

Papel da linfadenectomia no tumor renal

The role of lymphadenectomy in the management of renal tumor

Autores:

Natália M. Martins¹, Francisco E. Martins²

Instituições:

¹Interna Complementar do Serviço de Urologia do Hospital Curry Cabral, EPE
²Assistente Graduado do Serviço de Urologia do Centro Hospitalar de Lisboa Norte

Correspondência:

Natália M. Martins
Serviço de Urologia, Hospital de Curry Cabral
Rua da Beneficência, 8, 1069-166 Lisboa
E-mail: nataliamartins32@yahoo.com

Data de Submissão: 23 de Setembro de 2011 | Data de Aceitação: 24 de Maio de 2012

Resumo

Objetivos: Avaliar os benefícios e morbidade da linfadenectomia (LND) como componente integral da nefrectomia radical.

Material e Métodos: Efetuámos uma pesquisa bibliográfica exaustiva com recurso a vários motores de busca informática, incluindo MEDLINE, PUBMED, GOOGLE SEARCH e AUA MEDSEARCH, correspondendo o período de análise aos últimos 30 anos, entre 1980 e 2010, e utilizando como palavras-chave, exclusivamente em terminologia anglo-saxónica, as seguintes: *lymph node dissection*, *lymphadenectomy*, *renal cell carcinoma*, *renal tumor*, *kidneyneoplasms*, *radical nephrectomy*, *staging* e *prognosis*. Para uma validação rigorosa das publicações relevantes, utilizámos a Tabela de Níveis de Evidência e Graus de Recomendação de Oxford publicada em Março de 2009. Com base nestas informações, tentámos analisar em detalhe o papel da linfadenectomia no tratamento do carcinoma de células renais e o seu impacto em termos prognósticos.

Resultados: Em mais de 150 artigos, considerados pelos autores como relevantes e bem estruturados, apenas 1 era um estudo prospetivo e aleatorizado (Nível de Evidência 1/Grau de Recomendação A). Neste estudo de 772 doentes N0 M0, a taxa de LND positiva foi de 4,0% em *status* ganglionar clinicamente negativo, não tendo havido qualquer vantagem na sobrevivência e, por isso, não foi recomendada por rotina. Embora a informação obtida da maioria dos estudos seja contraditória, vários estudos retrospectivos recomendam a LND como potencialmente benéfica em casos selecionados de tumor agressivo e em contexto de nefrectomia citorrredutora seguida de terapêutica adjuvante,

realçando alguns autores a remoção total, sempre que possível, de quaisquer adenopatias palpáveis.

Conclusão: A LND não está recomendada, por rotina, em tumores renais com gânglios linfáticos clinicamente negativos. Terá algum benefício potencial em casos selecionados de tumor agressivo e em contexto de cirurgia citorrredutora seguida de terapêutica adjuvante, incentivando-se nestas situações a remoção total, se possível, das adenopatias palpáveis. Consequentemente, o tipo de LND deverá ser individualizada e dependente do estadio/extensão da doença neoplásica. Será, provavelmente, útil em futuros protocolos de terapêutica adjuvante desde que associados a inquestionável melhoria da sobrevivência.

Palavras-chave: Dissecção dos nódulos linfáticos, linfadenectomia, carcinoma das células renais, neoplasia do rim, nefrectomia radical, estadiamento, prognóstico.

Abstract

Objectives: To assess the advantages and morbidity of lymphadenectomy (LND) as a component of radical nephrectomy (RN) in the surgical management of renal cell carcinoma.

Materials and methods: Based on an extensive literature search including MEDLINE, PUBMED, GOOGLE SEARCH and AUA MEDSEARCH, we comprehensively reviewed the literature on the role of LND in the management of renal tumor during the last 30 years (from 1980 until 2010). Key words used included *lymph node dissection*, *lymphadenectomy*, *renal cell carcinoma*, *renal tumor*, *kidney neoplasm*, *radical nephrectomy*,

staging and prognosis. Oxford tables of levels of evidence and grades of recommendation were also employed to assess these articles.

Results: *In more than 150 relevant articles found, only 1 was a prospective and randomized study (level of evidence 1/ grade of recommendation A). In this study, 772 patients with localized disease were enrolled, and the incidence of positive lymph nodes was only 4 % with no survival advantage found for patients treated with LND. Therefore, LND is not recommended as an adjunction to RN in the management of patients with localized disease. Nevertheless, some good quality retrospective studies claim benefits of LND in case of aggressive tumor and as an integral part of cytoreductive nephrectomy followed by systemic therapy. Some authors pointed out that the removal of all clinically detected and intra-operatively enlarged lymph nodes was of critical importance.*

Conclusion: *In the light of the published literature, LND is not routinely recommended during radical nephrectomy for the renal tumors with clinically negative nodes. In selected cases of advanced, aggressive tumor, LND should be performed extensively, as well as a part of cytoreduction prior to systemic therapies in patients with metastatic disease and good performance status. LND will most likely be part of future protocols for adjuvant therapies in high-risk patients.*

Keywords: *Lymph node dissection, lymphadenectomy, renal cell carcinoma, kidney neoplasms, radical nephrectomy, staging, prognosis.*

Introdução

O papel da linfadenectomia no tratamento cirúrgico do carcinoma de células renais permanece fonte de intenso debate entre urologistas e oncologistas médicos. Desde a introdução por Robson em 1969, da técnica da nefrectomia radical e até à data presente, permanece ainda controverso o benefício, em termos terapêuticos e de estadiamento, da linfadenectomia associada a nefrectomia radical em contexto de carcinoma de células renais. Para Robson *et al.*, a nefrectomia radical era definida como a remoção em bloco da totalidade do rim neoplásico por um plano exterior à fascia de Gerota com laqueação precoce do seu pedículo vascular, remoção da supra-renal homolateral, associada à linfadenectomia para-aórtica e para-caval desde o diafragma até à bifurcação dos

grandes vasos. Advogava o autor que este procedimento nestes moldes teria impacto numa melhor sobrevivência¹.

