



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2009/2010

Miguel André Morais Neno

Abordagem Multidisciplinar do Carcinoma da Junção Esófago-Gástrica

Abril, 2010

# FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Miguel André Morais Neno

Abordagem Multidisciplinar do Carcinoma da Junção Esófago-Gástrica

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Cirurgia**

**Trabalho efectuado sob a Orientação de:**

**Professor Doutor João António Pinto de Sousa**

Revista Científica: Arquivos Portugueses de Cirurgia

Abril, 2010

**FMUP**



**Nome:** Miguel André Morais Neno

**Endereço electrónico:** miguel.am.neno@gmail.com

**Título da ~~Dissertação~~/Monografia/~~Relatório de Estágio~~:**

Abordagem Multidisciplinar do Carcinoma da Junção Esófago-Gástrica

**Nome completo do Orientador:**

João António Pinto de Sousa

**Ano de conclusão:** 2010

**Designação da área do projecto de opção:**

Cirurgia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação~~/Monografia/~~Relatório de Estágio~~ (*cortar o que não interessar*) apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: \_\_\_\_\_

Eu, Miguel André Morais Neno, abaixo assinado, nº mecanográfico 040801025, aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que NÃO incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 20/04/2010

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Abordagem Multidisciplinar do Carcinoma da Junção Esófago-Gástrica**  
**Multidisciplinary Approach to Carcinoma of the Esophagogastric Junction**

Título abreviado: Carcinoma da JEG

**Palavras-chave:** Adenocarcinoma da junção esófago-gástrica; Carcinoma esofágico; Carcinoma gástrico; Carcinoma da cárdia; Classificação; Ressecção cirúrgica; Linfadenectomia; Quimioterapia; Radioterapia; Terapia multimodal.

**Keywords:** Adenocarcinoma of the esophagogastric junction; Esophageal carcinoma; Gastric carcinoma; Cardia carcinoma; Classification; Surgical resection; Lymphadenectomy; Chemotherapy; Radiotherapy; Multimodal therapy.

**Miguel André Morais Neno \***

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Hospital de São João. Porto.

\* Licenciado em Ciências Básicas de Saúde, aluno de Mestrado Integrado em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

**Correspondência:**

Miguel André Morais Neno

R. Padre Dr. António Carneiro Azevedo, 71 – 1ª Esq.

4425 – 704 Pedrouços - Maia

Contacto telefónico: 916105892

Correio electrónico: miguel.am.neno@gmail.com

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor Pinto de Sousa, meu orientador, por ter aceitado a orientação deste trabalho, bem como pela sua revisão crítica e comentários profícuos. O seu apoio, ajuda e disponibilidade foram fulcrais para a realização de todo o trabalho. Aproveito ainda para agradecer a cedência dos protocolos de actuação terapêutica do Grupo Oncológico Multidisciplinar Esófago-Gastro-Duodenal.

A toda a equipa do Centro de Educação Médica da faculdade de Medicina da Universidade do Porto pela formação e orientação proporcionadas, tão necessárias para a realização deste manuscrito.

Aos meus pais e ao meu irmão pelo incentivo e a disponibilidade incondicional que sempre demonstraram ao longo de todo o meu percurso académico.

Um agradecimento especial à Diana pelo apoio, encorajamento e pela generosidade de cada crítica proficiente a este trabalho.

Por último, mas não menos importante, agradeço a todos os amigos que sempre me acompanharam ao longo desta etapa que agora termina. A todos eles agradeço o companheirismo e as sábias palavras ditas nos momentos certos.

## Resumo

Nas últimas décadas, a incidência do adenocarcinoma da junção esófago-gástrica (JEG) aumentou consideravelmente nos países ocidentais. Dados epidemiológicos e histopatológicos apoiam a sua classificação em adenocarcinoma do esófago distal (tipo I), adenocarcinoma da cárdia (tipo II) e adenocarcinoma do estômago proximal (tipo III). Um diagnóstico precoce, uma classificação uniformizada e um estadiamento correcto são fundamentais para uma intervenção terapêutica precoce e adequada. A cirurgia com linfadenectomia é o tratamento de eleição, porém a percentagem de ressecção R0 ainda não é suficientemente elevada. Estudos sugerem que o tratamento peri-operatório com quimioterapia e/ou radioterapia diminui a recorrência locorregional, melhorando deste modo o prognóstico de doentes com adenocarcinoma da JEG ressecável. Por outro lado, nos doentes com adenocarcinomas irressecáveis ou com metástases à distância a quimioterapia sistémica poderá ser a abordagem terapêutica mais eficaz. Actualmente os regimes quimioterápicos de referência utilizam combinações de Cisplatina e 5-Fluoruracilo, mas novos agentes estão a ser estudados para uma aplicação futura.

Pese embora o crescente interesse neste tipo de tumor, algumas áreas permanecem ainda controversas, nomeadamente a sua classificação, estadiamento e tratamento. Assim, este trabalho teve como objectivo deslindar alguns desses aspectos, dando especial ênfase às diferentes opções terapêuticas, através da revisão da bibliografia disponível.



## **Abstract**

In the past few years, the incidence of the adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEJ) has increased markedly. Epidemiological and histo-pathological data support their classification in adenocarcinoma of the distal esophagus (type I), adenocarcinoma of the cardia (type II) and adenocarcinoma of the proximal stomach (type III). Early diagnosis, a standardized classification and accurate staging are needed to ensure an early and proper therapeutic intervention. Surgical resection with lymphadenectomy is the treatment of choice but the percentage of R0 resection is not high enough. Studies suggest that perioperative treatment with chemotherapy or radiotherapy can reduce locoregional recurrence and therefore improve the prognosis of patients with resectable AEG. Moreover, in patients with inoperable adenocarcinoma or with distant metastases, systemic chemotherapy may be the most effective therapeutic approach. Presently, the standard chemotherapy regimens make use of combinations of cisplatin and 5-fluorouracil, but new agents are being studied for future implementation.

Despite the growing interest in this type of tumor, some areas as its classification, staging and treatment still remain controversial. This work was carried out to unravel some of these aspects, by reviewing the available literature, focusing in the different treatment options.

# Índice

Título .....	1
Agradecimentos .....	2
Resumo .....	3
Abstract .....	4
Lista de Abreviaturas e Siglas .....	6
Introdução .....	7
Métodos .....	9
Classificação, Etiologia e Patologia .....	10
Diagnóstico .....	13
Estadiamento Clínico e Avaliação de Risco .....	15
Tratamento .....	18
Tratamento do Carcinoma da JEG em Fase Inicial: .....	18
Abordagem Cirúrgica: .....	20
Abordagem Multi-modal: .....	26
Quimioterapia Neo-Adjuvante: .....	27
Quimiorradioterapia Neo-Adjuvante: .....	29
Quimiorradioterapia Adjuvante: .....	31
Quimiorradioterapia Definitiva: .....	33
Quimioterapia Paliativa: .....	34
Tratamento Paliativo da Disfagia: .....	36
Conclusão.....	38
Bibliografia .....	40
Anexos .....	49
Quadro I – Classificação TNM do estadiamento esofágico e gástrico.....	49
Quadro II – Estádios no carcinoma esofágico. ....	50
Quadro III – Estádios no carcinoma gástrico.....	51

## Lista de Abreviaturas e Siglas

5-FU – 5-fluoruracilo	LV – Leucovorina
AJCC - <i>American Joint Committee on Cancer</i>	MMS - <i>Massachusetts Medical Society</i>
BSG - <i>British Society of Gastroenterology</i>	MRC - <i>Medical Research Council</i>
CALGB - <i>Cancer and Leukemia Group B</i>	PELFW - 5-FU + LV + EpiDoxurrubicina + Cisplatina
CF – 5-FU + Cisplatina	PET-FDG – Tomografia de emissão de positrões que utiliza 18-flúor-2-dexoi-D-glicose
DCF – Docetaxel + 5-FU + Cisplatina	REM – Ressecção endoscópica da mucosa
DGCG - <i>Dutch Gastric Cancer Group</i>	RTOG - <i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
EDA – Endoscopia digestiva alta	SEMs - <i>Self Expanding Metal Stents</i>
IC – Irinotecano + Cisplatina	TC – Tomografia computadorizada
IGCA – <i>International Gastric Cancer Association</i>	TFD – Terapia fotodinâmica
ISDE - <i>International Society for Diseases of the Esophagus</i>	
JEG – Junção esófago-gástrica	

## Introdução

Nos países ocidentais tem-se observado um aumento significativo da incidência e prevalência do adenocarcinoma da junção esófago-gástrica (JEG) (1). Não obstante as razões para este aumento permanecerem por esclarecer, pensa-se que a obesidade, o refluxo gastro-esofágico, a irritação esofágica crónica e o esófago de Barrett sejam factores predisponentes (2, 3).

Dados epidemiológicos revelam que o número de carcinomas da JEG quadruplicou nos últimos 30 anos (4). Globalmente, estima-se que surjam anualmente 1,4 milhões de novos casos de carcinomas gástricos ou da transição esófago-gástrica sendo o número de mortes atribuída a esta patologia aproximadamente de 1,1 milhões (5). O carcinoma da JEG é na maioria das vezes assintomático numa fase inicial da doença, por isso quando os sintomas surgem o adenocarcinoma já se encontra numa fase avançada. Isto implica que à data de diagnóstico, o tratamento com intenção curativa já não seja possível em 50% dos doentes (6). Por tudo isto, novos métodos diagnósticos e de rastreio mais precisos são necessários para a detecção desta patologia em estádios iniciais, visto que só assim se pode intervir mais precocemente e melhorar o seu prognóstico.

