 08

36. Prandi M, Lionetto R, Bini 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 May;235(4):458-463.
37. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL 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 Aug 01;21(15):2912-2919.
38. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol.* 2002 Oct;81(2):63-69.
39. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Dis Colon Rectum Ann Surg Oncol.* 2003 Jan;10(1):65-71.
40. Bui L, Rempel E, Reeson D, Simunovic M. Lymph node counts, rates of positive lymph nodes, and patient survival for colon cancer surgery in Ontario, Canada: a population-based study. *J Surg Oncol.* 2006 Jun 01;93(6):439-445.
41. Lockhart-Mummery JP. Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision. *Br J Surg.* 1926 Jul;14(53):110-124.
42. Dukes CE. The spread of cancer of the rectum. *Br J Surg.* 1930 Apr;17(68):643-648.
43. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol.* 1932;35(3):323-332.
44. Gabriel WB, Dukes CE, Bussey HJR. Lymphatic spread in cancer of the rectum. *Br J Surg.* 1935 Oct;23(90):395-413.

45. Mainprize KS, Mortensen NJMC, Warren BF. Dukes` staging is poorly understood by doctors managing colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2002 Jan;84(1):23-25.
46. Simpson WC, Mayo CW. The mural penetration of the carcinoma cell in the colon: anatomical and clinical study. *Surg Gynecol Obstet*. 1939;68:872-877.
47. Kirklin JW, Dockerty MB, Waugh JM. The role of the peritoneal reflection in the prognosis of carcinoma of the rectum and sigmoid colon. *Surg Gynecol Obstet*. 1949 Apr;88(3):326-331.
48. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg*. 1954 Jun;139(6):846-852.
49. Turnbull RB, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg*. 1967 Sep;166(3):420-427.
50. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumors*. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009 Dec. 328 p.
51. Union for Internacional Cancer Control. *TNM History, Evolution and Milestones*. [Internet]. [cited 2012 Jan 14]. Available from: http://www.uicc.org/sites/clonesource.agenceinovae.com/files/private/History_Evolution_Milestones_0.pdf.
52. American College of Surgeons. *CoC Quality of Care Measures*. [cited 2012 Feb 08]. Available from: <http://www.facs.org/cancer/qualitymeasures.html>.
53. 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/.

54. 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/MeasureDetails.aspx?actid=0&SubmissionId=455#k=colon+cancer>.
55. Johnson PM, Malatjalian D, Porter GA. Adequacy of nodal harvest in colorectal cancer: a consecutive cohort study. *J Gastrointest Surg*. 2002 Oct;6(6):883-88; discussion 889-90.
56. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Mar 01;97(3):219-225.
57. Wright FC, Law CHL, Last L et al. Lymph node retrieval and assessment in stage II colorectal cancer: a population-based study. *Ann Surg Oncol*. 2003 Feb;10(8):903-909.
58. Wong KP, Poon JTC, Fan JKM, Law WL. Prognostic value of lymph node ratio in stage III colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2011 Oct;13(10):1116-1122.
59. Chen SL, Steele SR, Eberhardt J, Zhu K, Bilchik A, Stojadinovic A. Lymph node ratio as a quality and prognostic indicator in stage III colon cancer. *Ann Surg*. 2011 Feb;253(1):82-87.
60. Moug SJ, Saldanha JD, McGregor JR, Balsitis M, Diament RH. Positive lymph node retrieval ratio optimises patient staging in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009 May 28;100(10):1530-1533.
61. 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 Sep;15(3):273-279.

62. Nathan H, Shore AD, Anders RA, Wick EC, Gearhart SL, Pawlik TM. Variation in lymph node assessment after colon cancer resection: patient, surgeon, pathologist, or hospital? *J Gastrointest Surg.* 2011 Apr;15(3):471-479.
63. Tekkis PP, Smith JJ, Heriot AG et al. A national study on lymph node retrieval in resectional surgery for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2006 Nov;49(11):1673-1683.
64. Bilimoria KY, Stewart AK, Palis BE, Bentrem DJ, Talamonti MS, Ko CY. Adequacy and importance of lymph node evaluation for colon cancer in the elderly. *J Am Coll Surg.* 2008 Mar;206(2):247-254.
65. Edler D, Ohrling K, Hallstrom M, Karlberg M, Ragnhammar P. The number of analyzed lymph nodes - a prognostic factor in colorectal cancer. *Acta Oncol.* 2007;46(7):975-981.
66. Billingsley KG, Morris AM, Green P et al. Does surgeon case volume influence nonfatal adverse outcomes after rectal cancer resection? *J Am Coll Surg.* 2008 Jul;206(3):1167-1177.
67. Kressner M, Bohe M, Cedermark B et al. The impact of hospital volume on surgical outcome in patients with rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2009 Sep;52(9):1542-1549.
68. Drolet S, MacLean AR, Myers RP, Shaheen AAM, Dixon E, Buie WD. Elective resection of colon cancer by high-volume surgeons is associated with decreased morbidity and mortality. *J Gastrointest Surg.* 2011 May;15(4):541-550.

69. Rogers SO, Wolf RE, Zaslavsky AM, Wright WE, Ayanian JZ. Relation of surgeon and hospital volume to processes and outcomes of colorectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2006 Dec;244(6):1003-1011.
70. Wong SL. Lymph node evaluation in colon cancer: assessing the link between quality indicators and quality. *JAMA.* 2011 Sep 14;306(10):1139-1141.
71. Falk PM, Beart RW, Wexner SD et al. Laparoscopic colectomy: a critical appraisal. *Dis Colon Rectum.* 1993 Feb;36(1):28-34.
72. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2006 Mar;13(3):413-424.
73. Huang M-J, Liang J-L, Wang H, Kang L, Deng Y-H, Wang J-P. Laparoscopic-assisted versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials on oncologic adequacy of resection and long-term oncologic outcomes. *Int J Colorectal Dis.* 2011 May;26(4):415-421.
74. Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Eng J Med.* 2004 Jun 13;350(20):2050-2059.
75. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WCJ et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2005 Jul;6(7):477-484.
76. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection (COLOR) Study Group, Buunen M, Veldkamp R et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009 Feb;10(1):44-52.
77. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC

CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 May;365(9472):1718-1726.

78. El-Gazzaz G, Hull T, Hammel J, Geisler D. Does a laparoscopic approach affect the number of lymph nodes harvested during curative surgery for colorectal cancer? *Surg Endosc*. 2010 Feb;24(1):113-118.
79. 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(3):223-228.
80. Herrera-Ornelas L, Justiniano J, Castillo N, Petrelli NJ, Stulc JP, Mittelman A. Metastases in Small Lymph Nodes From Colon Cancer. *Arch Surg*. 1987 Nov 01;122(11):1253.
81. Messerini L, Cianchi F, Cortesini C, Comin CE. Incidence and prognostic significance of occult tumor cells in lymph nodes from patients with stage IIA colorectal carcinoma. *Hum Pathol*. 2006 Oct;37(10):1259-1267.
82. Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Apr;130(3):318-324.
83. Quirke P, Williams GT, Ectors N, Ensari A, Piard F, Nagtegaal I. The future of the TNM staging system in colorectal cancer: time for a debate? *Lancet Oncol*. 2007 Jul;8(7):651-657.
84. Howarth SM, Morgan JM, Williams GT. The new TNM classification of colorectal cancer—a stage too far. *Gut*. 2004 May;53(Suppl III):A21.
85. Quirke P, Morris E. Reporting colorectal cancer. *Histopathology*. 2007 Feb;50(1):103-112.

86. Jass JR, O'Connell J, Riddell RH, Snover DC, ADASP. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma: Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol*. 2008 Feb;129(1):13-23.
87. Lanza G, Messerini L, Gafà R, Risio M, GIPAD SIAPEC/IAP. Colorectal tumors: the histology report. *Dig Liver Dis*. 2011 Apr;43 Suppl 4:S344-55.
88. Obrocea FL, Sajin M, Marinescu EC, Stoica D. Colorectal cancer and the 7th revision of the TNM staging system: review of changes and suggestions for uniform pathologic reporting. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):537-544.
89. Hölscher AH, Bollschweiler E, Bumm R, Bartels H, Höfler H, Siewert JR. Prognostic factors of resected adenocarcinoma of the esophagus. *Surgery*. 1995 Nov;118(5):845-855.
90. Priolli DG, Cardinalli IA, Alfredo CH et al. Proporção de linfonodos metastáticos como variável independente de prognóstico no câncer colorretal. *Rev Bras Coloproct*. 2008 Oct;28(4):431-442.
91. Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ et al. Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 15;19(18):3895-3902.
92. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 01;23(34):8706-8712.
93. De Ridder M, Vinh-Hung V, Van Nieuwenhove Y, Hoorens A, Sermeus A, Storme G. Prognostic value of the lymph node ratio in node positive colon cancer. *Gut*. 2006 Nov;55(11):1681.

