

**VALDIR TERCIOTI JUNIOR**

**ESTUDO RETROSPECTIVO DO IMPACTO DA TERAPÊUTICA NEO-  
ADJUVANTE DO CARCINOMA DE ESÔFAGO NA SOBREVIVÊNCIA DOS  
PACIENTES OPERADOS NA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA  
UNICAMP.**

**CAMPINAS**

**2010**

**VALDIR TERCIOTI JUNIOR**

**ESTUDO RETROSPECTIVO DO IMPACTO DA TERAPÊUTICA NEO-  
ADJUVANTE DO CARCINOMA DE ESÔFAGO NA SOBREVIVÊNCIA DOS  
PACIENTES OPERADOS NA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA  
UNICAMP.**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-  
graduação da Faculdade de Ciências Médicas  
da Universidade Estadual de Campinas para  
obtenção do título de Mestre em Cirurgia.*

**ORIENTADOR:** PROF. DR. NELSON ADAMI ANDREOLLO

**CO-ORIENTADOR:** PROF. DR. LUIZ ROBERTO LOPES

**CAMPINAS**

**Unicamp**

**2010**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA**

**BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecária: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

T271e Tercioti Junior, Valdir  
Estudo retrospectivo do impacto da terapêutica neo-adjuvante do carcinoma de esôfago na sobrevida dos pacientes operados na Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp / Valdir Tercioti Junior. Campinas, SP : [s.n.], 2010.

Orientadores: Nelson Adami Andreollo, Luiz Roberto Lopes  
Dissertação ( Mestrado ) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Esofagectomia. 2. Carcinoma de células escamosas. 3. Carcinoma espinocelular. 4. Terapia neoadjuvante. 5. Radioterapia. 6. Quimioterapia. I. Andreollo, Nelson Adami. II. Lopes, Luiz Roberto. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

**Título em inglês : Retrospective study of results of neo-adjuvant therapy of esophageal carcinoma in the survival of the operated patients in the College of Medicine of UNICAMP**

**Keywords:** • Esophagectomy  
• Carcinoma, squamous cell  
• Neoadjuvant therapy  
• Radiotherapy  
• Chemotherapy

**Titulação: Mestre em Cirurgia**  
**Área de concentração: Cirurgia**

**Banca examinadora:**

**Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo**  
**Prof. Dr. Rubens Antonio Aissar Sallum**  
**Prof. Dr. José Barreto Campello Carvalheira**

**Data da defesa: 29-07-2010**

---

## Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Valdir Terciotti Junior

---

---

Orientador: Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo

---

---

### Membros:

---

1. Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo -



2. Prof. Dr. Rubens Antonio Aissar Sallum -



3. Prof. Dr. Jose Barreto Campello Carvalheira -



Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas  
da Universidade Estadual de Campinas.

---

Data: 28/07/2010

---

Aos meus pais, Valdir e Eunice, meus heróis;  
à minha irmã Ana Carolina, minha amiga;  
à minha esposa Ana Cristina, minha companheira;  
à minha filha Júlia, minha felicidade.

## AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. Nelson Adami Andreollo**, professor titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pelo privilégio de ter me guiado na concepção, execução e revisão do presente trabalho.

Ao **Dr. Luiz Roberto Lopes**, professor livre-docente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pela paciência e dedicação na co-orientação deste trabalho.

À **Dra. Luciana Rodrigues de Meirelles**, professora assistente doutora do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pelo auxílio na recuperação de laudos anátomo-patológicos das peças cirúrgicas dos pacientes do presente estudo.

À **Fernanda Ferraz** e demais colaboradores, do Serviço de Arquivo Médico do Hospital de Clínicas da UNICAMP pelo trabalho e paciência na busca e localização dos prontuários, sem os quais este trabalho não seria possível.

À **Andrea Ferreira Semolini**, do setor de Estatística da Câmara de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pela análise estatística deste estudo.

À **Eunice de Godoy Bueno Tercioti**, licenciada em Letras e bacharel em Ciências Jurídicas e Sociais, mãe e incentivadora dos meus estudos, pela cuidadosa revisão gramatical e ortográfica do presente trabalho.

**À Ana Cristina de Castro e Araujo**, analista de sistemas, mestre em informática, esposa, pelo auxílio na formatação do presente trabalho.

**"Nada estimo mais, entre todas as coisas que não estão em meu poder, do que contrair uma aliança de amizade com homens que amem sinceramente a verdade."**

**Baruch de Espinosa**



	<b>PÁG.</b>
<b>1 - INTRODUÇÃO .....</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Epidemiologia .....</b>	<b>3</b>
<b>1.2 Fatores etiológicos e histologia. ....</b>	<b>9</b>
<b>1.3 Diagnóstico e estadiamento.....</b>	<b>12</b>
<b>1.4 Terapêutica. ....</b>	<b>19</b>
<b>1.4.1 Terapêutica paliativa.....</b>	<b>20</b>
<b>1.4.2 Terapêutica curativa. ....</b>	<b>21</b>
<b>1.4.3 Novos avanços na terapêutica.....</b>	<b>28</b>
<b>1.5 Prevenção. ....</b>	<b>29</b>
<b>2 – OBJETIVOS .....</b>	<b>31</b>
<b>3 – MÉTODO .....</b>	<b>33</b>
<b>3.1 Introdução. ....</b>	<b>34</b>
<b>3.2 Critérios de inclusão e exclusão.....</b>	<b>34</b>
<b>3.3 Grupos de pacientes. ....</b>	<b>35</b>
<b>3.4 Estadiamento.....</b>	<b>36</b>
<b>3.5 Tratamento neo-adjuvante. ....</b>	<b>37</b>
<b>3.6 Análise estatística.....</b>	<b>38</b>
<b>3.7 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa. ....</b>	<b>39</b>
<b>4 – RESULTADOS .....</b>	<b>41</b>
<b>5 – DISCUSSÃO .....</b>	<b>62</b>

<b>6 – CONCLUSÃO.....</b>	<b>85</b>
<b>7 – REFERÊNCIAS .....</b>	<b>87</b>
<b>8 – ANEXO.....</b>	<b>105</b>
<b>Anexo 8.1.1 - Protocolo – Neoplasia de esôfago (CEC) c/ Rtx/Qtx neo-adjuvante – Seguimento .....</b>	<b>106</b>
<b>Anexo 8.2.1 – Lista completa de pacientes ordenada pela data da cirurgia. ....</b>	<b>108</b>
<b>Anexo 8.3 - Pacientes excluídos devido ao tipo histológico.....</b>	<b>114</b>
<b>Anexo 8.4 - Pacientes excluídos devido a não ressecção do esôfago.....</b>	<b>115</b>
<b>Anexo 8.5 - Pacientes excluídos devido ao prontuário não localizado ou incompleto. ....</b>	<b>116</b>
<b>Anexo 8.6 - Pacientes excluídos devido a terapêutica adjuvante. ....</b>	<b>117</b>
<b>Anexo 8.7 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida (pacientes incluídos na análise dos resultados).....</b>	<b>118</b>
<b>Anexo 8.8 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor, número de linfonodos e resposta tumoral (pacientes incluídos na análise dos resultados). ....</b>	<b>119</b>
<b>Anexo 8.9 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - sintomas pré-operatórios (pacientes incluídos na análise dos resultados).....</b>	<b>120</b>
<b>Anexo 8.10 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias (pacientes incluídos na análise dos resultados). ....</b>	<b>121</b>
<b>Anexo 8.11 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito (pacientes incluídos na análise dos resultados)..</b>	<b>122</b>

<b>Anexo 8.12 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - recidiva tumoral, local da recidiva, causa do óbito (pacientes incluídos na análise dos resultados). .....</b>	<b>123</b>
<b>Anexo 8.13.1 - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida (pacientes incluídos na análise dos resultados).....</b>	<b>124</b>
<b>Anexo 8.14.1 - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - T, N, grau, localização do tumor, número de linfonodos e resposta tumoral (pacientes incluídos na análise dos resultados). .....</b>	<b>127</b>
<b>Anexo 8.15.1 - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - sintomas pré-operatórios (pacientes incluídos na análise dos resultados).....</b>	<b>130</b>
<b>Anexo 8.16.1 - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - complicações pós-operatórias (pacientes incluídos na análise dos resultados). .....</b>	<b>133</b>
<b>Anexo 8.17.1 - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito (pacientes incluídos na análise dos resultados)..</b>	<b>136</b>
<b>Anexo 8.18.1 - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - recidiva tumoral, local da recidiva e causa do óbito (pacientes incluídos na análise dos resultados). .....</b>	<b>139</b>
<b>Anexo 8.19 - Pacientes com CEC submetidos a Rtx e Qtx neo-adjuvante - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida (pacientes incluídos na análise dos resultados). .....</b>	<b>142</b>
<b>Anexo 8.20 - Pacientes com CEC submetidos a Rtx e Qtx neo-adjuvante - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor, número de linfonodos e resposta tumoral (pacientes incluídos na análise dos resultados). .....</b>	<b>143</b>

<b>Anexo 8.21 - Pacientes com CEC submetidos a Rtx e Qtx neo-adjuvante - sintomas pré-operatórios (pacientes incluídos na análise dos resultados). .....</b>	<b>144</b>
<b>Anexo 8.22 - Pacientes com CEC submetidos a Rtx e Qtx neo-adjuvante - complicações pós-operatórias (pacientes incluídos na análise dos resultados). .....</b>	<b>145</b>
<b>Anexo 8.23 - Pacientes com CEC submetidos a Rtx e Qtx neo-adjuvante - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito (pacientes incluídos na análise dos resultados)..</b>	<b>146</b>
<b>Anexo 8.24 - Pacientes com CEC submetidos a Rtx e Qtx neo-adjuvante - recidiva tumoral, local da recidiva e causa do óbito (pacientes incluídos na análise dos resultados). .....</b>	<b>147</b>
<b>Anexo 8.25.1 - Dados da análise estatística. ....</b>	<b>148</b>
<b>Anexo 8.26.1 - Parecer de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em pesquisa ..</b>	<b>174</b>
<b>Anexo 8.27.1 - Artigo científico em revista nacional - 2009 .....</b>	<b>176</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

---

ADS: arcada dentária superior

ANOVA: análise de variância

CEC: carcinoma espinocelular

cGy: centi-Gray

EUA: Estados Unidos da América

Fisher: teste exato de Fisher

IMC: índice de massa corpórea

INCA: Instituto Nacional do Câncer

NBI: *narrow-band imaging* (endoscopia sob luz de banda estreita)

PET: *positron emission tomography* (tomografia por emissão de pósitrons)

pT: T patológico

pN: N patológico

Qtx: quimioterapia

RNM: ressonância nuclear magnética

Rtx: radioterapia

SNC: sistema nervoso central

TC: tomografia computadorizada

UICC: União Internacional de Combate ao Câncer

USG: ultrassonografia

$\chi^2$ : teste do qui-quadrado

	<b>PÁG.</b>
<b>TABELA 1. INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DE NEOPLASIA DE ESÔFAGO EM DIFERENTES PAÍSES. ....</b>	<b>4</b>
<b>TABELA 2. ESTADIAMENTO TNM. ....</b>	<b>37</b>
<b>TABELA 3. PREVALÊNCIA QUANTO À COR, SEXO E IDADE. ....</b>	<b>42</b>
<b>TABELA 4. PREVALÊNCIA DOS SINTOMAS NOS GRUPOS. ....</b>	<b>42</b>
<b>TABELA 5. PREVALÊNCIA DA LOCALIZAÇÃO TUMORAL NO ESÔFAGO. ....</b>	<b>43</b>
<b>TABELA 6. DISTRIBUIÇÃO DA TÉCNICA DA ESOFAGECTOMIA (VIA DE ACESSO). ....</b>	<b>44</b>
<b>TABELA 7. DISTRIBUIÇÃO DA TÉCNICA DE RECONSTRUÇÃO INTESTINAL. ....</b>	<b>44</b>
<b>TABELA 8. RADIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE NOS GRUPOS. ....</b>	<b>44</b>
<b>TABELA 9. DESCRIÇÃO DA QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE UTILIZADA. ....</b>	<b>45</b>
<b>TABELA 10. DESCRIÇÃO DO T NOS GRUPOS. ....</b>	<b>46</b>
<b>TABELA 11. DESCRIÇÃO DO N NOS GRUPOS. ....</b>	<b>46</b>
<b>TABELA 12. DESCRIÇÃO DO ESTADIO NOS GRUPOS. ....</b>	<b>46</b>
<b>TABELA 13. DESCRIÇÃO DO GRAU DE DIFERENCIAÇÃO NOS GRUPOS. ....</b>	<b>47</b>
<b>TABELA 14. DESCRIÇÃO DA RESSECÇÃO NOS GRUPOS. ....</b>	<b>47</b>
<b>TABELA 15. PREVALÊNCIA DO T, N, ESTADIO, GRAU DE DIFERENCIAÇÃO, MARGENS CIRÚRGICAS E NÚMERO DE LINFONODOS NOS GRUPOS. ....</b>	<b>47</b>

<b>TABELA 16. RESPOSTA TUMORAL NOS TRÊS GRUPOS. ....</b>	<b>48</b>
<b>TABELA 17. PREVALÊNCIA DA MORBIDADE / MORTALIDADE CIRÚRGICA. ....</b>	<b>48</b>
<b>TABELA 18. CAUSAS DE ÓBITOS PERI-OPERATÓRIOS NOS GRUPOS. ....</b>	<b>49</b>
<b>TABELA 19. PREVALÊNCIA DA RECIDIVA TUMORAL.....</b>	<b>50</b>
<b>TABELA 20. LOCAIS DA RECIDIVA TUMORAL.....</b>	<b>50</b>
<b>TABELA 21. TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO (MESES).....</b>	<b>51</b>
<b>TABELA 22. NÚMERO DE ÓBITOS E NÃO-ÓBITOS.....</b>	<b>51</b>
<b>TABELA 23. DISTRIBUIÇÃO DA SOBREVIDA (CIRURGIA <i>VERSUS</i> RTX <i>VERSUS</i> RTX+QTX). 51</b>	
<b>TABELA 24. DISTRIBUIÇÃO DA SOBREVIDA (CIRURGIA EXCLUSIVA <i>VERSUS</i> TERAPÊUTICA NEO-ADJUVANTE). ....</b>	<b>52</b>
<b>TABELA 25. DADOS DOS PACIENTES COM SOBREVIDA &gt; 5 ANOS. ....</b>	<b>53</b>
<b>TABELA 26. ANÁLISE DA SOBREVIDA ENTRE OS GRUPOS.....</b>	<b>54</b>
<b>TABELA 27. TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO (RECIDIVA TUMORAL). ....</b>	<b>56</b>
<b>TABELA 28. TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO (T). ....</b>	<b>57</b>
<b>TABELA 29. TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO (N).....</b>	<b>58</b>
<b>TABELA 30. TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO (GRAU DE DIFERENCIAÇÃO). ....</b>	<b>59</b>
<b>TABELA 31. TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO (ESTADIO).....</b>	<b>60</b>
<b>TABELA 32. TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO (FAIXA ETÁRIA).....</b>	<b>61</b>
<b>TABELA 33. ESTATÍSTICAS DESCRITIVA DAS VARIÁVEIS CONTÍNUAS - ANOVA NOS RANKS. ....</b>	<b>148</b>

<b>TABELA 34. ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DAS VARIÁVEIS CONTÍNUAS - MANN-WHITNEY.</b>	<b>148</b>
<b>TABELA 35. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - COR.</b>	<b>149</b>
<b>TABELA 36. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - SEXO.</b>	<b>149</b>
<b>TABELA 37. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - IDADE.</b>	<b>149</b>
<b>TABELA 38. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - LOCALIZAÇÃO DO TUMOR.</b>	<b>150</b>
<b>TABELA 39. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - T.</b>	<b>150</b>
<b>TABELA 40. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - N.</b>	<b>150</b>
<b>TABELA 41. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - ESTADIO.</b>	<b>151</b>
<b>TABELA 42. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - GRAU DE DIFERENCIAÇÃO.</b>	<b>151</b>
<b>TABELA 43. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - REDUÇÃO TUMORAL.</b>	<b>151</b>



<b>TABELA 44. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - RECIDIVA TUMORAL. ....</b>	<b>152</b>
<b>TABELA 45. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - DISFAGIA. ....</b>	<b>152</b>
<b>TABELA 46. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - DOR RETROESTERNAL. ....</b>	<b>152</b>
<b>TABELA 47. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - PIROSE. ....</b>	<b>153</b>
<b>TABELA 48. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - TABAGISMO. ....</b>	<b>153</b>
<b>TABELA 49. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - ETILISMO. ....</b>	<b>153</b>
<b>TABELA 50. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - COMPLICAÇÃO HEMORRAGIA INTRA-OPERATÓRIA. ....</b>	<b>154</b>
<b>TABELA 51. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - COMPLICAÇÃO FÍSTULA / ESTENOSE DA ANASTOMOSE. ....</b>	<b>154</b>
<b>TABELA 52. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - COMPLICAÇÃO DRENAGEM DE TÓRAX. ....</b>	<b>154</b>
<b>TABELA 53. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - COMPLICAÇÃO BRONCOPNEUMONIA. ....</b>	<b>155</b>

<b>TABELA 54. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - COMPLICAÇÃO ÓBITO PERI-OPERATÓRIO. ....</b>	<b>155</b>
<b>TABELA 55. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - ÓBITOS PERI-OPERATÓRIOS E TARDIOS. ....</b>	<b>155</b>
<b>TABELA 56. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPO VS. VARIÁVEIS CATEGÓRICAS - COMPLICAÇÕES - GERAL. ....</b>	<b>156</b>
<b>TABELA 57. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE COMPLICAÇÕES VS. IDADE. ....</b>	<b>156</b>
<b>TABELA 58. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE COMPLICAÇÕES VS. LOCALIZAÇÃO... 156</b>	
<b>TABELA 59. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE COMPLICAÇÕES (HEMORRAGIA INTRA-OPERATÓRIA) VS. LOCALIZAÇÃO. ....</b>	<b>157</b>
<b>TABELA 60. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE COMPLICAÇÕES (FÍSTULA / ESTENOSE DA ANASTOMOSE) VS. LOCALIZAÇÃO TUMORAL. ....</b>	<b>157</b>
<b>TABELA 61. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE COMPLICAÇÕES (DRENAGEM DE TÓRAX) VS. LOCALIZAÇÃO TUMORAL. ....</b>	<b>157</b>
<b>TABELA 62. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE COMPLICAÇÕES (BRONCOPNEUMONIA) VS. LOCALIZAÇÃO TUMORAL. ....</b>	<b>158</b>
<b>TABELA 63. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE COMPLICAÇÕES (ÓBITO PERI-OPERATÓRIO) VS. LOCALIZAÇÃO TUMORAL. ....</b>	<b>158</b>
<b>TABELA 64. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE COMPLICAÇÕES (ÓBITOS) VS. LOCALIZAÇÃO TUMORAL. ....</b>	<b>158</b>

<b>TABELA 65. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPOS VS. SOBREVIDAS MAIOR E MENOR QUE 5 ANOS. ....</b>	<b>159</b>
<b>TABELA 66. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPOS SEM E COM TERAPÊUTICA NEO-ADJUVANTE VS. SOBREVIDAS MAIOR E MENOR QUE 5 ANOS.....</b>	<b>159</b>
<b>TABELA 67. TABELA DE DUPLA ENTRADA ENTRE GRUPOS VS. RESSECÇÕES TRANSTORÁCICA E TRANSMEDIASTINAL. ....</b>	<b>159</b>
<b>TABELA 68. TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO (MESES). ....</b>	<b>160</b>
<b>TABELA 69. NÚMERO DE ÓBITOS E NÃO-ÓBITOS.....</b>	<b>161</b>
<b>TABELA 70. TESTE ESTATÍSTICO PARA IGUALDADE NA DISTRIBUIÇÃO DA SOBREVIDA PARA CADA GRUPO.....</b>	<b>161</b>
<b>TABELA 71. COMPARAÇÃO NA SOBREVIDA GLOBAL ENTRE GRUPOS.....</b>	<b>161</b>
<b>TABELA 72. TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO. ....</b>	<b>162</b>
<b>TABELA 73. NÚMERO DE ÓBITOS E NÃO-ÓBITOS.....</b>	<b>163</b>
<b>TABELA 74. TESTE ESTATÍSTICO PARA IGUALDADE NA DISTRIBUIÇÃO DA SOBREVIDA PARA CADA REDUÇÃO TUMORAL.....</b>	<b>163</b>
<b>TABELA 75. TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO. ....</b>	<b>164</b>
<b>TABELA 76. NÚMERO DE ÓBITOS E NÃO-ÓBITOS.....</b>	<b>165</b>
<b>TABELA 77. TESTE ESTATÍSTICO PARA IGUALDADE NA DISTRIBUIÇÃO DA SOBREVIDA PARA CADA T.....</b>	<b>165</b>
<b>TABELA 78. TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO. ....</b>	<b>166</b>

<b>TABELA 79. NÚMERO DE ÓBITOS E NÃO-ÓBITOS.....</b>	<b>167</b>
<b>TABELA 80. TESTE ESTATÍSTICO PARA IGUALDADE NA DISTRIBUIÇÃO DA SOBREVIDA PARA CADA N. ....</b>	<b>167</b>
<b>TABELA 81. TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO. ....</b>	<b>168</b>
<b>TABELA 82. NÚMERO DE ÓBITOS E NÃO-ÓBITOS.....</b>	<b>169</b>
<b>TABELA 83. TESTE ESTATÍSTICO PARA IGUALDADE NA DISTRIBUIÇÃO DA SOBREVIDA PARA CADA GRAU DE DIFERENCIAÇÃO. ....</b>	<b>169</b>
<b>TABELA 84. TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO. ....</b>	<b>170</b>
<b>TABELA 85. NÚMERO DE ÓBITOS E NÃO-ÓBITOS.....</b>	<b>171</b>
<b>TABELA 86. TESTE ESTATÍSTICO PARA IGUALDADE NA DISTRIBUIÇÃO DA SOBREVIDA PARA CADA ESTADIO. ....</b>	<b>171</b>
<b>TABELA 87. TEMPO MÉDIO DE SEGUIMENTO. ....</b>	<b>172</b>
<b>TABELA 88. NÚMERO DE ÓBITOS E NÃO-ÓBITOS.....</b>	<b>173</b>
<b>TABELA 89. TESTE ESTATÍSTICO PARA IGUALDADE NA DISTRIBUIÇÃO DA SOBREVIDA PARA CADA FAIXA DE IDADE. ....</b>	<b>173</b>

	<b>PÁG.</b>
<b>FIGURA 1. TAXA DE INCIDÊNCIA BRUTA DO CÂNCER DE ESÔFAGO NO MUNDO EM HOMENS .</b>	
.....	<b>5</b>
<b>FIGURA 2. TAXA DE INCIDÊNCIA BRUTA DE CÂNCER DE ESÔFAGO NO MUNDO EM MULHERES .</b>	
.....	<b>6</b>
<b>FIGURA 3. REPRESENTAÇÃO ESPACIAL DAS TAXAS BRUTAS DE INCIDÊNCIA POR 100 MIL HOMENS, ESTIMADAS PARA O ANO DE 2010, SEGUNDO A UNIDADE DA FEDERAÇÃO (NEOPLASIA MALIGNA DE ESÔFAGO) .</b>	
.....	<b>7</b>
<b>FIGURA 4. REPRESENTAÇÃO ESPACIAL DAS TAXAS BRUTAS DE INCIDÊNCIA POR 100 MIL MULHERES, ESTIMADAS PARA O ANO DE 2010, SEGUNDO A UNIDADE DA FEDERAÇÃO (NEOPLASIA MALIGNA DE ESÔFAGO). </b>	
.....	<b>8</b>
<b>FIGURA 5. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DE POSSÍVEIS ACHADOS DE CÂNCER DE ESÔFAGO NO ESOFAGOGRAMA, COM DESTAQUE AOS DESVIOS DO EIXO DO ÓRGÃO. .</b>	
.....	<b>13</b>
<b>FIGURAS 6 E 7. EXEMPLO DE LESÃO ESOFÁGICA POLIPÓIDE TIPO 0-I: À ESQUERDA, SEM USO DE CORANTE; À DIREITA, A MESMA LESÃO, CORADA COM SOLUÇÃO DE LUGOL. </b>	
.....	<b>15</b>
<b>FIGURAS 8 E 9. EXEMPLO DE LESÃO ELEVADA TIPO 0-IIa: À ESQUERDA, SEM USO DE CORANTE; À DIREITA, A MESMA LESÃO ANTERIOR, CORADA COM LUGOL. </b>	
.....	<b>15</b>
<b>FIGURAS 10 E 11. EXEMPLO DE LESÃO TOTALMENTE PLANA TIPO 0-IIb: À ESQUERDA SEM USO DE CORANTE; À DIREITA, A MESMA LESÃO ANTERIOR, CORADA COM LUGOL .</b>	
.....	<b>16</b>

<b>FIGURAS 12 E 13. EXEMPLO DE LESÃO DEPRIMIDA, NÃO ULCERADA, TIPO 0-IIc: À ESQUERDA, SEM USO DE CORANTE; À DIREITA, A MESMA LESÃO ANTERIOR, CORADA COM LUGOL .....</b>	<b>16</b>
<b>FIGURAS 14 E 15. EXEMPLO DE LESÃO ULCERADA, TIPO 0-III: À ESQUERDA, SEM USO DE CORANTE; À DIREITA, A MESMA LESÃO ANTERIOR, CORADA COM LUGOL .....</b>	<b>16</b>
<b>FIGURA 16. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA PARA OS GRUPOS CIRURGIA, RTX, E RTX-QTX. ....</b>	<b>54</b>
<b>FIGURA 17. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA PARA OS GRUPOS DE REDUÇÃO TUMORAL.....</b>	<b>55</b>
<b>FIGURA 18. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA PARA OS GRUPOS DE T. ....</b>	<b>56</b>
<b>FIGURA 19. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA PARA OS GRUPOS DE N (0, 1). ....</b>	<b>57</b>
<b>FIGURA 20. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA PARA OS GRUPOS DE GRAU.....</b>	<b>58</b>
<b>FIGURA 21. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA PARA OS GRUPOS DE ESTADIO. ....</b>	<b>59</b>
<b>FIGURA 22. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA PARA OS GRUPOS DE IDADE.....</b>	<b>60</b>
<b>FIGURA 23. SOBREVIVÊNCIA GLOBAL ENTRE PACIENTES COM CÂNCER DE ESÔFAGO TRATADOS COM CIRURGIA ISOLADA OU COM QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE SEGUIDA POR CIRURGIA (TERAPIA COMBINADA). ....</b>	<b>67</b>
<b>FIGURA 24. SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE DOENÇA ENTRE PACIENTES COM CÂNCER DE ESÔFAGO TRATADOS COM CIRURGIA ISOLADA OU COM QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE SEGUIDA POR CIRURGIA (TERAPIA COMBINADA) .....</b>	<b>68</b>
<b>FIGURA 25. SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES SUBMETIDOS A QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE E CIRURGIA E DOS PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGIA ISOLADAMENTE ....</b>	<b>77</b>

<b>FIGURA 26. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL PARA OS GRUPOS CIRURGIA, RTX, RTX+QTX.</b>	
.....	<b>160</b>
<b>FIGURA 27. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA PARA OS GRUPOS DE REDUÇÃO TUMORAL.....</b>	<b>162</b>
<b>FIGURA 28. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA PARA OS GRUPOS DE T. ....</b>	<b>164</b>
<b>FIGURA 29. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA PARA OS GRUPOS DE N (0, 1). ....</b>	<b>166</b>
<b>FIGURA 30. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA PARA OS GRUPOS DE GRAU .....</b>	<b>168</b>
<b>FIGURA 31. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA PARA OS GRUPOS DE ESTADIO .....</b>	<b>170</b>
<b>FIGURA 32. CURVA DE SOBREVIVÊNCIA PARA OS GRUPOS DE IDADE.....</b>	<b>172</b>

A neoplasia de esôfago é a oitava neoplasia mais incidente no Brasil, mantendo alta letalidade a despeito da melhora do tratamento cirúrgico nas últimas décadas. Os tratamentos utilizados dividem-se em: I) paliativos (sondas para nutrição enteral, próteses endoscópicas, gastrostomia, jejunostomia, derivação esôfago-gástrica, quimioterapia, radioterapia) e; II) curativos (esofagectomias isoladas, terapias neo-adjuvantes e terapias adjuvantes). Sendo assim, estratégias de tratamento neo-adjuvante tornam-se objeto de estudo.

O objetivo do trabalho é avaliar em estudo retrospectivo não-randomizado a morbidade, a mortalidade e a sobrevida dos pacientes operados na Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP no período de 1979 a 2006, divididos em três grupos: I) esofagectomia; II) radioterapia neo-adjuvante seguido de esofagectomia; e III) radioterapia-quimioterapia neo-adjuvante seguido de esofagectomia.

Na análise dos resultados, os grupos não diferem significativamente quanto ao sexo, cor, idade, alguns sintomas pré-operatórios (pirose, tabagismo), complicações pós-operatórias, mortalidade, N patológico, grau de diferenciação histológica e estadiamento; os grupos diferem significativamente em relação a outros sintomas (disfagia, dor retroesternal, eritismo), localização tumoral, T patológico e resposta tumoral.

As conclusões mostram diferenças de sobrevida entre os grupos após a exclusão dos óbitos peri-operatórios, com benefício estatisticamente significativo para a terapêutica neo-adjuvante.



Neoplasm of esophagus cancer is the eighth highest incidence in Brazil, maintaining a high mortality rate despite the improvement of surgical treatment in recent decades. Treatments are divided into: I) palliative (nasogastric tube for enteral nutrition, prosthetics, endoscopic gastrostomy, jejunostomy, esophageal-gastric bypass, chemotherapy, radiotherapy) and; II) radical (esophagectomy isolated, neoadjuvant therapy and adjuvant therapy) . Thus, neoadjuvant treatment strategies become the object of study.

The objective is to evaluate with a non-randomized retrospective study morbidity, mortality and survival of patients operated in the Faculty of Medical Sciences of Campinas in the period 1979-2006, divided into three groups: I) esophagectomy; II) neoadjuvant radiotherapy followed by esophagectomy, and III) neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy followed by esophagectomy.

Results show that groups did not differ significantly regarding gender, race, age, some preoperative symptoms (heartburn, smoking), postoperative complications, mortality, N pathological, histological grade and stage; groups differ significantly for other symptoms (dysphagia, retrosternal pain, alcoholism), tumor location, T and pathological tumor response.

Findings show differences in survival between groups after the exclusion of perioperative deaths, with statistically significant benefit for neoadjuvant therapy.

---

## ***ABSTRACT***

## **1 - INTRODUÇÃO**

## 1.1 Epidemiologia

O câncer é um grave problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo responsável por mais de sete milhões e seiscentos mil óbitos no ano de 2007, o que representa a terceira principal causa de óbito no mundo. Além disso, as maiores taxas de incidência de câncer são encontradas em países em desenvolvimento (1).

Nos E.U.A., o câncer foi a segunda causa de óbitos, ficando atrás apenas das doenças cardiológicas. Em 2010, haverá 569.490 óbitos causados por câncer naquele país (2).

As estimativas norte-americanas para o número de casos novos de câncer de esôfago para 2010 foram de 16.640 novos casos no total, sendo 13.130 novos casos em homens e 3.510 novos casos em mulheres. A mortalidade estimada para 2010 de câncer de esôfago nos E.U.A. foram de 14.500 óbitos no total, sendo 11.650 em homens e 2.850 em mulheres (2).

No mundo, o câncer de esôfago é o oitavo tumor mais freqüente, responsável por 481.000 novos casos em 2008 (3,8% do total de casos de câncer) e o sexto tumor mais freqüente como causa de morte com 406.000 óbitos (5,4% do total). A variação geográfica na incidência é muito marcante, com uma variação de até vinte vezes nas áreas de alto risco da China e áreas de baixo risco na África ocidental. Outras áreas de alto risco relativo são a África oriental, a porção centro-sul da Ásia e no Japão (apenas nos homens) (3).

A tabela a seguir mostra a incidência bruta e a prevalência de neoplasia de esôfago em alguns países no período 1993 a 1997 (4):

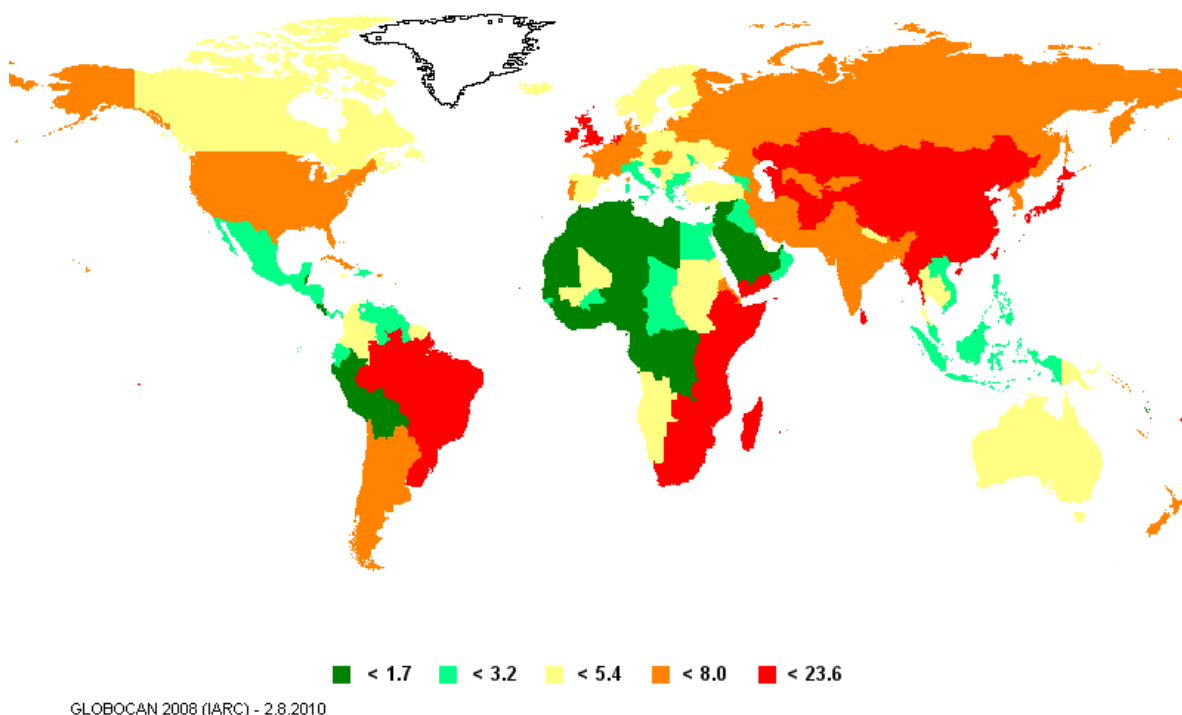
País	Incidência (em 100.000)		Prevalência	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Escócia	18,0	12,9	2.235	1.708
Inglaterra	13,9	8,7	16.669	11.059
Irlanda	12,7	7,6	512	323
China (Linxian)	133,9	105,0	2.047	1.536
China (Qidong)	13,7	5,6	397	164

**Tabela 1.** Incidência e prevalência de neoplasia de esôfago em diferentes países (4).

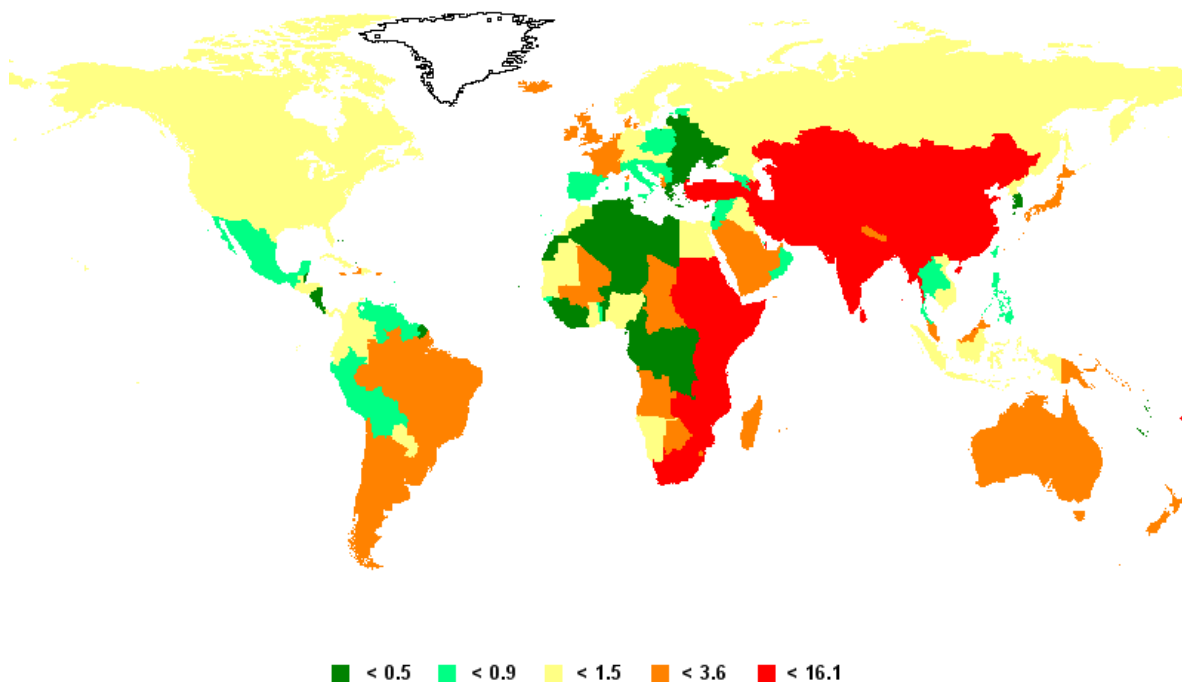
A variabilidade geográfica é mais evidente ainda quando unidades menores são estudadas, por exemplo, entre países ou mesmo dentro dos países (exemplos, China, África do Sul ou França). Parece que carcinógenos ambientais também mostram importantes diferenças geográficas. O tabagismo e o etilismo são os agentes principais na Europa e na América do Norte, onde mais de 90% dos casos podem ser atribuídos a estes fatores. O tabaco mastigável é um importante fator na Índia subcontinental. O consumo de bebidas quentes, como o mate, aumentam o risco, sendo responsável pelas altas taxas no Uruguai, sul do Brasil e nordeste da Argentina. As deficiências nutricionais (especificamente de micronutrientes) têm importância no alto risco na Ásia central, China e sudeste da África. Nestes locais outros fatores como os vegetais em conserva, alimentos ricos em nitrosaminas e as micotoxinas podem também estar envolvidos, como também o consumo de resíduos de ópio (no Irã) ou resíduos em cachimbos (a região de Transkei no sul da África). Por outro lado, há uma predisposição genética capaz de explicar as altas taxas de câncer de esôfago no Japão e nos descendentes de japoneses nos E.U.A. Os polimorfismos de dois genes controladores de enzimas que

metabolizam o álcool, a álcool 2-desidrogenase e a aldeído 2-desidrogenase, são notavelmente freqüentes nas populações no leste e sudeste da Ásia (5).

A China, com cerca de 250.000 casos diagnosticados anualmente, encontra-se no “cinturão do câncer de esôfago” e contribui com cerca de metade dos casos no mundo. A prevalência de câncer de esôfago apresenta grande variação dentro da China, mas há duas áreas endêmicas maiores: a área sudeste da Montanha Taihang (Linxian, Província de Henan) e a área nordeste de Jiangsu. No nordeste de Jiangsu, a incidência de câncer de esôfago está acima de 80 para 100.000 habitantes o que constitui uma média seis vezes maior do que a média nacional (13 para 100.000 habitantes). Além disso, o CEC representa mais de 99% dos casos de câncer de esôfago na China (6) (7) (8).



**Figura 1.** Taxa de incidência bruta do câncer de esôfago no mundo em homens (3).



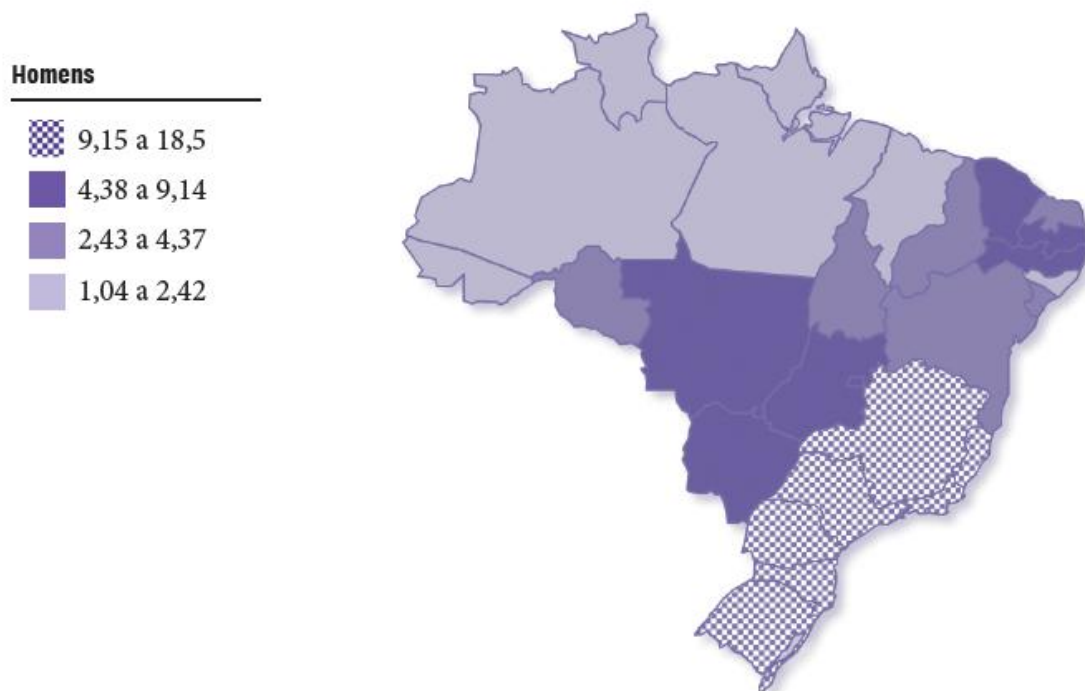
GLOBOCAN 2008 (IARC) - 2.8.2010

**Figura 2.** Taxa de incidência bruta de câncer de esôfago no mundo em mulheres (3).

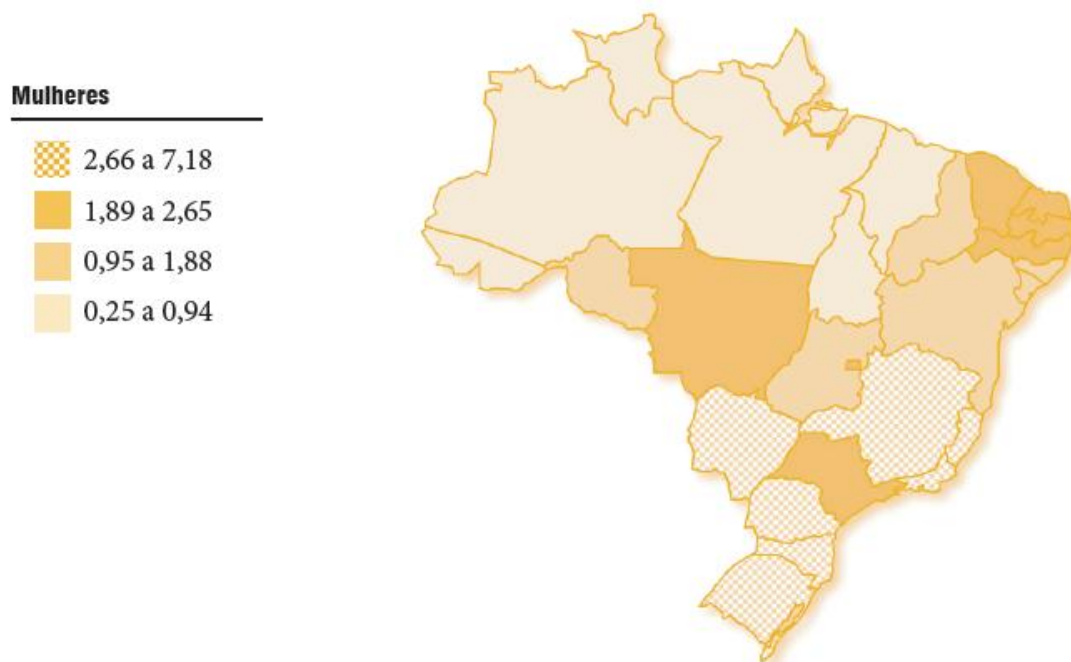
No Brasil, desde o ano de 2000, as neoplasias correspondem a segunda causa de morte, atrás apenas das doenças do aparelho circulatório e superando o total de óbitos por causas externas. Entre 1993 e 1999 houve uma variação percentual anual na mortalidade por câncer no Brasil de 2,68% entre as mulheres e de 2,79% entre os homens. Estes valores são superiores aos observados nos períodos 1979-1985 e 1986-1992 (9). Quanto à incidência, o INCA estimou que, no ano de 2010 ocorreriam 236.240 novos casos de câncer no sexo masculino e 253.030 no sexo feminino (10).