Algumas dúvidas persistem sobre etiologia e classificação deste tipo de tumores. Os tumores que surgem na proximidade da transição esófago-gástrica são por vezes classificados como esofágicos, gástricos ou como entidades individuais diferentes dos anteriores (5, 7). Uma classificação uniformizada e um estadiamento correcto da doença são fundamentais para a escolha adequada do procedimento cirúrgico, bem como para facilitar a comparação de dados entre as diferentes instituições (8, 9). De salientar que a cirurgia com linfadenectomia adequada é o seu tratamento de eleição, porém a

percentagem de ressecção R0 não é suficientemente elevada. Por isso, alguns estudos clínicos procuram já avaliar se o tratamento adjuvante e/ou neo-adjuvante poderá melhorar o prognóstico nestes doentes (5).

Pese embora o crescente interesse e a inumerável evidência existente sobre este tipo de tumor, muitas questões permanecem ainda por esclarecer, nomeadamente no que respeita à sua classificação, meios de diagnóstico disponíveis, estadiamento e tratamento. Por tudo isto pretende-se, com o presente trabalho, proceder à revisão da mais recente bibliografia, com especial ênfase nas diferentes opções terapêuticas.

## **Métodos**

Foram pesquisados os artigos científicos nas bases de dados da Pubmed, Medline e ScienceDirect, utilizando as seguintes palavras-chave: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction; Esophageal carcinoma; Gastric carcinoma; Cardia carcinoma; Classification; Surgical resection; Lymphadenectomy; Chemotherapy; Radiotherapy; Multimodal therapy.

Como critério de exclusão foram retirados os artigos que apresentavam apenas o abstract disponível e aqueles cuja publicação não se encontrava em língua inglesa. Foram seleccionados todos os artigos cujo título ou resumo foi considerado relevante, no contexto da revisão em causa. Foram incluídos estudos científicos, meta-análises e trabalhos de revisão publicados entre 1998 e Dezembro de 2009, dando prioridade aos que tenham sido publicados nos últimos 6 anos. Após obter os referidos artigos em texto integral, foram ainda analisadas as suas referências bibliográficas com vista na obtenção de bibliografia adicional. Incluíram-se nesta revisão 55 artigos, seleccionados com base na qualidade, pertinência do tema, abrangência dos conteúdos e na importância relativa dos autores, na área considerada. Foi também realizada pesquisa documental em obras de referência.

## Classificação, Etiologia e Patologia

O carcinoma da JEG é definido como um tumor cujo centro de crescimento se encontra 5cm proximal ou distal da cárdia anatómica (1), a qual, por definição se localiza abaixo do limite proximal das pregas gástricas (9). Segundo Siewert e colaboradores (1), os carcinomas da JEG são classificados em 3 tipos:

- **Tipo I:** adenocarcinoma do esófago distal, que pode invadir a junção esófago-gástrica vindo de cima;
- **Tipo II:** carcinoma verdadeiro da cárdia, o qual também pode ser designado de carcinoma juncional;
- **Tipo III:** adenocarcinoma do estômago proximal ou subcárdico, que pode atingir a cárdia vindo de baixo.

Esta classificação é baseada apenas na localização anatómica do centro da massa principal do tumor. Porém verifica-se que cada tipo partilha um determinado número de características epidemiológicas e morfológicas (1). Através da *International Gastric Cancer Association* (IGCA) e da *International Society for Diseases of the Esophagus* (ISDE) foi estabelecido que esta classificação seria a base para a definição e escolha da abordagem terapêutica/cirúrgica adequada para cada adenocarcinoma da JEG (10).

A grande maioria dos adenocarcinomas de tipo I desenvolve-se a partir de áreas de metaplasia intestinal especializada, o chamado esófago de Barrett. O desenvolvimento desta entidade clínica, bem como a sua progressão para adenocarcinoma, é o resultado de uma agressão contínua do esófago distal, normalmente inserida numa história de refluxo gastro-esofágico crónico. A obesidade e a hérnia de hiato constituem também

factores de risco para este tipo de adenocarcinoma. A carcinogénese do adenocarcinoma de Barrett segue a seguinte sequência: metaplasia; displasia; carcinoma (8-10).

Por outro lado, a displasia de alto grau é um factor de risco para a progressão para adenocarcinoma de Barrett, estando associada a um risco de 73% de existência de adenocarcinomas não detectados clinicamente nas peças de ressecção cirúrgica (11). Estes dados têm implicações na vigilância e tratamento da displasia. Assim, segundo as indicações da *British Society of Gastroenterology* (BSG) (12), deve-se realizar tratamento imediato com suspensão do refluxo ácido sobre as lesões displásicas, seguidas de vigilância endoscópica e biópsia.

Contudo, alguns autores japoneses relatam casos em que se encontram áreas de epitélio do cárdia a rodear o adenocarcinoma de Barrett, em vez das esperadas áreas de metaplasia intestinal especializada. Através de um estudo histo-patológico retrospectivo de amostras de adenocarcinoma de Barrett recolhidas por biópsia endoscópica, Takubo e colaboradores (13) verificaram que apenas 22,8% dos adenocarcinomas eram rodeados por metaplasia intestinal especializada, enquanto 70,8% das amostras se encontravam próximas de áreas revestidas por epitélio do cárdia. Apesar das biópsias nem sempre serem representativas da totalidade da lesão, e como tal não se pode afirmar com certeza se uma lesão está ou não rodeada por epitélio de tipo intestinal, os resultados obtidos levantam a questão se será a metaplasia intestinal a única precursora do adenocarcinoma de Barrett.

Os carcinomas da JEG de tipo II e III apresentam mais semelhanças com o carcinoma gástrico do que com o carcinoma de Barrett. Neste doentes a obesidade ou a hérnia de hiato já não são factores de risco relevantes. Por outro lado, observa-se uma forte



correlação entre a infecção com *Helicobacter pylori* e a metaplasia intestinal na cárdia anatómica e no estômago proximal (8-10).

Também se observam diferenças entre os diferentes tipos de carcinomas da JEG no que respeita o atingimento de gânglios linfáticos. Os adenocarcinomas do esôfago distal tendem a disseminar-se tanto para os gânglios linfáticos do mediastino como para os do tronco celíaco. Por outro lado, os carcinomas da JEG de tipo II e tipo III têm preferência pelos gânglios do tronco celíaco, do hilo esplênico e pelos gânglios linfáticos para-aórticos (8, 10). Por conseguinte, verifica-se que os carcinomas da JEG tipo II e tipo III partilham entre eles um maior número de características histo-patológicas e padrões de crescimento do que com os de tipo I.

## Diagnóstico

Como referido anteriormente o carcinoma da JEG apresenta-se, na maioria das vezes, assintomático nos estádios iniciais da doença, pelo que, quando os sintomas surgem este encontra-se já em fases avançadas. Em muitos casos, o quadro clínico inicial do carcinoma da JEG de tipo I envolve disfagia progressiva acompanhada por perda ponderal recente. A disfagia, quando presente, no início é para sólidos, passando progressivamente a disfagia para líquidos. Outros sintomas que podem surgir são odinofagia, regurgitação, dor retro-esternal, rouquidão e pneumonia por aspiração. Com a progressão da doença, podem surgir fístulas traqueo-esofágicas ou invasão da aorta com hemorragia fulminante consequente (14).

No que concerne aos adenocarcinomas de tipo II e tipo III, os sintomas principais são desconforto abdominal superior, disfagia e saciedade precoce. Poderá também ocorrer diminuição ponderal. Estes tumores podem disseminar-se facilmente através da parede do órgão e metastisar na cavidade peritoneal. Deve-se suspeitar da sua presença sempre que se encontrem gânglios palpáveis na região supraclavicular esquerda (Nódulo de Virchow), na região axilar esquerda (Nódulo Irish), na região peri-umbilical (Nódulo da irmã Maria José), massas ováricas (Tumor de Krukenberg) ou massa no fundo de saco peritoneal (Prateleira de Blumer) (3, 14).

É de salientar que estes tumores podem sangrar, e como tal, sempre que surja anemia ferropénica nos homens ou sangue oculto nas fezes deve-se proceder à sua pesquisa (14).

Macroscopicamente, os carcinomas do esófago e estômago apresentam um aspecto ulcerado de bordos irregulares. A radiografia esófago-gástro-duodenal de duplo

contraste com bário é o método complementar de diagnóstico mais simples para detectar carcinomas da JEG. Esta técnica de duplo contraste melhora a visualização da mucosa, permitindo identificar lesões não visíveis na radiografia contrastada simples (14).

A endoscopia digestiva alta (EDA) é o meio complementar de diagnóstico de eleição para todos os tumores do tracto digestivo superior. A EDA permite a visualização directa da lesão bem como a sua localização anatómica, possibilita o diagnóstico histológico através da realização de biópsia e, em alguns casos, pode ser terapêutica. Actualmente, com a introdução de novas tecnologias, como aparelhos de alta resolução, o diagnóstico de lesões em fases precoces é cada vez mais preciso (9). Para uma correcta classificação da lesão em esófago de Barrett, displasia epitelial ou adenocarcinoma são necessárias, normalmente, múltiplas biópsias (11). De acordo com as directivas da BSG recomenda-se que sejam realizadas 4 biópsias por quadrante de 2 em 2 cm nas áreas em que se suspeita de esófago de Barrett. Na vigilância de displasia de Barrett o intervalo das biópsias deve ser 1 cm (12).

A combinação de radiografia esófago-gástro-duodenal de duplo contraste e da EDA permite a identificação precisa dos vários tipos de adenocarcinoma da JEG.

## **Estadiamento Clínico e Avaliação de Risco**

Após estabelecer o diagnóstico, é fundamental avaliar o crescimento local e a disseminação sistêmica do adenocarcinoma para determinar o estágio da neoplasia. A classificação TNM ajuda a avaliar o risco individual de cada adenocarcinoma e, como tal, é essencial para adequar a estratégia terapêutica a cada doente. A presença de metástases ganglionares (numero de gânglios e a sua localização) é o principal factor de prognóstico do carcinoma da JEG (15).

