

Universidade do Porto
Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar

Artigo de revisão bibliográfica
Mestrado integrado em Medicina

**Adenocarcinoma do esófago: abordagem diagnóstica e papel
da cirurgia no tratamento**

Ruben Edgar Ramos Coelho

Orientador:
Dr. Diamantino Pimenta da Rocha

Porto, 19 de Junho de 2009

Adenocarcinoma do esófago: abordagem diagnóstica e papel da cirurgia no tratamento

Artigo de revisão Bibliográfica

Resumo

O Cancro do esófago e da Junção Gastro Esofágica tem demonstrado um aumento considerável de incidência ao longo das últimas décadas. A maioria dos doentes com este tipo de tumor possuem doença em estado avançado à altura do diagnóstico, reflectindo o seu rápido crescimento e a grande capacidade de metastização. Nas sociedades ocidentais o adenocarcinoma superou o carcinoma de células escamosas como o tipo histológico mais prevalente, facto principalmente relacionado com a elevada prevalência da doença de Refluxo Gastro-Esofágico, a qual é um importante factor de risco para o desenvolvimento de esófago de Barrett e, consequentemente, para o desenvolvimento de adenocarcinoma do Esófago.

Neste trabalho de revisão bibliográfica define-se as principais características clínicas e biológicas do Adenocarcinoma do esófago, qual a abordagem diagnóstica recomendada a um doente com este tipo de tumor e qual o papel da cirurgia no seu tratamento.

A grande maioria dos adenocarcinomas do esófago são encontrados no terço distal, com atingimento frequente da junção gastro-esofágica e a principal queixa clínica que os doentes apresentam é disfagia progressiva.

O gold standard para a doença ressecável (estadio I-III ou IV-A após estadiamento clínico) é a cirurgia de ressecção esofágica.

As principais abordagens cirúrgicas são a abordagem trans-hiatal (com anastomose do neo-esófago cervical), a abordagem transtorácica com laparotomia (com anastomose do neo-esófago mediastínica ou cervical) e abordagem minimamente invasiva. A linfadenectomia mais radical (dissecção en-bloc) parece ter benefícios consideráveis comparativamente com a linfadenectomia standard. As principais complicações cirúrgicas são as complicações respiratórias (mais prevalentes na abordagem torácica) e a mortalidade cirúrgica é inferior a 5%.

A quimioterapia e a radioterapia, aliada a uma técnica cirúrgica mais aprimorada e a uma melhor selecção dos candidatos a cirurgia, melhorou significativamente a sobrevida a 5 anos, que passou de verca de 4% na década de 70 para 14% actualmente.

O Cancro do esófago e da Junção Gastro Esofágica tem demonstrado um aumento considerável de incidência ao longo das últimas décadas. A maioria dos doentes com este tipo de tumor possuem doença em estado avançado à altura do diagnóstico, reflectindo o rápido crescimento tumoral e o grande potencial de metastização deste tumor. Nas sociedades ocidentais o adenocarcinoma superou o carcinoma de células escamosas como o tipo histológico mais prevalente.

Neste trabalho de revisão bibliográfica definir-se-á as principais características clínicas e biológicas do Adenocarcinoma do Esófago, qual a abordagem diagnóstica recomendada a um doente com este tipo de tumor e qual o papel da cirurgia no seu tratamento.

Epidemiologia

O cancro do esófago é um dos mais letais em todo o mundo, sendo o 8º cancro mais comum em todo o mundo e representando a 6ª causa de morte por cancro. O risco ao longo da vida desta neoplasia é de 0,8 % para os homens e 0,3% para as mulheres. A idade média de diagnóstico é de 67 anos de idade (Kamangar et al. (2006)).

Os indivíduos de etnia africana possuem uma maior incidência deste cancro comparativamente com outras etnias. As áreas de elevada prevalência incluem a Ásia, sul e este do continente africano e o norte de França (Munoz, Day (1996)).

Mais de 90% das neoplasias do esófago são adenocarcinomas ou carcinoma de células escamosas. Os restantes 10% são representados por outros carcinomas, melanomas, leiomiossarcomas, tumores carcinóides e linfomas (Daly et al. (2000)).

Localização preferencial do Adenocarcinoma do Esófago

Cerca de três quartos de todos os adenocarcinomas são encontrados no esófago distal, alguns destes com atingimento da junção gastro-esofágica, enquanto que o carcinoma de células escamosas possui uma distribuição uniforme entre o terço médio e distal do esófago.

O carcinoma de células escamosas é mais comum nas áreas endémicas de Neoplasia do Esófago, enquanto que o Adenocarcinoma do esófago é mais comum em áreas não endémicas, tais como Europa e América do Norte.

Nas últimas duas décadas têm-se assistido a uma diminuição da incidência de carcinomas de células escamosas, que agora representam menos de 30% de todas as neoplasias do esófago (dados epidemiológicos dos Estados Unidos da América) e um crescimento na incidência de adenocarcinomas, particularmente em indivíduos do sexo masculino caucasianos, possivelmente devido aos factores de risco mais prevalentes neste género (Younes et al (2000)).

Características da neoplasia

O carcinoma do esófago é uma neoplasia de rápido crescimento, em que cerca de 14 a 21% dos tumores com localização submucosa (classificados como T1) e cerca de 38 a 60% dos tumores que invadem a mucosa (classificados como T2) estão associados a invasão linfática. Mais de 50% dos carcinomas são classificados como irressecáveis ou possuem metástases detectáveis radiologicamente à altura do diagnóstico (Siewart et al. (2001), Collard et al.(2001)).

Factores etiológicos

Factores etiológicos comuns para Carcinoma de Células Escamosas e Adenocarcinoma do Esófago

O hábito tabágico está associado a um aumento de risco de neoplasia do esófago. Este relaciona-se directamente com a quantidade de cigarros fumados e o período de duração do hábito. O risco de carcinoma de células escamosas diminui substancialmente uma década após a cessação tabágica. Pelo contrário, o risco de adenocarcinoma do esófago não se altera de forma importante, mesmo após 30 anos após a cessação tabágica (Gammom et al.(1997))

Doentes submetidos a radioterapia do mediastino (como por exemplo para o tratamento de neoplasia da mama, linfomas ou outros) também possuem um risco elevado de neoplasia do esófago, tipicamente 10 anos após a exposição (Ahsan et al. (1998)).