Numa era de incidência decrescente de metástases ganglionares, a utilização sistemática da linfadenectomia associada à nefrectomia radical foi recentemente criticada por vários autores devido à ausência de demonstrado benefício terapêutico no único estudo prospetivo, aleatorizado, comparando resultados de nefrectomia radical isolada vs associada a linfadenectomia².

Interessante, que ainda antes de aparecimento dos resultados deste estudo (no período entre 1988 e 2005) foi observado um decréscimo de 25% de taxa de linfadenectomia associada a nefrectomia radical nos Estados Unidos³. Este facto coincide com popularização e adaptação de nefrectomia radical laparoscópica e pode ser explicado por dificuldade técnica de execução de linfadenectomia por esta abordagem.

Com o objetivo de definir o papel de linfadenectomia durante o tratamento cirúrgico do carcinoma de células renais, analisámos a informação fornecida pelos estudos mais relevantes publicados entre 1980 e 2010, através de pesquisa informática. Incluímos como importantes, alguns estudos retrospectivos pelo desafio intelectual e científico inerente às tendências pessoais dos autores quanto aos critérios de inclusão e seleção variáveis, desenhos não uniformes dos estudos e diferentes técnicas de linfadenectomia praticadas por diferentes autores. Os potenciais benefícios incluem um estadiamento mais preciso, diminuição do risco de recorrência local e melhores taxas de sobrevivência em doentes com metástases confinadas aos gânglios removidos. É necessário, contudo, reconhecer os riscos da linfadenectomia durante a nefrectomia radical, nomeadamente hemorragia, por vezes fatal, linforreia e lesão de órgãos vizinhos. Por este motivo, em qualquer análise relativa à linfadenectomia durante a nefrectomia radical, e antes de qualquer recomendação, é essencial avaliar 3 importantes fatores: 1) incidência das metástases ganglionares, 2) morbilidade associada à LND, e 3) benefício da LND nestes doentes. Até se conseguir um equilíbrio entre todos estes parâmetros, não será possível estabelecer a melhor abordagem relativamente à LND na prática clínica.

Material e Métodos

Efetuámos uma pesquisa bibliográfica exaustiva com recurso a vários motores de busca informática, incluindo MEDLINE, PUBMED, GOOGLE SEARCH e AUA MEDSEARCH, correspondendo o período de análise aos últimos 30 anos, entre

1980 e 2010, e utilizando como palavras-chave, exclusivamente em terminologia anglo-saxónica, as seguintes: *lymph node dissection, lymphadenectomy, renal cell carcinoma, renal tumor, kidneyneoplasms, radical nephrectomy, staging e prognosis*. De mais de 150 artigos inicialmente encontrados, foram excluídos artigos representando pequenas séries e casos clínicos. Foram considerados apenas artigos em língua inglesa.

Para uma validação rigorosa das publicações relevantes, utilizámos a Tabela de Níveis de Evidência e Graus de Recomendação de Oxford publicada em Março de 2009 (tabelas I e II).

| Nível | Tipo de evidência |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1a | Evidência a partir de estudos aleatorizados |
| 1b | Evidência a partir de pelo menos um estudo aleatorizado |
| 2a | Evidência a partir de um estudo controlado, bem desenhado, não aleatorizado |
| 2b | Evidência a partir de pelo menos um estudo bem desenhado, <i>quasi</i> -experimental |
| 3 | Evidência a partir de estudos bem desenhados, não experimentais (comparativos, correlação e casos clínicos) |
| 4 | Evidência subjetiva a partir de líderes de opinião ou experiência clínica de autoridades respeitadas |

Tabela I) Tabela de níveis de evidência. (Adaptado de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence*)

| Grau | Natureza de recomendação |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Baseada em estudos clínicos de boa qualidade e consistência incluindo pelo menos um estudo aleatorizado |
| B | Baseada em estudos clínicos bem conduzidos, mas sem aleatorização |
| C | Concebida apesar da ausência de estudos clínicos de boa qualidade |

Tabela II) Graus de recomendações (Adaptado de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence*).

Com base nestas informações, tentámos analisar em detalhe o papel da linfadenectomia no carcinoma de células renais e o seu impacto em termos prognósticos.

