

INTRODUÇÃO DE NOVO ÍNDICE LINFOPARIETAL PARA PACIENTES DE CÂNCER GÁSTRICO

Introduction of the new lymphoparietal index for gastric cancer patients

Manuel FIGUEROA-GIRALT¹, Attila CSENDES¹, Katya CARRILLO¹, Stefan DANILLA¹,
Enrique LANZARINI¹, Italo BRAGHETTO¹, Maher MUSLEH¹, Solange CORTÉS¹

Como citar este artigo: Figueroa-Giralt M, Csendes A, Carrillo K, Danilla S, Lanzarini E, Braghetto I, Musleh M, Cortés S. Introdução de novo índice linfoparietal para pacientes de câncer gástrico. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2019;32(2):e1441. DOI: /10.1590/0102-672020190001e1441

Trabalho realizado no ¹Department of Surgery, Universidad de Chile Clinical Hospital, Santiago, Chile.

RESUMO - Racional: A identificação de fatores prognósticos do câncer gástrico (GC) permitiu prever a evolução dos pacientes. **Objetivo:** Avaliar a confiabilidade do índice linfoparietal na predição de sobrevida em longo prazo em pacientes tratados com intenção curativa. **Método:** Estudo prospectivo do Hospital das Clínicas da Universidade de Chile, entre maio de 2004 e maio de 2012. Todas as operações de câncer gástrico foram com intenção curativa. Os critérios de exclusão foram: gastrectomia por lesões benignas, cânceres estágio 4, ressecções R1, procedimentos paliativos, esofagogastrectomias completas e operações de emergência. **Resultados:** Foi incluído um total de 284 pacientes; da amostra 65,4% eram homens, com média de idade de 64,5 anos, 75% eram cânceres avançados, 72,5% necessitaram de gastrectomia total e 30 coletas de linfonodos. A morbimortalidade cirúrgica foi de 17,2% e 1,7%. Sobrevida em cinco anos foi de 56,9%. O índice N +/T pôde prever a sobrevida em longo prazo em todos os subgrupos ($p < 0,0001$), embora tivesse previsão confiável em GC precoce ($p = 0,005$), GC avançado ($p < 0,0001$), célula GC de anel de sinete ($p < 0,0001$), GC proximal ($p < 0,0001$) e GC distal ($p < 0,0001$). As curvas ROC N +/T, LNR e T apresentaram áreas abaixo da curva de 0,789, 0,786 e 0,790, respectivamente, sem diferença estatística significativa ($p = 0,96$). **Conclusão:** O índice N +/T é um quociente confiável no prognóstico na avaliação de pacientes com adenocarcinoma gástrico que foram ressecados com intenção curativa.

DESCRITORES - Câncer gástrico.Survival. Prognosis.Index.

Correspondência:

Manuel Figueroa-Giralt
E-mail: manuefigueroa.gi@gmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 19/12/2018
Aceito para publicação: 12/04/2019

HEADINGS - Gastric cancer.Survival. Prognosis.Index.

ABSTRACT - Background: The identification of prognostic factors of gastric cancer (GC) has allowed to predict the evolution of patients. **Aim:** Assess the reliability of the lymphoparietal index in the prediction of long-term survival in GC treated with curative intent. **Method:** Prospective study of the Universidad de Chile Clinical Hospital, between May 2004 and May 2012. Included all gastric cancer surgeries with curative intent. Exclusion criteria were: gastrectomies due to benign lesions, stage 4 cancers, R1 resections, palliative procedures, complete esophagogastrectomies and emergency surgeries. **Results:** A total of 284 patients were included; of the sample 65.4% were male, mean age of 64.5 years, 75% were advanced cancers, 72.5% required a total gastrectomy, 30 lymph nodes harvest. Surgical morbidity and mortality were 17.2% and 1.7%. 5-year survival was 56.9%. The N+/T index could predict long-term survival in all de subgrups ($p < 0.0001$), although had a reliable prediction in early GC ($p = 0.005$), advanced GC ($p < 0.0001$), signet ring cell GC ($p < 0.0001$), proximal GC ($p < 0.0001$) and distal GC ($p < 0.0001$). The ROC curves N+/T index, LNR and T classification presented areas below the curve of 0.789, 0.786 and 0.790 respectively, without a significant statistical difference ($p = 0.96$). **Conclusion:** The N+/T index is a reliable quotient in the prognostic evaluation of gastric adenocarcinoma patients who have been resected with curative intent.

