

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Roberto Viña Coral

**Estudo Clínico-epidemiológico do
Câncer de Esôfago no Brasil:
Análise de Fatores Prognósticos e
de Sobrevida.**

UFCSPA

Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2013**

Roberto Viña Coral

Estudo Clínico-epidemiológico do Câncer de Esôfago no Brasil: Análise de Fatores Prognósticos e de Sobrevida.

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre

Orientadora: Dra. Adriana Vial Roehé
Co-orientador: Dr. Antonio Atalíbio Hartmann

**Porto Alegre
2013**

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar à minha família. Meus pais, incansáveis na minha formação como pessoa e caráter. Minhas irmãs, pelo companheirismo desde sempre. À Débora, minha companheira de todas as horas, no presente e no futuro. Aos meus avós, pelo seus simples sorrisos ao me olhar.

Aos amigos, por acompanhar e entender toda a luta que passamos para conquistar esse objetivo. Aos que já nos deixaram, mas que, de alguma forma, contribuíram para o meu sucesso.

À professora e orientadora Adriana, pelos conselhos, correções de rota e por fim, pela luz. Ao co-orientador, professor e amigo Dr. Antonio Hartmann pelas idéias e incentivos.

À Priscila, funcionária da Santa Casa, pela ajuda incondicional na procura dos prontuários e na organização dos mesmos. E, por último, porém não menos importante, à Carolina, acadêmica de medicina da UFCSPA, que na reta final me auxiliou e me devolveu o fôlego para continuar.

Ao meu mestre:

*Mestre dos meus princípios, do caráter, da
educação, do amor, da medicina, da ciência, da cirurgia, da vida... Sorte a
minha que se trata de apenas uma pessoa: meu pai...*

Muito obrigado!

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
1.1 – EPIDEMIOLOGIA	11
1.1.1 – MUNDO	11
1.1.2 – BRASIL	13
1.1.3 – RIO GRANDE DO SUL	14
1.2 – FATORES DE RISCO	15
1.2.1 – ÁLCOOL	15
1.2.2 – TABACO	17
1.2.3 – VÍRUS PAPILOMA HUMANO	18
1.2.4 – CONSUMO DE BEBIDAS QUENTES	19
1.2.5 – REFLUXO GASTROESOFÁGICO E ESÔFAGO DE BARRETT	21
1.2.6 – OUTROS FATORES DE RISCO	22
1.3 – HISTOPATOLOGIA	24
1.3.1 – CARCINOMA EPIDERMÓIDE	24
1.3.2 – ADENOCARCINOMA	25
1.3.3 – GRAU DE DIFERENCIAÇÃO	26
1.3.4 – OUTRAS VARIANTES	27
1.4 – DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO	27
1.4.1 – MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	27
1.4.2 – LOCALIZAÇÃO DO TUMOR	29
1.4.3 – O ESTADIAMENTO	30

1.5 – TRATAMENTO	31
1.5.1 – NEOADJUVÂNCIA E ADJUVÂNCIA	31
1.5.2 – TRATAMENTO CIRÚRGICO	34
1.6 – PROGNÓSTICO	35
1.6.1 – A DISSEMINAÇÃO LINFONODAL E A LINFADENECTOMIA	35
1.6.2 – O LINFONODO POSITIVO COMO FATOR PROGNÓSTICO	38
1.7 – PERSPECTIVAS	40
1.7.1 – MICROMETÁSTASES	40
1.7.2 – O LINFONODO SENTINELA	41
2 – OBJETIVOS	52
2.1 – OBJETIVO PRINCIPAL	52
2.2 – OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	52
3 – ARTIGO CIENTÍFICO	53
4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
5 – ANEXOS	68
5.1 – ANEXO 1	
TABELA 1: CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	68
5.2 – ANEXO 2	
TABELA 2: DADOS REFERENTES AOS PACIENTES OPERADOS	69
5.3 – ANEXO 3	
FIGURA 1: CURVA DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL DA AMOSTRA	70
5.4 – ANEXO 4	
FIGURA 2: CURVA DE SOBREVIVÊNCIA CONFORME A PRESENÇA DE METÁSTASES EM LINFONODOS	71

5.5 – ANEXO 5	
FIGURA 3: CURVA DE SOBREVIVÊNCIA CONFORME O NÚMERO DE LINFONODOS METASTÁTICOS	72
5.6 – ANEXO 6	
FIGURA 4: CURVA DE SOBREVIVÊNCIA CONFORME A TAXA DE LINFONODOS METASTÁTICOS	73
5.7 – ANEXO 7	
FIGURA 5: CURVA DE SOBREVIVÊNCIA CONFORME DIÂMETRO TUMORAL	74
5.8 – ANEXO 8	
FIGURA 6: CURVA DE SOBREVIVÊNCIA CONFORME O STATUS T	75
5.9 – ANEXO 9	
FIGURA 7: CURVA DE SOBREVIVÊNCIA CONFORME O GRAU DE DIFERENCIAÇÃO TUMORAL	76
5.10 – ANEXO 10	
FIGURA 8: CURVA DE SOBREVIVÊNCIA CONFORME O SEXO	77
5.11 – ANEXO 11	
FIGURA 9: CURVA DE SOBREVIVÊNCIA CONFORME HISTOLOGIA	78
5.12 – ANEXO 12	
FIGURA 10: MUDANÇAS PROPOSTAS PELA 7 ^A EDIÇÃO DA AJCC RELATIVAS AO ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE ESÔFAGO	79
5.13 – ANEXO 13	
PARECER DO CÔMITE DE ÉTICA DA UFCSPA	80
5.14 – ANEXO 14	
PARECER DO CÔMITE DE ÉTICA DA SANTA CASA	82

LISTA DE ABREVIATURAS

INCA	Instituto Nacional do Câncer
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
RR	Risco Relativo
OR	<i>Odds Ratio</i> ou Razão de Chances
VPH	Vírus Papiloma Humano
Gene <i>E6</i>	Gene do VPH que codifica a proteína E6
Gene <i>TP53</i>	Gene do VPH que codifica a proteína TP53
ml	Mililitros
DRGE	Doença do refluxo gastro-esofágico
EDA	Endoscopia digestiva alta
EGFR	Receptor do fator de crescimento do epitélio
AJCC	<i>American Joint Commite on Cancer</i>
TC	Tomografia computadorizada
PET-TC	Tomografia por emissão de pósitrons
ADS	Arcada dentária superior
TNM	<i>Tumor Node Metastasis</i>
T	Nível de invasão do tumor conforme o estadiamento
N	Estadiamento dos linfonodos
M	Presença ou não de metástases à distância
G	Grau de diferenciação tumoral, conforme estadiamento
JEG	Junção esofagogástrica

Gy	Grays. Unidade de intensidade de radioterapia
En bloc	Ressecção de massa tumoral em conjunto
Linfadenectomia D2	Linfadenectomia padrão no tratamento do câncer gástrico
<i>In Situ</i>	Tumores restritos à membrana basal do epitélio
Mm	Milímetros
HR	<i>Hazard Ratio</i>
DP	Desvio padrão
N	Número
Md	Mediana
Min	Mínimo
Max	Máximo
IC	Intervalo de confiança
Cm	Centímetros

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer de esôfago é uma das neoplasias mais comuns do mundo apresentando altas taxas de mortalidade com baixa sobrevida. A região Sul do Brasil está incluída numa zona de alta incidência da doença, levando a um importante problema de saúde. Recentemente, a estratificação dos linfonodos metastáticos foi proposta para aprimorar o conhecimento dos fatores prognósticos da neoplasia e melhorar seu tratamento. **OBJETIVOS:** Traçar o perfil clínico-epidemiológico da doença em nosso meio, assim como verificar seus fatores prognósticos. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Foi conduzido um estudo de coorte histórica através da análise de prontuários de pacientes com diagnóstico de câncer de esôfago em um centro de referência para seu tratamento no período de Janeiro de 2000 até Junho de 2011, cruzando seus dados clínicos com a sobrevida e correlacionando-os com o novo estadiamento da doença. **RESULTADOS:** Foram incluídos 487 pacientes, sendo 90,6% com diagnóstico de carcinoma epidermóide, resultando em sobrevida geral de 7,2 meses em 5 anos. Os procedimentos cirúrgicos foram capazes de remover a média de 10,1 linfonodos. Pior sobrevida foi observada na presença de metástases linfonodais (HR: 1,63, P=0,010), em homens (HR: 1,67; P=0,019), e em tumores T3 em relação aos tumores T1-T2 (HR: 1,52, P=0,032). **CONCLUSÕES:** Ratificamos em nosso estudo importantes fatores prognósticos da doença, no entanto, não observamos significância ao estratificar linfonodos metastáticos conforme o novo estadiamento da AJCC.

Palavras chaves: Câncer de esôfago, fatores prognósticos, estadiamento.

1 - INTRODUÇÃO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 – EPIDEMIOLOGIA

1.1.1 – MUNDO

O câncer de esôfago é a oitava neoplasia mais comum do mundo. Em 2008, tinha-se a estimativa de 482.000 novos casos com 407.000 mortes relacionadas (Zhang e cols., 2012). A faixa etária mais acometida está entre a quinta e sexta décadas de vida, sendo o pico de incidência aos 65 anos (Queiroga e cols., 2006).

Entre os homens, a incidência da neoplasia é, em média, 2 a 4 vezes maior do que entre as mulheres. Isto se deve, provavelmente, pelos hábitos de risco, como tabagismo e alcoolismo, serem mais frequentes em pessoas do sexo masculino. No entanto, existem áreas com distribuição entre os sexos muito similar, como em algumas províncias chinesas, evidenciando outros fatores de risco para a doença, como baixa condição socioeconômica, má nutrição, consumo de bebidas quentes e história familiar (Zhang e cols., 2012). Soares e cols. (2011), estratificam o câncer de esôfago como o sexto mais comum entre os homens e o nono entre as mulheres.

Em relação ao prognóstico da doença, este segue ainda bastante reservado. Monteiro e cols. (2009) descrevem a enfermidade como a sexta causa de morte por câncer no mundo. A sobrevida alcança, na maioria das

vezes cerca de 10 a 15% em 5 anos (Altorki e cols., 2008). Em centros especializados, com equipe cirúrgica experiente e boa amostragem linfonodal, a taxa de sobrevida pode alcançar 40% em cinco anos (Peyre e cols., 2008).

Considerando a distribuição geográfica, os números da neoplasia também se modificam. A Ásia, mais especificamente sua porção leste e, a região sul da África possuem os maiores índices mundiais. Enquanto que, Europa e América do Norte apresentam as menores taxas (Zhang e cols., 2012).

Em relação ao carcinoma epidermóide, as áreas de maior risco são a América do Sul e o chamado cinturão asiático do câncer esofágico, que contém os países: Turquia, Iraque, Irã, Cazaquistão, Turcomenistão, Uzbequistão, Tajiquistão, Mongólia e China. Nos Estados Unidos e mundo ocidental, a incidência deste tipo de tumor é decrescente, em geral, pela significativa redução do tabagismo e do uso de álcool (Zhang e cols., 2012).

O tipo histológico adenocarcinoma, por sua vez, vem aumentando sua incidência em muitos países, sendo até mesmo chamado de “doença emergente”. Altorki e cols. (2008) reiteram a informação com o aumento de 350% de casos nas últimas duas décadas nos países ocidentais. Este fato vem sendo atribuído ao aumento de seus fatores de risco, tais como: obesidade, doença do refluxo, nutrição pobre em legumes e vegetais, entre outros.

1.1.2 – BRASIL

No Brasil, temos poucos dados na literatura sobre incidência e mortalidade do câncer de esôfago. Em estudo realizado no ano de 1982, relatou-se a ocorrência de 13,1 casos por cem mil homens na cidade de São Paulo e 5,2 casos por cem mil homens na cidade de Recife. Quanto às mulheres, o número foi de 2,2 e 1,6 por cem mil, respectivamente (Mirra e cols., 1982). Monteiro e cols. (2009) relataram no ano de 2008, 10.550 casos novos, sendo 7.900 em homens e 2.650 em mulheres. Destes, a maioria na região sul e sudeste, colocando o país entre os dez com maior incidência deste tipo de neoplasia.

A estimativa do Instituto Nacional do Câncer do Brasil (INCA) para o ano de 2012 foi de 7.770 novos casos de câncer de esôfago entre os homens e 2.650 entre as mulheres. Isto corresponde a um risco estimado de 8 casos novos a cada 100 mil homens e 3 a cada 100 mil mulheres. Se não considerarmos os tumores de pele não melanoma, o câncer de esôfago é o quinto mais frequente, entre os homens, na região Sul (15/100 mil). Nas regiões Sudeste (10/100mil) e Centro-Oeste (7/100mil) ocupa a sexta posição. Nas regiões Nordeste (4/100mil) e Norte (2/100mil) ocupa a sétima e nona posição, respectivamente. Entre as mulheres, a neoplasia ocupa a décima primeira posição quanto à incidência na região Sul. No geral, a moléstia é a oitava mais comum do país (INCA, 2012).

1.1.3 – RIO GRANDE DO SUL

No Rio Grande do Sul (RS), Prolla e cols. (1993) estudaram a incidência da neoplasia e sua mortalidade em 34 microrregiões que compõem o Estado, no período de 1979 a 1989. A incidência teve grande variabilidade conforme a região, variando de 4,74 a 16,49 por cem mil homens. Os coeficientes mais elevados de mortalidade são das regiões do Sul do Estado, nas quais predominam latifúndios. Dietz e cols. (1998), corroboraram tal achado em estudo caso-controle feito no Estado, no qual foram encontradas associações positivas com o câncer de esôfago entre indivíduos com profissão ligada à atividade agrícola, além dos hábitos de fumar, beber e ingerir o mate em altas temperaturas.

Barros e cols. (2000) estudaram a incidência da neoplasia em suas microrregiões, de maneira semelhante à Prolla e cols. (1993). Foram observadas taxas de 14,3 por cem mil homens e 4,2 por cem mil mulheres, sendo que, a incidência mais elevada foi encontrada na micro região Colonial Encosta da Serra Geral, na qual se localiza a cidade de Taquara.

O INCA estima, para 2012, 1.340 novos casos no RS, sendo destes, 970 em homens. As taxas esperadas são de 18,01 por cem mil homens e 6,6 por cem mil mulheres. Na capital, o índice fica menor, com 13,56 casos por cem mil homens e 5,3 por cem mil mulheres. Isto significa que o câncer de esôfago é o quinto tumor mais frequente do Estado e o nono na capital, excluindo-se os tumores de pele de tipo não melanoma (INCA, 2012).

1.2 – FATORES DE RISCO

1.2.1 – ÁLCOOL

O álcool, assim como em outras enfermidades oncológicas, tem papel fundamental na carcinogênese do câncer de esôfago. Uma ingestão acima de 20 gramas por dia é considerada prejudicial. Aproximadamente 3,6% de todos os cânceres são relacionados ao consumo de álcool. Acredita-se em números muito maiores, porém é difícil conduzir estudos que comprovem o prejuízo do álcool isoladamente. Hass e cols. (2012) se propuseram a sumarizar a evidência desta associação. Os autores afirmam que o acetaldeído e o acetato são os principais metabólitos do etanol e que estes têm efeitos carcinogênicos e mutagênicos. Esses são advindos da liberação de radicais livres, afetando o sistema imune, induzindo apoptoses, além de efeitos tóxicos celulares diretos na metilação do DNA. O risco de transformação maligna ocorre de maneira mais forte no trato aero digestivo superior, ou seja, em tumores de cavidade oral, laringe, faringe e esôfago proximal (Hass e cols., 2012).

A associação mais forte do uso de álcool ocorre com os tumores de tipo epidermóide, enquanto que um risco menor foi observado em tumores de estômago, pâncreas e intestino grosso. Os autores salientam que o álcool, por si só, já é fator de risco, porém o risco para desenvolvimento de neoplasias do trato digestivo se amplifica se este estiver combinado com o tabaco e a obesidade (Hass e cols., 2012).

Lubin e cols. (2012) reuniram dados de pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide e adenocarcinoma de esôfago e junção esofagogástrica, de diferentes países como Estados Unidos, Canadá, Suécia e Irlanda totalizando mais de 3000 casos. Neste estudo foi observada uma forte

associação do álcool com o subtipo epidermóide, porém não com tumores do tipo adenocarcinoma.