A profundidade de invasão do tumor através da parede do órgão define a categoria T da classificação TNM. A ecografia endoscópica é o meio complementar de diagnóstico com maior acuidade para avaliar a profundidade da invasão tumoral na parede. A tomografia computadorizada (TC) permanece como o exame de eleição para estudar a disseminação sistêmica do tumor, embora a sua utilidade seja também reconhecida na avaliação do crescimento intra-mural do tumor, bem como do atingimento ganglionar (9). A informação anatómica que ela fornece torna-a um instrumento indispensável para o estadiamento clínico de qualquer carcinoma da JEG.

Após avaliar o crescimento local do tumor, é importante procurar a existência de metástases ganglionares e à distância (Categoria N e M respectivamente). O estudo da função renal e hepática pode ser importante para detectar anomalias que levem a suspeita de metástases nesses órgãos. Por outro lado, a radiografia do tórax é o exame complementar de diagnóstico de primeira linha para avaliar a presença de metástases pulmonares. Nos carcinomas de tipo II e III a laparoscopia de estadiamento com lavagem peritoneal para citologia pode ser uma técnica útil para a procura de metástases peritoneais, uma vez que estes tipos de adenocarcinoma tendem a invadir a cavidade

peritoneal por crescimento intra-mural (3, 5). Contudo esta técnica apenas pode ser realizada em centros onde seja realizada análise citológica em *real-time*.

A tomografia de emissão de positrões (PET-scan) é um exame imagiológico recente que utiliza um análogo da glicose, a 18-flúor-2-dexoxi-D-glicose (FDG) para avaliar a resposta metabólica à glicose do adenocarcinoma. É útil para encontrar metástases do carcinoma da JEG quando a TC ou a ressonância magnética não fornecem uma imagem inequívoca, bem como para seleccionar doentes que poderão beneficiar de uma terapêutica multimodal e avaliar a resposta a essa mesma terapêutica.

Swisher e colaboradores (16) realizaram um estudo retrospectivo com 103 doentes com carcinoma esofágico primário e quimioterapia pré-operatória. Nestes doentes, foram realizados ecografia endoscópica, TC e PET-FDG antes e depois da quimioterapia. Os autores concluíram que o PET-FDG é o exame com maior acuidade para prever a resposta patológica e a sobrevida a longo prazo. Neste estudo constatou-se que uma das limitações deste exame é a incapacidade de identificar a presença de doença microscópica residual após a quimioterapia.

Um outro estudo prospectivo em 65 doentes com adenocarcinomas de tipo I e II, com ou sem metástases ganglionares (T3, Nx, M0, de acordo com a classificação TMN), realizado por Ott e colaboradores (17), mostrou que a avaliação do metabolismo da glicose pelo tumor através do PET-FDG é uma técnica útil e eficaz para monitorizar a resposta inicial à quimioterapia. Os autores consideraram que havia resposta positiva à terapêutica se a actividade metabólica do tumor diminuísse 35%, 14 dias após o primeiro ciclo de quimioterapia. O estudo mostrou que a PET-FDG é uma ferramenta útil para a avaliação quantitativa do metabolismo do tumor e, deste modo, recomenda-se o seu uso na monitorização da resposta à quimioterapia neo-adjuvante.

No mundo ocidental, o carcinoma da JEG é estadiado segundo as directivas da *International Union Against Cancer* e pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). A classificação TNM actual apresenta várias lacunas, nomeadamente: não existe uma classificação TNM própria do carcinoma da JEG nem tão pouco está claramente definido quando se deve utilizar a classificação esofágica ou gástrica; o envolvimento ganglionar para além dos gânglios regionais é considerado metástase à distância; a classificação esofágica não considera o número de gânglios linfáticos atingidos (4, 7, 11, 15).

De acordo com a edição de 2006 do atlas de estadiamento de carcinomas da AJCC (18), o tumor com origem na JEG é considerado carcinoma gástrico primário se invade minimamente o esófago (atingimento de 2 cm ou menos). Todos os outros carcinomas da JEG são considerados esofágicos e devem ser estadiados como tal.

A classificação TNM e os estádios dos carcinomas esofágico e gástrico encontram-se disponíveis em anexo (Quadros I a III).

## **Tratamento**

Em centros de referência, nos doentes que apresentem carcinoma *in situ* (estádio 0) a ablação ou ressecção endoscópica da mucosa pode ser uma alternativa viável a técnicas cirúrgicas mais invasivas, como a esofagectomia e a gastrectomia (8), utilizadas em pacientes com carcinomas que invadam planos mais profundos (estádios I a III).

Para carcinomas localmente avançados (estádio II e III) pode optar-se por quimioterapia ou radioterapia neo-adjuvante e adjuvante. Quando o tratamento com intenção curativa já não é possível ou o doente apresenta metástases à distância (estádio IV), a quimioterapia paliativa pode ser a única opção.

Para alívio sintomático sobretudo da disfagia pode-se recorrer à colocação de *stents*, terapia fotodinâmica (TFD) ou laser (19, 20).

Os factores mais importantes que influenciam o tipo de abordagem e o tipo de terapêutica são o estágio do tumor e o estado geral do paciente (19).

### **Tratamento do Carcinoma da JEG em Fase Inicial:**

A ressecção endoscópica da mucosa (REM) é uma técnica endoscópica recente de excisão do epitélio neoplásico que, em paralelo com a ablação química e eléctrica, oferece uma alternativa minimamente invasiva às técnicas cirúrgicas habituais tais como a esofagectomia e a gastrectomia, garantindo assim uma diminuição da mortalidade e morbidade pós-operatória com conseqüente melhoria da qualidade de vida. Esta técnica endoscópica permite ainda o seu diagnóstico histológico definitivo, bem como a

avaliação da profundidade de infiltração e do risco de metástases nos gânglios linfáticos regionais (21).

Uma vez que esta técnica não permite a realização de linfadenectomia, a ressecção endoscópica minimamente invasiva é apenas utilizada em estádios iniciais da doença, quando se observa carcinoma *in situ*, ou seja, quando este se encontra circunscrito ao epitélio e ainda não invadiu a lâmina própria (8).

A mucosetomia por ressecção endoscópica é possível graças à falta de aderência entre as lâminas submucosa e a muscular. Injectando soro neste espaço é possível elevar a área de lesão permitindo a sua excisão sem risco de perfuração do tracto gastrointestinal. Várias técnicas estão disponíveis, sendo as mais utilizadas a sucção e posterior ressecção e a utilização de *multiband ligator* (21, 22).

De salientar que as complicações desta técnica são raras, apresentando uma taxa de mortalidade nula e as morbidades atingem apenas 1 a 3% dos doentes (23). Não obstante, pode ocorrer hemorragia em 9 a 46% dos doentes e perfuração em menos de 1% (21). A estenose é mais comum quando a área de ressecção envolve mais de  $\frac{3}{4}$  da circunferência do esófago e é facilmente corrigida com dilatação endoscópica (24).

A terapia fotodinâmica (TFD) é outra técnica minimamente invasiva disponível para tratamento do carcinoma da JEG circunscrito ao epitélio da mucosa. Porém, a sua utilização apresenta várias desvantagens comparativamente à REM. Uma delas prende-se com o facto de esta técnica não permitir a recolha de material para estudo histológico, uma vez que o tecido é destruído. Assim, a verdadeira extensão parietal da lesão e o consequente risco de metástases ganglionares ficam por avaliar (19).



Por outro lado, a TFD pode não erradicar todas as áreas de esófago de Barrett, permanecendo os doentes em risco significativo de desenvolver displasia ou adenocarcinoma (19).

Num estudo realizado por Overholt e colaboradores (25) em 89 doentes com displasia de Barrett ou carcinoma em estágio inicial e tratados com TFD, verificou-se que o esófago de Barrett foi eliminado em 56 doentes (68%). A displasia de alto grau persistiu em 7% dos doentes e 3,4% desenvolveram carcinoma. Observou-se ainda o aparecimento de estenoses esofágicas em 18% dos doentes tratados com 1 ciclo TFD e 50 % nos que receberam 2 tratamentos com TFD.

Por tudo isto, conclui-se que, à luz da informação disponível, não há evidência que suporte o uso de rotina desta técnica ablativa.

### **Abordagem Cirúrgica:**

Actualmente, a ressecção cirúrgica é o tratamento de eleição para doentes com carcinomas da JEG ressecáveis, que não apresentem metástases à distância e que apresentem um baixo risco operatório. A ressecção completa do tumor, bem como uma linfadenectomia adequada, é um dos maiores factores individuais de prognóstico (9), permitindo uma maior taxa de sobrevivência a longo prazo (8, 26).

O tipo de cirurgia ideal e a extensão correcta da ressecção para os diferentes tipos de carcinomas da JEG são questões que geram ainda alguma controvérsia. Os vários tipos de abordagem cirúrgica incluem: a esofagectomia subtotal com gastrectomia polar superior quer por via trans-hiatal quer por toracotomia esquerda (Operação de Ivor-Lewis); a esófago-gastrectomia em bloco por toraco-freno-laparotomia esquerda

(operação de Lortat-Jacob); a gastrectomia total com ressecção trans-hiatal do esófago distal; e a ressecção limitada da JEG com reconstrução com jejuno (operação de Merendino) (8, 9).

O carcinoma da JEG tipo I exige uma esofagectomia subtotal com gastrectomia polar superior (26). Para ser completa, a ressecção cirúrgica deve incluir a área total do esófago de Barrett. Existem duas vias de abordagem distintas para este tipo de procedimento: ressecção trans-torácica e trans-hiatal. A via trans-torácica, permite a remoção em bloco do esófago e dos gânglios linfáticos adjacentes. Por outro lado, uma linfadenectomia adequada não é possível através da via trans-hiatal. Porém, esta última, apresenta taxas de mortalidade e morbidade pós-operatórias mais baixas, uma vez que evita uma toracotomia (9).

Concluindo, actualmente a esofagectomia trans-hiatal pode ser utilizada em carcinomas em estados iniciais, com menor probabilidade de disseminação linfática, e em doentes com co-morbilidades acentuadas. A esofagectomia trans-torácica reserva-se para doentes com disseminação linfática e com menor risco pré-operatório (9).

