

ÍNDICE DE METÁSTASE LINFONODAL DA 6^A OU 7^A EDIÇÃO DO AJCC: QUAL É A MELHOR CLASSIFICAÇÃO LINFONODAL PARA O CÂNCER DE ESÔFAGO? UMA ANÁLISE DE FATORES PROGNÓSTICOS EM 487 PACIENTES

Metastatic lymph node ratio, 6th or 7th AJCC edition: which is the best lymph node classification for esophageal cancer? Prognosis factor analysis in 487 patients

Roberto V. CORAL, André V. BIGOLIN, Roberto P. CORAL, Antonio HARTMANN, Carolina DRANKA, Adriana V. ROEHE

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Digestiva, Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre, RS, Brasil.

DESCRITORES - Câncer de esôfago. Oncologia. Linfonodo. Linfadenectomia. Esofagectomia.

Correspondência:
 André Vicente Bigolin
 andrevicentebigolin@gmail.com

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

Recebido para publicação: 09/12/2014
 Aceito para publicação: 03/03/2015

HEADINGS - Esophageal cancer. Oncology. Lymph node. Lymphadenectomy. Esophagectomy.

RESUMO - Racional: O câncer de esôfago é um dos mais comuns e agressivos que existem. Recentemente o AJCC mudou o sistema de estadiamento, considerando, entre outros fatores, a importância da metástase linfonodal sobre o prognóstico. **Objetivo:** Discutir a aplicabilidade de diferentes formas de estadiamento linfonodal em um serviço de cirurgia ocidental. **Métodos:** Quatrocentos e oitenta e sete pacientes com câncer de esôfago foram arrolados. Três estadiamentos foram avaliados, a 6^a e a 7^a Edição do AJCC e o Índice de Metástase Linfonodal. **Resultados:** A maioria foi casos foi composta por carcinoma epidemóide. A média de amostra linfonodal foi de oito. Considerando a sobrevida, não houve diferença significativa entre os pacientes quando foram classificados pela 7^a Edição do AJCC. Analisando o Índice de Metástase linfonodal, apenas o grupo de pacientes com 0-25% mostrou diferença significativa ($p=0,01$). A 6^a Edição do AJCC mostrou a maior diferença entre as classificações avaliadas. **Conclusão:** Considerando as características da amostra, a nova classificação do AJCC não foi capaz de evidenciar diferenças significativas na sobrevida dos pacientes, quando apenas o estadiamento linfonodal foi avaliado.

ABSTRACT - Background: The esophageal cancer is one of the most common and aggressive worldwide. Recently, the AJCC changed the staging system, considering, among others, the important role of the lymph node metastasis on the prognosis. **Aim:** To discuss the applicability of different forms of lymph node staging in a western surgical center. **Methods:** Four hundred eighty seven patients with esophageal cancer were enrolled. Three staging systems were evaluated, the 6th and the 7th AJCC editions and the Lymph Node Metastatic Ratio. **Results:** The majority of the cases were squamous cell carcinoma. The mean lymph node sample was eight. Considering the survival, there was no significant difference between the patients when they were classified by the 7th AJCC edition. Analysis of the Lymph Node Metastatic Ratio, just on the group of patients with 0 to 25%, has shown significant difference ($p=0,01$). The 6th AJCC edition shows the major significant difference between among the classifications evaluated. **Conclusion:** In this specific population, the 7th AJCC edition for esophageal cancer was not able to find differences in survival when just the lymph node analysis was considered.

INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago é o oitavo mais comum no mundo. Estimativas recentes indicam 482 000 novos casos por ano com 407 000 mortes relacionadas¹⁷. A maioria dos pacientes afetados são homens entre a sexta e a sétima décadas de vida^{9,13}. A sobrevida global é de 10-15% em cinco anos¹. Em centros médicos especializados, com equipe cirúrgica bem treinada e ressecção linfonodal ótima, os índices de sobrevida podem alcançar 40% em cinco anos¹². Objetivando melhorar estes índices, fatores prognósticos como o número de linfonodos metastáticos (MLN) e o índice de metástase linfonodal (MLR – número de linfonodos positivos entre todos os linfonodos avaliados) têm sido estudados^{5,16}.

