



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA
Pós-Graduação em Oncologia**

LUCIANA DO CARMO BUENO RIBEIRO

**COMPARAÇÃO ENTRE AS MODALIDADES DE TRATAMENTO DO CÂNCER DE
ESÔFAGO E DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA NO INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER - BRASIL: UM ESTUDO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO**

**Orientador (es): Prof. Dr. Luis Felipe Ribeiro Pinto
Co-orientador (es): Dra. Nathalia Meireles da Costa**

**RIO DE JANEIRO
2019**



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA
Pós-Graduação em Oncologia**

LUCIANA DO CARMO BUENO RIBEIRO

**COMPARAÇÃO ENTRE AS MODALIDADES DE TRATAMENTO DO CÂNCER DE
ESÔFAGO E DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA NO INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER - BRASIL: UM ESTUDO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO**

**Dissertação apresentada ao Instituto Nacional
de Câncer José Alencar Gomes da Silva como
parte dos requisitos para obtenção do título de
Mestre em Oncologia**

**Orientador (es): Prof. Dr. Luis Felipe Ribeiro Pinto
Co-orientador (es): Dra. Nathalia Meireles da Costa**

**RIO DE JANEIRO
2019**

R484c Ribeiro, Luciana do Carmo Bueno.
Comparação entre as modalidades de tratamento do câncer de esôfago e da junção esofagogastrica no Instituto Nacional de Câncer - Brasil: um estudo observacional retrospectivo / Luciana do Carmo Bueno Ribeiro. – Rio de Janeiro, 2019.
118 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado em Oncologia) – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019.

Orientador: Luis Felipe Ribeiro Pinto.
Co-orientador: Nathalia Meireles da Costa.

1. Neoplasias Esofágicas. 2. Esofagectomia. 3. Cárdia. 4. Terapia Neoadjuvante. 5. Institutos de Câncer. I. Pinto, Luis Felipe Ribeiro (orient.). II. Costa, Nathalia Meireles da (co-orient.). III. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. IV. Título.

CDD 616.99432



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA
Pós-Graduação em Oncologia**

LUCIANA DO CARMO BUENO RIBEIRO

**COMPARAÇÃO ENTRE AS MODALIDADES DE TRATAMENTO DO CÂNCER DE
ESÔFAGO E DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA NO INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER - BRASIL: UM ESTUDO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO**

Orientador (es): Prof. Dr. Luis Felipe Ribeiro Pinto

Co-orientador (es): Dra. Nathalia Meireles da Costa

Aprovada em: 24/05/2019

EXAMINADORES:

Prof. Dra. Gabriela Villaça Chaves – **Presidente**
Prof. Dra. Andreia Cristina de Melo
Prof. Dr. Carlos Eduardo Pinto
Prof. Dr. Fernando Luiz Dias – Suplente I
Prof. Dr. Heitor Siffert Pereira de Souza – Suplente II

**RIO DE JANEIRO
2019**

DEDICATÓRIA

*À minha avó, Lindaura do Carmo Diniz Bueno,
que me conduziu ideologicamente
para a medicina e a oncologia.*

AGRADECIMENTOS

Deixo registrado meus sinceros agradecimentos aos profissionais que contribuíram para a realização do meu mestrado e minha reinserção na vida acadêmica.

Primeiramente aos meus orientadores, o Professor Doutor Luis Felipe Ribeiro Pinto, chefe do Programa de Carcinogênese Molecular, por acreditar que nós, médicos, sempre devotados à assistência, somos também capazes de produzir ciência, e por ser o verdadeiro catalisador da minha formação na pós-graduação. Agradeço à Professora Doutora Nathalia Meireles da Costa pelas diretrizes, revisões e constante disponibilidade.

A todos os colegas do Programa de Carcinogênese Molecular (PCM), INCA, por terem reavivado em mim o interesse pelas ciências básicas, em especial, à Flávia Nascimento de Carvalho, epidemiologista do PCM, pela seriedade, compromisso e paciência comigo ao trabalhar nossos números.

Ao Dr. Jurandir Almeida Dias por ter sido o pioneiro em esofagectomias no INCA, encarando os desafios e complexidades deste procedimento cirúrgico em tempos remotos.

Ao Dr. Carlos Eduardo Pinto, cirurgião da seção do Abdome que devotou boa parte de sua trajetória na instituição para tratar dos pacientes com câncer de esôfago.

Aos meus colegas de profissão e ex-staffs Flávio Duarte Sabino e Daniel de Souza Fernandes, pelo estímulo, contribuição nas idéias e inestimável ajuda, desde o protocolo do estudo até a presente dissertação.

Aos meus colegas de trabalho, pela compreensão nos momentos de ausência ao longo deste período de quatorze meses do mestrado.

Por fim, à minha família que sempre soube transmitir a importância da educação como transformadora da minha realidade e geradora de oportunidades.



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**COMPARAÇÃO ENTRE AS MODALIDADES DE TRATAMENTO DO CÂNCER DE
ESÔFAGO E DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA NO INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER- BRASIL: UM ESTUDO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

LUCIANA DO CARMO BUENO RIBEIRO

RESUMO

O carcinoma de esôfago (CE) e da junção esofagogástrica (JEG) são neoplasias altamente incidentes com elevada taxa de mortalidade. A ressecção cirúrgica com ou sem quimiorradioterapia (QRT) sempre foi o tratamento curativo padrão para pacientes com CE ou JEG. Uma nova modalidade de tratamento desenvolvida em 2012 sob a denominação de protocolo CROSS levou a ganhos substanciais na sobrevida destes pacientes. Contudo, não há dados referentes ao impacto das diversas modalidades de tratamento cirúrgico instituídas na nossa população. Assim, o objetivo do estudo foi analisar a sobrevida global (SG) conforme as categorias de tratamento: esofagectomia exclusiva, QRT neoadjuvante seguido de cirurgia (protocolo CROSS), ou QRT radical com esofagectomia de resgate.

Dentre os 189 pacientes identificados no período de 26 anos, 63% apresentavam adenocarcinoma, mas após 2000 o carcinoma epidermóide passou a ser o subtipo histológico mais abordado, chegando a 56% dos casos nos últimos nove anos. A maioria dos pacientes (70%) submetidos à QRT radical apresentava evidência de doença neoplásica no último seguimento, enquanto apenas 22,6% dos pacientes que fizeram QRT neoadjuvante encontrava-se com evidência de doença. Contudo, o protocolo CROSS não é cumprido na instituição, tendo em vista o longo intervalo de tempo (média de 205 dias) entre a QRT e a cirurgia. Assim, não houve diferença na SG em dois anos entre os três tipos de tratamentos estudados.



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Pós-graduação**

**COMPARISON OF TREATMENT MODALITIES OF ESOPHAGEAL AND
ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION CANCER AT THE NATIONAL INSTITUTE OF
CANCER- BRAZIL: A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY**

MASTERS DISSERTATION

LUCIANA DO CARMO BUENO RIBEIRO

ABSTRACT

Esophageal (EC) and esophagogastric junction (EGJ) carcinoma are highly incident neoplasms with a high mortality rate. Surgical resection with or without chemoradiotherapy (CRT) has always been the standard curative care for patients with EC and EGJ cancer. A new modality of treatment developed in 2012, CROSS protocol, has led to substantial improvements in survival of these patients. However, there are no data regarding the impact of the different modalities of surgical treatment instituted in our population. Thus, the objective of the study was to analyze the overall survival (OS) according to the modalities of treatment: exclusive esophagectomy, neoadjuvant CRT followed by surgery (CROSS protocol), or radical CRT followed by salvage esophagectomy. Among the 189 patients identified in the 26-year period, 63% had adenocarcinoma, but after the year 2.000, squamous cell carcinoma became the most frequently treated subtype, reaching 56% of the cases in the last nine years. The majority of patients (70%) submitted to radical CRT had evidence of neoplastic disease at the last follow-up, while only 22.6% of the patients who had neoadjuvant CRT had evidence of disease. However, the CROSS protocol is not fulfilled in the institution, considering the long interval (average of 205 days) between CRT and surgery. Thus, there was no difference in OS in two years among the three types of treatment modalities studied.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC	Adenocarcinoma
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASA	Classificação da American Society of Anesthesiologists
C15	Neoplasia maligna do esôfago no CID-10
C16.0	Neoplasia maligna da cárdia no CID-10
CE	Câncer de esôfago
CEC	Carcinoma espinocelular
CED	Com evidência de doença
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID-10	Classificação Internacional de Doenças - 10ª edição
cm	centímetros
CROSS	<i>Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer Followed by Surgery Study</i>
CTI	Centro de Terapia Intensiva
DIPAT	Divisão de Patologia do INCA
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
DP	Desvio padrão
EB	Esôfago de Barret
EC	Estadiamento clínico
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EUA	Estados Unidos da América
FU	Fluorouracil
G	Grau histológico
GLOBOCAN	<i>Global Burden of Cancer Study</i>
Gy	<i>Gray</i> , unidade de dose de radioterapia
GTT	Gastrostomia
IARC	Agência Internacional de Pesquisas sobre Câncer
IMC	Índice de Massa Corpórea

INCA	Instituto Nacional de Câncer
JEG	Junção esofagogástrica
LHP	Laudo Histopatológico
M	Metástase (Sistema TNM)
MAGIC	<i>Medical Research Council Gastric Infusional Chemotherapy</i>
min	minutos
MS	Ministério da Saúde
N	Status dos linfonodos regionais
n	número de pacientes
PS	<i>Performance Status</i>
QRT	quimiorradioterapia
R0	Radicalidade Cirúrgica sem doença residual
R1	Radicalidade Cirúrgica com doença microscópica residual
R2	Radicalidade Cirúrgica com doença macroscópica residual
RHC	<i>Registro Hospitalar de Câncer</i>
RTOG	<i>Radiation Therapy Oncology Group</i>
SED	Sem evidência de doença
SEER	Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais do Departamento de Saúde dos Estados Unidos da América
SER	Sistema Estadual de Regulação
SG	Sobrevida global
SISREG	Sistema Nacional de Regulação
SNG	Sonda Nasogástrica
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Tamanho do tumor primário (Sistema TNM)
TC	Tomografia Computadorizada
tto.	tratamento
TVP	Trombose venosa profunda
UICC	União Internacional Contra o Câncer
USG	Ultrassonografia
vs.	Versus

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 - Representação gráfica do número absoluto e percentual de novos casos de câncer no mundo em 2018 por tipo de neoplasia, ambos os sexos, todas as idades.....	17
Figura 1.2 - Gráfico representativo das taxas de incidência mundial das diferentes localizações de neoplasia maligna para homens e mulheres.....	18
Figura 1.3 - Representação geográfica da incidência de câncer de esôfago no mundo para homens e mulheres.....	19
Figura 1.4 - Características do Esôfago de Barrett.....	21
Figura 1.5 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não-melanoma.....	23
Figura 1.6 - Taxas ajustadas de incidência de neoplasia maligna de esôfago por 100mil habitantes estimadas para o ano de 2018 por unidade federativa brasileira.....	24
Figura 1.7 - Gráfico representativo das taxas dos tipos de câncer mais incidentes no mundo e suas respectivas taxas de mortalidade.....	25
Figura 1.8 - Representação do estadiamento do câncer de esôfago.....	27
Figura 1.9 - Taxas médias de sobrevida em 5 anos dos tipos de câncer mais comum nos Estados Unidos evidenciados ao longo do período entre 1970-77 e no período entre 2007-2013.....	31
Figura 4.1 - Distribuição do tipo de tratamento instituído ao longo de cada ano durante o período do estudo.....	59
Figura 4.2 - Distribuição do tipo de tratamento instituído por períodos de três anos.....	59
Figura 4.3 - Distribuição do estadiamento clínico ao diagnóstico por ano do estudo.....	60
Figura 4.4 - Distribuição do estadiamento clínico por triênios do estudo.....	60
Figura 4.5 - Distribuição do estadiamento clínico ao diagnóstico por períodos de 9 anos para portadores de CE submetidos à esofagectomia exclusiva com intenção curativa.....	61
Figura 4.6 - Distribuição do estadiamento clínico ao diagnóstico por períodos de 9 anos para indivíduos portadores de CE que se submeteram à QRT radical seguido de esofagectomia de resgate ou QRT neoadjuvante seguido de esofagectomia.....	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 4.7 - Distribuição do tipo histológico por períodos de 9 anos dos pacientes do INCA submetidos à esofagectomia com intenção curativa.....	62
Figura 4.8 - Distribuição de características sociodemográficas por tipo de tratamento realizado.....	65
Figura 4.9 - Distribuição de características clínicas por tipo de tratamento realizado.....	66
Figura 4.10 - Distribuição de características clinicopatológicas por tipo de tratamento realizado.....	67
Figura 4.11 - Distribuição de características cirúrgicas por tipo de tratamento realizado.....	68
Figura 4.12 - Distribuição de variáveis relacionadas à morbimortalidade por tipo de tratamento realizado.....	69
Figura 4.13 - Distribuição de características patológicas por tipo de tratamento realizado.....	70
Figura 4.14 - Distribuição de variáveis de seguimento por tipo de tratamento realizado.....	71
Figura 4.15 - Curva de Sobrevida Global para pacientes submetidos à cirurgia exclusiva por períodos de 9 anos.....	75
Figura 4.16 - Curva de Sobrevida Global comparando pacientes submetidos à quimiorradioterapia radical com esofagectomia de resgate versus quimiorradioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia.....	75
Figura 4.17 - Curva de sobrevida global comparando os três tipos de tratamento estudados.....	76
Figura 4.18 - Curva de Sobrevida Global comparando pacientes submetidos à cirurgia exclusiva vs. QRT neoadjuvante seguido de cirurgia.....	77
Figura 4.19 - Curva de Sobrevida Global comparando pacientes submetidos à cirurgia exclusiva versus QRT radical seguido de esofagectomia de resgate.....	77
Figura 4.20 - Curva de Sobrevida Global comparando os subtipos histológicos da população do estudo.....	78

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.1 - Estadiamento do Câncer de Esôfago (TNM 7^a Ed).....	29
Quadro 3.1 - Dados sociodemográficos coletados da população em estudo.....	42
Quadro 3.2 - Dados clinicopatológicos coletados da população em estudo.....	43
Quadro 3.3 - Dados cirurgicopatológicos coletados da população em estudo.....	44
Quadro 8.1 - Performance Status.....	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 - Distribuição das frequências absoluta e relativa das características sociodemográficas dos pacientes do estudo.....	48
Tabela 4.2 - Distribuição das frequências absoluta e relativas das características clinicopatológicas dos pacientes do estudo.....	50
Tabela 4.3 - Distribuição das frequências absoluta e relativa das características cirurgicopatológicas dos pacientes do estudo.....	53
Tabela 4.4 - Associação de variáveis clínicas e sociodemográficas com o tipo histológico.....	57
Tabela 4.5 - Associação de variáveis cirurgicopatológicas com o tipo histológico.....	58
Tabela 4.6 - Distribuição das características tumorais de acordo com o tipo de tratamento e o período do diagnóstico.....	63
Tabela 4.7 - Comparação entre médias de características sociodemográficas e clinicopatológicas por tipo de tratamento.....	72
Tabela 4.8 - Comparação entre medianas de características clínicas, patológicas e cirúrgicas por tipo de tratamento.....	73
Tabela 4.9 - Distribuição das características clínicas e cirúrgicas entre os casos submetidos ao protocolo CROSS ou ao tratamento Radical exclusivo.....	74
Tabela 8.1 - Frequências absolutas e relativas das variáveis estudadas.....	101
Tabela 8.2 - Quimioterápicos utilizados para neoadjuvância distintos do protocolo CROSS.....	102

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas.....	ix
Lista de figuras.....	xi
Lista de quadros.....	xiii
Lista de tabelas.....	xiv
1. Introdução.....	17
1.1 Epidemiologia e etiologia do câncer de esôfago e da junção esofagogástrica....	17
1.2 Estadiamento e prognóstico do câncer de esôfago e da junção esofagogástrica...	25
1.3 Tratamento do câncer do esôfago e da junção esofagogástrica.....	31
1.4 Justificativa.....	36
2. Objetivos.....	37
2.1 Objetivo Geral.....	37
2.2 Objetivos Específicos.....	37
3. Material e Métodos.....	38
3.1 Delineamento do estudo.....	38
3.2 Critérios de elegibilidade.....	38
3.2.1 Critérios de inclusão.....	38
3.2.2 Critérios de exclusão.....	38
3.3 Identificação dos casos.....	38
3.4 População do estudo.....	38
3.5 Seguimento.....	39
3.6 Fluxograma do estudo.....	40
3.7 Variáveis do estudo.....	41
3.7.1 Definição dos desfechos (variável dependente)	41
3.7.2 Principal variável independente.....	41
3.7.3 Outras variáveis independentes.....	41
3.8 Análise estatística.....	46
3.9 Aspectos éticos.....	46

4. Resultados.....	47
4.1 Análise das características sociodemográficas e cirurgicopatológicas de acordo com o tipo histológico tumoral.....	56
4.2 Análise temporal das características sociodemográficas dos pacientes e dos tipos de tratamento realizados.....	58
4.3 Análise das características sociodemográficas, clínicas e cirurgicopatológicas de acordo com o tipo de tratamento instituído.....	64
4.4 Análise do prognóstico de acordo com o tipo de tratamento instituído.....	74
5. Discussão.....	79
6. Conclusão.....	90
7. Referências.....	91
8. Anexos.....	100
8.1 Material Suplementar.....	100
8.2 Parecer de aprovação do CEP.....	103
8.3 Formulário de dados.....	117

1. Introdução

1.1 Epidemiologia e etiologia da neoplasia maligna de esôfago e da junção esofagogástrica

O câncer de esôfago (CE) é uma neoplasia altamente incidente. Segundo dados publicados pelo GLOBOCAN, projeto que estima dados epidemiológicos dos principais tipos de câncer no mundo, o CE respondeu pela sétima posição em incidência no mundo no ano de 2018, tendo sido responsável por 572.034 novos casos (figura 1.1). É aproximadamente 2,6 vezes mais incidente nos homens do que nas mulheres (figura 1.2), o que corresponde a 399.699 novos casos entre homens e 172.335 entre mulheres neste último ano. Enquanto em diversos outros tipos de câncer espera-se redução nas taxas de incidência nos próximos anos, estimativas indicam que a incidência mundial do CE irá aumentar, sendo que em 2030 espera-se 776.814 novos casos e em 2040, mais de 953 mil para ambos os sexos, uma elevação em torno de 35,8% e 66,7%, respectivamente, em relação ao número de casos observados em 2018 (Arnold *et al.* 2017) (GLOBOCAN 2018).