Resultados

Prevalência e relevância das metástases ganglionares

A incidência de metástases ganglionares em doentes com carcinoma de células renais varia de 4%² a >38%⁵ em séries cirúrgicas. Num estudo de autópsias esta incidência foi identificada até 63,6% de cadáveres com história de carcinoma de células renais⁶. Esta variabilidade da literatura é bem patente na tabela III⁷. Esta enorme variação pode ser atribuída às diferenças na seleção dos doentes, extensão da LND e à presença ou ausência de metástases sistémicas.

| Ano | Autor | Desenho do estudo | Número de casos/grupos incluídos | Técnica LND | Prevalência N+ |
|------|--------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------|----------------|
| 1982 | Saitoh | autópsia | 1828/todos os estadios | autópsia | 63,6% |
| 1997 | Johnsen e Hellsten | autópsia | 554/todos os estadios | autópsia | 14% |
| 1969 | Robson | retrospectivo | 88/todos os estadios | alargada | 22,7% |
| 1971 | Skinner | retrospectivo | 309/todos os estadios | regional | 19,4% |
| 1978 | De Kernion | retrospectivo | 86/TanyN+M+ | regional | 22% |
| 1979 | Waters | retrospectivo | 130/todos os estadios | regional | 24% |
| 1980 | Peters | retrospectivo | 356/todos os estadios | alargada | 10,3% |
| 1981 | Sigel | retrospectivo | | alargada | 38% |
| 1982 | Siminovich | retrospectivo | 102/T1N0M0 | mista | 8,8% |
| 1986 | Golimbu | retrospectivo | 326/todos os estadios | alargada | 7,9% |
| 1990 | Giuliani | retrospectivo | 200/todos os estadios | alargada | 24,0% |
| 1990 | Tsakamoto | retrospectivo | 102/todos os estadios | alargada | 21,0% |
| 1990 | Studer | retrospectivo | 163/todos os estadios | alargada | 14,1% |
| 1991 | Herrlinger | retrospectivo | 511/todos os estadios | alargada | 17,5% |
| 1992 | Dittono | retrospectivo | 97/todos os estadios | alargada | 6,2% |
| 1997 | Giberti | retrospectivo | 328/todos os estadios | regional/ alargada | 20,4% |
| 1999 | Schauhauser | retrospectivo | 1035/TanyN0M0 | mista | 14,1% |
| 1999 | Moudoni | retrospectivo | 68/TanyNanyM0 | | 20,0% |
| 2001 | Minervini | retrospectivo | 167/TanyN0M0 | regional | 5% |
| 2001 | Vasselli | retrospectivo | 154/TanyNanyM+ | mista | 46% |
| 2003 | Terrone | retrospectivo | 725/todos os estadios | alargada | 20,4% (>12n) |
| 2003 | Pantuek | retrospectivo | 900/todos os estadios | mista | 14,3% |
| 2004 | Blute | retrospectivo | 2028/todos os estadios (pM0) | alargada | 4,4% |
| 2009 | Blom | prospetivo | 772/T1-3N0M0 | alargada | 4% |

Tabela III) Prevalência global de N+ (Adaptado de Godoy G *et al.*)

O estadió clínico e o grau patológico são altamente preditivos da prevalência da metastização ganglionar^{11,13,50}. Excluindo os doentes com metástases sistémicas, programados para nefrectomia citoredutora, a incidência de metástases ganglionares decresce para 4-10% em séries cirúrgicas^{8,12}. A relação entre estadió tumoral e metastização ganglionar foi demonstrada por vários autores. Segundo Giuliani, a prevalência de envolvimento ganglionar era de 13,2% nos estádios pT1-2 e de 36,1% nos estádios pT3-4¹¹. Pantuck, por sua vez, descreveu taxas de envolvimento ganglionar de 5,2% vs 23,4% para estádios T1-2 e T3-4, respetivamente¹³. O mesmo autor notou também taxas mais elevadas de positividade ganglionar quanto maior fosse o grau tumoral, isto é, 33% de metástases ganglionares em tumores com graus de Fuhrman I-II²⁰, quando comparadas com as taxas de 68% em tumores com graus de Fuhrman III-IV¹³.

A incidência de metástases ganglionares no momento do diagnóstico clínico tem decrescido de forma regular e com o tempo, como é evidenciado pela análise longitudinal da literatura disponível. Por exemplo, comparando a série inicial de Robson *et al.* de nefrectomias radicais e a da EORTC-30881, constatou-se um decréscimo de 23% para 4%^{1,2}. Este fenómeno de “migração descendente” foi também observado em termos de estadió clínico e patológico¹⁶.

Com o advento e constante refinamento de novas tecnologias de diagnóstico por imagem, assim como a sua utilização mais precoce e por rotina, hoje em dia até 70% dos tumores renais são diagnosticados incidentalmente e até 70% deles são de estadió T1a⁵⁰. Uma vez que o estadió clínico é um dos fatores mais importantes relacionados com a presença de metástases ganglionares, o aumento do diagnóstico precoce de tumores incidentais, de pequeno volume, constitui provavelmente o motivo mais significativo para a observada diminuição da prevalência de metástases ganglionares no momento do diagnóstico.

A importância do envolvimento ganglionar no carcinoma de células renais alicerça-se no facto de a sobrevivência oncológica específica ser radicalmente afetada pela presença de metástases ganglionares. Neste aspeto, a evolução verificada entre as séries antigas e recentes de 21-35% vs 20,9-23%, respetivamente, não foi notável^{1,2,13,17}. Demonstrou-se inclusivamente, numa análise multifatorial que a probabilidade de falecer de carcinoma de células renais era 7,87 vezes mais elevada em presença de envolvimento ganglionar¹⁸. Indubitavelmente, apesar de todas as controvérsias, a necessidade da linfadenectomia, assim como da sua extensão, merece mais a nossa atenção e

empenho, dado as fracas taxas de sobrevivência poderem vir a ser melhoradas com a linfadenectomia em casos selecionados. O nosso grande desafio reside na identificação destes casos, o que implicaria o maior dos benefícios da linfadenectomia.