Estudos têm demonstrado relação direta entre o número de linfonodos retirados e a sobrevida. Altorki et al.³ observaram redução nos índices de mortalidade conforme a quantidade de linfonodos ressecados. Foi evidenciado risco relativo para sobrevida de 49% quando mais de 40 linfonodos foram ressecados. Zhang et al.¹⁶ estudaram 1.146 pacientes com câncer epidemóide de esôfago e observaram piores índices de sobrevida em pacientes com mais MLN. Os autores sugerem que a estratificação destes linfonodos pode interferir no prognóstico. Outro estudo realizado com 488 pacientes, não evidenciou diferença na sobrevida quando os linfonodos foram classificados como regionais ou à distância, mas encontraram diferença significativa na estratificação dos

MLN⁵. Em 2010, Liu et al¹⁰ evidenciaram melhora significativa nos índices de sobrevida em seu estudo com 1.325 pacientes com câncer epidermóide de esôfago, de acordo com o MLR.

No mesmo ano o American Joint Committee on Cancer (AJCC) divulgou o novo sistema de estadiamento TNM para o câncer do esôfago, subdividindo linfonodos regionais pelo número de linfonodos acometidos¹⁴. Apesar disso, os debates sobre o melhor método para avaliação do acometimento linfonodal ainda persiste, assim como qual a melhor abordagem cirúrgica considerando esse desfecho.

A comparação entre estes sistemas de estadiamento, pormenorizando a análise dos linfonodos, ainda não foi avaliada na população sulamericana, em particular no sul do Brasil. As características socioeconômicas desta região fazem com que a incidência e os aspectos histológicos do câncer do esôfago sejam similares com os encontrados em países ocidentais. Ao mesmo tempo os procedimentos cirúrgicos seguem a escola ocidental e não proporcionam a mesma radicalidade na ressecção linfonodal^{2,3,4,13}.

O objetivo deste estudo foi comparar três sistemas de estadiamento linfonodal - MLR e as duas classificações recomendadas pelo AJCC na 6ª e 7ª edições - em um centro de referência em oncologia do Sul do Brasil.

MÉTODOS

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Santa casa de Porto Alegre (protocolo n.3496/11), com a supervisão da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (protocolo n.771/11).

Ele foi realizada uma coorte histórica com a análise de arquivos médicos de pacientes de janeiro de 2000 a junho de 2011 na Santa Casa de Porto Alegre, RS, Brasil. As variáveis estudadas foram idade, gênero, abuso de álcool ou tabaco, condições sociais, assim como o momento do diagnóstico, tipo histológico, grau tumoral, localização e estadiamento segundo o sistema TNM. Foi obtido o número de linfonodos, linfonodos metastáticos (classificados segundo a 6ª e a 7ª edições do TNM), MLR (classificado em três grupos 0-0.25; 0.26-0.5; >0.5) e o diâmetro do tumor (maior ou menor de 5 cm). A mortalidade relacionada à operação e a mortalidade geral também foram avaliadas. Para avaliação da sobrevida global, os resultados foram cruzados com o sistema de informação de mortalidade do estado do Rio Grande do Sul. Para aqueles em que as informações não puderam ser encontradas, foi realizado pesquisa ativa por telefone.

Os resultados foram baseados em um cálculo de amostra com base no desfecho de estudos prévios^{1,5,12} para um nível de significância de 5%, um poder de 90% e diferença mínima de 15% na probabilidade de sobrevida em cinco anos entre pacientes com e sem linfonodos metastáticos. Foi obtido um total de 446 pacientes. O cálculo foi realizado com o programa estatístico PEPI 4.0. A análise estatística foi realizada com o SPSS versão 17.0. Quando distribuição normal foi observada, testes paramétricos foram utilizados, incluindo o teste t de student e análise univariada. Para variáveis categóricas o teste do qui-quadrado foi utilizado. As curvas de sobrevida foram confeccionadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas com o teste de Log-rank. Para o controle dos fatores de confusão foi utilizada a regressão multivariada de Cox. O risco relativo foi utilizado para mensurar o efeito com intervalo de confiança de 95%. Valores de p menores de 0,05 foram considerados como significantes.