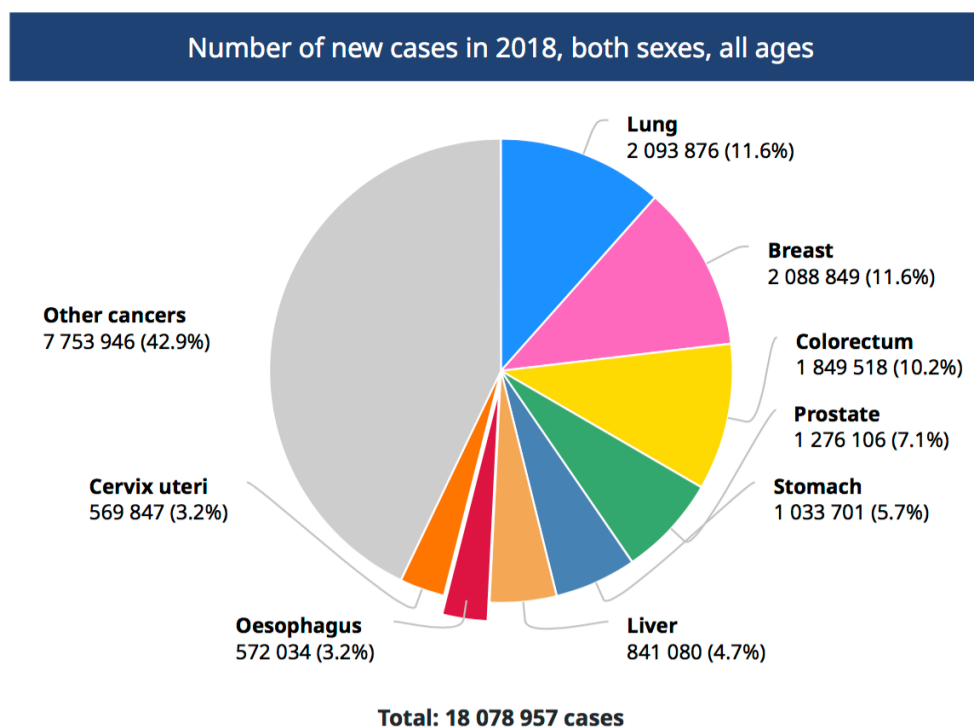


Figura 1.1 Representação gráfica do número absoluto e percentual de novos casos de câncer no mundo em 2018 por tipo de neoplasia, ambos os sexos, todas as idades. (Retirado de GLOBOCAN)



Figura 1.2 Gráfico representativo das taxas de incidência mundial das diferentes localizações de neoplasia maligna para homens e mulheres. As taxas de incidência em homens são representadas pelas barras azuis, enquanto as taxas de incidência em mulheres são representadas pelas barras rosas. Valores ajustados por idade, por 100.000 habitantes. (Retirado de GLOBOCAN 2018)

O CE apresenta acentuada variação geográfica no mundo, com áreas de alta incidência margeando áreas na qual a incidência é até 20 vezes menor. A elevada variação regional nas taxas de incidência reflete a forte influência de fatores socioambientais, sendo que 80% dos casos de CE no mundo são nos países de baixa renda e menos desenvolvidos (Ferley *et al.* 2015). Dentre os países que apresentam alta incidência destacam-se os compreendidos no chamado “cinturão asiático do câncer de esôfago”, que se estende do nordeste da China até o litoral do mar Cáspio do Irã, o leste e sul da África e alguns países da América do Sul, destacando o Brasil e o Uruguai. Segundo dados do GLOBOCAN de 2018, as diferenças nas taxas de incidência nestas áreas podem ser observadas, sendo entre os homens as mais elevadas na Ásia Oriental de 17,9/100 mil e as mais baixas na África Ocidental de 1,6/100 mil. Já para o sexo feminino, observa-se taxa entre 0,2/100 mil na Micronésia/ Polinésia até 7,1/100 mil na África Oriental (figura 1.3).

A elevada variação na localização geográfica do CE sugere que fatores ambientais estão envolvidos e atrelados às diferenças nos dois principais subtipos histológicos desta neoplasia maligna, o adenocarcinoma (AC) e o carcinoma de células escamosas ou carcinoma espinocelular (CEC). Estes dois subtipos diferem amplamente, tanto em relação aos fatores de risco associados ao ambiente e hábitos socioculturais da população, quanto às alterações moleculares envolvidas

em sua carcinogênese (Hongo *et al.* 2009). O CEC é o subtipo histológico mais comum, responsável por 80% das neoplasias malignas de esôfago no mundo e apresenta elevada incidência nos países em desenvolvimento. Porém, com o aumento da prevalência da doença do refluxo esofagogástrico (DREG) e da obesidade nas nações mais desenvolvidas, a incidência do AC aumentou drasticamente nos últimos 40 anos (Napier *et al.* 2014).

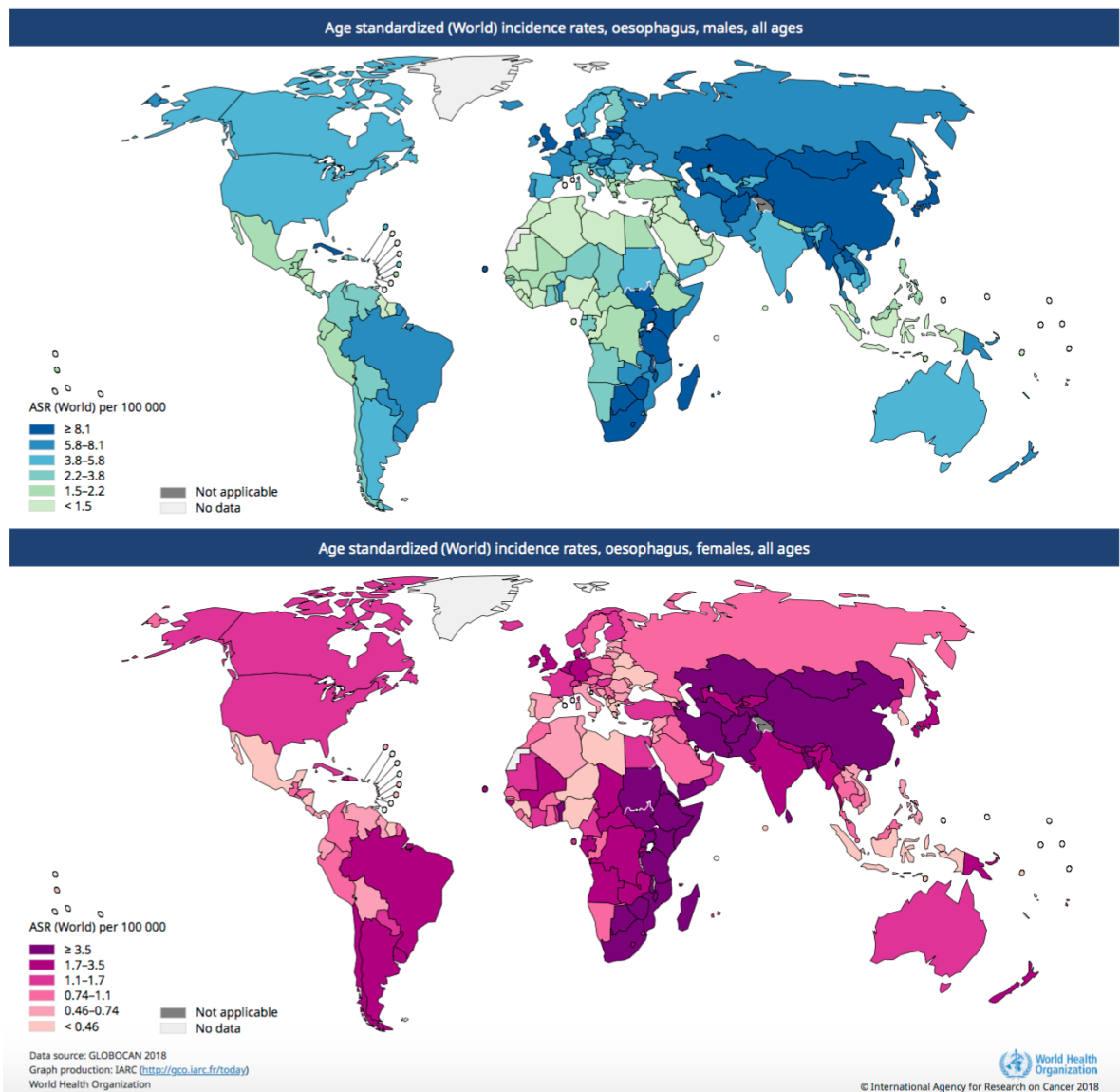


Figura 1.3 Representação geográfica da incidência de câncer de esôfago no mundo para homens e mulheres. As cores mais escuras representam regiões de alta incidência, enquanto que as cores mais claras representam regiões de baixa incidência. Valores ajustados por idade, por 100.000 habitantes (Retirado de GLOBOCAN 2018).

O AC predomina na Europa Ocidental e nos países de língua inglesa, principalmente nos EUA, sendo atualmente responsável por 50% a 80% dos CE nessas regiões (Morita *et al.* 2018). Ele tem origem nas células glandulares e encontra-se mais frequentemente localizados no terço inferior do esôfago e na junção esofagogástrica (JEG) (Lerut *et al.* 2001). Os principais fatores de risco descritos para o desenvolvimento deste subtipo histológico são a obesidade, a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e o esôfago de Barrett (EB).

O refluxo crônico de ácido gástrico e bile na JEG e a subsequente lesão celular foram implicados na patogênese da metaplasia de Barrett ou EB (Spechler *et al.* 2013). A metaplasia surge quando células colunares secretoras de mucina substituem células escamosas do epitélio esofágico (Spechler *et al.* 2014) (figura 1.4). Foi proposto que a DREG pode induzir alterações na expressão de fatores de transcrição, levando células escamosas maduras a se transformarem em células colunares (transdiferenciação) ou pode induzir células progenitoras esofagianas imaturas a se diferenciarem em células colunares ao invés de escamosas (transcomprometimento) (Spechler *et al.* 2014).

A extensão da metaplasia colunar esofagiana determina se um longo segmento ou curto segmento de EB (≥ 3 cm ou < 3 cm de metaplasia colunar, respectivamente) é diagnosticado (Sharma *et al.* 1998). Alguns estudos evidenciaram que o risco de AC pode estar relacionado a extensão da metaplasia esofagiana (Gatenby *et al.* 2007). Quanto maior o segmento de esôfago afetado, maior o risco de apresentar AC. Entretanto, devido ao fato de um curto segmento de metaplasia esofagiana ser mais comum na população, a maioria dos casos de AC ocorre em pacientes com metaplasia de curto segmento. Entretanto, sabe-se que o risco de desenvolver câncer de esôfago é 50 a 100 vezes maior nos pacientes com EB (Mao *et al.* 2011).

O aumento do índice de massa corpórea (IMC) está fortemente associado a um maior risco de AC de esôfago (Renehan *et al.* 2015), especialmente naqueles pacientes que desenvolvem obesidade centrípeta. Além da obesidade estar relacionada ao aumento da incidência de DRGE (Nadaletto *et al.* 2016), os adipócitos hipertrofiados e células inflamatórias com depósitos de gordura criam ambiente de baixo grau de inflamação e promovem a carcinogênese através da liberação de adipocinas e citocinas (Nieman *et al.* 2013). Adipócitos no microambiente tumoral fornece produção de energia e apoia o crescimento e progressão do tumor (Wang *et al.* 2008).

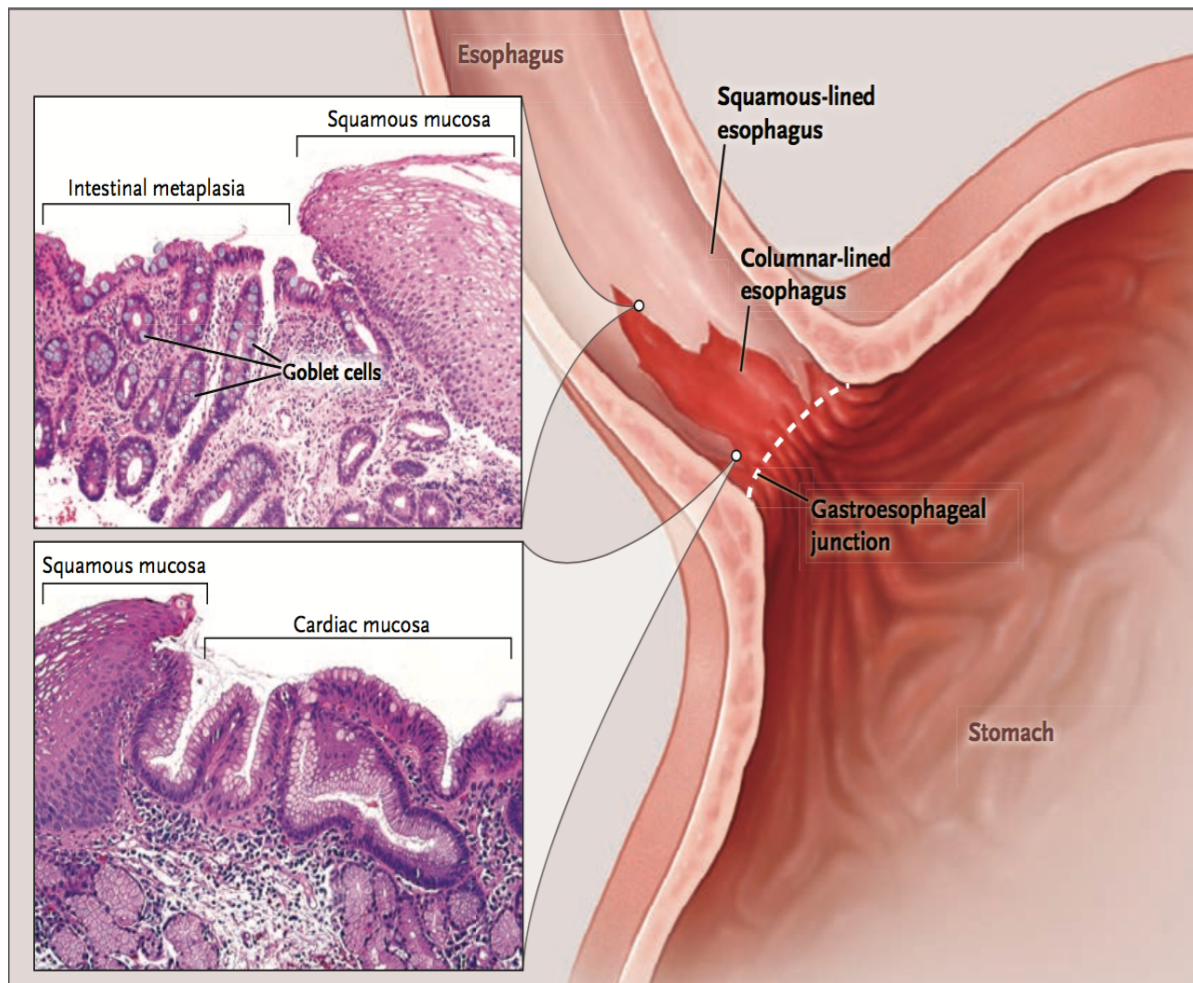


Figura 1.4 Características do Esôfago de Barrett. O diagnóstico de BE requer evidência endoscópica que o epitélio colunar se estende além da JEG e localiza-se no esôfago distal, associado a biópsia que confirme a presença de metaplasia colunar. Endoscopicamente, a JEG é identificada como a extensão mais proximal das dobras gástricas (linha branca pontilhada). A mucosa colunar de coloração salmão se projeta em forma de língua acima da JEG, ocupando o esôfago distal. A biópsia obtida no nível do ponto branco superior revela a junção entre o epitélio escamoso estratificado, próprio do esôfago, e a metaplasia intestinal com presença de típicas células caliciformes intestinais, que estabelece o diagnóstico de EB. Entretanto, a metaplasia intestinal pode não estar distribuída uniformemente ao longo do epitélio colunar do esôfago. Neste exemplo, a biópsia coletada do epitélio colunar do esôfago próximo a JEG (ponto branco inferior) revela mucosa da cárdia composta de células colunares secretoras de mucina sem a presença de células caliciformes (Retirado de Spechler et al. 2014).

O CEC apresenta uma diversidade geográfica maior. Enquanto na maioria dos países europeus e da América do Norte as taxas são inferiores a seis casos/100mil para homens e três casos/100mil para mulheres, na China são observadas incidências de 21 casos/100mil habitantes, América do Sul 13 casos/100mil habitantes e África do Sul 10 casos/100mil habitantes (Pickens e Orringer 2003).

A incidência global do CEC aumenta com a idade, atingindo o pico na sétima década de vida. Proveniente de alterações das células escamosas, é mais frequentemente localizado nos dois terços superiores do esôfago (Morita *et al.* 2018).

Diversos trabalhos epidemiológicos têm identificado importantes fatores de risco para o desenvolvimento do CEC. O consumo exacerbado de tabaco e álcool destacaram-se como os principais fatores para o carcinogênese do CEC e representam hábitos comuns observados em todas as regiões que possuem alta incidência deste subtipo histológico além de apresentarem um risco multiplicador (IARC, 1986). A maioria dos estudos demonstrou que o álcool é o fator de risco primário, mas o tabagismo em combinação com o consumo de álcool possui efeito sinérgico e aumenta o risco relativo. O risco relativo em homem tabagista e etilista foi 35,4 em brancos e 149,2 em negros comparados a homens da mesma raça e região que não fumavam e não consumiam bebida alcoólica (Brown *et al.* 1994).