Em relação ao câncer de esôfago no Brasil, as estimativas do INCA para 2010 seriam de 7.890 novos casos em homens e 2.740 novos casos em mulheres, um total de 10.630 novos casos, sendo o oitavo tipo de câncer mais

incidente na população brasileira (10). Além disso, destaca-se a maior incidência deste tipo de neoplasia nas regiões sul e sudeste do Brasil, sendo os Estados de São Paulo e Rio Grande do Sul os com maior incidência, respectivamente, dentro da federação (10).



**Figura 3.** Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2010, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna de esôfago) (10).



**Figura 4.** Representação espacial das taxas brutas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2010, segundo a Unidade da Federação (neoplasia maligna de esôfago) (10).

No Rio Grande do Sul, a incidência de câncer de esôfago está em torno de 14,3/100.000 entre os homens e 4,2/100.00 entre as mulheres, mas estas cifras são mais elevadas em certas regiões, como a micro região Colonial Encosta da Serra Geral, onde se localiza a cidade de Taquara (11).

O uso de mate, ou chimarrão, como também é conhecida esta bebida, uma infusão quente, feita com folhas secas e picadas de *Ilex paraguayensis*, tem sido apontada como possível causa de câncer esofágico na América do Sul, onde elevadas taxas de incidência são observadas numa área que inclui o sul do Brasil, Uruguai e nordeste da Argentina. A população mais antiga dessa região, a indígena, transmitiu o hábito de beber mate aos colonizadores da região por volta do século XVI, que o modificaram, passando a utilizar água quente, costume que, por sua vez, foi transmitido



aos seus descendentes e aos imigrantes que hoje ocupam a região. Bebe-se o mate por um tubo metálico (bomba) que traz o líquido quente diretamente à parte posterior da língua e orofaringe, de onde é prontamente deglutido. Este hábito é comum em áreas com maior incidência de câncer esofágico e, por outro lado, não é comum nas áreas com menor incidência (11).

## 1.2 Fatores etiológicos e histologia.

Os cânceres de esôfago podem ser classificados, segundo a histologia, em carcinoma epidermóide ou escamoso (CEC) e adenocarcinoma. O primeiro é derivado do epitélio estratificado não-queratinizado, característico da mucosa normal do esôfago. Trata-se do tipo histológico mais comum, ocorre mais frequentemente em homens a partir dos 50 anos e acomete principalmente os terços médio e inferior (mais de 80% dos casos) do esôfago. Este tipo de tumor tem uma íntima correlação entre tabagismo e alcoolismo nos pacientes portadores dessa neoplasia (12).

Novos dados dão apoio para um papel dos compostos N-nitrosos na carcinogênese do adenocarcinoma do esôfago distal e do cárdia. Os elementos-chaves neste conceito são que o nitrito da saliva, produzido pelo nitrato da dieta, é uma fonte importante de nitrito que dá entrada no estômago e, outras espécies de compostos nitrosos que podem ser gerados sob as condições ácidas presentes na luz gástrica. O nitrito proveniente da saliva pode ser rapidamente convertido em espécies nitrosas tais como  $N_2O_3$ ,  $NO^+$  e  $NOSCN$ . Estes compostos são capazes de induzir mutações oncogênicas ao reagir com aminas secundárias e amidos. Os compostos N-nitrosos podem

também gerar óxido nítrico num pH neutro. A mucosa gástrica secreta ativamente ácido ascórbico que neutraliza os compostos nitrosos convertendo-os em óxido nítrico. Portanto, o maior determinante na N-nitrosação na luz ácida do estômago é a relativa disponibilidade de nitrito e ácido ascórbico (13).

O tabagismo responde por um terço de todos os óbitos de câncer no mundo, sendo a sua dependência mediada pela nicotina (14). A fumaça do cigarro contém vários carcinógenos conhecidos tais como o benzo(a)pireno e o 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (15).

Já o consumo de álcool aumenta a exposição a altos níveis de acetaldeído, principal metabólito do álcool, que aumenta o risco de câncer (16).

Outros fatores do CEC são alimentos e bebidas quentes, vegetais em conservas (compostos nitrosos), agentes infecciosos (vírus papiloma humano), fatores sócio-econômicos (má-nutrição), espru celíaco, síndrome de Plummer-Vinson, deficiências de micronutrientes (riboflavina, vitaminas A, C e E, zinco e molibdênio), a tilose palmar (uma síndrome autossômica dominante rara), radioterapia prévia, neoplasias de cabeça/pescoço tratadas previamente, acalasia idiopática, megaesôfago chagásico e estenose cáustica prévia (17) (13).

Os tumores malignos da região de cabeça e pescoço são neoplasias que apresentam alta incidência na população brasileira, principalmente os localizados em cavidade oral. Os fatores etiológicos desses tumores estão, na maioria dos casos, ligados aos hábitos de etilismo e tabagismo e seus portadores são tidos como grupos de risco para desenvolver uma segunda neoplasia tanto sincrônica, como metacrônica ao

tumor primário. Entre as regiões alvos de um segundo tumor primário, as mais frequentes são as localizadas no trato aerodigestivo alto, como o esôfago (18) (19).

Diante de doente portador de tumor primário em região de cabeça e pescoço, é de extrema importância o diagnóstico precoce de provável tumor primário, visando-se melhorar o prognóstico e, portanto, o aumento da sua sobrevivência (19).

Os cânceres de esôfago podem também ser classificados segundo a localização anatômica em:

a) esôfago cervical: se inicia na borda inferior da cartilagem cricóide e termina no estreito superior do tórax (incisura jugular), a aproximadamente 18 cm da arcada dentária superior (ADS);

b) esôfago torácico:

b.1) terço superior do esôfago que se estende desde o estreito superior do tórax até o nível da bifurcação traqueal, a aproximadamente 24 cm da ADS;

b.2) terço médio do esôfago é a metade proximal do esôfago entre a bifurcação traqueal e a junção esôfago-gástrica; o nível inferior está a aproximadamente 32 cm da ADS;

b.3) terço inferior do esôfago, com aproximadamente 8 cm de comprimento (inclui o esôfago abdominal), é a metade distal do esôfago entre a bifurcação traqueal e a junção esôfago-gástrica; o nível inferior está a aproximadamente 40 cm da ADS.

Nos terços superior e médio a ocorrência é exclusiva do CEC. Já no terço distal, há a possibilidade de ocorrência tanto de CEC quanto de adenocarcinoma.

O adenocarcinoma no terço distal do esôfago é decorrente da metaplasia intestinal do epitélio (esôfago de Barrett) e, portanto, secundária ao refluxo gastro-esofágico crônico (20). Existe uma forte relação entre sua incidência e indivíduos obesos ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ). Esta neoplasia desenvolve-se no epitélio colunar displásico, principalmente na junção esôfago-gástrica/cárdia. Variantes raras dos adenocarcinomas incluem o carcinoma muco-epidermóide e o carcinoma adenóide-cístico (17).

Há evidências que uma dieta rica em frutas e vegetais poderia prevenir o desenvolvimento do câncer de esôfago de qualquer tipo histológico e que o consumo de fibras dietéticas poderia estar negativamente associada com o risco de adenocarcinomas esofágico e gástrico (21). Pode haver também um efeito protetor da infecção pelo *Helicobacter pylori* contra o adenocarcinoma, mas não contra o CEC (13).

### 1.3 Diagnóstico e estadiamento.

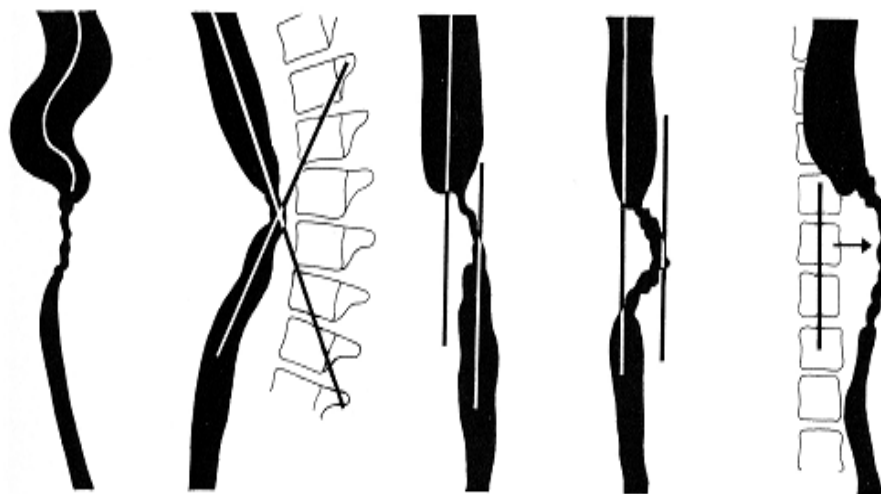
O CEC tem início insidioso, causa disfagia e obstrução esofágica progressiva. Os pacientes se adaptam, em nível subconsciente, à alimentação e à dificuldade de deglutição, alterando progressivamente sua dieta de alimentos sólidos para pastosos e líquidos. Outros sintomas devem ter a atenção dos médicos como uma leve

odinofagia, desconforto retroesternal, sensação de corpo estranho no esôfago proximal, dor epigástrica, anorexia, náuseas, anemia e emagrecimento sem causa aparente (17).

Devido a alta incidência de CEC em regiões da China, há a utilização de triagem populacional em pacientes adultos assintomáticos com balões esofágicos, seguidos por estudo citológico a fim de direcionar o uso da endoscopia digestiva alta no diagnóstico de CEC do esôfago (7).

O esofagograma contrastado está disponível na maioria dos serviços médicos e é utilizado para estudar a extensão do tumor, a presença de fístula traqueoesofágica e o desvio do eixo do esôfago, porém a sua limitação está na impossibilidade de se obter o diagnóstico histológico da lesão (22) (23).

O desenho a seguir realça alguns possíveis achados no esofagograma do câncer de esôfago (24).



**Figura 5.** Representação esquemática de possíveis achados de câncer de esôfago no esofagograma, com destaque aos desvios do eixo do órgão. (24).

A esofagoscopia, complementada pela biópsia e citologia, constitui o mais eficiente método para diagnóstico do câncer de esôfago, sendo o primeiro exame a ser indicado diante de um paciente com disfagia.

À visão endoscópica, a neoplasia avançada pode apresentar-se de aspecto vegetante, ulcerado ou infiltrante. Ocupando parcial ou totalmente a circunferência do órgão, pode se estender por poucos centímetros ou envolvê-lo em sua totalidade. A consistência pode variar de tecido mole a endurecido. A superfície sempre é irregular, exceto nas áreas de infiltração submucosa. O tecido é friável e pode estar associado à fístula respiratória, quando a lesão tumoral se situa em segmento torácico médio. Áreas de hemorragia são identificadas e, na maioria das vezes, a transposição do tumor somente é possível após a dilatação da estenose maligna. Na borda cranial da lesão, costuma-se observar mucosa de aspecto normal, elevada e infiltrada pelos planos mais profundos, levando ao sinal do “menisco”. A biópsia desta área costuma apresentar baixo rendimento diagnóstico, em vista da infiltração submucosa (25).

Os tumores superficiais são identificados como pequenas lesões planas, erosivas ou elevadas. Qualquer irregularidade da mucosa no tocante à coloração, brilho ou relevo deve ser considerada suspeita.

As lesões superficiais são classificadas atualmente conforme a classificação de Paris (26):

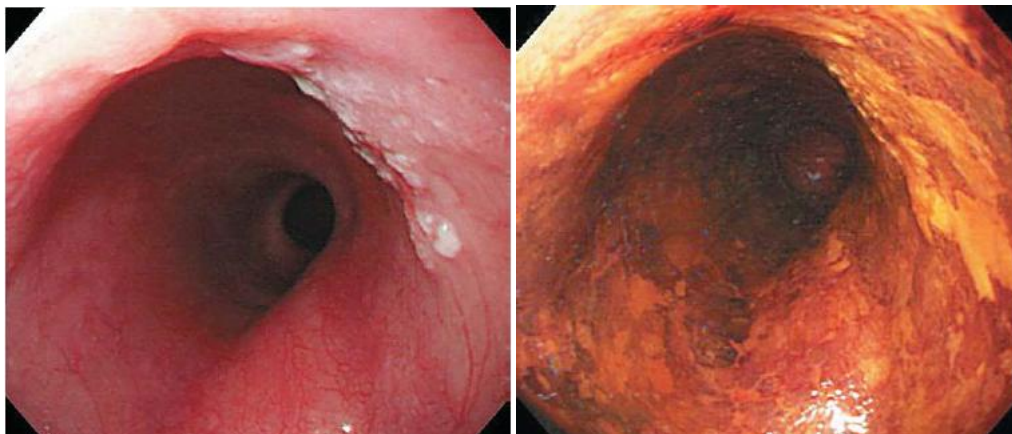
- a) lesão 0-I, polipóide que pode ser subdividida em pedunculada (0-Ip) e séssil (0-Is);
- b) lesão 0-II, plana que pode ser subdividida em elevada (0-IIa), completamente plana (0-IIb) e deprimida sem úlcera (0-IIc);

c) lesão 0-III, ulcerada.

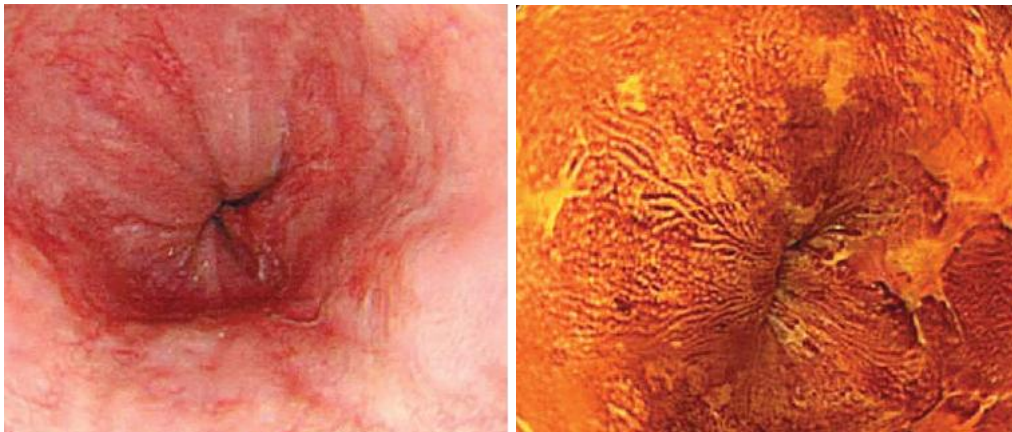
Um recurso adicional no diagnóstico precoce para a identificação do tecido neoplásico em meio do epitélio normal consiste no uso de corantes, especialmente a solução de lugol a 2%, que tem a propriedade de corar em marrom as células normais, por seu conteúdo de glicogênio, enquanto as células neoplásicas permanecem claras, orientando com maior precisão o local da biópsia (19) (17).



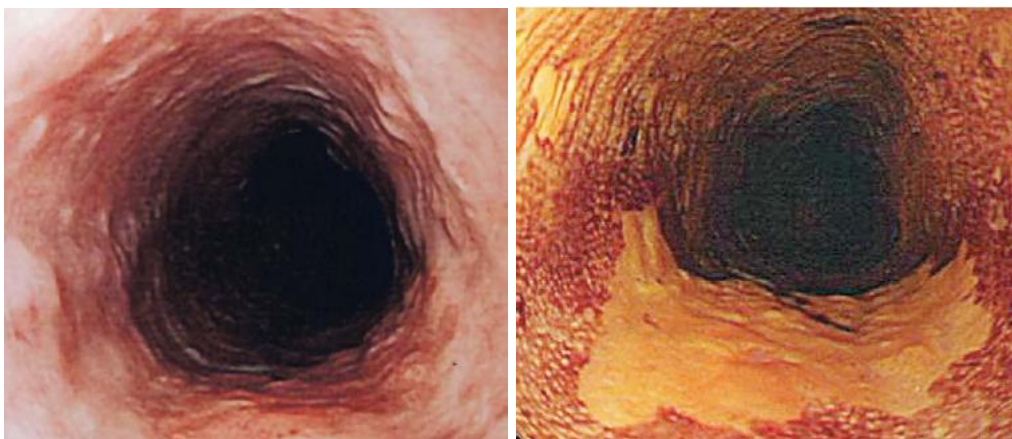
**Figuras 6 e 7.** Exemplo de lesão esofágica polipóide tipo 0-I: à esquerda, sem uso de corante; à direita, a mesma lesão, corada com solução de lugol (26).



**Figuras 8 e 9.** Exemplo de lesão elevada tipo 0-IIa: à esquerda, sem uso de corante; à direita, a mesma lesão anterior, corada com lugol (26).



**Figuras 10 e 11.** Exemplo de lesão totalmente plana tipo 0-IIb: à esquerda sem uso de corante; à direita, a mesma lesão anterior, corada com lugol (26).



**Figuras 12 e 13.** Exemplo de lesão deprimida, não ulcerada, tipo 0-IIc: à esquerda, sem uso de corante; à direita, a mesma lesão anterior, corada com lugol (26).



**Figuras 14 e 15.** Exemplo de lesão ulcerada, tipo 0-III: à esquerda, sem uso de corante; à direita, a mesma lesão anterior, corada com lugol (26).



A endoscopia sob luz de banda estreita (NBI – *narrow-band imaging*) é um método novo de avaliar a mucosa que utiliza filtros ópticos que eliminam a cor vermelha, obtendo-se assim luz azul-esverdeada com espectro luminoso entre 415 a 540 MHz (banda estreita), tendo como resultado melhor contraste do relevo e incremento na visibilização da rede microvascular da mucosa e submucosa, podendo se tornar um método útil na detecção de lesões precoces (27) (28).

Após o diagnóstico endoscópico, a avaliação mínima consiste em exame físico completo, condições nutricionais, exames laboratoriais, TC de tórax e TC ou USG de abdome e pelve.

A acurácia da TC na determinação da profundidade do tumor na parede do esôfago está entre 80 a 85%. A TC é mais precisa na doença avançada para a detecção de envolvimento vascular e tráqueo-brônquico. O critério mais confiável de envolvimento linfonodal continua sendo o tamanho do linfonodo maior que 10 mm. Praticamente todas as metástases hepáticas maiores que 10 mm de diâmetro podem agora ser detectadas pela TC (13).

A RNM tem eficiência comparável à TC, porém superestima o comprometimento linfonodal, além da menor disponibilidade na maioria dos hospitais brasileiros e do seu custo maior. A inerente natureza multiplanar da RNM não é mais uma vantagem sobre a TC. Os aparelhos modernos de TC *multislice* podem adquirir um volume de dados abrangendo o esôfago e o estômago com uma resolução de 1 mm (13).

Atualmente, a USG endoscópica tornou-se um padrão para a avaliação pré-operatória da invasão tumoral da parede do órgão (T), de estrutura adjacentes e do acometimento linfonodal (N) sendo possível a realização de biópsias com

agulha fina nos tumores não obstrutivos do esôfago (29). A acurácia da ecoendoscopia com punção ecoguiada para estadiamento do câncer esofágico é superior a 85% e 75% para o estadiamento da profundidade de invasão na parede (T) e da situação dos linfonodos (N), respectivamente (30).

A despeito da introdução do método em nosso meio há mais de dez anos e do inequívoco impacto das informações colhidas através dele no manejo dos pacientes, a ecoendoscopia continua restrita a poucos e grandes centros no Brasil. A relativa fragilidade dos equipamentos, seu alto custo, a longa curva de aprendizado, a escassez de centros de treinamento em nosso país explicam, em parte, este fato (30).

A broncoscopia é útil na avaliação de abaulamentos da traquéia e brônquios, na ulceração do tumor para a árvore respiratória e na presença de fístula traqueoesofágica. A presença de uma dessas situações geralmente contra-indica a cirurgia. Além disso, a broncoscopia pode diagnosticar um segundo primário de pulmão (23).

O PET no estadiamento do T clínico do câncer de esôfago é limitado pela resolução espacial e a determinação dos limites, exceto nos casos com invasão grosseira do mediastino. O PET tem um papel limitado na avaliação do N clínico quando comparado com o N patológico, com uma sensibilidade variando entre 22% a 57%. Em relação à doença metastática, o PET foi superior que a TC tanto na detecção de linfonodos acometidos à distância (doença M1a) como na detecção de outros órgãos (doença M1b) (31).

O PET-TC pode ser útil no estadiamento, principalmente quanto à presença de metástases a distância (fígado, pulmão, ossos, SNC

etc), e tem a vantagem de rastrear todo o corpo. Devido a sua acurácia em identificar doença metastática, o PET-TC é principalmente usado no estadiamento do câncer de esôfago e planejamento do tratamento nos pacientes candidatos a ressecção cirúrgica, podendo contra-indicar a cirurgia em até 30% dos casos (32). É um exame limitado pela baixa disponibilidade em nosso meio e pelo seu alto custo. Além disso, a sua especificidade é limitada devido a inflamação, doenças benignas e outras situações (por exemplo, após dilatação) (31) (32).

A colonoscopia no pré-operatório está indicada nos casos em que se prevê a utilização do cólon para a reconstrução do trânsito alimentar, com a finalidade de detecção de lesões colônicas, tais como pólipos, divertículos etc.

Finalmente, deve-se dar atenção às condições clínicas do paciente no período pré-operatório por meio de avaliações da capacidade funcional do paciente, da função pulmonar (espirometria), da função cardiológica, do estado nutricional, da função hepática e da função renal a fim de diminuir a morbidade/letalidade do procedimento cirúrgico de grande porte que consiste uma esofagectomia (33) (23) (34).

#### 1.4 Terapêutica.

A terapêutica do carcinoma de esôfago deve ser dividida inicialmente em: a) a terapêutica paliativa em que se incluem a Qtx e/ou Rtx exclusivas e o uso de próteses endoscópicas; e b) terapêutica radical com intenção curativa, onde se incluem a ressecção cirúrgica, a Qtx e/ou Rtx neo-adjuvante e a Qtx e/ou Rtx adjuvantes.

#### 1.4.1 Terapêutica paliativa.

Aproximadamente dois terços dos pacientes com câncer de esôfago são irresssecáveis no momento do diagnóstico devido a procura tardia do doente aos serviços de saúde, e, conseqüentemente, a extensão loco-regional da doença ou a presença de metástases a distância (29); além disso, os pacientes podem ser considerados inoperáveis e irresssecáveis da sua doença devido a co-morbididades clínicas tais como doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças cardíaco-circulatórias, cirrose hepática avançada entre outras.

Nestas situações, várias alternativas são utilizadas a fim de prover o paciente de suporte nutricional ou manter pérvia a luz do esôfago a despeito da obstrução tumoral progressiva, tais como: a) sonda naso-enteral; b) gastrostomia/jejunostomia; c) próteses endoscópicas; d) ablação endoscópica do tumor com laser; e) terapia fotodinâmica; f) braquiterapia; g) cirurgias de desvio do trânsito alimentar como, por exemplo, esôfago-gastroplastia à Postlethwait (35) e esôfago-coloplastia.

O uso das próteses esofágicas são úteis na palição da disfagia e, também, na palição dos sintomas das fístulas entre o esôfago e a árvore tráqueo-brônquica. Existem basicamente dois tipos de próteses endoscópicas: a) próteses de plástico; e b) próteses metálicas (36).

Apesar dos tubos de plástico semi-rígidos serem mais baratos, o procedimento de inserção é traumático e associado a taxas elevadas de complicações imediatas (5% a 15%) e mortalidade (2% a 4%). Nos dias atuais, alguns

ainda conferem às próteses plásticas indicação para tratamento da disfagia em pacientes com tumores localizados na parte mediana reta do esôfago, sem angulação aguda do lúmen, quando nenhuma dilatação prévia é requerida. Próteses plásticas expansíveis foram desenvolvidas para oferecer uma inserção mais fácil, com alguma diminuição do custo (37).

As próteses metálicas auto-expansíveis foram desenvolvidas para o controle de doença maligna do esôfago na década de 1990 e trouxeram esperança para o tratamento desta doença, dada a facilidade de sua inserção, diâmetro interno maior (18 - 25 mm), baixo risco de perfuração, potencial para serem terapia única, possibilidade de inserção através de estruturas estreitas sem exigir dilatação vigorosa (37).

Nestes pacientes, a Rtx e a Qtx exclusivas, associadas ou não, são importantes métodos na palição dos sintomas dos pacientes.

#### 1.4.2 Terapêutica curativa.

##### 1.4.2.1 Cirurgia.

Na terapêutica curativa, a ressecção cirúrgica destaca-se nas suas mais diversas modalidades.

A primeira esofagectomia foi realizada em 1870 por Christiam Albert Theodor Billroth e Czerny com a ressecção do esôfago cervical sem reconstrução. A primeira esofagectomia transtorácica bem sucedida foi realizada por Torek em 1913 em uma paciente do sexo feminino de 67 anos de idade, com a realização de uma

esofagostomia e uma gastrostomia, sem, portanto, o reestabelecimento da continuidade do trato gastrointestinal; a paciente apresentou uma sobrevida de doze anos, vindo a falecer de pneumonia (38) (39).

Por décadas, o procedimento de escolha para a ressecção do câncer esofágico foi a operação de Lewis (40) e Tanner (41) na qual o tumor e o tecido peri-esofágico com os seus linfonodos adjacentes foram ressecados com uma toracotomia direita combinada com uma laparotomia. A reconstrução do trato alimentar realiza-se preferencialmente com o estômago, ou, alternativamente, com o cólon, ficando a anastomose intratorácica. Uma das suas principais desvantagens da esofagectomia radical com extensa linfadenectomia são suas altas taxas de morbidade e mortalidade. A taxa de mortalidade associada a este procedimento varia entre 1 a 12% e a taxa de morbidade geralmente varia entre 50 a 60%, enquanto a sobrevida a longo prazo é usualmente desapontadora (13).

Sendo assim, outras estratégias cirúrgicas foram sendo desenvolvidas com o intuito de diminuir a morbi-mortalidade operatórias e melhorar a sobrevida a longo prazo.

Em 1962, McKeown (42) descreveu uma ressecção com três incisões: inicialmente realiza-se uma toracotomia direita para a dissecação e mobilização do esôfago. A seguir, reposiciona-se o paciente e realiza-se uma laparotomia e uma cervicotomia esquerda para a dissecação do estômago e confecção da anastomose ao nível do pescoço. Neste nível, uma eventual deiscência da anastomose raramente seria causa de uma mediastinite como no procedimento descrito por Tanner-Lewis.

Mais tarde, em 1977, Pinotti (43) (44) (45) descreveu a primeira esofagectomia transmediastinal na prática clínica que consiste em uma ressecção esofágica trans-hiatal, sem a realização de uma toracotomia. Utilizou-se de uma incisão abdominal mediana supra-umbilical e de uma incisão cervical lateral esquerda, todo o esôfago torácico é mobilizado e ressecado do nível das clavículas até o cárdia gástrico. O estômago remanescente é mobilizado e posicionado no mediastino posterior no leito esofágico original. A continuidade do trato alimentar é reestabelecida por uma anastomose entre o esôfago cervical e o fundo gástrico acima do nível das clavículas. Um procedimento de drenagem gástrica, geralmente uma piloromiotomia, e uma jejunostomia para alimentação enteral também são realizadas rotineiramente. Nos pacientes com história de ressecção gástrica prévia ou um remanescente gástrico inadequado para atingir o pescoço com uma anastomose cervical, o esôfago é substituído tanto pelo colon como pelo jejuno. Os linfonodos intra-abdominais, paraesofágicos e subcarinais acessíveis pelo hiato esofágico são ressecados.

A partir de 1978, Orringer (46) (47) difundiu e popularizou no mundo a esofagectomia transmediastinal.

Em resposta às recidivas loco-regionais que continuavam ocorrendo nos pacientes submetidos às ressecções esofágicas anteriormente descritas foram propostas cirurgias com linfadenectomias ampliadas, ou seja, esofagectomias com linfadenectomia em três campos (abdominal, mediastinal e cervical) (48) (49) ou linfadenectomias mediastinais radicais (linfonodos e demais estruturas do mediastino posterior) (50) (51) na busca de diminuir as recidivas neoplásicas e elevar a sobrevida dos pacientes operados.

Nos últimos anos, também os acessos minimamente invasivos, como a toracoscopia e a laparoscopia, vêm sendo utilizados no tratamento cirúrgico do câncer de esôfago (52).

Um obstáculo na ressecção do carcinoma esofágico bem sucedida foi o reestabelecimento da continuidade gastrointestinal. Em 1894, Biondi descreveu a mobilização do estômago para o tórax com anastomose primária do esôfago. No entanto, o seu trabalho foi experimental. Em 1896, Mickulicz realizou um procedimento semelhante, com sutura do diafragma na pleura parietal a fim de evitar um pneumotórax. O seu paciente faleceu no pós-operatório com peritonite. Garre relatou três sobreviventes em 1898, mas sem sucesso a longo prazo (38).

Em relação a reconstrução do trânsito digestivo após a ressecção esofágica, o estômago tem sido a preferência na forma de um retalho tubulizado baseado na artéria gastroepiplóica. Alternativamente, o cólon pode ser utilizado porém com implicações no aumento do porte do procedimento cirúrgico.

Com relação às complicações pós-operatórias, independentemente do tipo de cirurgia realizada, as de natureza respiratória e as deiscências de anastomose, associadas ou não à mediastinite e/ou sepse, são as mais referidas na literatura como causas consequenciais dos óbitos (53).

Entre os fatores de risco que podem exercer alguma influência nas complicações pleuropulmonares cita a literatura: idade avançada, lesão renal, doença pulmonar obstrutiva crônica,  $pO_2$  arterial no pré-operatório, dosagem de albumina e/ou deficiência imunológica-nutricional, tipo de cirurgia, duração de toracotomia, número de incisões, resposta hormonal ao trauma cirúrgico, perda sangüínea operatória e estágio da



doença (53). E como fatores que influenciam o desenvolvimento de complicações sépticas fatais são: a idade avançada, o sexo, o estágio da doença e o grau de disfagia. Atuam de modo independente, promovendo desnutrição protéico-calórica e, como consequência, a sepse (53).

É provável que, com a adoção de programas de rastreamento para diagnóstico precoce, avaliação nutricional criteriosa, utilização rotineira de anestesia peridural, eventualmente acrescida de morfina, uso de cateter de Swan-Ganz respeitando os fundamentos da cinética de água pulmonar extra-vascular, evitando-se entubação pulmonar seletiva e executando modernas técnicas de ventilação mecânica intra-operatória, possa se esperar um declínio na frequência das complicações pleuropulmonares e, conseqüentemente, da letalidade (53) (33).

A deiscência da anastomose é referida na literatura como complicação freqüente do câncer do esôfago operado. A cervical é mais freqüente que a torácica, porém menos grave e de evolução mais benigna, pois é tida como “externa” (53).

A associação com mediastinite e/ou sepse, nítida nas anastomoses intra-torácicas, é também referida nas cervicais, principalmente quando se utiliza a via mediastinal posterior (53).

#### 1.4.1.2 Terapêutica neo-adjuvante.

##### 1.4.1.2.1 Histórico da terapêutica neo-adjuvante.

Apesar do progresso nos últimos anos no tratamento cirúrgico do carcinoma do esôfago, a sobrevida a longo prazo destes pacientes, mesmo após ressecção completa, continuava desapontadora. Apenas uma minoria dos pacientes obtém uma ressecção macro e microscópica completa do tumor primário, incluindo seus sítios de drenagem linfática (ressecção R0, como definido pela UICC). No momento do diagnóstico, cerca de dois terços dos pacientes já apresentam tumores localmente avançados que cresceram além da parede esofágica, ou seja, tumores invadindo a adventícia (T3) e estruturas adjacentes (T4) (54) (55).

A radioterapia no câncer de esôfago é utilizada há muitos anos, com bons resultados, objetivando o tratamento definitivo (radioterapia exclusiva) como também o tratamento neo-adjuvante a fim de melhorar o controle loco-regional da doença. Além disso, a radioterapia exclusiva tem como objetivo preservar os órgãos de ressecção, tais como a laringe no câncer do esôfago cervical ou o estômago no câncer do esôfago distal (56). Consequentemente, estratégias terapêuticas multidisciplinares empregando princípios adjuvante (tratamento pós-operatório após ressecção completa) e/ou neo-adjuvante (pré-operatório) têm recebido atenção crescente pela comunidade científica (57) (58) (59).

#### 1.4.1.2.2 Vantagens e desvantagens da terapêutica neo-adjuvante.

A terapia neo-adjuvante deve ser realizada três a quatro semanas antes da cirurgia e apresenta como vantagens a possível melhora na

ressecção completa do tumor e o aumento na sobrevida global e sobrevida livre de doença.

A seu favor, existem algumas vantagens clínicas e teóricas, a saber:

a) vasos sanguíneos e linfáticos íntegros, que possibilitam uma concentração de droga efetiva nas áreas peri-tumorais. Além disso, a oxigenação tumoral e subsequente radiosensibilidade estão preservados;

b) melhor estado clínico (*performance status*) do paciente quando comparado com a sua situação pós-operatória por meio de uma melhora na nutrição (aumento da ingesta no pré-operatório), o que possibilita melhor administração de Qtx combinada baseada em cisplatina mais agressiva;

c) melhora do estado clínico dos pacientes respondedores à terapia neo-adjuvante no período pós-operatório;

d) diminuição do tamanho tumoral e, portanto, aumento da probabilidade de ressecção completa;

e) a terapia pré-operatória poderia desvitalizar células tumorais e minimizar os riscos de contaminação intra-operatória e implantes de células tumorais.

Os objetivos primários da modalidade combinada de tratamento (Qtx e Rtx) no período pré-operatório são tanto o aumento do controle local através da intensificação da Rtx com Qtx concomitante (radio-sensibilizadora) como também a erradicação de micrometástases clinicamente ocultas através da Qtx sistêmica (54) (60).

As desvantagens da terapêutica neo-adjuvante seriam:

a) retarda a cirurgia;

- b) causa edema e fibrose no mediastino podendo dificultar a cirurgia;
- c) propicia o acúmulo de secreções pulmonares no pré-operatório e pode deteriorar a ventilação pulmonar;
- d) em alguns pacientes, pode causar anemia e leucopenia.

Alguns trabalhos avaliando o tratamento neo-adjuvante foram publicados com resultados controversos, e alguns apontaram a importância da resposta tumoral à terapêutica na sobrevida global do paciente (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77).

#### 1.4.3 Novos avanços na terapêutica.

Os pacientes com câncer de esôfago que demonstram uma resposta patológica completa a quimiorradioterapia neo-adjuvante são um subgrupo que demonstra excelente sobrevida de longo prazo. A identificação de variáveis clínicas ou biomarcadores preditivos a uma resposta patológica completa poderá otimizar as estratégias de tratamento dos pacientes com câncer localmente avançado de esôfago (78) (79) (80) (81).

Há autores, inclusive, que propõem uma revisão do estadiamento do câncer de esôfago a fim de incluir a resposta patológica após a quimiorradioterapia neo-adjuvante, considerando ser um fator de risco independente para a sobrevida (66).

No presente, a resposta patológica completa não pode ser diagnosticada acuradamente antes da cirurgia. A biópsia endoscópica também não é confiável para este diagnóstico. No futuro, novas ferramentas diagnósticas tais como o PET ou marcadores moleculares poderão viabilizar um diagnóstico acurado da resposta patológica completa e nortear a escolha de estratégias terapêuticas para pacientes individuais (72) (60).

Sabe-se que os pacientes agrupados em dois subtipos distintos de alta e baixa expressão de genes da via apoptótica possuem uma taxa de resposta completa significativamente maior a quimioradioterapia neo-adjuvante. Dados preliminares em câncer de esôfago sugerem que polimorfismos em genes conhecidos ou provavelmente associados com o metabolismo e atividade de drogas podem ser uma linha de investigação promissora (60).

Além disso, inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico estão sob investigação do possível benefício clínico quando adicionados à quimioterapia (60).

### 1.5 Prevenção.

As estratégias de prevenção do câncer geralmente se originam de estudos epidemiológicos observacionais. Há estimativas que na população da América do Sul, cerca de 70% dos casos de câncer esofágico poderiam ser evitados com a cessação do tabagismo, 64% com a interrupção do uso de álcool e mais de 91% com a interrupção de ambos. As implicações destes dados para a saúde pública são óbvias, o que

implica responsabilidades para os gestores do sistema de saúde e para os educadores em saúde (82).

## **2 – OBJETIVOS**

O presente trabalho pretende estabelecer primariamente a sobrevida dos pacientes operados por CEC de esôfago na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas no período de 1979 a 2006 divididos em três grupos:

a) pacientes submetidos a tratamento cirúrgico exclusivo;

b) pacientes submetidos a Rtx neo-adjuvante;

c) pacientes submetidos a Rtx e Qtx neo-adjuvantes.

Secundariamente, tem como objetivo, descrever e comparar a morbidade e mortalidade dos três grupos acima especificados.



### **3 – MÉTODO**

### 3.1 Introdução.

O presente trabalho utilizou-se do método retrospectivo com a coleta de dados dos prontuários disponíveis para consulta, tanto na forma impressa como na forma de microfilmes no Serviço de Arquivo Médico do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

A relação dos pacientes pesquisados (anexo 2) foi obtida dos arquivos médicos e cirurgias realizadas pela disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestório no período de 1979 a 2006, grupo de cirurgia do Esôfago, Estômago e Duodeno sob a coordenação atual do Professor Dr. Nelson Adami Andreollo. Este período compreende as cirurgias realizadas na Faculdade de Ciências Médicas em dois hospitais: Santa Casa de Misericórdia de Campinas (1979 a 1986) e Hospital de Clínicas da UNICAMP (1986 a 2006).

Foi utilizado como instrumento na coleta de dados do prontuário o protocolo anexado ao presente projeto de pesquisa (anexo 8.1).

### 3.2 Critérios de inclusão e exclusão.

Os **critérios de inclusão** são:

- a) pacientes com neoplasia de esôfago dos terços médio e inferior submetidos a ressecção cirúrgica;
- b) histologia tumoral tipo CEC;
- c) Rtx neo-adjuvante;

d) Rtx e Qtx neo-adjuvante;

Os **critérios de exclusão** são:

a) pacientes com neoplasia de esôfago não submetidos a ressecção cirúrgica ou pacientes com neoplasia do esôfago do terço superior;

b) histologia tumoral diferente de CEC;

c) Qtx adjuvante;

d) Rtx adjuvante;

e) prontuário não localizado ou com dados incompletos.

### 3.3 Grupos de pacientes.

O total inicial de prontuários pesquisados foi de 192 (anexo 8.2), sendo que, aplicados os critérios de exclusão já referidos anteriormente, tem-se:

a) 25 pacientes foram excluídos devido ao tipo histológico (anexo 8.3);

b) 4 pacientes foram excluídos pela não ressecção cirúrgica da neoplasia (anexo 8.4);

c) 17 pacientes foram excluídos devido a não localização do prontuário no Serviço de Arquivo Médico do Hospital das Clínicas da UNICAMP ou a dados incompletos nestes prontuários (anexo 8.5);

d) 23 pacientes foram excluídos devido ao uso de terapêutica adjuvante (anexo 8.6).

Sendo assim, os pacientes considerados para este estudo foram 123 (N) assim agrupados:

a) Grupo 1: cirurgia exclusiva - 26 pacientes (21,2%)  
(anexo 8.7);

b) Grupo 2: Rtx neo-adjuvante - 81 pacientes (65,8%)  
(anexo 8.8);

c) Grupo 3: Rtx + Qtx neo-adjuvante - 16 pacientes  
(13,0%) (anexo 8.9).

### 3.4 Estadiamento.

O estadiamento do câncer esofágico baseou-se em todos os casos nos achados patológicos da peça cirúrgica, segundo os critérios da classificação TNM, recomendados pela UICC (83).:

Tumor primário (T):

Tx – tumor primário não pode ser avaliado;

T0 – não há evidência de tumor primário;

Tis – carcinoma *in situ*;

T1 – invade a lâmina própria ou a submucosa;

T2 – tumor invade a muscular própria;

T3 – tumor invade a adventícia;

T4 – tumor invade estruturas adjacentes.

Linfonodos regionais (N):

Nx – não podem ser avaliados;

N0 – não há evidência de metástase linfonodal;

N1 – metástase linfonodal presente.

Metástases a distância (M):

Mx – não podem ser avaliadas;

M0 – não há evidência de metástase a distância;

M1 – Metástase a distância presente.

O agrupamento dos critérios TNM e da UICC permite a classificação do câncer de esôfago em seis estádios, a seguir (Tabela 2):

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIa	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estádio IIb	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Estádio III	T3	N1	M0
	T4	Qualquer N	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

**Tabela 2.** Estadiamento TNM.

### 3.5 Tratamento neo-adjuvante.

O tratamento radioterápico foi realizado no Centro de Oncologia de Campinas até 1988 e, a partir desta data, foi realizado no Serviço de Radioterapia do Hospital de Clínicas da UNICAMP. Naqueles anos, o método indicado foi

o uso de radiação externa com cobalto 60 com doses totais e fracionamentos variando ao longo dos anos, e descrita em pormenores nos resultados.

O tratamento quimioterápico foi realizado no Serviço de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, com a utilização de um a dois ciclos de cisplatina, sendo o segundo ciclo administrado 21 dias após o primeiro ciclo ( $75 \text{ mg/m}^2$  entre D1 ou D4) associado ou não a 5-fluorouracil ( $1000 \text{ mg/m}^2$  em infusão contínua em D1 a D5) (84) (85).

A resposta tumoral à terapêutica neo-adjuvante foi avaliada com o estudo anátomo-patológico da peça cirúrgica, estabelecendo-se três possíveis achados:

- a) ausência de resposta tumoral;
- b) resposta parcial à Rtx e/ou Qtx neo-adjuvantes quando foram achados apenas neoplasia ou focos residuais de células tumorais na avaliação anátomo-patológica da peça cirúrgica;
- c) resposta completa à Rtx e/ou Qtx neo-adjuvantes quando não foram encontradas células tumorais na avaliação anátomo-patológica da peça cirúrgica.

