

MÁRCIO TADEU DINIZ DE SOUSA

**IMPACTO DO USO DE SOLUÇÃO REVELADORA DE LINFONODOS,
EM PEÇAS CIRÚRGICAS, NO ESTADIAMENTO
ANATOMOPATOLÓGICO DO CÂNCER GÁSTRICO**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Faculdade de Medicina

Belo Horizonte - 2014

MÁRCIO TADEU DINIZ DE SOUSA

**IMPACTO DO USO DE SOLUÇÃO REVELADORA DE LINFONODOS,
EM PEÇAS CIRÚRGICAS, NO ESTADIAMENTO
ANATOMOPATOLÓGICO DO CÂNCER GÁSTRICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Anatomofisiopatogenia cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Savassi Rocha

Coorientadora: Profa. Dra. Mônica Maria Demas Álvares Cabral

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Belo Horizonte

2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação
Ciências Aplicadas à Cirurgia e Oftalmologia
Faculdade de Medicina da UFMG

Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz

Reitor

Prof. Dra. Rocksane de Carvalho Norton

Vice-Reitora

Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Dr. Renato de Lima dos Santos

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Dr. Francisco José Penna

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Prof. Dr. Marcelo Eller Miranda

Chefe do Departamento de Cirurgia

Prof. Dra. Ana Rosa Pimentel de Figueiredo

Chefe do Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Prof. Dra. Ivana Duval de Araújo

Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia:

Prof. Dr. Marcelo Dias Sanches
Profa. Dra. Ivana Duval de Araújo
Prof. Dr. Tarcizo Afonso Nunes
Prof. Dr. Alcino Lázaro da Silva
Prof. Dr. Renato Santiago Gomes
Prof. Dr. Márcio Bittar Nehemy

Sumara Marques Barral

- Representante Discente titular

Hevita Tamar Rolim Lima

- Representante Discente suplente

Ao Marcelinho,

Vida nova em minha vida, como a dissertação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus orientadores, Professores Doutores Paulo Roberto Savassi Rocha e Mônica Maria Demas Álvares Cabral por me ensinarem o caminho, com carinho.

À Dra. Nayse Lucena Sangreman Aldeman, patologista, integrante e de suma importância na realização do trabalho.

Às Dra. Maria Alves Costa Spínola e Dra. Ivana R. de Menezes Melo, pelo estímulo e como participantes da equipe que operou Parte dos casos.

Ao meu pai, Antônio Faria de Sousa, pelo incentivo.

À Norma Tereza, pela ajuda de mestra (minha irmã e mestra em administração).

À minha mulher, Dora Lúcia, e aos meus filhos: Mariana e Daniel, porque são o motivo.

Ao Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas UFMG, pelos ensinamentos e pela oportunidade.

RESUMO

Introdução: O câncer gástrico (CG) é o quarto câncer mais comum e a segunda causa de morte por câncer no mundo. O tratamento cirúrgico ainda é o único com possibilidade de curar a doença. O sistema de estadiamento tumor, linfonodo, metástase (TNM) para CG é amplamente usado e provém informação prognóstica importante, especialmente com respeito ao *status* do linfonodo (LN). O acometimento do LN por metástase é um dos mais importantes critérios para o estadiamento do CG. Há relação entre o prognóstico do CG e o número de LNs com metástases. Procedimentos especiais têm sido recomendados para melhorar a análise dos LNs e detecção de metástases. **Objetivo:** Avaliar o impacto do uso de solução reveladora de linfonodos (SRL) em uma série de espécimes de gastrectomia. **Material e Método:** Estudo prospectivo realizado em uma série consecutiva de 30 espécimes de gastrectomia (19 homens, com média de idade de 59,5 anos e 11 mulheres, com média de idade de 66,1 anos), para estadiamento patológico TNM. Inicialmente foi realizada dissecação dos LNs de acordo com procedimento de rotina (método convencional-MC). Para melhorar a detecção de LNs, esse tecido foi imerso em SRL, uma mistura contendo 65% de álcool, 20% de éter, 5% de ácido acético e 10% de formol a 10% por 36 horas com três mudanças. Após esse procedimento uma nova dissecação de LNs era realizada. Os LNs obtidos por ambos os métodos foram comparados e analisados. O número de LNs positivos e negativos para metástases foram determinados. **Resultados:** Dos 30 espécimes de gastrectomia analisados foram dissecados 1005 LNs (33,5/caso): 657 LNs (21,9/caso) pelo MC e 348 LNs (11,6/caso) após uso da SRL ($p=0,0002$ teste t-Student). Metástases foram detectadas em 272 LNs (9,2/caso): 211 (7,0/caso) pelo MC e 61(2,0/caso) após uso de SRL ($p=0,0028$ teste t-Student). O uso da SRL aumentou o número de LNs em 53,0%, e o número de LNs metastáticos em 28,9%. Houve mudança na classificação pN em cinco (16,7%) dos 30 espécimes e no estadiamento por grupos em quatro (13,3%) dos casos analisados. **Conclusão:** A SRL promove aumento significativo na identificação de LNs metastáticos e não metastáticos em relação ao MC, implicando, eventualmente, em mudança nos estadiamentos pN e de grupamento. Por ser de aplicação simples, de baixo custo, por tornar o processo de dissecação mais fácil, além de incrementar os resultados, a técnica deve ser recomendada.