INTRODUÇÃO

Nos últimos 40 anos o câncer gástrico (CG) experimentou mudanças significativas em relação ao tratamento e prognóstico. Assim, foram observados aumento em pacientes com cânceres indiferenciados (particularmente os de células em anéis de sinete), tumores no terço superior do estômago e uma maior proporção de gastrectomias totais, além de diminuição significativa na mortalidade cirúrgica e melhora na sobrevida global em cinco anos (SV5)^{2,4,7,17}.

A identificação de alguns fatores prognósticos tem contribuído no processo de tomada de decisão terapêutica^{15,18}. Na realidade chilena, existem poucos estudos com análise multivariada^{3,10,20}. Recentemente, foi criado e validado um novo fator prognóstico: o índice linfoparietal (N +/T)¹⁰.

O principal objetivo deste estudo foi avaliar a confiabilidade do índice linfoparietal na predição de sobrevida em longo prazo nos pacientes tratados com intenção curativa.

MÉTODO

Análise prospectiva da base de dados oncológica de um hospital universitário

chileno (Hospital Universitário de Chile) entre maio de 2004 e maio de 2012. Este artigo não contém estudos experimentais com seres humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Pacientes

Foram incluídos todos os pacientes com adenocarcinoma gástrico e junção esofagogástrica de Siewert II e III na população adulta, tratados cirurgicamente com intenção curativa com gastrectomias subtotais, totais e estendidas.

Os critérios de exclusão foram: gastrectomia por lesões benignas, câncer em estágio 4 de acordo com a classificação TNM da 7ª edição, ressecções R1, procedimentos paliativos, esofagogastrectomias completas e operações de emergência.

Técnica cirúrgica

Descrita em artigo publicado anteriormente¹⁰

Definições

Foram utilizados: 1) A classificação TNM padronizada utilizando a 7ª edição do AJCC¹⁵ (Tabela 1); 2) o índice linfoparietal (N +/T) calcula o quociente entre o número de linfonodos positivos para metástase de adenocarcinoma e a classificação T do paciente e, para fins matemáticos, as subdivisões T1a e T1b foram indistintamente aceitas como 1 no denominador (exemplos: 1/T1a = 1/1 = 1,6/T3 = 6/3 = 2,24/T4 = 24/4 = 6); os resultados foram divididos em subgrupos N +/T A (0), N +/TB (0,1-3) e N +/T C (>3); 3) o índice de linfonodos (LNR) foi dividido em quatro grupos: grupo 0: 0% dos linfonodos comprometidos; grupo 1: de 1% a 9% dos linfonodos comprometidos; grupo 2: de 10 a 25% dos linfonodos comprometidos; e grupo 3: mais de 25% dos linfonodos comprometidos¹; 4) a mortalidade cirúrgica foi definida como ocorrendo desde o momento da operação até o 30º dia de pós-operatório.

TABELA 1 - Classificação TNM (n=284)

	n	%
Classificação T		
T1	71	25
T2	31	10,9
T3	73	25,7
T4	109	38,3
Classificação N		
N0	114	40,1
N1	33	11,6
N2	39	13,7
N3a	55	19,3
N3b	43	15,1
Estadiamento		
IA	67	23%
IB	14	4,9%
IIA	27	9,5%
IIB	34	11,9%
IIIA	31	10,9%
IIIB	51	17,9%
IIIC	60	21,1%

Classificação TNM de acordo com a 7ª ed. 2010 AJCC

Follow-up

O presente estudo teve 100% de acompanhamento. O banco de dados foi preenchido de forma prospectiva: a atualização de sobrevivência foi realizada anualmente, utilizando o banco de dados de nosso hospital e o Registro Civil Chileno.