O mecanismo de como o tabaco e o álcool combinados leva ao aumento do risco de CE foi extensamente estudado. O tabaco possui composição bastante diferente entre aquele consumido *in natura* ou a partir de sua combustão. No primeiro caso, os únicos carcinógenos potentes são as nitrosaminas, enquanto no tabaco submetido à combustão, como no caso do cigarro, possui cerca de 70 potentes carcinógenos como nitrosaminas, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e aminas aromáticas. Já foi demonstrado pelo nosso grupo e outros (Pinto *et al.* 2003) que o etanol inibe o efeito de primeira passagem das nitrosaminas pelo fígado, aumentando a exposição do esôfago a estes carcinógenos. Por outro lado, o etanol é metabolizado a acetaldeído que é capaz de induzir mutações no DNA (Muwonge *et al.* 2008).

As nitrosaminas também são encontradas em alimentos conservados no sal ou enlatados, sendo apontadas como principal fator etiológico no norte da China (Lu *et al.* 1996).

A desnutrição e o consumo de bebidas em altas temperaturas estão envolvidos na etiologia do CEC na China e na Índia, assim como a acalásia e a

ingestão de substâncias cáusticas também estão relacionadas à lesão epitelial e ao desenvolvimento de CEC.

No Brasil, a situação não é diferente. Segundo dados publicados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) em 2018, a neoplasia maligna de esôfago foi a sexta de maior incidência entre os homens com 8.240 novos casos e entre as mulheres com 2.550 novos casos (figura 1.5). Esses valores correspondem a um risco estimado de 7,99 casos novos a cada 100 mil homens e 2,38 para cada 100 mil mulheres, ocupando a sexta e a décima quinta posição, em incidência, respectivamente.

Homens			Mulheres		
Localização Primária	Casos	%	Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%	Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%	Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%	Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%	Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%	Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%	Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%	Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%	Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%	Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1.5 Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não-melanoma. Fonte: Instituto Nacional de Câncer, INCA.

A distribuição geográfica do câncer de esôfago no Brasil é heterogênea, com maior representatividade nas regiões sul e sudeste (figura 1.6). Sem considerar os tumores de pele não-melanoma, na região Sul, o CE em homens é o quinto mais frequente com 17,1 casos/100mil. Na região Sudeste, o CE ocupa a sétima posição com 8,04 casos/100mil homens, assim como na região nordeste com 5,16 casos/100mil homens e na região Centro-Oeste com 7,15 casos/100mil homens, sendo o sexto câncer mais frequente. Para as mulheres, é o 12º mais frequente na região Sul (4,94/100 mil), enquanto que na região Nordeste e Centro-Oeste são 2,21 novos casos por 100mil mulheres, ocupando a 13ª e 14ª posição, respectivamente, e na região sudeste 1,99 casos/100mil mulheres, ocupando a 15ª posição, em incidência de câncer estimada para o ano de 2018 no país (INCA 2017).

Representação espacial das taxas ajustadas* de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2018, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do esôfago)

Representação espacial das taxas ajustadas* de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2018, segundo Unidade da Federação (neoplasia maligna do esôfago)

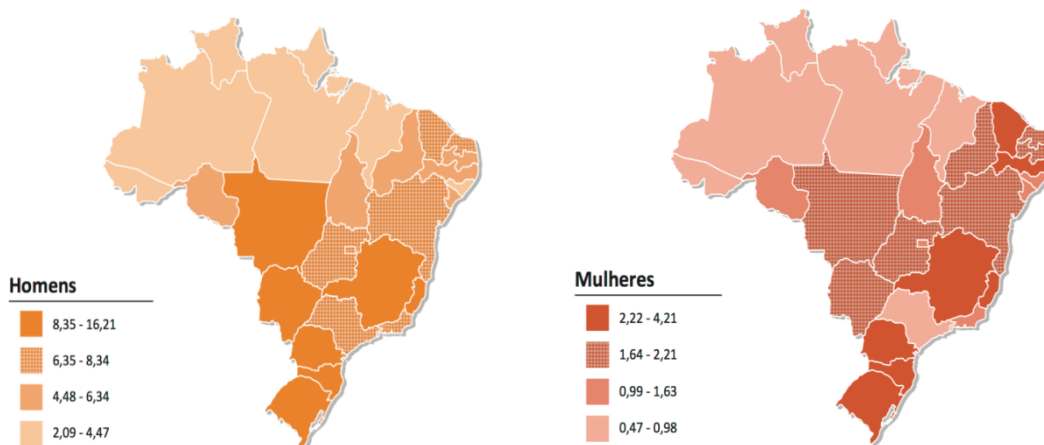


Figura 1.6 Taxas ajustadas de incidência de neoplasia maligna de esôfago estimada por 100mil habitantes para o ano de 2018 por unidade federativa brasileira. Fonte: Instituto Nacional de Câncer.

Como observado acima, particularmente na região Sul, a incidência do câncer de esôfago é elevada tanto para homens como para mulheres, atingindo 50% a mais nos índices de novos casos que na região Sudeste. O elevado número anual de casos se deve aos hábitos culturais praticados pela população, sendo a única região no mundo com fatores de risco de populações ocidentais (tabagismo, etilismo) e orientais (consumo de bebidas quentes), que propiciam a carcinogênese de ambos os subtipos histológicos. Habitantes desta região apresentam o hábito de consumir grande quantidade da infusão da erva *Ilex paraguayensis*, popularmente conhecido como chimarrão (Muñoz *et al.* 1987, Victora *et al.* 1987). Esta bebida é ingerida em altas temperaturas (em torno de 70°C), através de um canudo de metal, propiciando o contato direto da mucosa da orofaringe e do esôfago à infusão quente. Um estudo publicado em 2016 pela Agência Internacional de Pesquisas em Câncer (IARC), com a participação de pesquisadores do nosso grupo, revelou que o consumo de bebidas com temperatura acima de 65°C é classificado como "provavelmente carcinogênico para humanos", facilitando o desenvolvimento do CEC de esôfago (Lomis *et al.* 2016). Em um trabalho recente do nosso grupo foi demonstrado que a ingestão de água entre 65° e 70°C causa injúria térmica e é capaz de levar à displasia do epitélio esofágico normal em modelo animal (Rapozo *et al.* 2016).

1.2 Estadiamento e prognóstico do câncer de esôfago e da junção esofagogástrica

Conforme dados do GLOBOCAN, o CE foi a sétima principal causa de mortalidade por câncer no mundo em 2018, responsável por 508.585 mortes, 5,3% da mortalidade específica por câncer. Quando comparamos a outros tipos de neoplasias mais incidentes e com maior atenção da mídia e dos investimentos em pesquisa, como mama, pulmão e próstata, observamos que estas não possuem taxas de mortalidades tão alarmantes quanto o CE. Enquanto a razão entre mortalidade e incidência anual para câncer de mama, próstata e pulmão são 0,28, 0,25 e 0,46, respectivamente, no CE é 0,87, isto é, 87 mortes para cada 100 casos, refletindo a significativa letalidade da neoplasia maligna de esôfago (figura 1.7).

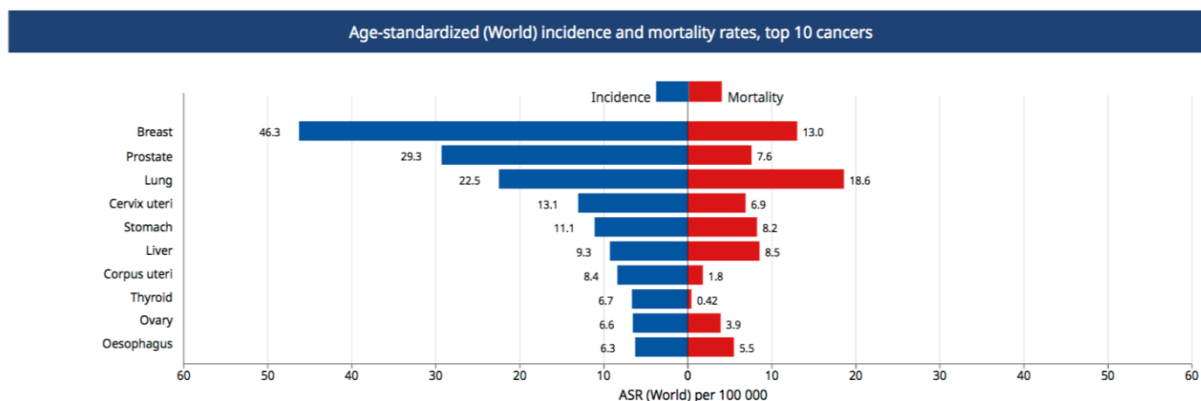


Figura 1.7 Gráfico representativo das taxas dos tipos de câncer mais incidentes no mundo (barra em azul) e suas respectivas taxas de mortalidade (barra em vermelho). Valores ajustados por idade, por 100.000 habitantes. (Retirado de GLOBOCAN 2018)

A política de rastreamento populacional para CE é mais restrita a certas áreas de risco, como no cinturão asiático (Enzinger *et al.* 2003). Entretanto, pacientes portadores de esôfago de Barrett são candidatos a exames endoscópicos regulares para vigilância, tendo em vista que as incidências de displasia de baixo grau, displasia de alto grau, e câncer são aproximadamente 4%, 1% e 0,5% ao ano, respectivamente (Enzinger *et al.* 2003). Em demais regiões, devido à falta programas de rastreamento, os pacientes tendem a buscar assistência médica e realizar exames complementares a partir da presença de sintomas clínicos.

A maioria dos pacientes com CE (74%) apresentam disfagia, 17% relata odinofagia e 21% possuem sintomas de refluxo gastroesofágico no momento do diagnóstico (Enzinger *et al.* 2003). A perda ponderal é comum e ocorre em aproximadamente 57% dos pacientes, sendo um fator de mau prognóstico independente, caso haja mais de 10% de perda do índice de massa corpórea (IMC) (Fein *et al.* 1985).

A esofagografia baritada e a endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia são os exames usualmente utilizados para o diagnóstico do CE (Enzinger *et al.* 2003). Tomografia computadorizada de abdome, tórax e pelve com contraste venoso são obtidas para avaliação de doença metastática. Dentre os pacientes com câncer de esôfago localizado, a ultrassonografia (USG) endoscópica pode ser utilizada para prever a profundidade da invasão tumoral e acometimento de linfonodos regionais em 70 a 90% dos casos (Van Dam *et al.* 1997), contribuindo para o estadiamento mais fidedigno da doença.

O CE e da JEG, devido à sua rápida disseminação e ausência de sintomas iniciais, são habitualmente diagnosticados em estágio avançado e possuem um prognóstico desfavorável para a maioria dos pacientes, resultando em elevada mortalidade conforme previamente citado. O CE invade rapidamente devido às alterações moleculares e histológicas do órgão. As características da anatomia esofagiana também contribuem para a precoce disseminação da neoplasia como a ausência de serosa na parede esofagiana, que funcionaria como uma barreira anatômica, permitindo desta forma, que o tumor primário invada estruturas adjacentes rapidamente. Outra característica anatômica é a extensa drenagem linfática do esôfago, composta por dois plexos linfáticos, um que se origina na mucosa e outro na camada muscular, havendo comunicação entre estes canais. Portanto, a drenagem linfática de qualquer porção do esôfago pode se espalhar em ambas as direções e acometer os linfonodos, mesmo em lesões superficiais (figura 1.8).

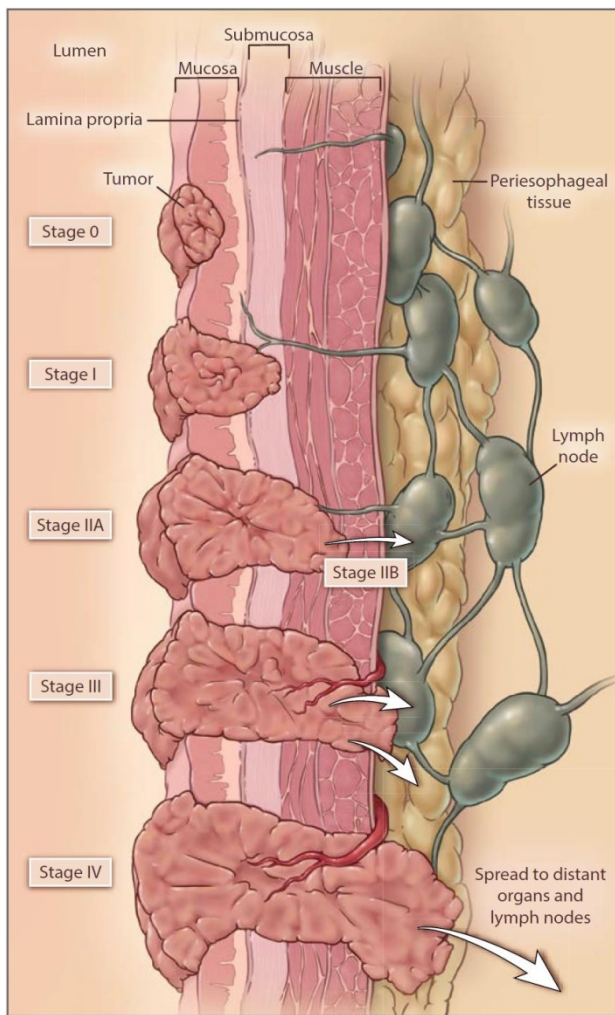


Figura 1.8 Representação do estadiamento do câncer de esôfago. Os tumores são classificados de acordo com a invasão da parede esofágica, ou seja, localizado na mucosa (Tis), invasão da lâmina própria ou submucosa (T1a e T1b respectivamente), invade a camada muscular (T2), invasão da adventícia (T3) e invade órgãos adjacentes (T4a e T4b). A presença de metástase para linfonodos regionais representa N+ e E≥IIB e a presença de metástase para órgãos e linfonodos à distância representa M1 e EIV. (Retirado de RUSTIGI, 2014).

Aproximadamente 20% das lesões submucosas (T1) e 38 a 60% das lesões que invadem a camada muscular (T2) estão associadas a acometimento linfonodal (Enzinger *et al.* 2003).

No momento do diagnóstico do câncer de esôfago, o estadiamento clínico apresentado é similar para pacientes portadores de AC e CEC. Neste momento, mais de 50% dos pacientes apresentam tumores irresssecáveis ou metástases evidenciadas através de exames complementares de imagem (Enzinger *et al.* 2003, Neuner *et al.* 2009). Entretanto, nos pacientes remanescentes, 20% se apresentam irresssecáveis no intraoperatório e apenas 36% são submetidos a cirurgia potencialmente curativa (Neuner *et al.* 2009).

Entre os pacientes que são submetidos à cirurgia, 13 a 20% possuem estágio I de doença, 14 a 27% estágio IIA, 7 a 16% estágio IIB e 40 a 54% estágio III. Além do estadiamento TNM (tabela 1.1), análises multivariadas sugerem que a perda de peso acima de 10% do IMC (conforme citado previamente), disfagia, tumores volumosos, idade avançada e micrometástases linfáticas são fatores preditores independentes de pior prognóstico (Fein *et al.* 1983, Hosch *et al.* 2001). O

prognóstico, em geral, independe do tipo histológico, embora pacientes com AC apresentem sobrevida global discretamente melhor quando comparados ao CEC, 47% versus 37% respectivamente (Howlader *et al.* 2017, Siewert *et al.* 2001).

A partir da sétima edição TNM da UICC/AJCC, criou-se estadiamentos distintos para CEC e AC de esôfago e o confundimento em relação a classificação do câncer da JEG, foi amenizado. Segundo a 7ª edição da classificação, os tumores cujo epicentro se localize tanto no esôfago distal com extensão a JEG, quanto nos cinco centímetros proximais do estômago com invasão da JEG, deverão ser classificados, para propósitos de estadiamento, como adenocarcinomas do esôfago.

Portanto, as neoplasias malignas de esôfago representam tumores diagnosticados tardiamente, em parte pela natureza extremamente agressiva, mas também, pela pobreza de sintomas na fase precoce da doença e pelo acesso inadequado da população aos exames de rastreamento. Atribuímos este último fato, às políticas de saúde deficitárias nos países em desenvolvimento, responsáveis por 80% dos casos incidentes no mundo deste tipo de câncer. No Brasil, particularmente, não há política de rastreamento populacional para tumores do trato gastrointestinal alto.

A despeito dos avanços recentes no tratamento das neoplasias malignas mais prevalentes, houve pouco ganho em sobrevida global para os pacientes portadores de CE ao longo das últimas décadas, ainda mantendo um prognóstico reservado para esse grupo de pacientes no momento do diagnóstico. Nos EUA, o percentual de pessoas que viveram mais de 5 anos aumentou de 5% para 18,8% em 4 décadas. (figura 1.9).