Factores etiológicos específicos do Adenocarcinoma do Esófago

Doença de Refluxo Gastro Esofágico

Doentes com sintomas recorrentes atribuíveis a refluxo gastro esofágico (GE) possuem um risco aumentado em 8 vezes de desenvolverem adenocarcinoma do esófago. Outras alterações também relacionadas com a doença de refluxo GE tais como hérnia de hiato, úlcera esofágica e medicação com Inibidores da Bomba de Prótons ou com antagonistas H₂ não parecem ser factores de risco independentes. A medicação com fármacos que relaxam o esfíncter gastro-esofágico e que aumentam o refluxo, tais como agentes anticolinérgicos, aminofilinas e beta-bloqueadores parecem contribuir para até 10% de todos os adenocarcinomas (Vaughan et al,1998; Lagergren et al.,1999).

Metaplasia de Barrett

O factor de risco mais importante para o desenvolvimento de adenocarcinoma do esófago é a presença de Esófago de Barrett.

Esta condição representa uma metaplasia em que o epitélio escamoso normal do esófago é substituído por epitélio colunar ou glandular, mais frequentemente encontrado no estômago ou intestino, e acontece em cerca de 5 a 8% dos doentes com doença de refluxo gastro-esofágico, podendo também acontecer ocasionalmente em doentes sem doença de refluxo (Romeo et al, 2002). Neste tecido metaplásico poderão ocorrer mutações que eventualmente desenvolverão áreas de displasia que evoluirão para neoplasia. A prevalência estimada de adenocarcinoma no epitélio colunar de Esófago de Barrett varia entre 10 a 64%, com um risco anual de transformação neoplásica de 0,5%, o que representa um risco 40 vezes superior à população geral (Altorki et al, 2000).

Outros

A obesidade também aumenta o risco de adenocarcinoma do esófago, possivelmente por aumentar a pressão intra-abdominal e contribuir para o refluxo gastro esofágico (Chow et al., 1998).

A infecção por *Helicobacter pylori* está relacionada com um risco menor de desenvolver adenocarcinoma do esófago, provavelmente devido a diminuição do refluxo gastro esofágico (Rokkas et al, 2007).

Rastreio

A baixa incidência deste tipo de cancro na população geral, a inexistência de sintomas numa fase inicial e a pouca relevância de tumores com características hereditárias atribuem aos rastreios de base populacional uma má relação custo benefício, impossibilitando desta forma a sua realização.

Apesar disso, devido à elevada prevalência de adenocarcinoma em doentes com Esófago de Barrett, são vários os consensos de especialistas que recomendam o rastreio através de endoscopia com biópsia a este grupo de doentes. Apesar da frequência da realização de endoscopias nestes doentes não ser consensual entre as três principais Associações Americanas dedicadas a esta área, todas recomendam endoscopias com biópsia de controlo a cada 3 ou 5 anos para o caso de não existir displasia, e mais regularmente caso seja diagnosticada displasia de baixo grau (Lichtenstein et al, 2005; Hirota et al., 2006, Wang et al, 2007; Wang et al, 2008).

Cerca de 50% dos doentes com identificação de displasia de alto grau (i.e. carcinoma in situ) irão desenvolver adenocarcinoma invasivo em três anos no caso de não serem tratados (Buttar et al., 2001).

Apresentação clínica

A maioria dos doentes com cancro do esófago apresentam-se com queixas de disfagia (74%), e cerca de 17 % têm odinofagia (dor à deglutição de líquidos e sólidos) na altura do diagnóstico. A perda de peso significativa (mais de 5% do peso corporal) acontece em cerca de 57% dos doentes e, a perda de mais de 10% do peso corporal, representa um factor independente de mau prognóstico (Fein et al, 1985)

Cerca de 21% dos doentes com Neoplasia do Esófago possuem história de Refluxo Gastroesofágico de longa duração.

A presença de dispneia, tosse, rouquidão e dor (retroesternal, dorsal ou abdominal superior) poderá representar a presença de doença localmente avançada.

O exame físico geralmente não apresenta alterações. A presença de Nódulo de Virchow (nódulo na fossa supraclavicular esquerda), hepatomegalia e efusões pleurais na altura do diagnóstico poderá indicar a existência de metástases.

Tumores da junção gastro-esofágica

O cancro da junção gastro-esofágica foi caracterizado originalmente por “Siewert et al (1996)”. Se o centro do tumor ou mais de 66% da massa do tumor estiver localizado a mais de 1 cm acima da junção gastro-esofágica (GE) anatómica, o tumor é classificado como adenocarcinoma do esófago distal, do tipo I. Se o centro do tumor ou a massa do tumor estiver localizado entre 1 cm proximal e 2 cm distal à junção GE, classifica-se como adenocarcinoma de tipo II. Se o centro do tumor ou mais de 66% da sua massa estiver localizada abaixo 2 cm da junção GE anatómica, o tumor é classificado como tumor da junção GE tipo III.

Esta classificação mudou um pouco no ano 2000 (Stein et al., 2000). Os doentes com tumores cujo centro está 5 cm proximal ou distal ao cárdia anatómico são classificados como tendo adenocarcinomas da junção gastro-esofágica. Estes incluem os adenocarcinomas de tipo I, que se poderão infiltrar a junção GE a partir da região superior; os adenocarcinomas de tipo II, que se originam da junção gastro-esofágica; e os adenocarcinomas de tipo III, ou carcinomas gástricos subcárdia, que se originam do estômago e infiltram a junção GE a partir da região inferior.

A diferenciação deste tipo de tumores baseia-se puramente na sua localização anatómica. A abordagem diagnóstica deverá ser similar à realizada para os tumores do esófago e a terapêutica deverá ser individualizada, consoante o grau de invasão do estômago e o estadiamento efectuado.

Abordagem a um doente com cancro do esófago

Avaliação diagnóstica

O primeiro exame complementar de diagnóstico tradicionalmente realizado a um doente com as queixas referidas anteriormente é um esofagograma com contraste que, em casos típicos, demonstra um estreitamento ou uma ulceração no esófago. No entanto, este actualmente poderá ser considerado como opcional, devido à grande disponibilidade da Endoscopia Digestiva Alta.