Segundo o protocolo de cirurgia oncológica do Grupo Oncológico Multidisciplinar Esófago-Gastro-Duodenal do Hospital de S. João (27) as abordagens cirúrgicas a utilizar nos carcinomas de tipo II e III são a operação de Lortat-Jacob e a gastrectomia total por via abdominal. De acordo com outros autores (10), a técnica cirúrgica adequada a estes tipos de carcinoma é a gastrectomia total com ressecção trans-hiatal do esófago distal. Em doentes com carcinoma da JEG de tipo II verificou-se que uma esofagectomia subtotal trans-hiatal não só não é uma técnica cirúrgica oncológica, como não oferece vantagens em termos de sobrevida no pós-operatório. O uso desta técnica aumenta a mortalidade e a morbidade pós-operatória quando comparada com a

gastrectomia total com ressecção trans-hiatal do esófago distal (taxas de mortalidade de 5,6% e 1.9% respectivamente) (9).

A esofagectomia e a gastrectomia totais estão associadas a elevadas taxas de mortalidade e morbidade pós-operatórias que nem todos os doentes conseguem suportar. Para estes doentes, uma ressecção limitada do esófago distal e do estômago proximal acompanhada de uma linfadenectomia regional e a reconstrução com jejuno pode ser uma alternativa viável em estádios iniciais. Os resultados a curto e longo prazo da reconstrução são excelentes. A maioria dos doentes não apresenta sinais de refluxo gastro-esofágico e mantêm a deglutição (8, 9).

Denota-se que a principal causa da diminuição da qualidade de vida no pós-operatório é o refluxo gástrico e duodenal que ocorre frequentemente após a esófago-gastrectomia. Esta complicação pode ser evitada através do tipo de reconstrução realizada. O refluxo pode ser prevenido se a anastomose entre as porções restantes de esófago e de estômago realizada acima da veia ázigos ou a nível do pescoço (26).

Assim, a escolha do método adequado ao tratamento dos carcinomas da JEG deve ter em consideração os seguintes aspectos oncológicos: remoção completa do tumor e linfadenectomia adequada; taxas de mortalidade e morbidade associadas à técnica; e qualidade de vida no pós-operatório (26).

Uma vez que o carcinoma da JEG apresenta metástases nos gânglios linfáticos em estádios muito precoces, uma linfadenectomia regional adequada é fundamental. Como foi referido anteriormente, os carcinomas da JEG de tipo I tendem a disseminar-se para os gânglios linfáticos do mediastino e do tronco celíaco e os de tipo II e III têm preferência pelos gânglios do tronco celíaco, do hilo esplénico e pelos gânglios linfáticos para-aórticos.

Foi demonstrado que tumores limitados à mucosa e à submucosa (T1) raramente apresentam metástases ganglionares (8, 9).

São propostos 3 níveis de dissecação linfática (D) para os carcinomas da JEG de tipos II e III (5):

- **D1:** excisão dos gânglios linfáticos peri-gástricos;
- **D2:** D1 + remoção dos gânglios linfáticos do tronco celíaco juntamente com os seus ramos (artérias gástrica esquerda, artéria hepática comum e artéria esplénica);
- **D3:** D1 + D2 + remoção dos gânglios linfáticos para-aórticos (ao longo das artérias hepática comum, pré-pancreáticas, pancreaticoduodenal posterior e mesentérica superior).

O nível de linfadenectomia ideal ainda gera controvérsia no seio da comunidade científica. Vários estudos controlados foram realizados com objectivo de comparar os vários níveis de linfadenectomia no carcinoma gástrico.

Um estudo retrospectivo foi realizado com 1654 doentes provenientes de 15 hospitais da Alemanha e da Áustria tratados a carcinoma gástrico entre 1986 e 1989 (28). Os doentes foram seguidos durante 10 anos. 558 doentes foram submetidos a uma linfadenectomia D1 e 1096 foram submetidos a linfadenectomia D2. A percentagem de ressecção R0 foi superior no grupo submetido a dissecação D2 quando comparado com o grupo submetido a D1 (73,3% versus 68,3%). As complicações pós-operatórias foram sobreponíveis em ambos os grupos. A taxa de sobrevida aos 10 anos global foi de 26,3% ± 4,7%, e para os doentes que conseguiram atingir a ressecção R0 foi de 36,1% ±

1,6%. Este estudo concluiu que uma linfadenectomia extensa (D2) se associa a um melhor prognóstico em doentes com doença em estágio II.

Porém, dois estudos prospectivos realizados posteriormente pelo *Dutch Gastric Cancer Group* (DGCG) (29, 30) e pela *Medical Research Council* (MRC) (31) chegaram a conclusões diferentes.

No estudo randomizado elaborado pelo DGCG (29, 30), 711 doentes diagnosticados com carcinoma gástrico, provenientes de 80 hospitais holandeses, foram inscritos aleatoriamente para dissecação D1 e D2. Destes, 380 foram submetidos a dissecação D1 e 331 foram submetidos a dissecação D2. Os doentes foram seguidos durante mais de 10 anos. Os resultados mostraram que os doentes submetidos a dissecação D2, quando comparados com aqueles submetidos a dissecação D1, apresentavam maior taxa de mortalidade intra-operatória (10% versus 4%), maior morbilidade (43% versus 25%), e maior tempo de internamento hospitalar (média, 16 dias versus 14 dias). Não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre a taxa de sobrevida a 5 anos (47% versus 45%) e taxa de sobrevida aos 11 anos (35% versus 31%) entre a dissecação D2 e D1. Este estudo concluiu que o prognóstico é influenciado negativamente pela extensão da linfadenectomia, realização de pancreatectomia e esplenectomia e idade avançada. Os autores recomendam que uma linfadenectomia extensa seja apenas realizada em doentes que apresentem carcinomas com N2.

O estudo realizado pela MRC (31) chegou a conclusões semelhantes. Neste estudo 400 de 737 doentes, diagnosticados com adenocarcinoma gástrico, foram aleatoriamente submetidos a dissecação D1 ou D2. A taxa de sobrevida aos 5 anos sobreponível em ambos os grupos (35% e 33%, respectivamente). Através de análise multivariada, observou-se que os estádios clínicos II e III, a idade avançada, o género masculino, a

realização de esplenectomia e de pancreatectomia, são factores independentes que se associam a um pior prognóstico. Os autores deste estudo concluíram que uma linfadenectomia D2 não oferece benefícios de sobrevida em relação a linfadenectomia D1. Contudo, a possibilidade de uma dissecação D2 sem realização de esplenectomia e pancreatectomia ser vantajosa em relação a uma dissecação D1 não pode ser avaliada por este estudo.

Pelo menos dois estudos randomizados foram elaborados com o objectivo de comparar a dissecação D1 ou D2 com linfadenectomia ainda mais extensa (D3).

Na Tailândia, Chew-Wun Wu e colaboradores (32) realizaram um estudo randomizado controlado em 335 doentes com carcinoma gástrico, dos quais, 221 foram eleitos para tratamento com intenção curativa. Destes, 110 foram submetidos a dissecação D1 e 111 foram submetidos a dissecação D3. Ambos os grupos foram operados por cirurgiões com experiência de pelo menos 25 dissecações D3. A taxa de sobrevida aos 5 anos foi significativamente superior no grupo submetido a linfadenectomia D3 (59,5% [95% IC; 50,3-68,7] versus 53,6% [95% IC; 44,2-63,0]). Em 215 doentes atingiu-se a ressecção R0. Dos que foram submetidos a dissecação D1, observou-se recorrência ao fim de 5 anos em 50,6%. Dos que foram submetidos a dissecação D3, a taxa de recorrência ao fim de 5 anos foi de 40,3%. Este estudo mostrou que a linfadenectomia D3 tem vantagens a nível do prognóstico em comparação com a linfadenectomia D1, mas aconselha-se que aquela seja efectuada por cirurgiões treinados e com larga experiência.

Outro estudo randomizado de fase III realizado pelo *Japan Clinical Oncology Group* (33, 34) avaliou o prognóstico de 523 doentes submetidos a dissecação D2 (263 doentes) e a dissecação D2 mais extensa englobando remoção dos gânglios linfáticos para-aórticos (D2-PAN) (260 doentes). A taxa de sobrevida aos 3 e 5 anos foi respectivamente de 76

e 69% para o grupo D2 e de 76 e 70% para o grupo D2+PAN. A cirurgia com dissecação D2+PAN demorou em média mais 63 minutos e a perda hemática foi superior em 230 ml. Não houve diferença significativa em relação a complicações cirúrgicas major e morbidade intra-hospitalares em ambos os grupos. Assim, ao contrário do estudo anterior, este concluiu que a dissecação D2+PAN não traz benefícios de sobrevida em relação à dissecação D2 padrão.

Em conclusão, a abordagem cirúrgica dos carcinomas da JEG deve incluir uma linfadenectomia D2. Para diminuir as taxas de mortalidade e morbidade deve-se evitar a realização de esplenectomia e de pancreatectomia (23).

### **Abordagem Multi-modal:**

A ressecção cirúrgica continua a ser o tratamento com maior potencial de cura. Porém, devido às altas taxas de recorrência associadas ao tratamento apenas cirúrgico de doentes com tumores localmente avançados (estádios II e III), cresce o interesse na avaliação da quimioterapia e da radioterapia como tratamento multi-disciplinar dos carcinomas da JEG (35).

Estudos que avaliem os esquemas ideais de quimioterapia ou radiação especificamente em doentes com carcinoma da JEG são raros, uma vez que estes doentes são muitas vezes incluídos em estudos de carcinomas esofágicos e gástricos. Devido à escassez de estudos nestes doentes, os regimes adequados de quimioterapia para estes tumores terão de ser extrapolados de estudos esofágicos e gástricos.