Análise estatística

Os fatores prognósticos avaliados foram os índices demográficos, clínicos, cirúrgicos, anatomopatológicos e prognósticos. A distribuição das variáveis foi determinada pelo teste de Shapiro-Wilk. De acordo com este teste, as

variáveis contínuas com distribuição paramétrica (ordinal) foram expressas em média e com desvio padrão (DP), enquanto para as variáveis contínuas com distribuição não paramétrica (nominal) a mediana e inter-quartil (IC25% - 75%) foram utilizados intervalos. As variáveis categóricas foram descritas em porcentagens. Os testes Fisher, χ^2 , t student e Wilcoxon Rank-Sum foram utilizados com base nas características e distribuição das variáveis. Para a análise estatística analítica, foi utilizado o programa StataR14 e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Análises univariada e multivariada foram realizadas calculando odds ratio (OR) com intervalo de confiança (IC) de 95%. O método de Kaplan-Meier no programa Prism7MR foi usado para calcular as curvas de sobrevivência. O programa StataR foi usado para criar as curvas ROC.

RESULTADOS

Um total de 284 pacientes foi incluído com idade média de 64,5 anos (+/- 12,7 DS), dos quais 65,4% eram homens. Do total dos pacientes, 69,7% apresentavam comorbidades como pressão alta, tabagismo e diabetes melito, sendo os mais comuns com 38,3%, 34,8% e 17,6%, respectivamente. Dos pacientes 24,6% apresentavam parentes de primeiro grau com câncer gástrico.

Em referência à técnica cirúrgica, 72,5% necessitaram de gastrectomia total, 19,7% subtotal e 7,8% ampliada. Os órgãos ressecados adicionalmente incluíram o pâncreas (41%), esôfago distal (27%), cólon (14%), intestino delgado (14%) e rim (4%). A linfadenectomia foi D1 em 14,7% e D2 em 85,2%. A colheita global média de linfonodos foi de 30 linfonodos (IC25-75%: 22-41). O número de linfonodos colhidos durante as linfadenectomias D1 foi de 28 (IC25% -75%: 19-32,5), enquanto 33 foram nas linfadenectomias D2 (IC25% -75%: 24-44). O tempo médio de operação foi de 208 min (+/- 63,8). Todas as amostras (100%) foram ressecções R0.

A média de permanência hospitalar dos pacientes foi de nove dias (IC25-75%: 7-11). A morbidade cirúrgica no pós-operatório correspondeu a 17,2%, enquanto a mortalidade cirúrgica foi composta por cinco pacientes (atribuída a três deiscências esofagojejunais, uma pneumonia associada à ventilação mecânica e uma fistula no coto duodenal) que representou 1,7%.

O estudo histopatológico revelou que 58,4% dos tumores eram do tipo intestinal, enquanto 36,6% eram difusos (indiferenciados ou com células em anel de sinete) e 4,9% eram mistas. No estudo, 25% correspondiam a cânceres incipientes e 75% aos avançados. Pacientes com células do anel de sinete representaram 24,2% do total da amostra. A invasão linfovascular foi identificada em 50,3% da amostra, enquanto a invasão perineural foi observada em 41,5%. A média de linfonodos comprometidos por pessoa foi de dois (IC25-75%: 0-9). A Tabela 1 mostra a classificação TNM dos pacientes.

A sobrevida global média foi de 69,9 meses (intervalo entre 1-158 meses, DS +/- 47,9). A taxa de pacientes com SVg5 foi de 56,9%. A SVg5 destes foi 90,1% em incipiente e 44,6% em GC avançado.

A sobrevida global de acordo com o índice N +/T em nossa população apresentou diferenças significativas em cada grupo (N +/TA, N +/TB e N +/TC) com $p < 0,0001$ (Figura 1). Sobrevida de acordo com o índice N +/T ajustado para GC precoce/avançado, CG proximal/distal e CG de anel de sinete, são mostrados nas Figuras 2, 3 e 4, respectivamente.