A Endoscopia Digestiva Alta poderá revelar uma massa friável ou uma zona ulcerada com aspecto mucoso alterado e, no caso de ser identificada alguma anormalidade, esta permite a realização de biópsia durante o mesmo tempo de exame.

A todos os doentes recém diagnosticados com adenocarcinoma do esófago deverá ser realizada uma história clínica e um exame físico completos, assim como um hemograma completo e bioquímica com pra avaliação da função renal e hepática, estudo de coagulação e um TAC torácico e abdominal com contraste. Se não se identificarem metástases, recomenda-

se a realização de uma ECO- endoscopia para a identificação de metástases linfáticas, auxiliada por aspiração com agulha fina. Se o tumor for localizado acima da carina, recomenda-se a realização de broncoscopia (incluindo biópsia de eventuais massas e citologia do lavado bronco-alveolar). Nos tumores localizados na junção gastro-esofágica, é opcional a realização de laparoscopia de estadiamento com biópsia de lesões sugestivas de metastização (Jaffer et al, 2009).

A utilização de PET-TAC poderá ser útil para a detecção de metástases linfáticas ou hematogêneas à distância. Ficou demonstrado que a sua utilização melhorava o estadiamento nodal e a detecção de cânceros do esôfago no estadio IV (Van Westreenen et al, 2004), evidenciando mesmo maior precisão de diagnóstico que a aspiração por agulha fina através de Eco-endoscopia e que a TAC no estadiamento nodal.

Estadiamento

O estadiamento do câncer do esôfago é geralmente realizado através de classificação TNM (Tumor, Nódulo, Metástase) desenvolvida pela American Joint Committee on Cancer (Comité Conjunto Americano para o Câncer) (Greene et al., 2002).

O prognóstico depende claramente do estadio inicial da doença, no entanto a sobrevivência é melhor definida com o estadiamento patológico pós-cirúrgico.

À altura de diagnóstico, mais de 50% dos doentes possuem doença irremediável ou metástases à distância.

Estadiamento TNM- American Joint Committee on Cancer (AJCC)

Tumor primário (T)

Tx O tumor primário não é identificado

T0 Não há evidência de tumor primário

Tis Carcinoma in situ

T1 O tumor invade a lâmina muscular própria ou a submucosa

T2 O tumor invade a muscular própria

T3 O tumor invade a adventícia

T4 O tumor invade as estruturas adjacentes

Nódulos Linfáticos regionais (N)

Nx Não se pode concluir acerca da presença de metástases nos nódulos linfáticos regionais

N0 Não há metástases nos nódulos linfáticos regionais

N1 Há metástases nos nódulos linfáticos regionais

Metástases à Distância (M)

Mx Não se pode concluir acerca da presença de metástases à distância

M0 Não há metástases à distância

M1 Há metástases à distância

Tumores do esôfago torácico inferior

M1a Metástases nos nódulos celíacos

M1b Outras metástases à distância

Tumores do esôfago do terço médio do esôfago

M1a Não aplicável

M1b Metástases em nódulos linfáticos não regionais e/ou metástases à distância

Tumores do terço superior do esôfago

M1a Metástases em nódulos cervicais

M1b Outras metástases à distância

Agrupamento por estadios

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Estadio III	T3	N1	M0
	T4	Qualquer N	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1
Estadio IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1a
Estadio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1b

Grau Histológico (G)

Gx O grau histológico não está acessível

G1 Boa diferenciação

G2 Diferenciação moderada

G3 Pouca diferenciação

G4 Indiferenciado

Os tumores T1 poderão ainda ser divididos em T1a e T1b, em que os tumores T1a invadem a mucosa e lâmina muscular própria, mas não invadem a submucosa, enquanto que os tumores T1b invadem a submucosa.

Terapia para tumores Tis ou T1a e papel da ressecção endoscópica da mucosa (REM)

Os Tumores Tis ou T1a são tumores com invasão da mucosa mas não da submucosa. Estes casos poderão ser considerados para tratamento com esofagectomia, ressecção endoscópica da mucosa (REM) ou ablação (Larghi et al.,2007; Lopes et al. 2007). A ablação poderá ser realizada através de várias técnicas que incluem terapia fotodinâmica com uso de um fotossensibilizador tal como a fotofirina.

Os tumores com invasão da submucosa ou mais profundos deverão ser tratados com ressecção. A REM é bastante usada para o tratamento do cancro de células escamosas superficial no Japão (Fugita et al,2001). Também se advoga a REM pré-cirurgia para determinar a invasão tumoral antes da ressecção cirúrgica (Mais et al. 2004). Apesar desta técnica ainda não ter sido validada através de estudos randomizados, a sua utilização nos países Ocidentais é cada vez maior.

Terapêutica de Cancro localizado (estadio I-III ou IV-A)

Todos os doentes com doença no Estadio I-III ou IV-A, são considerados como tendo cancro locorregional e aconselha-se a que sejam alvo de avaliação multidisciplinar e preparação para uma possível cirurgia (Steyerberg, 2006).

A cirurgia é, então, o *gold standard* para doença ressecável.

A selecção de doentes para cirurgia envolve a avaliação da sua condição médica geral para aferir o risco cirúrgico individual.

A ressecção esofágica é apropriada para todos os doentes clinicamente estáveis, com cancro do esófago localizado no tórax (com distância superior a 5 cm do junção cricofaríngea), no abdómen ou na junção gastro-esofágica.

Os tumores T1 até T3 são ressecáveis mesmo na presença de nódulos metastáticos regionais (N1). Os tumores T4 com envolvimento do pericárdio, da pleura ou do diafragma também são ressecáveis. Os tumores no estadio IVA do esófago inferior com envolvimento dos nódulos celíacos mas sem envolvimento da artéria celíaca, da aorta ou de outros órgãos

são considerados como potencialmente ressecáveis. Já os tumores T4 com invasão do coração, dos grandes vasos, da traqueia ou dos órgãos adjacentes incluindo o pâncreas, o baço ou o pulmão, assim como os tumores com metástases à distância- estadios IVB são considerados como irressecáveis (Jaffer et al, 2009).