RESULTADOS

Oitocentos e vinte e nove pacientes foram arrolados no sistema de pesquisa hospitalar durante o período considerado.

Entre esses, 342 casos não tinham todas as informações necessárias no registro médico ou no Sistema de Mortalidade. Dessa forma, 487 pacientes foram incluídos na análise.

A média de idade foi de 61,04 (21-91) anos. Maior prevalência da doença foi evidenciada entre pacientes com mais de 60 anos de idade (52,2%); 369 (75,8%) eram homens; 239 tinham história de uso de tabaco e 47,4% informaram fazer abuso de álcool; 390 (80,1%) foram diagnosticados e tratados pelo sistema público de saúde do Brasil. A principal localização do tumor foi o terço médio do esôfago, a qual foi encontrada em 53,7% dos pacientes. Considerando as características histológicas, 90,6% eram carcinomas epidermóides e 54,3% moderadamente diferenciados. O índice de mortalidade foi de 94,3% (Tabela 1).

TABELA 1 – Características demográficas e patológicas

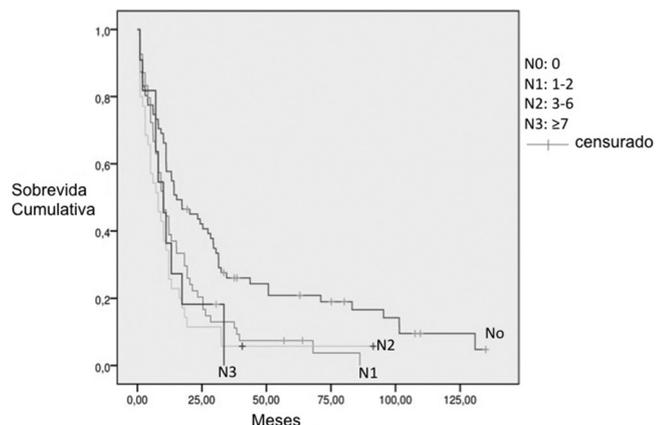
Variáveis	n=487
Idade (anos - média ± DP)	61,0 ± 11,2
Gênero - n (%)	
Masculino	369 (75,8)
Feminino	118 (24,2)
Tabagismo† - n (%)	
Sim	239 (86,6)
Não	37 (13,4)
Alcoolismo‡ - n (%)	
Sim	128 (47,4)
Não	142 (52,6)
Classificação T (invasividade)§ - n (%)	
T1	12 (3,6)
T2	49 (14,9)
T3	88 (26,7)
T4	44 (13,3)
Eságio IVB	
Tipo celular - n (%)	
Células escamosas	441 (90,6)
Adenocarcinoma	46 (9,4)
Diferenciação¶ - n (%)	
Pouco diferenciado	118 (37,9)
Moderadamente diferenciado	169 (54,3)
Bem diferenciado	24 (7,7)
Localização do tumor ** - n (%)	
Terço superior	33 (8,2)
Terço médio	217 (53,7)
Terço inferior	146 (36,1)
Junção gastroesofágica	8 (2)
Mortalidade - n (%)	
Não	28 (5,7)
Sim	459 (94,3)

† 211 arquivos não relataram dados sobre abuso de tabaco (43,3%); ‡ 217 arquivos não relataram dados sobre abuso de álcool (44,6%); § 158 arquivos não relataram dados sobre a classificação tumor (T) (32,4%); ¶ 176 arquivos não relataram dados sobre a diferenciação tumoral (36,1%). ** 83 arquivos não relataram dados sobre a localização tumoral (17%).

A média de sobrevida foi de sete meses (CI 95%: 6,2-8). Homens tiveram piores índices de sobrevida em cinco anos: 5,5% versus 12,5% (p=0,005).

Dos 487 pacientes com câncer esofágico avaliados, 200 (41,1%) foram submetidos a procedimento cirúrgico para ressecção tumoral e puderam ser avaliados em relação as classificações de metástase linfonodal. Nestes pacientes, média de oito linfonodos foram ressecados em cada operação. A mortalidade cirúrgica foi de 14,5%.