### 3.6 Análise estatística.

A idade dos pacientes calculada e considerada para descrição das amostras estudadas é a idade do paciente na data da cirurgia, ou seja, a data da cirurgia subtraída da data do nascimento do paciente.

A sobrevida dos pacientes foi calculada subtraindo-se a data de óbito da data da cirurgia.

Para se comparar as variáveis contínuas com relação a dois grupos, utilizou-se o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. Na comparação de três ou mais grupos foi utilizado a análise de variância (ANOVA) com transformação *rank*, devido a não-existência de normalidade dos dados, para diminuir a assimetria e variabilidade dos dados. Quando a diferença é significativa realiza-se testes de comparação múltipla (teste de Tukey) para identificar as diferenças (86) (87).

Para verificar se existe associação entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado. Quando os valores esperados são menores que 5, utiliza-se o teste exato de Fisher (88).

Foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier para as curvas de sobrevida (considerando-se como evento o óbito). Para comparar a sobrevida de cada grupo utilizou-se o teste log-rank (89).

O nível de significância adotado foi de 5 %, ou seja, p-valor  $\leq 0,05$ .

Os programas computacionais utilizados foram: *The Statistical Analysis System* (SAS) para Windows versão 8.02 (SAS Institute Inc, 1999-2000, Cary, NC, USA); e SPSS para Windows, versão 10.0.5 (SPSS Inc, 1989-1999, Chicago, IL, USA).

### 3.7 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, registrado sob nº 677/2006 (Anexo 8.10).



## **4 – RESULTADOS**

Entre os 123 pacientes incluídos na análise deste trabalho temos os seguintes resultados em relação a cor, ao sexo e a idade nos três grupos (Tabela 3):

Prevalência: cor, sexo e idade (anos)		Cirurgia Exclusiva		Rtx Neo-adjuvante		Rtx+Qtx Neo-adjuvante	
Cor	Branca	22	84,7 %	64	79,0 %	14	87,5 %
	Parda	1	3,8 %	10	12,3 %	1	6,25 %
	Preta	3	11,5 %	7	8,7 %	1	6,25 %
Sexo	Masculino	22	84,6 %	71	87,6 %	14	87,5 %
	Feminino	4	15,4 %	10	12,4 %	2	12,5 %
Idade	Média	53,8		53,7		57,4	
	Desvio Padrão	11,7		8,2		8,8	

**Tabela 3.** Prevalência quanto à cor, sexo e idade.

Analizou-se as variáveis cor e sexo pelo teste exato de Fisher, e obteve-se: a) para cor:  $p=0,8081$ ; e b) para sexo:  $p=0,9201$ . Ao se utilizar ANOVA para a variável idade, obteve-se  $p=0,3494$ . Portanto, não houve diferenças significativas em relação a cor, sexo e idade nos três grupos analisados.

Em relação ao quadro clínico, os sintomas e antecedentes mais prevalentes foram (Tabela 4):

Prevalência sintomas / antecedentes	Cirurgia Exclusiva		Rtx Neo-adjuvante		Rtx+Qtx Neo-adjuvante	
Disfagia	20	76,9 %	76	93,8 %	15	93,7 %
Dor retroesternal	12	46,1 %	20	24,6 %	2	12,5 %
Pirose	8	30,7 %	23	28,3 %	3	18,7 %
Hemorragia digestiva	0	0 %	1	1,2 %	0	0 %
Tabagismo crônico	19	73,0 %	72	88,8 %	14	87,5 %
Etilismo crônico	15	57,6 %	65	80,2 %	15	93,7 %

**Tabela 4.** Prevalência dos sintomas nos grupos.

Ao ser utilizado o teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e o teste exato de Fisher para a comparação dos sintomas nos grupos, obteve-se: a) para disfagia:  $p=0,0453$  (Fisher); b) para dor retroesternal:  $p=0,0361$  ( $\chi^2$ ); c) para pirose:  $p=0,6762$  ( $\chi^2$ ); d) para tabagismo:  $p=0,1488$  (Fisher); e) para etilismo:  $p=0,0139$ . Portanto, houve diferenças significativas para: a) o sintoma disfagia no grupo de cirurgia exclusiva; b) para o sintoma dor retroesternal nos grupos cirurgia exclusiva e Rtx+Qtx neo-adjuvante; c) para o sintoma etilismo no grupo cirurgia exclusiva. Não houve diferenças significativas para os sintomas pirose e etilismo. O sintoma hemorragia digestiva não foi comparado, pois ocorreu em apenas um paciente do grupo Rtx neo-adjuvante.

Na Tabela 5, destaca-se a localização do tumor no esôfago (terços médio ou distal) nos três grupos:

<b>Localização Tumoral</b>	<b>Cirurgia Exclusiva</b>		<b>Rtx Neo-adjuvante</b>		<b>Rtx+Qtx Neo-adjuvante</b>	
<b>Terço médio</b>	13	50 %	64	79 %	8	50 %
<b>Terço distal</b>	13	50 %	17	21 %	8	50 %

**Tabela 5.** Prevalência da localização tumoral no esôfago.

A análise estatística com o  $\chi^2$  mostra  $p=0,0043$ , com uma prevalência significativamente diferente para a localização no terço médio no grupo de Rtx neo-adjuvante.

Em relação às vias de acesso cirúrgico para a realização da esofagectomia (Tabela 6) e as técnicas de reconstrução de trânsito alimentar utilizados (Tabela 7), foram observados:

Técnica de ressecção		Cirurgia Exclusiva		Rtx Neo-adjuvante		Rtx+Qtx Neo-adjuvante	
Transmediastinal	Laparotômica	21	80,7 %	65	80,2 %	14	87,5 %
	Laparoscópica	1	4,0 %	2	2,5 %	2	12,5 %
Transtorácica	Toracatomia	4	15,3 %	12	14,8 %	0	0 %
	Toracoscopia	0	0 %	2	2,5 %	0	0 %

**Tabela 6.** Distribuição da técnica da esofagectomia (via de acesso).

A análise estatística dos dados da Tabela 6 pelo teste exato de Fisher não mostra diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as técnicas de ressecção (Fisher=0,2322).

Técnica de reconstrução *	Cirurgia Exclusiva		Rtx Neo-adjuvante		Rtx+Qtx Neo-adjuvante	
Esofagogastroplastia	24	92,3 %	80	98,7 %	16	100 %
Esofagocoloplastia	2	7,7 %	1	1,3 %	0	0 %

**Tabela 7.** Distribuição da técnica de reconstrução intestinal. \* anastomose cervical em todos os casos.

Em relação à radioterapia neo-adjuvante, observou-se os seguintes dados (Tabela 8):

Dados da radioterapia		Rtx Neo-adjuvante	Rtx+Qtx Neo-adjuvante
Dose total (cGy)	Média	3.762,71	4.212,5
	Desvio Padrão	792,62	602,07
Nº sessões	Média	19	22,62
	Desvio Padrão	6,11	4,03
Dose/sessão (cGy)	Média	208,77	187,81
	Desvio Padrão	42,86	13,28
Intervalo Rtx-Cirurgia (semanas)	Média	5,6	5,9
	Desvio Padrão	2,35	1,72

**Tabela 8.** Radioterapia neo-adjuvante nos grupos.

Com o teste de Mann-Whitney, obteve-se: a) dose total:  $p=0,0673$ ; b) número de sessões:  $p=0,0196$ ; c) dose/sessão:  $p=0,0314$ ; d) intervalo Rtx-cirurgia:  $p=0,2716$ . Portanto, houve diferenças significativas entre os grupos para o número de sessões e a dose/sessão e não houve diferenças significativas para o intervalo Rtx-cirurgia e dose total.

A quimioterapia neo-adjuvante utilizada no grupo Rtx+Qtx neo-adjuvante + cirurgia foi a seguinte (Tabela 9):

Nº	Qtx Neo-adjuvante
01	cisplatina + bleomicina
02	cisplatina + 5-fluorouracil
03	cisplatina
04	cisplatina
05	cisplatina + 5-fluorouracil
06	cisplatina
07	cisplatina
08	cisplatina + 5-fluorouracil
09	cisplatina + 5-fluorouracil
10	cisplatina + 5-fluorouracil
11	cisplatina + 5-fluorouracil
12	cisplatina + 5-fluorouracil
13	cisplatina + 5-fluorouracil
14	cisplatina + 5-fluorouracil
15	cisplatina + 5-fluorouracil
16	cisplatina + 5-fluorouracil

**Tabela 9.** Descrição da quimioterapia neo-adjuvante utilizada.

Em relação ao estadiamento anátomo-patológico das peças cirúrgicas, observaram-se os seguintes resultados apresentados nas Tabelas 10, 11, 12, 13 e 14.

<b>T</b>	<b>Cirurgia Exclusiva</b>		<b>Rtx Neo-adjuvante</b>		<b>Rtx+Qtx Neo-adjuvante</b>	
<b>T0</b>	0	0 %	12	14,81 %	7	43,75 %
<b>T <i>in situ</i></b>	0	0 %	3	3,7 %	0	0 %
<b>T1</b>	8	30,76 %	10	12,34 %	3	18,75 %
<b>T2</b>	3	11,55 %	23	28,4 %	0	0 %
<b>T3</b>	14	53,85 %	33	40,75 %	6	37,5 %
<b>T4</b>	1	3,84 %	0	0 %	0	0 %

**Tabela 10.** Descrição do T nos grupos.

A análise da variável T pelo teste exato de Fisher mostra  $p=0,0005$ , assim, houve diferença significativa entre os grupos, existindo maior ocorrência de T0 nos grupos Rtx neo-adjuvante e Rtx+Qtx neo-adjuvante.

<b>N</b>	<b>Cirurgia Exclusiva</b>		<b>Rtx Neo-adjuvante</b>		<b>Rtx+Qtx Neo-adjuvante</b>	
<b>N0</b>	18	69,23 %	54	66,67 %	12	75 %
<b>N1</b>	8	30,77 %	27	33,33 %	4	25 %

**Tabela 11.** Descrição do N nos grupos.

A análise da variável N pelo  $\chi^2$  mostra  $p=0,8018$ , assim, não houve diferença significativa entre os grupos.

<b>Estadio</b>	<b>Cirurgia Exclusiva</b>		<b>Rtx Neo-adjuvante</b>		<b>Rtx+Qtx Neo-adjuvante</b>	
<b>0</b>	0	0 %	13	16,04 %	5	31,25 %
<b>I</b>	6	23,07 %	7	8,64 %	3	18,75 %
<b>IIA</b>	11	42,3 %	34	41,98 %	4	25 %
<b>IIB</b>	3	11,55 %	16	19,76 %	2	12,5 %
<b>III</b>	6	23,08 %	11	13,58 %	2	12,5 %
<b>IV</b>	0	0 %	0	0 %	0	0 %

**Tabela 12.** Descrição do Estadio nos grupos. (observação: M=0 no estadiamento clínico pré-operatório).

A análise da variável Estadio pelo teste exato de Fisher mostra  $p=0,2013$ , assim, não houve diferença significativa entre os grupos.

<b>Grau de Diferenciação</b>	<b>Cirurgia Exclusiva</b>		<b>Rtx Neo-adjuvante</b>		<b>Rtx+Qtx Neo-adjuvante</b>	
<b>Bem diferenciado</b>	7	26,93 %	10	12,34 %	0	0 %
<b>Mod. diferenciado</b>	16	61,54 %	52	64,2 %	10	62,5 %
<b>Pouco diferenciado</b>	3	11,53 %	19	23,46 %	6	37,5 %

**Tabela 13.** Descrição do grau de diferenciação nos grupos. (observação: nos casos de ausência tumoral na peça cirúrgica, o grau de diferenciação foi determinado pela biópsia endoscópica pré-operatória).

A análise da variável grau de diferenciação pelo teste exato de Fisher mostra  $p=0,0799$ , assim, não houve diferença significativa entre os grupos.

<b>Ressecção</b>	<b>Cirurgia Exclusiva</b>		<b>Rtx Neo-adjuvante</b>		<b>Rtx+Qtx Neo-adjuvante</b>	
<b>R0</b>	26	100 %	78	96,3 %	16	100 %
<b>R1</b>	0	0 %	3	3,7 %	0	0 %
<b>R2</b>	0	0 %	0	0 %	0	0 %

**Tabela 14.** Descrição da ressecção nos grupos.

Não foi possível a realização de comparação estatística nos tipos de ressecção devido ao pequeno número de casos R1 e R2 nos grupos.

<b>Nº linfonodos</b>	<b>Cirurgia Exclusiva</b>	<b>Rtx Neo-adjuvante</b>	<b>Rtx+Qtx Neo-adjuvante</b>
<b>Média</b>	6,73	4,71	8,37
<b>Desvio Padrão</b>	8,3	5,16	6,72

**Tabela 15.** Prevalência do T, N, Estadio, grau de diferenciação, margens cirúrgicas e número de linfonodos nos grupos.

A análise da variável número de linfonodos na peça cirúrgica pelo ANOVA mostra  $p=0,0814$ , assim, não houve diferença significativa entre os grupos.

A resposta tumoral observada nos diferentes grupos foi a seguinte (Tabela 16):

<b>Resposta Tumoral</b>	<b>Cirurgia Exclusiva</b>		<b>Rtx Neo-adjuvante</b>		<b>Rtx+Qtx Neo-adjuvante</b>	
<b>Ausente</b>	26	100 %	54	66,67 %	6	37,5 %
<b>Parcial</b>	0	0 %	15	18,52 %	4	25 %
<b>Completa</b>	0	0 %	12	14,81 %	6	37,5 %

**Tabela 16.** Resposta tumoral nos três grupos.

A análise estatística da resposta tumoral pelo teste exato de Fisher mostra  $p=0,0011$ , ou seja, diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos, com maior resposta no grupo Rtx-Qtx neo-adjuvante, seguido por uma resposta comparativamente menor no grupo Rtx neo-adjuvante e, por fim, sem resposta no grupo cirurgia exclusiva.

Em relação a morbidade e mortalidade cirúrgicas, a prevalência das complicações observadas foram (Tabela 17):

<b>Complicações</b>	<b>Cirurgia Exclusiva</b>		<b>Rtx Neo-adjuvante</b>		<b>Rtx+Qtx Neo-adjuvante</b>	
<b>Hemorragia Intra-operatória</b>	0	0 %	4	4,93 %	1	6,25 %
<b>Drenagem tórax</b>	14	53,84 %	64	79 %	12	75 %
<b>Broncopneumonia</b>	3	11,53 %	18	22,22 %	4	25 %
<b>Fístula / estenose Anastomose</b>	12	46,15 %	32	39,5 %	11	6,25 %
<b>Óbitos Peri-operatórios</b>	3	11,54 %	10	12,35 %	1	6,25 %

**Tabela 17.** Prevalência da morbidade / mortalidade cirúrgica.



A análise estatística das complicações resultou em : a) complicação hemorragia intra-operatória (Fisher):  $p=0,5072$ ; b) complicação fístula/estenose ( $\chi^2$ ):  $p=0,0978$ ; c) complicação drenagem de tórax ( $\chi^2$ ):  $p=0,0411$ ; d) complicação broncopneumonia (Fisher):  $p=0,4414$ ; e) óbito peri-operatório (Fisher):  $p=1,000$ .

Portanto, não houve diferenças significativas nas complicações entre os grupos, exceto em relação a drenagem de tórax em que houve menor ocorrência no grupo de cirurgia exclusiva.

Considerando-se a prevalência total de complicações entre os grupos não se observou diferença estatisticamente significativa entre eles (Fisher) com  $p=0,0635$ .

Em relação aos óbitos peri-operatórios (até 30 dias no pós-operatório) observou-se (Tabela 18):

Nº	HC	Grupo	Causa do óbito
01	25.75.78-6	<b>Cirurgia Exclusiva</b>	Insuficiência respiratória
02	31.08.62-1		Choque cardiogênico
03	36.05.88-7		Insuficiência respiratória
04	10.79.85-2	<b>Rtx Neo-adjuvante</b>	Insuficiência respiratória
05	17.90.18-5		Broncopneumonia
06	18.80.39-0		Arritmia cardíaca
07	22.17.31-2		Insuficiência respiratória
08	17.65.49-3		Sepse
09	29.07.75-7		Insuficiência respiratória
10	52.36.07-6		Choque séptico
11	59.43.78-0		Choque séptico
12	62.76.09-1		Falência múltiplos órgãos
13	73.13.06-6		Broncopneumonia
14	49.14.09-5	<b>Rtx+Qtx Neo-adjuvante</b>	Broncopneumonia

**Tabela 18.** Causas de óbitos peri-operatórios nos grupos.

A frequência e distribuição das recidivas tumorais nos diferentes grupos foram (Tabela 19):

<b>Recidiva Tumoral</b>	<b>Cirurgia Exclusiva</b>		<b>Rtx Neo-adjuvante</b>		<b>Rtx+Qtx Neo-adjuvante</b>	
<b>Ausente</b>	16	61,54 %	57	70,37 %	13	81,25 %
<b>Presente</b>	10	38,36 %	24	29,63 %	3	18,75 %

**Tabela 19.** Prevalência da recidiva tumoral.

A análise estatística pelo  $\chi^2$  mostra  $p=0,3960$ , ou seja, não houve diferença estatisticamente significativa de recidiva tumoral no seguimento tardio dos grupos.

<b>Locais Recidiva</b>	<b>Cirurgia Exclusiva*</b>	<b>Rtx Neo-adjuvante</b>	<b>Rtx+Qtx Neo-adjuvante</b>
<b>Tubo gástrico</b>	3	2	1
<b>Tráqueo-brônquica</b>	2	2	1
<b>Pulmão/pleura</b>	1	6	1
<b>Mediastino</b>	1	2	0
<b>Abdominal</b>	1	4	0
<b>Fígado</b>	0	5	0
<b>Ossos</b>	2	0	0
<b>SNC</b>	0	1	0
<b>Tumor metacrônico</b>	1	1	0
<b>Linfonodo cervical</b>	0	1	0

**Tabela 20.** Locais da recidiva tumoral. (\*observação: um paciente apresentou recidiva tumoral em dois locais).

O tempo médio de seguimento nos grupos, excluindo-se os óbitos peri-operatórios, foram os seguintes (Tabela 21):

Grupo	Tempo Médio de seguimento (meses)	Erro padrão	Intervalo de confiança (95 %)	
<b>Cirurgia</b>	32,433	7,811	17,125	47,742
<b>Rtx</b>	65,753	9,431	47,267	84,238
<b>Rtx + Qtx</b>	87,281	12,214	63,342	111,221

**Tabela 21.** Tempo médio de seguimento (meses).

Observa-se um tempo de seguimento significativamente maior nos grupos com terapêutica neo-adjuvante (grupos Rx neo-adjuvante e Rx-Qtx) consequência da maior sobrevida nestes grupos.

Grupo	Número pacientes	Número Óbitos	Número não-óbitos	Percentagem não-óbitos	Percentagem Óbitos
<b>Cirurgia</b>	23	12	11	47,8	52,2
<b>Rtx</b>	71	23	48	67,6	32,4
<b>Rtx+Qtx</b>	15	3	12	80,0	20,0
<b>Total</b>	109	38	71	65,1	34,9

**Tabela 22.** Número de óbitos e não-óbitos.

Na Tabela 22, nota-se uma percentagem de óbitos durante o seguimento maior no grupo da cirurgia exclusiva, consequência da menor sobrevida.

Considerando a sobrevida de cinco anos no seguimento tardio dos pacientes (ou seja, excluindo-se os óbitos peri-operatórios), foram obtidos os seguintes resultados nos três grupos:

Sobrevida	Cirurgia Exclusiva		Rx Neo-adjuvante		Rx+Qtx Neo-adjuvante	
<b>≤ 5 anos</b>	22	95,6 %	63	88,7 %	12	80 %
<b>&gt; 5 anos</b>	1	4,4 %	8	11,3 %	3	20 %

**Tabela 23.** Distribuição da sobrevida (cirurgia *versus* Rx *versus* Rx+Qtx).

Logo, a análise estatística dos dados da Tabela 23 pelo teste exato de Fisher não mostra diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as sobrevidas menores e maiores que cinco anos (Fisher=0,2784).

Já, ao considerar a sobrevida de cinco anos no seguimento tardio dos pacientes (ou seja, excluindo-se os óbitos peri-operatórios), foram obtidos os seguintes resultados comparando-se o tratamento cirúrgico exclusivo com algum tipo de tratamento neo-adjuvante:

<b>Sobrevida</b>	<b>Cirurgia Exclusiva</b>		<b>Terapêutica Neo-adjuvante</b>	
<b>≤ 5 anos</b>	22	95,6 %	75	88,2 %
<b>&gt; 5 anos</b>	1	4,4 %	11	12,8 %

**Tabela 24.** Distribuição da sobrevida (cirurgia exclusiva *versus* terapêutica neo-adjuvante).

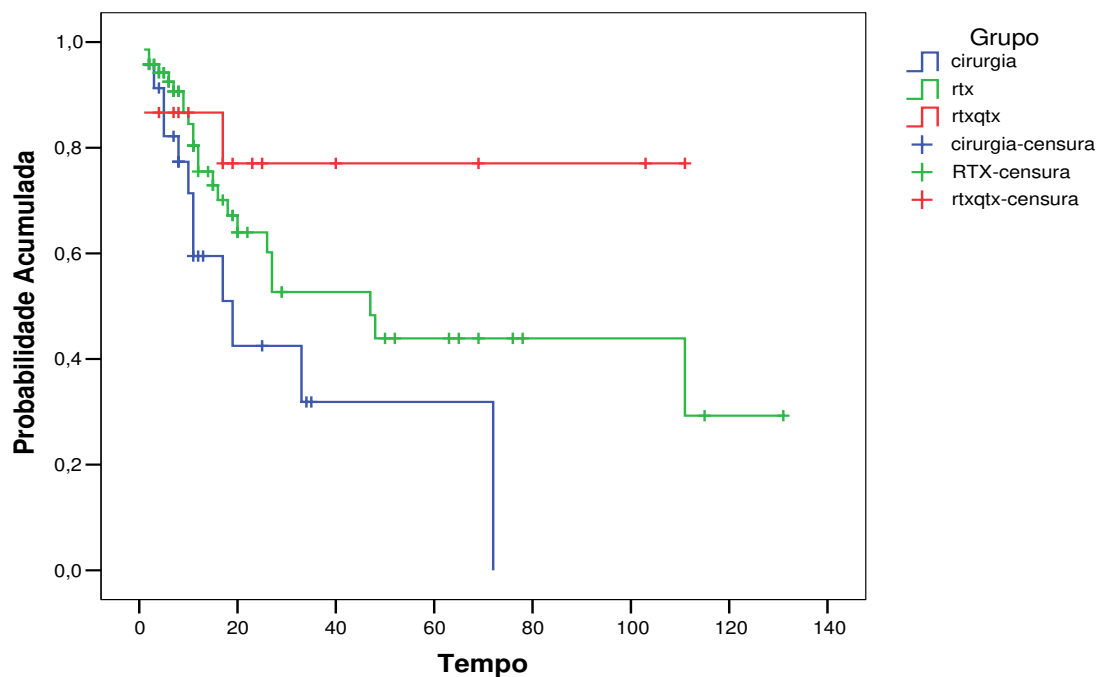
A análise estatística dos dados da Tabela 24 pelo teste exato de Fisher não mostra diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as sobrevidas menores e maiores que cinco anos (Fisher=0,4542).

Os pacientes que apresentaram sobrevida maior que cinco anos estão discriminados na Tabela 25, conforme o tratamento empregado, a idade, o sexo, o local do tumor, a resposta tumoral, a invasão linfonodal e o estadió:

Nº	Grupo	Idade (anos)	Sexo	Local tumor	Resposta Tumoral	Invasão Linfonodal	Estadio
01	Cirurgia Exclusiva	53	F	Médio	Ausente	Sim	IIB
02*	Rtx Neo-adjuvante	42	M	Médio	Completa	Não	0
03		61	M	Médio	Parcial	Sim	IIB
04*		18	F	Médio	Ausente	Não	IIA
05*		54	M	Médio	Completa	Sim	IIB
06		63	M	Médio	Ausente	Não	IIA
07		55	M	Médio	Completa	Não	0
08		40	M	Distal	Ausente	Sim	IIB
09		40	M	Médio	Parcial	Sim	IIB
10		64	M	Distal	Parcial	Não	I
11	Rtx+Qtx Neo-adjuvante	64	M	Distal	Completa	Não	0
12		68	F	Distal	Completa	Não	0

**Tabela 25.** Dados dos pacientes com sobrevida > 5 anos. (\*observação: pacientes submetidos a esofagectomia por toracotomia direita).

Ao se utilizar o estimador de Kaplan-Meier para as curvas de sobrevida, obteve-se o seguinte:



**Figura 16.** Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia, Rtx, e Rtx-Qtx.

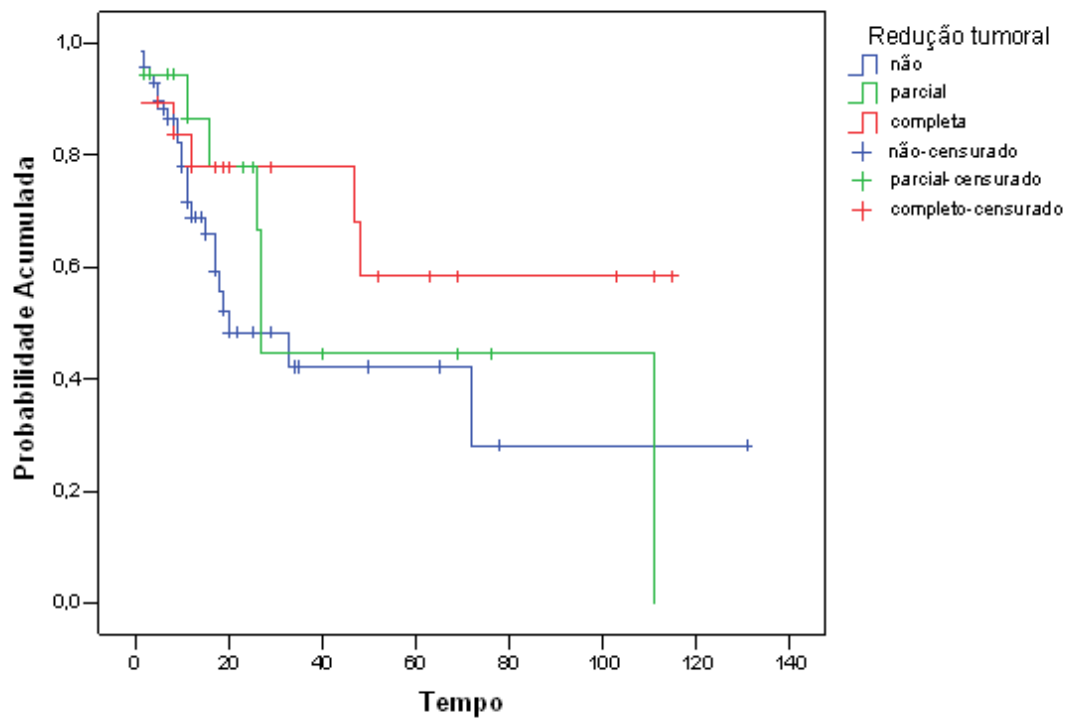
**Log-Rank=6,007; p=0,05.**

A análise estatística da sobrevida global dos grupos, excluindo-se os óbitos peri-operatórios mostrou um  $\log rank = 6,007$  e  $p = 0,05$ . As censuras que constam das curvas representam a perda de seguimento dos pacientes. O início das respectivas curvas (momento zero do gráfico) representa a data da cirurgia dos pacientes, sendo que a queda da curva representa o óbito e a censura representa a perda de seguimento. Detalhando a análise para grupos pareados para a sobrevida global, observa-se (Tabela 26):

Grupos	Valor p
Cirurgia exclusiva <i>versus</i> Rtx+cirurgia	0,05
Cirurgia exclusiva <i>versus</i> Rtx+Qtx+cirurgia	0,04
Rtx+cirurgia <i>versus</i> Rtx+Qtx+cirurgia	0,27

**Tabela 26.** Análise da sobrevida entre os grupos.

Assim, considerando-se os grupos dois a dois, nota-se que há diferença estatisticamente significativa entre o grupo da cirurgia exclusiva e os grupos da terapêutica neo-adjuvante ( $p=0,05$  e  $p=0,04$ ).

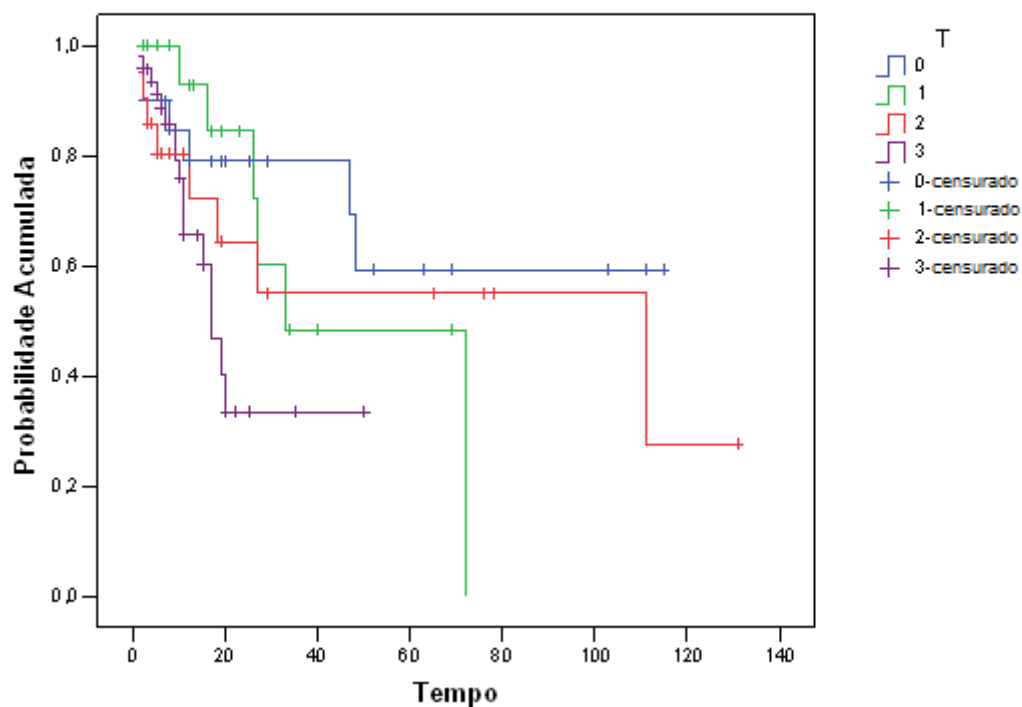


**Figura 17.** Curva de sobrevida para os grupos de redução tumoral.  
**Log rank=2,935; p=0,231.**

A análise estatística da sobrevida em relação a redução tumoral, excluindo-se os óbitos peri-operatórios, mostrou um  $\log rank=2,935$  e  $p=0,231$ , assim, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A Tabela 27, mostra um tempo médio de seguimento no grupo de resposta tumoral completa:

Redução Tumoral	Tempo Médio de Seguimento (meses)	Erro Padrão	Intervalo de Confiança (95%)	
Ausente	55,05	10,99	33,51	76,60
Parcial	60,63	15,47	30,31	90,95
Completa	77,70	12,11	53,96	101,43

**Tabela 27.** Tempo médio de seguimento (recidiva tumoral).



**Figura 18.** Curva de sobrevida para os grupos de T.  
**Log-Rank=6,58; p=0,086.**

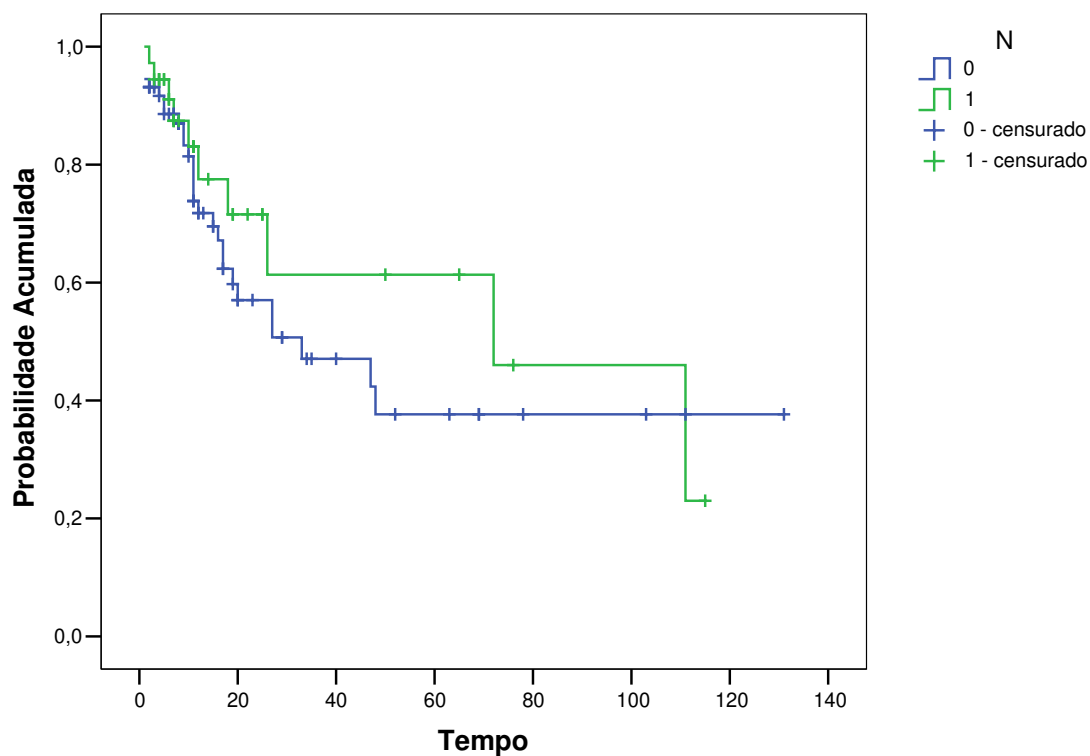
A análise estatística da sobrevida em relação ao T, excluindo-se os óbitos peri-operatórios, mostrou um *log rank*=6,58 e *p*=0,086, assim, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A Tabela 28 mostra o tempo médio de seguimento em relação ao T.



T*	Tempo Médio de Seguimento (meses)	Erro Padrão	Intervalo de confiança (95%)	
0	78,78	11,88	55,48	102,07
1	47,16	8,75	30,00	64,33
2	72,11	15,02	42,67	101,56
3	25,06	3,98	17,24	32,88

**Tabela 28.** Tempo médio de seguimento (T).

\*observações: T3 reúne casos T3 + T4 (1 caso); a análise não permite avaliação de T *in situ* devido ao número de casos pequeno (3 casos).



**Figura 19.** Curva de sobrevida para os grupos de N (0, 1).

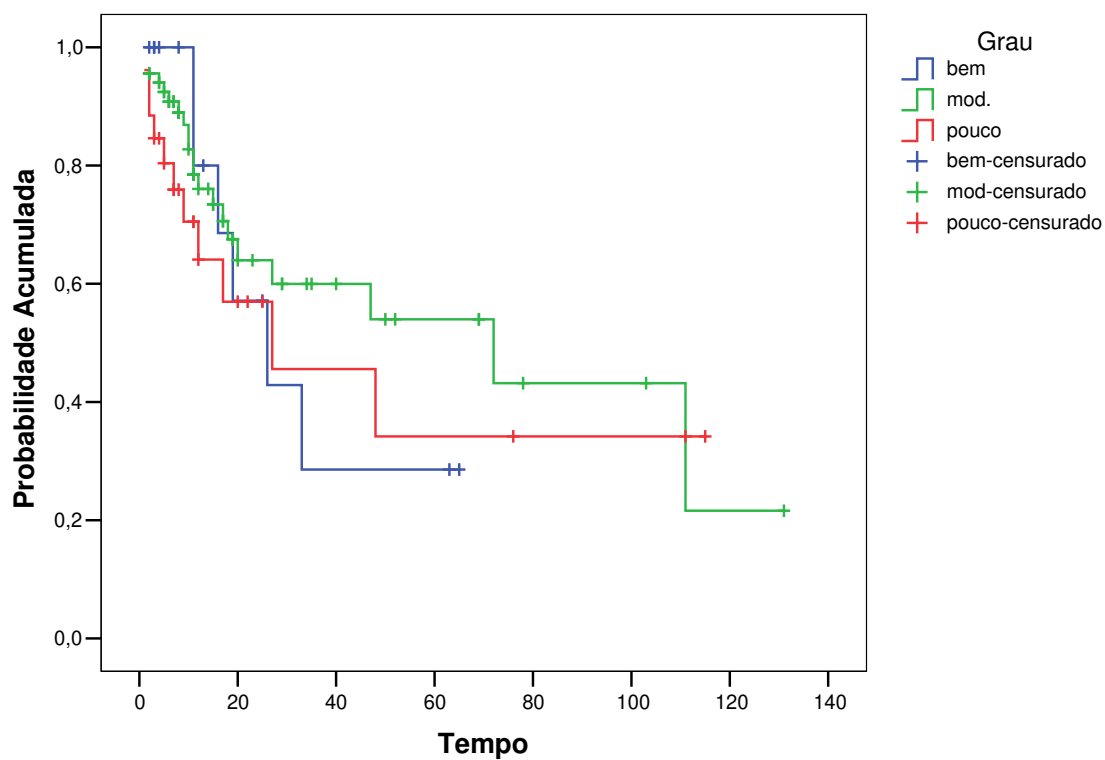
**Log-Rank=0,71; p=0,399.**

A análise estatística da sobrevida em relação ao N, excluindo-se os óbitos peri-operatórios, mostrou um *log rank*=0,71 e p=0,399, assim, não

houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A Tabela 29 mostra o tempo médio de seguimento em relação ao N:

N	Tempo Médio de Seguimento (meses)	Erro Padrão	Intervalo de Confiança (95%)	
0	61,30	9,16	43,34	79,26
1	68,45	12,01	44,90	91,99

**Tabela 29.** Tempo médio de seguimento (N).



**Figura 20.** Curva de sobrevida para os grupos de grau.  
**Log-Rank=1,045; p=0,593.**

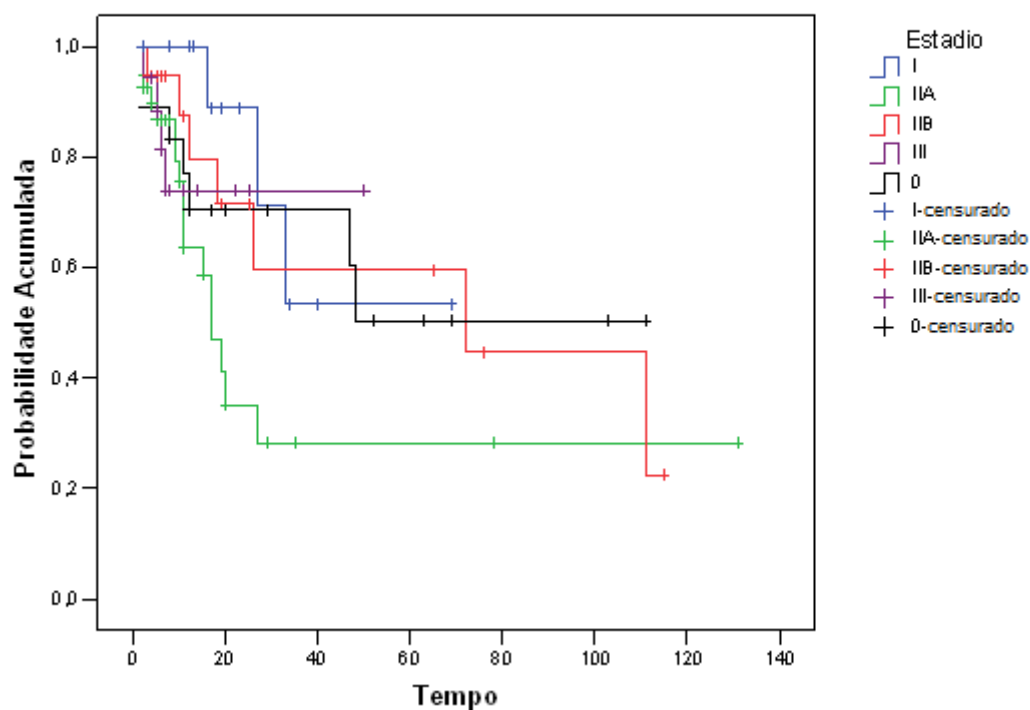
A análise estatística da sobrevida em relação ao grau de diferenciação, excluindo-se os óbitos peri-operatórios, mostrou um *log rank*=1,045 e

$p=0,593$ , de modo que, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

A Tabela 30 mostra o tempo médio de seguimento em relação ao grau de diferenciação:

Grau de diferenciação	Tempo Médio de Seguimento (meses)	Erro Padrão	Intervalo de Confiança (95%)	
Bem diferenciado	33,20	7,42	18,64	47,75
Mod diferenciado	67,85	9,86	48,52	87,18
Pouco diferenciado	51,15	13,11	25,45	76,84

**Tabela 30.** Tempo médio de seguimento (grau de diferenciação).



**Figura 21.** Curva de sobrevida para os grupos de estadio.

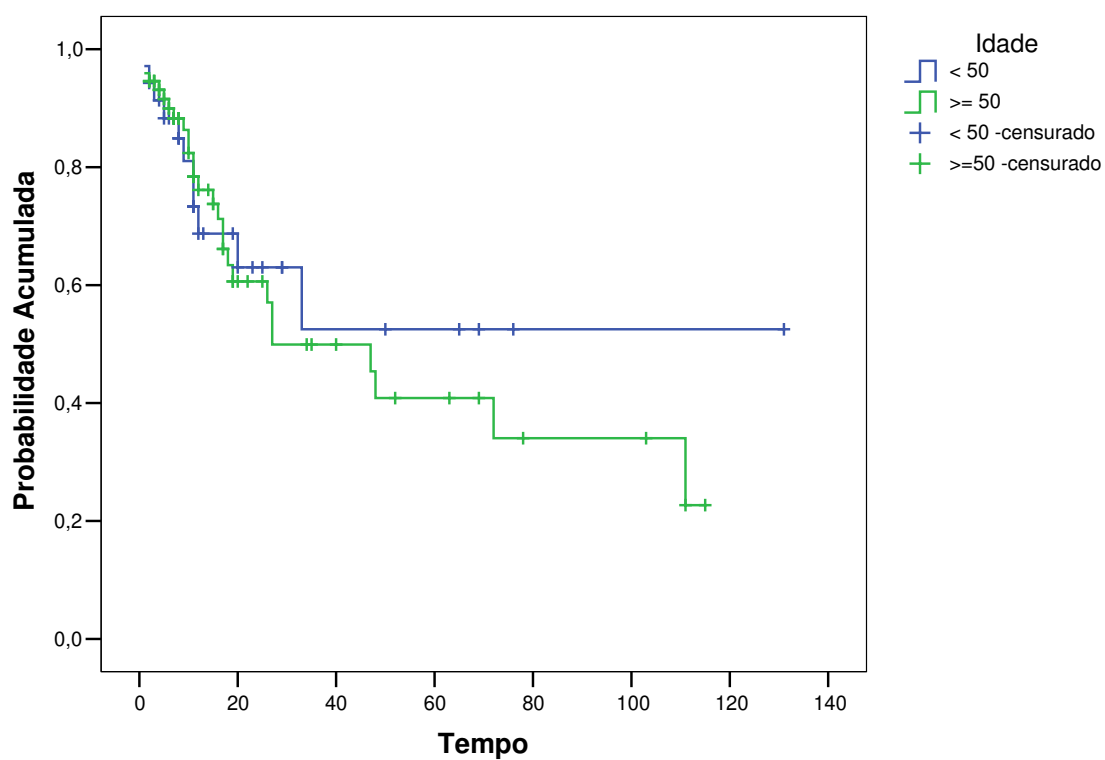
**Log-Rank=5,732;  $p=0,22$ .**

A análise estatística da sobrevida em relação ao estágio de todos os grupos, excluindo-se os óbitos peri-operatórios, mostrou um *log rank* =5,732 e  $p=0,22$ , portanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Não foi realizado a análise dos estádios para cada grupo devido ao número pequeno

de pacientes em cada grupo. A Tabela 31 mostra o tempo médio de seguimento em relação ao Estadio:

Estadio	Tempo Médio de Seguimento (meses)	Erro Padrão	Intervalo de Confiança (95%)	
<b>0</b>	67,50	12,26	43,47	91,54
<b>I</b>	49,24	8,58	32,43	66,06
<b>IIA</b>	46,53	12,28	22,46	70,61
<b>IIB</b>	67,63	13,79	40,60	94,67
<b>III</b>	38,33	5,06	28,40	48,27

**Tabela 31.** Tempo médio de seguimento (Estadio).



**Figura 22.** Curva de sobrevivência para os grupos de Idade.  
**Log-Rank=0,205; p=0,65.**

A análise estatística da sobrevida em relação a faixa etária menor e maior que 50 anos, excluindo-se os óbitos peri-operatórios, mostrou um *log rank*=0,205 e *p*=0,65, de modo que, não houve diferença estatisticamente significativo entre os grupos. A Tabela 32 mostra o tempo médio de seguimento em relação a faixa etária:

<b>Idade</b>	<b>Tempo Médio de Seguimento (meses)</b>	<b>Erro Padrão</b>	<b>Intervalo de Confiança (95%)</b>	
<b>&lt; 50 anos</b>	75,74	13,87	48,55	102,92
<b>≥ 50 anos</b>	55,10	7,79	39,82	70,39

**Tabela 32.** Tempo médio de seguimento (faixa etária).

## **5 – DISCUSSÃO**

O CEC de esôfago apresenta um prognóstico desfavorável apesar dos avanços no diagnóstico e terapêutica ocorrido nos últimos anos. Uma das estratégias na abordagem desta doença adotada por vários centros de tratamento foi o estudo da terapêutica da quimiorradioterapia seguida pela cirurgia a fim de se melhorar os resultados na sobrevida dos pacientes.