94. Schumacher P, Dineen S, Barnett C, Fleming J, Anthony T. The metastatic lymph node ratio predicts survival in colon cancer. *Am J Surg*. 2007 Dec;194(6):827-31; discussion 831-2.
95. Lee H-Y, Choi H-J, Park K-J et al. Prognostic significance of metastatic lymph node ratio in node-positive colon carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007 Jun;14(5):1712-1717.
96. Trufelli DC, Miranda VdC, Palos CC et al. Razão entre linfonodos positivos e dissecados como fator prognóstico em câncer de cólon. [cited Available from: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v53n6/a24v53n6.pdf>.
97. Derwinger K, Carlsson G, Gustavsson B. A study of lymph node ratio as a prognostic marker in colon cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Jul;34(7):771-775.
98. Peng J, Xu Y, Guan Z et al. Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in node-positive rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Nov;15(11):3118-3123.
99. Peschaud F, Frédérique P, Benoist S et al. The ratio of metastatic to examined lymph nodes is a powerful independent prognostic factor in rectal cancer. *Ann Surg*. 2008 Dec;248(6):1067-1073.
100. Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T et al. Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period. *Ann Surg*. 2008 Dec;248(6):968-978.
101. Wang J, Hassett JM, Dayton MT, Kulaylat MN. Lymph node ratio: role in the staging of node-positive colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jun;15(6):1600-1608.
102. Derwinger K, Gustavsson B. A study of lymph node ratio in stage IV colorectal cancer. *World J Surg Oncol*. 2008;6:127.

103. Kim YS, Kim JH, Yoon SM 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.
104. Priolli DG, Cardinalli IA, Pereira JA, Alfredo CH, Margarido NF, Martinez CAR. Metastatic lymph node ratio as an independent prognostic variable in colorectal cancer: study of 113 patients. *Tech Coloproctol*. 2009 Jul;13(2):113-121.
105. Park IJ, Choi G-S, Jun SH. Nodal stage of stage III colon cancer: the impact of metastatic lymph node ratio. *J Surg Oncol*. 2009 Sep 01;100(3):240-243.
106. Vather R, Sammour T, Kahokehr A, Connolly AB, Hill AG. Lymph node evaluation and long-term survival in stage II and stage III colon cancer: a national study. *Ann Surg Oncol*. 2009 Mar;16(3):585-593.
107. 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):1244-1250.
108. Wang J, Kulaylat M, Rockette H et al. Should total number of lymph nodes be used as a quality of care measure for stage III colon cancer? *Ann Surg*. 2009 Apr;249(4):559-563.
109. Chin C-C, Wang J-Y, Yeh C-Y, Kuo Y-H, Huang W-S, Yeh C-H. Metastatic lymph node ratio is a more precise predictor of prognosis than number of lymph node metastases in stage III colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(11):1297-1302.
110. Galizia G, Orditura M, Ferraraccio F et al. The lymph node ratio is a powerful prognostic factor of node-positive colon cancers undergoing potentially curative surgery. *World J Surg*. 2009 Dec;33(12):2704-2713.

111. Dekker JWT, Peeters KC, Putter H, Vahrmeijer AL, van de Velde CJH. 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 Dec;36(12):1180-1186.
112. Bannura C G, Vargas S C, Barrera E A, Melo L C, Contreras P J. Índice ganglionar y número de linfonodos metastásicos como factores pronósticos en cáncer de colon. *Rev Chil Cir*. 2011;63(5):485-492.
113. Moug SJ, McColl G, Lloyd SM, Wilson G, Saldanha JD, Diament RH. Comparison of positive lymph node ratio with an inflammation-based prognostic score in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2011 Mar;98(2):282-286.
114. Hong KD, Lee SI, Moon HY. Lymph node ratio as determined by the 7th edition of the American Joint Committee on Cancer staging system predicts survival in stage III colon cancer. *J Surg Oncol*. 2011 May;103(5):406-410.
115. Storli KE, Søndena K, Bukholm IRK et al. Overall survival after resection for colon cancer in a national cohort study was adversely affected by TNM stage, lymph node ratio, gender, and old age. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Jun 12
116. Qiu H-B, Zhang L-Y, Li Y-F, Zhou Z-W, Keshari RP, Xu R-H. Ratio of metastatic to resected lymph nodes enhances to predict survival in patients with stage III colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jul;18(6):1568-1574.
117. Kobayashi H, Mochizuki H, Kato T et al. Lymph node ratio is a powerful prognostic index in patients with stage III distal rectal cancer: a Japanese multicenter study. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Jul;26(7):891-896.
118. Tong L-, Gao P, Wang Z- et al. Can lymph node ratio take the place of pN categories in the UICC/AJCC TNM classification system for colorectal cancer? *Ann Surg Oncol*. 2011 Sep;18(9):2453-2460.

119. Park YH, Lee JI, Park JK, Jo HJ, Kang WK, An CH. Clinical significance of lymph node ratio in stage III colorectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol*. 2011 Oct;27(5):260-265.
120. Shimomura M, Ikeda S, Takakura Y et al. Adequate lymph node examination is essential to ensure the prognostic value of the lymph node ratio in patients with stage III colorectal cancer. *Surg Today*. 2011 Oct;41(10):1370-1379.
121. Shin JY, Hong KH. Prognostic significance of lymph node ratio in stage III rectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol*. 2011 Oct;27(5):252-259.
122. Kang J, Hur H, Min BS, Lee KY, Kim NK. Prognostic impact of the lymph node ratio in rectal cancer patients who underwent preoperative chemoradiation. *J Surg Oncol*. 2011 Jul 01;104(1):53-58.
123. Manilich EA, Kiran RP, Radivoyevitch T, Lavery I, Fazio VW, Remzi FH. A novel data-driven prognostic model for staging of colorectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2011 Nov;213(5):579-588, 588.e1-2.
124. Persiani R, Cananzi FCM, Biondi A et al. Log odds of positive lymph nodes in colon cancer: a meaningful ratio-based lymph node classification system. *World J Surg*. 2012 Jan 20

OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Estudar o índice de linfonodos comprometidos (razão entre o número de linfonodos metastáticos e o número total de linfonodos observados na peça cirúrgica) como um potencial fator prognóstico no adenocarcinoma de cólon.

4.2 Objetivos específicos

Determinar, em pacientes com adenocarcinoma de cólon no estágio III atendidos pelo Serviço de Coloproctologia do Hospital de Clínicas e submetidos à cirurgia para ressecção do tumor primário com intenção curativa:

1. A sobrevida livre de doença;
2. A sobrevida global;
3. O ponto de corte no qual o índice de linfonodos comprometidos apresenta maior acurácia prognóstica.

HIPÓTESES

5 HIPÓTESES

5.1 Hipótese conceitual

Em paciente com adenocarcinoma de cólon no estágio III submetidos à ressecção oncológica do tumor primário, um progressivo aumento no índice linfonodos comprometidos correlaciona-se com uma menor sobrevida livre de doença.

5.2 Hipótese nula (H0)

Em pacientes com adenocarcinoma de cólon no estágio III submetidos à ressecção oncológica do tumor primário, variações no índice de linfonodos comprometidos não determinam diferenças na sobrevida livre de doença.

5.3 Hipótese alternativa (H1)

Em pacientes com adenocarcinoma de cólon no estágio III, submetidos à ressecção oncológica do tumor primário, variações no índice de linfonodos comprometidos determinam diferenças na sobrevida livre de doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Delineamento

Estudo de coorte de casos incidentes.

6.2 População em estudo

Pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma de cólon atendidos no Serviço de Coloproctologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e submetidos à cirurgia para ressecção do tumor primário com intenção curativa entre 01 de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2010.

6.3 Critérios de inclusão

Foram incluídos, no estudo, todos os pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma colorretal primário submetidos à cirurgia 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 7ª edição da Classificação TNM dos Tumores Malignos da AJCC/UICC, e cuja margem inferior do tumor localizava-se acima da reflexão peritoneal.