Steevens e cols. (2010), em um estudo de coorte com mais de 120 mil indivíduos, também não encontraram associação do álcool com o adenocarcinoma, ao passo que, para o carcinoma epidermóide, o risco relativo (RR) foi de 4,61, considerando o consumo de mais de 30 gramas por dia. Gimeno e cols. (1995), em estudos de casos e controles conduzido na região metropolitana de São Paulo, observou uma Odds ratio (OR) de 3,68 vinculada à ingestão de álcool, sendo que este número aumenta conforme o número de doses/dia, chegando à OR=15,03 para mais de 4 doses diárias. Os autores enumeram algumas hipóteses para os possíveis mecanismos de ação do álcool na produção do câncer, tais como: atuar como solvente, facilitando a penetração de substâncias cancerígenas (como as do tabaco, por exemplo), reduzir a ingestão e biodisponibilidade de certos nutrientes protetores, aumentar a exposição celular a agentes oxidantes e diminuir a resposta imune, dado seu efeito sobre o estado nutricional.

1.2.2 – TABACO

Atualmente, mais de um bilhão de pessoas no mundo são fumantes e estima-se que esse número atinja dois bilhões em 2030. A maioria dos casos

encontra-se nos países em desenvolvimento, como o Brasil. O impacto do fumo na saúde em geral e no câncer já é bem conhecido. Wunsch Filho e cols. (2010) afirmam que o tabagismo é responsável por 90% dos tumores pulmonares, por exemplo. Os autores ainda chamam atenção para o nível socioeconômico dos tabagistas. Os mesmos relatam que, em países desenvolvidos, como a Noruega, em 1955, 75% dos homens de alta renda eram tabagistas e, em 1990, o índice caiu para 28%. A relação com o câncer de esôfago não é diferente, como demonstraram Doll e cols. (1981) em um dos primeiros estudos que evidenciou tal relação. Menezes e cols. (2002), em estudo caso-controle realizado em três cidades brasileiras de médio porte, relataram OR de 0,54 para câncer de esôfago em pacientes fumantes.

Em relação ao tipo histológico, o tabagismo parece atuar da mesma maneira. No estudo de Lubin e cols. (2012) o fumo foi fortemente associado, tanto ao carcinoma epidermóide, quanto ao adenocarcinoma, sendo o risco proporcional à quantidade de cigarros e ao tempo de exposição. Gimeno e cols. (1995), em estudo caso-controle, contendo 85 casos de indivíduos com carcinoma esofágico demonstraram, após corrigidos fatores de confusão, que o fumo atua como fator de risco independente, com evidente relação dose-resposta para os diferentes níveis de exposição ao tabaco. Os autores encontraram OR de 4,86 para o hábito de fumar, quando analisado o fumo, em geral. Analisando o cigarro de palha, a OR foi de 4,18 e, em relação ao cigarro comum, a OR foi de 3,43. Com o hábito simultâneo, a razão de chances foi de 13,96, porém com uma amplitude maior no intervalo de confiança, muito provavelmente pelo pequeno número de indivíduos com esse hábito. Estudo realizado no RS de Dietz e cols. (1990) também evidenciou relação do fumo

com a doença, reiterando, inclusive, a maior associação com o tempo de exposição.

1.2.3 – VÍRUS PAPILOMA HUMANO

O Vírus Papiloma Humano (VPH) já é conhecido por seu poder cancerígeno em neoplasias da cérvix uterina (Schorge e cols., 2011). Em 1990, Chang e cols. (1990) relataram evidências de seu papel em neoplasias escamosas de trato digestivo superior, através da detecção de DNA do vírus em células humanas. Sitas e cols. (2012), em um estudo multicêntrico australiano, analisaram 1561 casos e 2502 controles. Ao fazer ajustes para vieses de confusão, como álcool e tabaco, foi demonstrada associação entre a neoplasia e os subtipos 16 e 6 do VPH. Castillo e cols. (2011) pesquisaram a presença do vírus em três países diferentes (Japão, Paquistão e Colômbia), investigando sua prevalência em neoplasias de cavidade oral e esôfago. O subtipo 16, assim como o gene *E6* e a expressão de sua proteína, foram os mais prevalentes com 55% dos casos orais e 14% dos esofágicos. Nas neoplasias orais, o subtipo 16 foi único encontrado em 97,5% dos casos, enquanto que nas neoplasias esofágicas foi verificada a presença de múltiplos subtipos.

Herrera e cols. (2009) realizaram análise molecular para o diagnóstico de VPH, e encontraram uma frequência de 25% no carcinoma epidermóide, sendo o subtipo 16 mais comum, seguido do 18. Neste estudo, não foram encontrados subtipos de baixo-risco. Da mesma maneira, não houve associação com sexo, idade, consumo de álcool, tabaco ou com características

tumorais. No entanto, todos pacientes positivos pertenciam a um grupo considerado de nível socioeconômico baixo ou muito baixo. Gupta e cols. (2012) encontraram, ainda, associação do vírus com o subtipo não queratinizante do carcinoma epidermóide. Herbster e cols. (2012), em estudo brasileiro multicêntrico, encontraram frequência de 13% de VPH em 264 pacientes com carcinoma epidermóide, sendo o subtipo 16 o mais frequente. Todavia, não houve correlação com marcadores típicos de alteração gênica do vírus como o p16 ou mutação do gene *TP53*, não caracterizando, assim, causa e efeito.

Apesar dos estudos ainda incipientes, as evidências de associação sugerem cada vez mais que os subtipos de VPH, 16 e 18, têm relação com a carcinogênese do carcinoma epidermóide esofágico (Sitas e cols., 2012).

1.2.4 – O CONSUMO DE BEBIDAS QUENTES

Ao observar a distribuição epidemiológica, notamos que certas áreas do globo terrestre apresentam incidência mais elevada do câncer de esôfago. Como já foi citado, países como China e Irã, assim como outros do sudeste asiático possuem as maiores incidências do carcinoma epidermóide do esôfago (Zhang e cols., 2012). Áreas como o estado do Rio Grande do Sul e países como Uruguai, Argentina e Paraguai também apresentam maior número de casos do que a média mundial. Essas regiões têm em comum o fato de seus habitantes ingerirem, costumeiramente, bebidas muito quentes, como chás ou ervas. Discute-se a possibilidade de que bebidas muito quentes possam lesar o epitélio do trato digestivo, permitindo e potencializando o efeito carcinogênico

de outras substâncias. Além disso, a própria substância ingerida poderia ser a promotora deste processo (Barros e cols., 2000).

Islami e cols. (2009) em uma revisão sistemática de 59 estudos verificaram que a maioria demonstrou a relação do consumo e da temperatura do chá ou do café para o desenvolvimento do carcinoma epidermóide. Em relação à erva *Ilex Paraguayensis*, base para o popular “mate“, Muñoz e cols. (1987), em estudo caso-controle com 171 casos, demonstraram evidência estatística do consumo do mate com a esofagite, verificando um risco 2,2 vezes maior para o desenvolvimento de câncer. Cabe lembrar que trata-se de esofagite e sabemos que esta condição, na maioria das vezes, não leva ao câncer isoladamente (Rohde e cols., 2005). Por outro lado, Victora e cols. (1987) na mesma amostra estudada por Muñoz, não observaram significância estatística do consumo do mate com o câncer de esôfago. Rólon e cols. (1995), em estudo conduzido no Paraguai, observaram associação com neoplasia somente se chá da erva for consumida em temperaturas acima de 60 graus Celsius.

Em nosso meio, Barros e cols. (2000) investigaram uma população com consumo diário do mate, ingerindo, por pessoa, mais de 1000ml e em temperatura média de 63,4 graus. O estudo, de delineamento ecológico foi realizado na região de Taquara, no RS, zona de alta incidência para o câncer de esôfago, inferindo tal associação.

1.2.5 – REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO E ESÔFAGO DE BARRETT

A doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) é caracterizada por refluxo do conteúdo gastroduodenal, sendo ele ácido ou biliar, determinando sintomas característicos ou atípicos. Esta pode cursar com inflamação da mucosa do órgão, causando erosões, úlceras ou estenoses. Com a agressão crônica ao epitélio, este pode sofrer metaplasia intestinal, constituindo o chamado esôfago de Barrett. A maioria das séries mundiais relata a incidência de 0,5% ao ano de transformação maligna do esôfago de Barrett para o adenocarcinoma (Rohde e cols., 2005). Erichsen e cols. (2012), em um estudo de coorte na Dinamarca, acompanharam por 12 anos o desfecho de 33.849 pacientes com e sem esofagite à endoscopia digestiva alta (EDA). Foi observado um RR de 2,2 para o desenvolvimento de adenocarcinoma em pacientes com esofagite e de 0,3 nos sem esofagite, reiterando a importância do processo inflamatório crônico no desenvolvimento da displasia e das neoplasias. Lubin e cols. (2012), demonstraram uma associação entre presença de DRGE, adenocarcinoma de esôfago e tumor da junção esofagogástrica. Cheung e cols. (2012), em estudo caso-controle, com 309 casos e 279 controles, observaram relevância estatística entre o DRGE e o desenvolvimento de carcinoma.

Estudo brasileiro de Pretto e cols. (2012) pesquisou a presença do receptor do fator de crescimento do epitélio (EGFR) no epitélio do esôfago através de biópsias em pacientes com DRGE, esôfago de Barrett e adenocarcinoma. Esse receptor exerce um papel reparador no epitélio, sendo membro da família de receptores da tirosina quinase. Níveis elevados do receptor afetam o crescimento celular, levando ao aumento da proliferação celular que, por sua vez, pode conduzir a transformação maligna. Foram analisados 194 pacientes, revelando significativo aumento da expressão do

EGFR, conforme gravidade da doença, com superexpressão em 8,7%, 25% e 46,5% dos pacientes com, respectivamente, DRGE, Barrett e adenocarcinoma.

1.2.6 – OUTROS FATORES DE RISCO

Aqui serão comentados outros fatores de risco para o câncer de esôfago com evidências variadas, porém relevantes para o conhecimento da doença.

Por se tratar de uma neoplasia do trato digestivo, aspectos relacionados à dieta devem ser considerados. Gimeno e cols. (1995), em estudo caso-controle, encontraram aumento do risco para carcinoma entre indivíduos com alto consumo de carne salgada (OR = 2,05), ausência de consumo de frutas (OR = 1,81) e consumo frequente de pimenta (OR de 2,98) após eliminar fatores de confusão, como álcool e tabaco, apenas o consumo de pimenta mostrou-se estatisticamente relevante (OR de 2,09). Já no estudo de caso-controle de Dietz e cols. (1998), a carne salgada se mostrou como fator de risco para a neoplasia (RP = 3,78), ao passo que a ingestão diária de carne apareceu como fator de proteção (RP = 0,34). Ainda sobre ingestão de carnes, Keszei e cols. (2012) publicaram um grande estudo de coorte, mostrando associação entre o consumo da carne vermelha e o carcinoma epidermóide, apenas em homens. Em estudo realizado em dez capitais brasileiras, do tipo ecológico, verificou-se maior incidência de câncer de esôfago em pacientes com alta ingestão de alimentos gordurosos, porém o mesmo não diferencia tipos histológicos (Sichieri e cols., 1996).

A acalásia, doença do esfíncter inferior esofágico, pode, apesar de raramente, também ser causa de tumor esofágico. Katzka e cols. (2012)

apresentaram um estudo envolvendo uma série de pacientes com acalásia seguidos por dez anos, na qual apenas 17 (1,5%) desenvolveram neoplasia secundária, sendo que apenas 4 eram adenocarcinoma de esôfago. Zendejdel e cols. (2011) numa coorte de 2.896 pacientes com acalásia seguidos por 38 anos, verificou um risco relativo para neoplasia de 11 e 10,4 para carcinoma epidermóide e adenocarcinoma, respectivamente.

Sobre a ingestão do broto de samambaia, hábito comum na região de Ouro Preto, no Estado de Minas Gerais, Marlière e cols. (1998), estudando, encontraram OR = 3,93 para desenvolvimento de câncer, quando controlados os demais fatores de confusão. São citados ainda, o uso de nitrosaminas, aflotoxinas, infecções locais por fungos, deficiência de riboflavina e vitamina A (ingesta baixa de frutas e legumes), estenoses cáusticas, exposição à poeira da sílica, hidrocarbonetos aromáticos, entre outros (Monteiro e cols., 2009).

1.3 – HISTOPATOLOGIA

1.3.1 – CARCINOMA EPIDERMÓIDE

Macroscopicamente, o carcinoma epidermóide costuma iniciar como lesões pequenas, branco-acinzentadas, semelhantes a placas espessas ou elevações da mucosa. Em meses ou anos, transformam-se em massas tumorais que englobam a luz do órgão (Robbins e cols., 2010).

São descritos três padrões macroscópicos:

1 – Protuso (60%): Lesão polipoide e exofítica.

2 – Plano (15%): Forma infiltrativa e difusa que tende a se propagar dentro da parede esofágica, causando espessamento, rigidez e estreitamento da luz.

3 – Escavado (25%): Ulceração necrótica que invade ou escava estruturas profundas e circundantes.

Microscopicamente, apresenta-se como um carcinoma de células escamosas típico, porém pode conter estruturas glandulares atípicas, podendo serem denominados de carcinoma adenoescamoso (Bogliolo e cols., 2011).

A maioria desses tumores é de moderado a bem diferenciado. A rica rede linfática na submucosa promove uma extensa propagação circunferencial e longitudinal; frequentemente podem-se observar aglomerados de células tumorais a alguns centímetros da massa principal. Isso acarreta, na maioria das vezes, extensão local da massa para dentro de estruturas mediastinais de maneira precoce (Robbins e cols., 2010). No geral, esse tipo costuma ser mais agressivo, com menor sobrevida pelo maior potencial de disseminação linfonodal do que o adenocarcinoma (Stein e cols., 2005).

1.3.2 – ADENOCARCINOMA

Inicialmente, aparecem lesões como manchas planas ou elevadas na mucosa, podendo evoluir para grandes massas nodulares ou ainda exibir características infiltrativas e difusas ou profundamente ulcerativas (Robbins e cols, 2010). Essas lesões podem ter três origens: (1) glândulas submucosas esofágicas, (2) ilhas heterotópicas do epitélio colunar ou (3) degeneração

maligna do epitélio colunar metaplásico (mucosa de Barrett) (Sabiston e cols., 2012).

Microscopicamente, a maioria dos tumores são glandulares e produtores de mucina, exibindo características semelhantes ao epitélio intestinal ou, menos frequentemente, são constituídos por células do tipo gástrico, semelhantes a um anel de sinete, infiltrativos e difusos (Robbins e cols., 2010).

Siewert e cols. (2001), encontraram maior sobrevida, em 5 anos, em pacientes com adenocarcinoma do que com carcinoma epidermóide, 42,3% contra 30,3%, respectivamente. No entanto, são raros os trabalhos que se propõem a tentar estabelecer comparações unicamente com o subtipo histológico desses tumores, visto que a comparação se torna difícil por incluir outros fatores, como *status* dos pacientes, estadiamento e tipo de cirurgia. Os autores ressaltam a importância desse achado, pois coloca os dois tipos histológicos como doenças distintas, devendo, assim, receber abordagens diferentes.

1.3.3 – GRAU DE DIFERENCIAÇÃO

O termo diferenciação se refere ao grau de semelhança entre as células parenquimatosas e células normais comparáveis, em relação à morfologia e à funcionalidade. Por conseguinte, os tumores bem diferenciados são compostos de células que se assemelham às células normais maduras do tecido de origem da neoplasia. Os pouco diferenciados ou indiferenciados possuem células não-especializadas de aspecto primitivo (Robbins e cols., 2010).

O novo estadiamento pela AJCC, acrescentou, entre outras particularidades, para fins de prognóstico, os graus de diferenciação tumoral (Edge e cols., 2009) (ver anexo 12). Rice e cols. (2010), analisaram a modificação e puderam observar que a inclusão do grau de diferenciação tumoral modifica a sobrevida em tumores não avançados, principalmente nos estádios I e IIA, tanto para adenocarcinoma quanto para epidermóide.

A AJCC ainda cita os tumores indiferenciados, G4, em sua classificação. No Brasil, ainda não existem estudos contemplando tal classificação.

1.3.4 – OUTRAS VARIANTES

Dentre os tumores malignos do esôfago, podemos encontrar ainda, variantes como tumor carcinóide, melanoma, sarcomas, além dos tumores totalmente indiferenciados (Robbins e cols., 2010).