A curva ROC do índice N +/T e as curvas comparativas entre as variáveis preditivas da relação T e linfonodo estão representadas na Figura 4. A área abaixo da curva N +/T é de 0,789 e a diferença observada entre as três variáveis na comparação não atingiu estatística significativa, com $p = 0,96$.

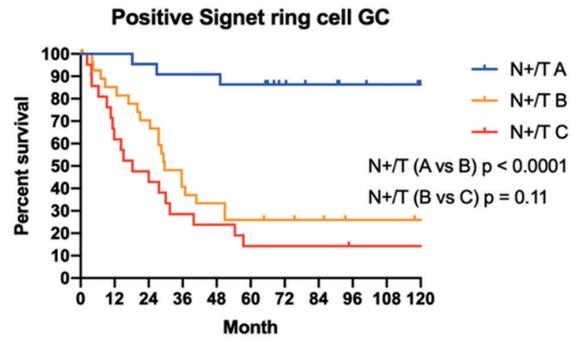
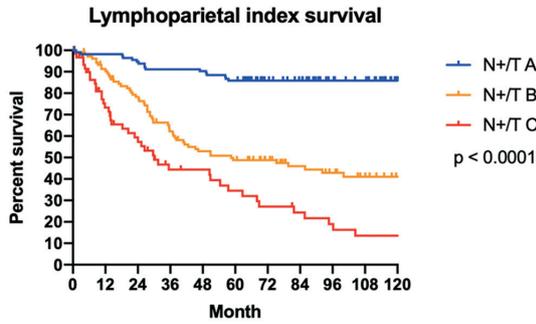


FIGURA 1 – Sobrevida de acordo com o índice N+/T

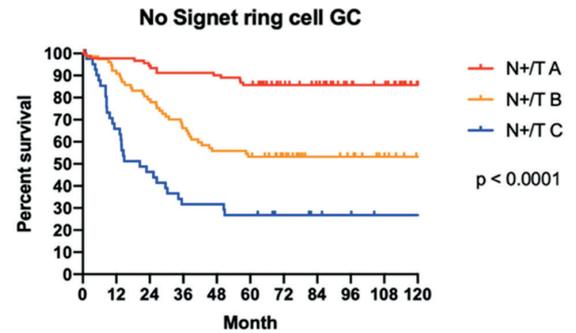
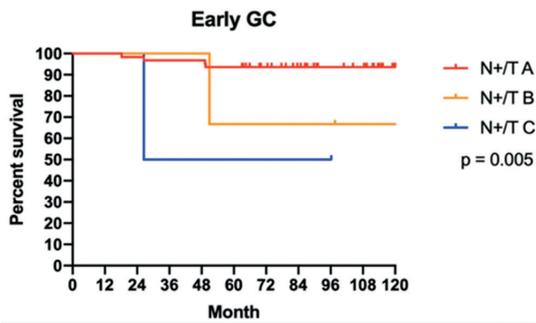


FIGURA 4- Sobrevida de acordo com o índice N +/T ajustado para condição de células do anel de sinete do GC

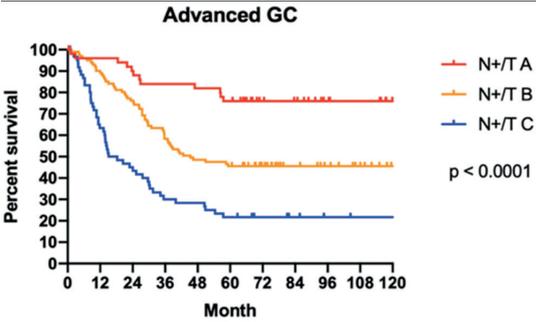


FIGURA 2 - Sobrevida de acordo com o índice N +/T ajustado para GC precoce e avançado