Várias publicações nos últimos anos abordaram estratégias neste sentido com resultados nem sempre concordantes.

Le Prise et al. (90) em 1994 em um estudo randomizado na França avaliaram o benefício da quimiorradioterapia neo-adjuvante (dois ciclos de 5-fluorouracil e cisplatina com 20 Gy de radioterapia concomitantes) comparados a um grupo controle (cirurgia exclusiva). Os critérios de inclusão dos pacientes foram: CEC do esôfago, idade menor que 70 anos, estado clínico abaixo de 2 da classificação da Organização Mundial de Saúde, tempo de sobrevida estimada maior que 3 meses e nenhum tratamento prévio para câncer. Os critérios de exclusão dos pacientes foram: perda de peso maior que 15%, a presença de fístula tráqueo-esofágica, metástases viscerais e infecção descontrolada. Foram incluídos 86 pacientes (41 para o grupo de quimiorradioterapia, 45 para o grupo controle). Os grupos foram comparáveis para idade, sexo, localização tumoral, tamanho tumoral e estadio. A mortalidade operatória foi de 8,5% e 7%, respectivamente, para cada grupo com um período de internação hospitalar de 27 dias para ambos os grupos. A sobrevida a longo prazo não foi significativamente diferente entre os grupos, com 47% dos pacientes vivos após um ano em ambos os grupos. A conclusão dos autores foi de que o tratamento neo-adjuvante não alterou a mortalidade operatória ou o tempo de sobrevida para os pacientes com CEC do esôfago.

Ancona et al. (91) em 1997 em um estudo prospectivo não randomizado na Itália avaliaram a quimioterapia como primeira linha de tratamento no CEC do esôfago torácico localmente avançado (T4, qualquer N, M0) a fim de melhorar a taxa de ressecção e a sobrevida a longo prazo. Entre janeiro de 1983 a dezembro de 1991, 163 pacientes consecutivos com CEC do esôfago torácico, presumivelmente T4 (grupo A), receberam uma média de 2,5 ciclos (intervalo, 1 a 6 ciclos) de quimioterapia com cisplatina ( $100 \text{ mg/m}^2$  no dia 1) e 5-fluorouracil ( $1000 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ , em infusão contínua nos dias 1 a 5). A quimioterapia foi seguida por cirurgia quando uma adequada diminuição tumoral foi obtida. A toxicidade observada da quimioterapia foi de graus 0 a 2 da Organização Mundial da Saúde em 80% dos casos, mas houve 3 óbitos (1,9%). O reestadiamento sugeriu uma diminuição tumoral em 101 de 163 pacientes (62%), mas apenas 85 pacientes (52%) foram submetidos a ressecção cirúrgica; a ressecção foi completa ou R0 em 52 (32%) e incompleta ou R1-2 em 33. A mortalidade pós-operatória global foi de 11,7% (10 de 85 pacientes), a morbidade de 41% (35 de 85 pacientes). A resposta patológica completa foi documentada em 6 pacientes e diminuição tumoral significativa para estádios patológicos I, IIA ou IIB ocorreram em 25 pacientes adicionais. A sobrevida global em 5 anos foi de 11% (média, 11 meses). Após a ressecção cirúrgica, a sobrevida em 5 anos foi de 20% (média, 16 meses); nenhum dos pacientes não-respondedores sobreviveu 4 anos após o tratamento paliativo sem ressecção (sobrevida média, 5 meses). A taxa de sobrevida em 5 anos dos 52 pacientes submetidos a ressecção R0 foi de 29% (média, 23 meses). Estratificando os pacientes de acordo com as classificações R, pT, pN e estadio patológico, as curvas de sobrevida foram comparáveis aos dados correspondentes obtidos de um grupo B de 587 pacientes com câncer de esôfago potencialmente ressecáveis que foram submetidos a



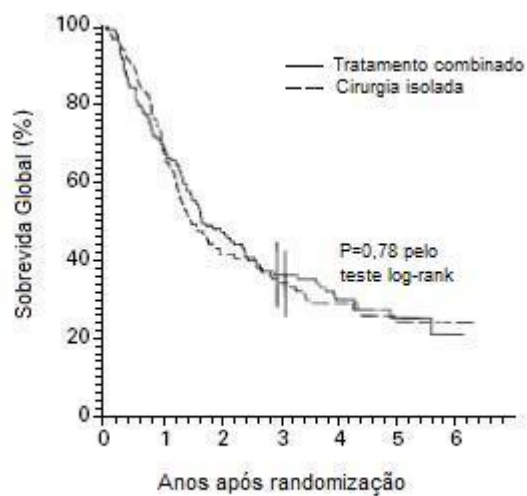
cirurgia isolada durante o mesmo período do estudo. Além disso, os resultados foram melhores em comparação com 136 pacientes prévios ou subseqüentes com tumor localmente avançado que não receberam quimioterapia neo-adjuvante (grupo C). Nestes pacientes, a taxa de ressecção R0 foi de 7% e a sobrevida em 5 anos foi de 3% (média, 5 meses). Os autores deste estudo concluíram que embora não sendo um trabalho randomizado, os resultados sugerem que no CEC localmente avançado de esôfago, a quimioterapia de primeira linha aumenta a taxa de ressecção e melhora a sobrevida a longo prazo. Nos pacientes que respondem ao tratamento e são submetidos a ressecção cirúrgica R0, o prognóstico depende do estadiamento patológico final e não no estadiamento clínico pré-tratamento.

Jones et al. (92) em 1997 em um estudo nos E.U.A. avaliaram a quimioradioterapia neo-adjuvante seguido pela esofagectomia. No período de 1988 a 1996, 166 pacientes consecutivos com câncer de esôfago foram avaliados; 66 pacientes participaram de um protocolo de quimioterapia (5-fluorouracil, cisplatina) concomitante com radioterapia (45 Gy) seguidos por esofagectomia, sendo que 54 pacientes completaram o protocolo de tratamento. A toxicidade associada com a quimioradioterapia neo-adjuvante foi mínima. A sobrevida atuarial em 12, 24 e 36 meses foi de 59%, 42% e 32%, respectivamente. A taxa de resposta patológica completa foi de 41%, com sobrevidas em 12, 24 e 36 meses de 77%, 50% e 45%, respectivamente, enquanto os pacientes que não apresentaram resposta patológica completa tiveram sobrevidas de 46%, 35% e 23%. A diferença na sobrevida entre o grupo com e sem resposta patológica completa não foi estatisticamente significativo ( $p=0,13$ ), mas a diferença na sobrevida livre de doença foi estatisticamente significativo ( $p=0,007$ ). Os autores do estudo

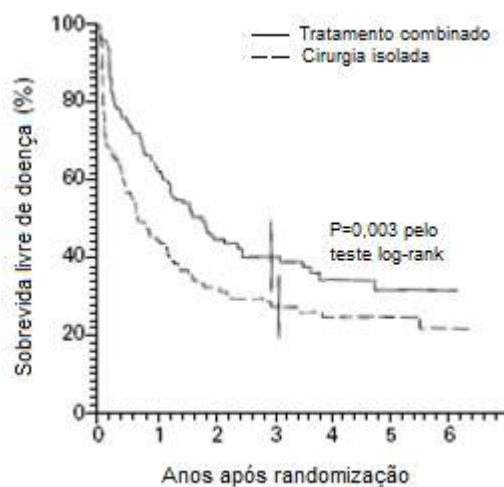
concluíram que o tratamento trimodal no câncer de esôfago pode obter uma sobrevida a longo prazo em alguns pacientes dependendo da resposta tumoral a quimiorradioterapia.

Bosset et al. (93) em 1997 em um estudo na Europa multicêntrico, randomizado compararam a quimiorradioterapia neo-adjuvante seguida por cirurgia (terapia combinada) com o tratamento cirúrgico isolado nos pacientes com estágios I e II do CEC de esôfago. A quimiorradioterapia neo-adjuvante consistiu em dois ciclos, cada um com uma dose de 18,5 Gy administrado em cinco frações de 3,7 Gy, e 80 mg/m<sup>2</sup> de cisplatina administrada de 0 a 2 dias antes do primeiro dia da radioterapia. O plano cirúrgico consistiu em esofagectomia e gastrectomia proximal por meio de incisões abdominal e torácica direita a serem realizadas imediatamente após a randomização no grupo de cirurgia isolada e após duas a quatro semanas após o término da quimiorradioterapia neo-adjuvante no grupo de terapia combinada. Um total de 297 pacientes participou do estudo; 11 foram excluídos e 4 foram perdidos no seguimento. Dos 282 pacientes remanescentes, 139 ficaram no grupo de cirurgia isolada e 143 no grupo de terapia combinada. Após um seguimento médio de 55,2 meses, não foi observada diferença estatística significativa na sobrevida global; a sobrevida média para ambos os grupos foi de 18,6 meses. Em comparação ao grupo tratado com cirurgia isolada, o grupo de terapia combinada apresentou uma maior sobrevida livre de doença (p=0,003), um intervalo maior livre de doença local (p=0,01), uma taxa menor de mortes relacionadas ao câncer (p=0,002) e uma frequência maior de ressecções curativas (p=0,017). Entretanto, houve mais mortes pós-operatórias (p=0,012) no grupo de terapia combinada. Foram identificados três fatores prognósticos na influência da sobrevida na análise multivariada: o estágio da doença, baseado na TC; a localização do tumor; e se a ressecção cirúrgica foi curativa. A conclusão

deste trabalho foi de que nos pacientes com CEC do esôfago, a quimiorradioterapia neo-adjuvante não melhora a sobrevida global, mas prolonga a sobrevida livre de doença e a sobrevida livre de doença local.



**Figura 23.** Sobrevida global entre pacientes com câncer de esôfago tratados com cirurgia isolada ou com quimiorradioterapia neo-adjuvante seguida por cirurgia (terapia combinada) (93).



**Figura 24.** Sobrevida livre de doença entre pacientes com câncer de esôfago tratados com cirurgia isolada ou com quimiorradioterapia neo-adjuvante seguida por cirurgia (terapia combinada) (93)

Coia et al. (94) em 2000 em um estudo nos E.U.A. examinaram os registros de pacientes com câncer de esôfago tratados com radioterapia entre 1992 a 1994 a fim de determinar as práticas de cuidados e resultados naquele país e compará-los com outros trabalhos clínicos. Uma pesquisa nacional em 63 instituições foi realizada e informação específica foi coletada de 400 pacientes com CEC (62%) ou adenocarcinoma (37%) do esôfago torácico que receberam radioterapia como parte do tratamento primário ou adjuvante. Os pacientes foram estadiados de acordo com o sistema da *American Joint Committee on Cancer* modificado de 1983, sendo 15% dos pacientes com estágio I, 40% com estágio II e 30% com estágio III. Do total de pacientes, 26% foram submetidos a esofagectomia, 75% receberam quimioterapia e 84% receberam radioterapia e quimioterapia concomitantes. Como resultado, a quimiorradioterapia neo-adjuvante obteve uma sobrevida em dois anos maior quando comparada com a quimiorradioterapia definitiva

sem significância estatística (63% versus 39%;p=0,11), confirmando o valor da quimiorradioterapia no tratamento do câncer de esôfago.

Toita et al. (95) em 2001 em um estudo no Japão avaliaram a aplicabilidade e os resultados com a quimiorradioterapia concomitantes no tratamento do CEC do esôfago torácico, sem a utilização de cirurgia. A radioterapia consistiu em irradiação regional (estendendo-se da fossa supraclavicular para a área paracardíaca) com 39,6 Gy seguidos por alta dose de radiação externa complementar até 66,6 Gy (1,8 Gy/dia, cinco vezes por semana). A quimioterapia consistiu em cisplatina em infusão em duas horas (80 mg/m<sup>2</sup> no dia 1) e infusão contínua de 5-fluorouracil (800 mg/m<sup>2</sup>/dia nos dias 2-6) administrados concomitantemente com a radioterapia, durante 3 a 4 semanas, em dois ciclos. Participaram deste estudo 30 pacientes (3 no estágio I, 11 no estágio II, 16 no estágio III), sendo que 21 pacientes (70%) completaram o tratamento planejado. Nos pacientes idosos ( $\geq 70$  anos), quatro de seis desistiram. Foram observadas toxicidades graus 3 e 4 (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* versão 2.0) em 20 (67%) e 3 (10%) pacientes, respectivamente. As maiores toxicidades foram hematológicas, gastrointestinais (por exemplo, náuseas e esofagites) e pulmonares. Não houve toxicidade grau 5 (fatal). O tempo de seguimento médio dos pacientes sobreviventes foi de 27 meses (intervalo: 9-49 meses). O tempo de sobrevida média foi de 21 meses. As taxas de sobrevida em 1 e 2 anos foram de 65% e 49% para todos os 30 pacientes. A incidência de estenose esofágica foi de 21% (graus 1 e 2 do *Radiation Therapy Oncology Group*). Nenhum paciente apresentou fistula. A conclusão do estudo foi de que apesar da baixa aderência ao tratamento dos pacientes idosos e das toxicidades frequentes, a

quimiorradioterapia concomitante utilizada apresentou um resultado favorável no CEC do esôfago torácico.

Hennequin et al. (96) em 2001 em um estudo na França avaliaram os resultados da quimiorradioterapia concomitantes com ou sem a cirurgia nos pacientes com CEC localmente avançados do esôfago (T3 e/ou envolvimento linfonodal). Foram avaliados 112 pacientes, que foram submetidos a quimiorradioterapia seguido por uma reavaliação; a cirurgia foi realizada ou, então, a quimiorradioterapia foi continuada, baseando-se na regressão tumoral e no estado clínico geral do paciente. A quimiorradioterapia consistiu em administração concomitante de 5-fluorouracil ( $1 \text{ g/m}^2$  nos dias 1 a 3), cisplatina ( $50 \text{ mg/m}^2$  nos dias 1 e 2) e irradiação externa até uma dose de 40 ou 43,2 Gy. Após um período de repouso de 4 semanas, a esofagectomia radical (dissecção linfonodal em dois campos) ou um novo ciclo de quimiorradioterapia (até uma dose total de 65 Gy) foi realizada. Uma resposta clínica completa foi obtida em 25,7% dos pacientes e uma resposta parcial em 45,9%. Cinquenta pacientes foram operados, mas apenas 38 pacientes tiveram uma esofagectomia. A mortalidade pós-esofagectomia foi de 5,3%. Foi obtida uma resposta patológica completa em 23,7%. As taxas de sobrevida em 2 e 5 anos foram, respectivamente, 41,5% e 28,6% para o grupo como um todo. Após a análise multivariada, os fatores prognósticos para sobrevida foram o índice de Karnofsky, a esofagectomia e a resposta à quimiorradioterapia. A sobrevida para os pacientes que experimentaram uma resposta parcial a quimiorradioterapia foi de 49,1% para aqueles operados e 23,5% para aqueles tratados com cirurgia ( $p=0,003$ ). Não houve um benefício evidente para o pequeno número de pacientes tratados cirurgicamente após a resposta completa a quimiorradioterapia. A toxicidade, essencialmente hematológica, foi moderada.

A conclusão do trabalho foi de que para os CEC localmente avançados, a esofagectomia, após quimiorradioterapia concomitantes, pode melhorar a taxa de sobrevida, especialmente para os pacientes que responderam parcialmente a esta última.

Urba et al. (97) em 2001 em um trabalho da Universidade de Michigan nos E.U.A. realizaram um estudo randomizado com 100 pacientes com carcinoma do esôfago para receber cirurgia isolada (grupo I) ou quimiorradioterapia neo-adjuvante (grupo II) com cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup>/d nos dias 1 a 5 e 17 a 21, fluorouracil 300 mg/m<sup>2</sup>/d nos dias 1 até 21 e vinblastina 1 mg/m<sup>2</sup>/d nos dias 1 a 4 e 17 a 20. A radioterapia consistiu em 1,5 Gy/sessão diariamente durante 21 dias, até uma dose total de 45 Gy. A esofagectomia trans-hiatal foi realizada com anastomose esôfago-gástrica cervical aproximadamente no dia 42. Houve um seguimento médio de 8,2 anos, sem uma diferença significativa na sobrevida entre os grupos de tratamento. A sobrevida média foi de 17,6 meses no grupo I e 16,9 meses no grupo II. A sobrevida em 3 anos foi de 16% no grupo I e 30% no grupo II (p=0,15). Este estudo foi desenhado para detectar uma diferença relativamente grande no aumento da sobrevida média de 1 ano até 2,2 anos, com pelo menos poder estatístico de 80%. A conclusão dos autores foi de que a quimiorradioterapia neo-adjuvante *versus* cirurgia isolada não demonstrou uma diferença significativa na sobrevida.

Nakadi et al. (55) em 2001 em um estudo prospectivo na Bélgica avaliaram o tratamento multimodal (quimiorradioterapia + cirurgia) no CEC avançado de esôfago (estadio III) comparado a um grupo controle submetido a tratamento cirúrgico isolado. Sessenta e um pacientes com CEC avançado de esôfago foram submetidos a quimioterapia neo-adjuvante (5-fluorouracil e cisplastina) com 45 Gy de

radioterapia concomitante durante cinco semanas, seguido por esofagectomia transtorácica quatro a cinco semanas após o final do tratamento neo-adjuvante. Trinta e oito pacientes foram submetidos a cirurgia, sendo que 37 pacientes tiveram esofagectomia (ressecabilidade: 97% no grupo multimodal e 84% no grupo controle;  $p=0,07$ ). A taxa de ressecção completa R0 foi de 78% no grupo multimodal e de 56% no grupo controle ( $p<0,03$ ). Onze pacientes não tiveram tumor residual na peça cirúrgica (resposta patológica completa de 30 %). A taxa de mortalidade operatória foi de 19% no grupo multimodal e 8,8% no grupo controle. A sobrevida média global nos pacientes operados foi de 21 meses, com uma taxa de sobrevida em 5 anos de 11 % (14 % no grupo controle; não significativo). As taxas de sobrevida em 3 e 5 anos foram de 34% nos pacientes que apresentaram resposta patológica completa e de 5% e 0, respectivamente, nos pacientes com resposta patológica incompleta ( $p<0,05$ ). A sobrevida média foi de 28 meses nos pacientes com resposta patológica completa e 19 meses no grupo com resposta patológica incompleta. O estudo concluiu que a quimioradioterapia neo-adjuvante no CEC avançado de esôfago parece causar um aumento na ressecabilidade cirúrgica e da taxa de ressecção R0, um aumento da taxa de resposta patológica completa, um aumento da sobrevida apenas no grupo com resposta patológica completa, às expensas de um aumento inadequado na mortalidade operatória.

Urschel e Vasan (98) em 2003 em uma meta-análise no Canadá incluíram nove estudos controlados e randomizados que envolveram 1.116 pacientes. Os resultados foram expressos em razão de chances (*odds ratio*) entre quimioradioterapia neo-adjuvante e cirurgia *versus* cirurgia isolada (tratamento *versus* controle; valores  $< 1$  favorecem a quimioradioterapia neo-adjuvante) seguidos pelos



intervalos de confiança com nível de significância de 95%. Os *odds ratio* foram 0,79 (0,59-1,06; p=0,12) para a sobrevida em 1 ano; 0,77 (0,56-1,05; p=0,10) para a sobrevida em 2 anos; 0,66 (0,47-0,92; p=0,016) para a sobrevida em 3 anos; 2,50 (1,05-5,96; p=0,038) para a taxa de ressecção; 0,53 (0,33-0,85; p=0,007) para a taxa de ressecção completa; 1,72 (0,96-3,07; p=0,07) para a mortalidade operatória; 1,63 (0,99-2,68; p=0,053) para a mortalidade de todo o tratamento; 0,38 (0,23-0,63; p=0,0002) para a recorrência tumoral loco-regional; 0,88 (0,55-1,41; p=0,60) para a recorrência tumoral à distância; e 0,47 (0,16-1,45; p=0,19) para a recorrência tumoral total. Uma resposta patológica completa a quimiorradioterapia ocorreu em 21% dos pacientes. O benefício da sobrevida em 3 anos foi mais pronunciada quando a quimioterapia e radioterapia foram aplicadas concomitantemente (*odds ratio* 0,45; 0,26-0,79; p=0,005) em comparação com a aplicação sequencial (*odds ratio* 0,82; 0,54-1,25; p=0,36). Os autores da meta-análise concluíram que comparado com o tratamento cirúrgico isolado, a quimiorradioterapia neo-adjuvante e cirurgia melhoraram a sobrevida em 3 anos e diminuíram a recorrência tumoral loco-regional. Além disso, foi associada com uma taxa menor de ressecção esofágica, mas com uma taxa de ressecção completa maior (R0). Houve uma tendência estatisticamente não significativa de aumento na mortalidade do tratamento com o uso da quimiorradioterapia neo-adjuvante. E, finalmente, a administração concomitante da quimioterapia e radioterapia neo-adjuvantes foi superior a administração sequencial.

Makary et al. (71) em 2003 em um estudo retrospectivo nos E.U.A. avaliaram 116 pacientes submetidos a esofagogastrectomia com reconstrução devido a carcinoma do esôfago ou da junção gastroesofágica durante um período de 10 anos (entre janeiro de 1990 a junho de 2001). Destes pacientes, 40 foram

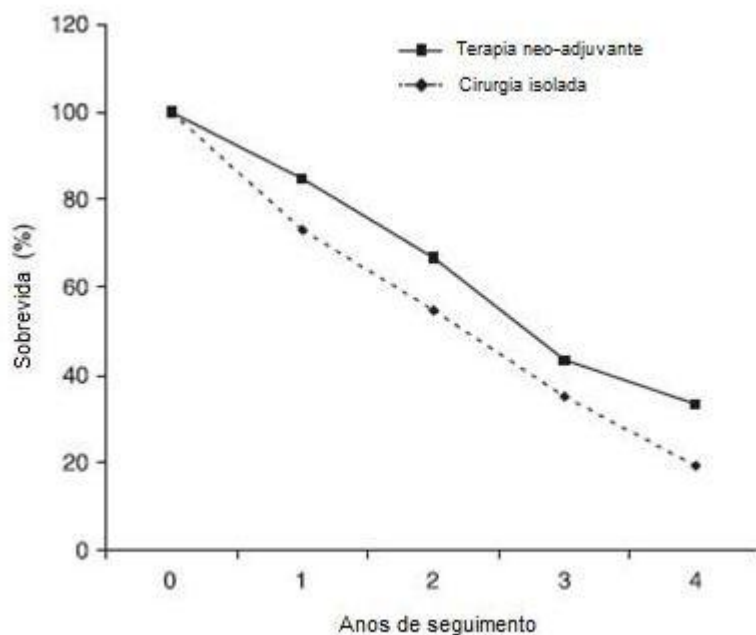
submetidos a quimiorradioterapia neo-adjuvante seguido por cirurgia. A mortalidade hospitalar neste grupo foi de 7,5%, a resposta patológica completa foi de 37,5% e as taxas de sobrevida global em 3 e 5 anos foram 47% e 38%, respectivamente. A sobrevida em 5 anos dos 15 pacientes com resposta patológica completa foi de 85%. Houve cinco pacientes que foram submetidos a terapêutica neo-adjuvante com uma única modalidade (quatro com quimioterapia e um com radioterapia) seguidos por cirurgia, e nenhum daqueles pacientes sobreviveu até 3 anos. Do total de pacientes, 71 foram submetidos a cirurgia sem tratamento neo-adjuvante. A mortalidade hospitalar neste grupo foi de 1,4%, com sobrevidas em 3 e 5 anos de 21% e 17%, respectivamente, com uma sobrevida a longo prazo diminuída em comparação com o grupo da terapêutica neo-adjuvante, apesar da observação de que os pacientes submetidos a quimioterapia neo-adjuvante apresentavam um tamanho tumoral maior no início do tratamento ( $5,5 \pm 0,4$  cm *versus*  $3,8 \pm 0,2$  cm;  $p=0,002$ ). Os CEC pareceram ser mais responsivos à quimiorradioterapia neo-adjuvante seguido pela cirurgia do que os adenocarcinomas, com uma taxa de resposta patológica completa de 44,4% *versus* 35,5%; entretanto, as taxas de sobrevida em 5 anos destes pacientes “respondedores completos” não foram diferentes estatisticamente (100% e 78%, respectivamente;  $p=0,97$ ). Os autores concluíram que a esofagogastrectomia em conjunto com a terapêutica neo-adjuvante resulta em melhora na sobrevida quando comparado com a cirurgia isolada ( $p<0,01$ ), embora possa existir um aumento na mortalidade peri-operatória associada com a terapêutica neo-adjuvante.

Lee et al. (99) em 2003 em um estudo prospectivo de fase II na Coreia do Sul avaliaram a quimiorradioterapia neo-adjuvante em CEC de esôfago ressecável no período de maio de 1993 a março 1996. Um total de 88 pacientes foram

incluídos e tratados com dois ciclos de quimioterapia (cisplatina 60 mg/m<sup>2</sup> no dia 1 e 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia nos dias 2-6) com radioterapia hiperfracionada (48 Gy em 40 sessões durante 4 semanas) seguidos por esofagectomia ou quimioradioterapia definitiva compreendendo 4 ciclos de cisplatina/5-fluorouracil e 12 Gy adicional de teleterapia e 9 Gy de braquiterapia. A resposta clínica e a diminuição do estadiamento foram obtidos em 83% e 42% dos pacientes, respectivamente. Com um seguimento médio de 77 meses, a sobrevida média foi de 18 meses com uma taxa de sobrevida em 5 anos de 23%. As respostas clínicas à quimioradioterapia e cirurgia foram fatores prognósticos independentes na sobrevida global. Entre os pacientes do grupo cirúrgico (n=52), 41 (79%) pacientes efetivamente foram operados e 36 tiveram uma ressecção com taxa de resposta patológica completa de 43%. Quando comparados a um grupo de controle histórico (n=40), houve um significativo benefício na sobrevida com o tratamento multimodal (p=0,04). O tratamento multimodal foi possível e sua eficácia foi promissora, especialmente quando a ressecção cirúrgica foi realizada. Os autores concluíram que o benefício terapêutico da quimioradioterapia deverá ser averiguada em grandes estudos randomizados bem desenhados no futuro.

Fiorica et al. (100) em 2004 em uma meta-análise na Itália incluíram seis estudos controlados randomizados e concluíram que nos pacientes com câncer de esôfago ressecável, a quimioradioterapia neo-adjuvante com cirurgia reduz significativamente a mortalidade no terceiro ano comparado ao tratamento cirúrgico isolado. Entretanto, a mortalidade pós-operatória foi significativamente aumentada pela quimioradioterapia neo-adjuvante.

Zhang et al. (67) em 2005 em um estudo na Austrália incluíram 115 pacientes submetidos a esofagectomia entre janeiro de 1999 a janeiro de 2004, sendo 49 pacientes com adenocarcinoma e 26 com CEC. Destes pacientes, 56 foram submetidos à quimiorradioterapia neo-adjuvante (dois ciclos de cisplatina e 5-fluorouracil com uma dose de 45 Gy de radioterapia) seguido por esofagectomia. Os demais 59 pacientes foram submetidos à esofagectomia isoladamente. Os resultados foram observados prospectivamente e o seguimento foi disponível para todos os pacientes. A quimiorradioterapia neo-adjuvante obteve uma diminuição tumoral em 43%, 43% e 46% dos pacientes, de acordo com as classificações T, N e TNM, respectivamente. A quimiorradioterapia resultou em uma resposta patológica completa em sete pacientes (13%). A morbidade cirúrgica foi de 37% (42/115), e a mortalidade intra-hospitalar foi de 5% (6/115). Não houve diferenças entre os pacientes que fizeram e não fizeram a quimiorradioterapia neo-adjuvante em relação ao grau de ressecção, à mortalidade peri-operatória e a morbidade pós-operatória. A sobrevida em quatro anos foi de 33% no grupo da quimiorradioterapia neo-adjuvante, comparado com 19% para os pacientes submetidos a cirurgia isoladamente. A administração de quimiorradioterapia neo-adjuvante nos pacientes com CEC obteve cerca de 50% de diminuição tumoral, e uma resposta patológica completa ocorreu em alguns destes pacientes. Não houve aumento da morbidade pós-operatória e da mortalidade peri-operatória com o uso da quimiorradioterapia neo-adjuvante. Neste estudo não-randomizado, houve uma tendência para uma sobrevida melhor no grupo da quimiorradioterapia neo-adjuvante.



**Figura 25.** Sobrevida dos pacientes submetidos a quimiorradioterapia neo-adjuvante e cirurgia e dos pacientes submetidos a cirurgia isoladamente (67).

Nabeya et al. (101) em 2005 em um estudo prospectivo não randomizado no Japão avaliaram o efeito da quimiorradioterapia neo-adjuvante (5-fluorouracil + cisplatina + 46 Gy radioterapia concomitantes) na esofagectomia com linfadenectomia em três campos. Entre 1998 e 2002, 83 pacientes com CEC de esôfago inicialmente ressecável foram prospectivamente alocados em dois grupos, de acordo com o estágio clínico da metástase linfonodal. Dezenove pacientes clinicamente com múltiplas metástases linfonodais foram submetidos a quimiorradioterapia neo-adjuvante seguidos por esofagectomia curativa com linfadenectomia em três campos (grupo quimiorradioterapia). Os demais 64 pacientes clinicamente sem metástases linfonodais foram submetidos diretamente a esofagectomia curativa com linfadenectomia em três campos (grupo controle). Embora a taxa de mortalidade global tenha sido

significativamente maior no grupo quimiorradioterapia, não houve mortalidade intra-hospitalar em ambos os grupos. Os pacientes sem metástases patológicas linfonodais múltiplas do grupo quimiorradioterapia mostraram uma sobrevida livre de doença significativamente melhor do que os pacientes com metástases patológicas linfonodais múltiplas do grupo controle ou do grupo quimiorradioterapia. Portanto, o significativo benefício na sobrevida da quimiorradioterapia em adição a esofagectomia com linfadenectomia em três campos não foi confirmado, embora tenha sido vantajoso, sem aumento da mortalidade, para alguns pacientes que responderam bem a quimiorradioterapia. O trabalho conclui que a quimiorradioterapia pode ser uma escolha inicial de tratamento para CEC de esôfago ressecável clinicamente com múltiplas metástases linfonodais, e a previsão de resposta a quimiorradioterapia como também o desenvolvimento de tratamentos alternativos para a recorrência hematogênica podem obter uma melhora na sobrevida nesta modalidade de tratamento trimodal.

Burmeister et al. (102) em 2005 em um estudo controlado randomizado de fase III nos E.U.A. incluíram 128 pacientes aleatoriamente para tratamento cirúrgico isolado e 128 pacientes também aleatoriamente para cirurgia após quimiorradioterapia neo-adjuvante (80 mg/m<sup>2</sup> de cisplatina no dia 1, 800 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracil nos dias 1 a 4, com radioterapia concomitante de 35 Gy aplicados em 15 sessões). Não foram encontradas diferenças significativas da sobrevida livre de doença e da sobrevida global (taxa de risco 0,82 [0,61 a 1,10] e 0,89 [0,67 a 1,19], respectivamente). O grupo da quimiorradioterapia neo-adjuvante apresentou um maior número de ressecções com margens livres que o grupo da cirurgia isolada (103 de 128 [80 %] *versus* 76 de 128 [59 %], p=0,0002) e apresentou menor número de linfonodos positivos (44 de 103 [43 %]

*versus* 69 de 103 [67 %],  $p=0,003$ ). A análise de subgrupos mostrou que pacientes com CEC apresentaram uma sobrevida livre de doença maior com a quimiorradioterapia neo-adjuvante em comparação com os pacientes não-CEC (taxa de risco 0,47 [0,25-0,86] *versus* 1,02 [0,72-1,44]). Entretanto, os autores ressaltaram que o estudo não possuiu poder estatístico para avaliar a real magnitude deste benefício neste subgrupo.

Greer et al. (103) em 2005 em uma meta-análise nos E.U.A. após a avaliação de seis estudos randomizados (quimiorradioterapia neo-adjuvante seguido por cirurgia *versus* cirurgia isolada) concluíram que a quimiorradioterapia neo-adjuvante está associada com uma pequena, estatisticamente não significativa, melhora na sobrevida global. Se este benefício é suficiente para sobrepujar os custos e riscos associados com a quimiorradioterapia neo-adjuvante, somente estudos randomizados maiores poderão esclarecer no futuro.

Malthaner et al. (69) em 2004 em uma meta-análise no Canadá avaliaram 34 trabalhos randomizados e seis meta-análises envolvendo treze diferentes combinações de tratamento neo-adjuvante e/ou adjuvante na neoplasia de esôfago ressecável concluíram que o tratamento cirúrgico isolado (ou seja, sem terapêutica neo-adjuvante ou adjuvante) deve ser recomendado como o padrão de tratamento no câncer de esôfago torácico ressecável.

Também Malthaner et al. (65) em 2006 em outra meta-análise do Banco de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas (*Cochrane Database of Systematic Reviews*) sobre o papel da quimioterapia neo-adjuvante no câncer de esôfago torácico ressecável concluíram que a quimioterapia neo-adjuvante poderia oferecer uma vantagem na sobrevida comparado ao tratamento cirúrgico isolado para o câncer de esôfago

torácico ressecável, mas as evidências foram inconclusivas. Além disso, acrescentaram que havia evidências de toxicidade e mortalidade pré-operatória associadas com a quimioterapia.

Gebski et al. (104) em 2007 em uma meta-análise na Austrália com o objetivo de esclarecer os benefícios da quimiorradioterapia ou quimioterapia neoadjuvantes em comparação com a cirurgia isolada identificaram dez trabalhos randomizados de quimiorradioterapia neo-adjuvante *versus* cirurgia isolada (n=1209) e oito trabalhos de quimioterapia neo-adjuvante *versus* cirurgia isolada (n=1724) em pacientes com câncer de esôfago operável. O risco relativo para todas as causas de morte entre os grupos quimiorradioterapia neo-adjuvante *versus* cirurgia isolada foi de 0,81 (intervalo de confiança:0,70-0,93;p=0,002), correspondendo a uma diferença absoluta de 13 % na sobrevida aos dois anos, com resultados similares para os diferentes tipos histológicos de tumores: 0,84 (0,71-0,99;p=0,04) para CEC e 0,75 (0,59-0,95;p=0,02) para adenocarcinoma. O risco relativo para quimioterapia neo-adjuvante foi de 0,90 (0,81-1,00;p=0,05), o que indica uma diferença absoluta de 7% na sobrevida aos dois anos. Não houve efeito significativo nas causas de mortalidade nos pacientes com CEC submetidos a quimioterapia - risco relativo 0,88 (0,75-1,03;p=0,12), embora houvesse um benefício significativo para aqueles pacientes com adenocarcinoma - risco relativo 0,78 (0,64-0,95;p=0,014). A conclusão da meta-análise foi de que um benefício foi evidente para a quimiorradioterapia neo-adjuvante e, em menor grau, para a quimioterapia neo-adjuvante nos pacientes com adenocarcinoma de esôfago.

Ainda em relação a esta meta-análise, a discussão dos potenciais benefícios da quimiorradioterapia neo-adjuvante ou da quimioterapia adjuvante



para cada paciente com câncer de esôfago operável é compreensível. Foram observados benefícios similares tanto para quimiorradioterapia neo-adjuvante como para quimioterapia neo-adjuvante nos pacientes com adenocarcinoma, enquanto foram observados benefícios somente com quimiorradioterapia neo-adjuvante nos pacientes com CEC. A quimiorradioterapia poderia obter redução tumoral da lesão primária como também ocasionar efeitos nos linfonodos mediastinais. Os pacientes com CEC apresentam drenagem linfonodal muito mais imprevisível, com um potencial maior de ter linfonodos das regiões mediastinal superior e cervical envolvidos do que pacientes com adenocarcinoma que está sempre confinado ao esôfago inferior. Para os tumores do esôfago superior e médio, não foi informado a extensão da cirurgia realizada nos trabalhos analisados, mas é improvável, nos países desenvolvidos e nos trabalhos multicêntricos, que dissecação linfonodal intratorácica agressiva tenha sido feita. A adição de radioterapia poderia ser benéfica neste aspecto. Os futuros trabalhos de terapêutica neo-adjuvante nos pacientes com câncer de esôfago necessitam estadiamento rigoroso (TC, PET, eco-endoscopia), além de controle de qualidade na cirurgia com ao menos dissecação linfonodal em dois campos para que os efeitos da terapêutica adicional seja confiavelmente atribuída a neo-adjuvância e não a um tratamento cirúrgico inadequado.

Lv et al. (62) em 2009 em uma revisão na China de quatorze trabalhos prospectivos e randomizados comparando a quimiorradioterapia neo-adjuvante no tratamento do carcinoma esofágico com o tratamento cirúrgico isolado concluíram que a quimiorradioterapia neo-adjuvante pode melhorar a sobrevida a longo prazo e reduzir a recorrência loco-regional.

O presente trabalho consistiu em um estudo retrospectivo não-randomizado dos casos operados na Faculdade de Ciências Médicas UNICAMP no período de 1979 a 2006, ou seja, uma revisão dos resultados ao longo de muitos anos e, conseqüentemente, está sujeito às variações das técnicas de tratamento no pré-operatório (doses e fracionamentos da Qtx e Rtx) e nas diferenças nos cuidados pós-operatórios que evoluíram nestes anos de seguimento.

Os grupos descritos anteriormente (cirurgia exclusiva, Rtx neo-adjuvante e Rtx+Qtx neo-adjuvante) são comparáveis em relação aos dados descritivos como cor, sexo e idade. Também são comparáveis em relação a alguns sintomas pré-operatórios, tais como a pirose e o tabagismo, havendo menor prevalência de disfagia no grupo de cirurgia exclusiva em comparação aos dois outros; diferenças significativas na dor retroesternal entre os grupos cirurgia exclusiva e Rtx+Qtx neo-adjuvante; e, finalmente, menor prevalência de eritema no grupo cirurgia exclusiva.

Os grupos também foram comparáveis, em grande parte, em relação às complicações no pós-operatório tais como hemorragia, fístula/estenose da anastomose, broncopneumonia e óbitos peri-operatórios, diferindo, entretanto, na necessidade de drenagem de tórax que foi menor no grupo de cirurgia exclusiva.

Em relação a localização da neoplasia no esôfago, houve uma ocorrência significativamente maior de neoplasia no terço médio do esôfago no grupo Rtx neo-adjuvante em comparação aos outros dois grupos.

Sobre a neo-adjuvância, os grupos Rtx e Rtx+Qtx foram comparáveis em relação ao intervalo da Rtx e a cirurgia e a dose total de Rtx no pré-operatório, diferindo significativamente em relação ao número de sessões e a dose/sessão.

Também sobre a neo-adjuvância, a Qtx utilizada baseou-se em fluorouracil e cisplatina na maioria dos pacientes.

O estadiamento anátomo-patológico da peça cirúrgica demonstrou que: os grupos diferiram em relação ao T onde houve maior ocorrência de T0 no grupo Rtx+Qtx neo-adjuvante; e os grupos não diferiram em relação ao N, grau e estadiamento patológico.

O efeito no T descrito anteriormente está ligado a redução tumoral que foi diferente nos três grupos sendo nula no grupo cirurgia exclusiva e aumentando progressivamente do grupo Rtx neo-adjuvante para o grupo Rtx+Qtx neo-adjuvante, demonstrando um efeito de resposta de redução tumoral à neo-adjuvância.

Mas a redução tumoral não se traduziu numa diferença da recidiva tumoral que foi estatisticamente comparável nos três grupos. Além disso, o número de óbitos observados também foi estatisticamente comparável nos três grupos, não se elevando a mortalidade com a utilização da neo-adjuvância.

As curvas de sobrevida mostram uma vantagem estatisticamente significativa quanto menor o T (sobrevida  $T0 > T1 > T2 > T3$ ) o que faz salientar a importância da resposta tumoral a neo-adjuvância na sobrevida dos pacientes a longo prazo.

Há ressalvas a serem feitas. A primeira é o longo período compreendido pelo trabalho (1979 a 2006) quando variações das técnicas de tratamento no pré-operatório (doses e fracionamentos da Qtx e Rtx) e nas diferenças nos cuidados pós-operatórios que evoluíram, implicando em provável melhora nos resultados nos anos mais recentes.

O trabalho baseia-se nos dados dos prontuários médicos que eventualmente podem apresentar incorreções.

Além disso, o presente estudo é retrospectivo e não-randomizado, com implicações inerentes a este tipo de instrumento de pesquisa.

Outra ressalva a ser feita é o pequeno número de pacientes incluídos no trabalho, especialmente no grupo de Rtx-Qtx neo-adjuvante.

Finalmente, o presente trabalho estimula a elaboração de novos estudos, prospectivos e randomizados, a fim de esclarecer o papel da neo-adjuvância no CEC de esôfago.