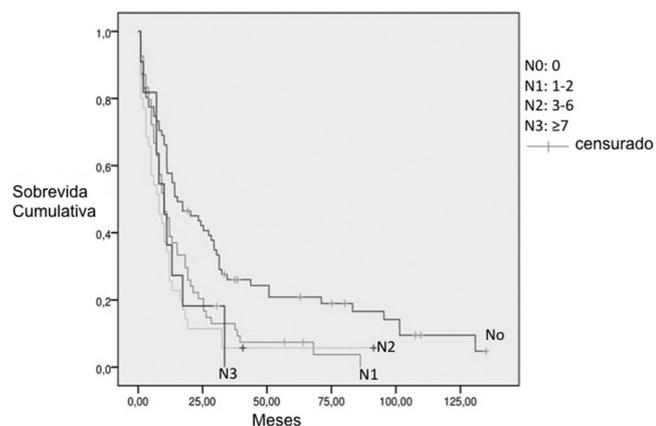
De acordo com o novo e revisado sistema do AJCC (7ª Edição), 85 (42,5%) não apresentaram linfonodos metastáticos, enquanto 59 (29,5%), 43 (21,5%), 13 (6,5%) tiveram, respectivamente, 1 a 2 (N1), 3 a 6 (N2) e mais de 7 (N3) linfonodos metastáticos extraídos. Não houve diferença significativa na sobrevida entre os grupos N1, N2 e N3 (Figura 1).



N0 = 0; N1=1-2; N2=3-6; N3³7. (p>0,05)

FIGURA 1 - Sobrevida cumulativa de acordo com os critérios da 7ª edição do AJCC

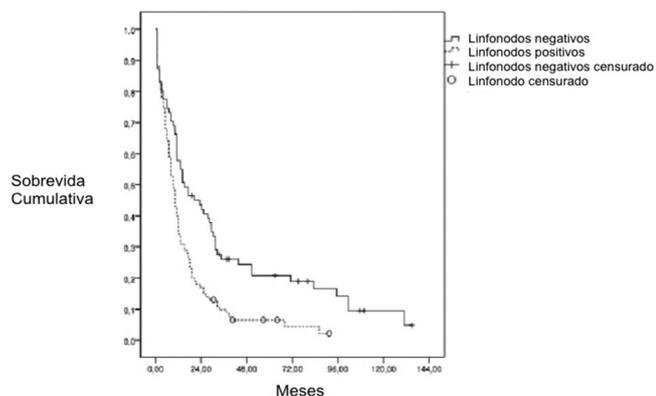
A média de linfonodos metastáticos foi de 10%. O grupo de pacientes com 0 a 25% demonstrou diferença significativa na curva de sobrevida quando comparado com outros grupos (p=0,01). Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre o as outras categorias avaliadas (Figura 2).



-0,25(p<0,01); 0,26-0,5; >0,5 (p>0,05)

FIGURA 2 - Sobrevida cumulativa segundo o Índice de Metástase Linfonodal

Considerando a 6ª Edição do AJCC, 57,7% dos pacientes tinham linfonodos metastáticos. A média de sobrevida entre pacientes com linfonodos metastáticos foi de 9,2 meses (IC 95%: 7,2 a 11,2) enquanto pacientes sem evidência de metástase linfonodal apresentaram índice de sobrevida de 15,2 meses (IC 95%: 6 a 24.5) (p<0.001) (Figura 3).



Positivo e Negativo (p<0,01)

FIGURA 3 - Sobrevida cumulativa de acordo com os critérios da 6ª edição do AJCC

Outros fatores prognósticos foram avaliados. Considerando o diâmetro do tumor, 88,1% dos pacientes tinham tumores menores de 5 cm. Neste grupo, a média de sobrevida foi de 13,2 meses (IC 95%: 9.9 a 16.5) e 8.1 (IC 95%: 6.9 a 9.3) naqueles com tumores maiores de 5 cm (p=0.004). Pacientes com tumores T1 e T2 apresentaram sobrevida maior do que aqueles T3, T4 ou IVB (p<0.001).