Morbilidade associada à linfadenectomia capaz de justificar riscos

Drenagem linfática renal. Outro fator adicional, que aumenta a controvérsia associada às indicações da linfadenectomia em contexto de nefrectomia radical, reside na imprevisibilidade da drenagem linfática renal. Alice Parker, em 1935, descreveu num trabalho clássico de anatomia dos canais linfáticos posteriores do abdómen as vias de drenagem linfática¹⁹. A drenagem linfática seria diferente para cada rim, aspeto que não tem sido tomado em conta de forma sistemática²¹. O rim direito pode drenar para os gânglios linfáticos para-cavais, interaorto-cavais, retro-cavais e, eventualmente, para-aórticos sem envolvimento ganglionar hilar. O rim esquerdo pode drenar para as áreas para-aórticas, pré-aórticas, numa minoria (10-20%) para a região interaortocaval e, ainda, região para-caval (7%)^{19,26,27}. Contudo, foram descritos padrões variáveis e imprevisíveis de drenagem secundária, que frequentemente atravessa grandes vasos ou passa através do diafragma para o canal torácico. Na sequência dos outros estudos, postulou-se que a neovascularização do CCR distorce a anatomia normal e torna a drenagem linfática imprevisível²⁵. Foi também observada metastização sistémica na ausência de envolvimento ganglionar loco-regional^{19,22,24}. Pelo facto da metastização do carcinoma de células renais efetuar-se, tanto por via linfática, como hematogénea, muitos doentes com doença ganglionar já possuem metástases sistémicas ocultas. Saitoh *et al.* realçaram a importância da natureza vascular do CCR e a sua consequente predileção pela disseminação hematogénea precoce²². Outro estudo histopatológico sueco revelou que entre 80 casos de CCR com disseminação linfática, 75 já tinham metástases à distância simultâneas. Por isso, a definição do papel da linfadenectomia em contexto do tratamento cirúrgico do CCR permanece uma tarefa difícil e exige um equilíbrio entre a morbilidade e os riscos associados ao procedimento e os seus benefícios.

Técnica cirúrgica e extensão da linfadenectomia.

Não existe até à presente data nenhum *template* padronizado, validado, para a linfadenectomia durante a nefrectomia radical. Como já referido anteriormente, os linfáticos que drenam cada unidade renal não são tão previsíveis como em outros tumores genitourinários mais frequentes.

Os *template standard* propostos para linfadenectomia em tumores renais direitos incluem as regiões hilares, para-cavais, pré-cavais e retro-cavais desde a veia supra-renal, ou correspondente pilar do diafragma, até ao nível da artéria mesentérica inferior ou bifurcação dos grandes vasos. Nos tumores esquerdos, as regiões hilares, para-aórticas e pré-aórticas desde o pilar do diafragma homolateral até à artéria mesentérica inferior ou bifurcação dos grandes vasos. Na “linfadenectomia extensa/alargada” estão incluídas as regiões interaortocavais em ambos lados, e até à bifurcação da veia cava inferior aorta no lado esquerdo, e gânglios retrocavais no lado direito (figura 1).

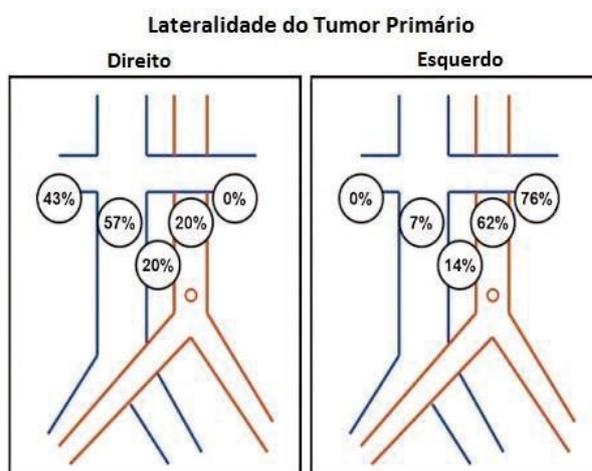


Figura 1) Localização dos gânglios linfáticos positivos baseada na lateralidade do tumor primário. As percentagens representam a frequência de localização em doentes com gânglios positivos (Adaptado de CrispinPL *et al.*)

Na prática, muitos cirurgiões optam por reduzir a morbidade, limitando a extensão da dissecação. Por isso, vários autores recomendam apenas uma dissecação limitada, particularmente em abordagens laparoscópicas, em que uma dissecação mais alargada tornar-se-ia tecnicamente difícil. Também pelas incertezas quanto aos benefícios da linfadenectomia, persiste a falta de consenso relativamente aos limites ideais da mesma^{11,30,31}.

Morbidade. Os potenciais benefícios da linfadenectomia devem ser comparados com os seus riscos. Intuitivamente, uma linfadenectomia mais extensa acarretaria maior morbidade. No entanto, a maioria das séries, tanto retrospectivas, como prospetivas, não demonstrou acrescida morbidade da linfadenectomia associada à nefrectomia radical, quando comparada com nefrectomia radical isolada^{9,12,14}. Contudo, estas séries referiam-se a doentes sem adenopatias clinicamente detetáveis

(NOMO). Em situações de adenopatias evidentes, volumosas, a linfadenectomia, pela sua elevada complexidade técnica, acarreta maior potencial de complicações intra-operatórias graves, por vezes letais, pelo que este procedimento, na opinião de alguns autores, incluindo os da redação deste artigo, só deve ser executado por cirurgiões experientes, bem treinados e particularmente versados em disseções retroperitoneais, de acordo com comunicação pessoal oral de Skinner DG (University of Southern California, Dept. of Urology, Kenneth Norris Cancer Center) 1994 a um dos autores (autor sénior Francisco E. Martins).