## **6 – CONCLUSÃO**

Houve melhora da sobrevida dos pacientes portadores de CEC do esôfago operados na Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP e submetidos a radioquimioterapia neo-adjuvante, especialmente nos pacientes que apresentaram resposta tumoral completa à neo-adjuvância. Além disso, há uma tendência estatística de melhora na sobrevida dos pacientes submetidos a radioterapia neo-adjuvante.

Finalmente, não foram observadas diferenças significativas nas complicações em geral entre os três grupos analisados.

## **7 – REFERÊNCIAS**

1. Thun MJ; DeLancey JO; Center MM; Jemal A; Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis*. 2010;31(1):100-10.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. Atlanta: American Cancer Society. 2010: Disponible em: [<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf>].
3. Globocan 2008. International Agency for Research on Cancer. 2008. Disponible em: [ <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/Oesophagus.pdf>].
4. Parkin DM; Whelan SL; Ferlay J; Teppo L; Thomas DB, (orgs). Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC Scientific Publications; 2002.
5. Parkin DM; Bray F; Ferlay J; Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74-108.
6. Wang JM; Xu B; Rao JY; Shen HB; Xue HC; Jiang QW. Diet habits, alcohol drinking, tobacco smoking, green tea drinking, and the risk of esophageal squamous cell carcinoma in the Chinese population. *Eur J Gastroent Hepatol*. 2006;19(2):171-6.
7. Wang Z; Tang L; Sun G; Tang Y; Xie Y; Wang S et al. Etiological study of esophageal squamous cell carcinoma in an endemic region: a population-based case control study in Huaian, China. *BMC Cancer*. 2006;6:287.



8. Pan QJ; Roth MJ; Guo HQ; Kochman ML; Wang GQ; Henry M et al. Cytologic detection of esophageal squamous cell carcinoma and its precursor lesions using balloon samplers and liquid-based cytology in asymptomatic adults in Linxian, China. *Acta Cytol.* 2008;52(1):14-23.
9. Boing AF; Vargas SAL; Boing AC. A carga das neoplasias no Brasil: mortalidade e morbidade hospitalar entre 2002-2004. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(4):317-22.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional do Câncer: Rio de Janeiro, 2009.
11. Barros SGS; Ghisolfi ES; Luz LP; Barlem GG; Vidal RM; Wolff FH. Mate (chimarrão) é consumido em alta temperatura por população sob risco para o carcinoma epidermóide de esôfago. *Arq Gastroenterol.* 2000;37(1):25-30.
12. Lagergren J; Bergström R; Lindgren A; Nyrén O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer.* 2000;85:340-6.
13. Tytgat GNJ; Bartelink H; Bernards R; Giaccone G; Lanschot JJB; Offerhaus GJA et al. Cancer of the esophagus and gastric cardia: recent advances. *Dis Esophagus.* 2004;17:10-26.

14. Soma T; Kaganoi J; Kawabe A; Kondo K; Imamura M; Shimada Y. Nicotine induces the fragile histidine triad methylation in human esophageal squamous epithelial cells. *Int J Cancer*. 2006;119:1023-7.
15. Dennis PA; Waes CV; Gutkind JS; Kellar KJ; Vinson C; Mukhin AG et al. The biology of tobacco and nicotine: bench to bedside. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(4):764-7.
16. Hiyama T; Yoshibara M; Tanaka S; Chayama K. Genetic polymorphisms and esophageal cancer risk. *Int J Cancer*. 2007;121:1643-58.
17. Queiroga RC; Pernambuco AP. Câncer de esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Cancerol*. 2006;52(2):173-8.
18. Schirmer CC; Gurski R; Castro MAA; Madruga GSP; Pedroso FL; Krueel CDP et al. Neoplasias associadas ao carcinoma epidermóide do esôfago. *Rev Assoc Med Bras*. 1997;43(4):335-9.
19. Tincani AJ; Brandalise NA; Andreollo NA; Lopes LR; Montes CG; Altemani A et al. A importância da endoscopia digestiva alta com solução de lugol no diagnóstico de câncer superficial e displasia em esôfago de doentes com neoplasias de cabeça e pescoço. *Arq Gastroenterol*. 2000;37(2):107-12.

20. Thomas T; Abrams KR; Caestecker JS; Robinson RJ. Meta-analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1464-77.
21. Garólofo A; Avesani CM; Camargo KG; Barros ME; Silva SRJ; Taddei JAAC et al. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. *Rev Nutr.* 2004;17(4):491-505.
22. Levine MS; Rubesin SE; Laufer I. Barium esophagography: a study for all seasons. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(1):11-25.
23. Ilias EJ. Como estadiar o câncer de esôfago? *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(4):285.
24. Akiyama H; Kogure T; Itai Y. The esophageal axis and its relationship to the resectability of carcinoma of the esophagus. *Ann Surg.* 1972;176(1):30-6.
25. Sakai P; Ishioka S; Maluf-Filho M, (orgs). Tratado de endoscopia digestiva, diagnóstica e terapêutica. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2005.
26. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(6(Suppl)):S3-S43.
27. Aabakken L. Endoscopic tumor diagnosis and treatment. *Endoscopy.* 2003;36:887-90.

28. Ide E; Maluf-Filho F; Sakai P. Uso da tecnologia de banda estreita através de filtros ópticos (*Narrow Band Imaging System* - NBI) na endoscopia digestiva - O melhor do *Digestive Disease Week* - DDW. GED. 2007;26(5):180-3.
29. Siersema PD. Pathogenesis, diagnosis and therapeutic possibilities of esophageal cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23(4):456-61.
30. Maluf-Filho F; Dotti CM; Farias AQ; Kupski C; Chaves DM; Artifon E et al. Consenso Brasileiro de ecoendoscopia. *Arq Gastroenterol*. 2007;44(4):353-8.
31. Rohren EM; Coleman RE. Clinical applications of PET in oncology. *Radiology*. 2004;231:305-32.
32. Kelloff GJ; Hoffman JM; Johnson B; Scher HI; Siegel BA; Cheng EY et al. Progress and promise of FDG-PET imaging for cancer patient management and oncologic drug development. *Clin Cancer Res*. 2005;11(8):2785-808.
33. Stein HJ; Siewert JR. Improved prognosis of resected esophageal cancer. *World J Surg*. 2004;28:520-5.
34. Pennathur A; Luketich JD. Resection for esophageal cancer: strategies for optimal management. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:S751-6.

35. Postlethwait RW. Technique for isoperistaltic gastric tube for esophageal bypass. *Ann Surg.* 1979;189(6):673-6.
36. Malafaia O. Experiência de 15 anos com o tratamento paliativo do câncer do esôfago através da tunelização esofágica. *Rev Col Bras Cir.* 1986;13(5):211-5.
37. Maluf-Filho F; Cheng S; Luz GO. Tratamento endoscópico do câncer epidermóide do esôfago. *Arq Gastroenterol.* 2006;43(2):132-7.
38. Pompilli MF; Mark JBD. The history of surgery for carcinoma of the esophagus. *Chest Surg Clin N Am.* 2000;10(1):145-51.
39. Torek F. The operative treatment of carcinoma of the esophagus. *Ann Surg.* 1915;61(4):385-405.
40. Lewis I. The surgical treatment of carcinoma of the esophagus with special reference to a new operation for growths of the middle third. *Br J Surg.* 1946;34:18-31.
41. Tanner NC. The present position of carcinoma of the esophagus. *Postgrad Med J.* 1947;23(257):109-39.

42. McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg.* 1976;63(4):259-62.
43. Pinotti HW. Esofagectomia subtotal, por túnel transmediastinal sem toractomia. *Rev Assoc Med Bras.* 1977;23(11):395-8.
44. Pinotti HW; Zilberstein B; Pollara W; Raia A. Esophagectomy without thoracotomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;152(3):344-6.
45. Pinotti HW; Cecconello I; Oliveira MA. Transhiatal esophagectomy for esophageal cancer. *Semin Surg Oncol.* 1997;13(4):253-8.
46. Orringer MB; Sloan H. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76:643-54.
47. Orringer MB; Marshall B; Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. *Ann Surg.* 1999;230(3):392-403.
48. Lerut T; Nafteux P; Moons J; Coosemans W; Decker G; De Leyn P et al. Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 1974 R<sub>0</sub> resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome. *Ann Surg.* 2004;240:962-74.

49. Tachibana M; Kinugasa S; Yoshimura H; Shibakita M; Tonomoto Y; Dhar DK et al. Clinical outcomes of extended esophagectomy with three-field lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Surg.* 2005;189:98-109.
50. Swanson SJ; Batirel HF; Bueno R; Jaklitsch MT; Lukanich JM; Allred E et al. Transthoracic esophagectomy with radical mediastinal and abdominal lymph node dissection and cervical esophagogastrostomy for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1918-25.
51. Skinner DB. En bloc resection for neoplasms of the esophagus and cardia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;85:59-71.
52. Hoyos A; Litle VR; Luketich JD. Minimally invasive esophagectomy. *Surg Clin N Am.* 2005;85:631-47.
53. Gagliardi D; Corsi PR; Frimm CE; Fava J. Câncer do esôfago - complicações pós-operatórias imediatas e letalidade hospitalar. *Rev Col Bras Cir.* 2004;31(1):2-9.
54. Zacherl J; Sendler A; Stein HJ; Ott K; Feith M; Jakesz R et al. Current status of neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the distal esophagus. *World J Surg.* 2003;27:1067-74.

55. Nakadi IE; Laethem JLV; Houben JJ; Gay F; Closset J; Houtte PV et al. Squamous cell carcinoma of the esophagus: multimodal therapy in locally advanced disease. *World J Surg.* 2001;26:72-8.
56. Pearson JG. The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer. *Cancer.* 1977;39:882-90.
57. Kelsen D. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):283-5.
58. Kelsen DP; Ginsberg R; Pajak TF; Sheahan DG; Gunderson L; Mortimer J et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med.* 1998;339:1979-84.
59. Slater MS; Holland J; Faigel DO; Sheppard BC; Deveney CW. Does neoadjuvant chemoradiation downstage esophageal carcinoma? *Am J Surg.* 2001;181(5):440-4.
60. Kleinberg L; Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:4410-7.
61. Hyngstrom JR; Posner MC. Neoadjuvant strategies for the treatment of locally advanced esophageal cancer. *J Surg Oncol.* 2010;101(4):299-304.



62. Lv J; Cao XF; Zhu B; Ji L; Tao L; Wang DD. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on prognosis and surgery for esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2009;21(39):4962-8.
63. Morgan MA; Lewis WG; Crosby TDL; Escofet X; Roberts SA; Brewster AE et al. Prospective cohort comparison of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy in patients with oesophageal cancer. *Br J Surg*. 2007;94:1509-14.
64. Reynolds JV; Muldoon C; Hollywood D; Ravi N; Rowly S; O'Byrne K et al. Long-term outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg*. 2007;245:707-16.
65. Malthaner R; Fenlon D; Rhodes S; Vogt K. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006. 2006; (3): Disponível em: [<http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD001556/abstract.html>].
66. Swisher SG; Hofstetter W; Wu TT; Correa AM; Ajani JA; Komaki RR et al. Proposed revision of the esophageal cancer staging system to accommodate pathologic response (pP) following preoperative chemoradiation (CRT). *Ann Surg*. 2005;241:810-20.
67. Zhang X; Watson DI; Jamieson GG; Bessel JR; Devitt PG. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Dis Esophagus*. 2005;18:104-8.

68. Malaisrie SC; Untch B; Aranha GV; Mohideen N; Hantel A; Pickleman J. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer. *Arch Surg.* 2004;139:532-9.
69. Malthaner RA; Wong RKS; Rumble RB; Zuraw L. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2004;2:35.
70. Liao Z; Zhang Z; Jin J; Ajani JA; Swisher SG; Stevens CW et al. Esophagectomy after concurrent chemoradiotherapy improves locoregional control in clinical stage II or III esophageal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(5):1484-93.
71. Makary MA; Kiernan PD; Sheridan MJ; Tonnesen G; Hetrick V; Vaughan B et al. Multimodality treatment for esophageal cancer: the role of surgery and neoadjuvant therapy. *Am Surg.* 2003;69(8):693-702.
72. Yano M; Inoue M; Shiozaki H. Preoperative concurrent chemotherapy and radiation therapy followed by surgery for esophageal cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;8:123-30.

73. Ando N; Iizuka T; Ide H. Surgery plus postoperative chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for localized squamous carcinoma of the thoracic esophagus: the Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 9204). *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1999;18:269a.
74. Ando N; Ozawa S; Kitagawa Y; Shinozawa Y; Kitajima M. Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg*. 2000;232(2):225-32.
75. Donington JS; Miller DL; Allen MS; Deschamps C; Nichols FC; Pairolero PC. Tumor response to induction chemoradiation: influence on survival after esophagectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24:631-7.
76. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1727-33.
77. Tomasich FDS; Valladares GCG; Demarchi VCA; Gagliardi D. Influência do tratamento neo-adjuvante na morbi-mortalidade das esofagectomias. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(3):300-5.
78. Ancona E; Ruol A; Santi S; Merigliano S; Sileni VC; Koussis H et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long

term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2001;91:2165-74.

79. Kesler KA; Helft PR; Werner EA; Jain NP; Brooks JA; De Witt JM et al. A retrospective analysis of locally advanced esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy followed by surgery or surgery alone. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:1116-21.

80. Hamoud ZT; Kesler KA; Ferguson MK; Battafarrano RJ; Bhogaraju A; Hanna N et al. Survival outcomes of resected patients who demonstrate a pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2006;19:69-72.

81. Udagawa H. Chemoradiotherapy: its effectiveness, toxicity, and perspective in the treatment of esophageal cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;15(6):359-61.

82. Castellsagué X; Muñoz N; Stefani ED; Victora CG; Quintana MJ; Castelletto R et al. Smoking and drinking cessation and risk of esophageal cancer (Spain). *Cancer Causes and Control*. 2000;11:813-8.

83. Sobin LH; Wittekind C, (orgs). *International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumours*. 6<sup>th</sup> ed. New York: Wiley-Liss, Inc; 2002.

84. Herskovic A; Martz K; al-Sarraf M; Leichman L; Brindle J; Vaitkevicius V et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1992;326:1593-8.
85. Herskovic A; al-Sarraf M. Combination of 5-fluorouracil and radiation in esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol*. 1997;7(4):283-90.
86. Montgomery DC. Design and analysis of experiments. 3<sup>rd</sup> ed. New York: John Wiley & Sons; 1991.
87. Conover WJ. Practical Nonparametric Statistics. New York: John Wiley & Sons; 1971.
88. Fleiss JL. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2<sup>nd</sup> ed. New York: John Wiley & Sons; 1981.
89. Collet D. Modelling Survival Data in Medical Research. 1<sup>st</sup> ed. New York: John Wiley & Sons; 1994.
90. Le Prise E; Etienne PL; Meunier B; Maddern G; Hassel MB; Gedouin D et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer*. 1994;73(7):1779-94.

91. Ancona E; Ruol A; Castoro C; Chiarion-Sileni V; Merigliano S; Santi S et al. First-line chemotherapy improves the resection rate and long-term survival of locally advanced (T4, any N, M0) squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *Ann Surg.* 1997;226(6):714-24.
92. Jones DR; Detterbeck FC; Egan TM; Parker LA; Bernard SA; Tepper JE. Induction chemoradiotherapy followed by esophagectomy in patients with carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(1):185-91.
93. Bosset JF; Gignoux M; Triboulet JP; Tiret E; Manton G; Elias D et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1997;337:161-7.
94. Coia LR; Minsky BD; Berkey BA; John MJ; Haller D; Landry J et al. Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: results of the 1992-1994 patterns of care study. *J Clin Oncol.* 2000;18(3):455-62.
95. Toita T; Ogawa K; Adachi G; Kakinohana Y; Nishikuramori Y; Irahara S et al. Concurrent chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of thoracic esophagus: feasibility and outcome of large regional field and high-dose external beam boost irradiation. *Jpn J Clin Oncol.* 2001;31(8):375-81.

96. Hennequin C; Gayet B; Sauvanet A; Blazy A; Perniceni T; Pannis Y et al. Impact on survival of surgery after concomitant chemoradiotherapy for locally advanced cancers of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49(3):657-64.
97. Urba SG; Orringer MB; Turrisi A; Iannettoni M; Forastiere A; Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):305-13.
98. Urschel JD; Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg.* 2003;185:538-43.
99. Lee JL; Kim SB; Jung HJ; Park SI; Kim DK; Kim JH et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy in resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2003;42(3):207-11.
100. Fiorica F; Bona DD; Schepis F; Licata A; Shahied L; Venturi A et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2004;53:925-30.
101. Nabeya Y; Ochiai T; Matsubara H; Okazumi S; Shiratori T; Shuto K; Aoki T et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by esophagectomy for initially resectable

squamous cell carcinoma of the esophagus with lymph node metastases. *Dis Esophagus*. 2005;18:388-97.

102. Burmeister BH; Smithers BM; Gebski V; Fitzgerald L; Simes RJ; Devitt P et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet*. 2005;6:659-68.

103. Greer SE; Goodney PP; Sutton JE; Birmeyer JD. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Surgery*. 2005;137:172-7.

104. Gebski V; Burmeister B; Smithers BM; Foo K; Zalcberg J; Simes J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8:226-34.



## **8 – ANEXO**

**Anexo 8.1.1** - Protocolo – Neoplasia de esôfago (CEC) c/ Rtx/Qtx neo-adjuvante – Seguimento

Nome:

HC:

Data de nascimento:

Idade:

Cor:

Sexo:

Procedência:

Data de início de seguimento no ambulatório:

Sintomas ao diagnóstico:

(    ) disfagia

(    ) dor retroesternal

(    ) pirose

(    ) hemorragia digestiva

(    ) fístula c/ árvore respiratória

(    ) tabagismo – tempo de duração:

(    ) etilismo – tempo de duração:

Estadiamento pré-operatório:

T (    )      N (    )      M (    )

Localização do tumor: (    ) terço superior (    ) terço médio (    ) terço inferior

Data de início da Rtx neo-adjuvante:

Data de término da Rtx neo-adjuvante:

Dose total:

Frequência / fracionamento:

Qtx neo-adjuvante: (    ) Sim      (    ) Não      Qual:

Data da cirurgia:

**Anexo 8.1.2 - Protocolo – Neoplasia de esôfago (CEC) c/ Rtx/Qtx neo-adjuvante –**  
**Seguimento (continuação)**

Tipo de cirurgia:

- (    ) esofagectomia subtotal transmediastinal  
(    ) esofagectomia subtotal c/ toracotomia  
(    ) s/ ressecção -    (    ) gastrostomia    (    ) jejunostomia

Complicações pós-operatórias:

- (    ) hemorragia  
(    ) fístula / estenose anastomose esôfago-tubo gástrico  
(    ) drenagem de tórax  
(    ) broncopneumonia  
(    ) I.T.U.  
(    ) óbito perioperatório – causa principal:

Estadiamento anátomo-patológico:

T (    )      N (    )      M (    )      nº linfonodos na peça (    )

Achado histopatológico na peça: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Qtx adjuvante: (    ) Não    (    ) Sim    Qual:

Recidiva: (    ) Não    (    ) Sim – data da recidiva:

Data da última consulta:

Data do óbito:

Causa do óbito:

**Anexo 8.2.1** – Lista completa de pacientes ordenada pela data da cirurgia.

<b>Nº</b>	<b>HC</b>	<b>Data da cirurgia</b>	<b>Data de nascimento</b>
001	04.78.49	-	-
002	05.38.37	-	-
003	07.32.22	-	-
004	07.49.28	-	-
005	04.74.28	14/05/1979	-
006	01.38.16-6	25/08/1980	10/01/1937
007	13.81.69	18/05/1982	-
008	04.58.31-4	02/08/1982	24/09/1911
009	06.64.86-8	23/05/1983	02/08/1942
010	16.63.38	22/11/1983	-
011	08.15.81-5	28/11/1983	15/03/1908
012	10.57.27-4	14/08/1984	02/03/1920
013	22.25.66-2	21/08/1984	31/07/1927
014	10.32.67-0	11/09/1984	10/11/1928
015	10.79.85-2	06/11/1984	20/04/1925
016	11.16.85-0	25/02/1985	16/01/1923
017	12.54.94-5	02/04/1985	13/08/1914
018	12.68.08-7	20/05/1985	12/03/1929
019	15.09.27-1	18/03/1986	27/09/1922
020	15.15.73-3	19/08/1986	15/07/1931
021	16.45.53-2	25/08/1986	17/08/1944
022	16.26.70-2	30/09/1986	10/12/1940
023	16.65.03-1	03/11/1986	06/06/1924
024	17.11.73-5	13/01/1987	03/08/1920
025	17.72.39-7	23/02/1987	12/03/1912
026	17.90.18-5	05/05/1987	05/01/1938
027	18.80.39-0	14/07/1987	25/11/1930
028	06.67.92-5	13/09/1987	25/08/1938
029	19.07.84-9	20/10/1987	07/02/1935
030	19.91.42-8	01/12/1987	21/06/1926
031	20.13.17-6	11/01/1988	30/11/1942
032	20.72.69-5	09/02/1988	15/06/1922
033	21.97.18-8	08/08/1988	20/07/1932
034	22.17.31-2	23/08/1988	26/01/1931

**Anexo 8.2.2** – Lista completa de pacientes ordenada pela data da cirurgia (continuação).

<b>Nº</b>	<b>HC</b>	<b>Data da cirurgia</b>	<b>Data de nascimento</b>
035	23.36.15-4	06/12/1988	14/05/1938
036	17.68.88-7	23/01/1989	03/05/1928
037	23.77.01-7	13/02/1989	03/11/1923
038	23.51.56-2	13/02/1989	25/12/1910
039	17.65.49-3	21/03/1989	17/04/1923
040	18.64.01-3	02/05/1989	21/11/1935
041	25.26.99-9	06/06/1989	29/10/1925
042	25.72.78-6	25/07/1989	15/02/1943
043	25.26.75-3	21/08/1989	28/11/1928
044	26.80.57-5	13/11/1989	15/05/1938
045	26.00.93-3	19/12/1989	05/05/1939
046	28.55.16-6	23/04/1990	30/04/1929
047	28.37.65-5	22/05/1990	31/01/1929
048	28.29.04-6	12/06/1990	21/07/1929
049	29.26.87-8	10/07/1990	18/10/1944
050	28.20.40-6	23/07/1990	02/03/1936
051	29.07.75-7	04/09/1990	22/02/1936
052	29.64.54-7	23/10/1990	07/12/1936
053	29.88.37-7	26/11/1990	06/09/1932
054	30.77.89-4	08/01/1991	30/06/1943
055	31.06.32-4	14/01/1991	25/06/1934
056	31.08.62-1	04/02/1991	25/08/1929
057	31.44.04-3	19/03/1991	02/08/1937
058	31.25.86-3	26/02/1991	08/07/1932
059	31.60.65-7	22/04/1991	13/06/1929
060	32.61.74-2	30/07/1991	24/09/1925
061	32.61.76-0	03/09/1991	17/06/1930
062	34.09.24-9	26/11/1991	20/11/1929
063	33.50.24-2	03/12/1991	12/03/1925
064	35.23.71-8	31/03/1992	13/08/1935
065	35.78.42-2	19/05/1992	29/01/1930
066	36.05.88-7	22/06/1992	05/08/1921
067	35.59.43-8	30/06/1992	14/07/1943

**Anexo 8.2.3** – Lista completa de pacientes ordenada pela data da cirurgia (continuação).

<b>Nº</b>	<b>HC</b>	<b>Data da cirurgia</b>	<b>Data de nascimento</b>
068	35.59.61-0	14/07/1992	16/09/1946
069	36.57.45-2	18/08/1992	10/07/1942
070	36.52.01-6	15/09/1992	23/09/1934
071	38.52.19-9	26/01/1993	01/09/1946
072	38.52.33-5	07/03/1993	18/05/1935
073	38.29.78-6	16/03/1993	27/02/1931
074	38.16.58-1	23/03/1993	27/02/1939
075	39.53.81-6	27/04/1993	19/03/1932
076	39.39.18-1	01/06/1993	15/01/1929
077	40.24.13-1	29/06/1993	23/03/1925
078	39.39.23-6	29/06/1993	06/09/1941
079	18.67.69-3	13/07/1993	15/03/1932
080	40.21.75-1	10/08/1993	02/04/1926
081	40.02.17-1	24/08/1993	17/10/1955
082	40.75.10-0	14/09/1993	05/05/1938
083	40.38.44-1	21/09/1993	07/06/1944
084	40.03.06-8	05/10/1993	21/02/1954
085	41.25.50-3	26/10/1993	01/03/1935
086	42.28.26-8	18/01/1994	20/03/1945
087	41.49.74-7	25/01/1994	10/05/1937
088	42.74.16-4	01/02/1994	23/03/1960
089	42.93.03-5	22/02/1994	10/04/1922
090	43.98.70-6	29/03/1994	20/03/1954
091	43.59.56-8	31/05/1994	02/10/1941
092	44.93.00-9	31/05/1994	02/10/1944
093	45.24.29-0	26/07/1994	17/10/1940
094	34.73.88-8	16/08/1994	07/10/1942
095	45.56.84-3	23/08/1994	04/05/1976
096	30.64.52-6	06/09/1994	16/09/1944
097	46.50.77-2	19/09/1994	09/08/1933
098	45.76.82-9	18/10/1994	08/11/1943
099	46.82.81-6	06/12/1994	18/09/1934
100	47.66.34-1	13/12/1994	01/11/1926

**Anexo 8.2.4** – Lista completa de pacientes ordenada pela data da cirurgia (continuação).

<b>Nº</b>	<b>HC</b>	<b>Data da cirurgia</b>	<b>Data de nascimento</b>
101	48.56.01-5	14/02/1995	14/05/1948
102	48.35.18-8	21/03/1995	23/03/1944
103	49.19.30-4	04/04/1995	04/06/1927
104	48.76.09-1	02/05/1995	01/02/1947
105	49.14.09-5	23/05/1995	13/03/1936
106	49.24.54-7	06/06/1995	28/04/1939
107	50.25.89-5	26/09/1995	07/12/1950
108	51.10.58-7	29/11/1995	28/06/1941
109	46.09.78-5	05/12/1995	29/02/1952
110	51.71.74-9	02/01/1996	19/08/1956
111	52.36.07-6	30/01/1996	26/11/1934
112	48.18.77-8	11/03/1996	10/03/1956
113	42.30.09-9	26/03/1996	02/08/1948
114	53.10.23-8	21/05/1996	15/02/1942
115	54.84.49-3	16/07/1996	14/03/1960
116	55.14.47-4	06/08/1996	17/12/1944
117	54.63.11-6	27/08/1996	23/01/1930
118	55.30.00-6	10/09/1996	10/07/1947
119	55.36.11-1	17/09/1996	28/10/1944
120	55.69.31-0	29/10/1996	27/01/1942
121	19.73.52-1	17/12/1996	01/01/1932
122	57.00.65-1	04/02/1997	19/10/1941
123	56.91.31-1	11/03/1997	24/02/1951
124	57.83.93-2	01/04/1997	15/07/1936
125	56.78.66-4	06/05/1997	17/11/1952
126	58.88.51-2	13/05/1997	02/09/1953
127	58.61.85-7	12/06/1997	17/05/1934
128	59.15.91-3	08/07/1997	01/01/1957
129	59.23.45-9	29/07/1997	17/06/1934
130	59.43.78-0	18/08/1997	24/08/1954
131	59.53.55-5	26/08/1997	15/02/1929
132	60.72.11-4	09/09/1997	09/09/1937

**Anexo 8.2.5** – Lista completa de pacientes ordenada pela data da cirurgia (continuação).

<b>Nº</b>	<b>HC</b>	<b>Data da cirurgia</b>	<b>Data de nascimento</b>
133	60.17.34-4	28/10/1997	08/12/1933
134	60.26.89-0	04/11/1997	08/07/1946
135	61.35.23-5	06/01/1998	05/11/1943
136	62.09.85-4	17/03/1998	15/02/1941
137	63.15.85-5	09/06/1998	22/10/1940
138	62.76.09-1	30/06/1998	22/09/1947
139	63.51.27-7	14/07/1998	30/11/1950
140	65.93.99-6	09/02/1999	13/09/1935
141	66.19.79-4	16/03/1999	03/10/1932
142	66.42.99-3	30/03/1999	24/08/1948
143	67.24.65-8	06/04/1999	20/09/1938
144	67.05.11-9	13/04/1999	30/07/1949
145	67.72.78-8	11/05/1999	17/07/1931
146	67.84.14-1	03/08/1999	26/09/1939
147	68.23.48-2	31/08/1999	08/12/1933
148	67.94.56-6	14/09/1999	26/03/1942
149	58.17.22-6	16/11/1999	04/04/1947
150	69.71.90-6	11/01/2000	25/07/1943
151	41.26.06-8	08/02/2000	23/09/1944
152	69.86.20-8	02/05/2000	14/08/1955
153	70.23.47-3	30/05/2000	04/05/1960
154	71.81.23-5	18/07/2000	23/01/1934
155	63.64.40-4	29/08/2000	18/06/1927
156	73.48.89-9	03/10/2000	22/09/1950
157	73.22.39-4	05/12/2000	18/06/1950
158	73.13.06-6	09/01/2001	26/07/1939
159	74.96.44-0	22/05/2001	19/02/1961
160	75.69.95-4	03/07/2001	20/03/1950
161	75.80.70-4	07/08/2001	26/04/1953
162	78.21.15-2	13/11/2001	17/10/1948
163	78.17.42-4	22/01/2002	27/01/1950
164	78.27.26-7	26/02/2002	13/06/1953
165	78.44.31-8	12/03/2002	08/08/1947



**Anexo 8.2.6** – Lista completa de pacientes ordenada pela data da cirurgia (continuação).

<b>Nº</b>	<b>HC</b>	<b>Data da cirurgia</b>	<b>Data de nascimento</b>
166	78.17.50-1	02/04/2002	01/08/1952
167	79.41.49-5	07/05/2002	10/05/1933
168	78.59.44-2	22/10/2002	11/08/1933
169	58.79.57-5	10/12/2002	29/04/1968
170	35.39.06-6	25/03/2003	25/10/1938
171	84.96.35-8	15/07/2003	18/02/1958
172	85.70.99-2	16/12/2003	30/01/1959
173	85.71.00-7	06/01/2004	14/08/1949
174	86.88.62-2	27/01/2004	30/03/1948
175	87.20.63-4	17/02/2004	08/04/1952
176	87.76.46-7	27/04/2004	08/10/1944
177	87.27.52-7	04/05/2004	01/05/1942
178	87.69.97-7	29/06/2004	13/08/1944
179	56.54.05-2	28/09/2004	15/11/1939
180	82.62.36-1	21/12/2004	16/01/1961
181	84.52.19-2	04/01/2005	10/02/1933
182	90.06.93-4	08/03/2005	06/12/1955
183	68.15.06-9	10/05/2005	07/06/1932
184	29.11.47-1	03/06/2005	28/10/1943
185	90.42.93-8	21/06/2005	02/05/1952
186	90.60.17-6	21/06/2005	04/10/1950
187	91.66.82-5	20/09/2005	18/05/1940
188	09.65.21-8	27/09/2005	15/01/1938
189	92.78.07-2	08/11/2005	01/04/1953
190	92.35.16-7	17/01/2006	06/01/1940
191	92.49.26-3	31/01/2006	23/02/1957
192	92.66.75-0	07/02/2006	12/01/1959

**Anexo 8.3** - Pacientes excluídos devido ao tipo histológico.

<b>Nº</b>	<b>HC</b>	<b>Tipo histológico</b>
01	17.72.39-7	adenocarcinoma
02	23.77.01-7	adenocarcinoma
03	28.55.16-6	adenocarcinoma
04	31.44.04-3	adenocarcinoma
05	32.61.74-2	adenocarcinoma
06	33.50.24-2	adenocarcinoma
07	35.78.42-2	adenocarcinoma
08	36.57.45.-2	carcinóide
09	40.02.17-1	adenocarcinoma
10	42.74.16-4	adenocarcinoma
11	30.64.52-6	adenocarcinoma
12	46.50.77-2	adenocarcinoma
13	49.19.30-4	adenocarcinoma
14	67.24.65-8	adenoescomoso
15	58.17.22-6	adenocarcinoma
16	71.81.23-5	adenocarcinoma
17	73.48.89-9	adenocarcinoma
18	78.44.31-8	adenoescomoso
19	84.96.35-8	adenocarcinoma
20	86.88.62-2	adenocarcinoma
21	87.20.63-4	adenocarcinoma
22	56.54.05-2	adenocarcinoma
23	84.52.19-2	adenocarcinoma
24	68.15.06-9	adenocarcinoma
25	92.78.07-2	adenocarcinoma

**Anexo 8.4** - Pacientes excluídos devido a não ressecção do esôfago.

<b>Nº</b>	<b>HC</b>	<b>Cirurgia</b>
01	26.00.93-3	esofagogastroplastia (Postlethwait*)
02	28.37.65-5	esofagogastroplastia (Postlethwait)
03	47.66.34-1	gastrostomia
04	61.35.23-5	esofagogastroplastia (Postlethwait)

\* vide referências bibliográficas

**Anexo 8.5** - Pacientes excluídos devido ao prontuário não localizado ou incompleto.

<b>Nº</b>	<b>HC</b>
01	04.78.49
02	05.38.73
03	07.32.22
04	07.49.28
05	04.74.28
06	01.38.16-6
07	13.81.69
08	04.58.31-4
09	16.63.38
10	22.25.66-2
11	15.09.27-1
12	16.26.70-2
13	29.26.87-8
14	38.52.33-5
15	34.73.88-8
16	51.10.58-7
17	58.88.51-2

**Anexo 8.6** - Pacientes excluídos devido a terapêutica adjuvante.

<b>Nº</b>	<b>HC</b>	<b>Terapêutica adjuvante</b>
01	12.54.94-5	Qtx adjuvante
02	19.91.42-8	Qtx adjuvante
03	25.26.99-9	Rtx adjuvante
04	29.64.54-7	Qtx adjuvante
05	31.25.86-3	Qtx adjuvante
06	35.23.71-8	Rtx adjuvante
07	39.53.81-6	Rtx adjuvante
08	39.39.23-6	Qtx adjuvante
09	18.67.69-3	Rtx adjuvante
10	40.21.75-1	Qtx/Rtx adjuvante
11	40.75.10-0	Rtx adjuvante
12	40.38.44-1	Qtx/Rtx adjuvante
13	42.93.03-5	Qtx/Rtx adjuvante
14	43.98.70-6	Qtx/Rtx adjuvante
15	55.14.47-4	Qtx adjuvante
16	54.63.11-6	Qtx adjuvante
17	59.23.45-9	Qtx adjuvante
18	67.05.11-9	Qtx/Rtx adjuvante
19	69.86.20-8	Qtx adjuvante
20	63.64.40-4	Rtx adjuvante
21	78.21.15-2	Qtx adjuvante
22	35.39.06-6	Qtx adjuvante
23	29.11.47-1	Qtx adjuvante

**Anexo 8.7** - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida (pacientes incluídos na análise dos resultados).

Nº	HC	Cor	Sexo* (M/F)	Idade** (anos)	Estadio (TNM)	Sobrevida
01	06.64.86-8	parda	M	40	III	4
02	08.15.81-5	branca	M	75	IIA	35
03	11.16.85-0	preta	M	62	IIB	10
04	17.11.73-5	branca	M	66	IIA	11
05	23.51.56-2	branca	M	78	IIA	1
06	25.72.78-6	branca	M	46	IIA	0***
07	26.80.57-5	branca	M	51	IIA	19
08	31.08.62-1	branca	F	61	IIA	0***
09	36.05.88-7	branca	M	70	III	0***
10	35.59.61-0	preta	M	45	III	25
11	40.24.13-1	branca	M	68	III	8
12	40.03.06-8	branca	M	39	I	33
13	41.25.50-3	branca	M	58	I	8
14	42.28.26-8	branca	M	48	IIA	11
15	44.93.00-9	branca	M	49	III	5
16	45.24.29-0	branca	F	53	IIB	72
17	48.56.01-5	branca	M	46	I	8
18	49.24.54-7	branca	M	56	I	34
19	46.09.78-5	branca	M	43	I	12
20	48.18.77-8	branca	F	40	I	13
21	55.36.11-1	branca	M	51	IIA	17
22	56.91.31-1	branca	F	46	IIA	8
23	60.72.11-4	branca	M	60	IIA	5
24	67.72.78-8	branca	M	67	III	7
25	58.79.57-5	preta	M	34	IIB	3
26	90.06.93-4	branca	M	49	IIA	11

\* M=masculino; F=feminino; \*\* anos completos na data da cirurgia; \*\*\* óbitos até 30 dias no pós-operatório

**Anexo 8.8** - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor, número de linfonodos e resposta tumoral (pacientes incluídos na análise dos resultados).

Nº	HC	T	N	Grau*	Local Tumor**	Nº linfonodo	Resposta Tumoral***
01	06.64.86-8	3	1	1	3	9	1
02	08.15.81-5	3	0	2	2	4	1
03	11.16.85-0	1	1	2	2	7	1
04	17.11.73-5	3	0	2	3	0	1
05	23.51.56-2	3	0	3	2	2	1
06	25.72.78-6	3	0	2	2	0	1
07	26.80.57-5	3	0	1	3	4	1
08	31.08.62-1	3	0	2	2	2	1
09	36.05.88-7	3	1	2	3	5	1
10	35.59.61-0	3	1	1	3	9	1
11	40.24.13-1	3	1	2	3	7	1
12	40.03.06-8	1	0	1	2	5	1
13	41.25.50-3	1	0	1	3	27	1
14	42.28.26-8	3	0	1	3	8	1
15	44.93.00-9	4	0	3	2	0	1
16	45.24.29-0	1	1	2	2	8	1
17	48.56.01-5	1	0	2	2	0	1
18	49.24.54-7	1	0	2	3	20	1
19	46.09.78-5	1	0	2	2	13	1
20	48.18.77-8	1	0	1	2	2	1
21	55.36.11-1	3	0	2	3	0	1
22	56.91.31-1	2	0	2	2	4	1
23	60.72.11-4	2	0	2	3	1	1
24	67.72.78-8	3	1	2	2	1	1
25	58.79.57-5	2	1	3	3	33	1
26	90.06.93-4	3	0	2	3	4	1

\* 1=bem diferenciado; 2=moderadamente diferenciado; 3=pouco diferenciado;

\*\* 2=terço médio do esôfago; 3=terço distal do esôfago;

\*\*\* 1=ausente; 2=parcial; 3=completa

**Anexo 8.9** - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - sintomas pré-operatórios (pacientes incluídos na análise dos resultados).

Nº	HC	disfagia*	dor*	pirose*	hemorragia digestiva*	tabagismo*	etilismo*
01	06.64.86-8	1	0	1	0	1	1
02	08.15.81-5	1	1	0	0	1	1
03	11.16.85-0	1	1	0	0	0	0
04	17.11.73-5	1	0	0	0	0	0
05	23.51.56-2	1	0	0	0	1	1
06	25.72.78-6	1	0	0	0	1	1
07	26.80.57-5	1	0	1	0	1	1
08	31.08.62-1	1	1	0	0	1	1
09	36.05.88-7	1	1	0	0	1	0
10	35.59.61-0	1	1	0	0	1	1
11	40.24.13-1	1	1	0	0	0	0
12	40.03.06-8	1	0	0	0	1	1
13	41.25.50-3	0	1	0	0	1	1
14	42.28.26-8	1	0	1	0	1	1
15	44.93.00-9	0	0	1	0	1	1
16	45.24.29-0	0	1	1	0	1	1
17	48.56.01-5	1	1	0	0	1	0
18	49.24.54-7	0	0	1	0	1	1
19	46.09.78-5	0	0	0	0	1	1
20	48.18.77-8	1	0	0	0	1	1
21	55.36.11-1	1	0	0	0	0	0
22	56.91.31-1	1	1	0	0	1	0
23	60.72.11-4	0	1	1	0	0	0
24	67.72.78-8	1	0	0	0	0	0
25	58.79.57-5	1	0	1	0	1	0
26	90.06.93-4	1	1	0	0	0	0

\* 0 = ausente; 1 = presente



**Anexo 8.10** - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias (pacientes incluídos na análise dos resultados).

Nº	HC	hemorragia intra-operatória*	fístula/estenose*	drenagem tórax*	pneumonia*	óbito peri-operatório*
01	06.64.86-8	0	0	1	0	0
02	08.15.81-5	0	0	0	0	0
03	11.16.85-0	0	0	1	0	0
04	17.11.73-5	0	1	1	0	0
05	23.51.56-2	0	0	1	0	0
06	25.72.78-6	0	0	1	0	1
07	26.80.57-5	0	0	0	0	0
08	31.08.62-1	0	1	0	0	1
09	36.05.88-7	0	0	0	1	1
10	35.59.61-0	0	1	0	0	0
11	40.24.13-1	0	1	0	0	0
12	40.03.06-8	0	0	0	0	0
13	41.25.50-3	0	0	0	0	0
14	42.28.26-8	0	0	1	0	0
15	44.93.00-9	0	1	0	0	0
16	45.24.29-0	0	0	0	0	0
17	48.56.01-5	0	1	1	1	0
18	49.24.54-7	0	0	1	0	0
19	46.09.78-5	0	0	0	0	0
20	48.18.77-8	0	1	1	0	0
21	55.36.11-1	0	0	1	1	0
22	56.91.31-1	0	1	1	0	0
23	60.72.11-4	0	1	0	0	0
24	67.72.78-8	0	1	1	0	0
25	58.79.57-5	0	1	1	0	0
26	90.06.93-4	0	1	1	0	0

\* 0 = ausente; 1 = presente

**Anexo 8.11** - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito (pacientes incluídos na análise dos resultados).

<b>Nº</b>	<b>HC</b>	<b>Técnica cirúrgica da esofagectomia</b>	<b>Reconstrução de trânsito alimentar</b>
01	06.64.86-8	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
02	08.15.81-5	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
03	11.16.85-0	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
04	17.11.73-5	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
05	23.51.56-2	trans-torácica (toracotomia)	esofagocoloplastia
06	25.72.78-6	transmediastinal laparotômica	esofagocoloplastia
07	26.80.57-5	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
08	31.08.62-1	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
09	36.05.88-7	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
10	35.59.61-0	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
11	40.24.13-1	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
12	40.03.06-8	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
13	41.25.50-3	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
14	42.28.26-8	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
15	44.93.00-9	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
16	45.24.29-0	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
17	48.56.01-5	trans-torácica (toracotomia)	esofagogastroplastia
18	49.24.54-7	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
19	46.09.78-5	transmediastinal laparoscópica	esofagogastroplastia
20	48.18.77-8	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
21	55.36.11-1	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
22	56.91.31-1	trans-torácica (toracotomia)	esofagogastroplastia
23	60.72.11-4	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
24	67.72.78-8	trans-torácica (toracotomia)	esofagogastroplastia
25	58.79.57-5	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
26	90.06.93-4	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia

**Anexo 8.12** - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - recidiva tumoral, local da recidiva, causa do óbito (pacientes incluídos na análise dos resultados).