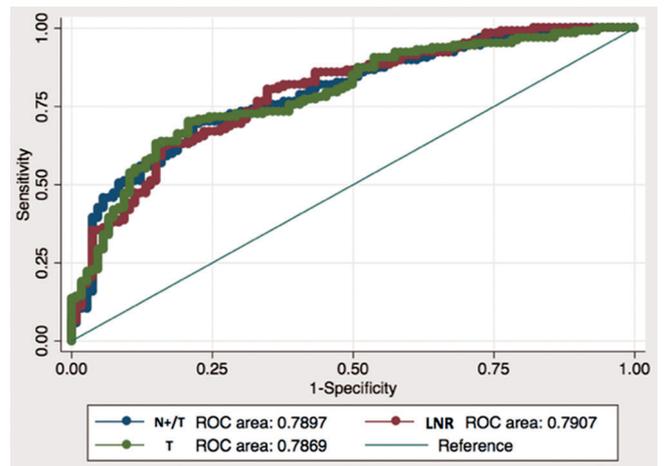
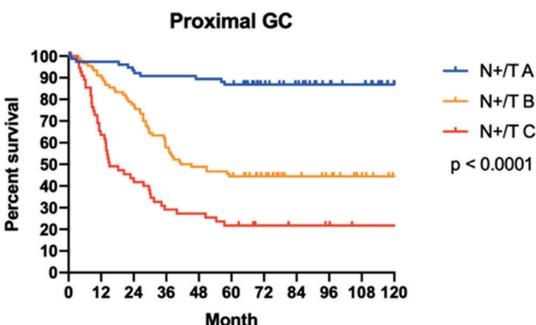


FIGURA 5 - Curva ROC de N +/T, T e LNR: as áreas sob a curva são 0,78, 0,78 e 0,79, respectivamente

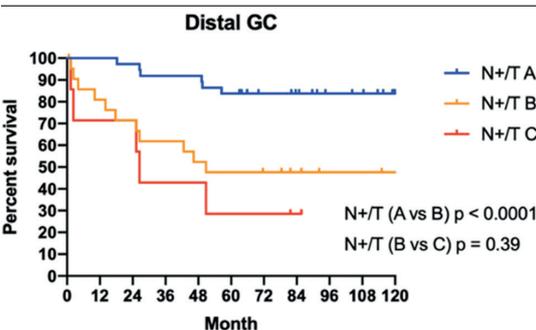


FIGURA 3 - Sobrevida de acordo com o índice N +/T ajustado para GC proximal e distal: GC proximal incluiu aqueles no fundo e corpo que receberam gastrectomia total e GC distal os localizados no antro que receberam gastrectomia subtotal

DISCUSSÃO

Os principais resultados deste estudo sugerem o seguinte: 1) os resultados oncológicos atendem aos modelos de qualidade atualmente utilizados para o manejo moderno do câncer gástrico; 2) o índice N +/T pode ser uma ferramenta muito útil para prever a sobrevida por mais de cinco anos em pacientes submetidos à operação para adenocarcinoma gástrico com intenção curativa.

A apresentação e o tratamento do GC mudaram nos últimos 40 anos. A frequência de tumores distais diminuiu de 64% para 25%, a proporção do tipo intestinal difuso foi de 3-4:1 para quase 1:1; a taxa de ressecabilidade aumentou de 48% para 85% ($p < 0,001$); 75% dos casos são gastrectomias totais e a mortalidade cirúrgica diminuiu de 25% para 0,8% ($p < 0,0001$)^{7,9}.

As alterações epidemiológicas têm diferentes explicações^{9,13}, enquanto os melhores resultados pós-operatórios se devem principalmente a dois fatores: "fator primário e fator secundário". O primeiro diz respeito ao papel do cirurgião e da equipe cirúrgica

especializada nessa doença, enquanto o fator secundário é representado pelos avanços da medicina e unidades de apoio, como terapia intensiva, nutrição médica, fisioterapia, radiologia intervencionista, entre outros⁶.

Os pacientes estudados neste artigo refletem parte dessas mudanças. Esta é a razão pela qual praticamente 40% dos casos foram devidos à lesões difusas, 2/3 da população necessitaram de gastrectomia total. A morbidade pós-operatória foi de 25,9% e a mortalidade cirúrgica foi de 1,7%. Esses padrões de qualidade estavam dentro dos parâmetros apresentados no último consenso pan-americano de câncer gástrico em 2016.