Após modelo de ajuste multivariável, permaneceram significativas as diferenças considerando fatores como gênero (RR: 1.67; IC 95% 1.09 a 2.55; p=0.019), Linfonodos metastáticos de acordo com a 6ª edição do AJCC (RR: 1.63; IC 95% 1.13 a 2.36; p=0.010) e estadiamento T3 em relação ao grupo T1-T2 (RR: 1.52; IC 95% 1.04 a 2.23; p=0.032).

DISCUSSÃO

Na análise dos dados as características comuns aos pacientes que foram diagnosticados com câncer de esôfago foram: classe social baixa, diagnóstico tardio, tumores em estágio avançado e pobre prognóstico e sobrevida.

No que se refere as características epidemiológicas, foi evidenciado maior prevalência entre pacientes com 60 a 70 anos de idade, a maioria de homens. Liu et al.¹⁰ e Peyre et al. evidenciaram resultados similares. Entretanto, a amostra foi composta por pacientes de classe social mais baixa do que aqueles avaliados nos estudos ocidentais^{1,6} e também mostrou prevalência mais alta de câncer epidermóide de esôfago (90%). Esta amostra assemelhou-se mais aos estudos orientais^{5,10,16}, onde tumores do terço médio são mais prevalentes.

Diagnóstico tardio, seja por sintomas tardios ou por atraso no tratamento oferecido pelo sistema público de saúde, levaram ao alarmante número de apenas 40% pacientes serem candidatos ao tratamento cirúrgico. Este dado está de acordo com os estudos ocidentais de Liu et al.¹⁰ e Zhang et al.¹⁰ onde a maioria dos pacientes apresentaram tumores T3.

No que se refere à amostragem linfonodal, foi evidenciada média de oito linfonodos ressecados por peça cirúrgica, enquanto Mariette et al.¹¹ sugerem que este número deve ser de pelo menos 15 e Peyre et al.¹² recomendam ressecção de 23 a 29 linfonodos. A International Union Against Cancer e o AJCC propõem a retirada de pelo menos seis linfonodos⁷.

Independente do número, não é bem estabelecido se número amostral mais amplo pode ser fator responsável independente sobre o prognóstico da doença.

No presente estudo a classificação dos linfonodos de acordo com o AJCC 7ª edição não evidenciou diferença no prognóstico dos pacientes. Estes resultados são diferentes dos evidenciados por Talsma et al, que evidenciaram significativa diferença no prognóstico quando estes mesmos grupos (N1, N2, N3) foram comparados¹⁵. Esses autores fizeram análise sobre todo o sistema de estadiamento da 7ª edição do AJCC e reafirmam este como o melhor sistema de estadiamento para determinar o prognóstico. Evidenciaram média de 11 linfonodos. Neste estudo foi observado média de oito linfonodos e talvez este número limitado possa ter interferido na aplicação da 7ª edição do AJCC.

Um estudo oriental objetivou determinar as diferenças entre a 7ª edição em relação ao sistema de estadiamento baseado no índice de metástase linfonodal⁸. Este estudo avaliou apenas pacientes idosos submetidos à esofagectomia com extensa ressecção linfonodal (média de 22 linfonodos). O MLR encontrado foi semelhante ao apresentado anteriormente nesse artigo, contudo evidenciaram através de regressão logística que ambos, MLR e 7ª Edição do AJCC foram fatores prognósticos independentes. Estes autores recomendam o sistema do AJCC para análise com mais acurácia.

Neste estudo, apenas o grupo com MLR entre 0-0,25

apresentou diferença significativa no prognóstico em relação aos outros grupos, dado que não foi confirmado após análise por regressão logística. Entretanto, a análise do MLN (6ª edição do AJCC) em acordo com outros estudos^{1,11,16} pode ser fator preditor de prognóstico mesmo após regressão logística. De acordo com Mariette et al.¹¹ MLR é considerado um bom parâmetro de prognóstico em operações conservadoras, enquanto MLN é considerado o mais confiável. Esta afirmativa pode ser ainda mais apropriada para a população brasileira.

Este é um estudo retrospectivo e vulnerável a vieses inerentes. Acredita-se que este é o primeiro estudo em brasileiros para avaliar o melhor método de estadiamento linfonodal para pacientes com câncer de esôfago. A importância desta análise se encontra a peculiaridade da amostra, especialmente no que se refere à prevalência de casos avançados, onde mais de 40% não foram candidatos à operação, o que limitou a classificação pela 7ª edição do AJCC.