Quadro 1.1 Estadiamento do Câncer de Esôfago (TNM 7ª Ed)					
Tumor primário (T)					
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado				
T0	Sem evidencia de tumor				
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>				
T1	Tumor invade lamina própria (T1a) ou submucosa (T1b)				
T2	Tumor invade muscular própria				
T3	Tumor invade adventícia				
T4	Tumor invade pleura, pericárdio ou diafragma (T4a); traquéia, aorta ou corpo vertebral (T4b)				
Linfonodos regionais (N)					
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados				
N0	Linfonodos regionais sem metástase				
N1	1 a 2 linfonodos regionais com metástase				
N2	3 a 6 linfonodos regionais com metástase				
N3	7 ou mais linfonodos regionais com metástase				
Metástase a distância (M)					
Mx	Metástase a distância não pode ser avaliada				
M0	Ausência de metástases				
M1	Metástases à distância				
Grupamento por Estádios- Carcinoma de células escamosas					
Estádio	T	N	M	Grau	Localização
0	Tis	N0	M0	1	Qualquer
IA	T1	N0	M0	1	Qualquer
IB	T2	N0	M0	2-3	Qualquer
IIA	T3	N0	M0	1	Inferior
IIB	T1-2	N1	M0	1	Superior / médio
IIIA	T4a	N0	M0	2-3	Inferior
	T3	N1	M0	2-3	Superior / médio
	T1-2	N2	M0	qualquer G	Qualquer
IIIB	T3	N2	M0	qualquer G	Qualquer
IIIC	T4a	N1, N2	M0	qualquer G	Qualquer

Grupamento por Estádios- Carcinoma de células escamosas					
	T4b	qualquer N	M0	qualquer G	Qualquer
	qualquer T	N3	M0	qualquer G	Qualquer
IV	qualquer T	qualquer N	M1	qualquer G	Qualquer
Adenocarcinoma					
0	Tis	N0	M0	1	Não se aplica
IA	T1	N0	M0	1-2	
IB	T1	N0	M0	3	
	T2	N0	M0	1-2	
IIA	T2	N0	M0	3	
IIB	T3	N0	M0	qualquer G	
	T1-2	N1	M0	qualquer G	
IIIA	T1-2	N2	M0	qualquer G	
	T3	N1	M0	qualquer G	
	T4a	N0	M0	qualquer G	
IIIB	T3	N2	M0	qualquer G	
IIIC	T4a	N1-2	M0	qualquer G	
	T4b	qualquer N	M0	qualquer G	
	qualquer T	N3	M0	qualquer G	
IV	qualquer T	qualquer N	M1	qualquer G	
<p>Grau Histológico G1: Bem diferenciado G2: Moderadamente diferenciado G3: Pouco diferenciado G4: Indiferenciado</p> <p>Localização do tumor Superior: 20-25cm dos incisivos Médio: 25-30cm dos incisivos Inferior: 30-40cm dos incisivos</p>					

Fonte: União Internacional Contra o Câncer. TNM: classificação de tumores malignos. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. 7ª Edição. Rio de Janeiro, INCA 2012. xxv, 325p.

Five-year cancer survival rates in the USA

Average five-year survival rates from common cancer types in the United States, shown as the rate over the period 1970-77 [●] and over the period 2007-2013 [●]. This five-year interval indicates the percentage of people who live longer than five years following diagnosis.

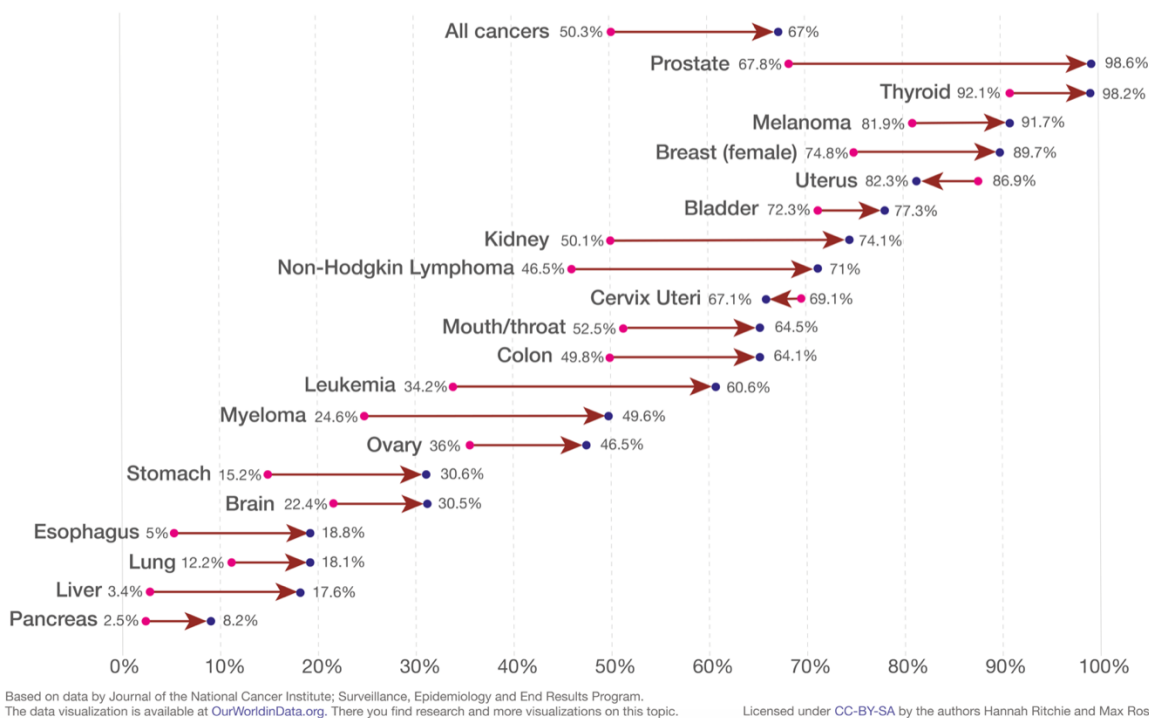


Figura 1.9 Taxas de sobrevivência por câncer em 5 anos nos EUA. Taxas médias de sobrevivência em 5 anos dos tipos de câncer mais comuns nos Estados Unidos evidenciados ao longo do período entre 1970-77 (ponto rosa) e no período entre 2007-2013 (ponto azul). Este intervalo em 5 anos indica o percentual de pessoas que vivem mais de cinco anos após o diagnóstico. Fonte: ourworldindata.org

1.3 Tratamento do câncer do esôfago e da junção esofagogástrica

Até meados da década de 30, havia poucas opções de tratamento para os pacientes com CE. Os indivíduos acometidos por esta neoplasia eram manejados preferencialmente com medidas paliativas devido às restrições das técnicas anestésicas e pelo receio das complicações respiratórias e cardíacas atribuídas à abertura do tórax (Herbella *et al.* 2015). A partir da década de 40, a ressecção cirúrgica tornou-se a opção de tratamento padrão ouro para pacientes portadores de câncer de esôfago que não possuem invasão tumoral para estruturas adjacentes e metástase para órgãos distantes. Entretanto, menos de 50% dos pacientes possuem condições clínicas adequadas e ausência de invasão às estruturas adjacentes, que confere os critérios de ressecabilidade do procedimento (Neuner *et al.* 2009).

A cirurgia, conhecida como esofagectomia, consiste na retirada quase total do

esôfago, associada à linfadenectomia mediastinal e abdominal, e confere índices globais de cura que variam de 15 a 24% (Enzinger *et al.* 2003).

A primeira esofagectomia bem-sucedida foi realizada na Alemanha, em março de 1913, por Franz Torek sob anestesia com éter e clorofórmio. Isto representou um marco, pois pela primeira vez, foi observada uma possibilidade de cura do câncer de esôfago localizado através da ressecção do órgão (Morita *et al.* 2018).

A esofagectomia é o procedimento invasivo mais complexo do trato gastrointestinal alto por envolver a cavidade torácica, a cavidade abdominal e a região cervical. O procedimento transtorácico é responsável por elevados índices de morbimortalidade, sendo as principais morbidades peri-operatórias de etiologia pulmonar e cardiovascular, com taxas variando entre 26 e 41%. A taxa de mortalidade operatória da esofagectomia transtorácica é em torno de 4 a 10% em grandes centros (Enzinger *et al.* 2003). Neste contexto, com o intuito de melhorar os resultados oncológicos e reduzir as taxas de complicações relacionadas ao procedimento, cirurgiões propuseram diferentes técnicas operatórias, entre elas a esofagectomia transhiatal, resultando em menor frequência de complicações pulmonares por evitar a toracotomia e pela natureza benigna de eventual fístula cervical (Hulscher *et al.* 2012, Walther *et al.* 2013). Esta abordagem enfrentou críticas iniciais em relação à inadequação da hemostasia e ao comprometimento da dissecação linfonodal, devido à exploração mediastinal às cegas. Entretanto, estudos populacionais e um amplo estudo prospectivo e randomizado, dissiparam as preocupações sobre a eficácia oncológica da técnica transhiatal (Chang *et al.* 2008, Boshier *et al.* 2011, Omloo *et al.* 2007).

As principais complicações cirúrgicas relacionadas à esofagectomia e que contribuem para o elevado índice de morbidade operatória são as lesões no nervo laríngeo recorrente em aproximadamente 2 a 24% dos pacientes (Wright *et al.* 2006), as fístulas de anastomose ocorrendo em 9% a 14% dos casos e evidenciados em diversas séries (Orringer *et al.* 2007, Walther *et al.* 2003, Cooke *et al.* 2009, Fok *et al.* 1991), e estenose da anastomose após esofagogastrostomia em até 30% dos casos (Fok *et al.* 1991).

Entretanto, a despeito dos avanços obtidos nas técnicas operatórias e anestésicas, nos aparelhos de monitorização intraoperatória e pós-operatórios e nos dispositivos de sutura mecânica, os pacientes portadores de câncer de esôfago localizado, que são submetidos ao tratamento cirúrgico exclusivo ainda apresentavam baixos índices de sobrevida. (Morita *et al.* 2018). Isto se deveu,

principalmente, à recidiva local e sistêmica, associada à persistência de elevada morbimortalidade peri-operatória. Este quadro impulsionou o desenvolvimento de pesquisas com o intuito de avaliar o impacto da combinação de diferentes modalidades terapêuticas na sobrevida dos pacientes acometidos por tumores de esôfago (Pennathur *et al.* 2013).

Nesse contexto foram realizados, no final da década de 70 e início da década de 80, estudos randomizados onde foi comparado o uso de apenas radioterapia neoadjuvante com quimioterapia neoadjuvante à esofagectomia. Entretanto, esses estudos não conseguiram demonstrar incremento na ressecabilidade tumoral, nem ganho de sobrevida para os pacientes quando apenas radioterapia ou quimioterapia foram combinadas à esofagectomia (Gignoux *et al.* 1988, Wang *et al.* 1989, Arnott *et al.* 1992, Kelsey *et al.* 1998, Enzinger *et al.* 2003).

O passo seguinte foi avaliar a combinação de quimioterapia à radioterapia no tratamento dos pacientes com câncer de esôfago que eram inelegíveis para cirurgia por condições clínicas adversas. A primeira evidência de que havia ganho de sobrevida com a associação da quimioterapia a radioterapia foi no início da década de 80. Diversos estudos pilotos utilizando cisplatina, fluorouracil e radioterapia sugeriram um aumento da mediana de sobrevida em 13 meses (Cooper *et al.* 1999).

Em 1985, *The Radiation Therapy Oncology Group* lançou o RTOG85-01, estudo prospectivo, randomizado, fase 3. O RTOG85-01 inicialmente incluiu apenas pacientes com CEC de esôfago torácico, porém AC foram incluídos no estudo a partir de outubro de 1986. Esse estudo foi criado no intuito de tentar uma estratégia terapêutica para pacientes que não possuíam condições clínicas de submeter-se à ressecção cirúrgica do tumor e comparou a radioterapia radical exclusiva (64Gy) com a quimiorradioterapia radical (5FU + cisplatina + 50Gy). Já os pacientes que apresentavam condições clínicas e possuíam tumores ressecáveis no momento do diagnóstico, continuavam sendo tratados com esofagectomia exclusiva. A randomização do estudo RTOG85-01 teve que ser interrompida no início de 1990, pois os resultados preliminares indicavam sobrevida significativamente maior, tanto para CEC, quanto para AC, no grupo tratado com a combinação de modalidades terapêuticas (Cooper *et al.* 1999, Neuner *et al.* 2009). Foi evidenciado que a quimiorradioterapia radical proporciona uma sobrevida global em 5 anos de 10 a 30%, com pobre controle locorregional e com taxas de persistência ou recidiva local de doença de mais de 50% (Herskovic *et al.* 1992, Neuner *et al.* 2009). Portanto, os pacientes tratados com o esquema radical (5FU + cisplatina + 50,4Gy), que não

eram candidatos à cirurgia no diagnóstico, e que apresentaram persistência ou recidiva de doença, mas passaram a ter melhores condições clínicas, eram submetidos à esofagectomia de resgate com intenção potencialmente curativa (Pinto *et al.* 2009). Isso representou uma mudança da intenção de tratamento inicial dos pacientes portadores de neoplasia maligna de esôfago.

Paralelamente, a partir da década de 90, com o advento da cirurgia minimamente invasiva, houve redução dos índices de complicações pulmonares, porém sem alteração das demais morbidades operatórias e sem prejuízo dos resultados oncológicos (Smithers *et al.* 2017, Kubo *et al.* 2014). A esofagectomia videolaparoscópica tornou-se a via cirúrgica de acesso padrão e uma das maiores séries de casos publicadas foi da Universidade de Pittsburgh que demonstrou taxa de mortalidade de 1,4%, refletindo excelentes resultados (Lukerich *et al.* 2012). Mais recentemente, a esofagectomia minimamente invasiva assistida por robótica está competindo com a laparoscopia e a toracoscopia para se tornar a via de acesso padrão-ouro. A plataforma robótica tem a vantagem de otimizar a dissecação linfonodal e possibilitar melhor treinamento dos cirurgiões (Abbas e Krasna, 2017).

Neste período, também ocorreram avanços nas técnicas endoscópicas motivados pelo desafio de estabelecer o diagnóstico do CE em estágio precoce. A cromoscopia empregando a solução de lugol foi considerada método de eleição diagnóstico das lesões superficiais de CEC (Yokoyama *et al.* 1995). A nova técnica de ressecção endoluminal minimamente invasiva por via endoscópica, denominada dissecação endoscópica de submucosa, tornou-se a melhor alternativa de tratamento curativo para neoplasia esofagiana superficial cujo acometimento em profundidade esteja restrito ao epitélio e lâmina própria do órgão (Inoue *et al.* 2002).

Na transição do último século diversos estudos clínicos randomizados avaliaram a associação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia, e, em conjunto, sugerem que tanto a quimiorradioterapia neoadjuvante quanto a quimioterapia peri-operatória promovem um aumento da ressecabilidade e discreto ganho de sobrevida quando comparado à cirurgia isoladamente (Arnott *et al.* 1992, Walsh *et al.* 1996, Kelsen *et al.* 1998, Cunningham *et al.* 2006, Tepper *et al.* 2008).

Entretanto, a melhor abordagem terapêutica com intuito neoadjuvante para CE permaneceu controversa. Em 2002, o conselho de pesquisa médica do Grupo de estudo de câncer de esôfago publicou o estudo MAGIC (Medical Research Council Gastric Infusional Chemotherapy), que avalia o uso de quimioterapia peri-operatória isolada seguida de esofagectomia, obtendo resultados positivos. O estudo

demonstrou taxas de sobrevida global para 2 e 5 anos de 50% e 36% respectivamente (MRCOCWG 2002). Embora, apenas 25% dos pacientes possuíam carcinoma de esôfago e da JEG, análises multivariadas demonstraram que os benefícios eram válidos independente do sítio do tumor primário.

O próximo estudo randomizado relevante foi publicado em 2012 pelo grupo holandês do CROSS (*Chemoradiotherapy for Oesophageal Cancer Followed by Surgery Study*) e incluiu 368 pacientes com câncer de esôfago ressecáveis. A maioria das neoplasias de esôfago eram AC, enquanto 25% eram CEC. Os pacientes do braço da neoadjuvância foram tratados com carboplatina e paclitaxel por cinco semanas, concomitante a 41,4Gy divididos em 23 frações de radioterapia. O regime de quimiorradioterapia (QRT) utilizado foi bem tolerado, com baixa frequência de efeitos tóxicos de alto grau. A neoadjuvância não resultou em aumento da morbidade pós-operatória ou mortalidade precoce neste grupo. Quase 30% dos pacientes que receberam neoadjuvância obtiveram resposta patológica completa, sendo 49% destes pacientes portadores de CEC e 23% de AC. A mediana de sobrevida global foi de 49,4 meses nos pacientes do grupo da QRT neoadjuvante mais cirurgia e 24 meses nos pacientes do grupo de cirurgia exclusiva. Quando analisados conforme o subtipo histológico, a mediana de sobrevida global para os pacientes com CEC foi 81,6 meses no grupo da QRT neoadjuvante mais cirurgia e 21,1 meses no grupo da cirurgia exclusiva. Para os pacientes com AC, foi 43,2 meses no grupo QRT neoadjuvante mais cirurgia e 27,1 meses no grupo de cirurgia exclusiva (van Hagen *et al.* 2012).

Atualmente o protocolo do CROSS é o regime de quimiorradioterapia neoadjuvante mais utilizado para tratar os pacientes com câncer de esôfago e da junção esofagogástrica, independente do subtipo histológico, estágio $T \geq 3$ e/ou $N \geq 1$, nos países da Europa e da América do Norte. Os pacientes com carcinoma de esôfago e da JEG cujo estadiamento clínico seja $T \leq 2$, N_0 e M_0 permanecem sendo tratados com ressecção cirúrgica exclusiva. Já os pacientes com CEC de esôfago cervical são usualmente tratados com quimiorradioterapia radical e definitiva (Abbas e Krasna, 2017).

No INCA, após a publicação dos resultados do estudo CROSS (van Hagen *et al.* 2012), a maioria dos pacientes matriculados na instituição com CE e da JEG que possuam estadiamento clínico avançado, porém sem evidência de doença metastática, e que apresentem boas condições clínicas, são submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante conforme o protocolo CROSS seguido de

esofagectomia radical.

1.4 Justificativa

Embora o INCA acompanhe a evolução do tratamento do CE e da JEG, não há dados referentes ao impacto das diversas modalidades de tratamento instituídas na nossa população. A necessidade de um estudo que avalie e compare os desfechos de sobrevida em cada tipo de tratamento, considerando o perfil dos nossos pacientes e dos recursos da instituição, é fundamental para a definição de nossas condutas institucionais.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

Analisar a sobrevida global dos pacientes com câncer de esôfago e da junção esofagogástrica submetidos à esofagectomia com intenção curativa de acordo com as distintas modalidades terapêuticas instituídas.

2.2 Objetivos específicos

Descrever a população de estudo de acordo com as variáveis sociodemográficas, clinicopatológicas e cirúrgicas;

Comparar os grupos de tratamento de acordo com os dados sociodemográficos, clinicopatológicos e cirúrgicos.