Cirurgia de ressecção esofágica

Local de anastomose e tubo para esófago

A melhor localização para a anastomose foi largamente debatida. Esta depende da localização primária do tumor, do seu tamanho e das preferências técnicas do cirurgião. As vantagens de uma anastomose cervical incluem uma ressecção do esófago mais extensa e menos sintomas de refluxo.

As vantagens de uma anastomose torácica incluem uma menor incidência de deiscência anastomótica e de aderências (Sonnett, 2000).

A maioria dos cirurgiões utilizam o estômago como canal após a esofagectomia, muito embora também se possa utilizar a interposição com o cólon. Esta última abordagem geralmente é reservada para os doentes com cirurgia gástrica anterior ou que foram submetidos a procedimentos prévios que poderão comprometer a eficaz vascularização do estômago.

Caso se opte pela utilização do cólon como canal, aconselha-se a realização de uma colonoscopia prévia à cirurgia e, em casos selecionados, aconselha-se uma arteriografia da mesentérica superior, para despiste de eventuais lesões ateroscleróticas que poderão comprometer o sucesso da intervenção (Jaffer et al, 2009). Basicamente há dois tipos de coloplastias: a coloplastia direita (ou ileocegocolonoplastia) e a coloplastia esquerda. A opção por uma ileocegocolonoplastia possui a desvantagem do íleo terminal e do cólon direito se situarem a uma maior distância cirúrgica, mas pode ter o benefício de se evitar o refluxo após a cirurgia, através da própria válvula íleo-cecal. A coloplastia esquerda possui o benefício do cólon esquerdo estar a uma menor distância cirúrgica, muito embora tenha o inconveniente, quando comparado com o cólon direito, de possuir frequentemente um maior número de divertículos colônicos.

A utilização do estômago como neo-canal é um procedimento tecnicamente mais simples e está associado a uma igual satisfação por parte do doente e a menores complicações pós-operatórias (Loinaz et al, 1997).

Abordagens possíveis para a esofagectomia

As abordagens aceitas para a ressecção do esófago incluem a esofagectomia transtorácica com laparotomia com anastomose mediastínica ou cervical, a esofagectomia trans-hiatal com anastomose cervical e a esofagectomia minimamente invasiva com anastomose mediastínica ou cervical (de Hoyos et al., 2005)

Esofagectomia trans-hiatal

Esta abordagem, que evita a realização de toracotomia possibilita um menor tempo de cirurgia e menor incidência de complicações respiratórias quando comparado com a abordagem torácica. Esta abordagem é particularmente apropriada para um tumor que se origina do esófago abdominal ou na junção GE (Orringer et al., 1999), no entanto possui a grande limitação de não permitir fazer uma linfadenectomia intratorácica alargada, pelo que muitas vezes é utilizada apenas para fins paliativos pois não permite uma cirurgia com intenções curativas.

A cirurgia começa com uma laparotomia mediana, com a incisão a estender-se desde a apófise xifóide ao umbigo. A cavidade abdominal deverá ser inspecionada para a visualização

de metástases. Dever-se-á também inspecionar o hiato esofágico para identificação de uma eventual invasão dos órgãos adjacentes à Junção GE.

O acesso ao mediastino inferior é facilitado com uma incisão no tendão central do hemi-diafragma direito.

Após a dissecação intra-abdominal, o neo-esófago é confeccionado, formando um tubo de 3-4 cm de largura a partir do estômago. Através deste procedimento, os nódulos linfáticos da artéria gástrica esquerda e direita são removidos. Este neo-esófago é transposto para o pescoço, geralmente através de uma via criada através da dissecação retroesternal ou mediastínica e exteriorizado através de uma incisão cervical, onde se realizará a anastomose final (Hulscher et al. 2002, Lerut et al, 2005).

Esofagectomia transtorácica

A esofagectomia transtorácica possui o benefício de se obter uma visualização directa do tumor, facilitando a esofagectomia peritumoral, assim como a linfadenectomia intratorácica.

As principais abordagens são o procedimento de Ivor Lewis (duas incisões), o procedimento de McKeown (três incisões) e a abordagem pelo lado esquerdo através de tóraco-frenectomia.

Procedimento de Ivor Lewis (toracotomia posterolateral direita e laparotomia)

Este procedimento geralmente começa com uma laparotomia seguida por uma toracotomia direita. O passo inicial da cirurgia é semelhante à ressecção transhiatal: o estômago e o esófago são mobilizados, seguido da confecção de um neo-esófago através do estômago e de linfadenectomia da porção superior do abdómen.

Após fecho da laparotomia, o doente é reposicionado em decúbito lateral esquerdo para a realização de uma incisão posterolateral direita. A abordagem ao tórax é feita através do 5º espaço intercostal. Este acesso permite uma boa abordagem do mediastino posterior para a realização da linfadenectomia planeada e da ressecção do esófago e das estruturas adjacentes.

O neo-esófago, temporariamente preso ao que resta da pequena curvatura do estômago é então transposto para o tórax para a anastomose final no tórax superior.

Esta abordagem poderá ser adoptada para lesões com qualquer localização torácica (Lewis, 1964; Bains, 1995; Lerut et al, 2005).

Procedimento de McKeown (toracotomia anterolateral, laparotomia e anastomose cervical).

Neste procedimento, o doente é colocado em posição supina, com elevação do tórax direito. Esta posição permite a realização de uma laparotomia medial, uma toracotomia anterolateral direita através do 4º ou 5º espaço intercostal, assim como uma incisão cervical direita ou esquerda. A técnica de mobilização gástrica, linfadenectomia abdominal assim como de mobilização do esófago é semelhante às técnicas já descritas. A anastomose final é realizada no pescoço através de uma cervicotomia (Lerut et al, 2005).

Abordagem tóraco-abdominal esquerda

Esta abordagem é considerada por muitos autores como o procedimento standard para carcinomas do esófago inferior e do cárdia. Esta cirurgia foi popularizada por Sweet (Sweet, 1945). Esta abordagem poderá ser extendida anteriormente através da margem costal. Esta extensão permite a exposição do compartimento abdominal superior e do mediastino posterior.

A abordagem ao tórax é realizada através do sexto espaço intercostal. Após a divisão da margem costal, a incisão no diafragma é feita na sua periferia através de uma incisão em T

invertido. Esta abordagem permite uma óptima visualização, com apenas uma incisão, tanto do abdómen como da cavidade torácica, permitindo a dissecação de todo o esófago torácico.