A SVg5 dos pacientes deste estudo foi de 56,9%, sendo este número comparável a outros publicados na literatura^{5,11}.

Com relação aos fatores prognósticos de sobrevida em longo prazo, diretrizes foram desenvolvidas com o objetivo de fornecer subsídios para decidir quais estratégias terapêuticas devem ser adotadas. Dessa forma, a classificação TNM¹⁵ permitiu orientar o manejo desses pacientes. A eficácia prognóstica da classificação TNM e seus estudos são bem conhecidos e foram analisados por diferentes grupos internacionais^{1,13,14} e doméstico^{5,11,20}.

Em relação ao índice N +/T, é razoável pensar que o potencial metastático linfonodal de um tumor, dependendo do nível de invasão, possa prever com segurança o prognóstico do paciente. Assim, foi elaborada a relação entre os linfonodos comprometidos e a classificação T, que demonstrou significativa diferenciação entre as curvas de sobrevida global dos diferentes subgrupos (Figura 1) e os diferentes cenários (Figuras 2, 3 e 4). As duas únicas curvas que não alcançaram significância estatística foram a comparação entre os subgrupos B + C de N +/T, em: 1) GC de células de anel de sinete positivo e 2) GC distal que recebeu gastrectomia subtotal. Possível explicação para esse achado é o pequeno número de pacientes em cada braço; outra explicação para esse fenômeno na célula do anel de sinete positivo GC, é o tropismo peritoneal que contribui no pior prognóstico, embora as evidências neste ponto sejam contraditórias^{12,19,21}. Isto poderia explicar porque a sobrevivência não diferiu entre os subgrupos N e T B e C.

Além disso, a análise das curvas ROC (Figura 5) demonstra como o índice N +/T tem área abaixo da curva de 0,789, sem diferença estatisticamente significativa dos fatores T e LNR ($p=0,96$), sabidamente bons para estabelecer fatores prognósticos.

Os pontos fortes desta investigação são os seguintes:

1) O estudo de uma numerosa população que representa a realidade internacional e doméstica; 2) a referida população foi manejada de acordo com os padrões internacionais de tratamento para o câncer gástrico, com intenção curativa por um número reduzido de cirurgiões experientes; 3) o fornecimento de um novo índice de previsão de sobrevivência.

As fragilidades desta investigação são as seguintes:

1) Abrange um período de tempo em que houve mudança na classificação TNM (6ª e 7ª edições), o que impactou na classificação e, possivelmente, no manejo desses pacientes; 2) não inclui a terapia adjuvante utilizada na análise; esta limitação é devida à ausência do registro do esquema de quimioterapia em mais de 20% dos pacientes; o viés de informação não pode tornar a conclusão confiável na terapia adjuvante. Isso acontece porque atendimento alternativo de saúde de pacientes em nosso hospital, necessitou externalização do serviço para outra instituição.

CONCLUSÃO

O índice N +/T é um quociente confiável na avaliação prognóstica de pacientes com adenocarcinoma gástrico que foram ressecados com intenção curativa.