3. Material e Métodos

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional do tipo coorte com coleta retrospectiva de dados.

3.2 Critérios de elegibilidade

3.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes com diagnóstico de carcinoma escamoso e adenocarcinoma de esôfago e da junção esofagogástrica (Siewert I e II) submetidos à esofagectomia com intenção curativa.

3.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo os pacientes que evidenciaram doença metastática à admissão e aqueles submetidos à esofagectomia com o intuito paliativo.

Também foram excluídos os pacientes submetidos a esquemas de quimiorradioterapia neoadjuvante distintos do preconizado pelo protocolo CROSS, assim como os pacientes submetidos à radioterapia radical exclusiva, sem quimioterapia concomitante, devido a ausência de condições clínicas e/ou sociais adequadas.

3.3 Identificação dos casos

Os pacientes foram selecionados a partir do banco de dados do RHC INCA e do banco DIPAT INCA.

3.4 População do estudo

Pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas de esôfago (CID-10: C15) e adenocarcinoma da junção esofagogástrica

(CID-10: C16) submetidos ao tratamento com intenção curativa no Instituto Nacional de Câncer (INCA) entre os anos de 1990 e 2016, totalizando 189 casos.

3.5 Seguimento

Os dados dos pacientes foram coletados por pelo menos dois anos a partir da data de inclusão no estudo. Os casos vivos com data do último seguimento anterior ao final do período de observação e aqueles que não sofreram o evento até a data final do estudo, 31 de dezembro de 2018, tiveram o tempo de seguimento censurado.

3.6 Fluxograma do estudo

O fluxograma com a representação gráfica da população elegível para o estudo está ilustrado de forma encadeada e se encontram representados na figura abaixo.

2.422 pacientes identificados com CID-10 C15 e C16.0 entre 1990 e 2016

2.217 pacientes foram considerados inelegíveis para esofagectomia curativa devido ao estadiamento avançado ou ausência de condições clínicas

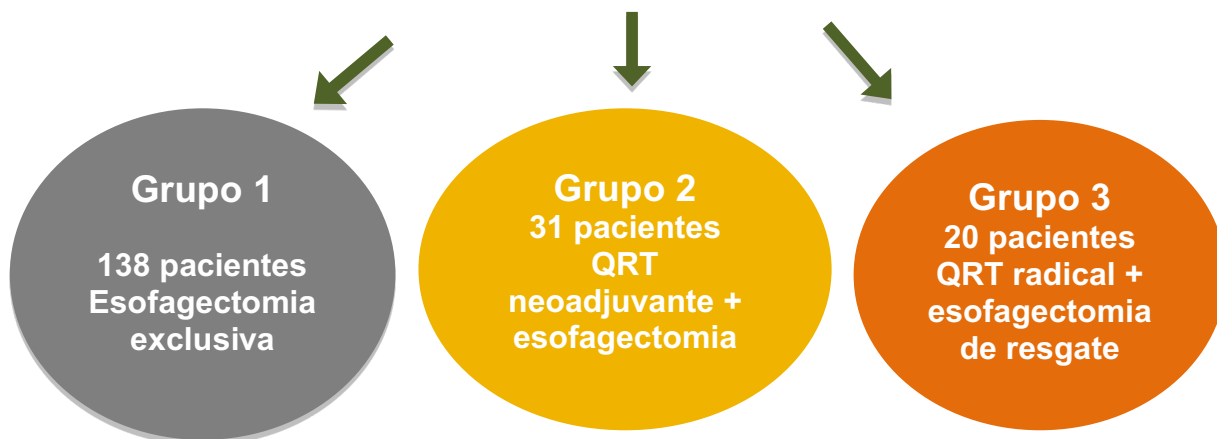


205 pacientes submetidos à Esofagectomia

16 pacientes foram excluídos por realizarem neoadjuvância distinta do esquema CROSS



189 pacientes elegíveis



3.7 Variáveis do estudo

3.7.1 Definição dos desfechos (variável dependente)

Sobrevida global (SG): para o cálculo do intervalo de tempo de SG, foi considerada a data do diagnóstico de câncer e do óbito por qualquer causa. Neste caso, o evento de interesse foi o óbito, definido como aquele relacionado ou não à evolução do câncer, com data registrada no prontuário físico ou na certidão de óbito. Em caso de perda de seguimento, o indivíduo será censurado na data da última informação obtida em prontuário. O indivíduo que não apresentou o evento de interesse até o ponto máximo do período de observação foi censurado nesta data.

3.7.2 Principal variável independente

A principal variável explicativa foi a intenção inicial de tratamento. Neste caso, os pacientes foram divididos em 3 (três) grupos de modalidade terapêutica:

- ✓ Grupo 1: pacientes submetidos a esofagectomia exclusiva.
- ✓ Grupo 2: pacientes que realizaram quimiorradioterapia neoadjuvante com carboplatina e paclitaxel em conformidade com o protocolo CROSS (van Hagen *et al.* 2012) seguido de esofagectomia.
- ✓ Grupo 3: pacientes tratados com quimioterapia mais radioterapia em doses radicais e que apresentaram persistência ou recidiva clínica e/ou patológica de doença, sendo submetidos à esofagectomia de resgate.

3.7.3 Outras variáveis independentes

Os dados sociodemográficos, clinicopatológicos e cirúrgicos foram coletados em prontuários físico e eletrônico da instituição, sendo preenchido um formulário de dados específico do estudo (ANEXO 2). As informações foram, posteriormente, transcritas para uma planilha eletrônica.

Os dados extraídos dos prontuários foram: datas do diagnóstico e do início do tratamento proposto, performance status, peso, altura, comorbidades, tabagismo, etilismo, localização e extensão da lesão, laudo histopatológico da biópsia,

espirometria e albumina pré-operatórias, estadiamento clínico (AJCC 7^oed.), intenção inicial de tratamento, toxicidade à quimiorradioterapia, resposta clínica após a quimiorradioterapia, ASA, técnica cirúrgica, tempo operatório, radicalidade, hemotransfusão peroperatória, tempo de internação hospitalar, complicações pós-operatórias, estadiamento patológico (AJCC 7^oed.), presença de infiltração neural e angiolinfática, número de linfonodos extraídos e de linfonodos acometidos, avaliação das margens cirúrgicas, presença e data de recidiva da doença, data e causa do óbito.

Quadro 3.1 - Dados sociodemográficos coletados da população em estudo

VARIÁVEL	CATEGORIZAÇÃO
Sexo	Masculino Feminino
Idade	<60 anos ≥60 anos
Cor da pele	Branco Não-branco
Etilismo	Sim Não
Tabagismo	Sim Não
PS	0 1 2
Comorbidades	Sim Não
Refluxo gastroesofágico	Sim Não
Esôfago de Barrett	Sim Não
História de câncer de esôfago ou cárdia familiar	Sim Não
Tempo entre diagnóstico e início do tratamento	Variável contínua (meses)

Quadro 3.2 - Dados clinicopatológicos coletados da população em estudo

VARIÁVEL	CATEGORIZAÇÃO
Localização do tumor	Terço superior do esôfago Terço médio do esôfago Terço inferior do esôfago JEG
Tipo Histológico	CEC Adenocarcinoma
Grau histológico	1 2 3
Lesão sincrônica	Sim Não
Utilização de SNG ou GTT	Sim Não
Segundo tumor primário	Sim Não
Tamanho de tumor	Variável contínua (cm)
Distância entre dos incisivos e o tumor	Variável contínua (cm)
Estadiamento clínico	Inicial (I e II) Avançado (III e IV)
Intenção inicial de tratamento	Cirurgia exclusivo Quimiorradioterapia Neoadjuvante mais cirurgia Quimiorradioterapia Radical mais cirurgia
Resposta clinicopatológica pós-quimiorradioterapia	Resposta parcial Resposta completa Doença estável Progressão de doença
Tempo entre o término da quimiorradioterapia e a cirurgia	Variável contínua (meses)
ASA	1 2 3

Quadro 3.3 - Dados cirurgicopatológicos coletados da população em estudo

VARIÁVEL	CATEGORIZAÇÃO
Via de acesso cirúrgico	Aberta Minimamente invasiva
Tipo de cirurgia	Transhiatal Transtorácica
Técnica cirúrgica	McKeown Ivor-Lewis
Tipo de reconstrução	Estômago Cólon
Tipo de anastomose	Manual Mecânica
Radicalidade Cirúrgica	Radical (R0) Paliativa (R1 ou R2)
Número de campos de linfadenectomia	1 2 3
Tempo cirúrgico	Variável contínua (min)
Cirurgia de resgate	Sim Não
Transfusão peroperatória	Sim Não
Complicação pós-operatória	Sim Não
Tipo de complicação pós-operatória	Cirúrgica Clínica
Tempo de internação no CTI	Variável contínua (dias)
Óbito em 30 dias	Sim Não
Reoperação	Sim Não
Tempo de internação hospitalar	Variável contínua (dias)
Reinternação	Sim Não
Localização do tumor na peça cirúrgica	Terço superior e médio Terço inferior e JEG
Distância do tumor a JEG	Variável contínua (cm)
Tamanho do tumor	Variável contínua (cm)

VARIÁVEL	CATEGORIZAÇÃO
Resposta tumoral à quimiorradioterapia	Completa Incompleta
Infiltração angiolinfática	Sim Não
Infiltração neural	Sim Não
Margens Livres	Sim Não
Margem cirúrgica proximal	Variável contínua (cm)
Margem cirúrgica distal	Variável contínua (cm)
Número de linfonodos acometidos	Variável contínua
Razão de linfonodos acometidos	Variável contínua
Radioterapia adjuvante	Sim Não
Quimioterapia adjuvante	Sim Não
Estenose da anastomose	Sim Não
Recidiva de doença	Sim Não
Tempo entre o término do tratamento e a recidiva	Variável contínua (meses)
Apresentação de segundo tumor primário	Sim Não
Status	Óbito Vivo
Estado do paciente ao término do seguimento	Com evidência de doença Sem evidência de doença

3.8 Análise estatística

Para as análises foi utilizado o pacote estatístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) v.18.

A análise descritiva da população do estudo foi realizada com medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas e frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas. Com o intuito de comparar as variáveis categóricas do estudo por grupos de tratamento foram utilizados os testes qui-quadrado ou fisher. Para as variáveis contínuas com distribuição normal, a comparação entre os grupos de tratamento foi feita pela análise de variância, *One-way ANOVA*. Já para aquelas variáveis com distribuição não-paramétrica foi utilizado o teste Kruskal Wallis para k amostras independentes.

Para uma análise exploratória da sobrevida foram utilizados o método de Kaplan-Meyer e o teste de *Long-rank* tendo como desfechos a sobrevida global.

Todas as análises foram realizadas considerando $p < 0,05$.

3.9 Aspectos éticos

Este projeto foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CEP/ INCA), sendo aprovado sob o número 01521218.0.0000.5274 (ANEXO 1).

4. Resultados

Foram identificados 189 pacientes submetidos à esofagectomia com intenção curativa entre 1990 e 2016. Entre os pacientes estudados, o câncer de esôfago foi observado com maior frequência no sexo masculino (77,8%) e nos pacientes de cor branca (72,5%). A idade média na apresentação da doença foi $57,9 \pm 10,4$ anos. A maioria das cirurgias (27%) foi realizada nos períodos de 2000 a 2004 e de 2010 a 2016.

No momento da matrícula, 66,1% dos pacientes apresentavam *performance status* (PS) 1 e apenas 15,3% pacientes tinham PS0. Cerca de 44% dos pacientes apresentaram comorbidades clínicas, sendo a mais frequente correspondente às doenças cardiovasculares (70,2%), seguida pelas doenças pleuropulmonares (22,6%). Cerca de quatro por cento dos pacientes relataram história de câncer de esôfago na família (Tabela 4.1.).

Quanto aos hábitos de vida, em torno de 50% dos pacientes se declararam etilistas, e a grande maioria, 78,8% eram tabagistas. Pouco mais de 12% dos pacientes relataram sintomas de refluxo gastroesofágico, enquanto 18% apresentaram Esôfago de Barrett à endoscopia digestiva alta (Tabela 4.1).

Tabela 4.1 Distribuição das frequências absoluta e relativa das características sociodemográficas dos pacientes do estudo.

CARACTERÍSTICAS	N	%
Sexo		
Masculino	147	77,8
Feminino	42	22,2
Cor da pele		
Branca	137	72,5
Não-branca	52	27,5
Idade		
Média (DP)	57,9 ($\pm 10,4$)	
Ano do diagnóstico		
1990-1994	20	10,6
1995-1999	28	14,8
2000-2004	51	27,0
2005-2009	39	20,6
2010-2016	51	27,0
Etilismo		
Sim	95	50,3
Não	94	49,7
Tabagismo		
Sim	149	78,8
Não	40	21,2
PS		
0	29	15,3
1	125	66,1
2	3	1,6
Sem informação	32	16,9
Comorbidades		
Sim	84	44,4
Não	105	55,6
Tipos de comorbidades		
Cardiovascular	59	70,2
Pulmonar	19	22,6
Outras	6	7,1
Refluxo gastroesofágico		
Sim	23	12,2
Não	96	50,8
Sem informação	70	37,0
Barrett		
Sim	34	18,0
Não	138	73,0
Sem informação	17	9,0

CARACTERÍSTICAS	N	%
História familiar de câncer de esôfago		
Sim	7	3,7
Não	126	66,7
Sem informação	56	29,6

A localização mais acometida pela neoplasia foi no esôfago inferior, 38,1% dos casos, seguida pelo esôfago médio 36,5% e JEG com 23,3%. Apenas 2,1% dos pacientes esofagectomizados tinham câncer localizado no terço superior do esôfago.

O subtipo histológico mais frequente foi o CEC, com 52,4% do total de pacientes, enquanto 47,6% eram portadores de AC de esôfago ou da JEG.

A maioria dos pacientes (77,8%) possuíam estadiamento clínico inicial (IA a IIA). A média do tamanho tumoral foi 5,04cm. A mediana de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de 3,25 meses para os três grupos, sendo de 4 meses para o grupo da esofagectomia exclusiva, 3,1 meses para a neoadjuvância e 3 meses para o grupo da QRT radical ($p= 0,039$).

Quando estratificados de acordo com a intenção de tratamento, observou-se que 138 pacientes (73%) foram submetidos à esofagectomia exclusiva, 31 pacientes (16,4%) à QRT neoadjuvante e 20 pacientes (10,6%) à QRT radical com necessidade de esofagectomia de resgate (Tabela 4.2).

Dentre os pacientes submetidos à quimiorradioterapia, quase oito por cento dos pacientes apresentaram intercorrências durante o período de tratamento. Um paciente apresentou mucosite grau 3, dois pacientes apresentaram queda do estado geral e um paciente apresentou trombose venosa profunda.

Na avaliação após a quimiorradioterapia neoadjuvante ou radical, aproximadamente 20% apresentaram resposta clínica completa, detectada através de exames de imagem e EDA com biópsia. Os demais pacientes (80,4%) apresentaram resposta parcial (Tabela 4.2). Dentre os pacientes submetidos à terapia radical apenas seis tiveram resposta completa e seguiram em acompanhamento até o momento da recidiva, quando foram submetidos à esofagectomia. Os 14 pacientes submetidos à quimiorradioterapia radical e que tiveram resposta parcial foram encaminhados à esofagectomia após a avaliação ao término do tratamento. Dos pacientes submetidos à neoadjuvância, apenas quatro tiveram resposta clínica completa após a quimiorradioterapia e 27 tiveram resposta parcial. Nenhum paciente apresentou progressão de doença em vigência da neoadjuvância.

Tabela 4.2 Distribuição das frequências absoluta e relativas das características clinicopatológicas dos pacientes do estudo.

CARACTERÍSTICAS	N	%
Localização tumoral		
Terço superior	4	2,1
Terço médio	69	36,5
Terço inferior	72	38,1
JEG	44	23,3
Distância dos incisivos		
Média (DP)	31,09 (±6)	
Tipo histológico		
Adenocarcinoma	90	47,6
Carcinoma escamoso (CEC)	99	52,4
Grau histológico tumoral		
1	9	4,8
2	142	75,1
3	38	20,1
Lesão sincrônica		
Sim	6	3,2
Não	183	96,8
Presença de SNG ou GTT		
Sim	47	24,9
Não	142	75,1
Segundo tumor primário		
Sim	11	5,8
Não	166	87,8
Sem informação	12	6,3
Estadiamento clínico (AJCC 7ed.)		
IA	24	12,7
IB	49	25,9
IIA	74	39,2
IIB	5	2,6
IIIA	19	10,1
IIIB	10	5,3
IIIC	4	2,1
Sem informação	4	2,1
Tamanho do tumor		
Média (DP)	5,04(±2,55)	
Tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento (meses)		
Mediana	3,25(0,2-145,7)	
Intenção inicial de tratamento		
Cirurgia exclusiva	138	73,0
QRT Radical + cirurgia de resgate	20	10,6
QRT Neoadjuvante + cirurgia	31	16,4

CARACTERÍSTICAS	N	%
Intercorrências clínicas durante quimiorradioterapia		
Sim	4	7,8
Não	47	92,2
Avaliação de resposta pós- quimiorradioterapia*		
Resposta completa	10	19,6
Resposta parcial	41	80,4
Avaliação de resposta terapêutica após o tratamento de primeira linha **		
Sem evidência de doença	147	77,8
Com evidência de doença	42	22,2
ASA		
I	22	11,6
II	131	69,3
III	21	11,1
Sem informação	15	7,9
<i>*Pacientes que receberam quimiorradioterapia antes da esofagectomia (grupo 2 e 3)</i>		
<i>**Após a quimiorradioterapia radical para grupo 3 e após a esofagectomia para grupo 1 e 2.</i>		

Após o término do tratamento inicial, quase 78% dos pacientes encontrava-se sem evidência de doença. Apenas 22,2% apresentaram persistência de doença, dentre os quais, 33% por resposta parcial à quimiorradioterapia radical e 67% por doença residual microscópica (R1) ou macroscópica à cirurgia (R2).