6.4 Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes que 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) portadores de polipose adenomatosa familiar; (4) doença inflamatória intestinal; (5) que apresentavam outros tumores malignos primários.

6.5 Amostra estudada

Inicialmente, foram revisados os estadiamentos de 236 pacientes. Destes, 79 apresentavam-se com adenocarcinoma cólon no estágio III. Excluíram-se três pacientes com margens cirúrgicas microscópicas comprometidas (os três apresentaram recidiva tumoral); dois pacientes com tumores de cólon sincrônicos e um com tumor metacrônico; três pacientes com tumores malignos primários em outros sítios (um, próstata; um, pulmão; um, vulva). A amostra final foi composta por 70 pacientes.

6.6 Revisão dos dados

Todos os pacientes avaliados no presente estudo já apresentavam as informações necessárias registradas no sistema de prontuários eletrônicos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os dados obtidos foram registrados em

formulário eletrônico específico elaborado através de planilha do programa Microsoft Excel.

As informações revisadas, bem como o tipo de variável correspondente seguem na tabela 9.

6.7 Desfechos de interesse

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 anatomopatológico. 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 cirurgia, estando o paciente internado ou não, ou aquele ocorrido após 30 dias, mas ainda na mesma internação em que foi realizada a cirurgia.

6.8 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas como média e desvio padrão ou mediana e intervalos interquartis; as categóricas, pelo número de indivíduos e de percentuais. O teste chi-quadrado foi utilizado para comparar grupos com relação às variáveis categóricas. Os testes t de Student e U de Mann-Whitney foram utilizados para comparar grupos com relação às variáveis quantitativas se as mesmas apresentavam distribuição simétrica ou assimétrica respectivamente. 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; para tanto, foi utilizado 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). Toda a análise estatística foi realizada com auxílio do IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 18.0 (IBM Corp. Armonk, NY, Estados Unidos). As diferenças encontradas foram consideradas significativas quando a possibilidade de erro alfa era inferior a 5% ($P < 0,05$).

6.9 Ética

Por tratar-se de um estudo realizado a partir de uma base de dados, não é possível a obtenção de Termo de Consentimento Informado de todos os pacientes. Desta forma, este trabalho foi realizado de acordo com as disposições da Resolução Normativa 01/97 da Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, integrante do Grupo de Pesquisa e Pós-graduação/HCPA (GPPG/HCPA), de 09 de janeiro de 1997, sendo preenchido pelos autores o Termo de Compromisso para Utilização de Dados. Este estudo foi aprovado no GPPG/HCPA sob o número 11-0568.

Tabela 9. Variáveis revisadas.

N	Variável	Tipo
1	Data de nascimento	Data
2	Sexo	Dicotômica
3	Raça	Categórica nominal
4	Data da cirurgia	Data
5	Localização do tumor primário	Categórica nominal
6	Cirurgia realizada	Categórica nominal
7	Estadiamento	Categórica ordinal
8	Estádio T	Categórica ordinal
9	Estádio N	Categórica ordinal
10	Estádio M	Categórica ordinal
11	Número de linfonodos metastáticos	Quantitativa discreta
12	Número total de linfonodos ressecados	Quantitativa discreta
13	Grau de diferenciação tumoral	Categórica ordinal
14	Presença de tumor mucinoso	Dicotômica
15	Presença de células em anel de sinete	Dicotômica
16	Presença de invasão vascular	Dicotômica
17	Presença de invasão linfática	Dicotômica
18	Estádio R	Categórica ordinal
19	Presença de tumor sincrônico	Dicotômica
20	Localização do tumor sincrônico	Categórica nominal
21	Antígeno carcinoembrionário	Quantitativa contínua
22	Altura	Quantitativa contínua
23	Peso	Quantitativa contínua
24	Quimioterapia adjuvante	Dicotômica
25	Esquema quimioterápico	Categórica nominal
26	Número de ciclos quimioterápicos	Quantitativa discreta
27	Recidiva tumoral	Dicotômica
28	Data do diagnóstico da recidiva tumoral	Data
29	Local da recidiva tumoral	Categórica nominal
30	Presença de tumor metacrônico	Dicotômica
31	Óbito	Dicotômica
32	Data do óbito	Data
33	Óbito cirúrgico	Dicotômica
34	Data do último atendimento médico	Data
35	Alta ambulatorial	Dicotômica
36	Alta a pedido	Dicotômica

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

7 ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

LYMPH NODE RATIO PREDICTS TUMOR RECURRENCE IN STAGE III COLON CANCER

Tiago L. Dedavid e Silva, M.D.*, Daniel C. Damin, M.D., Ph.D.*.

From the *Department of Surgery, Division of Coloproctology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Address for correspondence: Dr. Daniel C. Damin, Division of Coloproctology (sala 600), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90.035-930 Porto Alegre, RS, Brazil.

Telephone: +55-21-51 96020442. **Fax:** +55-21-51-33598001

E-mail: damin@terra.com.br.

Word count for the text: 2,454

Word count for the abstract: 194

Running head: LNR in stage III colon cancer recurrence.

Financial disclosure: none.

Conflict of interests: none.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate 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 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%, $P = 0.011$). **CONCLUSIONS:** Lymph node ratio is a strong predictor for tumor recurrence in stage III colon cancer.

KEYWORDS: Lymph node; Colonic neoplasms; Lymphatic metastasis; Neoplasm staging; Survival

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the third most frequent tumor diagnosed in Brazil, with an incidence estimated in 28,000 new cases in 2010.⁽¹⁾ Worldwide, it has been appreciated that over 1.2 million new cancer cases were diagnosed and 608,700 deaths have occurred in 2008.⁽²⁾ *En bloc* resection of the primary tumor with removal of regional lymph nodes is the cornerstone therapy for patients with curable disease.^(3, 4)

Prognosis in CRC is clearly related to the degree of tumor infiltration through the bowel wall and the presence or absence of lymph node involvement. These two factors are the basis of the staging system elaborated for this disease.⁽⁵⁾ Almost 80 years after Dukes published his pioneering classification,⁽⁶⁾ all the attempts to improve his proposal were mostly based on refinements of these two data, creating subgroups. Among the current staging systems, the AJCC (American Joint Committee on Cancer) and UICC (International Union Against Cancer) TNM Classification of Malignant Tumors is the most widely accepted.⁽⁷⁾

In TNM classification, CRC patients with lymph node metastases are classified as stage III. This is a heterogeneous group.⁽⁸⁾ It is well known that not only the mere presence of lymph node metastases determine prognosis, but also the number of positive ones,^(9, 10) a fact corroborated by recent studies.⁽¹¹⁻¹³⁾ More recently, the total number of resected lymph nodes has also been shown to be an independent prognostic factor.⁽¹⁴⁾ Trying to associate these two observations, in order to obtain a single better prognosticator, the lymph node ratio (LNR), i.e., the ratio of positive

nodes divided by the total number of examined nodes, has been proposed by different authors.⁽¹⁵⁾

Several studies have evaluated the LNR in CRC, but few attempted to identify the ideal cutoff to establish prognosis and these were based only on the concepts of disease-specific survival and overall survival. None specifically evaluated the LNR in tumor recurrence, which is vital, considering that treatments for patients with stage III disease are curative intended. The aim of this study is to provide an evaluation of the LNR in disease-free survival in patients with colon cancer.

MATERIALS AND METHODS

Patients

The study included all the patients who underwent resection of a primary colorectal cancer with curative intention attended by the staff of the Division of Coloproctology at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), from January 2005 to December 2010, and who were on stage III disease according to the 7th edition of the AJCC/UICC TNM Classification of Malignant Tumors. The inferior border of the tumor must have been above the peritoneal reflection. Patients were excluded if they presented (1) an R1 or R2 resection (microscopic evidence of invasive tumor in the resection margin or within 1 mm from it, or gross residual tumor that was not resected were present), (2) synchronous colorectal tumors in different segments precluding the necessity of total or subtotal colectomy, (3) familial

adenomatous polyposis, (4) inflammatory bowel disease and (5) other primary malignant tumors.

Surgeries were carried out predominantly through open access under oncologic principles. All patients received routine adjuvant chemotherapy consulting. Different chemotherapy regimens were possible.

Follow-up

All patients were followed up every 3 months for the first 2 years, every 6 months for the following 3 years and then once a year. Additional visits occurred when necessary. Blood tests with carcinoembryonic antigen measurement, chest X-ray and ultrasonography of the liver were carried out. Surveillance colonoscopy and abdominal computed tomography were performed one year after surgery in most cases. Additional imaging studies were performed when recurrences were suspected.