A mobilização superior do esófago faz-se através da dissecação posterior do arco aórtico até à parte superior do tórax, após a abertura da pleura mediastinal acima do arco aórtico.

Após findada a dissecação, o esófago é transsectado inferiormente abaixo do nível da cárdia.

A canalização do estômago é então realizada desde o fundo do estômago até à pequena curvatura, aproximadamente 3cm proximal ao piloro, juntamente com a ressecção dos nódulos linfáticos e do tecido linfático da pequena curvatura.

O esófago é retirado através da pleura mediastinal, anteriormente aberta, por cima do arco aórtico e finalmente transsectado superiormente.

Através desta abordagem a linfadenectomia abdominal e mediastinal posterior poderão ser facilmente realizadas.

Após a ressecção, faz-se passar o neo-esófago pelo hiato esofágico, posteriormente ao arco aórtico e fixa-se temporariamente ao que resta do esófago no tórax superior. A incisão é então fechada e o doente regressa à posição supina.

Através de uma cervicotomia esquerda, exterioriza-se o que resta do esófago com o neo-esófago a ele ligado para finalmente se proceder à esofagogastrostomia (Lerut et al., 2005).

Abordagem minimamente invasiva

Tal como praticamente todas as abordagens minimamente invasivas, esta possui uma menor morbilidade e tempo de recuperação mais rápido, quando comparada com as abordagens tradicionais (Luketich et al, 2000). Luketich et al. (2003) publicou um estudo em que realizou esofagectomia através de técnica minimamente invasiva (principalmente com toracoscopia), e obteve taxas de mortalidade de 1,4%, com média de dias de permanência no hospital de 7 dias e com 7,2% dos doentes a necessitar de conversão para cirurgia aberta. No entanto deve-se realçar que a maioria destes doentes (62%) possuíam doença em estado inicial. Advoga-se que a esta abordagem é útil para doentes idosos (Perry et al., 2002). Não houve ainda ensaios clínicos que demonstrassem melhoria da sobrevida da esofagectomia minimamente invasiva relativamente às abordagens tradicionais, pelo que a cirurgia aberta ainda permanecerá o procedimento standard para a maioria dos doentes, principalmente naqueles com tumores de grandes dimensões ou naqueles com margens tumorais não claras.

Disseminação linfática e dissecação nódulos linfáticos

A dissecação de nódulos linfáticos poderá ser realizada através a técnica standard ou através da técnica extendida (en-bloc). Não está claro qual a quantidade óptima de gânglios que se deverão retirar e examinar após a recessão. Uma análise retrospectiva recente demonstrou uma maior taxa de sobrevivência total e período de tempo sem neoplasia nos doentes aos quais foram removidos e analisados 11 ou mais nodúlos linfáticos (Groth et al., 2008).

A padrão de disseminação linfática é difícil de prever, mas de forma geral os tumores que se originam do esófago superior metastizam numa direcção proximal, enquanto que os tumores inferiores à carina ou da junção GE normalmente metastizam em sentido distal, principalmente para os nódulos linfáticos em redor do tronco celíaco. O padrão muitas vezes imprevisível de disseminação tumoral cria um problema cirúrgico de definição da melhor extensão de ressecção dos nódulos linfáticos, algo que ainda hoje é alvo de debate.

Há dois conceitos terapêuticos relativamente à linfadenectomia. A visão tradicional de Halsted baseia-se na premissa que uma ressecção radical do tumor primário associada a linfadenectomia extensa poderá influenciar a história natural da doença. Contrastando com esta posição, a visão de Cady-Fisher baseia-se na premissa que o cancro é uma doença sistémica e que, após a invasão linfática pelo tumor, a linfadenectomia não afectará a história natural da doença, por mais extensa que esta seja (Lerut et al, 2005).

Ressecção en bloc

A ressecção en-bloc (REB) do tumor esofágico compreende a ressecção da cárdia e do esófago torácico, de todos os gânglios relacionados, assim como uma porção de esófago normal acima e abaixo do tumor. A REB foi proposta para o tumor da cárdia e do esófago distal em 1963 e foi posteriormente alargada para os tumores esofágicos com localização torácica em por Skinner (1986).

O princípio básico da técnica descrita em detalhe por Logan e Skinner, é fazer a ressecção do tumor esofágico juntamente com os tecidos adjacentes, o que inclui ambas as pleuras lateralmente, o pericárdio anteriormente assim como o tecido linfovascular, incluindo o ducto torácico, a veia ázigos, segmentos das artérias intercostais direitas e os segmentos das veias intercostais direitas e esquerdas na parte anterior dos corpos vertebrais, que se estende posteriormente entre o esófago e a coluna vertebral. De acordo com M. Tachibana et al (2004), o procedimento mais difícil e meticuloso é a dissecação da pleura esquerda, o lado esquerdo do pericárdio e a porção de gordura à esquerda da aorta, devido a estarem em planos cirúrgicos muito profundos. Em alternativa poder-se-á poupar os vasos intercostais, assim como o tronco da veia ázigos, com ressecção apenas do arco da ázigos juntamente com o esófago.

No caso de tumores que se localizam no hiato esofágico, deve-se proceder à ressecção de uma porção de diafragma com 2 cm de raio.

Este procedimento geralmente inclui uma ressecção completa dos nódulos linfáticos mediastinais médios e inferiores incluindo os periesofágicos, para-hiatais, subcarinos e aortopulmonares. Recomenda-se a transsecção do esófago 10 cm proximalmente e 10 cm distalmente. Para além disso, ainda se procede à ressecção dos nódulos linfáticos abdominais altos e retroperitoniais (para-aórticos), o que inclui a ressecção dos nódulos celíacos, esplénicos, hepático comuns, gástricos esquerdos, da pequena curvatura e para-hiatais (Tachibana et al., 2004).

Benefícios de linfadenectomia mais radical

As cirurgias mais radicais estão associadas com uma taxa de sobrevida a 5 anos entre os 30 e 50%, enquanto que as taxas de sobrevida relacionadas com ressecções mais limitadas sem linfadenectomia são variam entre 15 e 20%. A extensão da linfadenectomia não está necessariamente relacionada com a abordagem cirúrgica escolhida mas sim com o resultado de um correcto planeamento cirúrgico (Lerut et al., 2005).