Palavras-chave: câncer gástrico, linfonodos, dissecação, solução reveladora de linfonodos.

ABSTRACT

Background: Gastric cancer (GC) is the fourth most frequent tumor in the world and also the second main cause of cancer-related mortality. Surgery is still the only GC curative treatment. The tumor node metastasis (TNM) staging system for GC is widely used and provides important prognostic information, especially with regards to the lymph node (LN) *status*. Lymph node metastasis is one of the most important criteria for staging GC. There is a link between GC prognosis and the number of metastatic LN. Special procedures have been recommended in order to improve LN analysis and metastasis detection. **Aims:** The aim of this study was to evaluate the impact of using a lymph node revealing solution (LRS) in lymph nodes dissection in a series of GC surgical specimens. **Methods:** A prospective study was performed in a consecutive series of 30 GC surgical specimens (19 men, with an average age of 59.5; 11 women, with an average age of 66.1) analyzed for pathological TNM staging. At first, LN dissection from the fat tissue was done according to the routine procedures (conventional method-CM). In order to improve LN detection this tissue was emerged in a SRL: a mixture containing 65% alcohol, 20% ether, 5% acetic acid and 10% formalin (at 10%) for 36 hours with three changes. After this procedure, a new LN dissection was performed. The number of LN by both methods were compared and analyzed. The number of LN positive and negative for metastasis was determined. **Results:** From the 30 surgical specimens of GC analyzed, 1,005 LN (33.5/specimen) have been dissected: 657 (21.9/specimen) by the CM and 348 (11.6/specimen) after using LRS ($p= 0.0002$ t-Student test). Metastasis was detected in 272 lymph nodes: 211 (7.0/specimen) by the CM and 61 (2.0/specimen) after using LRS ($p= 0.0028$ t-Student test). The use of LRS in lymph nodes dissection increases the number of lymph nodes in 53.0% of the specimens, and of metastasis in 28.9% of the specimens. The pN changed in five (16.7%) of the 30 cases analyzed and anatomic stage/prognostic groups in four (13.3%) of the cases. **Conclusion:** When compared to the conventional method, the lymph node revealing solution provides a substantial increase in the number of detected metastatic and non-metastatic lymph nodes, occasionally leading to changes in the pN staging and in the anatomic stage/prognostic group classification. This technique should be recommended, in light of its simple application procedures and low costs, as well as for facilitating the dissection process and for increasing results.

Key Words: Gastric cancer, lymph nodes, dissection, lymph nodes revealing solution.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CG	Câncer Gástrico
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
TNM	Sistema Tumor, Linfonodo, Metástase
LN(s)	Linfonodo(s)
SRL	Solução reveladora de linfonodos
MC	Método Convencional
JEG	Junção esofagogástrica
AC	Adenocarcinoma gástrico
pN	Classificação patológica para linfonodo
TNM	Tumor, Linfonodo, Metástase
AJCC	American Joint Committee on Cancer
UICC	International Union for Cancer Control
cTNM	Estadiamento clínico de tumor, linfonodo, metástase
pTNM	Estadiamento patológico de tumor, linfonodo, metástase
yTNM	Estadiamento TNM pós tratamento
rTNM	Estadiamento TNM recorrente
aTNM	Estadiamento TNM em autópsia
CEA	Antígeno Cárcino Embriogênico
CA 19.9	Antígeno do Câncer 19.9
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
APM	Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG
CAAE	Certificado de Avaliação e Autorização Ética
OMS	Organização Mundial da Saúde
IVL	Invasão Vascular Linfática
IVS	Invasão Vascular Sanguínea
HE	Hematoxilina-eosina