### **Quimioterapia Neo-Adjuvante:**

Embora não substitua a cirurgia, a quimioterapia neo-adjuvante está indicada em doentes com tumores localmente avançados, com o objectivo de diminuir o estágio clínico do tumor, aumentando assim a taxa de ressecção R0 e aumentando a sobrevida do doente (23).

Dois importantes estudos que demonstraram a eficácia da terapia neo-adjuvante, nomeadamente no tratamento do carcinoma da JEG são o estudo randomizado controlado realizado pela MRC (36) e, mais recentemente, o estudo MAGIC conduzido pela *Massachusetts Medical Society* (MMS) (37).

No estudo realizado pela MRC (36) no Reino Unido, 802 doentes com carcinoma esofágico ressecável (533 com adenocarcinoma) foram aleatoriamente submetidos a 2 ciclos de cisplatina e 5-fluoruracilo (5-FU) seguido de cirurgia (400) ou apenas cirurgia (402). Os clínicos poderiam administrar radioterapia pré-operatória a qualquer um dos grupos, sendo que aproximadamente 9% dos doentes de cada grupo recebeu radioterapia. A percentagem de doentes submetidos a cirurgia bem como a taxa de ressecção R0 foi semelhante em ambos os grupos. A sobrevida geral foi superior no grupo submetido a quimioterapia pré-operatória (RR 0,79; 95% IC; 0,67-0,93), bem como a sobrevida média (512 dias versus 405 dias) e a taxa de sobrevida a 2 anos (43% versus 34%). O número de mortes e a taxa de complicações não fatais pós-operatórias foram semelhantes em ambos os grupos. A taxa de recorrência local foi também semelhante em ambos os grupos (8%). Nos doentes que receberam quimioterapia a ressecção R0 foi atingida mais frequentemente, e os espécimes removidos apresentavam menor extensão, menor progressão na parede e menor envolvimento linfático. Assim, os



autores concordam que o tratamento com 2 ciclos de cisplatina e 5-FU seja considerado para doentes com carcinomas da JEG ressecáveis e localmente avançados.

O estudo MAGIC (37) incluiu doentes com adenocarcinomas ressecáveis gástricos (74%), esofágicos distais (11,2%) e da JEG (14,8%), num total de 503 doentes. O objectivo deste estudo era comparar a cirurgia isolada com a cirurgia com quimioterapia peri-operatória, na qual os doentes recebiam 3 ciclos pré-operatórios e 3 ciclos pós operatórios de epirubicina, cisplatina e 5-FU. O grupo submetido a quimioterapia peri-operatória apresentou melhor taxa de sobrevida aos 5 anos (36% versus 23%), bem como melhor sobrevida sem recorrências (RR 0,66; 95% IC; 0,53 – 0,81). Este estudo prova a eficácia dos regimes peri-operatórios com epirubicina no tratamento dos carcinomas do esófago, estômago e JEG.

Recentemente, têm surgido novos agentes quimioterápicos como candidatos para o tratamento pré-operatório. Um estudo de fase II realizado pelo *Spanish Cooperative Group for Digestive Tumor Therapy* (38), procurou avaliar a eficácia da combinação do irinotecano combinado com a cisplatina. Assim, 10 doentes com carcinomas da JEG e 13 doentes com carcinoma gástrico receberam 2 ciclos de irinotecano e cisplatina (IC). Os doentes que não mostraram progressão da doença (21) receberam novo tratamento com 1 ciclo de IC e radioterapia concomitante. 5 a 8 semanas após o fim da radioterapia os doentes que apresentavam carcinomas ressecáveis foram submetidos a cirurgia. Em 15 doentes foi possível realizar uma ressecção R0 e 2 doentes conseguiram atingir uma resposta patológica completa. A toxicidade foi moderada em cada um dos três passos, sendo a neutropenia o principal efeito colateral (35% no grupo IC e 52% no grupo IC + radioterapia). Tendo em consideração a toxicidade moderada aliada a uma eficácia limitada não se aconselha a integração de irinotecano nos regimes actuais de quimioterapia neo-adjuvante.

### **Quimiorradioterapia Neo-Adjuvante:**

A acção de rádio-sensibilização resultante da utilização concomitante de quimioterapia e radioterapia deu o mote a vários estudos para avaliar os efeitos da quimiorradioterapia pré-operatória no controlo locorregional e das micrometástases à distância (39).

Um estudo randomizado controlado conduzido pelo *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) (40) comparou um esquema de 50 Gy de radiação (administrada em 25 fracções) durante 5 semanas em conjunto com 4 ciclos de 5-FU e cisplatina com um esquema de 64 Gy de radiação (administrada em 32 fracções) durante 6,4 semanas. O grupo que recebeu terapia combinada demonstrou uma maior sobrevida geral que o grupo submetido apenas a radiação, com uma taxa de sobrevida aos 5 anos de 26% e 0% respectivamente. Em contrapartida, os efeitos tóxicos foram também superiores no grupo tratado com terapia combinada (8% versus 2%). Este estudo demonstra claramente a superioridade da terapia multimodal em detrimento da radiação isolada, porém, uma vez que a persistência locorregional da doença foi a principal causa de falha no tratamento em ambos os grupos, os autores aconselham a utilização desta terapia seguida de ressecção cirúrgica.

Numa tentativa de clarificar o papel da terapia tri-modal (quimioterapia + radiação seguida de cirurgia) no carcinoma do esófago, Fiorica e colaboradores (41) elaboraram uma meta-análise, constituída por seis estudos randomizados controlados. Os autores verificaram que a terapia tri-modal reduzia significativamente a taxa de mortalidade aos três anos e que as taxas de recorrência locorregional eram também inferiores no mesmo grupo. A análise patológica demonstrou que a quimiorradioterapia neo-adjuvante tinha a capacidade de diminuir o estágio do tumor. Porém, as taxas de mortalidade pós-operatória imediata eram superiores nos doentes tratados com terapia tri-modal.

Contudo, resultados a longo prazo de dois estudos randomizados controlados realizados posteriormente com o intuito de comparar a quimiorradioterapia neo-adjuvante com a cirurgia isolada chegaram a conclusões divergentes (42, 43). No estudo multi-cêntrico conduzido na Austrália e Nova Zelândia entre 1994 e 2000 (43), 128 doentes foram aleatoriamente submetidos a cirurgia e 128 a cirurgia precedida de radiação (35 Gy administradas em 15 fracções) e 1 ciclo de quimioterapia com 5-FU e cisplatina. Do total da amostra, 62% apresentava adenocarcinoma do esófago. Os resultados, após um período de seguimento médio de 65 meses, mostraram que tanto a sobrevida sem progressão da doença como a sobrevida geral foram semelhantes em ambos os grupos (RR 0,82 [96% CI 0,61 – 1,10] e RR 0,89 [0,67 – 1,19] respectivamente). O grupo que recebeu quimiorradioterapia pré-operatória apresentou maior taxa de ressecção R0 (80% versus 59%) e menor número de gânglios linfáticos positivos (43% versus 67%). Relativamente à classificação histológica dos tumores, verificaram-se melhores resultados em termos de sobrevida livre de progressão nos doentes com tumores escamosos. Uma crítica que se pode tecer a este estudo, e que pode justificar a escassa eficácia observada no grupo que recebeu quimiorradioterapia neo-adjuvante, é o uso de apenas um ciclo de quimioterapia e de doses sub-óptimas de radiação.

O segundo estudo randomizado controlado realizado pelo *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) (42) foi originalmente desenhado como um estudo prospectivo para comparar a cirúrgica com a terapia tri-modal (2 ciclos de cisplatina e 5-FU concomitantemente com 40,4 Gy de radiação durante 5,6 semanas) seguidas de cirurgia numa coorte de 475 doentes. Porém, devido a falta de financiamento, o estudo parou precocemente, numa altura em que apenas 56 doentes tinham sido incluídos. 42 desses doentes apresentavam adenocarcinoma do esófago. O tempo médio de seguimento foi de 6 anos. A sobrevida média foi de 4,48 anos e 1,79 anos, a favor do grupo que

recebeu terapia tri-modal. A taxa de sobrevida a 5 anos foi de 39% no grupo da terapia tri-modal contra os 16% no grupo apenas submetido a cirurgia. Este estudo, por usar dosagens consideradas adequadas e pela programação da quimioterapia, foi desenhado para ser o estudo definitivo na comparação da terapia tri-modal com a cirurgia sozinha.

Conclui-se assim que a quimiorradioterapia tem um papel fulcral na abordagem terapêutica dos carcinomas da JEG, pois diminui o número de gânglios afectados e aumenta a taxa de ressecção R0. Os estudos analisados apresentam evidência que demonstra a sua eficácia em regimes peri-operatórios.

Os desafios actuais prendem-se com a preocupação de administrar a radiação adequadamente, procurando simultaneamente minimizar os seus efeitos tóxicos nos tecidos, nomeadamente pneumonite de radiação e doença coronária (44).

### **Quimiorradioterapia Adjuvante:**

Foi demonstrado que mais de metade dos doentes submetidos a ressecção cirúrgica irá desenvolver recorrência locorregional (45). Assim, diferentes protocolos de quimioterapia adjuvante foram comparados com a cirurgia isolada na Europa, Ásia e Estados Unidos, com o objectivo de avaliar a eficácia dos primeiros na diminuição do número de recidivas (23).

Duas meta-análises sobre a eficácia da terapia adjuvante após ressecção cirúrgica de carcinoma gástrico (46, 47) mostraram apenas um ligeiro benefício na sobrevida dos doentes que receberam quimioterapia adjuvante, em conjunto com um aumento da toxicidade. Em contrapartida, uma meta-análise mais recente sobre a terapia adjuvante no carcinoma esofágico (48) não mostrou nenhum benefício no prognóstico dos doentes

submetidos a quimioterapia adjuvante. Alguma eficácia foi demonstrada em doentes com gânglios linfáticos positivos, mas esta não foi significativa.