A ressecção cirúrgica foi completa, sem evidência de doença residual (R0) em 84,1% dos pacientes. Em aproximadamente 7% dos pacientes foi deixado doença macroscópica residual, portanto de caráter paliativo. Menos de 4% dos pacientes foram submetidos à linfadenectomia em três campos operatórios (cervical, mediastinal e abdominal), sendo o restante dos procedimentos (90,5%) realizados com linfadenectomia em dois campos (mediastinal e abdominal).

A esofagectomia transhiatal foi a técnica cirúrgica realizada na maioria dos casos (61,4%), sendo a abordagem transtorácica feita em 38,6% dos pacientes do estudo. A anastomose foi realizada na região cervical em 92,5% das esofagectomias. A anastomose foi intramediastinal em apenas 3,7% das esofagectomias e em sete procedimentos a reconstrução foi realizada em outro momento devido às complicações peroperatórias e receio de aumento da morbidade pós-operatória. A maioria das anastomoses realizadas foram manuais (86,2%), apenas 9% foram realizadas com grampeadores mecânicos e 2 delas com grampeamento nos cotos distais e anastomose latero-lateral manual (Tabela 4.3).

Cerca de 16% das cirurgias foram realizadas por videolaparoscopia e/ou videotoracoscopia, portanto, a maioria das esofagectomias, 83,6% foi realizada à céu aberto.

Em 88,9% dos casos, o estômago foi o órgão mais utilizado para a reconstrução do trato digestivo, sendo utilizada a transposição do cólon nos 11,1% remanescentes.

Foram observadas complicações peroperatórias em 18% dos casos, sendo necessário transfusão de sangue no intraoperatório em cerca de 14% destes pacientes.

A morbidade do procedimento foi 67,2%, sendo que 43,4% dos pacientes tiveram complicações iminentemente cirúrgicas e 23,8% tiveram complicações clínicas no pós-operatório. Das complicações cirúrgicas, a mais incidente foi a fístula da anastomose esofagiana, em 29,1% dos pacientes do estudo, seguida da isquemia do neoesôfago, 6,3% dos casos, seja realizado com o tubo gástrico ou com o cólon. Dentre as complicações clínicas, as mais observadas foram as pleuropulmonares (71,7%). Quase 23% dos pacientes foram reoperados e 8,5% evoluíram à óbito em 30 dias. Outros cinco pacientes foram à óbito mais tardiamente, na mesma internação. Dentre os 168 pacientes que tiveram alta hospitalar, 13,1% reinternaram. A taxa de mortalidade cirúrgica foi de pouco mais que 11%.

Dentre os pacientes submetidos à neoadjuvância pelo protocolo CROSS, 35,5% tiveram resposta patológica completa evidenciada na peça cirúrgica. Aqueles que foram submetidos à esofagectomia de resgate, 70% apresentavam persistência da doença e 30% recidiva clínica. Entretanto, destes, só houve a confirmação da recidiva da doença pelo LHP em quatro casos, sendo que dois pacientes mantinham resposta patológica completa. Portanto, na análise das peças cirúrgicas, 25,5% dos pacientes submetidos à quimiorradioterapia (grupo 2 e 3) não apresentavam mais neoplasia (Tabela 4.3).

O estadiamento patológico revelou seis pacientes com metástases. Apenas dois pacientes apresentavam neoplasia *in situ*. O estadiamento mais frequente foi o IIA, 22,1% dos casos. Mais da metade dos pacientes (53,6%) apresentavam estadiamento inicial (EC0, I e II) na peça cirúrgica. A localização tumoral mais frequente foi na JEG (34,4%) e no terço inferior do esôfago (31,7%), seguido pelo terço médio (29,1%) e terço superior (3,7%).

Tabela 4.3 Distribuição das frequências absoluta e relativa das características cirurgicopatológicas dos pacientes do estudo.

CARACTERÍSTICAS	N	%
Radicalidade cirúrgica		
R0	159	84,1
R1	17	9,0
R2	13	6,9
Número de campos de Linfadenectomia		
2	183	96,8
3	6	3,2
Técnica cirúrgica		
Transhiatal	116	61,4
Transtorácica	73	38,6
Local da anastomose		
Cervical	175	92,6
Intratorácica	7	3,7
Não realizada	7	3,7
Tipo da anastomose		
Manual	163	86,2
Mecânica	17	9,0
Mista	2	1,1
Não realizada	7	3,7
Via de acesso cirúrgico		
Minimamente invasiva	31	16,4
Aberta	158	83,6
Tipo de conduto para reconstrução do trato digestivo		
Estômago	168	88,9
Cólon	21	11,1
Cirurgia de resgate		
Sim	20	10,6
Não	169	89,4
Complicações peroperatórias		
Sim	34	18,0
Não	155	82,0
Hemotransfusão intraoperatória		
Sim	26	76,5
Não	8	23,5
Complicações pós-operatórias		
Clínica	45	23,8
Cirúrgica	82	43,4
Nenhuma	62	32,8

CARACTERÍSTICAS	N	%
Tipo de complicação pós-operatória		
Sangramento	2	1,1
Cardiovascular	3	1,6
Pulmonar	32	16,8
Fístula	55	28,9
Isquemia do tubo	12	6,3
Infecção de ferida operatória	6	3,2
Óbito em 30 dias		
Sim	16	8,5
Não	173	91,5
Reoperação		
Sim	43	22,8
Não	146	77,2
Reinternação		
Sim	22	13,1
Não	146	86,9
Tipo histológico na peça cirúrgica		
CEC	87	46,0
Adenocarcinoma	89	47,1
Resposta completa	13	6,9
Grau histológico na peça cirúrgica		
1	4	2,3
2	133	76,0
3	38	21,7
Resposta patológica completa à neoadjuvância		
Sim	11	35,5
Não	20	64,5
Estadiamento patológico		
0	2	1,4
IA	26	14,8
IB	21	11,9
IIA	39	22,1
IIB	6	3,4
IIIA	27	15,3
IIIB	16	9,1
IIIC	33	18,7
IV	6	3,4
Localização tumoral na peça cirúrgica		
Terço superior	7	3,7
Terço médio	55	29,1
Terço inferior	60	31,7
JEG	65	34,4

CARACTERÍSTICAS	N	%
Infiltração angiolinfática		
Sim	85	46,6
Não	88	45,0
Não se aplica ou sem informação	16	8,5
Infiltração neural		
Sim	75	39,7
Não	96	50,8
Não se aplica ou sem informação	18	9,5
Número de linfonodos acometidos		
Média (DP)	3,28 (±5,72)	
Margem cirúrgicas livres		
Sim	185	97,9
Não	4	2,1
Radioterapia adjuvante		
Sim	33	17,5
Não	156	82,5
Quimioterapia adjuvante		
Sim	15	7,9
Não	174	92,1
Estenose da anastomose		
Sim	36	19,0
Não	153	81,0
Dilatação da anastomose		
Sim	34	18,0
Não	155	82,0
Recidiva tumoral		
Sim	94	56,0
Não	74	44,0
Status de vida ao término do seguimento		
Óbito	113	59,3
Vivo	77	40,5
Estado do paciente ao final do seguimento		
Com evidência de doença	98	51,9
Sem evidência de doença	91	48,1
Segundo tumor primário		
Sim	8	4,2
Não	181	95,8

Anastomose não foi realizada em 8 pacientes por decisão no intraoperatório.

As infiltrações angiolinfática e neural, estavam presentes em 46,6% e 39,7% respectivamente. A média dos linfonodos acometidos foi 3,28. Dez pacientes apresentaram margens cirúrgicas acometidas, sendo que em seis deles foi realizado

a ampliação das margens no peroperatório. Desta forma, quatro pacientes tiveram as margens finais comprometidas, estando entre os 17 pacientes cuja cirurgia foi R1 (Tabela 4.3).

Como complementação do tratamento, 17,5% dos pacientes foram encaminhados à radioterapia adjuvante e 7,9% à quimioterapia adjuvante.

Do total de pacientes, quase 20% evoluíram com estenose da anastomose esofagiana, sendo 94,4% destes submetidos à dilatação endoscópica da mesma.

Quase 60% dos pacientes apresentaram recidiva tumoral durante o seguimento. Até o final do período de acompanhamento do estudo, em dezembro de 2018, foram identificados 59,3% de óbitos.

Dos 189 pacientes, 48,1% apresentavam-se sem evidência de doença no último seguimento, seja no momento do óbito ou em consulta registrada no prontuário. Oito pacientes apresentaram segundo tumor primário ao longo do acompanhamento, sendo metade deles diagnosticados com carcinoma escamoso de orofaringe, um com adenocarcinoma de pulmão, um com adenocarcinoma de próstata, um com adenocarcinoma de mama, e um com adenocarcinoma gástrico (Tabela 4.3).

4.1 Análise das características sociodemográficas e cirurgicopatológicas de acordo com o tipo histológico tumoral

Dentre os pacientes com CEC de esôfago, 60,6% eram etilistas, enquanto apenas 38,9% dos pacientes com AC consumiam álcool de forma abusiva. A maioria dos pacientes com CEC e AC de esôfago e JEG eram tabagistas, 82,8% e 74,4% respectivamente. Sintomas de refluxo gastroesofágico e esôfago de Barrett foram mais frequentes nos pacientes com AC, 32,8% e 38,3% respectivamente, e praticamente ausentes nos portadores de CEC de esôfago, 6,6% e 3,3% ($p < 0,001$). O AC estava localizado em 93,3% dos casos no terço inferior e na JEG, entretanto, em 67,7% dos pacientes com CEC, a neoplasia foi encontrada nos dois terços superiores ($p < 0,001$). (Tabela 4.4)

Tabela 4.4 Associação de variáveis clínicas e sociodemográficas com o tipo histológico

Variáveis		Tipo histológico		p valor
		CEC (%)	AC (%)	
Etilismo	Não	39 (39,4)	55 (61,1)	0,003
	Sim	60 (60,6)	35 (38,9)	
Tabagismo	Não	17 (17,2)	23 (25,6)	0,159
	Sim	83 (82,8)	67 (74,4)	
Refluxo	Não	57 (93,4)	39 (67,2)	< 0,001
	Sim	4 (6,6)	19 (32,8)	
Esôfago de Barrett	Não	88 (96,7)	50 (61,7)	< 0,001
	Sim	3 (3,3)	31 (38,3)	
Local do tumor (EDA)	Dois terços superiores	67 (67,7)	6 (6,7)	< 0,001
	Terço inferior e JEG	32 (32,3)	84 (93,3)	

A maioria dos pacientes, tanto com CEC quanto AC, 65,7% e 81,1% respectivamente, foram submetidos à cirurgia exclusiva. Entretanto, houve um percentual maior de pacientes com CEC, 34,3%, que foi submetido à QRT do que os pacientes portadores de AC, 18,9% ($p= 0,017$). Quando analisados a localização tumoral na peça cirúrgica ($p< 0,001$) e a presença de infiltração angiolinfática ($p= 0,005$) e neural ($p< 0,001$) em relação aos tipos histológicos, foram encontradas correlações com significância estatística (Tabela 4.5).

Tabela 4.5 Associação de variáveis cirurgicopatológicas com o tipo histológico

Variáveis		Tipo histológico		p valor
		CEC (%)	AC (%)	
Tratamento	Cirurgia exclusiva	65 (65,7)	73 (81,1)	0,017
	Radical e Neoadjuvante	34 (34,3)	17 (18,9)	
Local do tumor (peça)	Dois terços superiores	59 (60,8)	3 (3,3)	< 0,001
	Terço inferior e JEG	38 (39,2)	87 (96,7)	
Infiltração angiolinfática	Não	54 (61,4)	34 (40,0)	0,005
	Sim	34 (38,6)	51 (60,0)	
Infiltração neural	Não	61 (69,3)	35 (42,2)	< 0,001
	Sim	27 (30,7)	48 (57,8)	

4.2 Análise temporal das características sociodemográficas dos pacientes e dos tipos de tratamento realizados

O estudo retrospectivo com os pacientes submetidos à esofagectomia inicia em 1990, sendo observado que, nos 2 anos iniciais, aproximadamente 30% dos pacientes esofagectomizados foram submetidos à cirurgia de resgate, seja por resposta incompleta ao tratamento com dose radical de radioterapia ou por recidiva clínica tumoral durante o controle pós-QRT. Durante os 8 anos seguintes, o tratamento inicial de todos os pacientes submetidos à esofagectomia foi exclusivamente cirúrgico. (Figura 4.1). Entre os anos de 2001 a 2008, além das esofagectomias exclusivas indicadas com intenção curativa, houveram pacientes que realizaram resgate cirúrgico. (Figura 4.1).

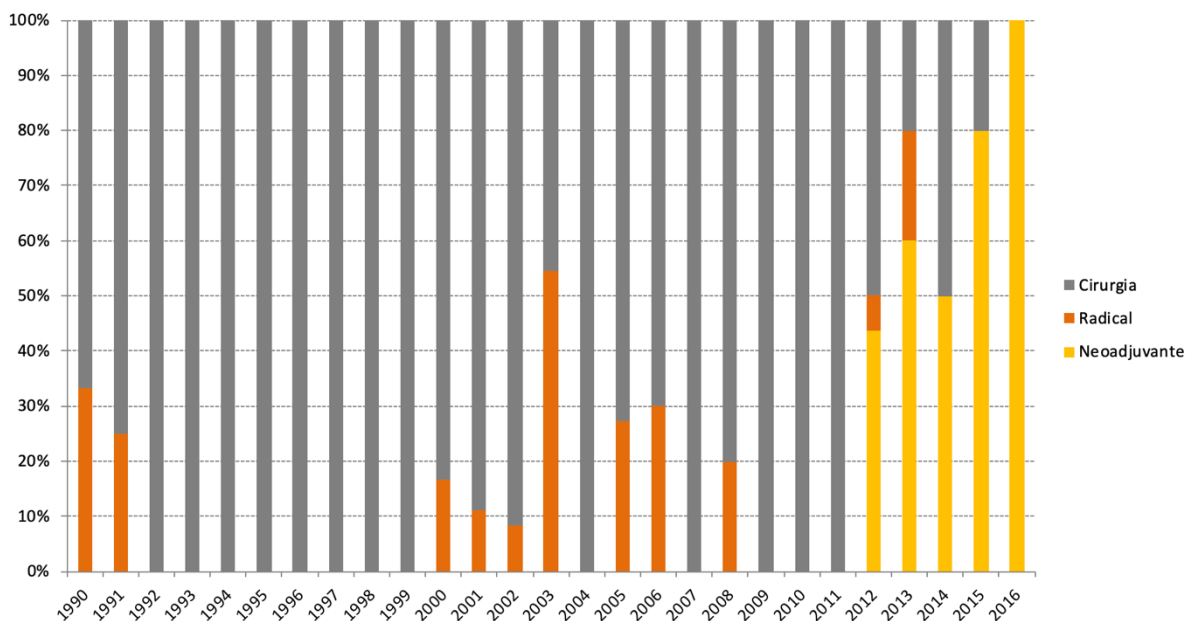


Figura 4.1 Distribuição do tipo de tratamento instituído ao longo de cada ano durante o período do estudo.

A partir de 2012, 69% dos pacientes submetidos à esofagectomia passaram a realizar tratamento neoadjuvante com quimiorradioterapia, sendo que apenas 27% dos pacientes tratados com intenção curativa foram indicados para esofagectomia exclusiva. Observamos que a indicação de neoadjuvância predominou nos últimos 3 anos do estudo (Figura 4.2).

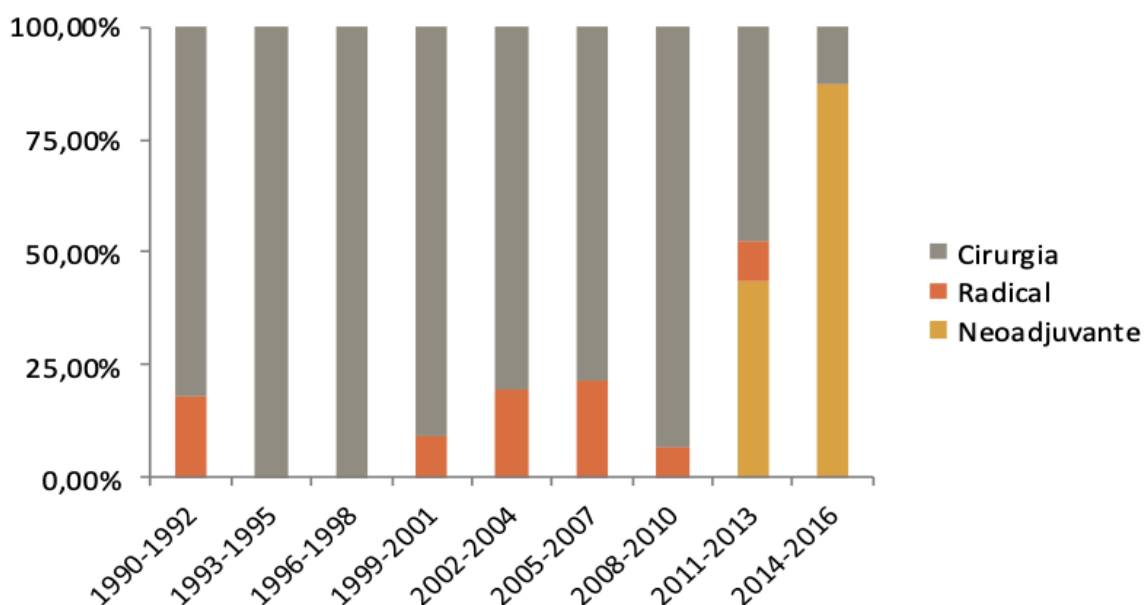


Figura 4.2 Distribuição do tipo de tratamento instituído por períodos de 3 anos.