Manuel Figueroa Giral: 0000-0003-4907-5727

REFERÊNCIAS

- Alatengbaolide, Lin D, Li Y, Xu H, Chen J, Wang B, et al. Lymph Node Ratio is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer After Curative Resection (R0) Regardless of the Examined Number of Lymph Nodes. *An J Clin Oncol*. 2013;36:325-330.
- Armijo R, Detels R, Coulson A, Medina E, Orellana M, González A. Epidemiología del cáncer gástrico en Chile. *Rev Med Chile*. 1981;109:551-556.
- Butte J, Torres J, Viviani P, Duarte I, Crovari F, Guzman S, et al. Sobrevida alejada de pacientes operados por câncer gástrico incipiente. *Rev Med Chil*. 2008;136:1424-1430.
- Cenitagoya G, Berghi C, Keniger J, Casanueva D. Câncer gástrico. Sobrevida real a 5 años. *Rev Chil Cir*. 1997;49:629-32.
- Ceroni M, García C, Benavides C, Covacevich S, Rubilar P, Cid H, et al. Seguimiento mayor a 10 años de pacientes operados por câncer gástrico incipiente. *Rev Chil Cir*. 2011;63:591-598.
- Csendes A, Braghetto I, Diaz JC, Castillo J, Rojas J, Cortes S. Morbilidad y mortalidad operatoria de lagastrectomia subtotal y total por câncer gástrico 2004 a 2010. Parte I de un estudio prospectivo. *Rev Chil Cir*. 2011;63:583-588.
- Csendes A, Burdiles P, Braghetto I, Diaz JC, Maluenda F, Korn O, et al. Resecabilidad y mortalidad operatoria de lagastrectomia subtotal y total en paciente con câncer gástrico avanzado entre 1969 y 2004. *Rev Med Chile*. 2006;134:426-32.
- Csendes A, Diaz JC, Musleh M, Lanzarini E, Braghetto I, Zamorano M. Evolución durante 44 años de las características morfológicas y sobrevida a largo plazo de 304 pacientes con câncer gástrico incipiente. *Rev Chil Cir*. 2015;67:175-180.
- Csendes A, Figueroa M. Situación del cáncer gástrico en el mundo y en Chile. *Rev Chil Cir*. 2017;69:502-507.
- Figueroa-Giral M. Factores pronósticos de sobrevida alejada en câncer gástrico. Introducción del nuevo índice N+/T. *Rev Chil Cir* 2018;70:147-159.
- García C, Benavides C, Apablaza S, Rubilar P, Covacevich R, Peñaloza P, et al. Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico. Análisis de 423 casos. *Rev Med Chile*. 2007;135:687-695.
- Kim DY, Park YK, Joo JK et al. Clinicopathological characteristics of signet ring cell carcinoma of the stomach. *ANZ J Surg* 2004;74:1060-64.
- Moon Y, Jeung H, Rha S, Yoo N, Roh J, Noh S, et al. Changing Patterns of Prognostic Factors During 15-Year Follow-Up of Advanced Gastric Cancer after Radical Gastrectomy and Adjuvant Chemotherapy: A 15-Year Follow-Up Study at a Single Korean Institute. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2730-2737.
- Nakagawa M, Choi YY, An JY, Hong JH, Kim JW, Kim HI, et al. Staging for Residual Gastric Cancer: The Metastatic Lymph Node Ratio vs. the UICC 7th Edition System. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:4322-4331.
- NCCN Guidelines Version 1.2017, 03/21/17. Gastric Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- Norero E, Bustos M, Herrera ME, Cerda J, González P, Ceroni M, et al. Postoperative adjuvant treatment for gastric cancer improves long-term survival after curative resection and D2 lymphadenectomy. Results from a Latin American Center. *EJSO*. 2016;42:94-102.
- Otaiza E, Lopetegui G, Csendes A. Operabilidad y resecabilidad del cáncer gástrico. *Rev Med Valpo*. 1969;22:228-30.
- Pereira, Marina Alessandra et al. Detection of occult lymph node tumor cells in node-negative gastric cancer patients. *ABCD, arq.bras.cir.dig*, Mar 2017, vol.30, no.1, p.30-34. ISSN 0102-6720.
- Pernot S, Voron T, Perkins G, Lagorce-Pages C, Berger A, Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: Impact on prognosis and specific therapeutic change. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11428-38.
- Stambuk J. Resultados inmediatos y sobrevida alejada en câncer gástrico: Estudio de 108 pacientes sometidos a gastrectomía total radical D2 con criterio R0. *Rev Chil Cir*. 2006; 58: 420-430.
- Venturelli F, Cárcamo C, Venturelli A, Cárcamo M, Born M, Jara C, et al. Análisis de sobrevida del cáncer gástrico en anillo de sinete según profundidad y compromiso linfonodal. *Rev Chil Cir*. 2008;60:398-402.