As complicações mais frequentes associadas à linfadenectomia são a lesão/perfuração intestinal, linfocèle, ascite quilosa, hemorragia maciça por rotura de veia lombar ou de grandes vasos, lesões de órgãos adjacentes, particularmente o pâncreas, e eventualmente, morte intra-operatória. Estas mesmas complicações também podem ser imputadas à nefrectomia radical isolada, o que por vezes, se torna difícil estabelecer uma correlação direta destas complicações com a linfadenectomia *per se*. Apesar de, em geral, a morbidade acrescida da linfadenectomia ser ligeira, há dados de maior perda hemorrágica entre os doentes submetidos a linfadenectomia^{2,13} e até maior taxa de mortalidade com o aumento do número dos gânglios examinados²⁹.

Benefícios da linfadenectomia

Teoricamente, existem vários benefícios potenciais em efetuar uma linfadenectomia retroperitoneal durante a nefrectomia radical: 1) melhor estadiamento e subsequente prognóstico (melhor sobrevivência após cirurgia), 2) menor risco de recorrência local (também associado a melhor prognóstico), e mais recentemente, 3) melhor resposta à terapêutica sistémica adjuvante. Dadas as limitações duma anatomia linfática variável, inconsistente, o papel do estadiamento, assim como o valor terapêutico da linfadenectomia em contexto de negatividade ganglionar clínica e imagiológica, dependem do rigor e da extensão da linfadenectomia utilizada e dos aspetos histopatológicos da doença. Terron *et al.* sugerem que 12 ou mais gânglios são necessários para otimizar o estadiamento³⁰.

Como já referido, na prática, a linfadenectomia não demonstrou benefício efetivo em tumores renais localizados, de baixo risco. A aprovação recente de fármacos inibidores da tirosina kinase nos EUA e em alguns países europeus para tratamento de carcinoma de células renais avançado, incluindo Portugal, onde decorre um protocolo no Serviço de Urologia do Centro Hospitalar Lisboa

Norte, provavelmente proporcionará uma oportunidade para o tratamento adjuvante de neoplasias de alto risco, assim como um ressurgir da linfadenectomia para fins de estadiamento e/ou de cito-redução. Na tabela IV descrevem-se práticas recomendadas em grupos de doentes de diferente risco oncológico, evidência disponível, sua correlação com benefícios da linfadenectomia e implicações em investigação e terapêuticas futuras.

| Estadio clínico | Benefício estadiamento | Benefício terapêutico |
|-----------------|------------------------|----------------------------|
| cT1-2N0M0 | Sim | Não (nível de evidência 1) |
| cT3-4N0M0 | Sim | Sim (nível de evidência 3) |
| cT1-4N+M0 | Sim | Sim (nível de evidência 2) |
| cTanyNanyM+ | Sim | Sim (nível de evidência 2) |

Tabela IV) Sub-grupos de doentes com CCR e benefícios da linfadenectomia relativamente ao estadio e efeito terapêutico. (Adaptado de Delacroix SE *et al.*)

CCR clinicamente localizado, adenopatias clinicamente negativas (cT1-2, N0M0).

A realização de linfadenectomia em tumores renais localizados de baixo grau, sem adenopatias palpáveis, não demonstrou benefício relevante. Estes doentes representam um grupo de muito baixo risco de possuir micro-metástases, como evidenciado pelo estudo da EORTC-30881². A inclusão de linfadenectomia neste contexto, não eleva a morbilidade, mas também não acrescenta nenhuma vantagem terapêutica devida à extremamente baixa taxa de positividade ganglionar - oscilando entre 1,1- 4%^{2,18}. Por outro lado, o papel da linfadenectomia no estadiamento é questionável, dada a ausência de terapêuticas adjuvantes eficazes para o carcinoma de células renais. Este estudo foi corroborado por outros estudos retrospectivos, incluindo doentes N0M0^{11,13}. Contudo, existe um grupo de doentes diagnosticados como cT1-2, N0M0 pré-operatoriamente, mas em quem foram detetadas adenopatias palpáveis intra-operatoriamente. Nestas circunstâncias, a incidência de metástases ganglionares ronda aproximadamente 20%, pelo que a linfadenectomia neste subgrupo teria um papel útil².

CCR localmente avançado, adenopatias clinicamente negativas (cT3-4, N0M0).