Pathology

The surgical specimens were fixed in 10% buffered neutral formalin. The traditional inspection and palpation method was applied for lymph node harvest. In cases in which fewer than 12 lymph nodes were detected, additional fat clearance was performed with Carnoy's solution in order to help identifying missing lymph nodes. Tissue was paraffin-embedded and histological evaluation was performed

using hematoxylin-eosin staining. Metastatic deposits were defined as lymph nodes if these structures resembled nodes but contained no visible lymphatic tissue.

Data extraction

The following demographic and clinicopathological parameters were retrieved from patients` chart: age, sex, cancer site (right and left colon, by using middle transverse colon as partition), baseline carcinoembryonic antigen (CEA) serum level, body mass index (BMI), type of surgery (right or left colectomy, sigmoidectomy, anterior resection), tumor-node-metastasis (TNM) stage, degree of histological differentiation (well, moderate or poor), lymphatic or venous invasion, number of resected nodes, number of metastatic nodes, lymph node ratio, adjuvant chemotherapy, regimen and number of cycles, follow-up time.

Primary endpoints were tumor recurrence and death. Tumor recurrence was defined as unequivocal evidence of disease from imaging methods or biopsy. For purpose of disease-free survival calculation, the date from the exam that proved recurrence was used. Operative death was defined as any death, regardless of cause, occurring (1) within 30 days after surgery in or out of the hospital, and (2) after 30 days during the same hospitalization subsequent to the operation.

Statistics

The chi-square test was used to compare groups with respect to categorical variables. Continuous variables were compared with the Student`s t test or the Mann-

Whitney U test. Cox proportional hazards regression model was used to identify the variables that could independently influence the outcomes. Only covariates with trend-significance ($P < 0.20$) in univariate analysis were entered in multivariate analysis. Survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method and compared using the logrank test. Receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed to find the best lymph node ratio value predicting outcome. IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 18.0 (IBM Corp. Armonk, NY, USA) was used for the whole statistical analysis. A P value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Patient population

During the six years of the entry period, 236 patients were submitted to surgical resection of intraperitoneal colorectal tumors with curative intent. Of these, 70 had stage III cancer and were in accordance with the inclusion and exclusion criteria. The mean follow-up time was 31.89 months (median 33, range 1—72). Operative mortality was 2.9%. Tumor recurrence was identified in 13 patients. Only 1 patient showed tumor recurrence after 36 months of follow-up, and in 85% of the cases, recurrence was within the first 2 years after surgery. Seven deaths were registered in the study, including operative death.

According to the 7th edition of the AJCC/UICC TNM Classification of Malignant Tumors, 5 patients were on stage IIIA, 57 on IIIB, and 8 on IIIC. In 90% of the cases, at least a 12 lymph node harvest has been achieved (median 18.5, range 5—51).

Tumor recurrence analysis

Univariate analysis identified 4 factors predictive of tumor recurrence: CEA, N stage, positive lymph node number and lymph node ratio. The lymph node ratio was the one with the greatest magnitude of association. These data, as well as the demographic and clinicopathological characteristics of the patients are displayed in Table 1.

Two multivariate analysis models were developed. The first one considered all the covariates with $P < 0.20$ in univariate analysis. None of these was found to be an independent prognostic factor, but the tendency for a strong magnitude of association for lymph node ratio remained (Table 2). Considering the strong interdependency between N stage, positive lymph node number and lymph node ratio, a second model analyzed only CEA and lymph node ratio. The latter was the only independent factor for tumor recurrence ($P = 0.029$, hazard ratio 74.887, 95% confidence interval 1.550—3617.011).

Receiver operating characteristic analysis identified a lymph node ratio value of 0.1491 (mnemonic 0.15) as the highest accuracy value to predict tumor recurrence.

Group analysis

Based on ROC analysis, patients were grouped according to lymph node ratio. There were 38 patients with lymph node ratio < 0.15 and 32 with lymph node ratio ≥ 0.15 . The characteristics of both groups are summarized in Table 3.

Patients with lymph node ratio < 0.15 had a higher disease-free survival, estimated on 90% (versus 64%) at 36 month (Figure 1). This benefit was observed even when only patients in stage IIIB were considered (Figure 2). A lymph node ratio < 0.15 was also associated with an impact on overall survival (Figure 3).

DISCUSSION

The objectives of the TNM Classification of Malignant Tumors have been stated as: to aid the clinician in the planning of treatment; to give some indication of prognosis; to assist in evaluation of the results of treatment; to facilitate the exchange of information between treatment centers; to contribute to the continuing investigation of human cancer.⁽⁷⁾ Since its 6th edition, the AJCC and the UICC have been working in the direction of rendering the stage III colorectal cancer group of patients less heterogeneous. The subdivision of patients in stages IIIA, IIIB and IIIC is an example of this development. Nevertheless, most patients were placed in subgroup IIIB, providing no solution for this important question.^(8, 16, 17) The 7th edition adds complexity to the system with the creation of N1 and N2 subdivisions A and B and redefines stage III subgroups, accounting for an even greater heterogeneity in subgroup IIIB.^(18, 19)

The LNR has been proposed as a better prognosticator than the number of metastatic lymph nodes.⁽¹⁵⁾ Our study clearly demonstrates the magnitude of association of this factor on tumor recurrence. However, to incorporate this information in a staging system, it must be simplified as a cutoff, not as a continuous variable. Different approaches have been used for this aim, mainly based on quartile division. It is our opinion that the better way to determine a cutoff is through ROC analysis.

Two previous studies assessed this method on colon cancer based on different outcomes. Galizia *et al.* studied the impact of LNR on disease-specific survival, finding a cutoff of 0.18.⁽²⁰⁾ Greenberg *et al.* applied ROC analysis to overall survival, identifying 0.13 as the best cutoff.⁽²¹⁾ Our study is the first to use this method in disease-free survival, resulting in a value of 0.15. The similar cutoffs to LNR found in three independent studies, each one based on different outcomes, reinforce the importance of considering incorporating this tool in future editions of the TNM classification.

Although frequently discussed together, some studies indicate differences in lymph node spread patterns between colon and rectum cancers. Wang *et al.* assessed patients with colorectal carcinoma and showed that rectum surgical specimens tend to present lower lymph node retrieval but a higher number of metastatic ones, which results in a higher lymph node ratio, even after T stage consideration.⁽²²⁾ Therefore, the cutoff values found in colon cancer may be not the same for rectal cancer. In fact, studies on rectal cancer addressing this issue found diverse results, ranging from 0.21 to 0.60.^(23, 24) This variability can be largely

explained by the use of preoperative radiotherapy. It seems clear that the interpretation of the nodal status of patients previously submitted to radiotherapy must be done in separate, and it is possible that in the future, colon and rectum staging systems become independent, as recently occurred to appendix cancer.

This study included only patients with intraperitoneal colorectal tumors. Although some patients with rectosigmoid junction tumors have been included, and so, presenting tumors whose inferior borders could be located in the upper rectum, this procedure is in accordance with inclusion criteria of major clinical trials on colon cancer adjuvant therapy,^(25, 26) thus our sample reflects common clinical practice.

Stratification of the patients according to their lymph node ratio showed that patients with an LNR greater than or equal to 0.15 had both a higher number of positive nodes and a lower number of lymph nodes retrieved. This trend was presented also by other authors.^(27, 28) This observation agrees with studies that analyzed the impact of lymph node harvest on colon cancer prognosis, which suggests that factors other than staging accuracy may account for the improvement in survival associated with the increased number of lymph nodes evaluated.^(14,29)

The explanation of the aforementioned trends could be in the immune system. It is very plausible that the number of nodes present in a given patient reflects, at least in part, the underlying interaction between tumor and host.⁽³⁰⁾ Galon *et al.* have found that type, density, and location of immune cells within colorectal cancer formed patterns of immune response that could predict the survival of some patients more accurately than standard histopathologic staging methods.⁽³¹⁾ George *et al.*, in a

study on the relationship between node number and survival in colon cancer patients, observed that patients with prominent lymphocytic infiltration in the primary tumor had a survival advantage; these patients also tended to present higher lymph node counts.⁽³²⁾ Thus, the apparent success of the LNR as a better prognosticator than the simple number of metastatic lymph nodes may reside in the fact that it adds a new dimension to staging, providing information not only on tumor aggressiveness, but also on patient immune response.