Num estudo randomizado de fase III conduzido pelo *Southwest Oncology Group* (49), 556 doentes com adenocarcinoma do estômago ou da JEG ressecável foram aleatoriamente seleccionados para cirurgia ou para cirurgia seguida de quimiorradioterapia adjuvante. O tratamento adjuvante consistia em 5-FU e leucovorina (LV) diariamente durante 5 dias seguida de 1,8 Gy de radiação por dia, 5 dias por semana, durante 5 semanas. Um mês após o término da radioterapia foram administrados mais 2 ciclos de 5 dias de quimioterapia. A taxa de sobrevida aos 3 anos foi 50% no grupo de quimiorradioterapia e 41% no grupo submetido apenas a cirurgia. O tempo médio de sobrevida global sem recorrência foi de 30 e 19 meses, com vantagem para o grupo submetido a quimioterapia. Efeitos tóxicos de grau III/IV ocorreram em 41% dos doentes e 3% morreram por causa dos efeitos tóxicos. Embora este estudo pareça evidenciar a eficácia da terapia adjuvante, há que referir que apenas 10% dos doentes foram submetidos a linfadenectomia D2 e que 36% a dissecação D1. É possível que a terapia adjuvante tenha compensado a ressecção insuficiente. Assim, a sua eficácia quando realizada após uma ressecção cirúrgica adequada fica por esclarecer.

Embora baixa, a eficácia de fármacos como 5-FU e LV incentivou o *Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer* (50) a avaliar a eficácia de um novo regime terapêutico com 5-FU, LV, epidoxurrubicina e cisplatina (PELFW) como tratamento adjuvante de doentes com alto risco de recorrência (75% tinham estágio N2/ N3) submetidos a ressecção radical de carcinoma gástrico. Este estudo randomizado controlado seleccionou 400 doentes com carcinomas gástricos em estádios II, IIIA e IIIB. Da população total, 201 doentes foram submetidos a PELFW e 196 foram tratados com 5-FU e LV. Os resultados demonstraram que a taxa de sobrevida aos 5 anos não foi

significativamente diferente nos dois grupos (52% no grupo PELFw versus 50% no grupo 5-FU/LV); a taxa de sobrevida aos 5 anos sem recorrências foi de 41% no grupo medicado com PELFw e de 40% no grupo medicado com 5-FU/LV; o tempo médio de sobrevida sem recorrência em ambos os grupos foi de 42 meses e que menos de 10% dos doentes em cada grupo experimentaram efeitos tóxicos de grau III/IV. Por tudo isto, pode-se inferir que a adição de cisplatina e epidoxorrubicina a regimes contendo 5-FU e LV não melhora a sobrevida de doentes com carcinoma gástrico que tenham sido submetidos a cirurgia curativa.

Concluindo, não há um grau forte de evidência que suporte a eficácia da quimioterapia adjuvante. A sua utilização no carcinoma da JEG deveria ser restrita a doentes com um estadiamento patológico T3/T4 com N0 a N2 que apresentem risco elevado de recorrência.

### **Quimiorradioterapia Definitiva:**

Assim que a eficácia da combinação de quimioterapia com radioterapia no tratamento neo-adjuvante de carcinomas do esófago e estômago foi comprovada, surgiu a hipótese que essa combinação poderia apresentar potencial curativo e assim substituir a cirurgia.

Um estudo randomizado controlado, elaborado pelo *Chinese University Research Group for Esophageal Cancer* (51), procurou comparar a quimiorradioterapia com a cirurgia, como tratamento de intenção curativa no carcinoma do esófago localmente avançado. Entre Julho de 2000 e Dezembro de 2004, 80 doentes com carcinoma de células escamosas ressecável foram aleatoriamente submetidos a cirurgia (44) ou quimiorradioterapia (36). A quimiorradioterapia nestes doentes consistia em 2 ciclos de 5-FU e cisplatina em conjunto com 50 a 60 Gy de radiação. A esofagectomia realizada

incluía a remoção de 2 campos de gânglios linfáticos. O tempo médio de seguimento foi de 16,9 meses. A mortalidade operatória associada à esofagectomia foi de 6,8%. Em ambos os grupos não foi mostrada diferença na sobrevida geral. Apesar da pequena amostra de estudo não permitir tirar conclusões relativas à recorrência locorregional, observou-se que o grupo da quimiorradioterapia tinha tendência a apresentar recorrência nas regiões cervicais e abdominais, e o grupo submetido a cirurgia apresentava recorrência no mediastino.

Segundo os resultados preliminares deste estudo tanto a quimiorradioterapia como a cirurgia apresentaram resultados semelhantes. Segundo os autores, a esofagectomia padrão associa-se a maior mortalidade peri-operatória enquanto a quimiorradioterapia requer um tempo de tratamento mais longo, além de poder não excluir a cirurgia em certos doentes.

O facto de não se terem incluído doentes com adenocarcinoma do esófago neste estudo, torna ainda mais a difícil a extrapolação de resultados para doentes com carcinoma da JEG.

### **Quimioterapia Paliativa:**

Segundo alguns autores, em 50% dos doentes diagnosticados com adenocarcinoma do esófago distal o tratamento com intenção curativa já não é possível (6, 20). Doentes com carcinomas irresssecáveis ou em estágio IV (qualquer T; qualquer N; M1) podem usufruir de tratamento paliativo e, em muitos casos as opções encontram-se limitadas a quimioterapia sistémica ou tratamento de suporte.

Actualmente, a quimioterapia paliativa padrão utiliza em combinação os derivados do 5-FU e a cisplatina (23).

Em 2005 foi publicada uma meta-análise conduzida por Anna D. Wagner e colaboradores (52), que englobou estudos randomizados de fase II e III sobre a quimioterapia de 1ª linha no carcinoma gástrico em estágio IV. Os resultados mostraram que os melhores resultados de sobrevida eram atingidos por um regime de três fármacos, incluindo 5-FU, cisplatina e uma antraciclina (ex. epirubicina). Estes resultados suportam este regime terapêutico como tratamento padrão.

Recentemente, novos agentes quimioterápicos revelaram-se eficazes no tratamento paliativo dos carcinomas esofágicos, gástricos e da JEG, sendo eles a oxaliplatina, o irinotecano, taxanos (paclitaxel e docetaxel) e fluoropirimidinas (capecitabina) (35).

Para avaliar a eficácia e a toxicidade do docetaxel, um estudo randomizado de fase III foi realizado na Bélgica (53), com o objectivo de comparar a combinação de docetaxel, 5-FU e cisplatina (DCF) com a quimioterapia padrão com 5-FU e cisplatina (CF). Dos 445 doentes incluídos no estudo, 221 receberam o regime com DCF e 224 foram tratados com CF. Verificou-se que a adição de docetaxel aumentou a taxa de resposta e a taxa de sobrevida aos 2 anos (18% versus 9%), à custa porém, de uma maior toxicidade, nomeadamente neutropenia e diarreia.

Um estudo de fase II realizado em Itália (54) procurou avaliar a eficácia e a segurança da combinação de epirubicina, oxaliplatina e docetaxel em carcinomas gástricos e da JEG com metástases à distância. O tempo médio de progressão foi 6,3 meses e a sobrevida média foi de 12,1 meses. Segundo este estudo, esta terapêutica citotóxica tripla foi bem tolerada pelos doentes (sendo a mielo-supressão o principal efeito tóxico) e apresentou um tempo de resposta rápido. A oxaliplatina apresenta menor toxicidade e igual eficácia que a cisplatina na quimioterapia paliativa. Assim, os autores, afirmam que este regime pode ser utilizado com segurança como tratamento de 1ª linha, porém,



realçam a necessidade de novos estudos comparativos com diferentes combinações de agentes quimioterápicos.

A *BC Cancer Agency* (55) realizou um estudo retrospectivo para avaliar a taxa de resposta e a toxicidade de novos regimes de quimioterapia utilizando docetaxel ou irinotecano quando comparada com a combinação padrão de cisplatina e 5-FU. Os autores observaram taxas de sobrevida similares nos dois regimes, sendo a toxicidade do docetaxel e do irinotecano iguais ou superiores. Assim, a utilização de uma terapia de primeira linha com outros agentes que não o 5-FU e a cisplatina deve ser rigorosamente ponderada em vista da taxa de toxicidade encontrada.

Concluindo, observa-se uma certa disparidade entre os resultados dos vários estudos realizados sobre os novos agentes quimioterápicos em doentes com metástases à distância. Mais estudos são necessários para clarificar esta questão.

### **Tratamento Paliativo da Disfagia:**

Em doentes com metástases sistémicas ou com tumor local não ressecável é necessário o uso de medidas paliativas com objectivo de diminuir a disfagia. A disfagia é o sintoma mais incapacitante e que mais directamente afecta a qualidade de vida dos doentes. O tratamento paliativo nestes doentes tem como objectivo principal diminuir a obstrução esofágica, evitando assim a desnutrição e aumentando a qualidade de vida (20). Existem várias opções paliativas disponíveis para o tratamento da disfagia incluindo colocação de *Self Expanding Metal Stents* (SEMs), TFD ou laser (19, 20). Pela facilidade de colocação, pelo reduzido número complicações iniciais e por permitir

uma rápida melhoria dos sintomas, o SEMs é considerado o método de eleição para o tratamento da disfagia, sendo actualmente o mais usado (6).

Os SEMs são usados como tratamento paliativo do carcinoma esofágico desde 1990. Apresenta como maior vantagem a facilidade de colocação, quer por técnicas endoscópicas, quer por técnicas radiológicas. Outra das suas vantagens é a capacidade de conferir alívio imediato da sintomatologia. De facto, observa-se diminuição drástica e rápida da disfagia maligna em cerca de 70 a 100% dos doentes (20).

Embora, numa fase inicial os SEMs não dêem complicações, estas podem vir a manifestar-se numa fase mais tardia em 20 a 35% dos doentes (6, 20). Observa-se um maior número de complicações quando o *stent* é colocado em posição trans-cárdica (6). As mais comuns são a migração do *stent*, hemorragias e prolapso da mucosa gastro-esofágica, com posterior obstrução do lúmen. Pode ainda verificar-se dor torácica. Ainda não está esclarecido qual o tipo de *stent* mais eficaz, porém, observa-se que os *stents* recobertos resistem melhor ao crescimento do tumor, impedindo que este invada o lúmen. (20).