O carcinoma epidermóide variante basalóide (BSC) foi descrito por Wain et cols. (1986), que relataram 10 casos, inicialmente na hipofaringe, base da língua ou laringe e posteriormente no esôfago e cavidade nasal. Esta variante vem apresentando um aumento de incidência nos últimos anos, ou pela crescente exposição populacional a um fator desconhecido, ou pelo aumento da realização de diagnósticos (Chen e cols., 2012). Trata-se de um tumor extremamente raro, com incidência ao redor de 3% dos carcinomas epidermóides. É caracterizada por um pobre grau de diferenciação, alta

atividade proliferativa e elevada incidência de metástases à distância, configurando um prognóstico sombrio (Imamhasan e cols., 2012).

1.4 – DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

1.4.1 – MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Os métodos diagnósticos mais relevantes são:

1 – Endoscopia Digestiva Alta (EDA) com biópsia: O diagnóstico da neoplasia é baseado na EDA, que permite a coleta de material para exame citopatológico, ou anatomopatológico. O método fornece o material para citologia, com acurácia de 85% a 97% ou para anatomopatologia, com acurácia de 83% a 90%. Se considerarmos as duas possibilidades, temos acurácia maior do que 97% (Sabiston e cols., 2012).

2 – Fibrobroncoscopia: Exame endoscópico de via área muito útil para tumores de terço médio e proximal, uma vez que essas lesões podem facilmente invadir estruturas adjacentes como traquéia e brônquios. A fibrobroncoscopia avalia o acometimento direto desses órgãos e permite a pesquisa de células malignas, através de exames citopatológico, ou anatomopatológicos (Sabiston e cols., 2012).

3 – Tomografia Computadorizada (TC): Bastante útil para avaliar a ressecabilidade do órgão, pesquisando, também, sinais de metástases à distância (Rohde e cols., 2005). Schirmer e cols. (1999), avaliaram o comprometimento do trato respiratório em pacientes com carcinoma epidermóide e não obtiveram diferença quanto ao uso da fibrobroncoscopia e a

tomografia axial computadorizada de tórax, possibilitando, assim, a utilização de técnica menos invasiva para os pacientes.

4 – Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET – TC): Associa o PET que busca a avidéz de células por glicose com a TC. Gillies e cols. (2012) testaram o PET-TC para a realização do diagnóstico e a predição da sobrevida em pacientes com neoplasia de esôfago e puderam determinar, em uma série de 121 pacientes com adenocarcinoma, que a detecção de avidéz por linfonodo comprometido era um fator independente para sobrevida.

5 – Ultrassonografia Endoscópica: O método atinge sensibilidade de 80 a 90%, fornecendo dados sobre estadiamento tumoral e linfonodal da lesão, permitindo, por vezes, até ressecção endoscópica com segurança, sendo o melhor dos métodos para avaliação locorregional (Rohde e cols., 2005)

1.4.2 – LOCALIZAÇÃO DO TUMOR

O esôfago é um tubo muscular oco de 25 a 30 centímetros de comprimento. Começa na altura da sexta vértebra cervical, e termina ao nível da décima primeira vértebra torácica, penetrando o diafragma e terminando no abdômen. É dividido em quatro segmentos: faringoesofágico, cervical, torácico e abdominal. Didaticamente, pode ser dividido em: terço superior, que compreende a porção faringoesofágica, cervical e parte torácica até o arco aórtico e a bifurcação traqueal (23 cm da arcada dentária superior - ADS); terço médio, que corresponde desde a porção torácica até 30 cm da ADS; e terço inferior, que se estende até a junção esofagogástrica, cerca de 40 cm da ADS (Sabiston e cols., 2012).

Com relação à distribuição das lesões neoplásicas no órgão, Kosugi e cols. (2012), em uma grande série de pacientes operados por carcinoma epidermóide, relatam que 67% dos tumores eram de terço médio, 30% terço inferior e apenas 3% em porção proximal. Já para adenocarcinoma, Marks e cols. (2012) encontraram 93,78% de sua série como tumores do terço inferior ou da junção esofagogástrica. Em série brasileira, Valladares e cols. (2008) com 111 pacientes encontraram localização em terço médio em 45,9%, terço inferior em 49,5% e 4,5% dos casos em terço superior, sendo que destes casos, cinco eram adenocarcinoma. Tais estudos evidenciam outra diferença marcante nesses dois tipos de tumores: a preferência para acometimento de terço médio no carcinoma epidermóide e terço inferior e junção esofagogástrica no adenocarcinoma.

1.4.3 – O ESTADIAMENTO

O estadiamento vigente para o câncer de esôfago segue os padrões da AJCC que publicou, no ano de 2009, sua última versão. Para isso, um grande banco de dados mundial foi montado, contemplando treze instituições de cinco países e três continentes (Ásia, Europa e América do Norte). Foram coletados dados de 4.627 esofagectomias de pacientes que não foram submetidos a nenhum tratamento de indução ou adjuvante. O estadiamento é baseado no sistema *Tumor, Node, Metastasis* (TNM) (Rice e cols., 2010).

Em relação ao sexto estadiamento, algumas importantes mudanças foram feitas com base em evidências que suportem a mudança em sobrevida desses pacientes. São elas:

Classificação T:

- Tumor *in situ* é definido como displasia de alto grau
- T4a: Tumores ressecáveis com invasão de pleura, pericárdio e diafragma.
- T4b: Tumores irressecáveis com invasão de traquéia, aorta e corpo vertebral.

Classificação N:

- Não existe mais o conceito de linfonodo regional, considera-se qualquer linfonodo desde cervical até tronco celíaco.
- N0: sem metástase em linfonodo
- N1: 1 a 2 linfonodos regionais positivos
- N2: 3 a 6 linfonodos regionais positivos
- N3: 7 ou mais linfonodos regionais positivos

Classificação M:

- Apenas define como metástase à distância ou não, M1 ou M0.

Classificação histológica:

- G1: Bem diferenciado
- G2: Moderadamente diferenciado
- G3: Pouco diferenciado
- G4: Indiferenciado

Junção Esofagogástrica:

- Inclui tumores cujo epicentro está na parte distal do esôfago torácico, junção esofagogástrica (JEG) ou dentro de 5 cm do estômago proximal que se estende para a JEG ou esôfago distal (Siewert III) (Rice e cols., 2010).

1.5 – TRATAMENTO

1.5.1 – NEOADJUVÂNCIA E ADJUVÂNCIA

Tendo em vista a considerável morbidade e mortalidade do tratamento cirúrgico do câncer de esôfago, principalmente em pequenos e médios centros, o uso da terapia neoadjuvante e adjuvante têm sido cada vez mais encorajado (Tougeron e cols., 2012).

A neoadjuvância se refere ao tratamento oncológico no período pré-operatório. Pode ser de forma isolada ou combinada dos métodos (quimioterapia e radioterapia). Sobre o tratamento isolado neoadjuvante de radioterapia ou quimioterapia, Xu e cols. (2012) em uma revisão extensa sobre o assunto, analisaram diversos estudos e meta-análises e nenhum foi capaz de comprovar sua eficácia. A maioria das evidências mistura os tipos carcinoma epidermóide e o adenocarcinoma e acaba por perder poder estatístico, não oferecendo diferença em sobrevida.

Com relação ao tratamento combinado, Hagen e cols. (2012) compararam esquema com drogas como Carboplatin e Paclitaxel seguidos de dose de 41.4 Grays (Gy) de radioterapia em tumores de esôfago e junção esofagogástrica, além de grupo com cirurgia somente. O estudo reuniu os tipos adenocarcinoma e epidermóide e demonstrou morbidade e mortalidades semelhantes entre os grupos. O grupo de neoadjuvância combinada teve sobrevida de 49,4 meses contra 24 meses do grupo com apenas cirurgia, com diferença significativa. A maioria dos autores, no entanto, como Reynolds e cols. (2007) ainda não conseguiram demonstrar melhora significativa da sobrevida desses pacientes

com esquema de radioterapia e quimioterapia. Neste estudo, a maioria dos pacientes possuía adenocarcinoma com um seguimento médio de 60 meses e sobrevida em cinco anos baixa, de 27%. A resposta histopatológica foi completa, ou seja, sem evidência de neoplasia na peça cirúrgica, em apenas 19%. Os autores perceberam que os melhores resultados foram obtidos quando houve negatificação do *status* linfonodal ao contrário da regressão tumoral.

Poucos estudos refletem a resposta histopatológica completa. Estudo multicêntrico de Valbohmer e cols. (2010) selecionaram apenas pacientes com resposta ótima após o esquema de tratamento combinado. No estudo em questão, os tumores T2N1, T3 e T4N0-1 apresentaram baixa mortalidade no pós-operatório (2,4%) e sobrevida de 55% em cinco anos. Temos aqui, um ótimo resultado ao se tratar de câncer de esôfago, porém sabemos que não é rotina se obter somente respostas ideais ao tratamento combinado. O estudo de Valbohmer, no entanto, apresenta um dado interessante para este método terapêutico: recidiva local de apenas 3,3%.

Em alguns centros, é consenso até mesmo usar a terapia neoadjuvante combinada em tumores T2N0, visto que torna-se comum o subestadiamento desses tumores (Zhang e cols., 2012).

Xu e cols. (2012) sumarizam bem a indicação da neoadjuvância combinada ao apontar apenas alguns trabalhos com benefício no tratamento desses tumores, tendo em vista a boa resposta para ressecção com margens livres e menor recidiva local no futuro. O autor lembra, a constante inclusão nos estudos dos dois tipos histológicos e reitera que, para carcinoma epidermóide, os dados ainda não são tão consistentes, principalmente no mundo oriental.

A adjuvância é o tratamento oncológico no período pós-operatório e também pode ser de forma isolada ou combinada. Xu e cols. (2012) em sua revisão, orientam que o uso tanto de quimioterápicos quanto de radioterapia, praticamente não apresenta benefícios e deveria ser usado em pacientes bem selecionados, pois tanto o uso isolado quanto combinado não demonstra ganho de sobrevida ou mudança em índices de recidiva local.

1.5.2 – TRATAMENTO CIRÚRGICO

A ressecção cirúrgica do esôfago ainda é considerada o tratamento padrão com intenção curativa para tumores do local, oferecendo, inclusive, diversas técnicas e abordagens. A técnica mais aceita, nos dias de hoje, compreende uma abordagem radical, com ressecção completa do órgão e seus tecidos adjacentes, tais como linfonodos, pleura, ducto torácico, pericárdio, tentando não “ver” o tumor no espécime (en bloc) associada à linfadenectomia em 2 campos (abdominal e torácico) por via transtorácica (Mariette e cols., 2012).

Muito se discute sobre a via do procedimento, a extensão da linfadenectomia, o uso da cirurgia minimamente invasiva e a importância do centro de referência no tratamento da patologia. Acerca disto, Dikken e cols.

(2012) consideram o número mínimo de 21 casos por ano de esofagectomias para o serviço ser considerado de alto volume. Em sua casuística, a passagem de pacientes para estes grandes centros diminuiu a mortalidade e aumentou a sobrevida dos enfermos. Já Kozower e cols. (2012), em análise de 6.248 ressecções em 217 hospitais não observaram que o número de procedimentos influencia a mortalidade hospitalar e, sim, fatores como idade, hipertensão, desnutrição e doença arterial periférica. Blencowe e cols. (2012) demonstraram que as diversas instituições que realizam esofagectomias não têm o costume padronizar seus resultados, prejudicando a análise global em relação à morbimortalidade do procedimento.

Em relação à via de acesso, Hulscher e cols. (2001) em uma metanálise com 7.527 pacientes demonstrou vantagens da técnica trans-abdominal quando há rigorosa aderência aos padrões técnicos sobre a transtorácica. Já Omloo e cols. (2007) num ensaio clínico randomizado comparando as duas técnicas, não observou diferença em sobrevida em cinco anos. A maioria dos autores preconiza a técnica transtorácica por acreditar que a mesma oferece melhor possibilidade de amostragem linfonodal, otimizando o estadiamento patológico dos pacientes, como Prisco e cols. (2010) que obtiveram melhores resultados de sobrevida com técnica transtorácica, assim como Valladares e cols. (2008).

As técnicas minimamente invasivas estão cada vez mais ocupando seu espaço. Em estudo de revisão, que agrupou 18 estudos de coortes retrospectivos e 3 metanálises sobre o assunto, Watanabe e cols. (2012) constataram que tais técnicas podem oferecer menor perda sanguínea, menor tempo de permanência hospitalar, com iguais ou até melhores resultados

oncológicos, incluindo maior retirada de linfonodos. A redução na morbimortalidade ainda está em debate, mas é consenso que a experiência do cirurgião e a padronização da técnica tendem a melhorar os resultados (Dantoc e cols., 2012).

1.6 – PROGNÓSTICO

1.6.1 – A DISSEMINAÇÃO LINFONODAL E A LINFADENECTOMIA

A metástase linfática é a principal via de disseminação dos tumores de esôfago, principalmente do tipo epidermóide. Por ter em sua característica anatômica um extenso plexo venoso submucoso no interior de um órgão longitudinal que acomete três compartimentos corporais, a disseminação linfática pode ocorrer de maneira rápida e variável. Isso significa que um tumor de terço inferior pode enviar sua primeira célula metastática para um linfonodo cervical e vice-versa, conforme observaram Natsugoe e cols. (2005). O esôfago, ao contrário dos outros órgãos do tubo digestivo, possui canais linfáticos na lâmina própria e na camada muscular da mucosa (Tachibana e cols., 2008). Stein e cols. (2005) ao estudar tumores iniciais de mucosa e submucosa, puderam observar linfonodos positivos mesmo em tumores epidermóides restritos à mucosa (o mesmo não foi visto com o adenocarcinoma). Analisando tumores de submucosa, 36,4% dos carcinomas epidermóides já tinham linfonodos positivos, enquanto que, nos adenocarcinomas, a taxa foi de 20,7%.

Ratificando o que foi dito sobre a disseminação particular das metástases linfonodais, Stein e cols. (2005) encontraram maior frequência de metástases linfonodais à distância no carcinoma epidermóide *versus* o adenocarcinoma, que costuma respeitar sua localização tumoral, permitindo, uma abordagem cirúrgica mais focada.

Contemplando esses conhecimentos procede-se a padronização da linfadenectomia.

A linfadenectomia de três campos, segundo Jamieson e cols. (2009), consiste em remover linfonodos abdominais das estações 1 a 12 (Linfadenectomia D2 do câncer gástrico), linfonodos do tórax do ducto torácico, subcarinais, janela aortopulmonar, árvores brônquicas principais e nódulos dos nervos laríngeos recorrentes. E, na região cervical, linfonodos ao longo das artérias carótidas, veias jugulares internas, supraclaviculares, nervos recorrentes e paratraqueais. O método de dois campos seria o mesmo, sem os linfonodos da região cervical.

Omloo e cols. (2007) em seu ensaio clínico randomizado, observaram melhora significativa da sobrevida e maior sobrevida livre de doença na técnica transtorácica quando o paciente tinha de um a oito linfonodos positivos na peça, ao passo que, quando não se observou linfonodos metastáticos ou quando eles eram maior que oito, as técnicas se mostraram semelhantes para tais fatores prognósticos.

Entre as opções de três ou dois campos, ainda faltam ensaios clínicos com amostras maiores e com maior poder estatístico para definirmos conduta. Se tivermos uma amostra linfonodal toda negativa, é evidente que seria melhor se esta amostra fosse de uma linfadenectomia três campos. No entanto, essa

técnica gera maior morbimortalidade e muitas vezes pode ser desnecessária, sendo reservada para cirurgiões experientes de grandes centros, casos selecionados e, preferencialmente, de tumores proximais (Nishihira e cols., 1998; Fang e cols., 2005). Para tumores iniciais, com apenas invasão de submucosa, existe suporte na literatura para a técnica transhiatal com linfadenectomia regional com igual sobrevida à técnica transtorácica, apesar de ser retirado menor número de linfonodos. Agora, se o estágio N da peça for positivo, é recomendada a abordagem com maior retirada de linfonodos (Grotenhuis e cols., 2010).

Finalizando, não restam dúvidas de que a linfadenectomia melhora a sobrevida desses pacientes. Rizk e cols. (2010) em grande estudo multicêntrico, com mais de 4.500 pacientes operados, observaram que, quanto mais linfonodos forem ressecados, maior é a sobrevida destes pacientes. Exceções seriam aqueles com tumores *in situ*, com mais de sete linfonodos positivos na peça e tumores bem diferenciados sem linfonodos positivos. O autor recomenda ressecar, pelo menos, 10 gânglios para tumores T1, 20 para T2 e mais de 30 para T3/T4.