The minimum number of lymph nodes resected for the LNR to be considered a reliable prognostic factor is still under debate. The American College of Surgeons, the American Society of Clinical Oncology and the National Quality Forum endorsed that at least 12 lymph nodes should be removed and pathologically examined for resectable primary colon cancer as the quality measure of hospital performance.^(33, 35) This recommendation is also present in TNM classification.⁽⁷⁾ Four studies evaluated the influence of lymph node harvest on LNR in colon cancer, with mixed results. The largest of these studies, published by Wang *et al.*, demonstrated that the LNR remained an independent prognostic factor even in patients with less than 10 lymph nodes examined,⁽³⁶⁾ a fact also confirmed by Vaccaro *et al.*⁽³⁷⁾ Controversially, Berger *et al.* found that the LNR lost its discriminatory capacity in patients with less than 10 lymph nodes harvested, but these authors included in their statistical analysis patients with stage II colon cancer.⁽³⁸⁾ In the study by Park *et al.*, the LNR had no prognostic significance in patients in whom less than 12 lymph nodes were resected, but interpretation of this observation is hampered by the fact that the choice of the LNR cutoffs were based on previous data from gastric cancer.⁽³⁹⁾

In our study, only 10% of patients had less than 12 lymph nodes resected. The limited size of our sample prevents an analysis of this subgroup of patients. In fact, the major limitations of our study reside in our sample size and its retrospective nature. The small number of deaths observed during follow-up also prevented us to perform a detailed analysis on the influence of the LNR in disease-specific survival or overall survival.

CONCLUSION

Lymph node ratio is a strong predictor for tumor recurrence on colon cancer. Future editions of TNM Classification of Malignant Tumors should considerate the inclusion of this factor in the stratification of patients with stage III disease.

REFERENCES

1. INCA. Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. Ministério de Saúde do Brasil; 2009
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar 04;61(2):69-90.
3. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Sep;7(8):778-831.
4. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Sep;7(8):838-881.
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 Jun;134(6):837-852.
6. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol*. 1932;35(3):323-332.
7. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumors*. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009 Dec. 328 p.
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 Dec 01;92(11):2754-2759.
9. Dukes CE. The surgical pathology of rectal cancer: president's address. *Proc R Soc Med*. 1944 Mar 01;37(4):131-144.
10. Gilchrist RK, David VC. A consideration of pathological factors influencing five year survival in radical resection of the large bowel and rectum for carcinoma. *Ann Surg*. 1947 Oct;126(4):421-435.

11. Akagi Y, Fukushima T, Mizobe 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):192-197.
12. 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 Jan 10;28(2):264-271.
13. 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 Jan 10;28(2):256-263.
14. 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 Apr 21;99(6):433-441.
15. 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 Nov;17(11):2847-2855.
16. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Annals of Surgery Br J Dermatol*. 2002 Oct;236(4):416-21; discussion 421.
17. 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 Jun 15;22(10):1778-1784.

18. Nitsche U, Maak M, Schuster T 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 Nov;254(5):793-801.
19. Tong L-, Gao P, Wang 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.* 2011 May;1.
20. Galizia G, Orditura M, Ferraraccio F et al. The lymph node ratio is a powerful prognostic factor of node-positive colon cancers undergoing potentially curative surgery. *World J Surg.* 2009 Dec;33(12):2704-2713.
21. 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 Sep;15(3):273-279.
22. Wang H. Patterns of lymph node metastasis are different in colon and rectal carcinomas. *World J Gastroenterol.* 2010;16(42):5375.
23. Shin JY, Hong KH. Prognostic significance of lymph node ratio in stage III rectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol.* 2011 Oct;27(5):252-259.
24. Dekker JWT, Peeters KC, Putter H, Vahrmeijer AL, van de Velde CJH. 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 Dec;36(12):1180-1186.
25. Prandi M, Lionetto R, Bini 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 May;235(4):458-463.

26. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL 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 Aug 01;21(15):2912-2919.
27. Kim YS, Kim JH, Yoon SM 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.
28. Kobayashi H, Enomoto M, Higuchi 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):190-197.
29. Storli K, Søndena K, Furnes B 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 Aug 31
30. Baxter NN. Is lymph node count an ideal quality indicator for cancer care? *J Surg Oncol*. 2009 Apr 15;99(4):265-268.
31. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science (New York, NY)*. 2006 Sep 29;313(5795):1960-1964.
32. George S, Primrose J, Talbot R 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 Oct 09;95(7):841-847.
33. American College of Surgeons. CoC Quality of Care Measures. [cited 2012 Feb 08]. Available from: <http://www.facs.org/cancer/qualitymeasures.html>.

34. 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/.
35. 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/MeasureDetails.aspx?actid=0&SubmissionId=455#k=colon+cancer>.
36. Wang J, Hassett JM, Dayton MT, Kulaylat MN. Lymph node ratio: role in the staging of node-positive colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jun;15(6):1600-1608.
37. 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):1244-1250.
38. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 01;23(34):8706-8712.
39. Park IJ, Choi G-S, Jun SH. Nodal stage of stage III colon cancer: the impact of metastatic lymph node ratio. *J Surg Oncol*. 2009 Sep 01;100(3):240-243.

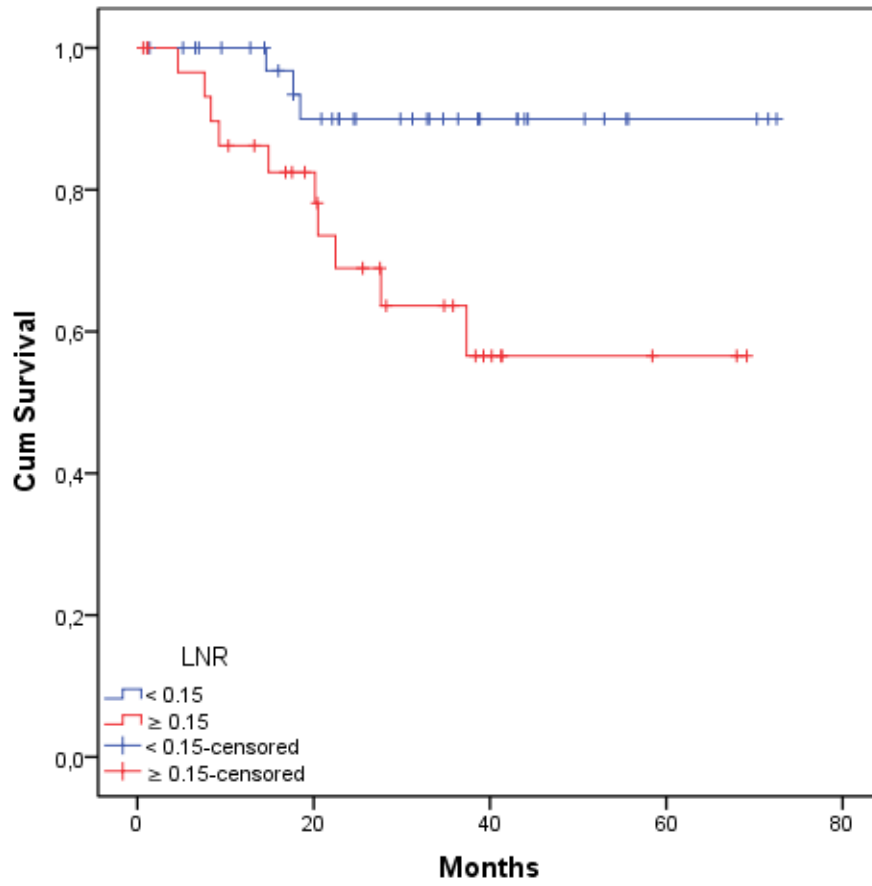


Figure 1. Kaplan-Meier disease-free survival curves for patients with LNR < 0.15 (blue) and ≥ 0.15 (red). Logrank test P = 0.011