Nº	HC	Recidiva tumoral*	Local da recidiva	Causa do óbito
01	06.64.86-8	0	-	-
02	08.15.81-5	0	-	-
03	11.16.85-0	1	mediastino	rotura de aorta
04	17.11.73-5	0	-	-
05	23.51.56-2	0	-	-
06	25.72.78-6	0	-	Insuficiência respiratória
07	26.80.57-5	1	tubo gástrico	recidiva tumoral
08	31.08.62-1	0	-	choque cardiogênico
09	36.05.88-7	0	-	Insuficiência respiratória
10	35.59.61-0	0	-	-
11	40.24.13-1	0	-	-
12	40.03.06-8	1	tubo gástrico	recidiva tumoral / insuficiência respiratória
13	41.25.50-3	0	-	-
14	42.28.26-8	0	-	IAM
15	44.93.00-9	0	-	insuficiência respiratória / broncopneumonia
16	45.24.29-0	0	-	choque séptico / insuficiência hepática
17	48.56.01-5	1	tubo gástrico	hemorragia digestiva
18	49.24.54-7	0	-	-
19	46.09.78-5	1	CEC orofaringe	-
20	48.18.77-8	0	-	-
21	55.36.11-1	1	pleura	recidiva tumoral
22	56.91.31-1	1	traquéia	recidiva tumoral
23	60.72.11-4	0	-	insuficiência respiratória
24	67.72.78-8	1	ossos/traquéia	recidiva tumoral
25	58.79.57-5	1	abdominal	insuficiência respiratória
26	90.06.93-4	1	ossos	Insuficiência respiratória

\* 0 = ausente; 1 = presente

**Anexo 8.13.1** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida (pacientes incluídos na análise dos resultados).

Nº	HC	Cor	Sexo * (M/F)	Idade** (anos)	Estadio (TNM)	Sobrevida (meses)
01	10.32.67-0	branca	M	55	III	11
02	10.79.85-2	branca	M	59	IIA	0***
03	12.68.08-7	preta	M	56	IIA	1
04	16.45.53-2	branca	M	42	0	69
05	16.65.03-1	branca	M	62	III	6
06	17.90.18-5	branca	M	49	IIA	0***
07	18.80.39-0	parda	M	56	IIB	0***
08	06.67.92-5	branca	M	49	0	29
09	19.07.84-9	branca	M	52	IIA	5
10	20.13.17-6	branca	M	45	IIA	29
11	20.72.69-5	branca	F	65	I	16
12	21.97.18-8	preta	M	56	0	8
13	22.17.31-2	branca	M	57	IIA	0***
14	23.36.15-4	branca	M	50	0	47
15	17.68.88-7	branca	M	60	IIB	18
16	17.65.49-3	branca	M	65	0	0***
17	18.64.01-3	branca	M	53	IIB	5
18	25.26.75-3	branca	M	60	IIB	7
19	28.29.04-6	branca	M	60	IIA	2
20	28.20.40-6	branca	M	54	I	17
21	29.07.75-7	branca	M	54	IIA	0***
22	29.88.37-7	branca	M	58	I	2
23	30.77.89-4	branca	M	47	IIA	8
24	31.06.32-4	branca	M	56	IIA	27
25	31.60.65-7	branca	M	61	IIB	111
26	32.61.76-0	branca	F	61	IIA	15
27	34.09.24-9	branca	M	62	IIA	15
28	35.59.43-8	branca	M	48	III	6

\* M=masculino; F=feminino; \*\* anos completos na data da cirurgia; \*\*\* óbito até 30 dias no pós-operatório

**Anexo 8.13.2** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida (continuação).

Nº	HC	Cor	Sexo* (M/F)	Idade** (anos)	Estadio (TNM)	Sobrevida (meses)
29	36.52.01-6	branca	M	57	IIB	6
30	38.52.33-5	branca	M	57	IIA	4
31	38.29.78-6	branca	M	62	0	8
32	38.16.58-1	parda	F	54	IIA	11
33	39.39.18-1	branca	M	64	0	48
34	41.49.74-7	branca	M	56	III	22
35	43.59.56-8	branca	M	52	IIA	10
36	45.56.84-3	branca	F	18	IIA	131
37	45.76.82-9	branca	M	50	IIA	6
38	46.82.81-6	parda	M	60	IIA	3
39	48.35.18-8	branca	F	50	IIA	3
40	48.76.09-1	parda	F	48	III	50
41	50.25.89-5	branca	M	44	IIB	11
42	51.71.74-9	parda	M	39	IIA	20
43	52.36.07-6	branca	M	61	IIA	0***
44	53.10.23-8	branca	M	54	III	14
45	54.84.49-3	preta	M	36	III	5
46	55.30.00-6	branca	M	49	IIA	11
47	55.69.31-0	branca	M	54	IIB	115
48	57.00.65-1	branca	M	55	III	11
49	57.83.93-2	branca	M	60	IIA	2
50	56.78.66-4	branca	M	44	I	2
51	58.61.85-7	parda	M	63	IIB	4
52	59.15.91-3	branca	M	40	III	11
53	59.43.78-0	branca	M	42	IIA	0***
54	60.17.34-4	preta	F	63	0	52
55	60.26.89-0	branca	M	51	IIA	11
56	62.09.85-4	branca	M	57	IIA	15
57	63.15.85-5	branca	M	57	IIB	26
58	62.76.09-1	preta	F	50	I	0***

\* M=masculino; F=feminino; \*\* anos completos na data da cirurgia; \*\*\* óbito até 30 dias no pós-operatório

**Anexo 8.13.3** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida (continuação).

Nº	HC	Cor	Sexo* (M/F)	Idade** (anos)	Estadio (TNM)	Sobrevida (meses)
59	63.51.27-7	branca	M	47	IIA	9
60	65.93.99-6	branca	M	63	IIA	78
61	66.19.79-4	preta	M	66	IIA	4
62	66.42.99-3	branca	M	50	IIA	7
63	67.84.14-1	branca	M	59	0	12
64	68.23.48-2	branca	M	65	0	20
65	67.94.56-6	branca	F	57	IIB	3
66	69.71.90-6	branca	M	56	I	19
67	41.26.06-8	branca	M	55	0	63
68	70.23.47-3	branca	M	40	IIB	65
69	73.13.06-6	branca	M	61	IIB	0***
70	74.96.44-0	parda	M	40	IIB	76
71	75.69.95-4	branca	M	51	0	12
72	75.80.70-4	branca	M	48	IIA	2
73	78.17.42-4	branca	M	51	0	11
74	78.27.26-7	branca	M	48	IIA	7
75	78.17.50-1	parda	F	49	IIA	20
76	79.41.49-5	branca	M	68	III	2
77	85.70.99-2	preta	M	44	IIB	12
78	85.71.00-7	parda	M	54	III	7
79	87.76.46-7	branca	M	59	IIB	19
80	87.27.52-7	branca	M	62	IIA	9
81	87.69.97-7	parda	M	59	I	27

\* M=masculino; F=feminino; \*\* anos completos na data da cirurgia; \*\*\* óbito até 30 dias no pós-operatório

**Anexo 8.14.1** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - T, N, grau, localização do tumor, número de linfonodos e resposta tumoral (pacientes incluídos na análise dos resultados).

Nº	HC	T	N	Grau*	Local tumor**	Número linfonodos	Resposta tumoral***
01	10.32.67-0	3	1	2	2	2	1
02	10.79.85-2	2	0	2	2	6	1
03	12.68.08-7	2	0	2	2	10	2
04	16.45.53-2	0	0	2	2	0	3
05	16.65.03-1	3	1	2	2	9	1
06	17.90.18-5	3	0	2	2	3	1
07	18.80.39-0	2	1	2	3	7	1
08	06.67.92-5	0	0	2	2	3	3
09	19.07.84-9	2	0	2	2	0	1
10	20.13.17-6	2	0	2	2	0	1
11	20.72.69-5	1	0	1	2	1	2
12	21.97.18-8	0	0	2	2	0	3
13	22.17.31-2	2	0	3	2	0	1
14	23.36.15-4	0	0	2	2	0	3
15	17.68.88-7	2	1	2	3	2	1
16	17.65.49-3	IS	0	1	2	0	2
17	18.64.01-3	1	1	3	2	6	3
18	25.26.75-3	0	1	2	2	6	2
19	28.29.04-6	3	0	2	2	1	1
20	28.20.40-6	1	0	2	2	0	1
21	29.07.75-7	2	0	2	2	0	1
22	29.88.37-7	1	0	1	2	0	2
23	30.77.89-4	2	0	2	2	0	1
24	31.06.32-4	2	0	3	2	0	2
25	31.60.65-7	2	1	2	2	11	2
26	32.61.76-0	3	0	2	2	2	1
27	34.09.24-9	3	0	2	2	8	1
28	35.59.43-8	3	1	2	2	3	1

\* 1=bem diferenciado; 2=moderadamente diferenciado; 3=pouco diferenciado;

\*\* 2=terço médio do esôfago; 3=terço distal do esôfago;

\*\*\* 1=ausente; 2=parcial; 3=completa

**Anexo 8.14.2** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor, número de linfonodos e resposta tumoral (continuação).

Nº	HC	T	N	Grau*	Local tumor**	Número linfonodos	Resposta tumoral***
29	36.52.01-6	2	1	2	2	2	1
30	38.52.33-5	3	0	2	2	0	1
31	38.29.78-6	IS	0	3	2	2	2
32	38.16.58-1	3	0	2	2	2	1
33	39.39.18-1	0	0	3	2	11	3
34	41.49.74-7	3	1	3	2	3	1
35	43.59.56-8	3	0	2	3	7	1
36	45.56.84-3	2	0	2	2	12	1
37	45.76.82-9	3	0	2	2	3	1
38	46.82.81-6	2	0	1	2	0	1
39	48.35.18-8	3	0	1	2	13	1
40	48.76.09-1	3	1	2	3	6	1
41	50.25.89-5	2	1	3	2	9	2
42	51.71.74-9	3	0	2	2	8	1
43	52.36.07-6	3	0	1	2	18	1
44	53.10.23-8	3	1	2	2	4	1
45	54.84.49-3	3	1	2	3	5	1
46	55.30.00-6	3	0	2	2	1	1
47	55.69.31-0	0	1	3	2	2	3
48	57.00.65-1	3	1	3	2	4	1
49	57.83.93-2	3	0	2	2	16	1
50	56.78.66-4	1	0	2	2	3	2
51	58.61.85-7	2	1	2	3	2	1
52	59.15.91-3	3	1	2	3	10	1
53	59.43.78-0	3	0	2	3	0	1
54	60.17.34-4	0	0	2	2	0	3
55	60.26.89-0	3	0	2	3	0	1
56	62.09.85-4	3	0	2	2	2	1

\* 1=bem diferenciado; 2=moderadamente diferenciado; 3=pouco diferenciado;

\*\* 2=terço médio do esôfago; 3=terço distal do esôfago;

\*\*\* 1=ausente; 2=parcial; 3=completa



**Anexo 8.14.3** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor, número de linfonodos e resposta tumoral (continuação).

Nº	HC	T	N	Grau*	Local tumor**	Número linfonodos	Resposta tumoral***
57	63.15.85-5	1	1	1	2	16	2
58	62.76.09-1	1	0	2	2	5	1
59	63.51.27-7	3	0	3	2	6	1
60	65.93.99-6	2	0	2	2	0	1
61	66.19.79-4	3	0	2	2	1	1
62	66.42.99-3	3	0	3	2	6	1
63	67.84.14-1	0	0	3	2	2	3
64	68.23.48-2	0	0	2	2	9	3
65	67.94.56-6	1	1	3	2	1	2
66	69.71.90-6	1	0	2	2	22	1
67	41.26.06-8	0	0	1	2	0	3
68	70.23.47-3	2	1	1	3	11	1
69	73.13.06-6	2	1	2	2	8	1
70	74.96.44-0	2	1	3	2	3	2
71	75.69.95-4	0	0	2	3	1	3
72	75.80.70-4	2	0	3	3	7	1
73	78.17.42-4	IS	0	1	3	0	2
74	78.27.26-7	3	0	2	2	0	1
75	78.17.50-1	3	0	3	2	1	1
76	79.41.49-5	3	1	3	2	7	1
77	85.70.99-2	2	1	3	2	21	1
78	85.71.00-7	3	1	3	3	3	1
79	87.76.46-7	2	1	2	3	11	1
80	87.27.52-7	3	0	2	3	8	1
81	87.69.97-7	1	0	2	3	8	2

\* 1=bem diferenciado; 2=moderadamente diferenciado; 3=pouco diferenciado;

\*\* 2=terço médio do esôfago; 3=terço distal do esôfago;

\*\*\* 1=ausente; 2=parcial; 3=completa

**Anexo 8.15.1** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - sintomas pré-operatórios (pacientes incluídos na análise dos resultados).

Nº	HC	Disfagia *	Dor*	Pirose*	Hemorragia digestiva*	Tabagismo	Etilismo
01	10.32.67-0	1	1	0	0	1	0
02	10.79.85-2	1	1	0	0	1	1
03	12.68.08-7	1	1	0	0	1	1
04	16.45.53-2	1	0	0	0	1	0
05	16.65.03-1	1	0	0	0	1	1
06	17.90.18-5	1	1	1	0	1	1
07	18.80.39-0	1	0	0	0	0	0
08	06.67.92-5	1	1	0	0	1	1
09	19.07.84-9	1	0	0	0	1	1
10	20.13.17-6	1	0	0	0	1	0
11	20.72.69-5	1	0	0	0	0	0
12	21.97.18-8	1	0	0	0	1	1
13	22.17.31-2	1	1	0	0	1	1
14	23.36.15-4	1	0	0	0	1	0
15	17.68.88-7	1	0	0	0	0	0
16	17.65.49-3	0	0	1	0	1	1
17	18.64.01-3	1	0	0	0	1	0
18	25.26.75-3	0	1	0	0	1	1
19	28.29.04-6	1	0	0	0	1	1
20	28.20.40-6	1	0	0	0	1	1
21	29.07.75-7	1	0	0	0	1	1
22	29.88.37-7	1	0	1	0	1	1
23	30.77.89-4	1	1	0	0	0	0
24	31.06.32-4	0	0	1	1	1	1
25	31.60.65-7	1	0	0	0	1	1
26	32.61.76-0	1	1	0	0	0	0
27	34.09.24-9	1	0	1	0	1	1
28	35.59.43-8	1	1	0	0	1	1

\* 0 = ausente; 1 = presente

**Anexo 8.15.2** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - sintomas pré-operatórios (continuação).

Nº	HC	disfagia*	dor*	pirose*	hemorragia digestiva*	tabagismo*	etilismo*
29	36.52.01-6	1	0	0	0	1	1
30	38.52.33-5	1	0	0	0	1	1
31	38.29.78-6	1	1	0	0	1	1
32	38.16.58-1	1	0	0	0	1	1
33	39.39.18-1	1	0	0	0	1	0
34	41.49.74-7	1	0	0	0	1	1
35	43.59.56-8	1	0	0	0	1	1
36	45.56.84-3	1	0	1	0	0	0
37	45.76.82-9	1	0	1	0	1	1
38	46.82.81-6	1	0	0	0	1	1
39	48.35.18-8	1	0	1	0	1	1
40	48.76.09-1	1	0	0	0	1	1
41	50.25.89-5	1	0	1	0	1	1
42	51.71.74-9	1	1	0	0	0	0
43	52.36.07-6	1	0	0	0	1	1
44	53.10.23-8	1	0	0	0	1	1
45	54.84.49-3	1	1	0	0	1	1
46	55.30.00-6	1	0	0	0	1	1
47	55.69.31-0	1	0	1	0	1	1
48	57.00.65-1	1	0	1	0	1	1
49	57.83.93-2	1	0	0	0	1	1
50	56.78.66-4	1	0	0	0	1	1
51	58.61.85-7	1	0	1	0	1	1
52	59.15.91-3	0	0	0	0	1	1
53	59.43.78-0	1	0	0	0	1	1
54	60.17.34-4	1	1	0	0	1	1
55	60.26.89-0	1	0	0	0	1	1
56	62.09.85-4	1	0	0	0	1	1

\* 0 = ausente; 1 = presente

**Anexo 8.15.3** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - sintomas pré-operatórios (continuação).

Nº	HC	disfagia *	dor*	pirose*	hemorragia digestiva*	tabagismo*	etilismo*
57	63.15.85-5	1	0	0	0	1	1
58	62.76.09-1	1	1	0	0	1	1
59	63.51.27-7	1	0	1	0	1	1
60	65.93.99-6	1	0	1	0	1	0
61	66.19.79-4	1	0	0	0	1	1
62	66.42.99-3	1	0	0	0	1	1
63	67.84.14-1	1	0	1	0	1	1
64	68.23.48-2	1	0	0	0	1	1
65	67.94.56-6	1	0	0	0	1	1
66	69.71.90-6	1	0	1	0	0	0
67	41.26.06-8	1	0	0	0	1	1
68	70.23.47-3	1	1	1	0	0	0
69	73.13.06-6	1	0	1	0	1	1
70	74.96.44-0	1	0	0	0	1	1
71	75.69.95-4	1	0	0	0	1	1
72	75.80.70-4	1	0	1	0	1	1
73	78.17.42-4	1	1	1	0	1	1
74	78.27.26-7	0	1	1	0	1	1
75	78.17.50-1	1	1	0	0	1	1
76	79.41.49-5	1	0	0	0	1	1
77	85.70.99-2	1	1	0	0	1	1
78	85.71.00-7	1	0	1	0	1	1
79	87.76.46-7	1	0	0	0	1	1
80	87.27.52-7	1	0	1	0	1	1
81	87.69.97-7	1	0	0	0	1	1

\* 0 = ausente; 1 = presente

**Anexo 8.16.1** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - complicações pós-operatórias (pacientes incluídos na análise dos resultados).

Nº	HC	Hemorragia intra-operatória*	Fístula/estenose*	Drenagem tórax*	Pneumonia*	Óbito peri-operatório*
01	10.32.67-0	0	0	1	0	0
02	10.79.85-2	0	0	1	0	1
03	12.68.08-7	0	1	1	1	0
04	16.45.53-2	0	0	1	0	0
05	16.65.03-1	0	0	1	1	0
06	17.90.18-5	0	0	1	1	1
07	18.80.39-0	0	0	1	0	1
08	06.67.92-5	0	0	1	0	0
09	19.07.84-9	0	0	1	0	0
10	20.13.17-6	0	1	0	0	0
11	20.72.69-5	0	0	1	0	0
12	21.97.18-8	0	0	1	1	0
13	22.17.31-2	0	0	1	0	1
14	23.36.15-4	0	0	1	0	0
15	17.68.88-7	0	0	0	0	0
16	17.65.49-3	0	0	0	1	1
17	18.64.01-3	0	0	1	0	0
18	25.26.75-3	0	0	0	0	0
19	28.29.04-6	0	1	1	1	0
20	28.20.40-6	0	0	0	0	0
21	29.07.75-7	0	0	1	0	1
22	29.88.37-7	0	0	1	1	0
23	30.77.89-4	0	0	0	0	0
24	31.06.32-4	0	1	0	0	0
25	31.60.65-7	1	0	1	0	0
26	32.61.76-0	0	0	1	0	0
27	34.09.24-9	0	0	1	0	0
28	35.59.43-8	0	0	1	0	0

\* 0 = ausente; 1 = presente

**Anexo 8.16.2** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - complicações pós-operatórias (continuação).

Nº	HC	Hemorragia intra-operatória*	Fístula / estenose	Drenagem tórax*	Pneumonia*	Óbito peri-operatório*
29	36.52.01-6	0	0	0	0	0
30	38.52.33-5	0	1	1	0	0
31	38.29.78-6	1	0	1	1	0
32	38.16.58-1	0	0	0	0	0
33	39.39.18-1	0	1	1	0	0
34	41.49.74-7	0	1	1	0	0
35	43.59.56-8	0	1	1	0	0
36	45.56.84-3	0	1	1	0	0
37	45.76.82-9	0	1	1	0	0
38	46.82.81-6	0	0	1	1	0
39	48.35.18-8	0	1	1	0	0
40	48.76.09-1	0	0	0	0	0
41	50.25.89-5	0	0	1	0	0
42	51.71.74-9	0	1	1	1	0
43	52.36.07-6	0	1	1	0	1
44	53.10.23-8	1	1	1	0	0
45	54.84.49-3	0	1	1	0	0
46	55.30.00-6	0	0	1	0	0
47	55.69.31-0	0	1	1	0	0
48	57.00.65-1	0	0	1	0	0
49	57.83.93-2	0	1	1	0	0
50	56.78.66-4	0	1	1	0	0
51	58.61.85-7	0	0	1	0	0
52	59.15.91-3	0	0	1	0	0
53	59.43.78-0	0	0	1	0	1
54	60.17.34-4	0	0	0	1	0
55	60.26.89-0	0	1	1	1	0
56	62.09.85-4	0	0	1	0	0

\* 0 = ausente; 1 = presente

**Anexo 8.16.3** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - complicações pós-operatórias (continuação).

Nº	HC	Hemorragia intra-operatória*	Fístula / estenose*	Drenagem tórax*	Pneumonia*	Óbito peri-operatório*
57	63.15.85-5	0	0	1	1	0
58	62.76.09-1	0	0	1	1	1
59	63.51.27-7	0	0	1	0	0
60	65.93.99-6	0	0	1	0	0
61	66.19.79-4	0	0	1	0	0
62	66.42.99-3	0	0	1	0	0
63	67.84.14-1	0	1	1	0	0
64	68.23.48-2	0	1	1	0	0
65	67.94.56-6	0	0	1	0	0
66	69.71.90-6	0	1	1	0	0
67	41.26.06-8	0	0	1	0	0
68	70.23.47-3	0	0	1	0	0
69	73.13.06-6	0	1	1	1	1
70	74.96.44-0	0	0	1	0	0
71	75.69.95-4	0	1	1	0	0
72	75.80.70-4	0	1	0	0	0
73	78.17.42-4	0	1	0	0	0
74	78.27.26-7	0	1	1	1	0
75	78.17.50-1	0	0	0	0	0
76	79.41.49-5	1	0	1	1	0
77	85.70.99-2	0	1	0	1	0
78	85.71.00-7	0	1	0	0	0
79	87.76.46-7	0	1	1	0	0
80	87.27.52-7	0	1	1	0	0
81	87.69.97-7	0	1	0	0	0

\* 0 = ausente; 1 = presente

**Anexo 8.17.1** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito (pacientes incluídos na análise dos resultados).

<b>Nº</b>	<b>HC</b>	<b>Técnica cirúrgica da esofagectomia</b>	<b>Reconstrução de trânsito alimentar</b>
01	10.32.67-0	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
02	10.79.85-2	transtorácica (toracotomia)	esofagogastroplastia
03	12.68.08-7	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
04	16.45.53-2	transtorácica (toracotomia)	esofagogastroplastia
05	16.65.03-1	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
06	17.90.18-5	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
07	18.80.39-0	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
08	06.67.92-5	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
09	19.07.84-9	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
10	20.13.17-6	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
11	20.72.69-5	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
12	21.97.18-8	transtorácica (toracotomia)	esofagogastroplastia
13	22.17.31-2	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
14	23.36.15-4	transtorácica (toracotomia)	esofagogastroplastia
15	17.68.88-7	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
16	17.65.49-3	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
17	18.64.01-3	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
18	25.26.75-3	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
19	28.29.04-6	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
20	28.20.40-6	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
21	29.07.75-7	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
22	29.88.37-7	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
23	30.77.89-4	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
24	31.06.32-4	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
25	31.60.65-7	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
26	32.61.76-0	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
27	34.09.24-9	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
28	35.59.43-8	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia



**Anexo 8.17.2** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito (continuação).

<b>Nº</b>	<b>HC</b>	<b>Técnica cirúrgica da esofagectomia</b>	<b>Reconstrução de trânsito alimentar</b>
29	36.52.01-6	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
30	38.52.33-5	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
31	38.29.78-6	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
32	38.16.58-1	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
33	39.39.18-1	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
34	41.49.74-7	transtorácica (toracotomia)	esofagogastroplastia
35	43.59.56-8	transtorácica (toracotomia)	esofagogastroplastia
36	45.56.84-3	transtorácica (toracotomia)	esofagogastroplastia
37	45.76.82-9	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
38	46.82.81-6	transmediastinal laparotômica	esofagocoloplastia
39	48.35.18-8	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
40	48.76.09-1	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
41	50.25.89-5	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
42	51.71.74-9	transtorácica (toracotomia)	esofagogastroplastia
43	52.36.07-6	transtorácica (toracotomia)	esofagogastroplastia
44	53.10.23-8	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
45	54.84.49-3	transmediastinal laparoscópica	esofagogastroplastia
46	55.30.00-6	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
47	55.69.31-0	transtorácica (toracotomia)	esofagogastroplastia
48	57.00.65-1	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
49	57.83.93-2	transtorácica (toracotomia)	esofagogastroplastia
50	56.78.66-4	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
51	58.61.85-7	transtorácica (toracotomia)	esofagogastroplastia
52	59.15.91-3	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
53	59.43.78-0	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
54	60.17.34-4	transmediastinal laparoscópica	esofagogastroplastia
55	60.26.89-0	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
56	62.09.85-4	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia

**Anexo 8.17.3** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito (continuação).

<b>Nº</b>	<b>HC</b>	<b>Técnica cirúrgica da esofagectomia</b>	<b>Reconstrução de trânsito alimentar</b>
57	63.15.85-5	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
58	62.76.09-1	transtorácica (toracosopia)	esofagogastroplastia
59	63.51.27-7	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
60	65.93.99-6	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
61	66.19.79-4	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
62	66.42.99-3	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
63	67.84.14-1	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
64	68.23.48-2	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
65	67.94.56-6	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
66	69.71.90-6	transtorácica (toracosopia)	esofagogastroplastia
67	41.26.06-8	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
68	70.23.47-3	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
69	73.13.06-6	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
70	74.96.44-0	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
71	75.69.95-4	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
72	75.80.70-4	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
73	78.17.42-4	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
74	78.27.26-7	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
75	78.17.50-1	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
76	79.41.49-5	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
77	85.70.99-2	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
78	85.71.00-7	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
79	87.76.46-7	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
80	87.27.52-7	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
81	87.69.97-7	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia

**Anexo 8.18.1** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - recidiva tumoral, local da recidiva e causa do óbito (pacientes incluídos na análise dos resultados).

Nº	HC	Recidiva tumoral*	Local da recidiva	Causa do óbito
01	10.32.67-0	1	pulmão	-
02	10.79.85-2	0	-	insuficiência respiratória
03	12.68.08-7	0	-	sepse
04	16.45.53-2	0	-	-
05	16.65.03-1	0	-	broncopneumonia
06	17.90.18-5	0	-	broncopneumonia
07	18.80.39-0	0	-	arritmia cardíaca
08	06.67.92-5	0	-	-
09	19.07.84-9	0	-	-
10	20.13.17-6	1	pulmão	-
11	20.72.69-5	1	pulmão	insuficiência respiratória
12	21.97.18-8	0	-	-
13	22.17.31-2	0	-	insuficiência respiratória
14	23.36.15-4	0	-	insuficiência respiratória
15	17.68.88-7	1	parede abdominal	broncopneumonia
16	17.65.49-3	0	-	sepse
17	18.64.01-3	0	-	-
18	25.26.75-3	0	-	-
19	28.29.04-6	0	-	-
20	28.20.40-6	1	fígado	-
21	29.07.75-7	0	-	insuficiência respiratória
22	29.88.37-7	0	-	-
23	30.77.89-4	0	-	-
24	31.06.32-4	1	tubo gástrico	insuficiência respiratória
25	31.60.65-7	0	-	úlcera gástrica / choque hipovolêmico
26	32.61.76-0	0	-	-
27	34.09.24-9	1	fígado	-
28	35.59.43-8	0	-	-

\* 0 = ausente; 1 = presente

**Anexo 8.18.2** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - recidiva tumoral, local da recidiva, causa do óbito (continuação).

Nº	HC	Recidiva tumoral*	Local da recidiva	Causa do óbito
29	36.52.01-6	0	-	-
30	38.52.33-5	1	fígado	-
31	38.29.78-6	0	-	-
32	38.16.58-1	0	-	-
33	39.39.18-1	0	-	AVC isquêmico
34	41.49.74-7	1	pulmão	-
35	43.59.56-8	0	-	broncopneumonia
36	45.56.84-3	0	-	-
37	45.76.82-9	0	-	-
38	46.82.81-6	0	-	-
39	48.35.18-8	0	-	-
40	48.76.09-1	0	-	-
41	50.25.89-5	0	-	-
42	51.71.74-9	0	-	neoplasia de esôfago operado
43	52.36.07-6	0	-	choque séptico (mediastinite)
44	53.10.23-8	1	abdominal	-
45	54.84.49-3	1	tubo gástrico	-
46	55.30.00-6	0	-	-
47	55.69.31-0	0	-	-
48	57.00.65-1	1	fígado	-
49	57.83.93-2	0	-	-
50	56.78.66-4	0	-	-
51	58.61.85-7	1	fígado	-
52	59.15.91-3	0	-	-
53	59.43.78-0	0	-	choque séptico
54	60.17.34-4	0	-	-
55	60.26.89-0	0	-	caquexia
56	62.09.85-4	0	-	-

\* 0 = ausente; 1 = presente

**Anexo 8.18.3** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx neo-adjuvante - recidiva tumoral, local da recidiva, causa do óbito (continuação).

Nº	HC	Recidiva tumoral*	Local da recidiva	Causa do óbito
57	63.15.85-5	1	hipofaringe	insuficiência respiratória
58	62.76.09-1	0	-	falência múltiplos órgãos
59	63.51.27-7	1	linfonodo cervical	hemorragia digestiva
60	65.93.99-6	0	-	-
61	66.19.79-4	0	-	-
62	66.42.99-3	1	abdominal	-
63	67.84.14-1	1	brônquio	-
64	68.23.48-2	0	-	-
65	67.94.56-6	0	-	-
66	69.71.90-6	0	-	-
67	41.26.06-8	0	-	-
68	70.23.47-3	0	-	-
69	73.13.06-6	0	-	broncopneumonia
70	74.96.44-0	0	-	-
71	75.69.95-4	1	abdominal	recidiva tumoral
72	75.80.70-4	1	cérebro	broncopneumonia
73	78.17.42-4	1	brônquio	insuficiência respiratória
74	78.27.26-7	1	mediastino	recidiva tumoral
75	78.17.50-1	1	mediastino	-
76	79.41.49-5	0	-	arritmia cardíaca / insuficiência respiratória
77	85.70.99-2	1	pulmão	
78	85.71.00-7	0	-	choque séptico / broncopneumonia
79	87.76.46-7	0	-	-
80	87.27.52-7	1	pulmão	recidiva tumoral
81	87.69.97-7	0	-	-

\* 0 = ausente; 1 = presente

**Anexo 8.19** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx e Qtx neo-adjuvante - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida (pacientes incluídos na análise dos resultados).

Nº	HC	Cor	Sexo* (M/F)	Idade** (anos)	Estadio (TNM)	Sobrevida (meses)
01	10.57.27-4	branca	M	64	I	69
02	15.15.73-3	branca	M	55	IIA	17
03	49.14.09-5	branca	M	59	IIA	0***
04	42.30.09-9	branca	M	47	I	23
05	19.73.52-1	branca	M	64	0	111
06	59.53.55-5	branca	F	68	0	103
07	73.22.39-4	branca	M	50	IIB	25
08	78.59.44-2	branca	M	69	I	40
09	82.62.36-1	branca	M	43	IIB	19
10	90.42.93-8	parda	M	53	0	17
11	90.60.17-6	branca	F	54	IIA	10
12	91.66.82-5	branca	M	65	III	7
13	09.65.21-8	branca	M	67	0	1
14	92.35.16-7	branca	M	66	III	4
15	92.49.26-3	preta	M	48	IIA	8
16	92.66.75-0	branca	M	47	0	1

\* M=masculino; F=feminino; \*\* anos completos na data da cirurgia; \*\*\* óbito até 30 dias no pós-operatório

**Anexo 8.20** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx e Qtx neo-adjuvante - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor, número de linfonodos e resposta tumoral (pacientes incluídos na análise dos resultados).

Nº	HC	T	N	Grau*	Local tumor**	Número linfonodos	Resposta tumoral***
01	10.57.27-4	1	0	2	3	0	2
02	15.15.73-3	3	0	3	3	0	1
03	49.14.09-5	3	0	3	2	2	1
04	42.30.09-9	1	0	2	2	4	2
05	19.73.52-1	0	0	3	3	15	3
06	59.53.55-5	0	0	2	3	8	3
07	73.22.39-4	0	1	3	2	2	2
08	78.59.44-2	1	0	2	3	15	2
09	82.62.36-1	0	1	2	2	8	3
10	90.42.93-8	0	0	2	3	13	3
11	90.60.17-6	3	0	2	2	4	1
12	91.66.82-5	3	1	3	3	17	1
13	09.65.21-8	0	0	2	2	23	3
14	92.35.16-7	3	1	3	2	11	1
15	92.49.26-3	3	0	2	3	5	1
16	92.66.75-0	0	0	2	2	7	3

\* 1=bem diferenciado; 2=moderadamente diferenciado; 3=pouco diferenciado;

\*\* 2=terço médio do esôfago; 3=terço distal do esôfago;

\*\*\* 1=ausente; 2=parcial; 3=completa

**Anexo 8.21** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx e Qtx neo-adjuvante - sintomas pré-operatórios (pacientes incluídos na análise dos resultados).

Nº	HC	disfagia*	dor*	pirose*	hemorragia digestiva*	tabagismo*	etilismo*
01	10.57.27-4	1	0	0	0	1	1
02	15.15.73-3	1	0	1	0	1	1
03	49.14.09-5	1	0	0	0	1	1
04	42.30.09-9	1	0	0	0	1	1
05	19.73.52-1	1	0	0	0	1	1
06	59.53.55-5	1	0	0	0	1	1
07	73.22.39-4	1	0	1	0	1	1
08	78.59.44-2	1	1	0	0	1	1
09	82.62.36-1	1	0	0	0	1	1
10	90.42.93-8	0	0	0	0	0	0
11	90.60.17-6	1	0	0	0	1	1
12	91.66.82-5	1	0	0	0	0	1
13	09.65.21-8	1	0	1	0	1	1
14	92.35.16-7	1	1	0	0	1	1
15	92.49.26-3	1	0	0	0	1	1
16	92.66.75-0	1	0	0	0	1	1

\* 0 = ausente; 1 = presente



**Anexo 8.22** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx e Qtx neo-adjuvante - complicações pós-operatórias (pacientes incluídos na análise dos resultados).

Nº	HC	hemorragia intra-operatória*	fístula/estenose*	drenagem tórax*	pneumonia*	óbito peri-operatório*
01	10.57.27-4	0	1	0	1	0
02	15.15.73-3	0	0	1	0	0
03	49.14.09-5	0	1	1	0	1
04	42.30.09-9	0	1	0	0	0
05	19.73.52-1	0	1	1	0	0
06	59.53.55-5	0	1	0	0	0
07	73.22.39-4	0	1	1	0	0
08	78.59.44-2	0	1	1	0	0
09	82.62.36-1	0	1	1	0	0
10	90.42.93-8	0	1	1	0	0
11	90.60.17-6	0	1	1	0	0
12	91.66.82-5	0	0	0	1	0
13	09.65.21-8	1	0	1	1	0
14	92.35.16-7	0	0	1	0	0
15	92.49.26-3	0	1	1	0	0
16	92.66.75-0	0	0	1	1	0

\* 0 = ausente; 1 = presente

**Anexo 8.23** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx e Qtx neo-adjuvante - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito (pacientes incluídos na análise dos resultados).

<b>Nº</b>	<b>HC</b>	<b>Técnica cirúrgica da esofagectomia</b>	<b>Reconstrução de trânsito alimentar</b>
01	10.57.27-4	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
02	15.15.73-3	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
03	49.14.09-5	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
04	42.30.09-9	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
05	19.73.52-1	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
06	59.53.55-5	transmediastinal laparoscópica	esofagogastroplastia
07	73.22.39-4	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
08	78.59.44-2	transmediastinal laparoscópica	esofagogastroplastia
09	82.62.36-1	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
10	90.42.93-8	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
11	90.60.17-6	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
12	91.66.82-5	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
13	09.65.21-8	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
14	92.35.16-7	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
15	92.49.26-3	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia
16	92.66.75-0	transmediastinal laparotômica	esofagogastroplastia

**Anexo 8.24** - Pacientes com CEC submetidos a Rtx e Qtx neo-adjuvante - recidiva tumoral, local da recidiva e causa do óbito (pacientes incluídos na análise dos resultados).

Nº	HC	Recidiva tumoral*	Local da recidiva	Causa do óbito
01	10.57.27-4	0	-	-
02	15.15.73-3	0	-	-
03	49.14.09-5	0	-	arritmia cardíaca
04	42.30.09-9	0	-	-
05	19.73.52-1	0	-	-
06	59.53.55-5	0	-	-
07	73.22.39-4	0	-	-
08	78.59.44-2	0	-	-
09	82.62.36-1	0	-	-
10	90.42.93-8	1	pulmão	-
11	90.60.17-6	1	brônquio	-
12	91.66.82-5	0	-	-
13	09.65.21-8	0	-	falência múltiplos órgãos
14	92.35.16-7	0	-	-
15	92.49.26-3	1	tubo gástrico	-
16	92.66.75-0	0	-	choque séptico

\* 0 = ausente; 1 = presente

**Anexo 8.25.1** - Dados da análise estatística.

<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Variável</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>	<b>p</b>
<b>Cirurgia</b>	26	idade	53,88	11,78	34,00	51,00	78,00	0,3494
		número linfonodos	6,73	8,31	0,00	4,00	33,00	0,0814
<b>Rtx</b>	81	idade	53,72	8,24	18,00	55,00	68,00	
		número linfonodos	4,72	5,16	0,00	3,00	22,00	
<b>Rtx+Qtx</b>	16	idade	57,44	8,81	43,00	57,00	69,00	
		número linfonodos	8,38	6,72	0,00	7,50	23,00	

**Tabela 33.** Estatísticas descritiva das variáveis contínuas - ANOVA nos ranks.

<b>Grupo</b>	<b>N</b>	<b>Variável</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>	<b>p</b>
<b>Rtx</b>	81	intervalo Rtx-cirurgia	5,65	2,35	0,71	5,14	15,00	0,2716
		dose total Rtx	3762,72	792,63	1800,00	4000,00	5040,00	0,0673
		número sessões Rtx	19,00	6,11	6,00	18,00	35,00	0,0196
		dose/sessão Rtx	208,78	42,87	144,00	200,00	300,00	0,0314
<b>Rtx+Qtx</b>	13	intervalo Rtx-cirurgia	5,95	1,72	3,14	5,57	10,57	
		dose total Rtx	4212,50	602,08	3000,00	4500,00	4500,00	
		número sessões Rtx	22,63	4,03	15,00	25,00	25,00	
		dose/sessão Rtx	187,81	13,29	180,00	180,00	225,00	

**Tabela 34.** Estatísticas descritivas das variáveis contínuas - Mann-Whitney.

**Anexo 8.25.2** - Dados da análise estatística (continuação).

Grupo	Cor							
	Branca		Parda		Negra		Total	
Cirurgia	22	84,62 %	1	3,85 %	3	11,54 %	26	100 %
Rtx	64	79,01 %	10	12,35 %	7	8,64 %	81	100 %
Rtx+Qtx	14	87,50 %	1	6,25 %	1	6,25 %	16	100 %
Total	100		12		11		123	
Teste exato de Fisher - p = 0,8081								

**Tabela 35.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - cor.

Grupo	Sexo					
	Masculino		Feminino		Total	
Cirurgia	22	84,62 %	4	15,38 %	26	100 %
Rtx	71	87,65 %	10	12,50 %	81	100 %
Rtx+Qtx	14	87,50 %	2	12,50 %	16	100 %
Total	107		16		123	
Teste exato de Fisher - p = 0,9201						

**Tabela 36.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - sexo.

Grupo	Idade					
	Menores 50 anos		Maiores 50 anos		Total	
Cirurgia	12	46,15 %	14	53,85 %	26	100 %
Rtx	22	27,16 %	59	72,84 %	81	100 %
Rtx+Qtx	4	25,00 %	12	75,00 %	16	100 %
Total	38		85		123	
$\chi^2$ - p = 0,1632						

**Tabela 37.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - idade.

**Anexo 8.25.3** - Dados da análise estatística (continuação).

Grupo	Localização do tumor					
	Terço médio		Terço inferior		Total	
Cirurgia	13	50,00 %	13	50,00 %	26	100 %
Rtx	64	79,01 %	17	20,99 %	81	100 %
Rtx+Qtx	8	50,00 %	8	50,00 %	16	100 %
Total	85		38		123	
$\chi^2$ - p = 0,0043						

**Tabela 38.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - localização do tumor.

Grupo	T														
	0		IS		1		2		3		4		Total		
Cirurgia	0	0 %	0	0 %	8	30,76 %	3	11,55 %	14	53,85 %	1	3,84 %	26	100 %	
Rtx	12	14,81 %	3	3,7 %	10	12,34 %	23	28,4 %	33	40,75 %	0	0 %	81	100 %	
Rtx+Qtx	7	43,75 %	0	0 %	3	18,75%	0	0 %	6	37,5 %	0	0 %	16	100 %	
Total	19		3		21		26		53		1		123		
Teste exato de Fisher - p = 0,0005															

**Tabela 39.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - T.

Grupo	N					
	0		1		Total	
Cirurgia	18	69,23 %	8	30,77 %	26	100 %
Rtx	54	66,67 %	27	33,33 %	81	100 %
Rtx+Qtx	12	75,00 %	4	25,00 %	16	100 %
Total	84		39		123	
$\chi^2$ - p = 0.8018						

**Tabela 40.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - N.

**Anexo 8.25.4 - Dados da análise estatística (continuação).**

Grupo	Estadio											
	0		I		IIA		IIB		III		Total	
Cirurgia	0	0 %	6	23,07 %	11	42,31 %	3	11,54 %	6	23,08 %	26	100 %
Rtx	13	16,05 %	7	8,64 %	34	41,98 %	16	19,75 %	11	13,58 %	81	100 %
Rtx+Qtx	5	31,25 %	3	18,75 %	4	25,00 %	2	12,50 %	2	12,50 %	16	100 %
Total	18		16		49		21		19		123	
Teste exato de Fisher - p = 0,2013												

**Tabela 41.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - estadio.

Grupo	Grau de diferenciação							
	Bem diferenciado		Mod. diferenciado		Pouco diferenciado		Total	
Cirurgia	7	26,92 %	16	61,54 %	3	11,54 %	26	100 %
Rtx	10	12,35 %	52	64,20 %	19	23,46 %	81	100 %
Rtx+Qtx	0	0 %	10	62,50 %	6	37,50 %	16	100 %
Total	17		78		28		123	
Teste exato de Fisher - p = 0,0799								

**Tabela 42.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - grau de diferenciação.

Grupo	Redução tumoral							
	Ausente		Parcial		Completa		Total	
Cirurgia	26	100,0 %	0	0 %	0	0 %	26	100 %
Rtx	54	66,67 %	15	18,52 %	12	14,81 %	81	100 %
Rtx+Qtx	6	37,50 %	4	25,00 %	6	37,50 %	16	100 %
Total	86		19		18		123	
Teste exato de Fisher - p = 0,0011								

**Tabela 43.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - Redução tumoral.

**Anexo 8.25.5** - Dados da análise estatística (continuação).

Grupo	Recidiva tumoral					
	Ausente		Presente		Total	
Cirurgia	16	61,54 %	10	38,46 %	26	100 %
Rtx	57	70,37 %	24	29,63 %	81	100 %
Rtx+Qtx	13	81,25 %	3	18,75 %	16	100 %
Total	86		37		123	
$\chi^2$ - p = 0,3960						