Ao analisarmos o estadiamento clínico dos pacientes submetidos à esofagectomia no INCA ao longo dos anos, observa-se que ocorreu ampla variação. Contudo, até 2009 a grande maioria dos pacientes operados possuíam estadiamento inicial, menor ou igual a II, havendo anos isolados com presença maior de pacientes com estadiamento mais avançado, porém nunca ultrapassando em 40% dos pacientes operados no ano com ECIII. A partir de 2010, nota-se um aumento do percentual de pacientes operados ECII e ECIII em detrimento do ECI, sendo que em 2016 a maioria dos pacientes operados foram ECIII, portanto EC avançado (Figura 4.3). Quando analisamos o estadiamento clínico agrupado em inicial (EI e EII) e avançado (EIII) ao longo dos triênios do estudo, a presença de EC avançado em mais de 60% dos casos nos últimos dois períodos se destaca fortemente em relação aos demais períodos (Figura 4.4).

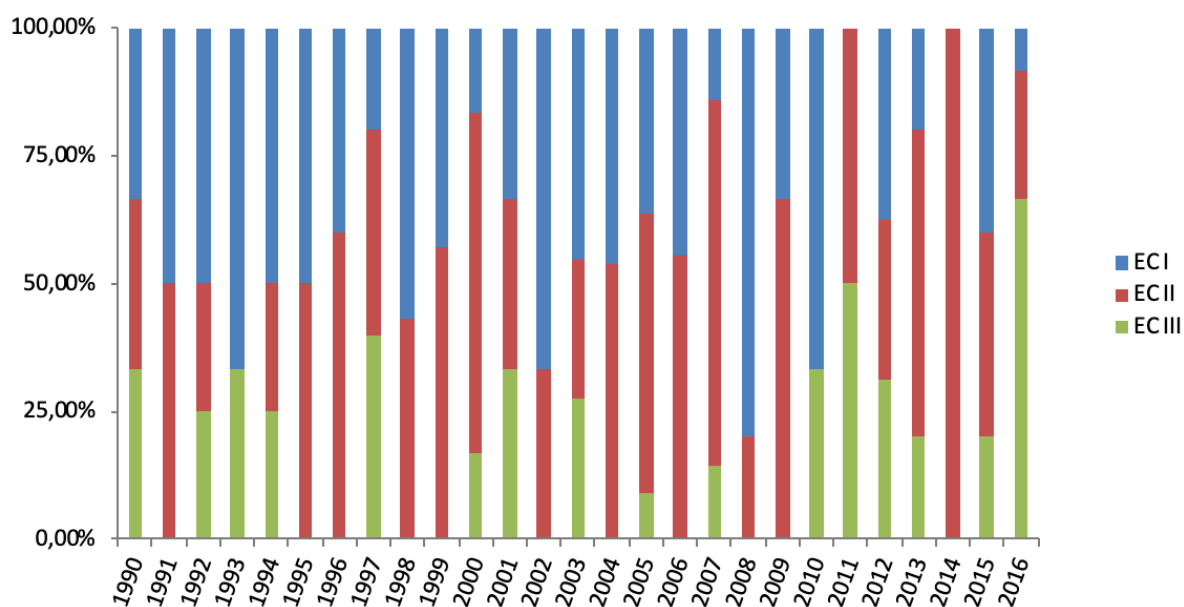


Figura 4.3 Distribuição do estadiamento clínico ao diagnóstico por ano do estudo.

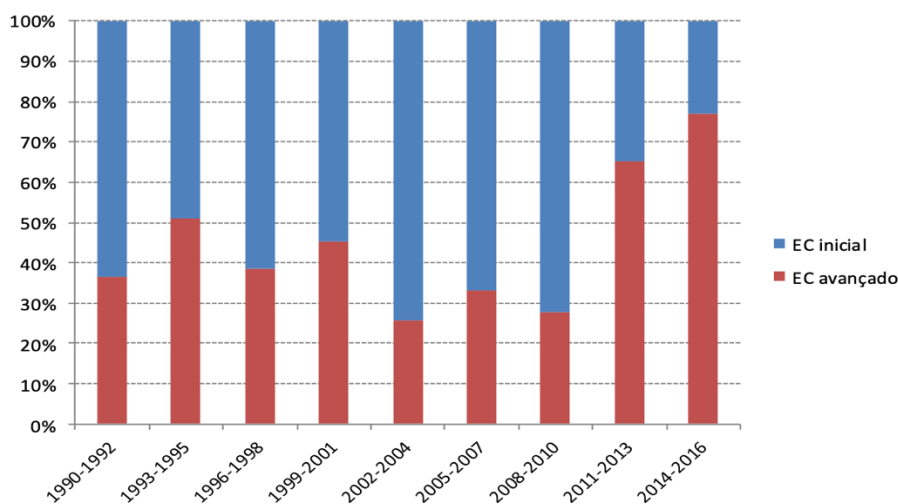


Figura 4.4 Distribuição do estadiamento clínico por triênios do estudo.

Foi observado, no primeiro período de 9 anos do estudo, que os pacientes submetidos apenas à cirurgia tinham estadiamento clínico inicial (figura 4.5), enquanto nos grupos submetidos à quimiorradioterapia o estadiamento clínico avançado estava presente em aproximadamente 50% dos casos (figura 4.6). Já nos outros dois períodos avaliados, não foram visualizadas diferenças significativas no estadiamento clínico entre os pacientes submetidos à QRT e os submetidos à cirurgia.

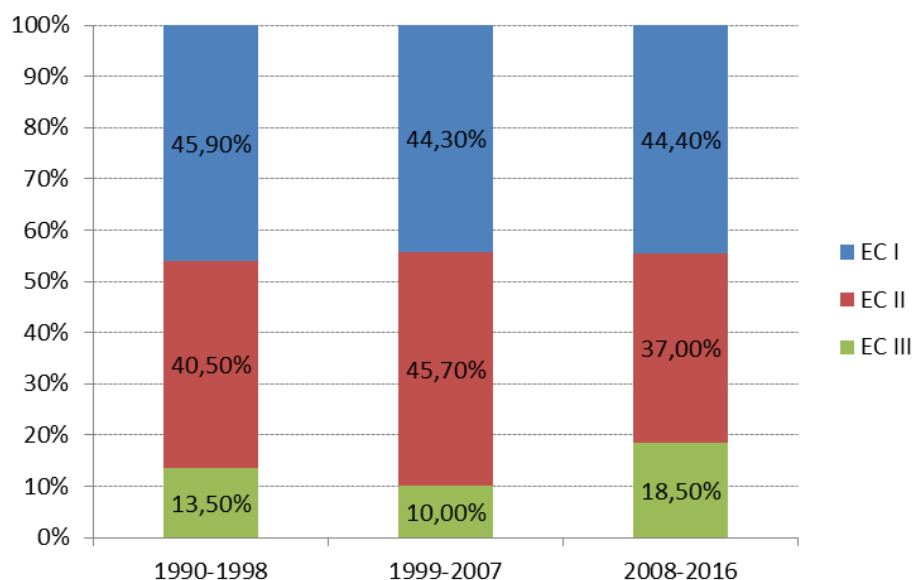


Figura 4.5 Distribuição do estadiamento clínico ao diagnóstico por períodos de 9 anos para portadores de CE submetidos à esofagectomia exclusiva com intenção curativa.

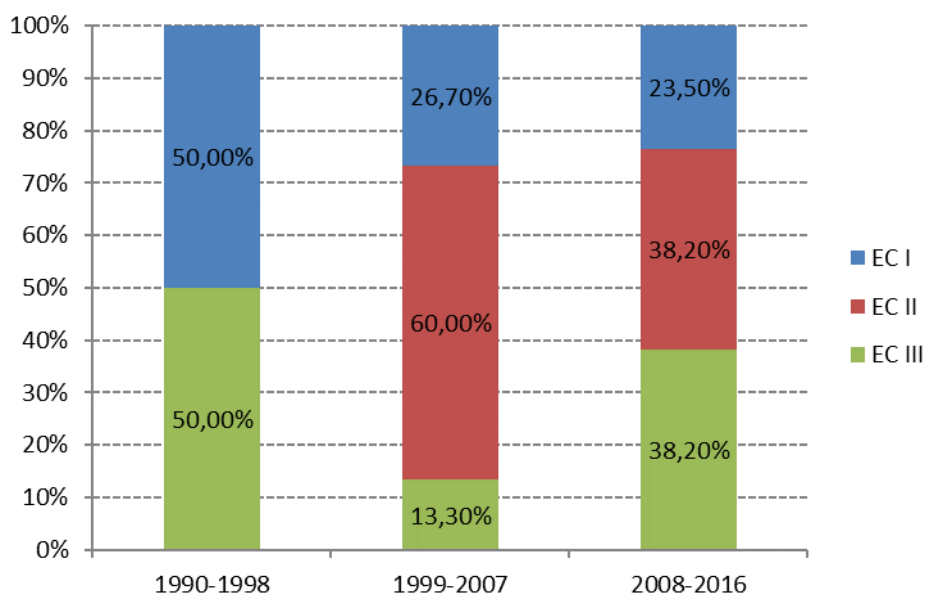


Figura 4.6 Distribuição do estadiamento clínico ao diagnóstico por períodos de 9 anos para indivíduos portadores de CE que se submeteram à QRT radical seguido de esofagectomia de resgate ou QRT neoadjuvante seguido de esofagectomia.

Ao analisarmos o tipo histológico dos pacientes submetidos à esofagectomia na instituição, independente do tipo de tratamento realizado, a cada período de 9 anos, observa-se que de 1990 a 1998, 63% dos pacientes operados eram por AC de esôfago. Porém nos 2 períodos seguintes há uma tendência de aumento progressivo das esofagectomias por CEC de esôfago (Figura 4.7).

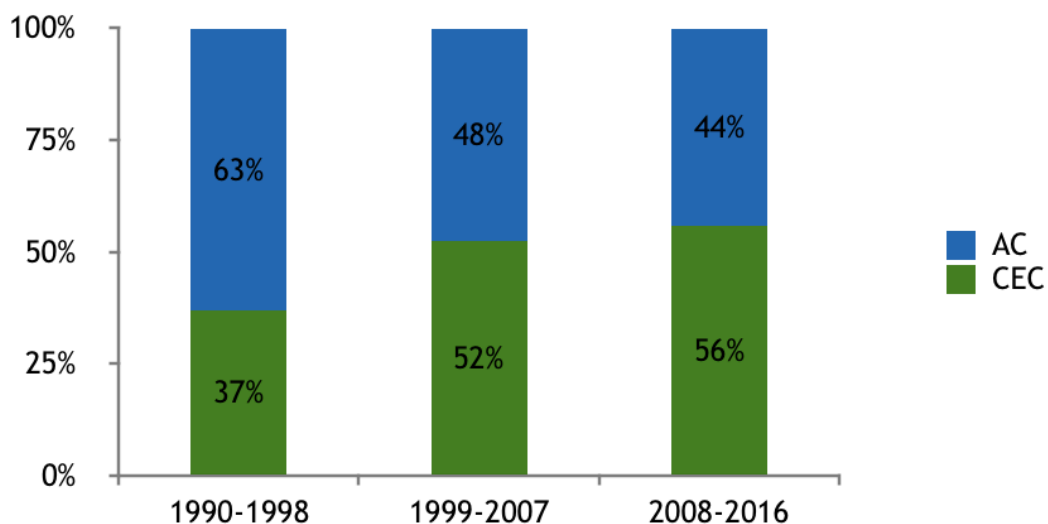


Figura 4.7 Distribuição do subtipo histológico por períodos de 9 anos dos pacientes do INCA submetidos à esofagectomia com intenção curativa.

A distribuição da localização tumoral no exame endoscópico e o subtipo histológico foram analisados por tipo de tratamento instituído a cada período de 9 anos. Conseguimos observar associação estatística entre os tipos de tratamentos, cirurgia exclusiva ou QRT, com a localização tumoral e período de diagnóstico, $p=0,013$ e $p=0,016$. Entretanto, só houve correlação com o tipo histológico nos pacientes submetidos à QRT por período de tratamento ($p=0,013$), não havendo associação entre os pacientes que fizeram cirurgia exclusiva com o subtipo histológico (Tabela 4.6).

Tabela 4.6 Distribuição das características tumorais de acordo com o tipo de tratamento e o período do diagnóstico

Características	Tipo de tratamento								p valor	
	Cirurgia exclusiva N (%)				Radical ou neoadjuvante N (%)					
	Período de diagnóstico		Período de diagnóstico		Período de diagnóstico		Período de diagnóstico			
	1990-1998	1999-2007	2008-2016	1990-1998	1999-2007	2008-2016	1990-1998	1999-2007	2008-2016	p valor
Localização tumoral										
2/3 superiores	9 (23,1)	23 (32,4)	16 (57,1)	1 (50,0)	12 (80,0)	12 (35,3)	1 (50,0)	12 (80,0)	12 (35,3)	0,016
1/3 inferior+JEG	30 (76,9)	48 (67,6)	12 (42,9)	1 (50,0)	3 (20,0)	22 (64,7)	1 (50,0)	3 (20,0)	22 (64,7)	
Tipo histológico										
CEC	14 (35,9)	33 (46,5)	18 (64,3)	2 (100,0)	14 (93,3)	18 (52,9)	2 (100,0)	14 (93,3)	18 (52,9)	0,013
AC	25 (64,1)	38 (53,5)	10 (35,7)	—	1 (6,7)	16 (47,1)	—	1 (6,7)	16 (47,1)	

4.3 Análise das características sociodemográficas, clínicas e cirurgicopatológicas de acordo com o tipo de tratamento instituído.

Ao analisarmos as frequências das diversas variáveis estudadas de acordo com o tipo de tratamento instituído (figuras 4.8 a 4.14) foi encontrada significância estatística apenas nas associações com o performance status ($p= 0,019$) (figura 4.9), o tipo histológico ($p= 0,017$) (figura 4.10), o estadiamento clínico ($p= 0,003$) (figura 4.10), a via de acesso cirúrgica ($p\leq 0,001$) (figura 4.11), a técnica operatória ($p\leq 0,001$) (figura 4.11), reintervenção cirúrgica ($p= 0,029$) (figura 4.12), a presença de infiltração angiolinfática ($p= 0,004$) (figura 4.13) e infiltração neural ($p= 0,022$) (figura 4.13).

Aproximadamente um quarto dos pacientes com PS0 foram submetidos à cirurgia exclusiva, enquanto nos grupos da QRT, apenas 5% dos pacientes tinham melhores condições clínicas (figura 4.9). Nos grupos em que foram realizados a quimiorradioterapia, 67% dos pacientes tinham o subtipo histológico escamoso, enquanto apenas 33% era adenocarcinoma. Dentre os pacientes submetidos à esofagectomia exclusiva, 53% eram portadores de AC de esôfago ou da JEG (figura 4.10). Dentre os pacientes submetidos à cirurgia, apenas 87% apresentavam estadiamento clínico inicial (EI e II), enquanto nos grupos da QRT haviam 69% dos casos com estadiamento avançado (EC III) (figura 4.10). Pouco mais da metade dos pacientes dos grupos da QRT realizaram o procedimento cirúrgico por via laparoscópica e/ou toracoscópica, enquanto no grupo da esofagectomia exclusiva foram apenas 4% dos pacientes (figura 4.11). A maioria dos casos de cirurgia isolada realizou a abordagem transhiatal, totalizando 78% dos procedimentos, no entanto, nos grupos 2 e 3, 82% das esofagectomias foram transtorácicas (figura 4.11). Quase 30% dos pacientes do grupo 1 foram reoperados, tendo sido a taxa de reoperação menor nos grupos da QRT, 12% (figura 4.12). A presença de infiltração angiolinfática foi maior no grupo da cirurgia exclusiva, 55% dos casos, enquanto nos grupos que realizaram QRT houveram apenas 30% (figura 4.13). O mesmo perfil também foi observado em relação à presença de infiltração neural, sendo maior no grupo 1, 49% dos casos, que no grupo 2 e 3, apenas 29% (figura 4.13).

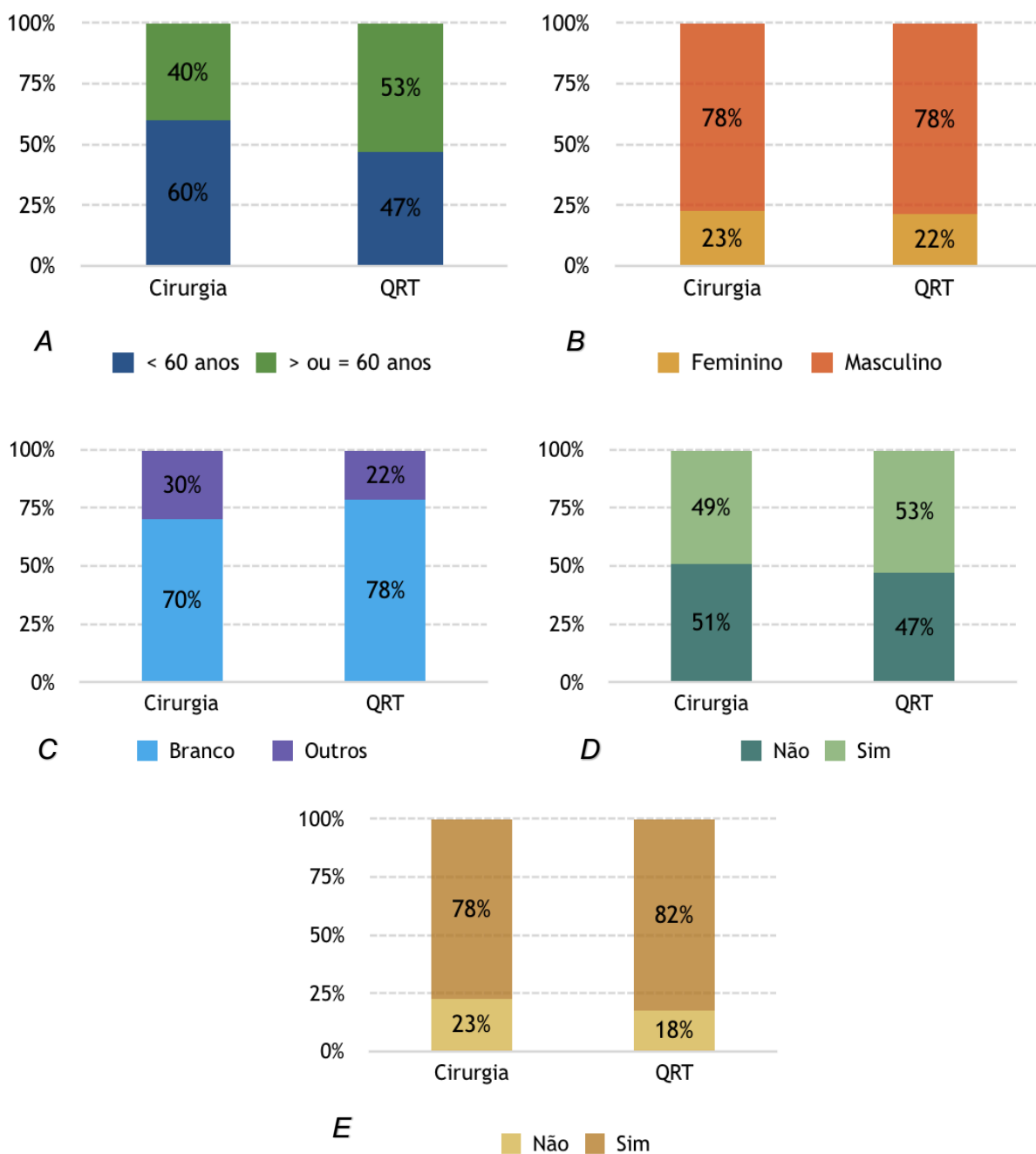


Figura 4.8 Distribuição de características sociodemográficas por tipo de tratamento realizado (A- Idade; B- Gênero; C- Cor da pele; D- Abuso de álcool; E- Consumo de tabaco).