Um ensaio realizado por Lanschot et al. (2003) e publicado por Hulscher et al. (2002), comparou a ressecção limitada sem linfadenectomia formal com a excisão alargada en bloc com linfadenectomia alargada em adenocarcinomas do esófago distal e da junção gastro-esofágica. Um benefício óbvio de uma linfadenectomia alargada é a obtenção de um estadiamento mais preciso. Nos primeiros três anos após a cirurgia a taxa de sobrevida e de sobrevida livre de doença foram semelhantes nos dois grupos. No entanto a taxa de sobrevida a 5 anos foi superior na cirurgia alargada em relação à ressecção limitada, embora não estatisticamente significativa (39% e 27% respectivamente). As complicações pulmonares foram significativamente superiores no grupo com ressecção mais alargada (57% vs. 27%, $P<0,001$).

Uma subanálise deste estudo (Hulscher et Lanschot, 2005) indicou que, para tumores mais distais a diferença no prognóstico é ainda mais favorável da cirurgia mais radical, com um benefício de sobrevida de cerca de 17% aos 5 anos.

Terceiro campo de linfadenectomia

Uma outra questão relacionada com a extensão da linfadenectomia prende-se com a importância de acrescentar um terceiro campo de ressecção- o campo cervical- à linfadenectomia. Esta abordagem parece acrescentar algum benefício em termos de sobrevivência, particularmente aos doentes com tumores de localização supracarínica, não havendo actualmente dados sólidos sobre os benefícios desta abordagem nos tumores distais do esófago.

De acordo com Lerut et al. (2005) a realização de linfadenectomia cervical possibilita a identificação de uma quantidade surpreendentemente elevada de nódulos positivos pequenos o suficiente para não serem identificados por PET, o que poderá melhorar o estadiamento do tumor. Com esta técnica parece haver benefício de prognóstico, com a obtenção de uma taxa de sobrevida a 4 anos de 33.6% nos doentes com nódulos cervicais positivos-classificados TNM como estadio IVB (M1b). Apesar disto a taxa de sobrevida a 5 anos manteve-se inalterada, pelo que serão necessários mais doentes para concluir acerca dos benefícios da linfadenectomia cervical nos tumores distais do esófago.

Num estudo similar (Altorki et al., 2002), a linfadenectomia cervical não acrescentou qualquer benefício aos doentes com adenocarcinomas da junção GE, já que a taxa de sobrevida a 1 ano dos doentes com nódulos cervicais positivos foi de apenas 40% e nenhum destes sobreviveu 5 anos.

Complicações cirúrgicas

Complicações respiratórias

As complicações mais frequentes e mais importantes em termos de mortalidade pós-operatória são infecções pulmonares ou ARDS, com a incidência a variar entre 20 e 60%. Estas são mais frequentes na esofagectomia transtorácica que na transhiatal (Hulscher et al., 2001).

As medidas mais eficazes para minimizar as complicações são uma analgesia pós-cirúrgica eficaz, fisioterapia respiratória quando necessário e uma adequada reposição hidro-electrolítica intra e pós operatoriamente, evitando a sobre-hidratação.

As efusões pleurais que geralmente ocorrem na cavidade torácica contralateral ao procedimento são, geralmente, facilmente controladas com um dreno torácico.

Deiscência da anastomose

Isto poderá ocorrer no período pós cirúrgico imediato (2-3 dias) devido a falha técnica ou mais tarde (entre o 3º e 7 dias), principalmente devido a alterações isquémicas do estômago. A deiscência da anastomose geralmente ocorre na linha de sutura ou imediatamente abaixo a esta. Os estudos recentes demonstram uma incidência de deiscência da anastomose inferior a 10% (Bruce et al., 2001).

As deiscências subclínicas, detectadas em exame contrastado de rotina geralmente cicatrizam sem qualquer tratamento. As deiscências minor geralmente são tratadas com medidas conservadoras (alimentação parentérica, tubo nasogástrico e Inibidores da Bomba de Prótons). O tratamento das deiscências de maiores dimensões faz-se de forma semelhante, sendo geralmente necessário a drenagem de eventuais colecções acumuladas em redor da anastomose.

Pode ser necessário uma nova operação caso haja colecções extensas e multiloculadas intratorácicas, por forma a controlar uma eventual sépsis.

No caso de suspeita de deiscência por necrose gástrica, deve-se realizar uma nova operação para ressecção do estômago necrótico, juntamente com esofagostomia de derivação e jejunostomia de alimentação, com reconstrução do neo-esófago num período de 3-6 meses usando, neste caso, o cólon (Lerut et al, 2002).

Estreitamento da anastomose

Segundo a literatura, pelo menos um terço dos doentes desenvolvem estreitamento fibrótico da anastomose (Lerut et Lanschot, 2004). Nestes casos deve-se fazer a dilatação do estreitamento endoscopicamente através de dilatadores de Savary. A taxa de sucesso deste procedimento é superior a 80%. No caso de estreitamentos mais marcados, pode-se usar a dilatação por balão ou a injeção local de esteróides.

A incidência de estreitamentos da anastomose parece ter diminuído com a introdução de anastomoses semi-mecânicas, que permitem a obtenção de um canal com maior (Orringer et al., 2000)

Esvaziamento gástrico prolongado

As causas de esvaziamento gástrico prolongado incluem má drenagem pilórica quando uma grande porção do estômago é usada para tubo esofágico, obstrução ao nível do hiato esofágico, ou rotação axial ou longitudinal do estômago intra-torácico. Esta infrequente complicação poderá ser tratada através de um balão de dilatação endoscópico, juntamente com agentes pro-cinéticos (Burt et al. 1996), . No caso destas medidas falharem, poderá ser necessário uma nova cirurgia de reposicionamento do neo-esófago.

Refluxo

O refluxo do conteúdo gastroduodenal é um problema comum após a utilização do estômago como neo-esófago. A gravidade deste problema parece variar com o nível da anastomose: está descrita uma menor incidência de refluxo quando a anastomose é realizada acima da veia ázigos, comparativamente com as anastomoses realizadas abaixo desta (De Leyen et al., 1992).