1.6.2 – O LINFONODO POSITIVO COMO FATOR PROGNÓSTICO

Por ser ainda um tipo de neoplasia na qual o diagnóstico é feito, na maioria das vezes, de maneira tardia e por ainda não termos a eficácia desejada do tratamento combinado, cada vez mais se estuda o início de toda disseminação tumoral: o linfonodo. Tachibana e cols. (2008) propuseram o estudo dos linfonodos através de dados sobre o local, o número, a taxa positiva

e o tamanho dos linfonodos ressecados. Ele relata taxa positiva (número de linfonodos positivos sobre o total ressecado) maior que 0,2 para o carcinoma epidermóide e maior que 0,1 para adenocarcinoma como fatores prognósticos. Quanto ao tamanho dos linfonodos, os autores afirmam que aqueles com mais de 10mm estão associados à diminuição da sobrevida dos pacientes.

Altorki e cols. (2008) encontraram diminuição na chance de morte do paciente, conforme o número de linfonodos retirados na peça cirúrgica, chegando até 49% (*hazard ratio*) quando retirados mais de 40 gânglios. Peyre e cols. (2008) sumarizaram tal questão, ao coletar dados de 9 centros de referência no tratamento cirúrgico do câncer de esôfago ao redor do mundo. Os autores obtiveram sobrevida de 40% em cinco anos, sendo que os melhores resultados foram obtidos em pacientes com ressecções entre 23 e 29 linfonodos na peça. Zhang e cols. (2010), em seu trabalho com 1.146 pacientes e apenas do subtipo epidermóide, tiveram resultados parecidos com os demais, inclusive sugerindo a mudança do estadiamento da doença na época, colocando-se a estratificação dos números de linfonodos positivos, pois tratavam-se de pacientes com prognósticos diferentes.

Hsu e cols. (2009) em série de 488 pacientes operados, não observaram diferença de sobrevida se o linfonodo era regional ou distante, porém houve diferença significativa se o número de linfonodos positivos eram estratificados em 0, 1 a 3 ou maior ou igual à 4. Os mesmos autores analisaram a taxa de linfonodos positivos da peça. Foram estratificados os valores para taxa de 0 a 0,2 ou maior que 0,2. A sobrevida em três anos foi de 28,7% e 9,8%, respectivamente. Liu e cols. (2010) estratificaram a taxa de positividade em menor de 25%, entre 25% e 50% e maior que 50%. Igualmente à Hsu e cols.

(2009), encontraram diferenças significativas na sobrevida, com números de 47,53%, 14,6% e 8,9%, respectivamente, em série de 1.325 pacientes somente do tipo epidermóide. Mariette e cols. (2008) definem bem o assunto ao colocar que, a taxa de linfonodos positivos se torna um parâmetro melhor para avaliar sobrevida se a ressecção foi pequena, ou seja, menos que 15 linfonodos. Do contrário, o número absoluto de linfonodos positivos seria um parâmetro mais confiável do que a taxa.

1.7 – PERSPECTIVAS

1.7.1 – MICROMETÁSTASES

É comum no câncer de esôfago que, mesmo com o tratamento ideal com ampla ressecção linfonodal, se obtenham péssimos resultados de sobrevida, inclusive com recidiva local precoce. Uma possível explicação para tal seria a presença de micrometástases não detectadas pelo exame anatomopatológico convencional. O exame adicional desses linfonodos através da técnica de imunohistoquímica poderia elevar o estadiamento desses pacientes (Zingg e cols., 2009). Os resultados, quanto a este assunto, no entanto, ainda seguem controversos.

Nakamura e cols. (2002) observaram uma frequência de micrometástases em 26,4% pacientes de sua série de 53 pacientes N0, porém não constataram alteração na sobrevida dos mesmos. Chao e cols. (2009) detectaram chance maior de 3,6 vezes para recorrência da doença se houvesse micrometástases, porém não analisaram a sobrevida. Li e cols. (2007) encontraram prevalência de 34,4% nos pacientes examinados e observaram diferença em sobrevida livre de doença e sobrevida em geral para esses pacientes. Zingg e cols. (2009) analisaram os tipos epidermóide e adenocarcinoma. Para o carcinoma epidermóide, sua série revelou pior prognóstico geral e significância em pior sobrevida e recidiva da doença quando a micrometástase era presente. O mesmo não foi encontrado com o adenocarcinoma. Todas as séries ainda são constituídas de poucos pacientes, necessitando de mais estudos para ratificar a sua hipótese, no entanto, como foi visto, há forte tendência em relação a indicação do prognóstico associado ao estudo das micrometástases.

1.7.2 – O LINFONODO SENTINELA

O linfonodo sentinela é definido como o primeiro linfonodo ou estação nodal a receber a drenagem de um tumor. O status patológico desse linfonodo é capaz de prever o status dos demais linfonodos da região, evitando ressecções radicais, como já é padrão em tumores de mama e melanoma e sendo cada vez mais comum em tumores do trato gastrointestinal.

O câncer de esôfago possui disseminação linfática multidirecional, com ocorrência de frequentes *skip* metástases (que não acometem sua primeira estação nodal) em 50% a 60% dos casos, corroborando seu prognóstico

desfavorável. Takeuchi e cols. (2008) desenvolveram método com Técnico para pacientes com estágio inicial de câncer de esôfago e mostraram que o mesmo é factível. Seu método se baseia na detecção do radiofármaco, sendo mais confiável que o método de azul-patente anteriormente descrito (Kitagawa e cols., 2002), Thompson e cols. (2011) também publicaram resultados da factibilidade do método em 16 pacientes. Para isso, foi necessário a injeção endoscópica peritumoral do radiofármaco no pré-operatório e após analisados os linfonodos com gama probe, na parafina e imunohistoquímica. Os autores conseguiram identificar ao menos um linfonodo captante em 88% dos casos. Destes, obtiveram uma sensibilidade de 100% para identificar a doença. Em continuação de seus estudos, Takeuchi e cols. (2009) obtiveram acurácia do método de 94%. Lamb e cols. (2005) usaram o método com sucesso para casos exclusivos de adenocarcinoma.

Aqui cabe lembrar que os estudos ainda estão em fase de demonstração da factibilidade do método, contemplando poucos pacientes (normalmente menos que 60), porém com resultados satisfatórios. Da mesma maneira, Udagawa e cols. (2005) salientam o uso ideal do método para tumores mais iniciais com invasão de, no máximo, camadas de submucosa, visando uma linfadenectomia mais simples, porém ainda curativa. O método requer preparo multidisciplinar das equipes médicas do hospital, é aceitável a sensibilidade ao redor de 90% e requer padronização da técnica cirúrgica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Altorki NK, Zhou XK, Stiles B, Port JL, Paul S, Lee PC, et al. Total Number of Resected Lymph Nodes Predicts Survival In Esophageal Cancer. *Ann Surg.* 2008;248:221-6.

Barros SG, Ghisolfi ES, Luz LP, Barlem G, Vidal RM, Wolff FH, 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.

Blencowe NS, Strong S, McNair AG, Brookes ST, Griffin SM, Blazeby JM. Reporting of short-term clinical outcomes after esophagectomy: systematic review. *Ann Surg.* 2012;255(4):658-66.

Castillo A, Koriyama C, Higashi M, Anwar M, Bukhari MH, Carrascal E, et al. Human papillomavirus in upper digestive tract tumors from three countries. *World J Gastroenterol.* 2011;17(48): 5295-304.

Chang F, Syrjanen S, Nuutinen J, Karja J, Syrjanen K. Detection of human papillomavirus (HPV) DNA in oral squamous cell carcinomas by in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Arch Dermatol Res.* 1990;282(8):493-7.

Chao YK, Yeh CJ, Chuang WY, Fan KH, Hsieh MJ, Chu Y, Cheng AJ et al. Prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node

- micrometastasis in pT0N0 esophageal squamous cell carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2009;100:559-62.
- Chen SB, Weng HR, Wang G, Yang JS, Yang WP et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(7):1165-71.
- Cheung WY, Zhai R, Bradbury P, Hopkins J, Kulke MH, Heist RS. Single nucleotide polymorphisms in the matrix metalloproteinase gene Family and the frequency and duration of gastroesophageal reflux disease influence the risk of esophageal adenocarcinoma. *Int J. Cancer.* 2012;131(11):2478-86.
- Dantoc M, Cox MR, Eslick GD. Evidence to Support the Use of Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Arch Surg.* 2012;147(8): 768-76.
- 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.
- Dikken JL, Dassen AE, Lemmens VE, Putter H, Krijnen P, van der Geest L. Effect of hospital volume on postoperative mortality and survival after oesophageal and gastric cancer surgery in the Netherlands between 1989 and 2009. *Eur J Cancer.* 2012;48(7):1004-13.
- Doll R, Peto R. The causes of câncer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. New York: Oxford University Press;1981.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Ttritti A, eds, *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed. New York: Springer; 2009.
- Erichsen R, Robertson D, Farkas DK, Pedersen L, Pohl H, Baron JA, et al. Erosive reflux disease increases risk for esophageal adenocarcinoma, compared with nonerosive reflux. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(5):475-80.
- Fang W, Chen W, Yong J, et al. Thoraco-abdominal two field lymphadenectomy combined with adjuvante chemotherapy in the management of thoracic esophageal carcinoma. *Chin J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;21:268-271.
- Filho GB. *Bogliolo Patologia*. Oitava edição: Guanabara Koogan, 2011.
- 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.

Gillies RS, Middleton MR, Han C, Marshall RE, Maynard ND, Bradley KM, et al. Role of positron emission tomography-computed tomography in predicting survival after neoadjuvant chemotherapy and surgery for oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg.* 2012;99(2):239-45.

Grotenhuis BA, Heiji MV, Zehetner J, Moons J, Wijnhoven BP, Henegouwen MI. Surgical Management of Submucosal Esophageal Cancer. *Ann Surg.* 2010;252:823-30.

Gupta N, Barward A, Raiwanshi A, Kochhar R. Prevalence of human papilloma virus in esophageal carcinomas: a polymerase chain reaction-based study. *Acta Cytol.* 2012;56(1)80-4.

Haas SL, Ye W, Lohr JM. Alcohol consumption and digestive tract cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15:457-67.

Herbster S, Ferraro STL, Koff NK, Rossini A, Krueel CDP, Andreollo NA. HPV infection in Brazilian patients with esophageal squamous cell carcinoma: Interpopulational differences, lack of correlation with surrogate markers and clinicopathological parameters. *Cancer Lett.* 2012;326(1)52-8.

Herrera GR, Lizano M, Akiba S, Carrillo GA, Becker D`AM. Human papilloma virus and esophageal carcinoma in a Latin-American region. *World J Gastroenterol.* 2009;15(25):3142-7.

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.

Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ. Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(1):306-13.

Imamhasan A, Mitomi H, Saito T, Hayashi T, Takahashi M et al. Immunohistochemical and oncogenic analyses of the esophageal basaloid squamous cell carcinoma in comparison with conventional squamous cell carcinomas. *Hum Pathol.* 2012;43(11):2012-23.

Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk – a systematic review. *Int J Cancer.* 2009;125(3):491-524.

Jamieson GG, Lamb PJ, Thompson SK. The Role of Lymphadenectomy in Esophageal Cancer. *Ann Surg.* 2009;250:206-9.

- Katzka DA, Farrugia G, Arora AS. Achalasia secondary to neoplasia: a disease with a changing differential diagnosis. *Dis Esophagus*. 2012;25:331-6.
- Keszei AP, Schouten LJ, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. Red and processed meat consumption and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2319-26.
- Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Ando N, Ozawa S, et al. Intraoperative lymphatic mapping and sentinela lymph node sampling in esophageal and gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002;11(2):293-304.
- 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.
- Kozower BD, Stukenborg GJ. Hospital esophageal cancer resection volume does not predict patient mortality risk. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(5):1690-6.
- Lamb PJ, Griffin SM, Burt AD, Lloyd J, Karat D, Hayes N. Sentinel node biopsy to evaluate the metastatic dissemination of oesophageal adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2005;92(1):60-7.
- Li SH, Wang Z, Liu XY, Liu FY, Sun ZY, Xue H. Lymph node micrometastasis: A predictor of early tumor relapse after complete resection of histologically node-negative esophageal cancer. *Surg Today*. 2007;37:1047-1052.
- Liu YP, Ma L, Wang SJ, Chen YN, Wu GX, Han M, Wang XL. Prognostic value of lymph node metastases and lymph node ratio in esophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(2):155-9.
- Lubin JH, Cook MB, Pandeya N, Vaughan TL, Abnet CC, Giffen C, et al. The importance of exposure rate on odds ratios by cigarette smoking and alcohol consumption for esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in the Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Cancer Epid*. 2012;36:306-16.
- Mariette C, Piessen G. Oesophageal cancer: How radical should surgery be? *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:210-13.
- 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.

Marks JL, Hofstetter W, Correa AM, Mehran RJ, Rice D. Salvage Esophagectomy After Failed Definitive Chemoradiation for Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:1126-32.

Marliére CA, Santos RC, Galvão MA, Soares M, Evangelista JF, Cynara L.M; Gomes QF. Ingestão de broto de samambaia e risco de câncer de esôfago e estômago na região de Ouro Preto, MG. *Rev. Bras. Cancerol.* 1998;44(3):225-9.

Menezes AMB, Horta BL, Oliveira ALB, Kaufmann RAC, Duquia R, Diniz A, et al. Risco de câncer de pulmão, laringe e esôfago atribuível ao fumo. *Rev Saúde Pública.* 2002;36(2):129-34.

Mirra AP, Souza JMP, Gotlieb SLD, Pastorelo EF, Bussacos MA, Maria Corrêa MAM, et al. Epidemiologia do Câncer de Esôfago em São Paulo, Brasil. *Rev. Saúde Públ. S. Paulo.* 1982;16:54-65.

Monteiro NM, Araújo DF, Soares EB, Vieira JPB, Santos MRM, Oliveira PPL, et al. Câncer de Esôfago: Perfil das Manifestações Clínicas, Histologia, Localização e Comportamento Metastático em Pacientes Submetidos a Tratamento Oncológico em um Centro de Referência em Minas Gerais. *Rev Bras Canc.* 2009;55(1):27-32.

Muñoz N, Victora CG, Crespi M, Saul C, Braga NM, Correa P. Hot maté drinking and precancerous lesions of the esophagus: an endoscopic survey in Southern Brazil. *Int J Cancer.* 1987;39:708-9.

Nakamura T, Ide H, Eguchi R, Hayashi K, Ota M, Takasaki K. Clinical implications of lymph node micrometastasis in patients with histologically node-negative (pN0) esophageal carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2002;79:224-229.

Natsugoe S, Matsumoto M, Okumura H, Nakashima S, Higashi H, Uenosono Y e tal. Initial Metastatic, Including Micrometastatic, Sites of Lymph Nodes in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2005;89:6-11.

Nishihira T, Hirayama K, Mori S. A prospective randomized trial of extended cervical and superior mediastinal lymphadenectomy for carcinoma of the thoracic esophagus. *Am J Surg.* 1998;175:47-51.

Omloo JMT, Lagarde SM, Hulscher JBF. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal

esophagus: five year survival of a randomised clinical trial. *Ann Surg.* 2007;246:992-1001.

Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin M, 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.

Pretto G, Gurski RR, Binato M, Navarini D, Aguiar WW, Meurer L. Increase of Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Progression of GERD, Barrett and Adenocarcinoma of Esophagus. *Dig Dis Sci.* 2013;58(1):115-22.

Prisco EL, Pinto CE, Barros AV, Reis JMS, Almeida HIB, de Mello EHR. Esofagectomia trans-hiatal versus transtorácica: Experiência do Instituto Nacional do Câncer (INCA). *Rev. Col. Bras. Cir.* 2010;37(3):167-74.

Prolla JC, Dietz J, Costa LA. Diferenças geográficas na mortalidade por câncer de esôfago no Rio Grande do Sul. *Rev Assoc Med Bras.* 1993;39(4): 217-20.

Queiroga RC, Pernambuco AP. Câncer de Esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Canc.* 2006;52(2):173-8.

Reynolds JV, Muldoon C, Hollywood D, Ravi N, Rowley S, O'Byrne K, et al. Long-Term Outcomes Following Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer. *Ann Surg.* 2007;245:707-16.

Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, Blackstone EH. Cancer of the Esophagus and Esophagogastrica Junction. *Cancer.* 2010;116:3763-73.

Rizk NP, Hemant I, Rice TW, Chen LQ, Schipper PH, Kesler KA et al. Optimum Lymphadenectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg.* 2010;251: 46-50.

Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Eighth edition: 2010.