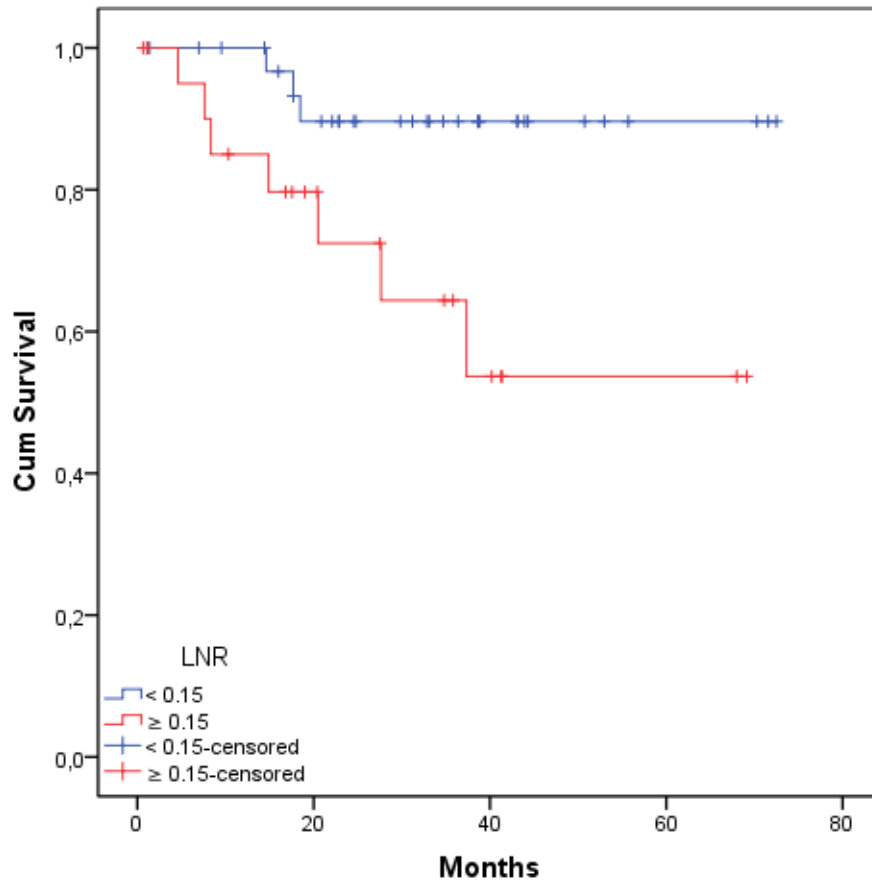


Figure 2. Kaplan-Meier disease-free survival curves for stage IIIB patients with LNR < 0.15 (blue) and ≥ 0.15 (red). Logrank test P = 0.016

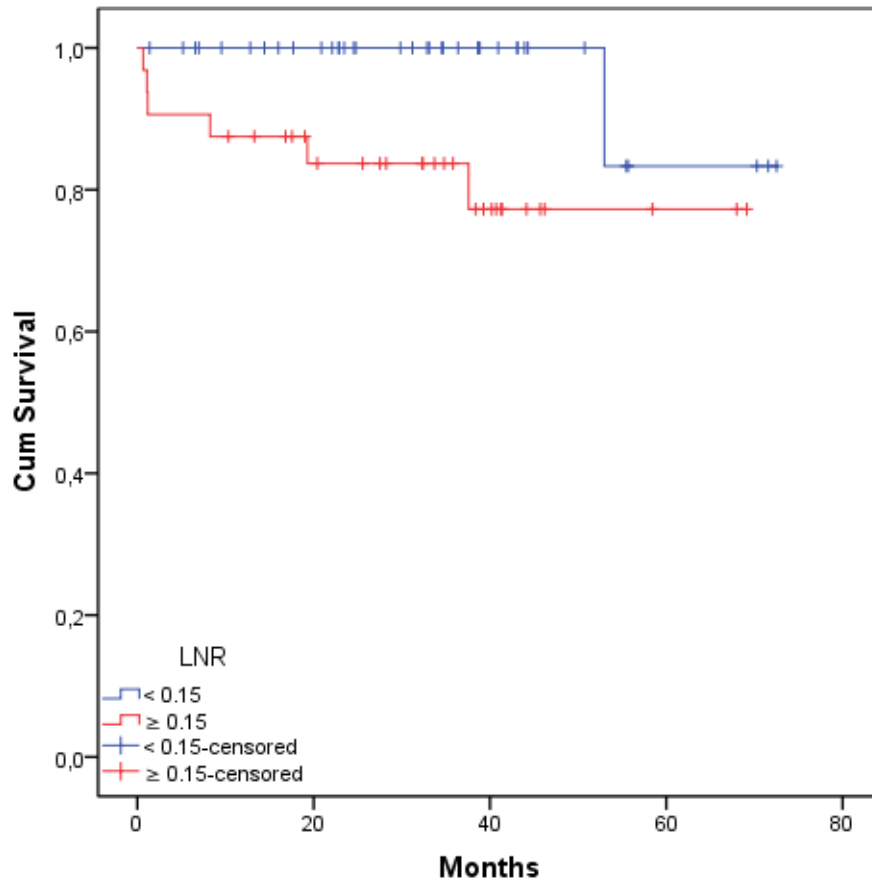


Figure 3. Kaplan-Meier overall survival curves for patients with LNR < 0.15 (blue) and ≥ 0.15 (red). Logrank test P = 0.024

Table 1. Demographic, clinicopathological characteristics and univariate analysis related to tumor recurrence

	All patients (N = 70)*		Univariate analysis		
	N	(%)	HR	CI 95%	P
Age†	64	(38.9—82.6)	0.998	(0.948—1.051)	0.942
Gender, Male/Female	35/35	(50/50)	0.978	(0.328—2.914)	0.968
BMI‡	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
Tumor location					
Right colon	25	(36)			
Left colon	45	(64)	1.236	(0.414—3.690)	0.704
T Stage					
T1/T2	8	(11)			
T3/T4	62	(89)	0.730	(0.161—3.304)	0.683
N Stage					
N1	49	(70)			
N2	21	(30)	3.981	(1.323—11.981)	0.014
Histological grade					
Well/Moderate	61	(87)			
Poor	9	(13)	1.242	(0.275—5.618)	0.778
Positive lymph nodes	2	(1—4)	1.172	(1.033—1.330)	0.014
Total lymph nodes	18.5	(14—26)	0.999	(0.942—1.059)	0.966
LNR¶	0.156		89.644	(2.425—3313.874)	0.015
Adjuvant therapy	59	(86)	0.569	(0.125—2.580)	0.465

* Data are number of patients (percentage), unless otherwise indicated. HR = hazard ratio. CI = confidence interval. † Age, mean (range), years. ‡ BMI = body mass index, mean (standard deviation), kg/m². § CEA = carcinoembryonic antigen, median (interquartile range), ng/mL. || Number of lymph nodes, median (interquartile range). ¶ LNR = lymph node ratio, mean.

Table 2. Multivariate analysis related to tumor recurrence*

Covariate	HR	CI 95%	P
CEA	1.019	(0.994—1.045)	0.135
N Stage	2.157	(0.358—12.995)	0.401
Positive lymph node	0.965	(.721—1.291)	0.808
LNR	20.828	(0.018—23575.358)	0.397

* Only covariates with trend-significance ($p < 0.20$) in univariate analysis were entered in multivariate analysis. HR = hazard ratio. CI = confidence interval. CEA = carcinoembryonic antigen. LNR = lymph node ratio.

Table 3. Group comparing according to LNR*

	LNR < 0.15		LNR ≥ 0.15		P¶
	N	(%)	N	(%)	
Patients	38	(52)	32	(48)	
Age†	65.1	(10.33)	62.8	(10.63)	0.376**
Gender, Male/Female	16/22	(42/58)	19/13	(59/41)	0.150
BMI‡	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††
Tumor location					
Right colon	13	(34)	12	(38)	
Left colon	25	(66)	20	(62)	0.775
T Stage					
T1/T2	2	(5)	6	(19)	
T3/T4	36	(95)	26	(81)	0.130
N Stage					
N1	36	(95)	13	(41)	
N2	2	(5)	19	(59)	0.000
Histological grade					
Well/Moderate	34	(89)	27	(84)	
Poor	4	(11)	5	(16)	0.722
Positive lymph nodes	1	(1—2)	4	(3—6)	0.007††
Total lymph nodes	21	(16—27.25)	15	(13—23.75)	0.000††
≥ 12 lymph nodes	36	(95)	27	(84)	0.234
Adjuvant therapy	33	(89)	26	(81)	0.469

* Data are number of patients (percentage), unless otherwise indicated. LNR = lymph node ratio. † Age, mean (standard deviation), years. ‡ BMI = body mass index, mean (standard deviation), kg/m². § CEA = carcinoembryonic antigen, median (interquartile range), ng/mL. || Number of lymph nodes, median (interquartile range). ¶ Chi-square test, unless otherwise indicated. ** Student t test. †† Two tailed Mann-Whitney U test.