Por forma a melhorar os desagradáveis sintomas de refluxo o doente, após a esofagectomia, deverá alimentar-se com refeições ligeiras e frequentes, evitar deitar-se logo após as refeições e dormir com a cabeceira da cama elevada relativamente ao resto do corpo.

Resultados cirúrgicos

Tem havido uma redução marcada na mortalidade e morbilidade cirúrgica do cancro do esófago, muito por resultado da melhoria das técnicas de estadiamento, da selecção dos doentes, dos cuidados prestados aos doentes pós-cirúrgicos assim como a melhoria da experiência dos centros de referência cirúrgicos.

Os resultados cirúrgicos, com intenção curativa, têm também melhorado nas últimas duas décadas, devido a uma melhoria nos procedimentos diagnósticos (TAC, EDA) e devido ao seguimento mais apertado dos doentes com metaplasia de Barrett, com consequente diagnóstico de adenocarcinomas em estadio clínico menos avançado (Lerut et al.,1994) .

Prognóstico e sobrevida

A taxa de sobrevida média a 5 anos é baixa, apesar de ter aumentado de cerca de 4% na década de 70 para cerca de 14% actualmente (Altorki et al., 2002). Após a ressecção

completa do tumor, a taxa de sobrevivência a 5 anos excede os 95% para o estadios 0, varia entre os 50 e 80% para o estadios I, é de 30-40% para a doença no estadios IIA, é de 10 a 30% para o estadios IIB e 10-15% para o estadios III. Os doentes com doença metastática que são tratados com medidas paliativas possuem uma sobrevivência média menor que um ano.

Para além do estadiamento TNM, outros factores independentes de prognóstico são perda de massa corporal superior a 10%, idade avançada, tumor de grandes dimensões, presença de disfagia e micrometástases linfáticas (identificadas por imunohistoquímica) (Fein et al., 1985; Pisani et al., 1999; Hosch et al., 2001).

Os estudos multicêntricos demonstram uma taxa de mortalidade cirúrgica entre os 4 e os 10% e taxas de complicações cirúrgicas que variam entre os 26 e 41% (Bosset et al., 1997; Kelsen et al., 1998). Os doentes que apenas realizaram cirurgia como único tratamento possuíam uma sobrevivência média entre os 13 e os 19 meses; a taxa de sobrevivência aos 2 anos variava entre os 35 e os 42% e a taxa de sobrevivência aos 5 anos variava entre os 15 e 24%.

Os estudos mais recentes demonstram que a quimioterapia e a radioterapia pré-cirurgia e que a quimioterapia pós-cirurgia melhorou significativamente o prognóstico dos doentes com adenocarcinoma do Esófago (Cunningham et al., 2006; Tepper et al., 2008).

Conclusão

Nas últimas décadas tem-se assistido a um aumento considerável na incidência de adenocarcinoma do esófago e da junção gastro-esofágica. Há uma estreita relação entre o desenvolvimento desta neoplasia e a presença de metaplasia de Barrett. Devido à elevada proporção de doentes com doença avançada na altura do diagnóstico, é necessário um estadiamento preciso por forma a seleccionar correctamente os doentes que poderão beneficiar de uma cirurgia potencialmente curativa.

O padrão de disseminação linfática muitas vezes errático e imprevisível, resulta num debate acerca dos benefícios de uma linfadenectomia extensa comparativamente com a linfadenectomia standard. Apesar da maior taxa de complicações associada, a linfadenectomia extensa (en-bloc) está associada a maior sobrevivência a 5 anos, principalmente para os doentes com adenocarcinoma distal.

A mortalidade cirúrgica da esofagectomia com linfadenectomia é, actualmente, inferior a 5% e a morbilidade hospitalar relaciona-se principalmente com complicações pulmonares.

Os principais determinantes em termos de prognóstico pós-cirúrgico são a presença de metástases em nódulos linfáticos e a qualidade da ressecção (R0 vs R1-R2).

O domínio das principais técnicas cirúrgicas é mandatório para uma correcta abordagem individualizada do tumor e para um correcto planeamento cirúrgico, que se mantém como elemento chave no tratamento do adenocarcinoma do esófago.

Bibliografia

- Ahsan H, Neugut A. Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma. *Ann Intern Med* 1998;128: 114-7.
- Altorki et al. epidemiology and molecular biology of Barrett's adenocarcinoma. *Gut* 2000; 46:754-755
- Altorki N, Kent M, Ferrara C, et al.: Three-field lymph node dissection for squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Surg* 2002;236:177-183.
- Bains MS. Ivor Lewis esophagectomy. *Chest Surg North Am* 1995;5:515-526
- Belsey RH: Surgical exposure of the esophagus. In: Skinner DBJ, Belsey RH, editors. *Management of esophageal disorders*. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunders company; 1988. pp 192-201 and pp 757-760.
- Bosset J-F, Gignoux M, Triboulet J-P, 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.
- Bruce J, Krukowski H, Al-Khairy G, et al.: Systemic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001;88:1157-1168.
- Burt M, Scott A, Williard W, et al.: Erythromycin stimulates gastric emptying after esophagectomy with gastric replacement: A randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;11: 649-654.

Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, et al. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001;120:1630-9.

Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:150-5.

Collard J-M, Otte J-B, Fiasse R, et al. Skeletonizing en bloc esophagectomy for cancer. *Ann Surg* 2001;234:25-32.

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20

Daly JM, Fry WA, Little AG, et al. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study. *J Am Coll Surg* 2000;190:562-72.

de Hoyos A, Little VR, and Luketich JD. Minimally invasive esophagectomy. *Surg Clin North Am*. 2005; 85 (3): 631-647

De Leyn P, Coosemans W, Lerut T: Early and late functional results in patients with intrathoracic gastric replacement after oesophagectomy for carcinoma. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 1992;6:79-85.

Fein R, Kelsen DP, Geller N, Bains M, McCormack P, Brennan MF. Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: prognostic factors and results of therapy. *Cancer* 1985;56:2512-8.

Fein R, Kelsen DP, Geller N, Bains M, McCormack P, Brennan MF. Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: prognostic factors and results of therapy. *Cancer* 1985;56:2512-8.

Fugita H, Sueyoshi S, Yamana H, Shinozaki K et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: Endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. *World Journal of Surgery*. 2001; 25:424-431.