CONCLUSÃO

No que se refere ao estadiamento infonodal, apenas a 6ª edição do sistema do AJCC foi capaz de ser fator prognóstico independente em pacientes com câncer de esôfago. Acredita-se que este resultado é o reflexo de uma amostra linfonodal reduzida. As outras classificações avaliadas são mais específicas e provavelmente diferença significativa apenas será evidente em populações submetidas à extensa ressecção linfonodal, como é realizada em centros orientais. O índice de metástase linfonodal deve ser considerado como importante ferramenta nessa população.

REFERÊNCIAS

1. Altorki NK, Zhou XK, Stiles B, et al. Total Number of Resected Lymph Nodes Predicts Survival In Esophageal Cancer. *Ann Surg* 2008;248:221-6.
2. Barros SG, Ghisolfi ES, Luz LP, et al. Mate (chimarrão) é consumido em alta temperatura por população sob risco para o carcinoma epidermóide de esôfago. *Arq Gastroenterol* 2000;37(1):25-30.
3. Dietz J, Pardo SH, Furtado CD, Harzheim E, Furtado AD. Fatores Relacionados ao câncer de esôfago no Rio Grande do Sul. *Rev Ass Med Brasil* 1998;44(4):269-72.
4. Gimeno SGA, Souza JMP, Mirra AP, Correa P, Haensel W. Fatores de risco para o câncer de esôfago: estudo caso-controle em área metropolitana da região Sudeste do Brasil. *Rev Saúde Pública* 1995;29(3):159-65.
5. Hsu WH, Hsu PK, Hsieh CC, Huang CS, Wu YC. The Metastatic Lymph Node Number and Ratio Are Independent Prognostic Factors in Esophageal Cancer. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1913-20.
6. Hsu PK, Wu YC, Chou TY, Huang CS, Hsu WH. Comparison of the 6th and 7th editions of the American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis staging system in patients with resected esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:1024-31.
7. Hu Y, Hu C, Zhang H, et al. How does the number of resected lymph nodes influence TNM staging and prognosis for esophageal carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2010;17:784-790.
8. Ji-Feng Feng, Ying Huang, Lu Chen, Qiang Zhao. Prognostic analysis of esophageal cancer in elderly patients: metastatic lymph node ratio versus 2010 AJCC classification by lymph nodes *World Journal of Surgical Oncology* 2013, 11:162
9. Kosugi SI, Ichikawa H, Kanda T, Yajima K, Ishikawa T, Hatakeyama K. Clinicopathological Characteristics and Prognosis of Patients With Esophageal Carcinoma Invading Adjacent Structures Found During Esophagectomy. *J. Surg. Oncol* 2012;105:767-72.
10. Liu YP, Ma L, Wang SJ, et al. Prognostic value of lymph node metastases and lymph node ratio in esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(2):155-9.
11. Mariette C, Piessen G, Briez N, Triboulet JP. The number of metastatic lymph nodes and the ratio between metastatic and examined lymph nodes are independent prognostic factors in esophageal cancer regardless of neoadjuvant chemoradiation or lymphadenectomy extent. *Ann Surg* 2008;247:365-371.
12. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, et al. The Number of Lymph Nodes Removed Predicts Survival in Esophageal Cancer: An International Study on the Impact of Extent of Surgical Resection. *Ann Surg* 2008;248:549-56.
13. Queiroga RC, Pernambuco AP. Câncer de Esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Canc* 2006;52(2):173-8.
14. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
15. Talsma K, van Hagen P, Grotenhuis B A, et al Comparison of the 6th and 7th Editions of the UICC-AJCC TNM Classification for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19:2142-2148
16. Zhang HL, Chen LQ, Liu RL, et al. The number of lymph node metastases influences survival and International Union Against Cancer tumor-node-metastasis classification for esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2010;23(1):53-8.
17. Zhang HZ, Jin GF, Shen HB. Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations. *Chin J Cancer* 2012;31(6):281-6.