Rohde L. Rotinas em Cirurgia Digestiva. Primeira Edição. Porto Alegre (RS): Artmed; 2005.

Rolón PA, Castellsagué X, Benz M. Hot and cold mate drinking and esophageal cancer in Paraguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995;4:595-605.

Schirmer CC, Osvaldt AB, Gurski RR, Xavier RG, Ilha DO, Kruehl CDP, et al. Efficacy of computed axial tomography in the evaluation of the involvement of the respiratory tract in patients with squamous cell carcinoma of esophagus. *Dis Esophagus.* 1999;12:196-201.

Schorge JO, Schaffer JI. Ginecologia de Williams; capítulo 29: Lesões Pré-invasivas do Trato Genital Inferior. Primeira Edição. Porto Alegre: Artmed; 2011. p. 617-45.

Sichieri R, Everhart JE, Mendonça GAS. Diet and mortality from common cancers in Brazil: an ecological study. *Cad. Saúde Públ.*, Rio de Janeiro. 1996;12(1):53-59.

Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bjorn LD, Bruecher M, Bartles H, et al. Histologic Tumor Type Is an Independent Prognostic Parameter in Esophageal Cancer: Lessons From More Than 1,000 Consecutive Resections at a Single Center in the Western World. *Ann Surg.* 2001;234:360-9.

Sitas F, Egger S, Urban MI, Taylor PR, Abnet CC, Boffetta P, et al. InterSCOPE study: Associations between esophageal squamous cell carcinoma and human papillomavirus serological markers. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(2):147-58.

Soares IC. Avaliação de fatores de estadiamento em carcinoma epidermóide do esôfago e de fatores imuno-histoquímicos relacionados a apoptose e p53 [Tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo; 2011.

Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, Vandenbrandt PA. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study. *Gut.* 2010;59:39-48.

Stein HJ, Feith M, Bjorn LD, Bruecher M, Naehrig J, Sarbia M, et al. Early Esophageal Cancer: Pattern of Lymphatic Spread and Prognostic Factors for Long-Term Survival After Surgical Resection. *Ann Surg.* 2005;242:566-75.

Tachibana M, Kinugasa S, Hirahara N, Yoshimura H. Lymph node classification of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(2):427-31.

Takeuchi H, Kitagawa Y. Sentinel node navigation surgery for esophageal cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;56(8):393-6.

Takeuchi H, Fujii H, Ando N, Ozawa S, Saikawa Y et al. Validation study of radio-guided sentinela lymph node navigation in esophageal cancer. *Ann Surg.* 2009;249:757-63.

Thompson SK, Bartholomeusz D, Devitt PG, Lamb PJ, Ruszkiewicz AR, Jamieson GG. Feasibility study of sentinela lymph node biopsy in esophageal cancer with conservative lymphadenectomy. *Surg Endosc.* 2011;25(3):817-25.

Tougeron D, Scotté M, Hamidou H, DI Fiore F, Paillot B, Michot F, et al. Definitive Chemoradiotherapy in Patients With Esophageal Adenocarcinoma: An Alternative to Surgery? *J. Surg. Oncol.* 2012;105:761-6.

Townsend CM, Beauchamp D, Evers M and Mattox KL. *Sabiston Textbook of Surgery*. 19th edition: 2012.

Udagawa H. Sentinel node concept in esophageal surgery: an elegante strategy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;11(1):1-3.

Valbohermer D, Holscher AH, DeMeester S, DeMeester T, Salo J, Peters J, et al. A Multicenter Study of Survival After Neoadjuvant Radiotherapy/Chemotherapy and Esophagectomy for ypT0N0M0R0 Esophageal Cancer. *Ann Surg.* 2010;252:744-9.

Valladares GCG, Bredt LC, Dias LAN, Souza Filho ZA, Tomasich FDS, Malafaia O. Esophagogastrectomia com linfadenectomia em dois campos no câncer de esôfago torácico. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2008;35(6)Nov-Dez.

Van Hagen P, Hulshof MC, Van Lanschot JJ, Steyerberg EW, Van Berge MI. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;336(22):2074-84.

Victora CG, Muñoz N, Day NE, Barcelos LB, Peccin DA, Braga NM. Hot beverages and oesophageal cancer in Southern Brazil: a case-control study. *Int J Cancer.* 1987;39(6):710-6.

Wain S L, Kier R, Vollmer R T. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx and larynx: report of 10 cases. *Hum Pathol.* 1986;17:1158-66.

Watanabe M, Baba Y, Nagai Y, Baba H. Minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: an updated review. *Surg Today.* 2013;43(3):237-44.

Wunsch FV, Mirra AP, López RVM, Antunes LF. Tabagismo e câncer no Brasil: evidências e perspectivas. *Rev Bras Epidemiol.* 2010;13(2):175-87.

www.inca.gov.br

Xu Y, Yu X, Chen Q, Mao W. Neoadjuvant versus adjuvante treatment: which one is better for resectable esophageal squamous cell carcinoma? *World J Surg Oncol.* 2012;10:173.

Zendejdel K, Nyrén O, Edberg A, Ye W. Risk of esophageal Adenocarcinoma in Achalasia Patients, a Retrospective Cohort Study in Sweden. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:57-61.

Zhang HL, Chen LQ, Liu RL, Shi YT, He M, Meng XL 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.

Zhang HZ, Jin GF, Shen HB. Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations. *Chin J Cancer*. 2012;31(6):281-6.

Zhang JQ, Hooker CM, Brock MV, Shin J, Lee S, How R et al. Neoadjuvant Chemoradiation Therapy Is Beneficial for Clinical Stage T2 N0 Esophageal Cancer Patients Due to Inaccurate Preoperative Staging. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:429-37.

Zingg U, Montani M, Busch M, Metzger U, Went P, Oertli D. Prognostic influence of immunohistochemically detected lymph node micrometastasis and histological subtype in pN0 oesophageal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:593-99.

2 - OBJETIVOS

2.1 - OBJETIVO PRINCIPAL:

Traçar o perfil clínico-epidemiológico do câncer de esôfago em um centro de referência no Estado do Rio Grande do Sul, analisando seus fatores prognósticos.

2.2 - OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

Correlacionar dados da doença com seus tipos histológicos.

Verificar a taxa de mortalidade e sobrevida da doença em nosso meio.

Testar o novo estadiamento da AJCC.

Observar fatores de risco da doença.

Observar eficácia do tratamento cirúrgico em relação à extração de linfonodos.

3 – ARTIGO CIENTÍFICO

ANALYSIS OF PROGNOSTIC FACTORS OF ESOPHAGEAL CANCER IN A
REFERENCE CENTER IN SOUTHERN BRAZIL

ABSTRACT

Background: Esophageal cancer (EC) is one of the most common cancers in the world with high levels of death and poor survival rates. Southern Brazil is a region, which is characterized by a high incidence of EC, therefore, turning it levels of incidence into an important health issue. Recently, a stratification of metastatic lymph nodes was proposed in order to improve the prognostic factors of the disease. Methods: We conducted a cohort historic study analyzing 487 patients with EC from 2000 to 2011 in a reference center of the disease, crossing the data with overall survival and with the new 7th AJCC staging system. Results: Our data was composed by 90.6% of patients with squamous cell carcinoma. The median of overall survival was 7.2 months in five years. Surgical procedures were able to remove a median of 8 lymph nodes from the specimen. The worse survival rates were seen in men (HR: 1.67; CI 95% 1.09 to 2.55; P=0.019), in patients with metastatic lymph nodes (HR: 1.63; CI 95% 1.13 to 2.36; P=0.010) and in T3 tumors (HR: 1.52; CI 95% 1.04 to 2.23; P=0.032). Conclusions: We ratify important prognostic factors of EC, however we were unable to achieve prognostic significance stratifying the lymph nodes according to the new AJCC staging system. Thus, we could not justify the modifications of the later staging system, although a standard lymphadenectomy procedure must be pursued.

Esophageal cancer, prognostic factors, lymph nodes, staging system

INTRODUCTION

Esophageal cancer (EC) is the eighth most common cancer in the world. Recent estimative indicate 482,000 new cases a year with 407,000 deaths related (1). Most of the patients affected tend to be between the sixth and seventh decades of age (2,3). Estimative of the Brazilian National Institute of Cancer for 2012 were 7,770 new cases of EC in men and 2,650 in women (4). The majority of those cases is found amongst the population of southern Brazil, mostly because of its bad socioeconomic conditions, poor nutrition status, high intake of hot beverages, tobacco and alcohol abuse (2,5,6,7). The overall survival rate around the world is between 10 to 15% in five years (8). In specialized medical centers, with expert teams of surgeons and optimal lymph nodal sampling, survival rates can reach up to 40% in five years (9). In order to improve these rates, prognostic factors such as the metastatic lymph nodes (MLN) and the metastatic lymph node ratio - MLR (number of positive nodes among all retrieved) have been studied (10,11).

Altorki et al. (8) observed a decrease in chances of death according with the harvested number of lymph nodes, leading to a survival hazard ratio (HR) of 49%, when more than 40 nodes were dissected. Zhang et al. (10) studied 1,146 patients who only presented squamous cell carcinoma (SCC) and observed worst survival rates in patients with more MLN, suggesting that the stratification of these lymph nodes could influence the prognosis of patients. Another study carried out with 488 patients, did not show difference in survival rates when the lymph node (LN) was classified either as regional or as distant, but they founded statistical significance stratifying MLN (11). Liu et al. (12) brought the concept of MLR and found a significant improve in survival rates in their series of 1,325 patients with SCC. Mariette et al. (13) states that the MLR is considered to be a good parameter when analyzing survival in conservative operations, although, MLN is considered a more reliable parameter. The American Joint Committee on Cancer (AJCC), published the EC current staging system in 2009, and its alterations are not entirely endorsed by the studies (14). Hsu et al. (15), in a

study with almost 400 patients did not notice any significance to distinguish histologic grading and localization of the tumor. Others, such as Rice et al. (16) ratify the new staging system.

It is necessary to correlate the new AJCC system and its prognostic indicators to the Brazilian population with EC, most precisely in our region, where the incidence of EC is very high, being close to the rates found in eastern countries.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted by analyzing the patient's files at the Complexo Hospitalar Santa Casa (Hospital Complex Santa Casa), which is located in the city of Porto Alegre, in southern Brazil. The study took place from January 2000 to June 2011. The variables studied were age, gender, alcohol and tobacco abuse, social conditions (inferred by the use of public or private health systems) as well as date of the diagnosis. As for the cancer, specifically, histological type, tumor grade, site and staging according to Tumor Node Metastases (TNM) system were researched and taken into account. We contemplated the number of harvested lymph nodes, MLN (stratified as the new AJCC system), MLR (stratified in three groups: 0-0.25;0.26-0.5; >0.5) and diameter (greater or lower than 5 cm). Surgical mortality and overall death rates were also investigated. To analyze overall survival, file results were matched with the Mortality Information System of the State of Rio Grande do Sul (MIS – RS). For those whose information could not be found on the MIS-RS, active search was carried out through phone calls.

The protocol was approved by the Ethics Committee of the Institution (protocol n.3496/11), under the supervision of the Federal University of Health Sciences of Porto Alegre (protocol n.771/11).

An historic cohort study was conducted based on a sample calculation of the outcome of previous studies (8,9,11) for a significance level of 5%, power of 90% and minimal difference of 15% on survival probability in five years in patients with or not MLN, leading to a

minimal of 446 patients. The calculation was made by using the PEPI (Programs of Epidemiologists), version 4.0.

Statistical analyses were performed making use of the SPSS, 17.0 version. When normal distribution was observed, parametric tests were performed, including t – student test and univariate variant analysis. As for categorical variables, the qui square test was conducted. Survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. To control confusion factors, the multivariation analysis of Cox regression was applied. The measure of effect used was the odds ratio, with a significance interval of 95%, with a significance level of 0.05.

RESULTS

Eight hundred and twenty nine patients were enrolled in the hospital system research during the length of the study. Among these, 342 cases did not have complete information in the medical files, nor on the MIS-RS. Thus, the effectively studied sample was of 487 patients.

The average age was 61.04 (21 to 91) years. A higher prevalence of the disease was noticed amongst patients with more than 60 years of age (52.2%). Three hundred and sixty nine (75.8%) patients were men. Two hundred and thirty nine (86.6%) patients had history of tobacco abuse and 47.4% informed having abused of alcohol. Three hundred e ninety (80.1%) were diagnosed and treated by the Brazilian public health system. The most common tumor site was the middle third of the esophagus, which was found in 53.7% of the patients. As far as histological characteristics are concerned, 90.6% were SCC and 54.3% of all tumors were moderately differentiated. As for overall survival rate, the index of death rate was 94.3% until the present date (Table 1).

Out of the 487 patients with EC, 200 (41.1%) were submitted to a surgical procedure to remove the tumor. In these, a median of 8 lymph nodes was removed in each operation. According to the new stages devised by the AJCC, 85 (42.5%) patients did not present MLN,

while 59 (29.5%), 43 (21.5%), 13 (6.5%) had, respectively, from 1 to 2, from 3 to 6 and 7 or more MLN in the specimen, with a median of 1. The MLR, presented median of 10%, concentrated in the rates of 0 to 25% group of resection. As for the diameter of the tumors, 88.1% of the patients had tumors that were smaller than 5 cm. Surgical mortality rate reached 14.5% (Table 2).

The median of overall survival was 7 months (CI 95%: 6.2 to 8)(Figure 1). The median survival of patients with MLN was 9.2 months (CI 95%: 7.2 to 11.2) while the ones without MLN presented a survival rate of 15.2 months (CI 95%: 6 to 24.5) ($P<0.001$)(Figure 2). According to the AJCC, we did not find significant differences among the number of MLN. MLR numbers were not altered either. Tumor diameter had significance as we observed a median of 13.2 months on tumors smaller than 5cm (CI 95%: 9.9 to 16.5) and 8.1 (CI 95%: 6.9 to 9.3) on those which were bigger than 5cm ($P:0.004$). Patients with tumors T1 e T2 had longer survival rates than the ones with T3, T4 and IVB classifications ($P<0.001$)(Figure 3). Men had worse survival rates in five years: 5.5% versus 12.5% ($P=0.005$).

After multivariate model adjustment, there are still significant differences concerning factors such as gender (HR: 1.67; CI 95% 1.09 to 2.55; $P:0.019$), MLN (HR: 1.63; CI 95% 1.13 to 2.36; $P:0.010$) and T3 staging in relation to group T1-T2 (HR: 1.52; CI 95% 1.04 to 2.23; $P:0.032$).

COMMENT

The analysis of the data reveals common characteristic in patients who are diagnosed with EC: lower social status, late diagnosis, advanced stage tumors and poor prognosis and survival.

In regards to epidemiological issues, we have expected results. We have found a higher frequency rate of EC patients who were between 60 and 70 years of age, with the majority of patients being men. Liu et al. (12) and Peyre et al. (9) have shown similar results. We observed, however, a sample from a lower social status than the one presented by western

studies (8,16) and a very high frequency of SCC (90% of the cases). The adenocarcinoma, related with reflux disease and obesity is rare among the Brazilian population. Following this trend, our sample was similar to those presented by the eastern studies (10,11,12), where middle third tumors are predominant.

Late diagnosis, whereas by delayed symptoms or by delayed public health care treatment, has lead us to the alarming number of only 40% of the patients being able to undergo surgical treatment. Among these surgical patients, only 18.5% had T1 or T2 tumors, leading the procedure, often times, as a palliative character. This information is in agreement with the eastern studies of Liu et al. (12) and Zhang et al. (10) in which the majority of the patients presented T3 tumors. Nevertheless, a western study of Altorki et al. (8) presented a data in which the majority of the patients had adenocarcinoma tumors, distal lesions and a high frequency of T1 tumors (30%).

In regards to the lymph nodal sampling, we found a median of 8 lymph nodes harvested for each specimen, while Mariette et al. (13) suggest that this number should be, at least 15 lymph nodes and, Peyre et al. (9) recommend the dissection of 23 to 29 lymph nodes. However, some studies (10,17) obtained a mean of 4 lymph nodes of each specimen. Despite the lack of standard procedures regarding lymphadenectomy, we could notice the importance of lymph nodal sampling, especially in patients with MLN.