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

8 ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

O ÍNDICE DE LINFONODOS COMPROMETIDOS COMO UM PREDITOR PARA A OCORRÊNCIA DE RECIDIVAS TUMORAIS NO CÂNCER DE CÓLON ESTÁDIO III.

Tiago L. Dedavid e Silva, M.D.*, Daniel C. Damin, M.D., Ph.D.*.

*Serviço de Coloproctologia, Departamento de Cirurgia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Daniel C. Damin, Serviço de Coloproctologia (sala 600), Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90.035-930 Porto Alegre, RS, Brasil.

Telefone: +55-21-51 96020442. **Fax:** +55-21-51-33598001

E-mail: damin@terra.com.br.

Contagem de palavras no artigo: 2682

Contagem de palavras para o resumo: 249

Cabeçalho: ILC no câncer de cólon estágio III.

Financiamento: não há.

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar o índice de linfonodos comprometidos na ocorrência de recidivas tumorais em pacientes com câncer de cólon estágio III. **MÉTODO:** 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 idade média 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 3 anos (versus 64%, $p = 0,011$). **CONCLUSÕES:** O índice de linfonodos comprometidos é um forte preditor para recidivas tumorais no câncer de cólon estágio III.

DESCRITORES: Linfonodo; Neoplasias do colo; Metástase linfática; Estadiamento de neoplasia; Sobrevivência

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tumor mais frequentemente diagnosticado no Brasil, com uma incidência estimada em 2.8000 casos novos no ano de 2010.⁽¹⁾ No mundo, acredita-se que mais de 1.200.000 novos casos foram diagnosticados e 608.700 mortes ocorreram no ano de 2008.⁽²⁾ 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 doença.⁽⁵⁾ Nos cerca de 80 anos desde que Dukes publicou sua classificação pioneira,⁽⁶⁾ 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 utilizado.⁽⁷⁾

Na classificação TNM, pacientes com CCR que apresentam metástases nos linfonodos são classificados no estágio III. Trata-se de um grupo bastante heterogêneo.⁽⁸⁾ É de longa data o conhecimento que não apenas a simples presença de metástases linfáticas determina significado prognóstico, mas também o número de linfonodos positivos,^(9, 10) fato corroborado por estudos atuais.⁽¹¹⁻¹³⁾ Mais recentemente, o número total de linfonodos ressecados também tem se mostrado

como um fator prognóstico independente.⁽¹⁴⁾ 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 dissecados.⁽¹⁵⁾

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. 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.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes

Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma colorretal primário submetidos à cirurgia 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 cirurgias 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 cirurgia. 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 cirurgia realizado (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 cirurgia estando o paciente internado ou não, ou aquele ocorrido após 30 dias mas ainda na mesma internação em que foi realizada a cirurgia.

Análise estatística

O teste chi-quadrado foi utilizado para comparar grupos com relação as 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 linfododos comprometidos que correlacionava-se com ocorrência de recidivas tumorais, confeccionou-se a curva característica de operação do receptor (curva ROC). Toda a análise estatística foi realizada com auxílio do IBM SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 18.0 (IBM Corp. Armonk, NY, Estados Unidos). 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 a 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 de 31,89 meses (mediana 33, mínimo um, máximo 72). A mortalidade cirúrgica foi de 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 cirurgia. 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 a 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 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, reagruparam-se 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 câncer.⁽⁷⁾ 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 equacionou-se esta importante questão.^(8, 16, 17) 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.^(18, 19)

O ILC tem sido proposto como um fator prognóstico mais fidedigno que o número de linfonodos metastáticos.⁽¹⁵⁾ Nosso estudo demonstrou claramente a grande magnitude de impacto do ILC na incidência de recidivas 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. Na 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 desfechos. Galizia *et al.* estudaram o impacto do ILC na sobrevida específica por câncer, encontrando um ponto de corte 0,18.⁽²⁰⁾ Greenberg *et al.* aplicaram a curva ROC para sobrevida global, identificando 0,13 como o melhor ponto de corte.⁽²¹⁾ 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 maiores.⁽²²⁾ 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.^(23, 24)

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 retossigmóide; 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;^(25, 26) assim, esta amostra reflete a abordagem clínica habitual.

Ao estratificarmos os pacientes quanto ao índice de linfonodos comprometidos, observamos que os pacientes com ILC maior ou igual a 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.^(27, 28) 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 contribuam para a melhora na sobrevida observada com o aumento no número de linfonodos avaliados.^(14, 29)

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

hospedeiro.⁽³⁰⁾ 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 convencionais.⁽³¹⁾ 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 maiores.⁽³²⁾ 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 12 linfonodos no câncer de cólon.⁽³³⁻³⁵⁾ Esta recomendação também está presente na classificação TNM⁽⁷⁾. 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 examinados⁽³⁶⁾, fato também observado Vaccaro *et al.*⁽³⁷⁾ 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 II.⁽³⁸⁾ 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 prévios para câncer de estômago.⁽³⁹⁾

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 natureza retrospectiva do mesmo. 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.

CONCLUSÃO

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.

REFERÊNCIAS

1. INCA. Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA. Ministério de Saúde do Brasil; 2009
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011 Mar 04;61(2):69-90.
3. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Sep;7(8):778-831.
4. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Sep;7(8):838-881.
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 Jun;134(6):837-852.
6. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol*. 1932;35(3):323-332.
7. Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, editors. *TNM Classification of Malignant Tumors*. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell; 2009 Dec. 328 p.
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 Dec 01;92(11):2754-2759.
9. Dukes CE. The surgical pathology of rectal cancer: president's address. *Proc R Soc Med*. 1944 Mar 01;37(4):131-144.
10. Gilchrist RK, David VC. A consideration of pathological factors influencing five year survival in radical resection of the large bowel and rectum for carcinoma. *Ann Surg*. 1947 Oct;126(4):421-435.

11. Akagi Y, Fukushima T, Mizobe 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):192-197.
12. 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 Jan 10;28(2):264-271.
13. 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 Jan 10;28(2):256-263.
14. 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 Apr 21;99(6):433-441.
15. 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 Nov;17(11):2847-2855.
16. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Annals of Surgery Br J Dermatol*. 2002 Oct;236(4):416-21; discussion 421.
17. 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 Jun 15;22(10):1778-1784.

18. Nitsche U, Maak M, Schuster T 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 Nov;254(5):793-801.
19. Tong L-, Gao P, Wang 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.* 2011 May;1.
20. Galizia G, Orditura M, Ferraraccio F et al. The lymph node ratio is a powerful prognostic factor of node-positive colon cancers undergoing potentially curative surgery. *World J Surg.* 2009 Dec;33(12):2704-2713.
21. 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 Sep;15(3):273-279.
22. Wang H. Patterns of lymph node metastasis are different in colon and rectal carcinomas. *World J Gastroenterol.* 2010;16(42):5375.
23. Shin JY, Hong KH. Prognostic significance of lymph node ratio in stage III rectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol.* 2011 Oct;27(5):252-259.
24. Dekker JWT, Peeters KC, Putter H, Vahrmeijer AL, van de Velde CJH. 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 Dec;36(12):1180-1186.
25. Prandi M, Lionetto R, Bini 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 May;235(4):458-463.

26. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL 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 Aug 01;21(15):2912-2919.
27. Kim YS, Kim JH, Yoon SM 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.
28. Kobayashi H, Enomoto M, Higuchi 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):190-197.
29. Storli K, Søndena K, Furnes B 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 Aug 31
30. Baxter NN. Is lymph node count an ideal quality indicator for cancer care? *J Surg Oncol*. 2009 Apr 15;99(4):265-268.
31. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science (New York, NY)*. 2006 Sep 29;313(5795):1960-1964.
32. George S, Primrose J, Talbot R 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 Oct 09;95(7):841-847.
33. American College of Surgeons. CoC Quality of Care Measures. [cited 2012 Feb 08]. Available from: <http://www.facs.org/cancer/qualitymeasures.html>.

34. 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/.
35. 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/MeasureDetails.aspx?actid=0&SubmissionId=455#k=colon+cancer>.
36. Wang J, Hassett JM, Dayton MT, Kulaylat MN. Lymph node ratio: role in the staging of node-positive colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jun;15(6):1600-1608.
37. 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):1244-1250.
38. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 01;23(34):8706-8712.
39. Park IJ, Choi G-S, Jun SH. Nodal stage of stage III colon cancer: the impact of metastatic lymph node ratio. *J Surg Oncol*. 2009 Sep 01;100(3):240-243.