De acordo com um estudo multicêntrico¹⁸, a prevalência de metástases ganglionares em tumores T3 é de 12,3%, o que requer maior atenção em ensaios clínicos futuros. A linfadenectomia neste grupo de doentes de alto risco aumenta o rigor do estadiamento, podendo levar a uma diminuição da taxa global de recorrência local. Por isso, estes doentes devem ser criteriosamente selecionados para uma

abordagem mais agressiva em termos de linfadenectomia extensa. Blute *et al.* propuseram uma estratégia de estratificação de risco, com base nos fatores intra-operatórios⁸. Identificaram através de um modelo de análise multivariada, 5 fatores de risco: 1) estadio clínico (T3-T4), 2) volume tumoral (> 10 cm), 3) grau tumoral (Furhman III-IV), 4) presença de diferenciação sarcomatóide, e 5) presença de necrose³¹. A presença de 2 ou mais destes fatores estaria associada a uma incidência 17 vezes superior de envolvimento ganglionar regional IC95% [3,81-79,63]³². Num estudo subsequente, efetuado na mesma instituição, Crispen e Blute demonstraram a reprodutibilidade do anterior estudo, concluindo que 41% dos doentes tinham 2 ou mais fatores de risco e, por isso, após submetidos a linfadenectomia, 38% deles revelaram envolvimento ganglionar²⁶. Embora interessante, na ausência de um bom apoio anátomo-patológico, a aplicação deste protocolo baseado em exame extemporâneo pode ser complicado.

Também existem nomogramas para cálculo do risco individual pré-operatório para metástases ganglionares, como ferramenta útil na seleção de doentes para linfadenectomia^{32,34}.

Pensamos ser prudente incluir o *status* ganglionar regional em doentes candidatos (de alto risco) a protocolos de terapêutica adjuvante, uma vez que o *status* pN0 e pNx podem mascarar os resultados de um bom ensaio, corretamente estruturado, envolvendo doentes de alto risco. Neste contexto (cT3-4, N0, M0), a linfadenectomia possui vantagem em termos de estadiamento, assim como possível benefício terapêutico.

Adenopatias clinicamente positivas, independentemente do estadio tumoral primário (cT1-4, N+, M0).

É de conhecimento comum que a positividade ganglionar é o fator mais forte de mau prognóstico para CCR^{18,35,36}. No estudo de Pantuck, a sobrevida dos doentes com metástases ganglionares era semelhante à dos doentes com metástases à distância (sobrevida aos 5 anos aproximadamente de 23%) e num outro estudo desenvolvido por Canfield, durante um período de 17 meses, 62% dos doentes com metástases ganglionares isoladas faleceram e 8% tiveram recorrência³⁷.

Contudo, vários estudos mostraram vantagem de linfadenectomia para sobrevivência^{11,13,14,38}.

Numa série de 309 casos, Skinner teve 6 doentes com metastização isolada em gânglios linfáticos retroperitoneais. Destes 6 doentes, 2 sobreviveram 5 anos após cirurgia e um deles, 10 anos¹⁴.

Peters e Brown demonstraram vantagem da linfadenectomia em termos de sobrevivência para doentes com estadio de Robson C (envolvimento ganglionar linfático). A sobrevivência aos 5 anos foi de 44% para os doentes submetidos a nefrectomia radical e linfadenectomia vs 26% para aqueles tratados apenas com nefrectomia radical³⁸. Noutro estudo, conduzido por Guiliani, as taxas respetivas foram de 52% vs 7%¹¹.

Num estudo interessante de Pantuck, em 129 doentes com gânglios clinicamente positivos, a nefrectomia foi acompanhada de linfadenectomia em 112, seguida de imunoterapia, enquanto 17 dos doentes foram tratados só com nefrectomia¹³. A sobrevivência foi superior para os doentes tratados com linfadenectomia (sobrevivência média de 5 meses mais longa), apesar do pior estado de apresentação clínica neste subgrupo (figura 2).

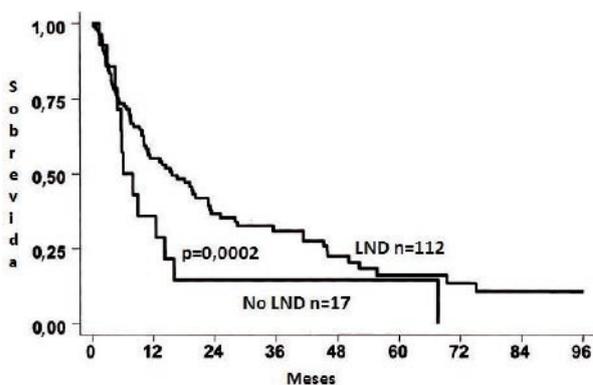


Figura 2) Sobrevida dos doentes N+ submetidos a nefrectomia citoredutora antes de terapêutica sistêmica adjuvante foi superior comparativamente a doentes tratados apenas com terapêutica sistêmica (Adaptado de Pantuck AJ *et al.*).

Consequentemente, concluiu-se que para este grupo de doentes, a linfadenectomia teve papel terapêutico (Grau de recomendação B).

Doença metastizada (T1-4,N0-2,M+)

Segundo a literatura, 20 a 30% dos doentes com CCR tem doença metastizada no momento do diagnóstico inaugural e 20 a 40% irão desenvolver recorrência sistêmica após nefrectomia^{39,40}. O CCR é uma doença quimio e rádio resistente, pelo que a cirurgia mantém-se como o tratamento fundamental. A descoberta de novos fármacos, tais como os inibidores da tirosina kinase e terapêuticas *molecular targeting* mudou o prognóstico dos doentes com metástases.

O *debulking* cirúrgico em doentes com metástases melhora a sua resposta às terapêuticas sistêmicas. Este papel da linfadenectomia como parte de citoredução em doença metastizada é suportado por dois estudos aleatorizados com utilização de

terapêuticas sistêmicas adjuvantes (EORTC-8949 e SWOG-30947), nos quais foi demonstrada vantagem em termos de sobrevivência dos doentes, quando submetidos à nefrectomia citoredutora seguida de interferon comparado com terapêutica com interferon isolada, de 13,6 meses vs 7,8 meses^{41,42}.