If we compare the lymph nodal status between the new AJCC staging system and the older staging system, we did not find prognostic differences. In our study, what has influenced patient survival rates was the presence or not of MLN and not its amount. This could be due to the reduced number of lymph nodes sampled in the specimen. Hsu et al. (11) showed that differences in this aspect only appeared when more than 15 lymph nodes were removed. The authors, nevertheless, did not notice any changes in overall survival rates. Since we had, in our study, a lower harvest of lymph nodes, we observed differences in survival rates only in MLR 0-0.25 group, when we compare it to other groups. These results go against the new AJCC system and the studies of Liu et al. (12) and Mariette et al (13). However, we still

observed prognostic differences according to tumor (T) status and to the tumor diameter higher than 5cm.

Our study has become an important database for EC study in Brazil, since it was conducted in a reference center for the treatment of the disease in a region with high EC incidence. We observed a high frequency of SCC, which is associated with risk factors such as tobacco and alcohol abuse, intake of hot beverages and poor social conditions. Due to a still very deficient health care system, our data it is composed by patients who received late diagnosis, presented advanced tumors and had low survival rates. In spite of that, we stand up for a standardization lymphadenectomy as a surgical treatment, besides its limitations in advanced cases (18,19). These and other measures can, in the future, improve EC outcomes.

ACKNOWLEDGMENTS AND DISCLOSURES

This article had no financial support or conflict of interest.

REFERENCES

1. Zhang HZ, Jin GF, Shen HB. Epidemiologic differences in esophageal cancer between Asian and Western populations. *Chin J Cancer* 2012;31(6):281-6.
2. Queiroga RC, Pernambuco AP. Câncer de Esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Canc* 2006;52(2):173-8.
3. 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.
4. 2012 Estimativa e incidência de câncer no Brasil. Available at <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/tabelaestados.asp?UF=BR>. Accessed March 1, 2013.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Tritti A, eds, *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed. New York: Springer; 2009.
15. 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(4):1024-31.
16. Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, Blackstone EH. Cancer of the Esophagus and Esophagogastrica Junction. *Cancer* 2010;116:3763-73.
17. 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.
18. Rizk NP, Hemant I, Rice TW, et al. Optimum Lymphadenectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg* 2010;251: 46-50.
19. Jamieson GG, Lamb PJ, Thompson SK. The role of lymphadenectomy in esophageal cancer. *Ann Surg* 2009;250: 206-209.

Table 1. Demographics and clinical pathological characteristics

Variables	n=487
Age (years) – mean ± SD	61.0 ± 11.2

Gender – n (%)	
Male	369 (75.8)
Female	118 (24.2)
Tobacco Abuse *– n (%)	
Yes	239 (86.6)
No	37 (13.4)
Álcohol abuse ** - n (%)	
Yes	128 (47.4)
No	142 (52.6)
T Classification (invasiveness)*** - n (%)	
T1	12 (3.6)
T2	49(14.9)
T3	136(41.3)
T4	88(26.7)
Stage IVB	44(13.4)
Cell type – n (%)	
squamous cell carcinoma	441 (90.6)
adenocarcinoma	46 (9.4)
Differentiation # – n (%)	
Poorly differentiated	118 (37.9)
Moderately differentiated	169 (54.3)
Well differentiated	24 (7.7)
Tumor site ### – n (%)	
Upper third	33 (8.2)
Middle third	217 (53.7)
Lower third	146 (36.1)
Gastroesophagic junction	8 (2)
Overall death – n (%)	
No	28(5.7)
Yes	459 (94.3)

* 211 files did not have data regarding tobacco abuse (43.3%).

** 217 files did not have data regarding alcohol abuse (44.6%).

*** 158 files did not have data regarding tumor (T) classification (32.4%).

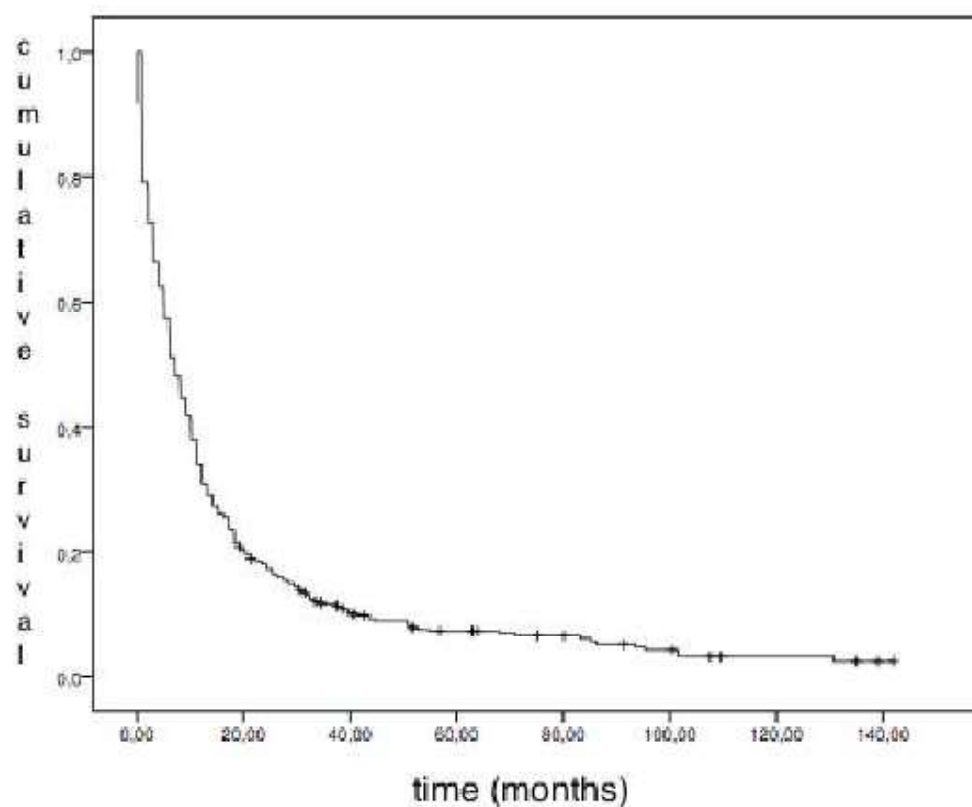
176 files did not have data regarding tumor differentiation (36.1%).

83 files did not have data regarding tumor site (17%).

Table 2. Data from operated patients.

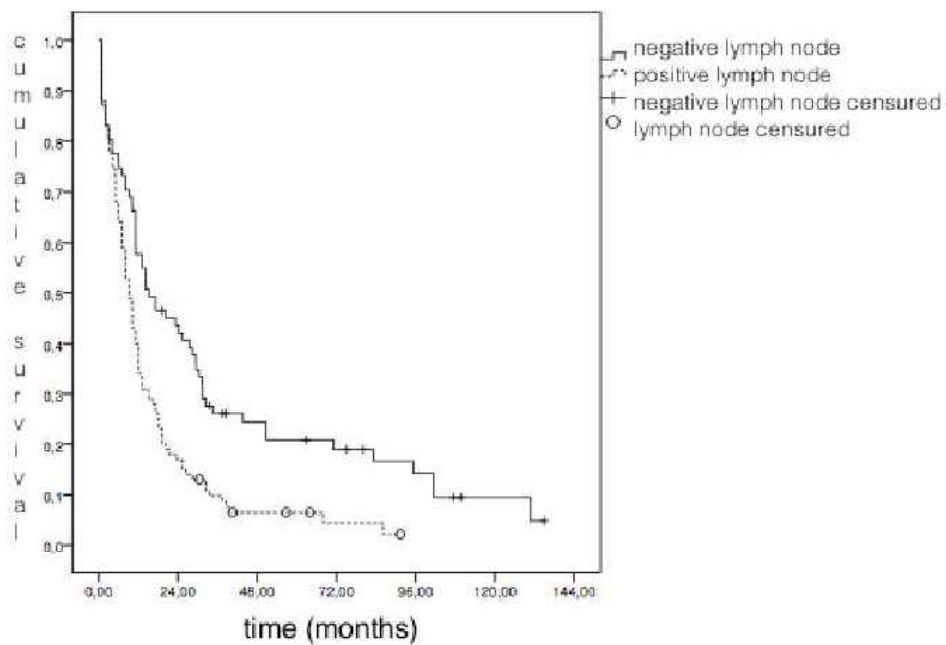
Variables	n=200
-----------	-------

Number of harvested lymph nodes – median (min-max)	8 (0-43)
Number of metastatic lymph nodes – median (min-max)	1 (0-20)
0	85 (42.5)
1-2	59 (29.5)
3-6	43 (21.5)
≥7	13 (6.5)
Metastatic lymph node ratio – median (min-max)	0.1 (0-1)
0-0.25	151 (75.5)
0.26-0.5	32 (16.0)
>0,5	17 (8.5)
Tumor diameter – mean ± SD	4.29 ± 1.84
0-5	176 (88.1)
>5	24(11.9)
Surgical mortality – n (%)	
No	171 (85.5)
Yes	29 (14.5)



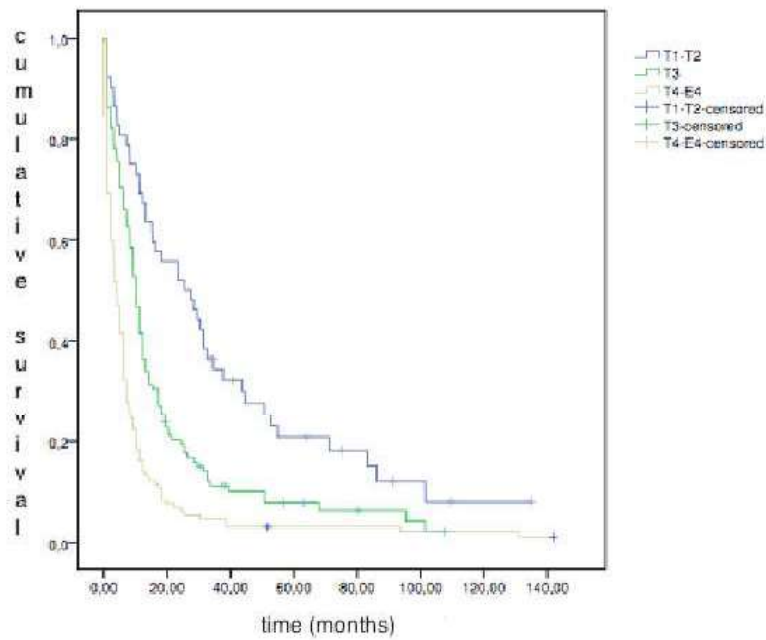
Picture 1. Overall survival.

The median of overall survival, excluding surgical mortality, was 7 months (CI 95%: 6.2 to 8). The chances for survival in 6,12,18,24,36,48 and 60 months were, respectively, of 57.2%, 34.1%, 23.6%, 18.1%, 11.5%, 8.9% and 7.2%.



Picture 2. Survival curve concerning metastatic lymph nodes.

The median of survival of the patients with metastatic lymph nodes was 9.2 months (CI 95%: 7.2 to 11.2) and those without metastatic lymph nodes was 15.2 months (CI 95%: 6 to 24.5) $P < 0.001$. The survival in five years was, respectively, 6.5% versus 20.9%.



Picture 3. Survival concerning tumor (T) stage and stage IVB.

Due to few patients with T1, T2 and stage IVB tumors, we divided the analysis in three groups: T1-T2; T3 and T4-stageIVB. A significance difference in survival was observed with better results for the group T1-T2. $P < 0.001$.

4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ainda em tempo, foi realizado o teste qui-quadrado e observou-se associação do tipo histológico epidermóide com a localização tumoral no terço médio e do adenocarcinoma com o terço distal, $P < 0,001$. Quanto ao uso de tabaco, este foi significativamente associado com o carcinoma epidermóide, $P = 0,004$. Em relação à classe social, o carcinoma epidermóide foi mais frequente nos usuários do sistema público de saúde e o adenocarcinoma nos usuários de sistemas de saúde privados, $P = 0,001$.

Cabe lembrar, no entanto, que o poder estatístico destas informações é reduzido pelo fato de a amostra não ser homogênea, pois, 441 (90,6%) pacientes tinham o diagnóstico de carcinoma epidermóide e, apenas 38 (9,4%) de adenocarcinoma.

5 – ANEXOS

5.1 – ANEXO 1

Variáveis	n=487
Idade (anos) – média ± DP	61,0 ± 11,2
Sexo – n (%)	
Masculino	369 (75,8)
Feminino	118 (24,2)
Tabaco * – n (%)	
Sim	239 (86,6)
Não	37 (13,4)
Álcool ** - n (%)	
Sim	128 (47,4)
Não	142 (52,6)
T *** - n (%)	
T1	12 (3,6)
T2	49(14,9)
T3	136(41,3)
T4	88(26,7)
EIVB	44(13,4)
Operados – n (%)	
Sim	200 (41,1)
Não	287(58,9)
Tipo Histológico – n (%)	
Epidermóide	441 (90,6)
adenocarcinoma	46 (9,4)
Grau de diferenciação # – n (%)	
Pouco diferenciado	118 (37,9)
Moderadamente diferenciado	169 (54,3)
Bem diferenciado	24 (7,7)
Convênio – n (%)	
Sistema público de saúde	390 (80,1)
Sistema privado de saúde	97 (19,9)
Topografia ## – n (%)	
Terço proximal	33 (8,2)
Terço médio	217 (53,7)
Terço distal	146 (36,1)
Junção Esofagogástrica	8 (2)
Neoadjuvância #### – n (%)	
Não	304 (98,1)
Sim	6 (1,9)
Óbito geral – n (%)	
Não	28(5,7)
Sim	459 (94,3)

* Em 211 prontuários não houve registro sobre tabagismo (43,3%).

** Em 217 prontuários não houve registro sobre uso de álcool (44,6%).

*** Em 158 prontuários não houve registro sobre o estadiamento T (32,4%).

Em 176 prontuários não houve registro sobre o grau de diferenciação do tumor (36,1%).

Em 83 prontuários não houve registro sobre o local do tumor (17%).

Em 177 prontuários não houve registro sobre neoadjuvância (36,3%)

TABELA 1 – Caracterização da amostra

5.2 – ANEXO 2

Variáveis	n=200
Número de linfonodos – md (min-max)	8 (0-43)
Número de linfonodos metastáticos – md (min-max)	1 (0-20)
0	85 (42,5)
1-2	59 (29,5)
3-6	43 (21,5)
≥7	13 (6,5)
Taxa de linfonodos metastáticos – md (min-max)	0,1 (0-1)
0-0,25	151 (75,5)
0,26-0,5	32 (16,0)
>0,5	17 (8,5)
Diâmetro tumoral– média ± DP	4,29 ± 1,84
0-5	176 (88,1)
>5	24(11,9)
Espessura tumoral – md (min-max)	1,1(0-5)
0-0,5	132(66,1)
0,51-1	68(13,3)
>1	100 (20,5)
Mortalidade cirúrgica – n (%)	
Não	171 (85,5)
Sim	29 (14,5)

TABELA 2 – Dados referentes aos pacientes operados

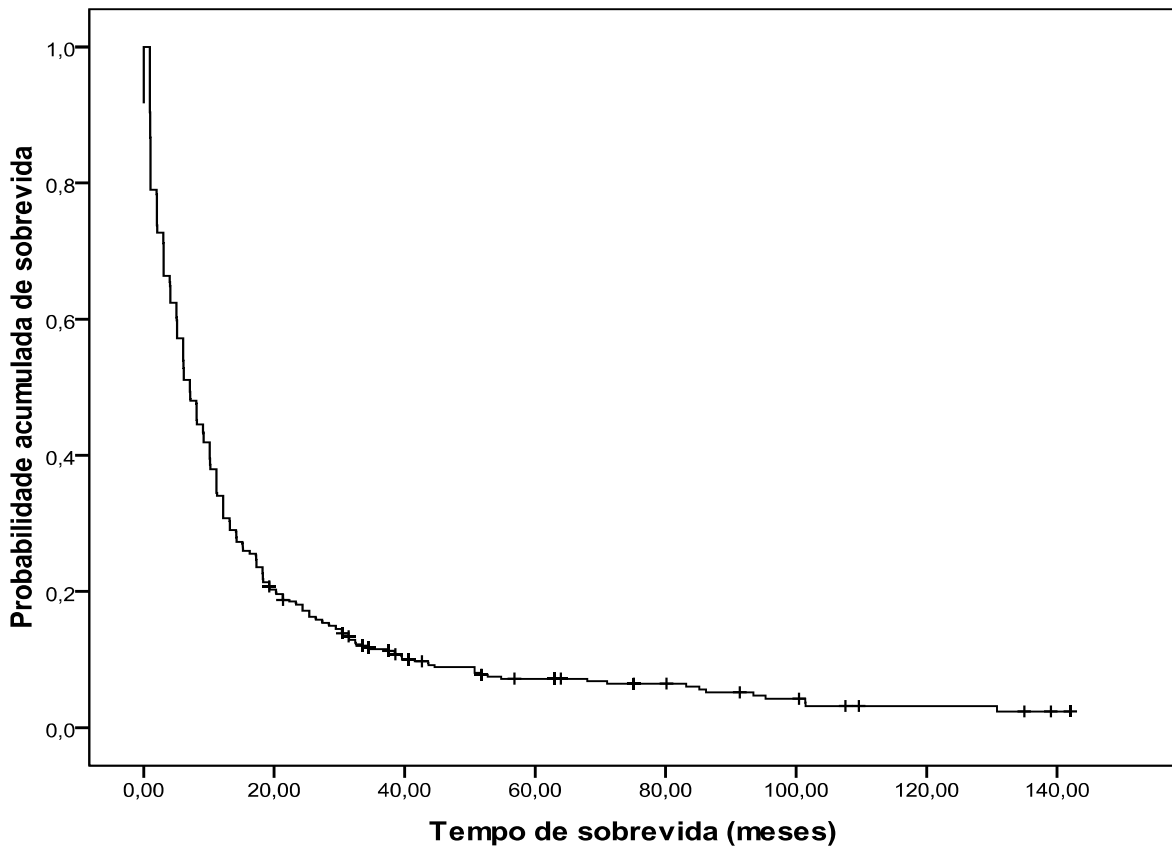


Figura 1: Curva de sobrevivência global da amostra.