Os SEMs podem também ser utilizados como tratamento de algumas das complicações dos carcinomas da JEG, nomeadamente as fístulas traqueo-esofágicas.

## Conclusão

O adenocarcinoma da JEG continua a ser uma área controversa no seio da comunidade científica internacional. Um dos maiores desafios deste tipo de tumor, prende-se com o facto de, aquando da sua apresentação clínica, este já se encontrar em estádios avançados. A radiografia esófago-gastro-duodenal de duplo contraste permanece um meio complementar de diagnóstico simples, não invasivo e que permite a localização anatómica do tumor. Porém, a EDA com biópsia é o meio de diagnóstico mais preciso. Actualmente, existe já evidência sobre a capacidade do PET-FDG de identificar metástases à distância e de avaliar a resposta do tumor à quimioterapia neo-adjuvante. Uma vigilância endoscópica cuidadosa da displasia de Barrett e uma avaliação precisa das peças de biópsia são da maior importância no sentido de se intervir mais precocemente.

Através da IGCA e da ISDE foi estabelecido que a classificação do adenocarcinoma da JEG em tipos I, II e III seria a base para a escolha da abordagem cirúrgica adequada. Apesar de serem entidades diferentes, é globalmente aceite que os adenocarcinomas de tipo I se comportam como adenocarcinomas esofágicos, enquanto os de tipo II e III apresentam mais semelhanças com o adenocarcinoma gástrico.

O sistema de estadiamento destes tumores precisa de ser revisto. Sendo que a presença de metástases ganglionares é o principal factor prognóstico, é necessária uma nova classificação de metástases ganglionares, mais específica, que tenha em consideração tanto o número como a localização dos gânglios linfáticos envolvidos.

Para tumores ressecáveis e que não apresentem metástases à distância, a ressecção cirúrgica com linfadenectomia D2 permanece a opção terapêutica com maior

probabilidade de cura. O principal objectivo do tratamento cirúrgico consiste numa ressecção R0. Porém, isto nem sempre é exequível.

Vários grupos internacionais, nomeadamente MRC, MMS, RTOG e CALGB, comprovaram a eficácia da quimiorradioterapia neo-adjuvante no aumento da sobrevida pós-operatória e no controlo local da doença. Relativamente à eficácia da quimioterapia adjuvante com 5-FU e LV na diminuição da recorrência locorregional a controvérsia mantém-se. Mais estudos são necessários para esclarecer esta questão. Nos doentes com tumores irressecáveis ou em estágio IV, as opções terapêuticas encontram-se limitadas a quimioterapia sistémica ou tratamento paliativo. A quimioterapia paliativa padrão utiliza os derivados do 5-FU e cisplatina. Porém, estudos recentes apresentaram evidência que suporta a incorporação de novos agentes, tais como docetaxel, epirubicina, oxaliplatina e irinotecano em novos regimes de quimioterapia.

Contudo, a limitação transversal a todos estes estudos é incluírem poucos, ou mesmo nenhuns doentes com carcinomas da JEG. É, assim, necessária a realização de novos estudos dirigidos a este tipo de tumor, com o objectivo de clarificar esta questão.

## Bibliografia

1. Siewert, J. R., and Stein, H. J. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 85: 1457-1459, 1998.
2. Higuchi, K., Koizumi, W., Tanabe, S., Sasaki, T., Katada, C., Azuma, M., Nakatani, K., Ishido, K., Naruke, A., and Ryu, T. Current management of esophageal squamous-cell carcinoma in Japan and other countries. *Gastrointest Cancer Res* 3: 153-161, 2009.
3. Khushalani, N. Cancer of the esophagus and stomach. *Mayo Clin Proc* 83: 712-722, 2008.
4. Peters, C. J., Hardwick, R. H., Vowler, S. L., and Fitzgerald, R. C. Generation and validation of a revised classification for oesophageal and junctional adenocarcinoma. *Br J Surg* 96: 724-733, 2009.
5. Van Cutsem, E., Van de Velde, C., Roth, A., Lordick, F., Kohne, C. H., Cascinu, S., and Aapro, M. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer* 44: 182-194, 2008.
6. Aymaz, S., and Dormann, A. J. A new approach to endoscopic treatment of tumors of the esophagogastric junction with individually designed self-expanding metal stents. *World J Gastroenterol* 14: 3919-3921, 2008.

7. de Manzoni, G., Pedrazzani, C., Verlato, G., Roviello, F., Pasini, F., Pugliese, R., and Cordiano, C. Comparison of old and new TNM systems for nodal staging in adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *Br J Surg* 91: 296-303, 2004.
8. Stein, H. J., Feith, M., and Siewert, J. R. Cancer of the esophagogastric junction. *Surg Oncol* 9: 35-41, 2000.
9. von Rahden, B. H., Stein, H. J., and Siewert, J. R. Surgical management of esophagogastric junction tumors. *World J Gastroenterol* 12: 6608-6613, 2006.
10. Rudiger Siewert, J., Feith, M., Werner, M., and Stein, H. J. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Ann Surg* 232: 353-361, 2000.
11. Griffiths, E. A., Pritchard, S. A., Mapstone, N. P., and Welch, I. M. Emerging aspects of oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer histopathology - an update for the surgical oncologist. *World J Surg Oncol* 4: 82, 2006.
12. Playford, R. J. New British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 55: 442, 2006.
13. Takubo, K., Vieth, M., Aida, J., Sawabe, M., Kumagai, Y., Hoshihara, Y., and Arai, T. Differences in the Definitions Used for Esophageal and Gastric Diseases in Different Countries. Endoscopic Definition of the Esophagogastric Junction, the Precursor of Barrett's Adenocarcinoma, the Definition of Barrett's Esophagus, and Histologic Criteria for Mucosal Adenocarcinoma or High-Grade Dysplasia. *Digestion* 80: 248-257, 2009.

14. Fauci A.S, Braunwald E , Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L, and J, L. Gastrointestinal Tract Cancer. In M. R.J (Ed.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. USA: McGraw-Hill Professional 2008. Pp. 570-573.
15. Pedrazzani, C., deManzoni, G., Marrelli, D., Giacobuzzi, S., Corso, G., Bernini, M., and Roviello, F. Nodal staging in adenocarcinoma of the gastro-esophageal junction. Proposal of a specific staging system. *Ann Surg Oncol* 14: 299-305, 2007.
16. Swisher, S. G., Maish, M., Erasmus, J. J., Correa, A. M., Ajani, J. A., Bresalier, R., Komaki, R., Macapinlac, H., Munden, R. F., Putnam, J. B., Rice, D., Smythe, W. R., Vaporciyan, A. A., Walsh, G. L., Wu, T. T., and Roth, J. A. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 78: 1152-1160; discussion 1152-1160, 2004.
17. Ott, K., Weber, W. A., Lordick, F., Becker, K., Busch, R., Herrmann, K., Wieder, H., Fink, U., Schwaiger, M., and Siewert, J. R. Metabolic imaging predicts response, survival, and recurrence in adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 24: 4692-4698, 2006.
18. Greene, F. L., Compton, C. C., Fritz, A. G., Shah, J. P., and Winchester, D. P. *AJCC Cancer Staging Atlas*. Chicago: Springer, 2006.
19. DeMeester, S. R. Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment. *Ann Surg Oncol* 13: 12-30, 2006.
20. Burstow, M., Kelly, T., Panchani, S., Khan, I. M., Meek, D., Memon, B., and Memon, M. A. Outcome of palliative esophageal stenting for malignant dysphagia: a retrospective analysis. *Dis Esophagus* 22: 519-525, 2009.

21. Espinel, J., Pinedo, E., and Rascarachi, G. Endoscopic mucosal resection with a multiband ligator for the treatment of Barrett's high-grade dysplasia and early gastric cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 101: 403-407, 2009.
22. Soetikno, R. M., Gotoda, T., Nakanishi, Y., and Soehendra, N. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 57: 567-579, 2003.
23. Moehler, M., Lyros, O., Gockel, I., Galle, P. R., and Lang, H. Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers. *World J Gastroenterol* 14: 3773-3780, 2008.
24. Katada, C., Muto, M., Manabe, T., Boku, N., Ohtsu, A., and Yoshida, S. Esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection of superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 57: 165-169, 2003.
25. Overholt, B. F., Panjehpour, M., and Halberg, D. L. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long-term results. *Gastrointest Endosc* 58: 183-188, 2003.
26. Stein, H. J., and Siewert, J. R. *Surgical Approach to Adenocarcinoma of the Gastric Cardia*. Munchen: 2003.
27. Protocolos de Actuação Terapêutica. In G. O. M. Esófago-Gastro-Duodenal (Ed.)2008. Pp. 10.
28. Siewert, J. R., Bottcher, K., Stein, H. J., and Roder, J. D. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 228: 449-461, 1998.