**Tabela 44.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - Recidiva tumoral.

Grupo	Disfagia					
	Ausente		Presente		Total	
Cirurgia	6	23,08 %	20	76,92 %	26	100 %
Rtx	5	6,17 %	76	93,83 %	81	100 %
Rtx+Qtx	1	6,25 %	15	93,75 %	16	100 %
Total	12		111		123	
Teste exato de Fisher - p = 0,0453						

**Tabela 45.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - disfagia.

Grupo	Dor retroesternal					
	Ausente		Presente		Total	
Cirurgia	14	53,85 %	12	46,15 %	26	100 %
Rtx	61	75,31 %	20	24,69 %	81	100 %
Rtx+Qtx	14	87,50 %	2	12,50 %	16	100 %
Total	89		34		123	
$\chi^2$ - p = 0,0361						

**Tabela 46.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - dor retroesternal.



**Anexo 8.25.6** - Dados da análise estatística (continuação).

Grupo	Pirose					
	Ausente		Presente		Total	
Cirurgia	18	69,23 %	8	30,77 %	26	100 %
Rtx	58	71,60 %	23	28,40 %	81	100 %
Rtx+Qtx	13	81,25 %	3	18,75 %	16	100 %
Total	89		34		123	
$\chi^2$ - p = 0,6762						

**Tabela 47.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - pirose.

Grupo	Tabagismo					
	Ausente		Presente		Total	
Cirurgia	7	26,92 %	19	73,08 %	26	100 %
Rtx	9	11,11 %	72	88,89 %	81	100 %
Rtx+Qtx	2	12,50 %	14	87,50 %	16	100 %
Total	18		105		123	
Teste exato de Fisher - p = 0,1488						

**Tabela 48.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - tabagismo.

Grupo	Etilismo					
	Ausente		Presente		Total	
Cirurgia	11	42,31 %	15	57,69 %	26	100 %
Rtx	16	19,75 %	23	80,25 %	81	100 %
Rtx+Qtx	1	6,25 %	15	93,75 %	16	100 %
Total	28		95		123	
Teste exato de Fisher - <b>p = 0,0139</b>						

**Tabela 49.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - etilismo.

**Anexo 8.25.7** - Dados da análise estatística (continuação).

Grupo	Hemorragia intra-operatória					
	Ausente		Presente		Total	
Cirurgia	26	100,00 %	0	0 %	26	100 %
Rtx	77	95,06 %	4	4,94 %	81	100 %
Rtx+Qtx	15	93,75 %	1	6,25 %	16	100 %
Total	118		5		123	
Teste exato de Fisher - p = 0,5072						

**Tabela 50.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - complicação hemorragia intra-operatória.

Grupo	Fístula / estenose da anastomose					
	Ausente		Presente		Total	
Cirurgia	14	53,85 %	12	46,15 %	26	100 %
Rtx	49	60,49 %	32	39,51 %	81	100 %
Rtx+Qtx	5	31,25 %	11	68,75 %	16	100 %
Total	68		55		123	
$\chi^2$ - p = 0,0978						

**Tabela 51.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - complicação fístula / estenose da anastomose.

Grupo	Drenagem de tórax					
	Ausente		Presente		Total	
Cirurgia	12	46,15 %	14	53,85 %	26	100 %
Rtx	17	20,99 %	64	79,01 %	81	100 %
Rtx+Qtx	4	25,00 %	12	75,00 %	16	100 %
Total	33		90		123	
$\chi^2$ - p = 0,0411						

**Tabela 52.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - complicação drenagem de tórax.

**Anexo 8.25.8** - Dados da análise estatística (continuação).

Grupo	Broncopneumonia					
	Ausente		Presente		Total	
Cirurgia	23	88,46 %	3	11,54 %	26	100 %
Rtx	63	77,78 %	18	22,22 %	81	100 %
Rtx+Qtx	12	75,00 %	4	25,00 %	16	100 %
Total	98		25		123	
Teste exato de Fisher - p = 0,4414						

**Tabela 53.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - complicação broncopneumonia.

Grupo	Óbitos peri-operatórios					
	Ausente		Presente		Total	
Cirurgia	23	88,46 %	3	11,54 %	26	100 %
Rtx	71	87,65 %	10	12,35 %	81	100 %
Rtx+Qtx	15	93,75 %	1	6,25 %	16	100 %
Total	109		14		123	
Teste exato de Fisher - p = 1,0000						

**Tabela 54.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - complicação óbito peri-operatório.

Grupo	Óbitos peri-operatórios e tardios					
	Ausente		Presente		Total	
Cirurgia	11	42,31 %	15	57,69 %	26	100 %
Rtx	49	60,49 %	32	39,51 %	81	100 %
Rtx+Qtx	12	75,00 %	4	25,00 %	16	100 %
Total	72		51		123	
$\chi^2$ - p = 0,0937						

**Tabela 55.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - óbitos peri-operatórios e tardios.

**Anexo 8.25.9** - Dados da análise estatística (continuação).

Grupo	Complicações - geral					
	Ausente		Presente		Total	
<b>Cirurgia</b>	6	23,08 %	20	76,92 %	26	100 %
<b>Rtx</b>	8	9,88 %	73	90,12 %	81	100 %
<b>Rtx+Qtx</b>	0	0 %	11	100 %	16	100 %
<b>Total</b>	14		109		123	
<b>Teste exato de Fisher - p = 0,0635</b>						

**Tabela 56.** Tabela de dupla entrada entre grupo vs. variáveis categóricas - complicações - geral.

Complicações	Idade					
	Menores 50 anos		Maiores 50 anos		Total	
<b>Ausente</b>	5	35,71 %	9	64,29 %	14	100 %
<b>Presente</b>	33	30,28 %	59	69,72 %	109	100 %
<b>Total</b>	38		85		123	
<b>Teste exato de Fisher - p = 0,7606</b>						

**Tabela 57.** Tabela de dupla entrada entre Complicações vs. Idade.

Complicações - geral	Localização tumoral					
	Terço médio		Terço distal		Total	
<b>Ausente</b>	10	71,43 %	4	28,57 %	14	100 %
<b>Presente</b>	75	68,81 %	34	31,19 %	109	100 %
<b>Total</b>	85		38		123	
<b>Teste exato de Fisher - p = 1,0000</b>						

**Tabela 58.** Tabela de dupla entrada entre Complicações vs. Localização.

**Anexo 8.25.10** - Dados da análise estatística (continuação).

Complicações - Hemorragia intra-operatória	Localização tumoral					
	Terço médio		Terço distal		Total	
Ausente	80	67,80 %	38	32,20 %	118	100 %
Presente	5	100 %	0	0 %	5	100 %
Total	85		38		123	
Teste exato de Fisher - p = 0,3226						

**Tabela 59.** Tabela de dupla entrada entre Complicações (hemorragia intra-operatória) vs. Localização.

Complicações - fístula/ estenose da anastomose	Localização tumoral					
	Terço médio		Terço distal		Total	
Ausente	52	76,47 %	16	23,53 %	68	100 %
Presente	33	60,00 %	22	40,00 %	55	100 %
Total	85		38		123	
$\chi^2$ - p = 0,0493						

**Tabela 60.** Tabela de dupla entrada entre complicações (fístula / estenose da anastomose) vs. localização tumoral.

Complicações - drenagem de tórax	Localização tumoral					
	Terço médio		Terço distal		Total	
Ausente	18	54,55 %	15	45,45 %	33	100 %
Presente	67	74,44 %	23	25,56 %	90	100 %
Total	85		38		123	
$\chi^2$ - <b>p = 0,0343</b>						

**Tabela 61.** Tabela de dupla entrada entre complicações (drenagem de tórax) vs. localização tumoral.

**Anexo 8.25.11** - Dados da análise estatística (continuação).

Complicações - broncopneumia	Localização tumoral					
	Terço médio		Terço distal		Total	
Ausente	65	66,33 %	33	33,67 %	98	100 %
Presente	20	80,00 %	5	20,00 %	25	100 %
Total	85		38		123	
$\chi^2$ - p = 0,1866						

**Tabela 62.** Tabela de dupla entrada entre complicações (broncopneumonia) vs. localização tumoral.

Complicações - óbitos peri-operatórios	Localização tumoral					
	Terço médio		Terço distal		Total	
Ausente	74	67,89 %	35	32,11 %	109	100 %
Presente	11	78,57 %	3	21,43 %	14	100 %
Total	85		38		123	
Teste exato de Fisher - p = 0,3393						

**Tabela 63.** Tabela de dupla entrada entre complicações (óbito peri-operatório) vs. localização tumoral.

Complicações - óbitos peri-operatórios e tardios	Localização tumoral					
	Terço médio		Terço distal		Total	
Ausente	53	73,61 %	19	26,39 %	72	100 %
Presente	32	62,75 %	19	37,25 %	51	100 %
Total	85		38		123	
$\chi^2$ - p = 0,1988						

**Tabela 64.** Tabela de dupla entrada entre complicações (óbitos) vs. localização tumoral.

**Anexo 8.25.12** - Dados da análise estatística (continuação).

Sobrevida	Grupo							
	Cirurgia		Rtx		Rtx+Qtx		Total	
Menor 5 anos	22	22,68 %	63	64,95 %	12	12,37 %	97	100 %
Maior 5 anos	1	8,33 %	8	66,67 %	3	25,00 %	12	100 %
Total	23		71		15			
Teste exato de Fisher - p = 0,2784								

**Tabela 65.** Tabela de dupla entrada entre grupos vs. sobrevidas maior e menor que 5 anos.

Sobrevida	Grupo					
	Cirurgia exclusiva		Terapêutica neo-adjuvante		Total	
Menor 5 anos	22	22,68 %	75	77,32 %	97	100 %
Maior 5 anos	1	8,33 %	11	91,67 %	12	100 %
Total	23		86		109	
Teste exato de Fisher - p = 0,4542						

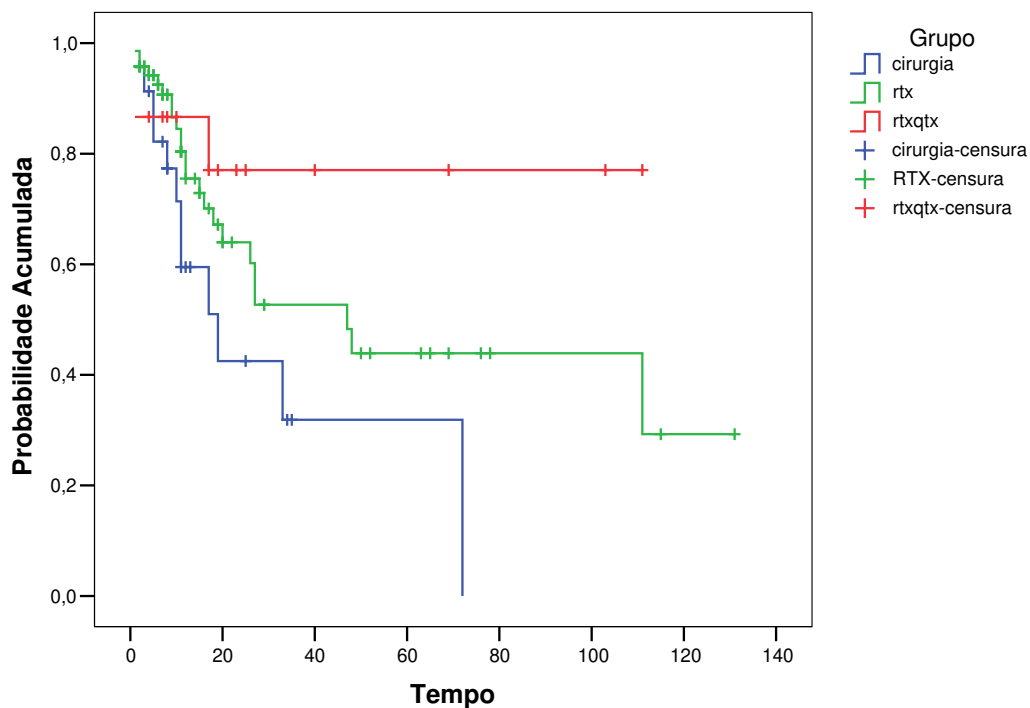
**Tabela 66.** Tabela de dupla entrada entre grupos sem e com terapêutica neo-adjuvante vs. sobrevidas maior e menor que 5 anos.

Técnica de ressecção	Grupo							
	Cirurgia		Rtx		Rtx+Qtx		Total	
Transtorácica	4	22,22 %	14	77,78 %	0	0 %	18	100 %
Transmediastinal	22	20,95 %	67	63,81 %	16	15,24 %	105	100 %
Total	26		81		16			
Teste exato de Fisher - p = 0,2322								

**Tabela 67.** Tabela de dupla entrada entre grupos vs. ressecções transtorácica e transmediastinal.

**Anexo 8.25.13** - Dados da análise estatística (continuação).

Análise da sobrevida global entre os grupos.



**Figura 26.** Curva de sobrevida global para os grupos Cirurgia, Rtx, Rtx+Qtx. (observação: censura - fim do seguimento, ou seja, óbito ou última consulta).

Grupo	Tempo Médio de Seguimento (meses)	Erro Padrão	Intervalo de confiança (95 %)	
<b>Cirurgia</b>	32,433	7,811	17,125	47,742
<b>Rtx</b>	65,753	9,431	47,267	84,238
<b>Rtx + Qtx</b>	87,281	12,214	63,342	111,221

**Tabela 68.** Tempo médio de seguimento (meses).



**Anexo 8.25.14** - Dados da análise estatística (continuação).

Análise da sobrevida global entre os grupos.

<b>Grupo</b>	<b>Número pacientes</b>	<b>Número Óbitos</b>		<b>Número não-óbitos</b>	
<b>Cirurgia</b>	23	12	52,2 %	11	47,8 %
<b>Rtx</b>	71	23	32,4 %	48	67,6 %
<b>Rtx+Qtx</b>	15	3	20,0 %	12	80,0 %
<b>Total</b>	109	38	34,9 %	71	65,1 %

**Tabela 69.** Número de óbitos e não-óbitos.

	<b>Estatística</b>	<b>Grau de liberdade</b>	<b>Significância</b>
<b>Log Rank</b>	6,007	2	0,05

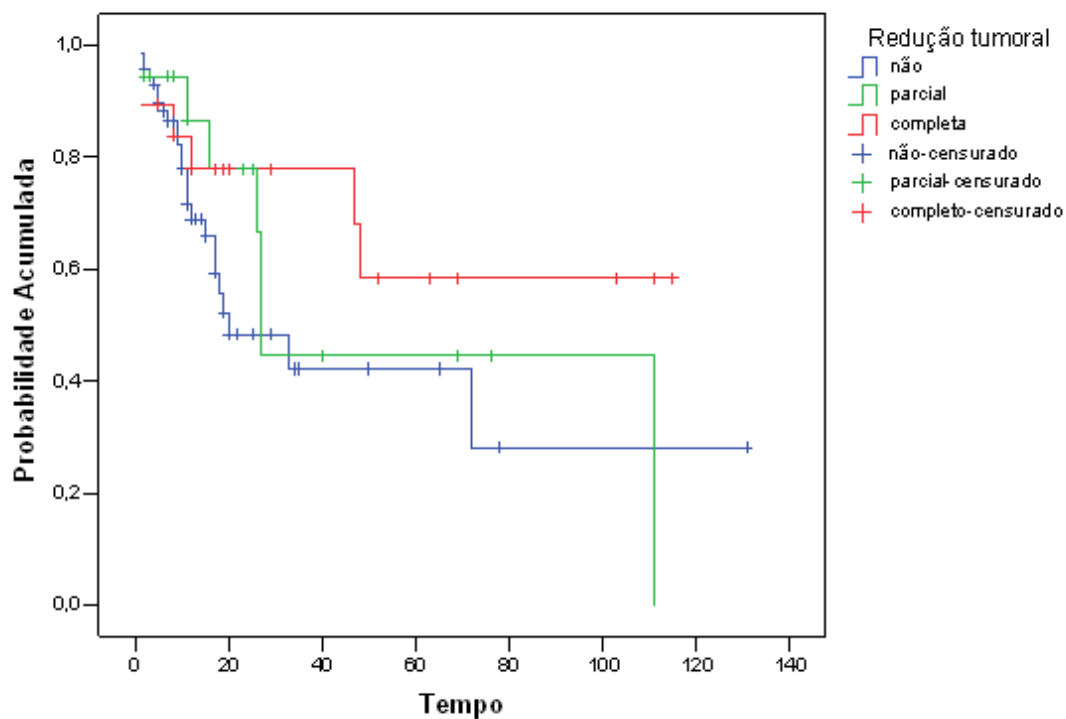
**Tabela 70.** Teste estatístico para igualdade na distribuição da sobrevida para cada grupo.

<b>Grupos dois a dois</b>	<b>Valor p</b>
<b>Cirurgia vs. Rtx</b>	0,05
<b>Cirurgia vs. Rtx+Qtx</b>	0,04
<b>Rtx vs. Rtx+Qtx</b>	0,27

**Tabela 71.** Comparação na sobrevida global entre grupos.

**Anexo 8.25.15** - Dados da análise estatística (continuação).

Análise da sobrevida global entre as reduções tumorais.



**Figura 27.** Curva de sobrevida para os grupos de redução tumoral.  
(observação: censura - fim do seguimento, ou seja, óbito ou última consulta).

Redução Tumoral	Tempo Médio de Seguimento (meses)	Erro Padrão	Intervalo de Confiança (95%)	
Ausente	55,05	10,99	33,51	76,60
Parcial	60,63	15,47	30,31	90,95
Completa	77,70	12,11	53,96	101,43

**Tabela 72.** Tempo médio de seguimento.

**Anexo 8.25.16** - Dados da análise estatística (continuação).

Análise da sobrevida global entre as reduções tumorais.

<b>Redução Tumoral</b>	<b>Número pacientes</b>	<b>Número Óbitos</b>		<b>Número não-óbitos</b>	
<b>Ausente</b>	72	25	34,7 %	47	65,3 %
<b>Parcial</b>	18	7	38,9 %	11	61,1 %
<b>Completa</b>	19	6	31,6 %	13	68,4 %
<b>Total</b>	109	38	34,9 %	71	65,1 %

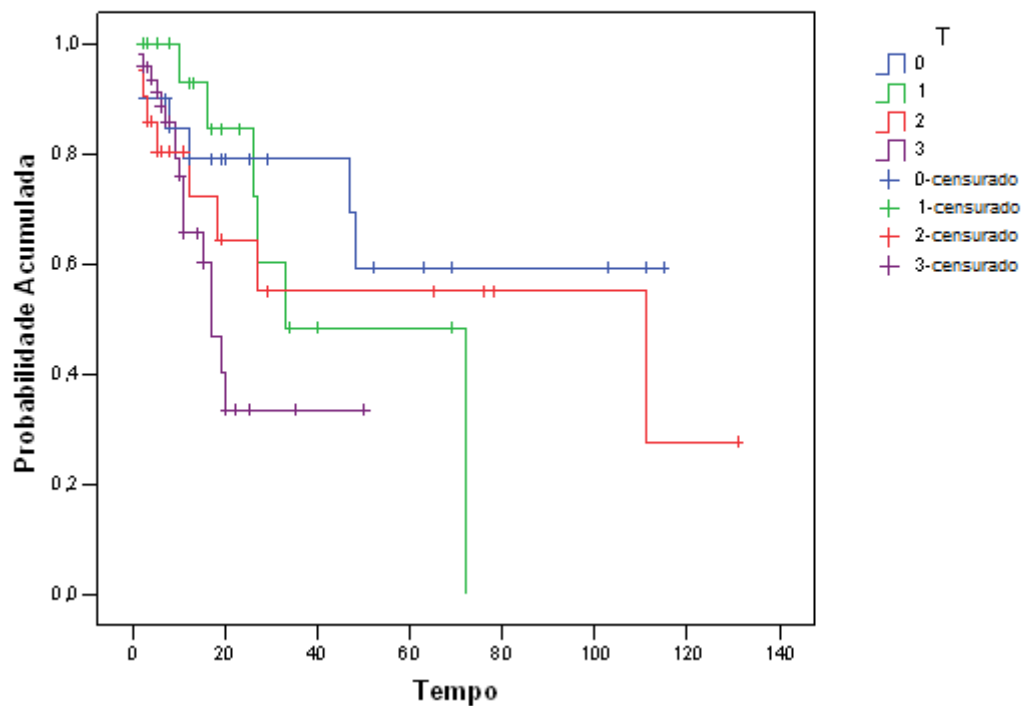
**Tabela 73.** Número de óbitos e não-óbitos.

	<b>Estatística</b>	<b>Grau de liberdade</b>	<b>Significância</b>
<b>Log Rank</b>	2,935	2	0,23

**Tabela 74.** Teste estatístico para igualdade na distribuição da sobrevida para cada redução tumoral.

**Anexo 8.25.17** - Dados da análise estatística (continuação).

Análise da sobrevida global para os grupos de T.



**Figura 28.** Curva de sobrevida para os grupos de T.

T*	Tempo Médio de Seguimento (meses)	Erro Padrão	Intervalo de Confiança (95%)	
0	78,78	11,88	55,48	102,07
1	47,16	8,75	30,00	64,33
2	72,11	15,02	42,67	101,56
3	25,06	3,98	17,24	32,88

**Tabela 75.** Tempo médio de seguimento.

\* observações: T3 reúne casos T3 + T4 (1 caso); a análise não permite avaliação de T *in situ* devido ao número de casos pequeno (3).

**Anexo 8.25.18** - Dados da análise estatística (continuação).

Análise da sobrevida global para os grupos de T.

<b>T</b>	<b>Número pacientes</b>	<b>Número Óbitos</b>		<b>Número não-óbitos</b>	
<b>0</b>	20	6	30,0 %	14	70,0 %
<b>1</b>	19	6	31,6 %	13	68,4 %
<b>2</b>	21	8	38,1 %	13	61,9 %
<b>3</b>	47	17	36,2 %	30	63,8 %
<b>III</b>	18	4	22,2 %	14	77,8 %
<b>Total</b>	107	37	34,6 %	70	65,4 %

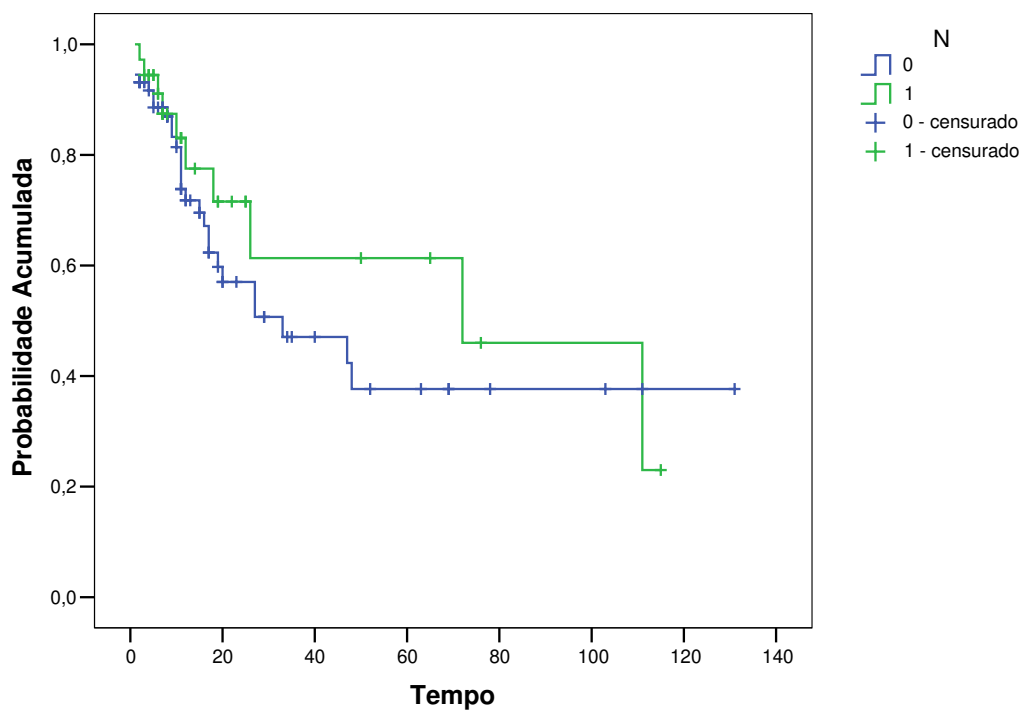
**Tabela 76.** Número de óbitos e não-óbitos.

	<b>Estatística</b>	<b>Grau de liberdade</b>	<b>Significância</b>
<b>Log Rank</b>	6,58	3	0,08

**Tabela 77.** Teste estatístico para igualdade na distribuição da sobrevida para cada T.

**Anexo 8.25.19** - Dados da análise estatística (continuação).

Análise da sobrevida global para os grupos de N.



**Figura 29.** Curva de sobrevida para os grupos de N (0, 1).

N	Tempo Médio de Seguimento (meses)	Erro Padrão	Intervalo de Confiança (95%)	
0	61,30	9,16	43,34	79,26
1	68,45	12,01	44,90	91,99

**Tabela 78.** Tempo médio de seguimento.

**Anexo 8.25.20** - Dados da análise estatística (continuação).

Análise da sobrevida global para os grupos de N.

<b>N</b>	<b>Número pacientes</b>	<b>Número Óbitos</b>		<b>Número não-óbitos</b>	
<b>0</b>	73	28	38,4 %	45	61,6 %
<b>1</b>	36	10	27,8 %	26	72,2 %
<b>Total</b>	109	38	34,9 %	71	65,1 %

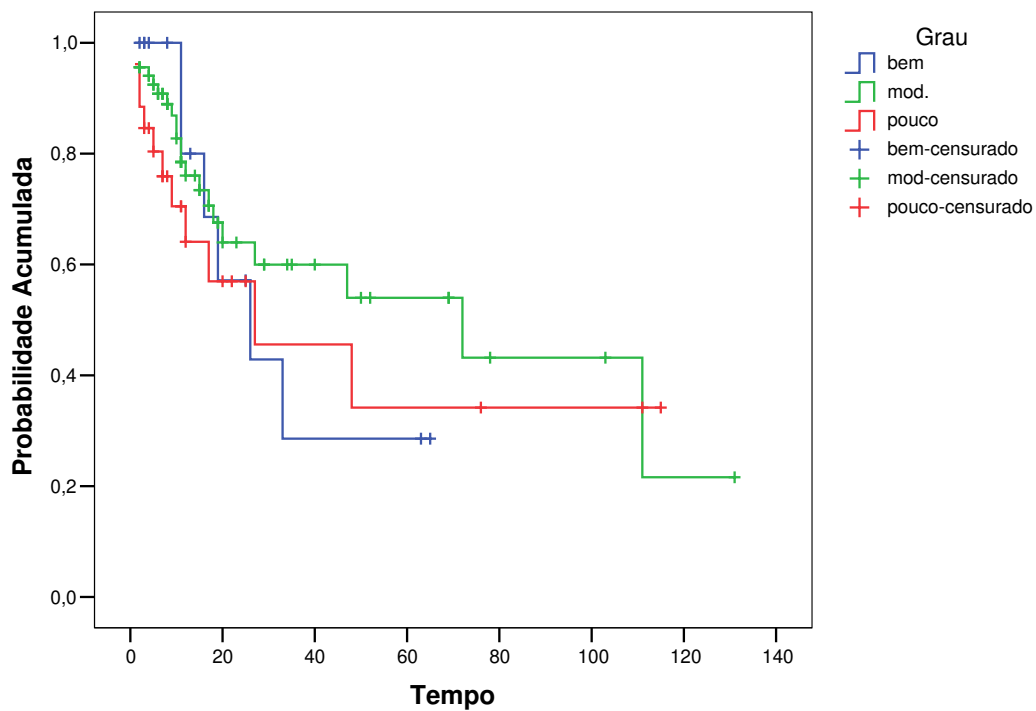
**Tabela 79.** Número de óbitos e não-óbitos.

	<b>Estatística</b>	<b>Grau de liberdade</b>	<b>Significância</b>
<b>Log Rank</b>	0,710	1	0,39

**Tabela 80.** Teste estatístico para igualdade na distribuição da sobrevida para cada N.

**Anexo 8.25.21** - Dados da análise estatística (continuação).

Análise da sobrevida global para os grupos de grau de diferenciação.



**Figura 30.** Curva de sobrevida para os grupos de grau

Grau de diferenciação	Tempo Médio de seguimento	Erro Padrão	Intervalo de Confiança (95%)	
Bem diferenciado	33,20	7,42	18,64	47,75
Mod diferenciado	67,85	9,86	48,52	87,18
Pouco diferenciado	51,15	13,11	25,45	76,84

**Tabela 81.** Tempo médio de seguimento.



**Anexo 8.25.22** - Dados da análise estatística (continuação).

Análise da sobrevida global para os grupos de grau de diferenciação.

<b>Grau de diferenciação</b>	<b>Número pacientes</b>	<b>Número Óbitos</b>		<b>Número não-óbitos</b>	
<b>Bem diferenciado</b>	15	6	40,0 %	9	60,0 %
<b>Mod. Diferenciado</b>	68	21	30,9 %	47	69,1 %
<b>Pouco diferenciado</b>	26	11	42,3 %	15	57,7 %
<b>Total</b>	109	38	34,9 %	71	65,1 %

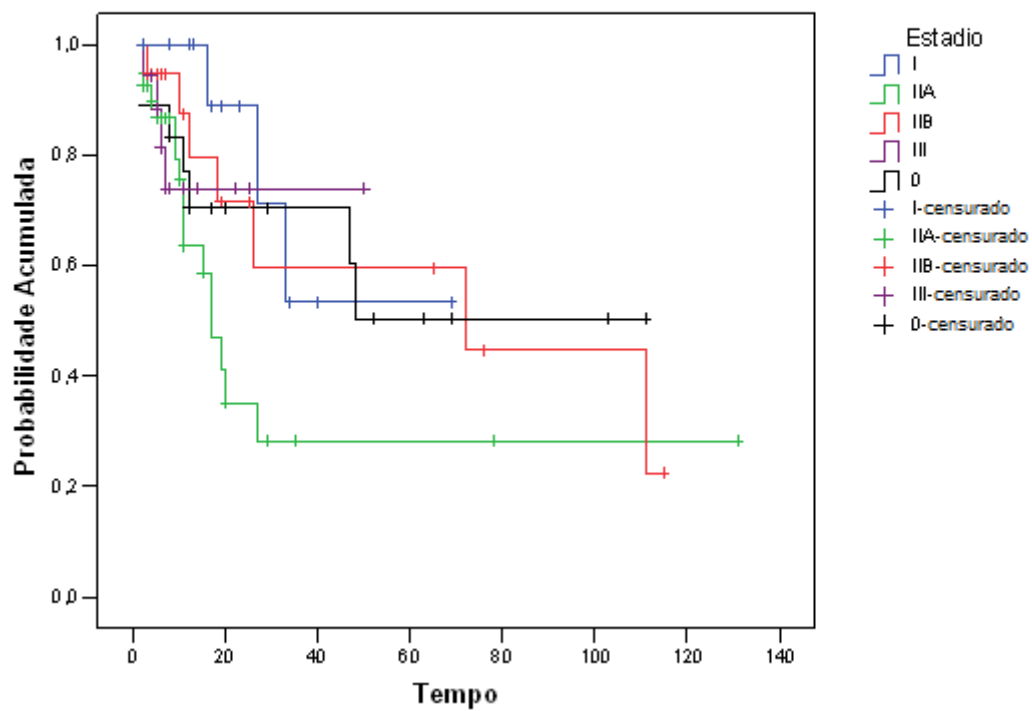
**Tabela 82.** Número de óbitos e não-óbitos.

	<b>Estatística</b>	<b>Grau de liberdade</b>	<b>Significância</b>
<b>Log Rank</b>	1,045	2	0,59

**Tabela 83.** Teste estatístico para igualdade na distribuição da sobrevida para cada grau de diferenciação.

**Anexo 8.25.23** - Dados da análise estatística (continuação).

Análise da sobrevida global para os grupos de estadio.



**Figura 31.** Curva de sobrevida para os grupos de estadio

Estadio	Tempo Médio de Seguimento (meses)	Erro Padrão	Intervalo de Confiança (95%)	
0	67,50	12,26	43,47	91,54
I	49,24	8,58	32,43	66,06
IIA	46,53	12,28	22,46	70,61
IIB	67,63	13,79	40,60	94,67
III	38,33	5,06	28,40	48,27

**Tabela 84.** Tempo médio de seguimento.

**Anexo 8.25.24** - Dados da análise estatística (continuação).

Análise da sobrevida global para os grupos de estadio.

Estadio	Número pacientes	Número Óbitos		Número não-óbitos	
<b>0</b>	18	7	38,9 %	11	61,1 %
<b>I</b>	14	3	21,4 %	11	78,6 %
<b>IIA</b>	40	17	42,5 %	23	57,5 %
<b>IIB</b>	19	7	36,8 %	12	63,2 %
<b>III</b>	18	4	22,2 %	14	77,8 %
<b>Total</b>	109	38	34,9 %	71	65,1 %

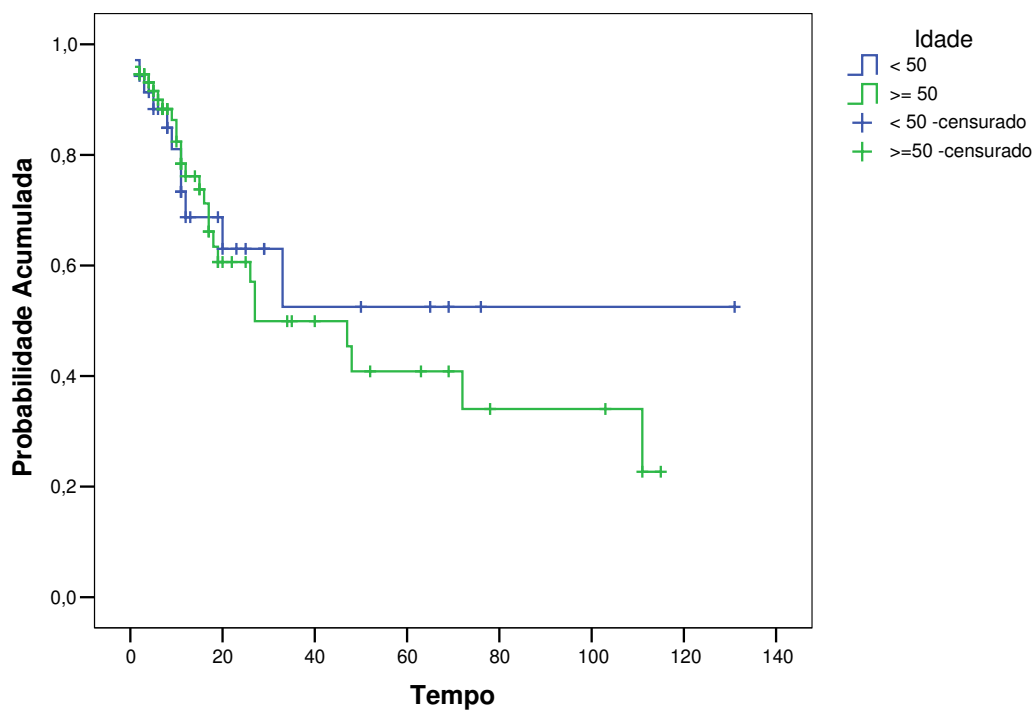
**Tabela 85.** Número de óbitos e não-óbitos.

	Estatística	Grau de liberdade	Significância
<b>Log Rank</b>	5,732	4	0,22

**Tabela 86.** Teste estatístico para igualdade na distribuição da sobrevida para cada estadio.

**Anexo 8.25.25** - Dados da análise estatística (continuação).

Análise da sobrevida global para os grupos de idade.



**Figura 32.** Curva de sobrevida para os grupos de Idade

Idade	Tempo Médio de Seguimento (meses)	Erro Padrão	Intervalo de Confiança (95%)	
< 50 anos	75,74	13,87	48,55	102,92
≥ 50 anos	55,10	7,79	39,82	70,39

**Tabela 87.** Tempo médio de seguimento.

**Anexo 8.25.26** - Dados da análise estatística (continuação).

Análise da sobrevida global para os grupos de idade.

<b>Idade (anos)</b>	<b>Número pacientes</b>	<b>Número Óbitos</b>		<b>Número não-óbitos</b>	
<b>&lt; 50</b>	35	11	31,4 %	24	68,6 %
<b>≥ 50</b>	74	27	36,5 %	47	63,5 %
<b>Total</b>	109	38	34,9 %	71	65,1 %

**Tabela 88.** Número de óbitos e não-óbitos.

	<b>Estatística</b>	<b>Grau de liberdade</b>	<b>Significância</b>
<b>Log Rank</b>	0,205	1	0,65

**Tabela 89.** Teste estatístico para igualdade na distribuição da sobrevida para cada faixa de idade.

## Anexo 8.26.1 - Parecer de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em pesquisa



2ª VIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

CEP, 16/02/07.  
(Grupo III)

**PARECER PROJETO:** N° 677/2006 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto)  
**CAAE:** 1995.0.146.000-06

### I-IDENTIFICAÇÃO:

**PROJETO:** “ESTUDO RETROSPECTIVO DO IMPACTO DA TERAPÊUTICA NEO-ADJUVANTE DO CARCINOMA DE ESÔFAGO NA SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES OPERADOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP”.

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Valdir Tercioli Jr

**INSTITUIÇÃO:** HC/UNICAMP

**APRESENTAÇÃO AO CEP:** 06/11/06

**APRESENTAR RELATÓRIO EM:** 28/11/07 (O formulário encontra-se no site acima)

### II - OBJETIVOS

Estabelecer primariamente a sobrevivência dos pacientes operados por carcinoma espinhal previamente submetidos à radioterapia e/ou quimioterapia através de coleta de dados disponíveis nos prontuários médicos do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

### III - SUMÁRIO

O pesquisador apresenta a intenção de desenvolver uma pesquisa retrospectiva, com levantamento de dados dos prontuários de pacientes com carcinoma de esôfago tratados e acompanhados no ambulatório de Cirurgia de Esôfago, Estômago e Duodeno do HC da Unicamp, porém, a partir do método, o pesquisador faz uma descrição como se a pesquisa já estivesse sido realizada.

### IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Após reformulação, projeto adequado às resoluções do CNS-MS.

### V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, bem como ter aprovado todos os anexos incluídos na Pesquisa supracitada.

---

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP  
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126  
Caixa Postal 6111  
13084-971 Campinas - SP

FONE (019) 3788-8936  
FAX (019) 3788-7187  
cep@fcm.unicamp.br

## **Anexo 8.26.2 – Parecer de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em pesquisa (continuação)**



2ª VIA  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

[www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html](http://www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html)

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

### **VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES**

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).


O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

### **VII - DATA DA REUNIÃO**

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de novembro de 2006.

  
**Prof. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo**  
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA  
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP  
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126  
Caixa Postal 6111  
13084-971 Campinas – SP

FONE (019) 3788-8936  
FAX (019) 3788-7187  
[cep@fcm.unicamp.br](mailto:cep@fcm.unicamp.br)

ABCD Arq Bras Cir Dig  
2009;22(1):33-40

Artigo de Revisão

# ASPECTOS ATUAIS DA TERAPÊUTICA NEO-ADJUVANTE NO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO ESÔFAGO. REVISÃO DA LITERATURA.

*New aspects of the neo-adjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma.  
A review of medical literature.*

Valdir TERCIOTI Jr., Luiz Roberto LOPES, João de Souza COELHO NETO, Nelson Adami ANDREOLLO

ABCDDV/636

Tercioti V Jr, Lopes LR, Coelho Neto JS, Andreollo NA. Aspectos atuais da terapêutica neo-adjuvante no carcinoma epidermóide do esôfago. Revisão da Literatura. ABCD Arq Bras Cir Dig 2009;22(1):33-40

**RESUMO** – *Introdução* - O câncer de esôfago é o oitavo tipo de câncer mais incidente na população, com alta letalidade a despeito da melhora do tratamento cirúrgico nas últimas décadas. O carcinoma epidermóide tem maior prevalência em vários países em também no Brasil. Sendo assim, estratégias de tratamento neo-adjuvante tornaram-se objeto de estudo em vários centros mundiais de referência. *Objetivo* – Identificar aspectos atuais da terapêutica neo-adjuvante no tratamento do carcinoma epidermóide do esôfago. *Métodos* - Revisão bibliográfica de artigos científicos disponíveis no Medline e na base de dados Cochrane cruzando-se os descritores neoplasia esofágica, cirurgia, quimioterapia, radioterapia. *Conclusão* - A estratégia da terapêutica neo-adjuvante é cada vez mais utilizada como forma de oferecer melhores resultados tardios na sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes portadores de carcinoma do esôfago.

**DESCRIPTORES** - Neoplasias esofágicas. Cirurgia. Quimioterapia. Radioterapia.

## INTRODUÇÃO

No mundo, o câncer de esôfago é o oitavo tumor mais frequente, responsável por 462.000 novos casos em 2002 (4,2% do total de casos de câncer) e o sexto tumor mais frequente como causa de morte com 386.000 óbitos (5,7% do total). A variação geográfica na incidência é muito marcante, com variação de até 20 vezes nas áreas de alto risco da China e de baixo risco na África ocidental. Outras áreas de alto risco relativo são a África oriental, a porção centro-sul da Ásia e o Japão (apenas nos homens)<sup>1</sup>.

As estimativas norte-americanas para o número de casos novos de câncer de esôfago para 2007 foram de 15.560, sendo 12.130 novos casos em homens e 3.430 em mulheres. A mortalidade estimada para 2007 de câncer de esôfago nos EUA foram de 13.940 óbitos no total, sendo 10.900 em homens e 3.040 em mulheres. É certo contudo que ainda lá, apesar dos esforços na melhora do diagnóstico e terapêutica dos diferentes tipos de tumores, houve aumento de 8,1% dos óbitos por câncer de esôfago em homens entre os anos de 1990 e 2003. Já entre as

mulheres, no mesmo período, a mortalidade por câncer de esôfago diminuiu em 3,87%<sup>1</sup>.

Em relação ao câncer de esôfago no Brasil, as estimativas do INCA para 2008 seriam de 7.900 novos casos em homens e 2.650 em mulheres, sendo o oitavo tipo de câncer mais incidente na população brasileira. Além disso, destaca-se a maior incidência deste tipo de neoplasia nas regiões sul e sudeste do Brasil, sendo os Estados de São Paulo e Rio Grande do Sul os com maior incidência, respectivamente, dentro da federação<sup>2</sup>. A taxa de mortalidade por neoplasia de esôfago no Brasil foi de 3,35 por 100.000 habitantes no ano de 2003, segundo dados do Ministério da Saúde<sup>3</sup>.

No Rio Grande do Sul, a incidência de câncer de esôfago está em torno de 14,3/100.000 entre os homens e 4,2/100.00 entre as mulheres, mas estas cifras são mais elevadas em certas regiões, como a micro região Colonial Encosta da Serra Geral, onde se localiza a cidade de Taquara<sup>4</sup>.

Os cânceres de esôfago podem ser classificados, segundo a histologia, em carcinoma epidermóide ou escamoso (CEC) e adenocarcinoma. O primeiro é derivado do epitélio estratificado não-queratinizado, característico da mucosa normal do esôfago. Trata-se do tipo histológico mais comum, ocorre mais frequentemente em homens a

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia e Gastrocentro da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - Campinas - SP.

Endereço para correspondência: Nelson Adami Andreollo  
e-mail: nandreollo@hotmail.com



partir dos 50 anos e acomete principalmente os segmentos médio e inferior (mais de 80% dos casos) do esôfago. Este tipo de tumor tem íntima correlação entre tabagismo e alcoolismo nos pacientes portadores dessa neoplasia<sup>14</sup>.