A mediana de sobrevivência de toda a amostra, excluindo-se mortalidade cirúrgica, foi de 7 meses (IC 95%: 6,2 a 8). Suas probabilidades de 6, 12, 18, 24, 36, 48 e 60 meses foram, respectivamente, de 57,2%, 34,1%, 23,6%, 18,1%, 11,5%, 8,9% e 7,2%.

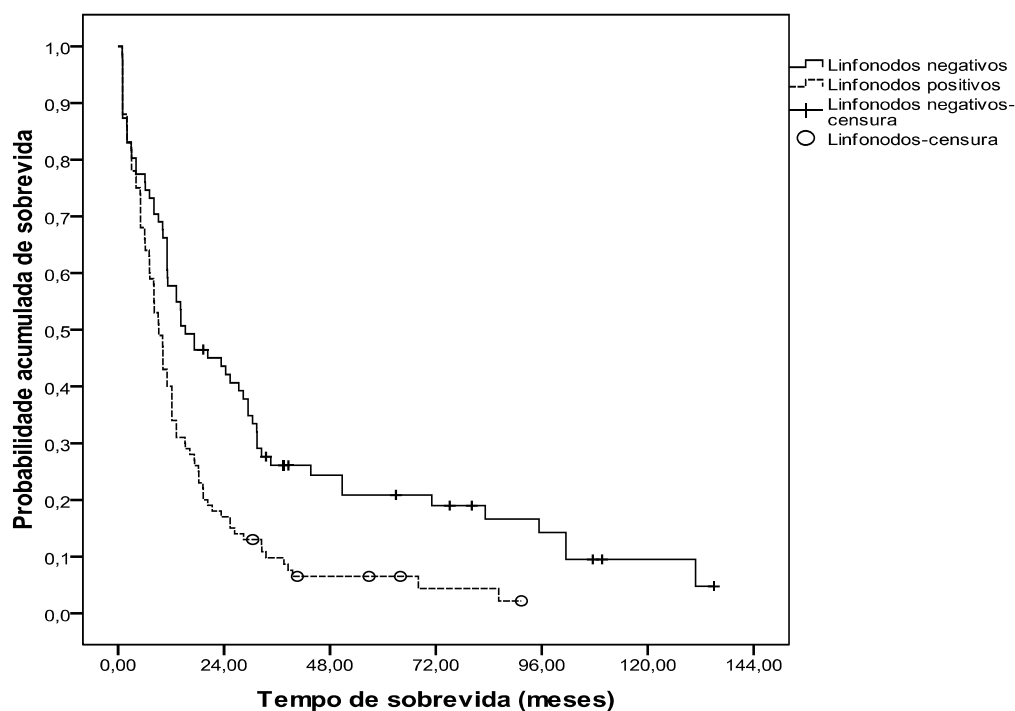


Figura 2: Curva de sobrevivência conforme a presença de metástases em linfonodos.

A mediana de sobrevivência dos pacientes com presença de metástases em linfonodos foi de 9,2 meses (IC 95%: 7,2 a 11,2) e a dos indivíduos sem metástases linfonodais foi de 15,2 meses (IC 95%: 6 a 24,5) ($P < 0,001$). A probabilidade de sobrevivência em 5 anos nos casos metastáticos foi de 6,5% versus 20,9%, nos pacientes sem comprometimento linfonodal.

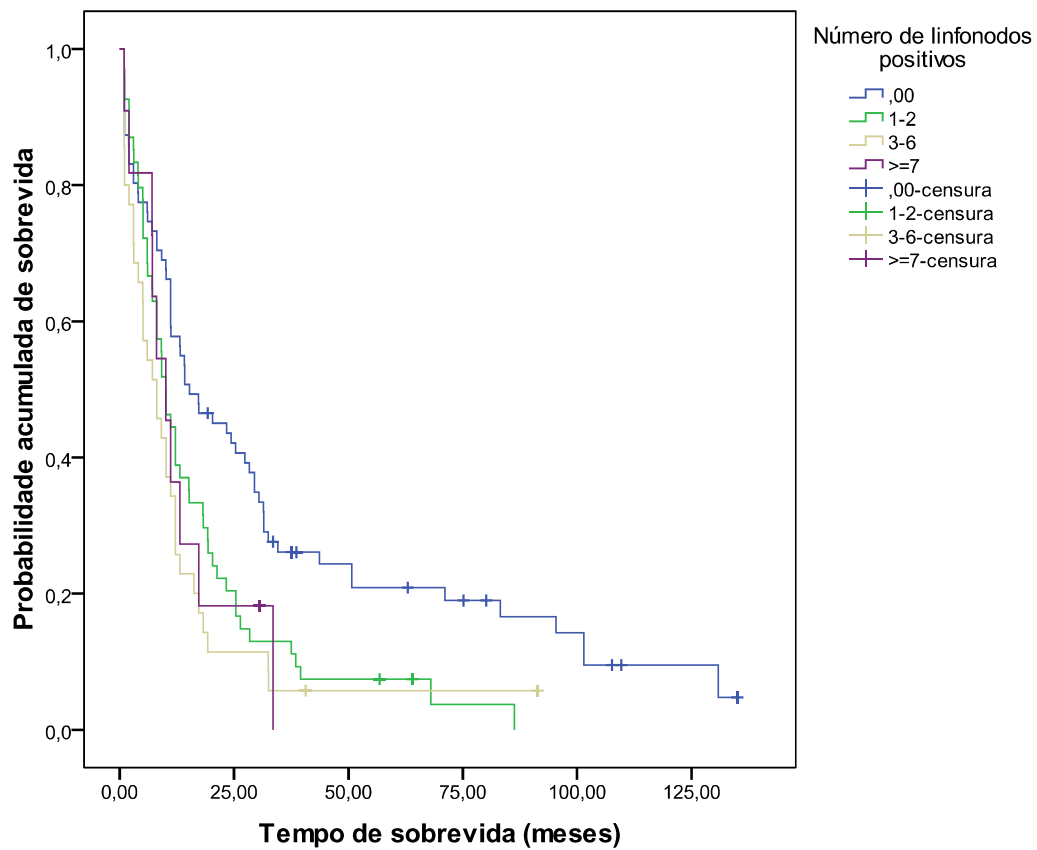


Figura 3: Curva de sobrevivida conforme estratificação dos linfonodos metastáticos preconizada pela AJCC.

Obteve-se diferença significativa apenas entre os linfonodos metastáticos ou não, não sendo observado diferença quanto ao número de linfonodos positivos.

5.6 – ANEXO 6

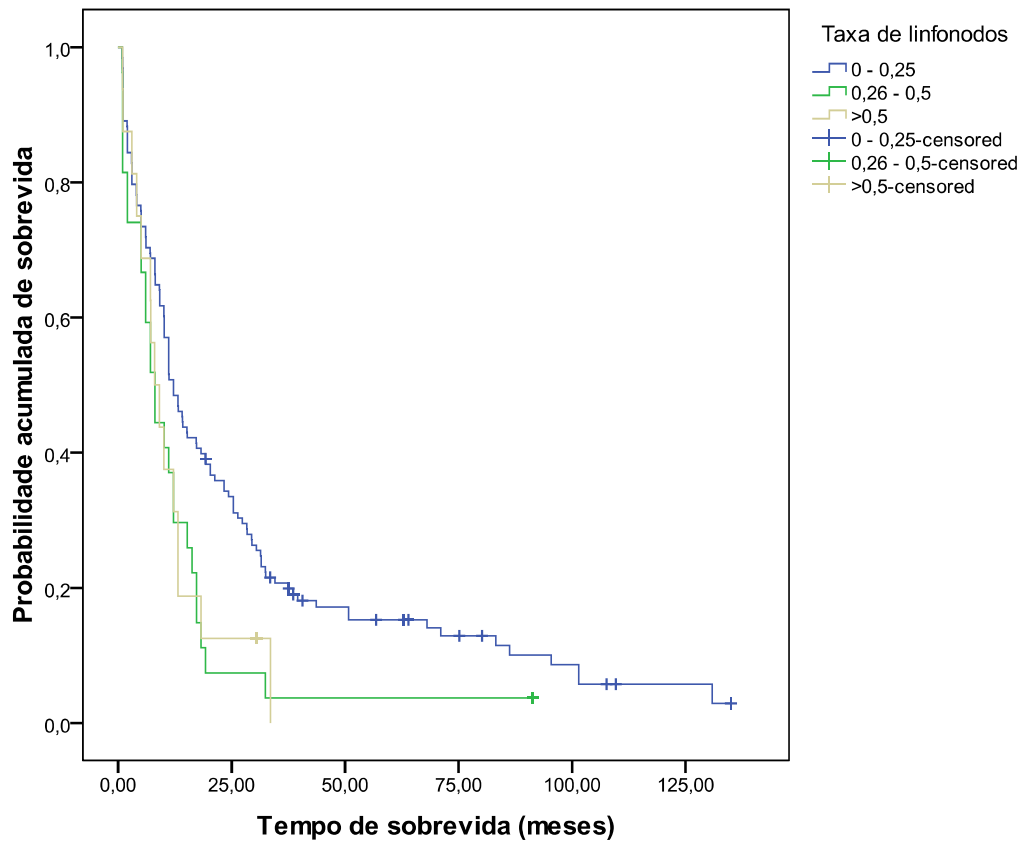


Figura 4: Curva de sobrevivida conforme a taxa de linfonodos metastáticos.

Não foi observado diferença significativa em sobrevivida ao estratificar a taxa de linfonodos metastáticos em 3 grupos: 0 – 0,25; 0,26-0,5 e maior que 0,5.

5.7 – ANEXO 7

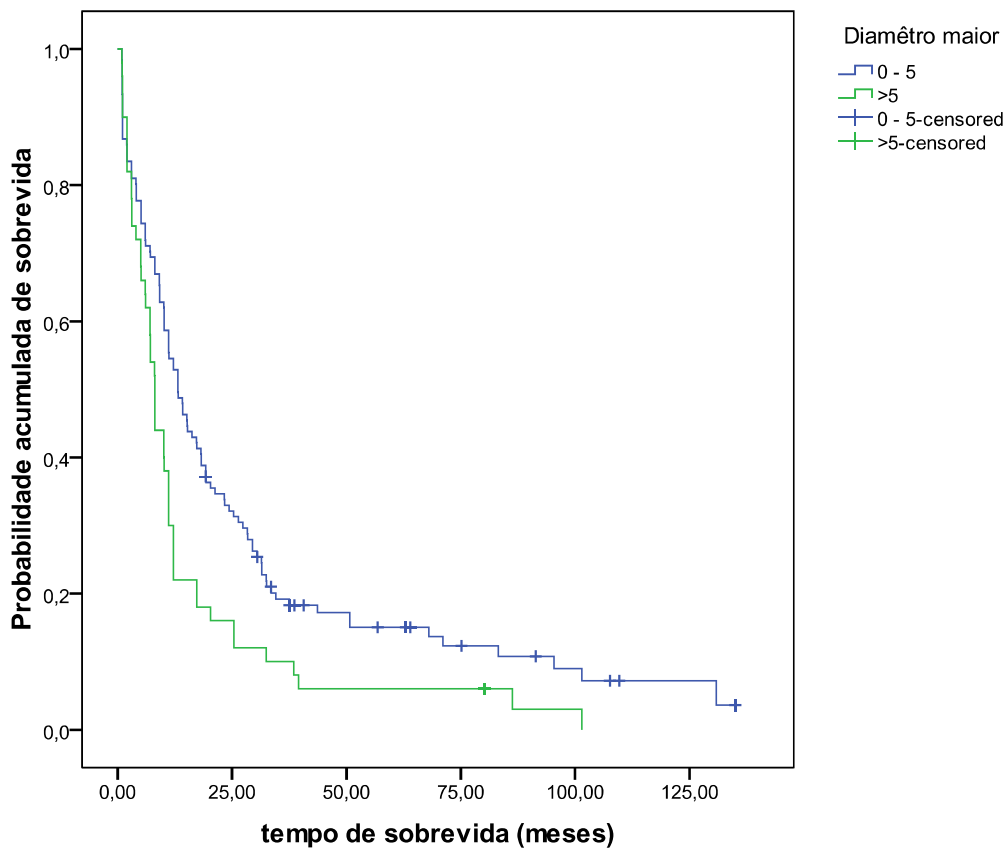


Figura 5: Curva de sobrevida conforme o diâmetro tumoral estratificado em menores ou maiores que 5 cm.

Obteve-se mediana de 13,2 meses de sobrevida (IC 95%: 9,9 a 16,5) para tumores menores que 5cm e, nos maiores, o valor foi de 8,1 meses (IC 95%: 6,9 a 9,3), com diferença significativa. (P:0,004).

5.8 – ANEXO 8

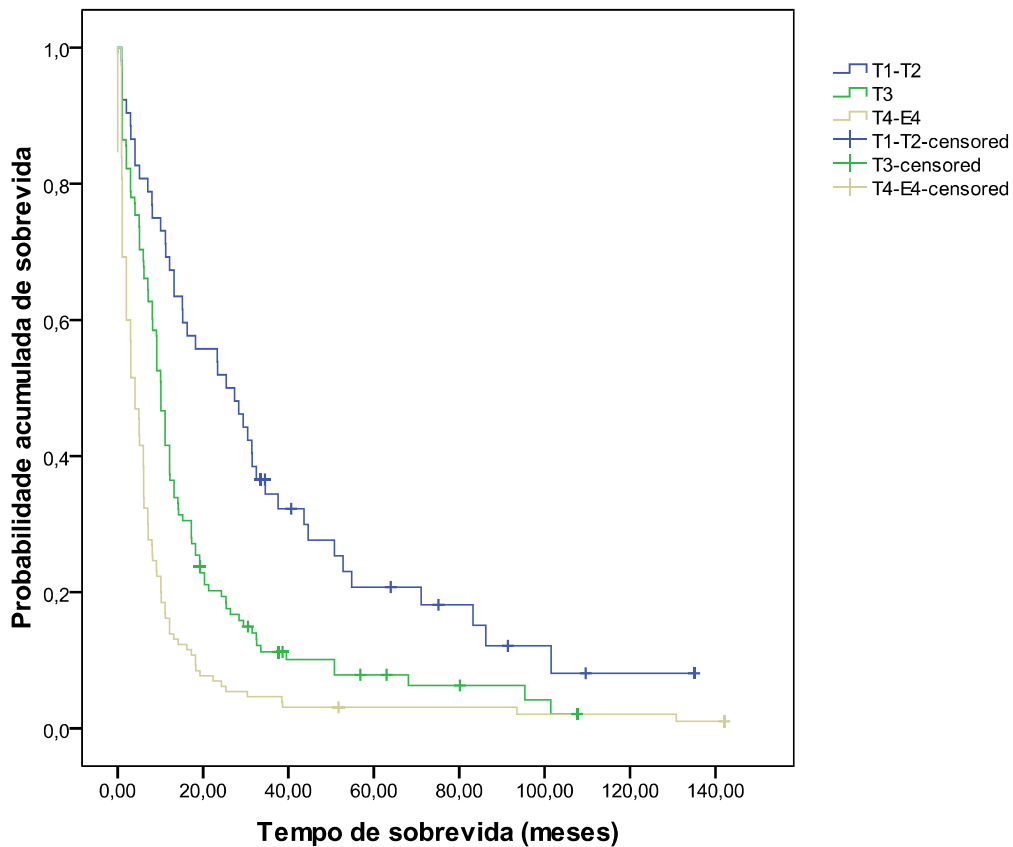


Figura 6: Curva de sobrevivência conforme status T.