cm	Centímetro
CA	Carcinoma
DP	Desvio padrão
D1	Dissecção linfonodal de 1 a 7 (Figura 9)
D2	Dissecção linfonodal D1, mais LNs 8A, 9, 10,11p, 11d, 12 ^a (Figura 9)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Nódulos linfáticos regionais do estômago.	5
Figura 2 - Outros grupos de linfonodos do estômago.	6
Figura 3 - Classificação T1,T2,T3 no câncer gástrico.	12
Figura 4 - Classificação T4 no câncer gástrico.	12
Figura 5 - Classificação N1 no câncer gástrico.	13
Figura 6 - Classificação N2 no câncer gástrico.	14
Figura 7 - Classificação N3 no câncer gástrico.	14
Figura 8 - Metástase à distância (M1).	15
Figura 9 - Gastrectomia total com linfadenectomia.	18
Figura 10 - Gastrectomia subtotal com linfadenectomia.	19
Figura 11 - Grupos de linfonodos de drenagem gástrica.	20
Figura 22 - Algoritmo de tratamento descrito na Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2010.	22
Figura 33 - Distribuição dos casos quanto ao tipo de tumor.	25
Figura 44 - Mapa de clivagem para processamento das peças cirúrgicas de câncer gástrico: amostragem para exame histológico.	27
Figura 15 - Número de linfonodos não metastáticos e metastáticos obtidos antes e depois da solução reveladora de linfonodos.	34
Figura 16 - <i>Box-plot</i> do nº total de linfonodos antes e após imersão na solução reveladora de linfonodos.	35
Figura 17 - <i>Box-plot</i> do nº de linfonodos metastáticos antes e após imersão na solução reveladora de linfonodos.	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação do tumor primário.	11
Quadro 2 - Classificação de linfonodos regionais.	13
Quadro 3 - Classificação de metástases à distância.	15
Quadro 4 - Estadiamentos anatômicos/grupos prognósticos no câncer gástrico.	16
Quadro 5 - Cadeias de linfonodos regionais do estômago de acordo com a Japanese Gastric Cancer Association.	21
Quadro 6 - Variáveis estudadas.	30
Quadro 7 - Covariáveis estudadas.	31
Quadro 8 - Número médio de linfonodos obtidos pelo método convencional em diferentes séries de câncer gástrico.	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Gênero e tipo de operação.	24
Tabela 2 - Dimensão dos tumores.	25
Tabela 3 - Número de linfonodos (metastáticos e não metastáticos) antes e após exposição à solução reveladora de linfonodos.	33
Tabela 4 - Número médio de linfonodos e número médio de linfonodos metastáticos antes e após imersão na solução reveladora de linfonodos.	35
Tabela 5 - Número médio de linfonodos antes da imersão das peças na solução reveladora de linfonodos.	36
Tabela 6 - Número médio de linfonodos com relação ao status dos linfonodos depois da imersão das peças na solução reveladora de linfonodos.	36
Tabela 7 - Número médio de linfonodos metastáticos com relação ao status dos linfonodos antes da imersão das peças na solução reveladora de linfonodos.	37
Tabela 8 - Número médio de linfonodos metastáticos adicionais com relação ao status dos linfonodos após a imersão das peças na solução reveladora de linfonodos.	37
Tabela 9 - Mudança na classificação pN e estadiamento.	38
Tabela 10 - Número médio de linfonodos relacionados ao gênero e tipo de gastrectomia	39
Tabela 11 - Número médio de linfonodos com relação às invasões sanguínea e linfática.	39
Tabela 12 - Número médio de linfonodos com relação ao diagnóstico e ao estágio.	40
Tabela 13 - Correlação do número total de linfonodos com as dimensões (longitudinal, transversal e anteroposterior) dos tumores.	40
Tabela 14 - Modelo final de regressão linear do número total de linfonodos após uso da solução reveladora de linfonodos.	41
Tabela 15 - Número médio de linfonodos metastáticos relacionados aos gênero e tipo de gastrectomia.	41
Tabela 16 - Número médio de linfonodos metastáticos com relação aos tipos de invasões sanguínea e linfática.	42
Tabela 17 - Número médio de linfonodos metastáticos com relação ao diagnóstico e ao estágio.	42
Tabela 18 - Correlação entre o número total de linfonodos metastáticos independente da	

exposição à solução reveladora de linfonodos com relação às dimensões dos tumores.	43
Tabela 19 - Modelo de regressão linear do número total de linfonodos metastáticos antes do uso da solução reveladora de linfonodos.	43
Tabela 20 – Modelo de regressão linear do número total de linfonodos metastáticos após uso da solução reveladora de linfonodos e dimensão longitudinal dos tumores.	44
Tabela 21 – Modelo de regressão linear do número total de linfonodos metastáticos após uso da solução reveladora de linfonodos e dimensão transversal dos tumores.	45

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
3. REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1 Estômago	4
3.1.1 Sítio primário	4
3.1.2 Linfonodos regionais	4
3.1.3 Sítios metastáticos	6
3.2 Dissecção dos linfonodos no câncer gástrico	6
3.3 Estadiamento	8
3.3.1 Visão geral	8
3.3.2 Estadiamento TNM: Clínico, Patológico, Recorrente, Pós-tratamento e Autópsia	9
3.3.3 Agrupamento TNM	10
3.4 Tratamento	17
3.5 Prognóstico	22
4. MATERIAL E MÉTODO	24
4.1 Casuística	24
4.2 Método	26
4.2.1 Processamento dos espécimes	28
4.3 Análise estatística	30

5. RESULTADOS	33
5.1 Linfonodos	33
5.2 Impacto do uso da solução reveladora de linfonodos	34
5.2.1 Número de linfonodos	34
5.2.2 Classificação	36
5.2.3 Estadiamento	38
5.2.4 Fatores correlacionados com o número de linfonodos	38
6. DISCUSSÃO	46
7. CONCLUSÕES	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
ANEXOS	61
APÊNDICES	67