Estudos retrospectivos sugerem que a biologia das metástases ganglionares no CCR é suscetível de ser alterada pela LND, mesmo em contexto de doença metastizada^{30,43}. O papel da LND em termos prognósticos é inquestionável, mas o seu benefício terapêutico em doença avançada é apoiado apenas em várias séries retrospectivas, carecendo do suporte de estudos prospetivos aleatorizados. Todavia, neste grupo de doentes, a cirurgia citoredutora demonstrou-se benéfica e com provável impacto favorável nos resultados das terapêuticas sistêmicas³⁶. O procedimento cirúrgico deverá englobar uma nefrectomia radical e LND regional apenas das adenopatias macroscopicamente aumentadas de volume. Dado que a doença ganglionar é relativamente resistente à imunoterapia, recomenda-se a remoção de todas as adenopatias macroscopicamente envolvidas em doentes selecionados, com bom estado geral, e que tolerem, tanto a cirurgia, como as subseqüentes terapêuticas sistêmicas adjuvantes. Dado não haver intenção curativa nesta abordagem, não se justificam, nem se recomendam, padrões alargados de LND. Atualmente, existem já publicadas pequenas séries de tratamentos neoadjuvantes e outros ensaios neoadjuvantes, multi-institucionais, de larga escala, em preparação para publicação num futuro próximo⁴⁴⁻⁴⁹. Neste contexto de doença metastizada/abordagem citoredutora, a LND possui benefício, tanto em estadiamento, como provavelmente terapêutico, considerando-se por isso, indicada em doentes com metástases como parte de citoredução integrada em protocolos de terapêutica adjuvante (Grau de Recomendação A).

Conclusão

Apesar de passadas mais de 4 décadas desde a descrição de Robson *et al.*, a controvérsia ainda não se encontra totalmente resolvida. A grande parte desta controvérsia deve-se à escassez, ou quase ausência, de estudos prospetivos, aleatorizados, em larga escala, provavelmente multi-institucionais (Nível de Evidência 1; Grau de Recomendação A). O avanço da tecnologia de diagnóstico por imagem melhorou o estadiamento pré-operatório. Contudo, dada à elevada taxa de falsos-positivos associada a TC e RM, a LND é ainda útil em casos de doença ganglionar detetável macroscopicamente.

A LND “regional”, como prática corrente em CCR de baixo grau e baixo estadió, não é atualmente suportada pela evidência existente, nem recomendada, apesar da relativa inocuidade da mesma. Em doença localmente mais avançada e em contexto de metastização sistémica, propõe-se uma LND inclusivamente mais alargada, desde que tecnicamente exequível e sem risco de agravamento da comorbilidade do doente.

A padronização das técnicas e *templates* cirúrgicos deve ser estabelecida, dado o avanço para uma era de ensaios terapêuticos adjuvantes e neoadjuvantes. Nos anos recentes, temos observado um aumento de estratégias de vigilância, assim como abordagens minimamente invasivas e preservadoras de nefrónios, que paulatinamente têm vindo a ganhar terreno à clássica nefrectomia radical descrita por Robson *et al.*

No futuro, será eventualmente possível prever quais os doentes que mais beneficiarão da LND, possivelmente com a utilização combinada de nomogramas pré-operatórios, imagiologia diagnóstica mais avançada e marcadores biológicos mais eficientes. Os avanços de novas terapêuticas dirigidas e o aparecimento de mais estudos prospetivos permitirão melhor redefinição do papel terapêutico/estadiamento da LND no CCR. Hoje em dia, e por fim, a LND só está indicada, com benefício inquestionável, em 2 situações: 1) em presença clínica de envolvimento ganglionar em metástases sistémicas, e 2) como parte integrante de uma abordagem citorrredutora.

Referências

- Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2002;167:873-5;discussion 876-7.
- Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph node dissection: final results of the EORTC randomized phase III protocol 30881. EORTC Genitourinary Group. *EurUrol* 2009;55(1):28-34.
- Kates M, Lavery HJ, Brajtbord J, Samadi D, Palese MA. Decreasing rates of lymphadenectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma: 1988-2005. *J Urol* 2010;183(4):482-3.
- Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence [Internet]. [atualizado Março 2009 por Howick J.]. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?0=1025>.
- Sigel A, Chlepas S, Schrott KM, Hermanek P. Surgery of the kidney tumor. *Chirurg*. 1981;52:545-53.
- Giberti C, Oneto F, Martorana G, Rovida S, Carmignani G. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol* 1997;31(1):40-8.
- Godoy G, O'Malley RL, Taneja SS. Lymph node dissection during the surgical treatment of renal cancer in the modern era. *IntBraz J Urol* 2008;34(2):132-42.
- Minervini A, Lilas L, Morelli G, Traversi C, Battaglia S, Cristofani R, Minervini R. Regional lymph node dissection in the treatment of renal cell carcinoma: is it useful in patients with no suspected adenopathy before or during surgery? *BJU Int* 2001;88(3):169-72.
- Siminovitch JP, Montie JE, Straffon RA. Lymphadenectomy in renal adenocarcinoma. *J Urol* 1982;127(6):1090-1.
- Ditunno P, Traficante A, Battaglia M, Grossi FS, Selvaggi FP. Role of lymphadenectomy in renal cell carcinoma. *Prog Clin Biol Res* 1992;378:169-74.
- Giuliani L, Giberti C, Martorana G, Rovida S. Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol* 1990;143(3):468-73;discussion 473-4.
- Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol* 1991;146(5):1224-7.
- Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol* 2003;169(6):2076-83.
- Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer* 1971;28(5):1165-77.
- Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998;51(2):203-5.
- Konnak JW, Grossman HB. Renal cell carcinoma as an incidental finding. *J Urol* 1985;134(6):1094-6.
- Skinner DG, Vermillion CD, Colvin RB. The surgical management of renal cell carcinoma. *J Urol* 1972;107(5):705-10.
- Capitanio U, Jeldres C, Patard JJ, et al. Stage-specific effect of nodal metastases on survival in patients with non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009;103(1):33-7.
- Parker AE. Studies on the main posterior lymph channels of the abdomen and their connections with the lymphatics of the genito-urinary system. *Am J Anat* 1935;56:409.
- Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655-63.