Agrupando pacientes com tumores T1 com T2 e pacientes T4 com estadiamento IVB, para fins de comparações devido ao pequeno número de amostra de algum destes, tivemos associação significativa com sobrevivência com $p < 0,001$, com melhor sobrevivência para o grupo T1-T2 em relação aos demais.

5.9 – ANEXO 9

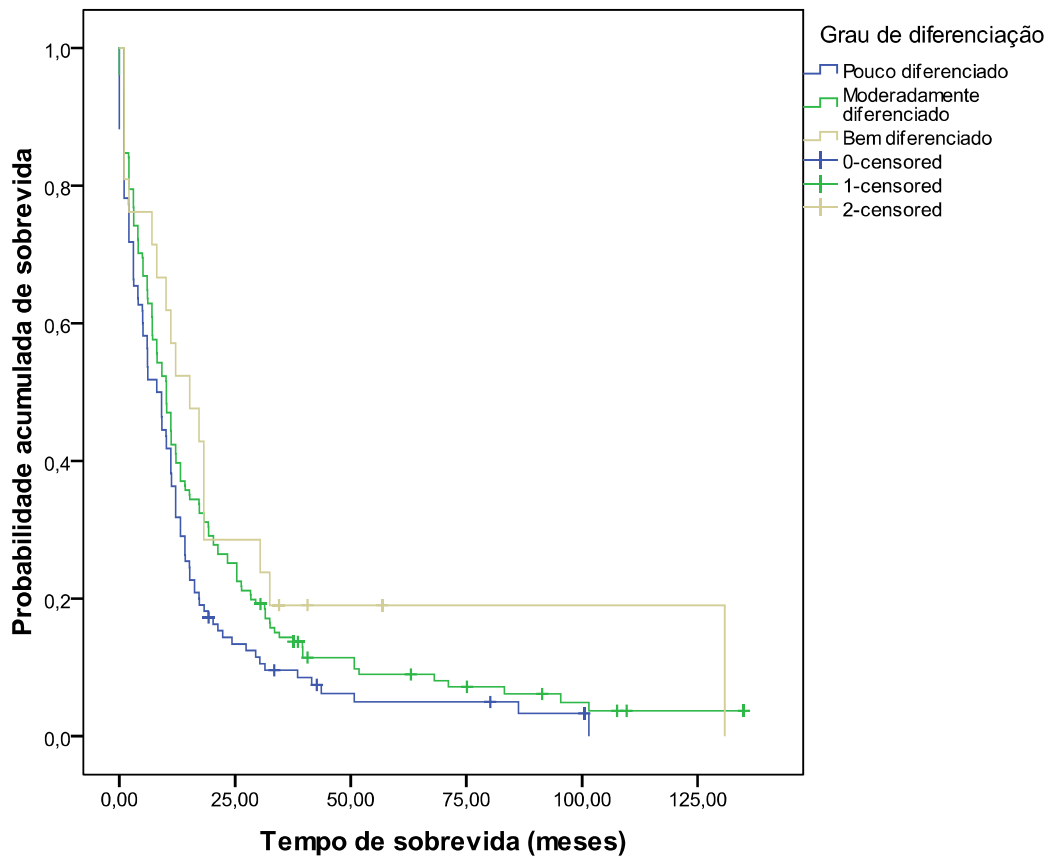


Figura 7: Curva de sobrevivência conforme grau de diferenciação tumoral.

Não foi observado diferença significativa em sobrevivência entre os graus de diferenciação tumoral conforme a AJCC. Nota: não houveram tumores do tipo indiferenciados.

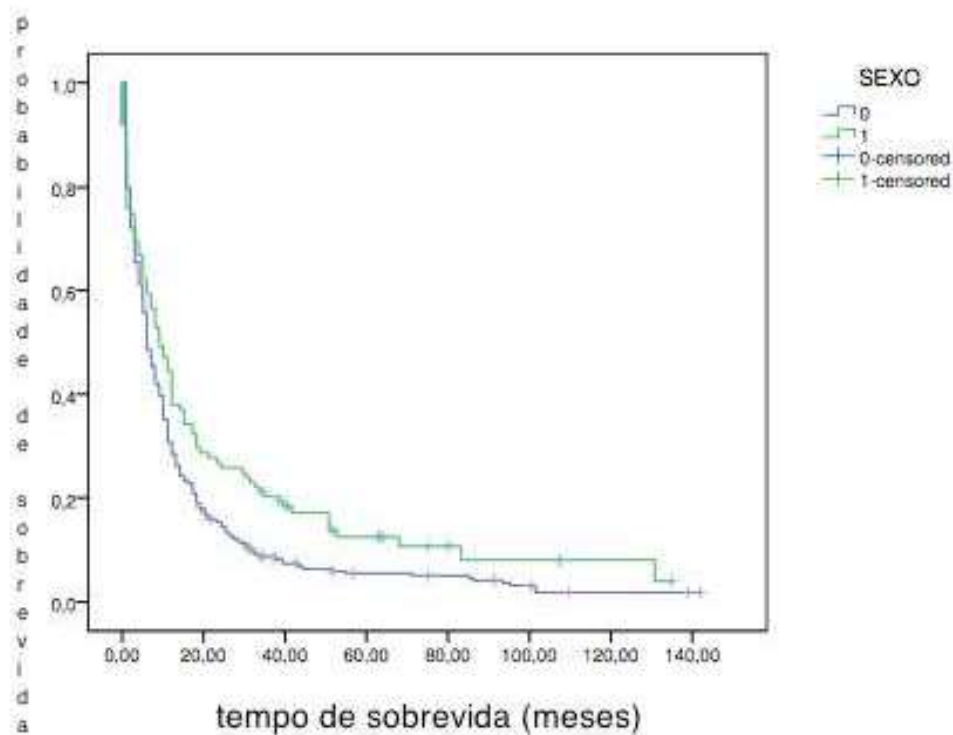


Figura 8: Curva de sobrevivida conforme o sexo.

Foi verificado diferença significativa de sobrevivida com mediana de 6,1 meses (IC 95%: 4,7 a 7,5) para os homens e 9,1 meses (IC 95%: 5,9 a 12,3) para as mulheres. P:0,005.

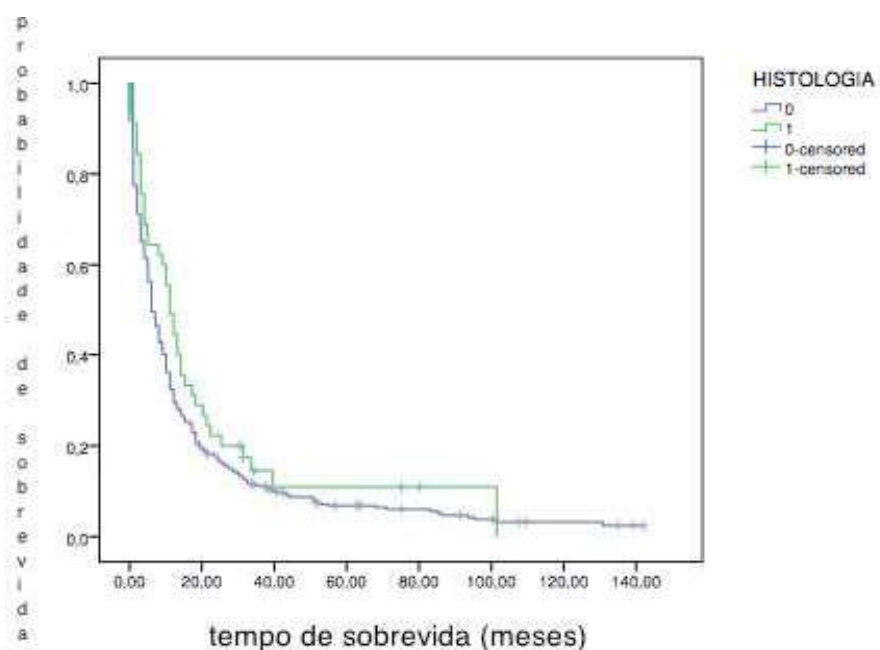


Figura 9: Curva de sobrevida conforme histologia.

Apesar de demonstrar tendência, não foram observados diferença nas estimativas de sobrevida, muito provavelmente pelo pequeno número de casos de adenocarcinoma na amostra. Carcinoma epidermóide com mediana de 6,1 meses (IC 95%: 4,9 a 7,3) e adenocarcinoma com 11,1 meses (IC 95%: 8,5 a 13,7). $P=0,108$.

 Changes in anatomic classifications
T classification

Tis is redefined and T4 is subclassified

Tis	High-grade dysplasia
T4a	Resectable cancer invades adjacent structures such as pleura, pericardium, diaphragm
T4b	Unresectable cancer invades adjacent structures such as aorta, vertebral body, trachea

N classification

Regional lymph node is redefined

Any periesophageal lymph node from cervical nodes to celiac nodes

N is subclassified

N0	No regional lymph node metastases
N1	1 to 2 positive regional lymph nodes
N2	3 to 6 positive regional lymph nodes
N3	≥7 positive regional lymph nodes

M classification

M is redefined

M0	No distant metastases
M1	Distant metastases

Additions of nonanatomic cancer characteristics

Histopathologic cell type

- Adenocarcinoma
- Squamous-cell carcinoma

Histologic grade

G1	Well differentiated
G2	Moderately differentiated
G3	Poorly differentiated
G4	Undifferentiated

Cancer location

Upper thoracic	20–25 cm from incisors
Middle thoracic	>25 to 30 cm from incisors
Lower thoracic	>30 to 40 cm from incisors
Esophagogastric junction	Includes cancers whose epicenter is in the distal thoracic esophagus, esophagogastric junction, or within the proximal 5 cm of the stomach (cardia) that extend into the esophagogastric junction or distal thoracic esophagus (Siewert III). These stomach cancers are stage grouped similarly to adenocarcinoma of the esophagus

Figura 10: Mudanças propostas pela AJCC para o estadiamento do câncer de esôfago.

5.13 – ANEXO 13

PARECER DO CÔMITE DE ÉTICA DA UFCSPA

Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

Título do Projeto: Estudo Clínico - Epidemiológico do câncer de esôfago no Brasil: Análise de fatores prognósticos e sobrevida

Pesquisador Responsável: Adriana Vial Roehe **Parecer** 1346/11

Data da Versão

Cadastro 771/11

Data do Parecer 28/04/2011

Grupo e Área Temática **Classificação utilizada pela CONEP**

Objetivos do Projeto

Geral: Analisar o perfil epidemiológico do câncer de esôfago num hospital de referência no tratamento da doença em Porto Alegre com base em dados clínicos e patológicos da doença em pacientes operados na ISCMPA a partir dos 2000 até os dias de hoje.

Sumário do Projeto

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Outro (citar no comentário)
Outras instituições envolvidas	Sim
Condições para realização	Adequadas

Comentários sobre os Itens de Identificação

ISCMPA

Introdução	Adequada
-------------------	----------

Comentários sobre a Introdução

Objetivos	Adequados
------------------	-----------

Comentários sobre os Objetivos

Pacientes e Métodos	
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total Local
Cálculo do tamanho da amostra	Não calculado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Não se aplica
Crítérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco-benefício	Não apresentada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Não se aplica
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo que consiste em analisar laudos anatomopatológicos realizadas na ISCMPA. Apresenta o Termo de Compromisso de Utilização e divulgação dos dados.

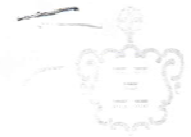
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	ABR 2011
Data de término prevista	ABR 2012
Orçamento	Comentário
Fonte de financiamento externa	Agência de fomento

Comentários sobre o Cronograma e o Orçamento
A pesquisa será custeada pelos próprios pesquisadores.
Referências Bibliográficas Adequadas
Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação
Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto
Após a análise do projeto acima descrito, recomenda-se aprovar. A pesquisa atende as exigências, em seus aspectos éticos e metodológicos, das Diretrizes e Normas, especialmente as Resoluções 196/96, 251/97, 292/99, 346/05, 347/05 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

PARECER DO CÔMITE DE ÉTICA DA SANTA CASA



Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre
 Rua Prof. Azenes Dias, 150 - Telêmaco - (51) 3214-8080 - Fax: (51) 3214-8585
 CEP 91020-000 - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - CNPJ: 92815000/0001-68
 Site: www.santacasa.br - E-mail: marketing@santacasa.tche.br

PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer Complementar nº 114/11

Protocolo nº 3496/11

Título: “*Estudo clínico – epidemiológico do câncer de esôfago no Brasil: análise de fatores prognósticos e sobrevida*”.

Pesquisador Responsável: Adriana Vial Roehle

Instituição onde se realizará – Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

Data de Entrada: 03/03/2011

II – Objetivos – Objetivo Geral: Analisar o perfil epidemiológico do câncer de esôfago num hospital de referência no tratamento da doença em Porto Alegre com base em dados clínicos e patológicos da doença em pacientes operados na ISCMPA a partir dos anos 2000 até os dias de hoje.
Objetivos Específicos:

- Analisar a sobrevida da doença em nosso meio;
- Buscar fatores prognósticos significantes da doença, procurando entender seu comportamento biológico;
- Propor uma conduta terapêutica cirúrgica mais adequada para estes pacientes com base nos resultados obtidos;
- Aplicar o novo estadiamento proposto pela AJCC para nosso meio, comparando com o antigo, observando suas vantagens e desvantagens.

III - Sumário do Projeto

Descrição e caracterização da amostra: Estudo transversal retrospectivo. O projeto consiste em analisar laudos anátomopatológicos de ressecções esofágicas por câncer a partir do ano 2000 até os dias de hoje realizadas na irmandade Santa Casa de Porto Alegre, visando construir um banco de dados com diversas variáveis a serem correlacionadas entre si e com a sobrevida destes pacientes.

Critérios de inclusão: Laudos anátomopatológicos de ressecções esofágicas por câncer a partir do ano 2000 até os dias de hoje realizadas na Irmandade Santa Casa de Porto Alegre.

Critérios de exclusão: Serão excluídos pacientes com dados incompletos e aqueles com uso de terapia neoadjuvante.

Adequação das condições - Hospital escola com infra-estrutura adequada para a realização do estudo descrito

IV - Comentários:

- **Justificativa do uso de placebo** – Não se aplica.

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/ISCMPA Fone/Fax (51) 3214-8571 – e-mail: cep@santacasa.tche.br
 Reconhecido: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP / Ministério da Saúde
 IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)
 Office for Human Research Protections (ORPH) sob número - IRB00002509.
 FWA – Federalwide Assurance sob número - FWA00002949.



Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre

Rua Prof. Annes Dias, 27 - Telefone: (51) 3214 8080 - Fax: (51) 3214.8585
 CEP 90020-960 - Porto Alegre - Rio Grande do Sul - CNPJ: 92815000/0001-68
 Site: www.santacasa.org.br - E-mail: marketing@santacasa.tche.br



- **Análise de riscos e benefícios** – Não oferece risco direto. Os benefícios são a busca por fatores prognósticos sobre o tema.
- **Adequação do termo de consentimento e forma de obtê-lo** – termo de confidencialidade, adequado.
- **Informação adequada quanto ao financiamento** – Adequado.
- **Outros centros no caso de estudos multicêntricos** – Não se aplica.

V - Parecer do Relator — “Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer”.

VI - Data da Reunião: 05/04/2011


VII - Data da Reavaliação: 10/05/2011.

“Projeto e Termo de Confidencialidade, Aprovados”.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 – Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Porto Alegre, 10 de Maio de 2011.


 Prof. Dr. Cláudio Telöken
 Coordenador do CEP/ISCMPA

Comitê de Ética em Pesquisa – CEP/ISCMPA Fone/Fax (51) 3214-8571 – e-mail: cep@santacasa.tche.br
 Reconhecido: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP / Ministério da Saúde
 IRB – Institutional Review Board pelo U.S. Department of Health and Human Services (DHHS)
 Office for Human Research Protections (ORPH) sob número - IRB00002509.
 FWA – Federalwide Assurance sob número - FWA00002949.

Parecer 114/11