Outros fatores do CEC são alimentos, bebidas quentes, vegetais em conservas (compostos nitrosos), agentes infecciosos (vírus papiloma humano), fatores sócio-econômicos (má-nutrição), espru celiaco, síndrome de Plummer-Vinson, deficiências de micronutrientes (riboflavina, vitaminas A, C e E, zinco e molibdênio), a tilose palmar (uma síndrome autossômica dominante rara), radioterapia prévia, neoplasias de cabeça/pescoço tratadas previamente, acalásia idiopática, megaesôfago chagásico e estenose cáustica prévia<sup>15,17</sup>.

O CEC tem início insidioso, causa disfagia e obstrução esofágica progressiva. Os pacientes se adaptam, em nível subconsciente, à alimentação e à dificuldade de deglutição, alterando progressivamente sua dieta de alimentos sólidos para pastosos e líquidos. Outros sintomas devem ter a atenção dos médicos como leve odinofagia, desconforto retroesternal, sensação de corpo estranho no esôfago proximal, dor epigástrica, anorexia, náuseas, anemia e emagrecimento sem causa aparente.

A esofagoscopia, complementada pela biópsia e citologia, constitui o mais eficiente método para diagnóstico do câncer de esôfago, sendo o primeiro exame a ser indicado diante de um paciente com disfagia.

Assim, esta revisão tem finalidade de identificar aspectos atuais da terapêutica neo-adjuvante no tratamento do carcinoma epidermóide do esôfago.

## MÉTODOS

A terapêutica do carcinoma de esôfago deve ser dividida inicialmente em: a) a paliativa em que se incluem a quimioterapia (Qtx) e/ou radioterapia (Rtx) exclusivas e o uso de próteses endoscópicas; e b) radical com intenção curativa, onde se incluem a ressecção cirúrgica, a Qtx e/ou Rtx neo-adjuvante e a Qtx e/ou Rtx adjuvantes.

### *Terapêutica neo-adjuvante*

Apesar do progresso nos últimos anos no tratamento cirúrgico do carcinoma do esôfago, a sobrevida a longo prazo continuava desapontadora, mesmo após ressecção completa. Apenas uma minoria obtém ressecção macro e microscópica completa do tumor primário, incluindo seus sítios de drenagem linfática (ressecção R0, como definido pela UICC). No momento do diagnóstico, cerca de dois terços dos pacientes já apresentam tumores localmente avançados que cresceram além da parede esofágica, ou seja, tumores invadindo a adventícia (T3) e estruturas adjacentes (T4)<sup>18</sup>.

A radioterapia no câncer de esôfago é utilizada há muitos anos, com bons resultados, objetivando o tratamento definitivo (radioterapia exclusiva) como também o tratamento neo-adjuvante a fim de melhorar o controle loco-regional da doença. Além disso, a radioterapia exclusiva tem como objetivo preservar os órgãos de ressecção, tais como a laringe

no câncer do esôfago cervical ou o estômago no câncer do esôfago distal<sup>19</sup>. Consequentemente, estratégias terapêuticas multidisciplinares empregando princípios adjuvante (tratamento pós-operatório após ressecção completa) e/ou neo-adjuvante (pré-operatório) tem recebido atenção crescente pela comunidade científica.

A terapia neo-adjuvante deve ser realizada três a quatro semanas antes da operação e apresenta como vantagens a possível melhora na ressecção completa do tumor e o aumento na sobrevida global e livre de doença. A seu favor, existem algumas vantagens clínicas e teóricas, a saber: a) vasos sanguíneos e linfáticos íntegros, que possibilitam concentração de droga efetiva nas áreas peri-tumorais com oxigenação tumoral e subsequente radiosensibilidade preservadas; b) melhor estado clínico ("performance status") do paciente quando comparado com a sua situação pós-operatória por meio de melhora na nutrição (aumento da ingestão no pré-operatório), o que possibilita melhor administração de Qtx combinada baseada em cisplatina mais agressiva; c) melhora do estado clínico dos pacientes respondedores à terapia neo-adjuvante no período pós-operatório; d) redução tumoral e, portanto, aumento da probabilidade de ressecção completa e a radioterapia pode também atingir linfonodos mediastinais acometidos pela doença; e) a terapia pré-operatória poderia desvitalizar células tumorais e minimizar os riscos de contaminação intra-operatória e implantes de células tumorais.

Os objetivos primários da modalidade combinada de tratamento (Qtx e Rtx) no período pré-operatório são o aumento do controle local - através da intensificação da Rtx com Qtx concomitante (radio-sensibilizadora) -, e a erradicação de micrometástases clinicamente ocultas através da Qtx sistêmica<sup>11</sup>.

As desvantagens da terapêutica neo-adjuvante seriam: a) retardar o procedimento cirúrgico; b) causar edema e fibrose no mediastino podendo dificultar a operação; c) propiciar o acúmulo de secreções pulmonares no pré-operatório e deteriorar a ventilação pulmonar; d) poder causar anemia e leucopenia. O aparecimento de fistula esôfago-brônquica é ocorrência pouco frequente.

## DISCUSSÃO

Várias publicações nos últimos anos abordaram estratégias neste sentido com resultados nem sempre concordantes.

Le Prise et al.<sup>15</sup> em 1994, em estudo randomizado na França avaliaram o benefício da quimioradioterapia neo-adjuvante (dois ciclos de 5-fluorouracil e cisplatina com 20 Gy de radioterapia concomitantes) comparados a um grupo controle (operação exclusiva). Os critérios de inclusão dos pacientes foram: CEC do esôfago, idade menor que 70 anos, estado clínico abaixo de 2 da classificação da Organização Mundial de Saúde, tempo de sobrevida estimada maior que três meses e nenhum tratamento prévio para câncer. Os critérios de exclusão foram: perda de peso maior que 15%, a presença de fistula traqueo-esofágica, metástases viscerais e infecção descontrolada. Foram incluídos 86 pacientes

(41 para o grupo de quimiorradioterapia, 45 para o grupo controle). Os grupos foram comparáveis para idade, sexo, localização tumoral, tamanho tumoral e estadiamento. A mortalidade operatória foi de 8,5% e 7%, respectivamente, para cada grupo com período de internação hospitalar de 27 dias para ambos os grupos. A sobrevida a longo prazo não foi significativamente diferente entre os grupos, com 47% dos pacientes vivos após um ano em ambos os grupos. A conclusão dos autores foi de que o tratamento neoadjuvante não alterou a mortalidade operatória ou o tempo de sobrevida para os pacientes com CEC do esôfago.

Ancona et al.<sup>4</sup> em 1997, em estudo prospectivo não randomizado na Itália avaliaram a quimioterapia como primeira linha de tratamento no CEC do esôfago torácico localmente avançado (T4, qualquer N, M0) a fim de melhorar a taxa de ressecção e a sobrevida a longo prazo. Entre janeiro de 1983 a dezembro de 1991, 163 pacientes consecutivos com CEC do esôfago torácico, presumivelmente T4 (grupo A), receberam média de 2,5 ciclos (intervalo, 1 a 6 ciclos) de quimioterapia com cisplatina (100 mg/m<sup>2</sup> no dia 1) e 5-fluorouracil (1000 mg/m<sup>2</sup>/dia, em infusão contínua nos dias 1 a 5). A quimioterapia foi seguida por procedimento cirúrgico quando adequada diminuição tumoral foi obtida. A toxicidade observada da quimioterapia foi de graus 0 a 2 da Organização Mundial da Saúde em 80% dos casos, mas houve três óbitos (1,9%). O re-estadiamento sugeriu diminuição tumoral em 101 de 163 pacientes (62%), mas apenas 85 (52%) foram submetidos à ressecção cirúrgica sendo completa ou R0 em 52 (32%) e incompleta ou R1-2 em 33. A mortalidade pós-operatória global foi de 11,7% (10 de 85 pacientes), a morbidade de 41% (35 de 85 pacientes). A resposta patológica completa foi documentada em seis pacientes e diminuição tumoral significativa para estádios patológicos I, IIA ou IIB ocorreram em 25 pacientes adicionais. A sobrevida global em cinco anos foi de 11% (média, 11 meses). Após a ressecção cirúrgica, a sobrevida em cinco anos foi de 20% (média, 16 meses); nenhum dos pacientes não-respondedores sobreviveu quatro anos após o tratamento paliativo sem ressecção (sobrevida média, cinco meses). A taxa de sobrevida em cinco anos dos 52 pacientes submetidos à ressecção R0 foi de 29% (média, 23 meses). Estratificando os pacientes de acordo com as classificações R, pT, pN e estádio patológico, as curvas de sobrevida foram comparáveis aos dados correspondentes obtidos de um grupo B de 587 pacientes com câncer de esôfago potencialmente ressecáveis que foram submetidos a operação isolada durante o mesmo período do estudo. Além disso, os resultados foram melhores em comparação com 136 pacientes prévios ou subsequentes com tumor localmente avançado que não receberam quimioterapia neoadjuvante (grupo C). Nestes pacientes, a taxa de ressecção R0 foi de 7% e a sobrevida em cinco anos de 3% (média, cinco meses). Os autores deste estudo concluíram que embora não sendo trabalho randomizado, os resultados sugerem que no CEC localmente avançado de esôfago, a quimioterapia de primeira linha aumenta a taxa de ressecção e melhora a sobrevida a longo prazo. Nos que respondem ao tratamento e são submetidos à ressecção

cirúrgica R0, o prognóstico depende do estadiamento patológico final e não no clínico pré-tratamento.

Jones et al.<sup>12</sup> em 1997 nos EUA avaliaram a quimiorradioterapia neoadjuvante seguida pela esofagectomia. No período de 1988 a 1996, 166 pacientes consecutivos com câncer de esôfago foram avaliados; 66 participaram de um protocolo de quimioterapia (5-fluorouracil, cisplatina) concomitante com radioterapia (45 Gy) seguidos por esofagectomia, sendo que 54 pacientes completaram o protocolo de tratamento. A toxicidade associada com a quimiorradioterapia neoadjuvante foi mínima. A sobrevida atuarial em 12, 24 e 36 meses foi de 59%, 42% e 32%, respectivamente. A taxa de resposta patológica completa foi de 41%, com sobrevidas em 12, 24 e 36 meses de 77%, 50% e 45%, respectivamente, enquanto os pacientes que não apresentaram resposta patológica completa tiveram sobrevidas de 46%, 35% e 23%. A diferença na sobrevida entre o grupo com e sem resposta patológica completa não foi estatisticamente significativa ( $P=0,13$ ), mas a na sobrevida livre de doença foi estatisticamente significativa ( $P=0,007$ ). Os autores concluíram que o tratamento trimodal no câncer de esôfago pode obter sobrevida a longo prazo em alguns pacientes dependendo da resposta tumoral a quimiorradioterapia.

Bosset et al.<sup>8</sup> em 2007, em estudo multicêntrico randomizado na Europa, compararam a quimiorradioterapia neoadjuvante seguida por operação (terapia combinada) com o tratamento cirúrgico isolado nos pacientes com estágios I e II do CEC de esôfago. A quimiorradioterapia neoadjuvante consistiu em dois ciclos, cada um com uma dose de 18,5 Gy administrado em cinco frações de 3,7 Gy, e 80 mg/m<sup>2</sup> de cisplatina administrada de 0 a 2 dias antes do primeiro dia da radioterapia. O plano cirúrgico consistiu em esofagectomia e gastrectomia proximal por meio de incisões abdominal e torácica direita a serem realizadas imediatamente após a randomização no grupo de operação isolada e após duas a quatro semanas após o término da quimiorradioterapia neoadjuvante no grupo de terapia combinada. Um total de 297 pacientes participou do estudo; 11 foram excluídos e quatro perdidos no seguimento. Dos 282 pacientes remanescentes, 139 ficaram no grupo de operação isolada e 143 no grupo de terapia combinada. Após seguimento médio de 55,2 meses, não foi observada diferença estatística significativa na sobrevida global; a sobrevida média para ambos os grupos foi de 18,6 meses. Em comparação ao grupo tratado com operação isolada, o grupo de terapia combinada apresentou maior sobrevida livre de doença ( $P=0,003$ ), intervalo maior livre de doença local ( $P=0,01$ ), taxa menor de mortes relacionadas ao câncer ( $P=0,002$ ) e frequência maior de ressecções curativas ( $P=0,017$ ). Entretanto, houve mais mortes pós-operatórias ( $P=0,012$ ) no grupo de terapia combinada. Foram identificados três fatores prognósticos na influência da sobrevida na análise multivariada: o estágio da doença baseado na TC; a localização do tumor; e se a ressecção cirúrgica foi curativa. A conclusão deste trabalho foi de que nos pacientes com CEC do esôfago, a quimiorradioterapia neoadjuvante não melhora a sobrevida global, mas pro-

## Anexo 8.27.4 – Artigo científico em revista nacional - 2009 (continuação)

36 Aspectos atuais da terapêutica neo-adjuvante no carcinoma epidermóide do esôfago. *Revista da Literatura*

longa a sobrevida livre de doença e a livre de doença local.

Coia et al.<sup>9</sup> em 2000 nos EUA examinaram os registros de pacientes com câncer de esôfago tratados com radioterapia entre 1992 a 1994 a fim de determinar as práticas de cuidados e resultados naquele país e compará-los com outros trabalhos clínicos. Uma pesquisa nacional em 63 instituições foi realizada e informação específica foi coletada de 400 pacientes com CEC (62%) ou adenocarcinoma (37%) do esôfago torácico que receberam radioterapia como parte do tratamento primário ou adjuvante. Os pacientes foram estratificados de acordo com o sistema da "American Joint Committee on Cancer" modificado de 1983, sendo 15% dos pacientes com estágio I, 40% com estágio II e 30% com estágio III. Do total de pacientes, 26% foram submetidos à esofagectomia, 75% receberam quimioterapia e 84% receberam radioterapia e quimioterapia concomitantes. Como resultado, a quimioradioterapia neo-adjuvante obteve sobrevida em dois anos maior comparado com a quimioradioterapia definitiva sem significância estatística (63% versus 39%;  $P=0,11$ ), confirmando o valor da quimioradioterapia no tratamento do câncer de esôfago.

Toita et al.<sup>36</sup> em 2001 no Japão avaliaram a aplicabilidade e os resultados com a quimioradioterapia concomitantes no tratamento do CEC do esôfago torácico, sem a utilização de operação. A radioterapia consistiu em irradiação regional (estendendo-se da fossa supraclavicular para a área paracardíaca) com 39,6 Gy seguidos por alta dose de radiação externa complementar até 66,6 Gy (1,8 Gy/dia, cinco vezes por semana). A quimioterapia consistiu em cisplatina em infusão em duas horas (80 mg/m<sup>2</sup> no dia 1) e infusão contínua de 5-fluorouracil (800 mg/m<sup>2</sup>/dia nos dias 2-6) administrados concomitantemente com a radioterapia, durante três a quatro semanas, em dois ciclos. Participaram deste estudo 30 pacientes (três no estágio I, 11 no II, 16 no III), sendo que 21 pacientes (70%) completaram o tratamento planejado. Nos pacientes idosos ( $\geq 70$  anos), quatro de seis desistiram. Foram observadas toxicidades graus 3 e 4 ("National Cancer Institute Common Toxicity Criteria" versão 2.0) em 20 (67%) e 3 (10%) pacientes, respectivamente. As maiores toxicidades foram hematológicas, gastrointestinais (por exemplo, náuseas e esofagites) e pulmonares. Não houve toxicidade grau 5 (fatal). O tempo de seguimento médio dos pacientes sobreviventes foi de 27 meses (intervalo: 9-49 meses). O tempo de sobrevida média foi de 21 meses. As taxas de sobrevida em um e dois anos foram de 65% e 49% para todos os 30 pacientes. A incidência de estenose esofágica foi de 21% (graus 1 e 2 do "Radiation Therapy Oncology Group"). Nenhum paciente apresentou fistula. A conclusão do estudo foi de que apesar da baixa aderência ao tratamento dos pacientes idosos e das toxicidades frequentes, a quimioradioterapia concomitante utilizada apresentou resultado favorável no CEC do esôfago torácico.

Hennequin et al.<sup>39</sup> também em 2001 na França avaliaram os resultados da quimioradioterapia concomitantes com ou sem a operação nos pacientes com CEC localmente avançados do esôfago (T3 e/ou envolvimento linfonodal). Foram avaliados 112 pacientes submetidos à quimiora-

dioterapia seguido por uma reavaliação; a operação foi realizada ou, então, a quimioradioterapia foi continuada, baseando-se na regressão tumoral e no estado clínico geral do paciente. A quimioradioterapia consistiu em administração concomitante de 5-fluorouracil (1 g/m<sup>2</sup> nos dias 1 a 3), cisplatina (50 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 e 2) e irradiação externa até uma dose de 40 ou 43,2 Gy. Após período de repouso de quatro semanas, a esofagectomia radical (dissecção linfonodal em dois campos) ou um novo ciclo de quimioradioterapia (até dose total de 65 Gy) foi realizada. Resposta clínica completa foi obtida em 25,7% dos pacientes e resposta parcial em 45,9%. Cinquenta pacientes foram operados, mas apenas 38 tiveram esofagectomia. A mortalidade pós-esofagectomia foi de 5,3%. Foi obtida resposta patológica completa em 23,7%. As taxas de sobrevida em dois e cinco anos foram, respectivamente, 41,5% e 28,6% para o grupo como um todo. Após a análise multivariada, os fatores prognósticos para sobrevida foram o índice de Karnofsky, a esofagectomia e a resposta à quimioradioterapia. A sobrevida para os pacientes que experimentaram resposta parcial à quimioradioterapia foi de 49,1% para aqueles operados e 23,5% para os tratados cirurgicamente ( $P=0,003$ ). Não houve benefício evidente para o pequeno número de pacientes assim tratados após a resposta completa à quimioradioterapia. A toxicidade, essencialmente hematológica, foi moderada. A conclusão do trabalho foi de que para os CEC localmente avançados, a esofagectomia, após quimioradioterapia concomitantes, pode melhorar a taxa de sobrevida, especialmente para os pacientes que responderam parcialmente a esta última.

Neste mesmo ano de 2001, Urba et al.<sup>38</sup> em trabalho na Universidade de Michigan nos EUA realizaram um estudo randomizado com 100 pacientes com carcinoma do esôfago para receber operação isolada (grupo I) ou quimioradioterapia neoadjuvante (grupo II) com cisplatina 20 mg/m<sup>2</sup>/d no dias 1 a 5 e 17 a 21, fluorouracil 300 mg/m<sup>2</sup>/d no dias 1 até 21 e vinblastina 1 mg/m<sup>2</sup>/d nos dias 1 a 4 e 17 a 20. A radioterapia consistiu em 1,5 Gy/sessão diariamente durante 21 dias, até dose total de 45 Gy. A esofagectomia transhiatal foi realizada com anastomose esôfago-gástrica cervical aproximadamente no dia 42. Houve seguimento médio de 8,2 anos, sem diferença significativa na sobrevida entre os grupos de tratamento. A sobrevida média foi de 17,6 meses no grupo I e 16,9 meses no grupo II. A sobrevida em três anos foi de 16% no grupo I e 30% no grupo II ( $P=0,15$ ). Este estudo foi desenhado para detectar diferença relativamente grande no aumento da sobrevida média de um ano até 2,2 anos, com ao menos poder estatístico de 80%. A conclusão dos autores foi de que a quimioradioterapia neo-adjuvante versus operação isolada não demonstrou diferença significativa na sobrevida.

Nakadi et al.<sup>32</sup> ainda em 2001 em estudo prospectivo na Bélgica avaliaram o tratamento multimodal (quimioradioterapia + cirurgia) no CEC avançado de esôfago (estádio III) comparado a um grupo controle submetido a tratamento cirúrgico isolado. Sessenta e um pacientes com CEC avançado de esôfago foram submetidos à quimioradioterapia neo-adjuvante (5-fluorouracil e cisplatina) com 45

Gy de radioterapia concomitante durante cinco semanas, seguido por esofagectomia transtorácica quatro a cinco semanas após o final do tratamento neo-adjuvante. Trinta e oito pacientes foram submetidos à operação, sendo que 37 tiveram esofagectomia (ressecabilidade: 97% no grupo multimodal e 84% no grupo controle;  $P=0,07$ ). A taxa de ressecção completa R0 foi de 78% no grupo multimodal e de 56% no grupo controle ( $P<0,03$ ). Onze pacientes não tiveram tumor residual na peça cirúrgica (resposta patológica completa de 30%). A taxa de mortalidade operatória foi de 19% no grupo multimodal e 8,8% no grupo controle. A sobrevida média global nos pacientes operados foi de 21 meses, com taxa de sobrevida em cinco anos de 11% (14% no grupo controle; não significativo). As taxas de sobrevida em três e cinco anos foram de 34% nos pacientes que apresentaram resposta patológica completa e de 5% e 0, respectivamente, nos pacientes com resposta patológica incompleta ( $P<0,05$ ). A sobrevida média foi de 28 meses nos pacientes com resposta patológica completa e 19 meses no grupo com resposta patológica incompleta. O estudo concluiu que a quimioradioterapia neo-adjuvante no CEC avançado de esôfago parece causar aumento na ressecabilidade cirúrgica e da taxa de ressecção R0, aumento da taxa de resposta patológica completa, aumento da sobrevida apenas no grupo com resposta patológica completa, às expensas de aumento inadequado na mortalidade operatória.

Urschel et al.<sup>29</sup> em 2002 realizaram metanálise no Canadá e avaliaram nove estudos controlados e randomizados que envolveram 1.116 pacientes. Os resultados foram expressos em razão de chances ("odds ratio") entre quimioradioterapia neo-adjuvante e operação versus operação isolada (tratamento versus controle; valores  $< 1$  favorecem a quimioradioterapia neo-adjuvante) seguidos pelos intervalos de confiança com nível de significância de 95%. Os "odds ratio" foram 0,79 (0,59-1,06;  $P=0,12$ ) para a sobrevida em um ano; 0,77 (0,56-1,05;  $P=0,10$ ) para a em dois anos; 0,66 (0,47-0,92;  $P=0,016$ ) para a em três anos; 2,50 (1,05-5,96;  $P=0,038$ ) para a taxa de ressecção; 0,53 (0,33-0,85;  $P=0,007$ ) para a taxa de ressecção completa; 1,72 (0,96-3,07;  $P=0,07$ ) para a mortalidade operatória; 1,63 (0,99-2,68;  $P=0,053$ ) para a mortalidade de todo o tratamento; 0,38 (0,23-0,63;  $P=0,0002$ ) para a recorrência tumoral loco-regional; 0,88 (0,55-1,41;  $P=0,60$ ) para a recorrência tumoral à distância; e 0,47 (0,16-1,45;  $P=0,19$ ) para a recorrência tumoral total. Resposta patológica completa à quimioradioterapia ocorreu em 21% dos pacientes. O benefício da sobrevida em três anos foi mais pronunciada quando a quimioterapia e radioterapia foram aplicadas concomitantemente ("odds ratio" 0,45; 0,26-0,79;  $P=0,005$ ) em comparação com a aplicação sequencial ("odds ratio" 0,82; 0,54-1,25;  $P=0,36$ ). Os autores da metanálise concluíram que comparado com o tratamento cirúrgico isolado, a quimioradioterapia neo-adjuvante e procedimento cirúrgico associado melhoraram a sobrevida em três anos e diminuíram a recorrência tumoral loco-regional. Além disso, foi associada com taxa menor de ressecção esofágica, mas com taxa de ressecção completa maior (R0). Houve tendência estatisticamente não significativa de aumento na

mortalidade do tratamento com o uso da quimioradioterapia neo-adjuvante. E, finalmente, a administração concomitante da quimioterapia e radioterapia neo-adjuvantes foi superior à administração sequencial.

Makary et al.<sup>11</sup> em 2003 nos EUA avaliaram retrospectivamente 116 pacientes submetidos à esofagogastrectomia com reconstrução devido a carcinoma do esôfago ou da junção gastroesofágica durante um período de 10 anos (entre janeiro de 1990 a junho de 2001). Destes pacientes, 40 foram submetidos à quimioradioterapia neo-adjuvante seguido por operação. A mortalidade hospitalar neste grupo foi de 7,5%, a resposta patológica completa de 37,5% e as taxas de sobrevida global em três e cinco anos de 47% e 38%, respectivamente. A sobrevida em cinco anos dos 15 pacientes com resposta patológica completa foi de 85%. Houve cinco pacientes que foram submetidos à terapêutica neo-adjuvante com uma única modalidade (quatro com quimioterapia e um com radioterapia) seguidos por operação, e nenhum daqueles pacientes sobreviveu até três anos. Do total de pacientes, 71 foram submetidos à operação sem tratamento neo-adjuvante. A mortalidade hospitalar neste grupo foi de 1,4%, com sobrevidas em três e cinco anos de 21% e 17%, respectivamente, com sobrevida a longo prazo diminuída em comparação com o grupo da terapêutica neo-adjuvante, apesar da observação de que os pacientes submetidos à quimioterapia neo-adjuvante apresentavam tamanho tumoral maior no início do tratamento ( $5,5 \pm 0,4$  cm versus  $3,8 \pm 0,2$  cm;  $P=0,002$ ). Os CEC pareceram ser mais responsivos à quimioradioterapia neo-adjuvante seguido pela operação do que os adenocarcinomas, com taxa de resposta patológica completa de 44,4% versus 35,5%; entretanto, a sobrevida em cinco anos destes pacientes "respondedores completos" não foram diferentes estatisticamente (100% e 78%, respectivamente;  $P=0,97$ ). Os autores concluíram que a esofagogastrectomia em conjunto com a terapêutica neo-adjuvante resulta em melhora na sobrevida quando comparado com a operação isolada ( $P<0,01$ ), embora possa existir aumento na mortalidade peri-operatória associada com a terapêutica neo-adjuvante.

Lee et al.<sup>46</sup> também em 2003 desenvolveram estudo prospectivo de fase II na Coreia do Sul e avaliaram a quimioradioterapia neoadjuvante em CEC de esôfago ressecável no período de maio de 1993 a março 1996. Um total de 88 pacientes foram incluídos e tratados com dois ciclos de quimioterapia (cisplatina 60 mg/m<sup>2</sup> no dia 1 e 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup>/dia nos dias 2-6) com radioterapia hiperfracionada (48 Gy em 40 sessões durante quatro semanas) seguidos por esofagectomia ou quimioradioterapia definitiva compreendendo quatro ciclos de cisplatina/5-fluorouracil e 12 Gy adicional de teleterapia e 9 Gy de braquiterapia. A resposta clínica e a diminuição do estadiamento foram obtidos em 83% e 42% dos pacientes, respectivamente. Com seguimento médio de 77 meses, a sobrevida média foi de 18 meses com taxa de sobrevida em cinco anos de 23%. As respostas clínicas à quimioradioterapia e operação foram fatores prognósticos independentes na sobrevida global. Entre os pacientes do grupo cirúrgico ( $n=52$ ), 41 (79%) pacientes efetivamente foram operados

e 36 tiveram ressecção com taxa de resposta patológica completa de 43%. Quando comparados a um grupo de controle histórico ( $n=40$ ), houve significativo benefício na sobrevida com o tratamento multimodal ( $P=0,04$ ). O tratamento multimodal foi possível e sua eficácia foi promissora, especialmente quando a ressecção cirúrgica foi realizada. Os autores concluíram que o benefício terapêutico da quimiorradioterapia deverá ser averiguado em grandes estudos randomizados bem desenhados no futuro.

Fiorica et al.<sup>6</sup> em 2004 realizaram uma metanálise na Itália, incluíram seis estudos controlados randomizados e concluíram que nos pacientes com câncer de esôfago ressecável, a quimiorradioterapia neo-adjuvante com operação reduz significativamente a mortalidade no terceiro ano comparado ao tratamento cirúrgico isolado. Entretanto, a mortalidade pós-operatória foi significativamente aumentada pela quimiorradioterapia neo-adjuvante.

Zhang et al.<sup>11</sup> em 2005 na Austrália avaliaram 115 pacientes submetidos à esofagectomia entre janeiro de 1999 a janeiro de 2004, sendo 49 pacientes com adenocarcinoma e 26 com CEC. Destes, 56 foram submetidos à quimiorradioterapia neo-adjuvante (dois ciclos de cisplatina e 5-fluorouracil com uma dose de 45 Gy de radioterapia) seguido por esofagectomia. Os demais 59 foram à esofagectomia isoladamente. Os resultados foram observados prospectivamente e o seguimento disponível para todos os pacientes. A quimiorradioterapia neoadjuvante obteve diminuição tumoral em 43%, 43% e 46% dos pacientes, de acordo com as classificações T, N e TNM, respectivamente. A quimiorradioterapia resultou em resposta patológica completa em sete pacientes (13%). A morbidade cirúrgica foi de 37% (42/115), e a mortalidade intra-hospitalar de 5% (6/115). Não houve diferenças entre os pacientes que fizeram e não fizeram a quimiorradioterapia neo-adjuvante em relação ao grau de ressecção, à mortalidade peri-operatória e a morbidade pós-operatória. A sobrevida em quatro anos foi de 33% no grupo da quimiorradioterapia neo-adjuvante, comparado com 19% para os pacientes submetidos à operação isoladamente. A administração de quimiorradioterapia neo-adjuvante nos pacientes com CEC obteve cerca de 50% de diminuição tumoral, e resposta patológica completa ocorreu em alguns destes pacientes. Não houve aumento da morbidade pós-operatória e da mortalidade peri-operatória com o uso da quimiorradioterapia neoadjuvante. Neste estudo não-randomizado, houve tendência para sobrevida melhor no grupo da quimiorradioterapia neo-adjuvante.

Nabeya et al.<sup>12</sup> também em 2005, em estudo prospectivo não randomizado no Japão, avaliaram o efeito da quimiorradioterapia neo-adjuvante (5-fluorouracil + cisplatina + 46 Gy radioterapia concomitantes) na esofagectomia com linfadenectomia em três campos. Entre 1998 e 2002, 83 pacientes com CEC de esôfago inicialmente ressecável foram prospectivamente alocados em dois grupos, de acordo com o estágio clínico da metástase linfonodal. Dezenove clinicamente com múltiplas metástases linfonodais foram submetidos à quimiorradioterapia neo-adjuvante seguidos por esofagectomia curativa com linfadenectomia em três campos (grupo quimiorradioterapia). Os demais 64 clínica-

mente sem metástases linfonodais foram submetidos diretamente a esofagectomia curativa com linfadenectomia em três campos (grupo controle). Embora a taxa de mortalidade global tenha sido significativamente maior no grupo quimiorradioterapia, não houve mortalidade intra-hospitalar em ambos os grupos. Os pacientes sem metástases patológicas linfonodais múltiplas do grupo quimiorradioterapia mostraram sobrevida livre de doença significativamente melhor do que os com metástases patológicas linfonodais múltiplas do grupo controle ou do quimiorradioterapia. Portanto, o significativo benefício na sobrevida da quimiorradioterapia em adição a esofagectomia com linfadenectomia em três campos não foi confirmado, embora tenha sido vantajoso, sem aumento da mortalidade, para alguns pacientes que responderam bem à quimiorradioterapia. O trabalho conclui que a quimiorradioterapia pode ser escolha inicial de tratamento para CEC de esôfago ressecável clinicamente com múltiplas metástases linfonodais, e a previsão de resposta à quimiorradioterapia como também o desenvolvimento de tratamentos alternativos para a recorrência hematogênica podem obter melhora na sobrevida nesta modalidade de tratamento trimodal.

Burmeister et al.<sup>4</sup> ainda em 2005 nos EUA, em estudo controlado randomizado de fase III, incluíram 128 pacientes aleatoriamente para tratamento cirúrgico isolado e 128 pacientes também aleatoriamente para operação após quimiorradioterapia neo-adjuvante (80 mg/m<sup>2</sup> de cisplatina no dia 1, 800 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracil nos dias 1 a 4, com radioterapia concomitante de 35 Gy aplicados em 15 sessões). Não foram encontradas diferenças significativas da sobrevida livre de doença e da sobrevida global (taxa de risco 0,82 [0,61 a 1,10] e 0,89 [0,67 a 1,19], respectivamente). O grupo da quimiorradioterapia neo-adjuvante apresentou maior número de ressecções com margens livres que o grupo da operação isolada (103 de 128 [80 %] versus 76 de 128 [59 %],  $P=0,0002$ ) e apresentou menor número de linfonodos positivos (44 de 103 [43 %] versus 69 de 103 [67 %],  $P=0,003$ ). A análise de subgrupos mostrou que pacientes com CEC apresentaram sobrevida livre de doença maior com a quimiorradioterapia neo-adjuvante em comparação com os não-CEC (taxa de risco 0,47 [0,25-0,86] versus 1,02 [0,72-1,44]). Entretanto, os autores ressaltaram que o estudo não possuiu poder estatístico para avaliar a real magnitude deste benefício neste subgrupo.

Greer et al.<sup>9</sup> também em 2005 nos EUA, concluíram uma metanálise após a avaliação de seis estudos randomizados (quimiorradioterapia neo-adjuvante seguido por operação versus operação isolada) constatando que a quimiorradioterapia neoadjuvante está associada com pequena, estatisticamente não significativa, melhora na sobrevida global. Se este benefício é suficiente para sobrepujar os custos e riscos associados com a quimiorradioterapia neo-adjuvante, somente estudos randomizados maiores poderão esclarecer no futuro.

Malthaner et al.<sup>10</sup> em 2004 por meio de metanálise no Canadá avaliaram 34 trabalhos randomizados e seis metanálises envolvendo 13 diferentes combinações de tratamento neo-adjuvante e/ou adjuvante na neoplasia de



esôfago ressecável e concluíram que o tratamento cirúrgico isolado (ou seja, sem terapêutica neo-adjuvante ou adjuvante) deve ser recomendado como o padrão de tratamento no câncer de esôfago torácico ressecável.

Malthaner et al.<sup>18</sup> novamente em 2006 finalizaram outra metanálise do Banco de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas ("Cochrane Database of Systematic Reviews") sobre o papel da quimioterapia neo-adjuvante no câncer de esôfago torácico ressecável e concluíram que a quimioterapia neo-adjuvante poderia oferecer vantagem na sobrevida comparado ao tratamento cirúrgico isolado para o câncer de esôfago torácico ressecável, mas as evidências foram inconclusivas. Além disso, acrescentaram que havia evidências de toxicidade e mortalidade pré-operatória associadas com a quimioterapia.

Gebski et al.<sup>6</sup> em 2007 em metanálise na Austrália com o objetivo de esclarecer os benefícios da quimiorradioterapia ou quimioterapia neoadjuvantes em comparação com a operação isolada identificaram 10 trabalhos randomizados de quimiorradioterapia neo-adjuvante versus operação isolada (n=1209) e oito trabalhos de quimioterapia neo-adjuvante versus operação isolada (n=1724) em pacientes com câncer de esôfago operável. O risco relativo para todas as causas de morte entre os grupos quimiorradioterapia neo-adjuvante versus operação isolada foi de 0,81 (intervalo de confiança: 0,70-0,93; P=0,002), correspondendo a diferença absoluta de 13 % na sobrevida aos dois anos, com resultados similares para os diferentes tipos histológicos de tumores: 0,84 (0,71-0,99; P=0,04) para CEC e 0,75 (0,59-0,95; P=0,02) para adenocarcinoma. O risco relativo para quimioterapia neo-adjuvante foi de 0,90 (0,81-1,00; P=0,05), o que indica diferença absoluta de 7% na sobrevida aos dois anos. Não houve efeito significativo nas causas de mortalidade nos pacientes com CEC submetidos à quimioterapia - risco relativo 0,88 (0,75-1,03; P=0,12), embora houve benefício significativo para aqueles com adenocarcinoma - risco relativo 0,78 (0,64-0,95; P=0,014). A conclusão da metanálise foi de que benefício foi evidente para a quimiorradioterapia neo-adjuvante e, em menor grau, para a quimioterapia neo-adjuvante nos pacientes com

adenocarcinoma de esôfago.

Ainda em relação a esta metanálise, a discussão dos potenciais benefícios da quimiorradioterapia neo-adjuvante ou da quimioterapia adjuvante para cada paciente com câncer de esôfago operável é compreensível. Foram observados benefícios similares tanto para quimiorradioterapia neo-adjuvante como para quimioterapia neo-adjuvante nos pacientes com adenocarcinoma, enquanto foram observados benefícios somente com quimiorradioterapia neo-adjuvante nos pacientes com CEC. A quimiorradioterapia poderia obter redução tumoral da lesão primária como também ocasionar efeitos nos linfonodos mediastinais. Os pacientes com CEC apresentam drenagem linfonodal muito mais imprevisível, com potencial maior de ter linfonodos das regiões mediastinal superior e cervical envolvidos do que pacientes com adenocarcinoma que está sempre confinado ao esôfago inferior. Para os tumores do esôfago superior e médio, não foi informado a extensão da operação realizada nos trabalhos analisados, mas é improvável, nos países desenvolvidos e nos trabalhos multicêntricos, que dissecação linfonodal intratorácica agressiva tenha sido feita. A adição de radioterapia poderia ser benéfica neste aspecto. Os futuros trabalhos de terapêutica neo-adjuvante nos pacientes com câncer de esôfago necessitam estadiamento rigoroso (TC, PET, eco-endoscopia), além de controle de qualidade na operação com ao menos dissecação linfonodal em dois campos para que os efeitos da terapêutica adicional seja confiavelmente atribuída à neo-adjuvância e não a um tratamento cirúrgico inadequado.

## CONCLUSÃO

O carcinoma epidermóide do esôfago apresenta prognóstico desfavorável apesar dos avanços no diagnóstico e terapêutica ocorrido nos últimos anos. Uma das estratégias na abordagem desta doença adotada por vários centros de tratamento foi o emprego terapêutico da quimiorradioterapia seguida pela operação a fim de se melhorar os resultados na sobrevida dos pacientes e os resultados obtidos são promissores.

Terciotti V Jr, Lopes LR, Coelho Neto, JS, Andreollo NA – New aspects of the neo-adjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma. A review of medical literature. ABCD Arq Bras Cir Dig 2009;22(1):33-40

**ABSTRACT – Introduction** - Esophageal neoplasm is the eighth more prevalent cancer in the general population, with high lethality in spite of improvements in surgery in the last decades. The squamous cell carcinoma have higher prevalence in many countries and also in Brazil. Therefore, treatment strategies become target of study in many reference centres around the world. **Aim** - To identify the new aspects of the neo-adjuvant therapy in the esophageal squamous cell carcinoma. **Methods** - Bibliography review of scientific papers available at Medline and Cochrane Database crossing the following headings: esophageal neoplasms, surgery, drug therapy, radiotherapy. **Conclusion** - Neo-adjuvant therapy is increasingly employed in patients with carcinoma of the esophagus in efforts to improve survival and quality of life of these patients.

**HEADINGS** - Esophageal neoplasms. Surgery. Drug therapy. Radiotherapy.

## REFERÊNCIAS

1. Ancona E, Razi A, Castoro C, Chiarion-Sileni V, Minghiano S, Santi S et al. First-line chemotherapy improves the reaction rate and long-term survival of locally advanced (T4, any N, M0) squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 1997; 226(5):714-724.
2. Barro SCS, Ghiselli ES, Luz LP, Barlem GO, Vidal RM, Wolff PH et al. Mite (chimante) é consumido em alta temperatura por população sob risco para o carcinoma epidermóide do esôfago. *Arq Gastroenterol* 2000;33(1):25-30.
3. Bonnet JP, Gigoux M, Triboulet JP, Dier E, Martron G, Elias D et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337:161-7.
4. Burmeister BH, Strithers RM, Gebisi V, Fitzgerald L, Simas RJ, Devitt P et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the esophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 459-68.
5. Coia JE, Minsky BD, Berkey BA, John MJ, Hoffer D, Landry J et al. Outcome of patients receiving radiation for cancer of the esophagus: results of the 1992-1994 pattern of care study. *J Clin Oncol* 2000; 18(3): 455-462.
6. Instituto 2008. Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007.
7. Fiorica F, Bena DD, Schepia E, Licata A, Shabied L, Venturi A et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53:925-930.
8. Gebisi V, Burmeister B, Strithers RM, Foo K, Zalberg J, Simas J. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8:226-234.
9. Groer SB, Goodday PE, Sutton JE, Birkmeyer JD. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Surgery* 2005; 137:172-7.
10. Hennippen C, Gayet B, Sarradet A, Huez A, Perriccioli T, Puma Y et al. Impact on survival of surgery after concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cancer of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(3): 657-64.
11. Jemal A, Singal R, Ward E, Murray T, Samuels J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:45-66.
12. Joann DB, Dettlerbeck FC, Egan TM, Fowler LA, Bernard SA, Tapper JB. Induction chemoradiotherapy followed by esophagectomy in patients with carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(1): 185-91.
13. Kleinberg L, Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4110-4117.
14. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Hyrtin O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the esophagus and gastric cardia. *Int J Cancer* 2000;85:340-346.
15. La Prade E, Elimeiri PL, Messier B, Madden G, Howard MB, Goleznik D et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994; 73(7): 1779-94.
16. Lee JL, Kim SB, Jung HU, Park SI, Kim DK, Kim JH et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy in resectable esophageal in resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Acta Oncol* 2003; 42(3): 207-11.
17. Maksey MA, Kieran PD, Sheridan MI, Tomson G, Hentick V, Vaughan B et al. Multimodality treatment for esophageal cancer: the role of surgery and neoadjuvant therapy. *Am Surg* 2003; 69(5):693-702.
18. Matheson EA, Collin S, Perlen D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001556. DOI:10.1002/14651858.CD001556.pub2.
19. Matheson EA, Wong RKS, Humble RH, Zurew L et al. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004;2:35.
20. Ministério da Saúde. IDB – 2005. Indicadores e Dados Básicos do Brasil. Homepage ([www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)).
21. Nakaya Y, Ochiai T, Matsubara H, Okumura S, Shimizu T, Shito K, Aoki T et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by esophagectomy for initially resectable squamous cell carcinoma of the esophagus with lymph node metastases. *Dis Esophagus* 2005; 18: 388-397.
22. Nakadi EE, Laethem JLV, Herndon JJ, Day F, Clower J, Hoste PV et al. Squamous cell carcinoma of the esophagus: multimodal therapy in locally advanced disease. *World J Surg* 2001; 25: 72-78.
23. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
24. Paterson AD. The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer. *Cancer* 1977;39:882-890.
25. Quintego BC, Pernambuco AP. Câncer de esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Cancerol* 2006; 52(2):173-178.
26. Teira T, Ogawa K, Adachi G, Kakimoto Y, Nakatani Y, Inaba S et al. Concurrent chemoradiotherapy for squamous cell carcinoma of thoracic esophagus: feasibility and outcome of large regional field and high-dose external beam boost irradiation. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31(8): 375-381.
27. Tytgat GNJ, Bredius H, Baarsma R, Giesecke G, Lamschot JB, Offenberg GJA et al. Cancer of the esophagus and gastric cardia: recent advances. *Dis Esophagus* 2004; 17:10-26.
28. Uribe SG, Orringer MB, Turrisi A, Jammeton M, Fontaine A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(2):305-313.
29. Urschel JD, Vasek H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185:538-543.
30. Zachari J, Smiller A, Stein HJ, Ott K, Feith M, Jakesz R et al. Current status of neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the distal esophagus. *World J Surg* 2003; 27: 1067-1074.
31. Zhang X, Watson DL, Jamieson GG, Bassili JB, Devitt PG. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. *Dis Esophagus* 2005;18:104-108.

Fonte de financiamento: não há

Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 25/08/2008

Aceito para publicação: 22/12/2008