21. Marshall FF, Powell KC. Lymphadenectomy for renal cell carcinoma: anatomical and therapeutic considerations. *J Urol* 1982;128:677-81.
22. Saitoh H, Nakayama M, Nakamura K, Saitoh T. Distant metastasis of renal adenocarcinoma in nephrectomized cases. *J Urol* 1982;127:1092-5.
23. Saitoh H. Distant metastasis of renal cell carcinoma. *Cancer* 1981;48(6):1487-91.
24. Johnsen JA, Hellsten S. Lymphatogenous spread of renal cell carcinoma: an autopsy study. *J Urol* 1997;157(2):450-3.
25. DeKernion JB. Lymphadenectomy for renal cell carcinoma. Therapeutic implications. *Urol Clin North Am* 1980;7:697-703.
26. Crispen PL, Breau RH, Allmer C, Lohse CM, Cheville JC, Leibovich BC, Blute ML. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: indications and recommendations for surgical templates. *Eur Urol* 2011;59(1):18-23.
27. Assouad J, Riquet M, Foucault C, et al. Renal lymphatic drainage and thoracic duct connections. *Lymphology* 2006;39:26-32.
28. Delacroix SE, Wood DP. The role of lymphadenectomy in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2009;19(5):465-72.
29. Joslyn SA, Sirintrapun SJ, Konety BR. Impact of lymphadenectomy and nodal burden in renal cell carcinoma: retrospective analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Urol* 2005;65(4):675-80.
30. Terrone C, Guercio S, De Luca S, et al. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003;91(1):37-40.
31. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172(2):465-9.
32. Hutterer GC, Patard JJ, Perrotte P, et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *Int J Cancer* 2007;121(11):2556-61.
33. Thompson RH, Raj GV, Leibovich BC, Russo P, Blute ML, Kattan MW. Preoperative nomogram to predict positive lymph nodes during nephrectomy for renal cell carcinoma. Paper presented at: AUA Annual Meeting; 2008 May 17-22; Orlando, FL, USA.
34. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007;25:1316-22.
35. Lughezzani G, Capitanio U, Jeldres C, et al. Prognostic significance of lymph node invasion in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(24):5680-7.
36. Vasselli JR, Yang JC, Linehan WM, White DE, Rosenberg SA, Walther MM. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166(1):68-72.
37. Canfield SE, Kamat AM, Sánchez-Ortiz RF, Detry M, Swanson DA, Wood CG. Renal cell carcinoma with nodal metastases in the absence of distant metastatic disease (clinical stage TxN1-2M0): the impact of aggressive surgical resection on patient outcome. *J Urol* 2006;175(3):864-9.
38. Peters PC, Brown GL. The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1980;7:705-9.
39. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30:843-52.
40. Bukowsky R. Prognostic factors for survival in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115(10):2273-81.
41. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966-70.
42. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655-9.
43. Ming X, Ningshu L, Hanzhong L, Zhongming H, Tonghua L. Value of Frozen Section Analysis of Enlarged Lymph Nodes During Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. *Urology* 2009;74(2):364-8.
44. Choueiri M, Tannir N, Jonasch E. Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Renal Cell Carcinoma. *Curr Clin Pharmacol* 2011;6(3):144-50.
45. Amin C, Wallen E, Pruthi RS, Calvo BF, Godley PA, Rathmell WK. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy. *Urology* 2008;72(4):864-8.
46. Thomas AA, Rini BI, Lane BR, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;181(2):518-23.
47. Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer:

- observations and implications for a new treatment paradigm. *BJU Int* 2008;102(6):692-6.
- ⁴⁸Robert G, Gabbay G, Bram R, et al. Case study of the month. Complete histologic remission after sunitinib neoadjuvant therapy in T3b renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009;55(6):1477-80.
- ⁴⁹Wood CG. Multimodal approaches in the management of locally advanced and metastatic renal cell carcinoma: combining surgery and systemic therapies to improve patient outcome. *Clin Cancer Res* 2007;13(2 Pt 2):697s-702s.
- ⁵⁰Phillips CK, Taneja SS. The role of lymphadenectomy in the surgical management of renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2004;22(3):214-23;discussion 223-4.
- ⁵¹Russo P. Contemporary understanding and surgery for localized small renal cortical tumors. AUA Annual Meeting, course given 2009 Apr, Chicago, IL, USA.