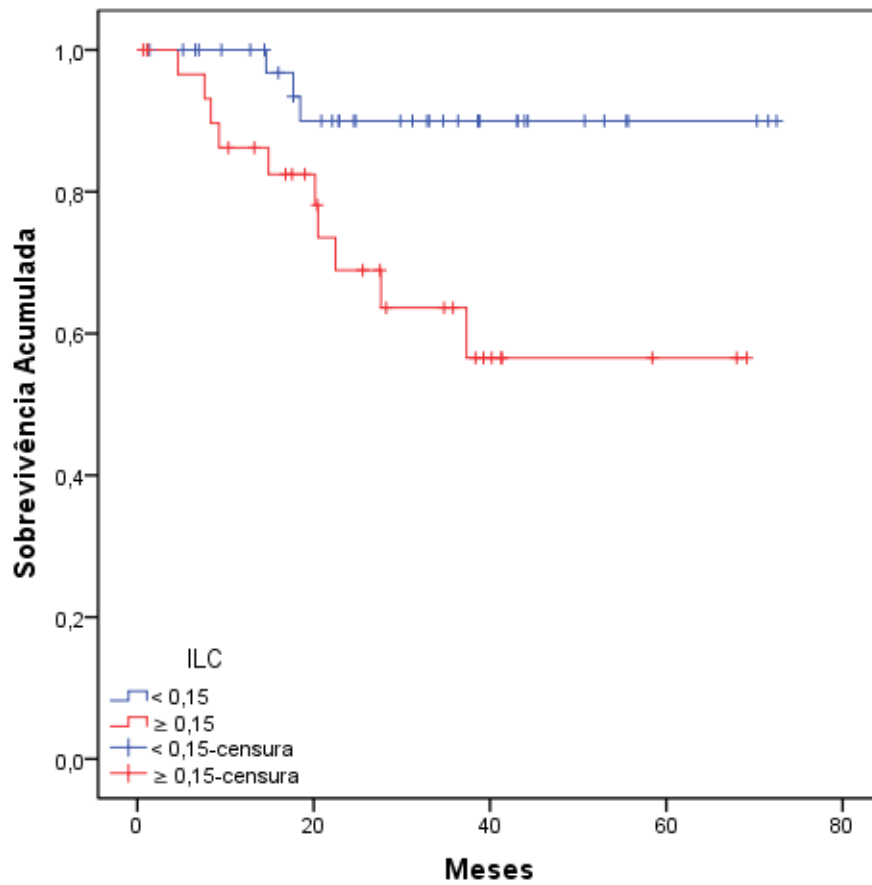


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença em pacientes com ILC < 0,15 (azul) e ≥ 0,15 (vermelho). P = 0,011 pelo teste de Mantel-Cox

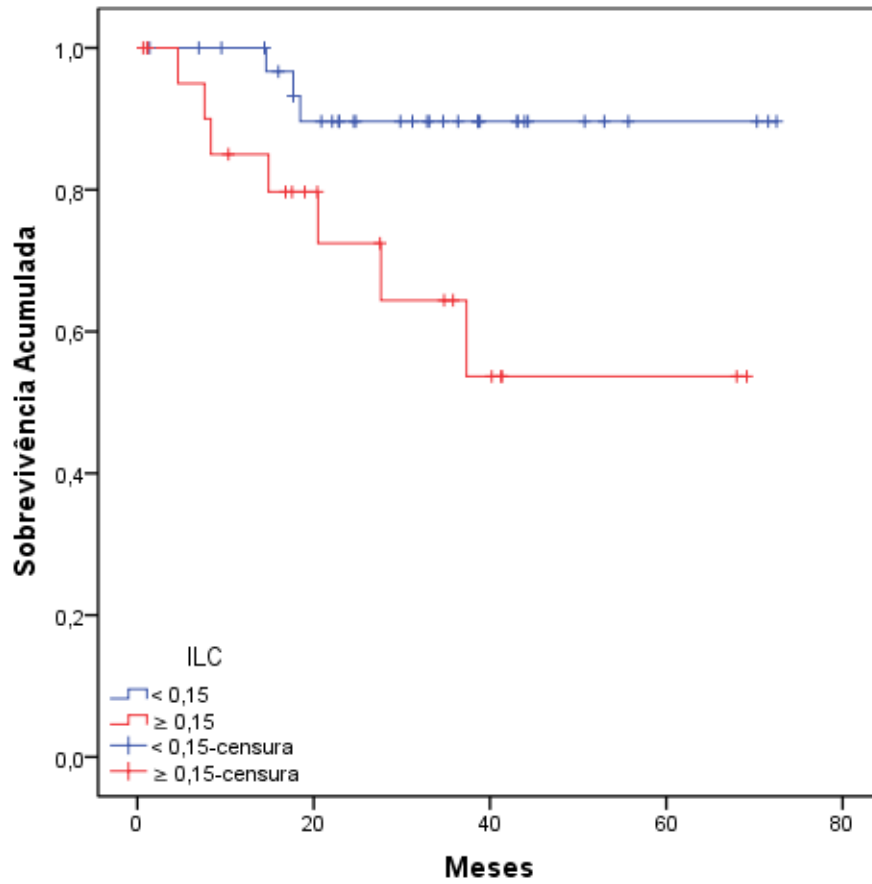


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de doença no subgrupo de pacientes estágio IIIB com ILC < 0,15 (azul) e ≥ 0,15 (vermelho). P = 0,016 pelo teste de Mantel-Cox

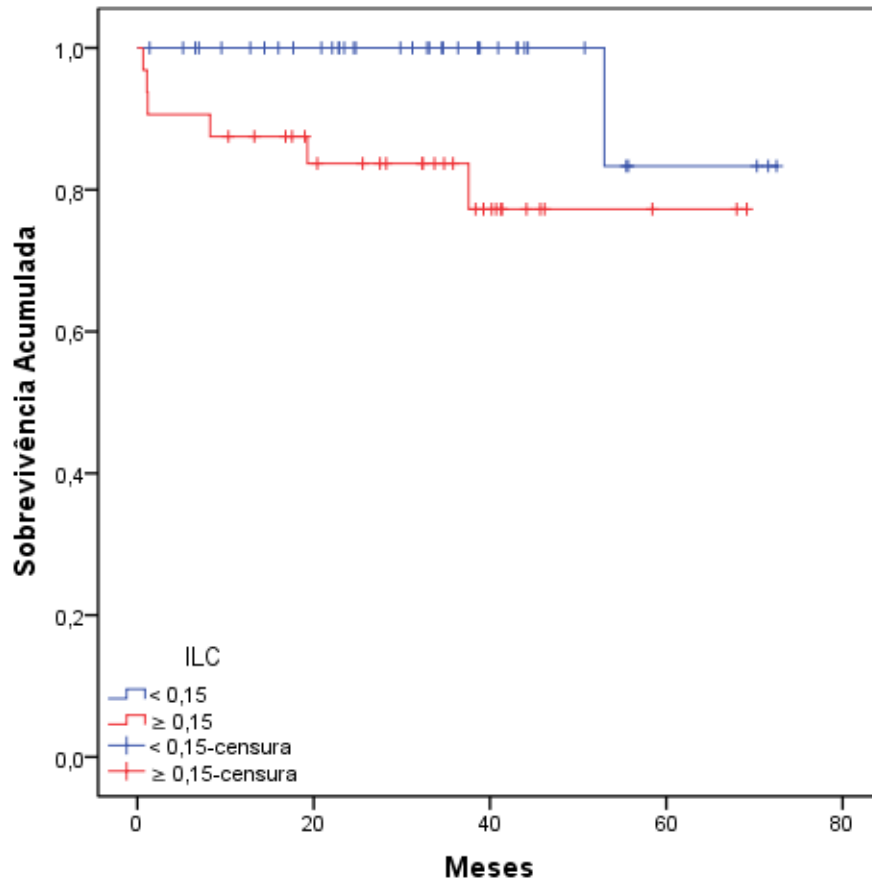


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global em pacientes com ILC < 0,15 (azul) e ≥ 0,15 (vermelho). P = 0,024 pelo teste de Mantel-Cox

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

	Todos os pacientes (N = 70)*		Análise univariável		
	N	(%)	RR	IC 95%	P
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					
Cólón direito	25	(36)			
Cólón 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.

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 cárcino-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.