29. Hartgrink, H. H., van de Velde, C. J., Putter, H., Bonenkamp, J. J., Klein Kranenbarg, E., Songun, I., Welvaart, K., van Krieken, J. H., Meijer, S., Plukker, J. T., van Elk, P. J., Obertop, H., Gouma, D. J., van Lanschot, J. J., Taat, C. W., de Graaf, P. W., von Meyenfeldt, M. F., Tilanus, H., and Sasako, M. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 22: 2069-2077, 2004.
30. Bonenkamp, J. J., Hermans, J., Sasako, M., van de Velde, C. J., Welvaart, K., Songun, I., Meyer, S., Plukker, J. T., Van Elk, P., Obertop, H., Gouma, D. J., van Lanschot, J. J., Taat, C. W., de Graaf, P. W., von Meyenfeldt, M. F., and Tilanus, H. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 340: 908-914, 1999.
31. Cuschieri, A., Weeden, S., Fielding, J., Bancewicz, J., Craven, J., Joypaul, V., Sydes, M., and Fayers, P. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. *Br J Cancer* 79: 1522-1530, 1999.
32. Wu, C. W., Hsiung, C. A., Lo, S. S., Hsieh, M. C., Chen, J. H., Li, A. F., Lui, W. Y., and Whang-Peng, J. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7: 309-315, 2006.
33. Sano, T., Sasako, M., Yamamoto, S., Nashimoto, A., Kurita, A., Hiratsuka, M., Tsujinaka, T., Kinoshita, T., Arai, K., Yamamura, Y., and Okajima, K. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 22: 2767-2773, 2004.
34. Sasako, M., Sano, T., Yamamoto, S., Nashimoto, A., Kurita, A., Furukawa, H., Tsujinaka, T., Kinoshita, T., and Arai, K. Randomized phase III trial of standard D2

versus D2 + para-aortic lymph node (PAN) dissection (D) for clinically M0 advanced gastric cancer: JCOG9501 *Japan Clinical Oncology Group* 24: LBA4015, 2006.

35. Liu, W., Zhang, X., and Sun, W. Developments in treatment of esophageal/gastric cancer. *Curr Treat Options Oncol* 9: 375-387, 2008.

36. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 359: 1727-1733, 2002.

37. Cunningham, D., Allum, W. H., Stenning, S. P., Thompson, J. N., Van de Velde, C. J., Nicolson, M., Scarffe, J. H., Lofts, F. J., Falk, S. J., Iveson, T. J., Smith, D. B., Langley, R. E., Verma, M., Weeden, S., Chua, Y. J., and Participants, M. T. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355: 11-20, 2006.

38. Rivera, F., Galan, M., Tabernero, J., Cervantes, A., Vega-Villegas, M. E., Gallego, J., Laquente, B., Rodriguez, E., Carrato, A., Escudero, P., Massuti, B., Alonso-Orduna, V., Cardenal, A., Saenz, A., Giral, J., Yuste, A. L., Anton, A., and Aranda, E. Phase II trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy for resectable locally advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75: 1430-1436, 2009.

39. Yoon, H. H., and Gibson, M. K. Combined-modality therapy for esophageal and gastroesophageal junction cancers. *Curr Oncol Rep* 9: 184-192, 2007.

40. Cooper, J. S., Guo, M. D., Herskovic, A., Macdonald, J. S., Martenson, J. A., Jr., Al-Sarraf, M., Byhardt, R., Russell, A. H., Beitler, J. J., Spencer, S., Asbell, S. O., Graham, M. V., and Leichman, L. L. Chemoradiotherapy of locally advanced

esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 281: 1623-1627, 1999.

41. Fiorica, F., Di Bona, D., Schepis, F., Licata, A., Shahied, L., Venturi, A., Falchi, A. M., Craxi, A., and Camma, C. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 53: 925-930, 2004.

42. Tepper, J., Krasna, M. J., Niedzwiecki, D., Hollis, D., Reed, C. E., Goldberg, R., Kiel, K., Willett, C., Sugarbaker, D., and Mayer, R. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 26: 1086-1092, 2008.

43. Burmeister, B. H., Smithers, B. M., Gebski, V., Fitzgerald, L., Simes, R. J., Devitt, P., Ackland, S., Gotley, D. C., Joseph, D., Millar, J., North, J., Walpole, E. T., and Denham, J. W. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 6: 659-668, 2005.

44. Yang, G. Y., McClosky, S. A., and Khushalani, N. I. Principles of modern radiation techniques for esophageal and gastroesophageal junction cancers. *Gastrointest Cancer Res* 3: S6-S10, 2009.

45. Van Cutsem, E., Dicato, M., Arber, N., Benson, A., Cunningham, D., Diaz-Rubio, E., Glimelius, B., Goldberg, R., Haller, D., Haustermans, K., Koo-Kang, Y., Labianca, R., Lang, I., Minsky, B., Nordlinger, B., Roth, A., Rougier, P., Schmoll, H. J., Sobrero, A., Tabernero, J., Szawlowski, A., and van de Velde, C. The neo-adjuvant, surgical and adjuvant treatment of gastric adenocarcinoma. Current expert opinion derived from the Seventh World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2005. *Ann Oncol* 17 Suppl 6: vi13-18, 2006.

46. Mari, E., Floriani, I., Tinazzi, A., Buda, A., Belfiglio, M., Valentini, M., Cascinu, S., Barni, S., Labianca, R., and Torri, V. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). *Ann Oncol* 11: 837-843, 2000.
47. Liu, T. S., Wang, Y., Chen, S. Y., and Sun, Y. H. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 34: 1208-1216, 2008.
48. Zhang, J., Chen, H. Q., Zhang, Y. W., and Xiang, J. Q. Adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer: a meta-analysis and experience from the Shanghai Cancer Hospital. *J Int Med Res* 36: 875-882, 2008.
49. Macdonald, J. S., Smalley, S. R., Benedetti, J., Hundahl, S. A., Estes, N. C., Stemmermann, G. N., Haller, D. G., Ajani, J. A., Gunderson, L. L., Jessup, J. M., and Martenson, J. A. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 345: 725-730, 2001.
50. Cascinu, S., Labianca, R., Barone, C., Santoro, A., Carnaghi, C., Cassano, A., Beretta, G. D., Catalano, V., Bertetto, O., Barni, S., Frontini, L., Aitini, E., Rota, S., Torri, V., Floriani, I., Pozzo, C., Rimassa, L., Mosconi, S., Giordani, P., Ardizzoia, A., Foa, P., Rabbi, C., Chiara, S., Gasparini, G., Nardi, M., Mansutti, M., Arnoldi, E., Piazza, E., Cortesi, E., Pucci, F., Silva, R. R., Sobrero, A., and Ravaioli, A. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epirubicin in a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 99: 601-607, 2007.

51. Chiu, P. W., Chan, A. C., Leung, S. F., Leong, H. T., Kwong, K. H., Li, M. K., Au-Yeung, A. C., Chung, S. C., and Ng, E. K. Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). *J Gastrointest Surg* 9: 794-802, 2005.
52. Wagner, A. D., Grothe, W., Haerting, J., Kleber, G., Grothey, A., and Fleig, W. E. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 24: 2903-2909, 2006.
53. Van Cutsem, E., Moiseyenko, V. M., Tjulandin, S., Majlis, A., Constenla, M., Boni, C., Rodrigues, A., Fodor, M., Chao, Y., Voznyi, E., Risse, M. L., and Ajani, J. A. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 24: 4991-4997, 2006.
54. Di Lauro, L., Giacinti, L., Arena, M. G., Sergi, D., Fattoruso, S. I., Giannarelli, D., and Lopez, M. Phase II study of epirubicin, oxaliplatin and docetaxel combination in metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 28: 34, 2009.
55. Wilson, K. S., Barnett, J. B., Shah, A., and Khoo, K. E. The BC Cancer Agency Compassionate Access Program: outcome analysis of patients with esophagogastric cancer. *Curr Oncol* 16: 9-14, 2009.

## Anexos

**Quadro I** – Classificação TNM do estadiamento esofágico e gástrico. Adaptado de Greene F. <sup>(18)</sup>.

	Estadiamento Esofágico	Estadiamento Gástrico
<b>Categoria T Tumor Primário</b>	<p><b>Tx:</b> Não se consegue aceder ao tumor primário</p> <p><b>Tis:</b> Carcinoma <i>in situ</i></p> <p><b>T1:</b> Invasão da lâmina própria ou da submucosa</p> <p><b>T2:</b> Invasão da muscular própria</p> <p><b>T3:</b> Invasão da adventícia</p> <p><b>T4:</b> Invasão de estruturas adjacentes</p>	<p><b>Tx:</b> Não se consegue aceder ao tumor primário</p> <p><b>Tis:</b> Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma intra-epitelial sem invasão da lâmina própria)</p> <p><b>T1:</b> Invasão da lâmina própria ou da submucosa</p> <p><b>T2a:</b> Invasão da muscular própria</p> <p><b>T2b:</b> Invasão da subserosa</p> <p><b>T3:</b> Invasão da serosa</p> <p><b>T4:</b> Invasão de estruturas adjacentes</p>
<b>Categoria N Gânglios Linfáticos Regionais</b>	<p><b>NX:</b> Não se consegue aceder aos gânglios linfáticos regionais</p> <p><b>N0:</b> Sem metástases nos gânglios linfáticos</p> <p><b>N1:</b> Metástases gânglios linfáticos</p>	<p><b>NX:</b> Não se consegue aceder aos gânglios linfáticos regionais</p> <p><b>N0:</b> Sem metástases nos gânglios linfáticos</p> <p><b>N1:</b> Metástases em 1 a 6 gânglios linfáticos</p> <p><b>N2:</b> Metástases em 7 a 15 gânglios linfáticos</p> <p><b>N3:</b> Metástases em mais de 15 gânglios linfáticos</p>
<b>Categoria M Metástases à Distância</b>	<p><b>MX:</b> Desconhecem-se metástases à distância</p> <p><b>M0:</b> Sem metástases à distância</p> <p><b>M1a:</b> Metástases em gânglios linfáticos cervicais ou celíacos</p> <p><b>M1b:</b> Outras metástases à distância</p>	<p><b>MX:</b> Desconhecem-se metástases à distância</p> <p><b>M0:</b> Sem metástases à distância</p> <p><b>M1:</b> Metástases à distância</p>

**Quadro II** – Estádios no carcinoma esofágico. Adaptado de Greene F. <sup>(18)</sup>.

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

**Quadro III** – Estádios no carcinoma gástrico. Adaptado de Greene F. <sup>(18)</sup>.

<b>Estádio</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0
<b>II</b>	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>IIIA</b>	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
<b>IIIB</b>	T3	N2	M0
<b>IV</b>	T4	N1-3	M0
	T1-3	N3	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1