Gammom M, Schoenberg J, Ahsan H, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J. Natl. Cancer Inst*. 1997;89(17):1277-1284

Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York:Springer-Verlag, 2002

Larghi A, Lightdale CJ, Ross AS, Fedi P, et al. Long-term follow-up of complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR) for treatment of high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Endoscopy* 2007;39:1086-1091

Groth SS, Whitson BA, Li Z, DeFor TE, et al. Determination of the ideal number of lymph nodes to examine to optimize survival in patients with esophageal carcinoma: Data from the surveillance epidemiology and end results database. 2008 ASCO annual Meeting. *J Clin Oncol* 2008; 26 (May 20 suppl): Abstract 4528

Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al. 2006. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 63:570-80

Hosch SB, Stoecklein NH, Pichlmeier U, et al. Esophageal cancer: the mode of lymphatic tumor cell spread and its prognostic significance. *J Clin Oncol* 2001;19:1970-5.

Hulscher JB, Tijssen JP, Obertop H, et al.: Transthoracic versus transhiatal resection for carcinoma on the esophagus: A metaanalysis. *Ann Thorac Surg* 2001;72:306-313.

Hulscher JB, van Lanschot JJ: Individual surgical treatment of patients with an adenocarcinoma of the distal oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Dig Surg* 2005;30,22(3):130-134.

Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, et al.: Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347:1662-1669.

Hulscher JBF, van Sandick JW, de Boer AGEM, et al. Extended Transthoracic Resection Compared with Limited Transhiatal Resection for Adenocarcinoma of the Esophagus. *N Engl J Med*. 2002; 347(21): 1662-1669

Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006; 24 (14):2137-2150

Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-84.

Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.

Lerut T, Coosemans W, Decker G, et al.: Anastomotic complications after esophagectomy. *Dig Surg* 2002;19:92-98

Lerut T, Coosemans W, Van Raemdonck D, et al.: Surgical treatment of Barrett's carcinoma. Correlations between morphologic findings and prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107: 1059-1065.

Lerut T., W. Coosemans, G. Decker, P. De Leyn et al. Surgical Techniques. *Journal of Surgical Oncology* 2005;92:218-229

Lerut T, van Lanschot JJ: Chronic symptoms after subtotal or partial oesophagectomy: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:901-915.

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

Lichtenstein DR, Cash BD, Davila R, et al. 2007. Role of endoscopy in the management of GERD. Standards of Practice Committee, American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 66:219-24

Loinaz C, Altorki NK. Pitfalls and complications of colon interposition. *Chest Surg Clin North Am* 1997;7: 530-549

Lopes CV, Hela M, Pesenti C, Bories E, et al. Circumferential endoscopic resection of Barrett's esophagus with high grade dysplasia of early adenocarcinoma. *Surgical Endoscopy* 2007; 21:820-824

Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg* 2003; 238:486-494; discussion 494-495

Luketich JD, Schauer PR, Christie NA, et al. Minimally invasive esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:906-911

M. Tachibana et al. En-bloc esophagectomy for esophageal cancer *The American Journal of Surgery* 188 (2004) 254-260

Mais MS, Demeester SR. Endoscopic Mucosal Resection as a Staging Technique to Determine the Depth of Invasion of Esophageal Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(5): 1777-1782

Munoz N., Day NE. Esophageal Cancer. In: *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996: 681-706

Orringer MB, Marshall B, Lannetoni MD. Eliminating the cervical esophagogastric anastomotic leak with a side-to-side stapled anastomosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:277– 288.

Orringer MB, Marshall B, Lannetoni MD. Transhiatal esophagogastrectomy: Clinical experience and refinements. *Ann Surg* 1999; 230:392-397

Perry Y, Fernando HC, Buenaventura et al. Minimally invasive esophagectomy in the elderly. *JSL* 2002;6:299-304

Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83:18-29.[Erratum, *Int J Cancer* 1999;83:870-3.]

Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. 2007. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 5:1413–17

Romeo Y, Cameron AJ, Schaid DJ, et al. Barrett's esophagus: prevalence in symptomatic relatives. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1127-32.

Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg* 2001;234: 360-7.

Siewert JR. Carcinoma of the Cardia: Carcinoma of the gastroesophageal junction-classification, pathology, and extent of resection 184S-190S.

Skinner DB, Ferguson MD, Soriano A, Little AG. Selection of operation for esophageal cancer based on staging. *Ann Surg* 1986;204: 391–401.

Sonnett JR. Esophagectomy: The role of intrathoracic anastomosis *Ches Surg Clin North Am* 2000; 10:519-530

Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Cancer of the esophagogastric junction (Review). *Surgical Oncology* 2000; 9:35-41

Jaffer et al., NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Esophageal Cancer V.1.2009.

Steyerberg EW, Neville BA, Kopper LB, Lemmens YE, Tilanus HW, Coebergh JW, Weeks JC and Earle CC. Surgical mortality in patients with esophageal cancer: development and validation of a simple risk score. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (26): 4277-4284

Sweet RH: Surgical management of carcinoma of the midthoracic esophagus. Preliminary report. *N Engl J Med* 1945;433:1–7.

Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluoracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol.* 2008;26(7):1086-1092

Van Lanschot J, Tilanus H, Obertop H: Transhiatal or transthoracic resection of esophageal carcinoma based on tumor location, positive high thoracic lymph nodes and preoperative physical conditions. *Ned Tijdschrift Geneesk* 2003;147:2097– 2100.

Van Westreenen HL, Westerterp M, Bossuyt PM, et al. Systematic review of the staging performance of the 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3805-3812

Vaughan TL, Farrow DC, Hansten PD, et al. Risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in relation to use of calcium channel blockers, asthma drugs, and other medications that promote gastroesophageal reflux. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:749-56.

Wang KK, Sampliner RE. 2008. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* 103:788–97

Wang KK, Wongkeesong M, Buttar NS. 2005. American Gastroenterological Association technical review on the role of the gastroenterologist in the management of esophageal carcinoma. *Gastroenterology* 128:1471–505

Younes M et al. Incidence and survival trends of esophageal carcinoma in the United States: racial gender differences by histological type. *Scand J Gastroenterol*, 2002, 37(12):1359-1365