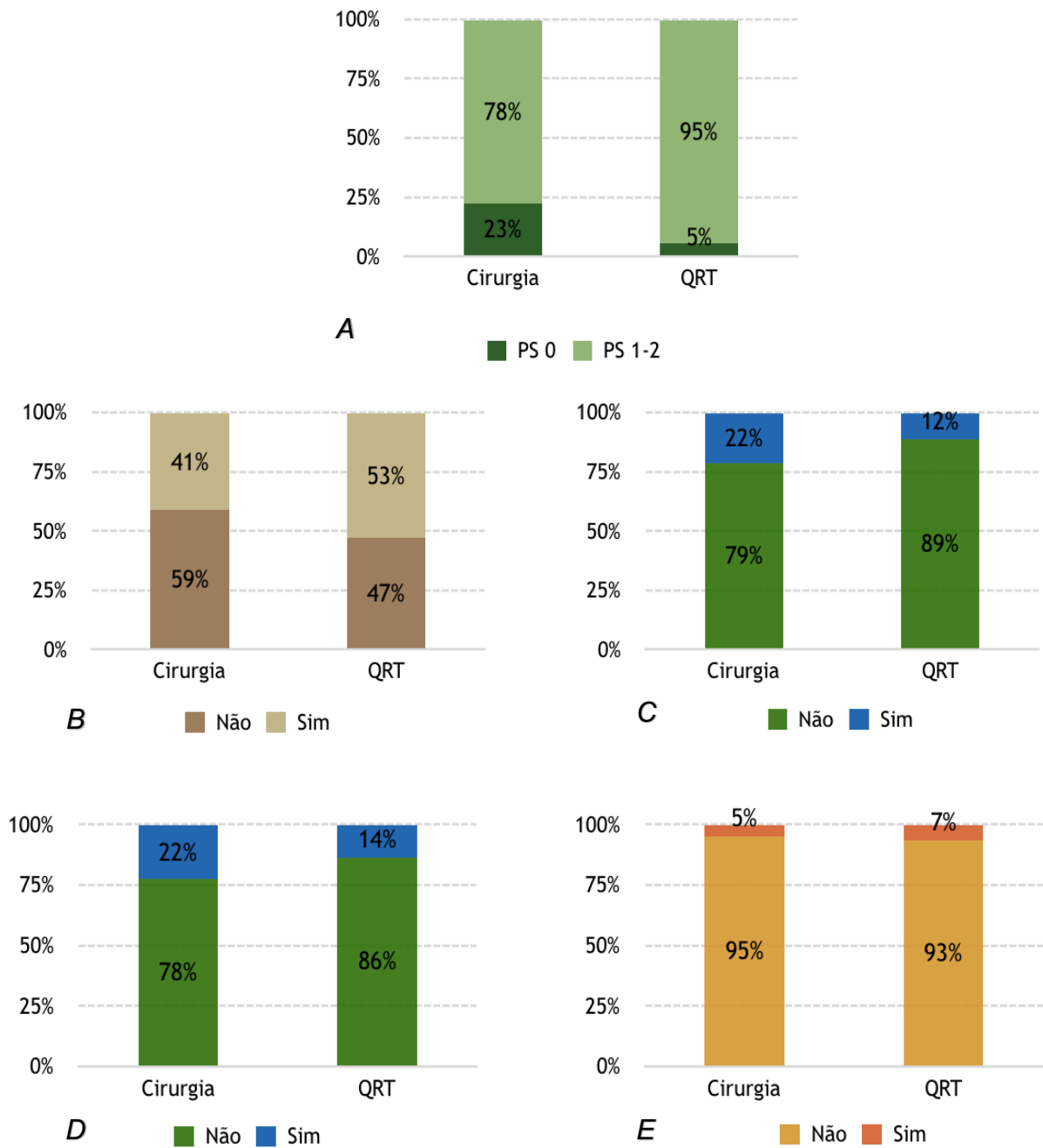


Figura 4.9 Distribuição de características clínicas por tipo de tratamento realizado (A- Performance Status; B- Comorbidades; C- Refluxo; D- Esôfago de Barrett; E- História familiar).

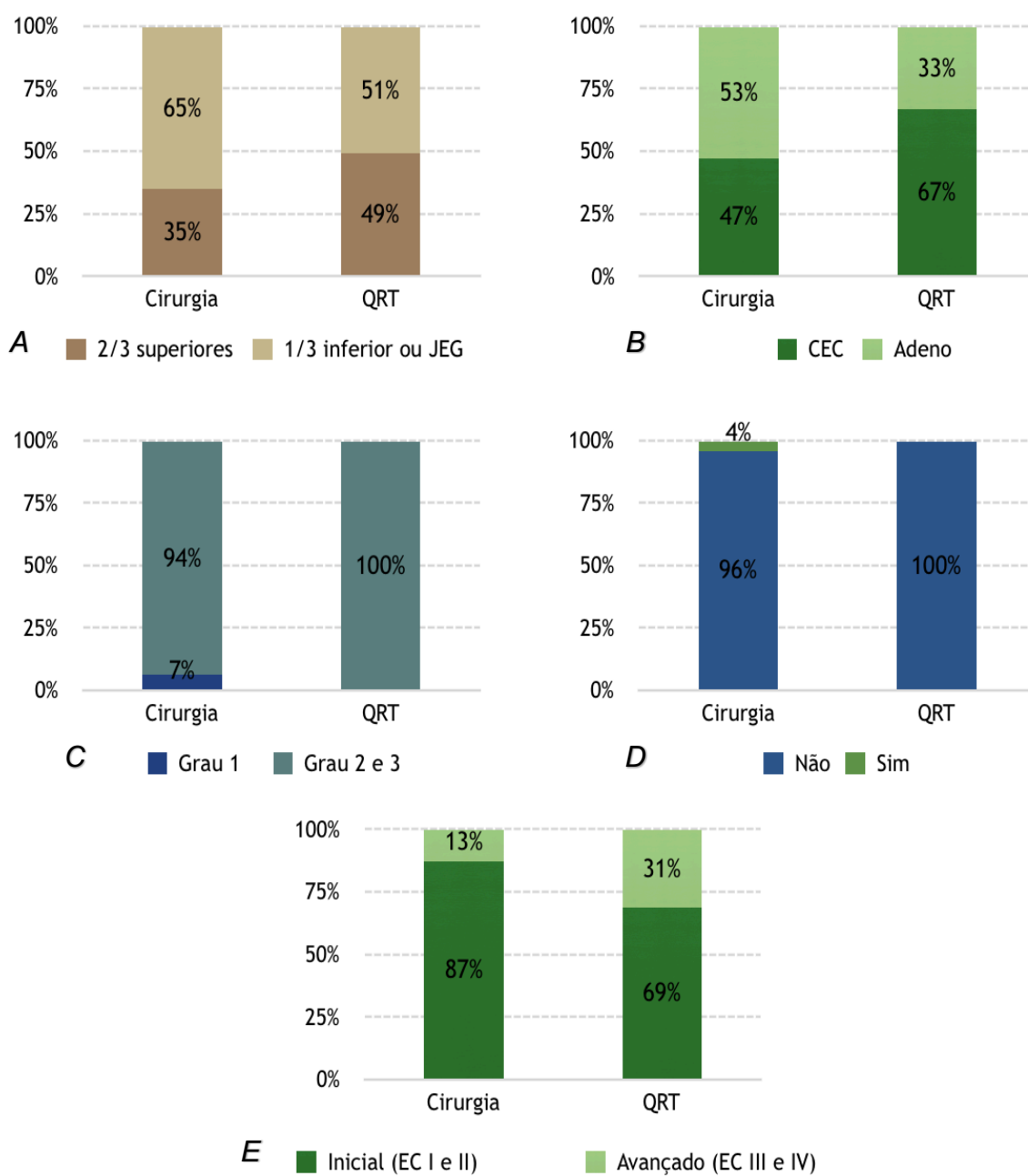


Figura 4.10 Distribuição de características clinicopatológicas por tipo de tratamento realizado (A- Localização do tumor; B- LHP; C- Grau de diferenciação histológica; D- Presença de lesão sincrônica; E- Estadiamento clínico).

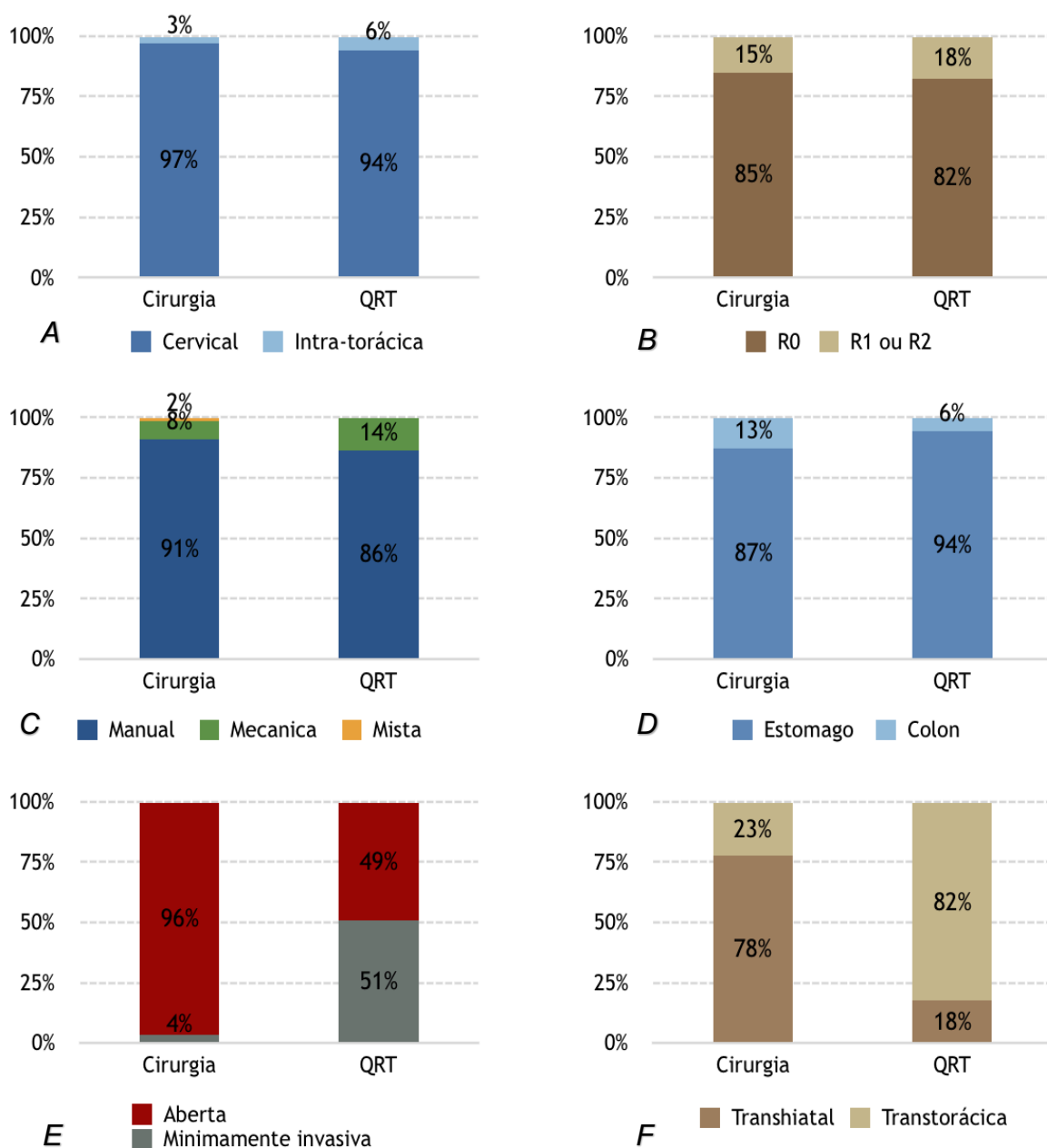


Figura 4.11 Distribuição de características cirúrgicas por tipo de tratamento realizado (A- Local da anastomose; B- Radicalidade Cirúrgica; C- Tipo de Anastomose; D- Tipo de reconstrução; E- Via de acesso; F- Técnica cirúrgica)

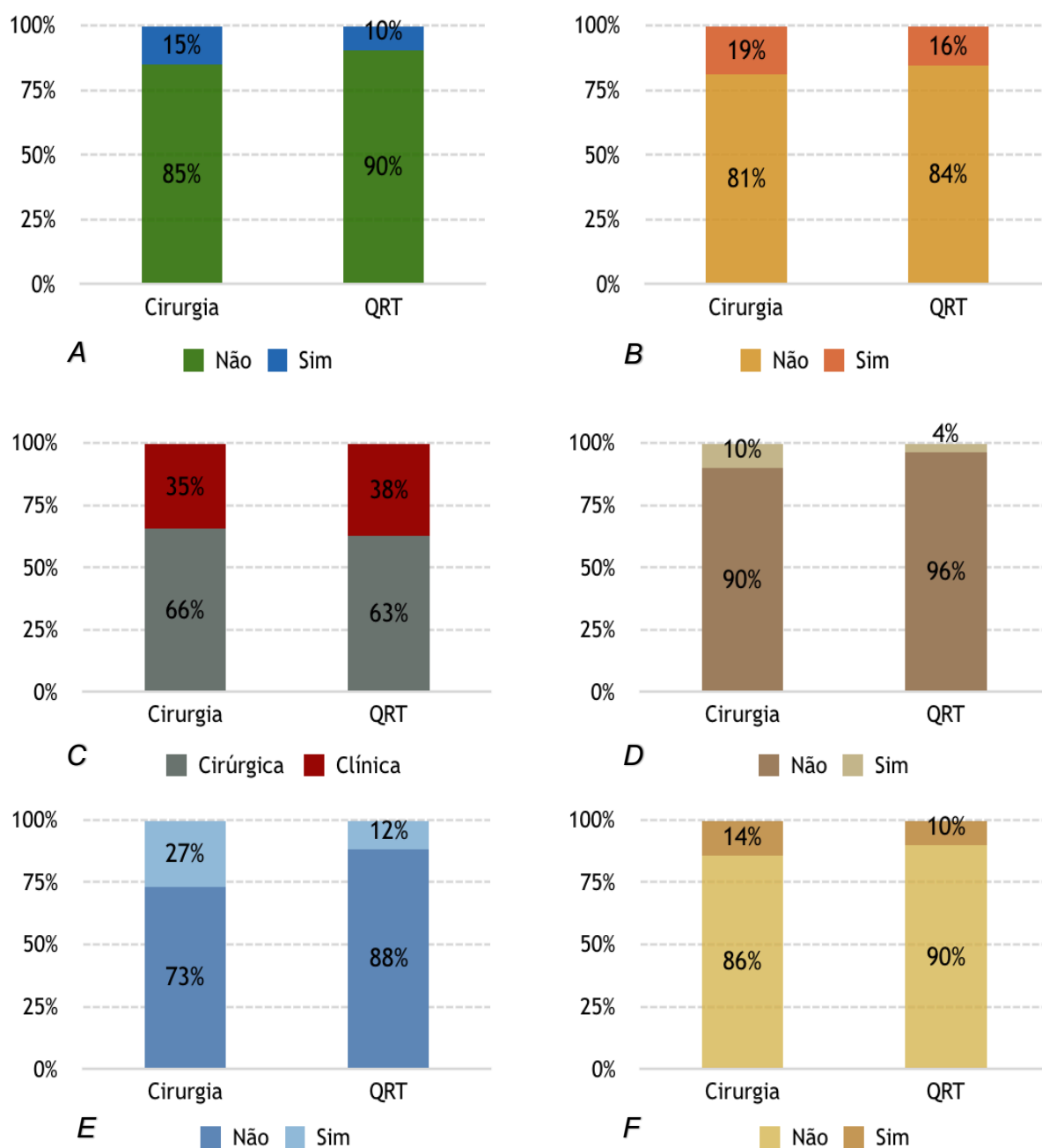


Figura 4.12 Distribuição de variáveis relacionadas à morbimortalidade por tipo de tratamento realizado (A- Hemotransusão; B- Complicações peroperatórias; C- Complicações pós-operatórias; D- Óbito em 30 dias; E- Reoperação; F- Reinternação).

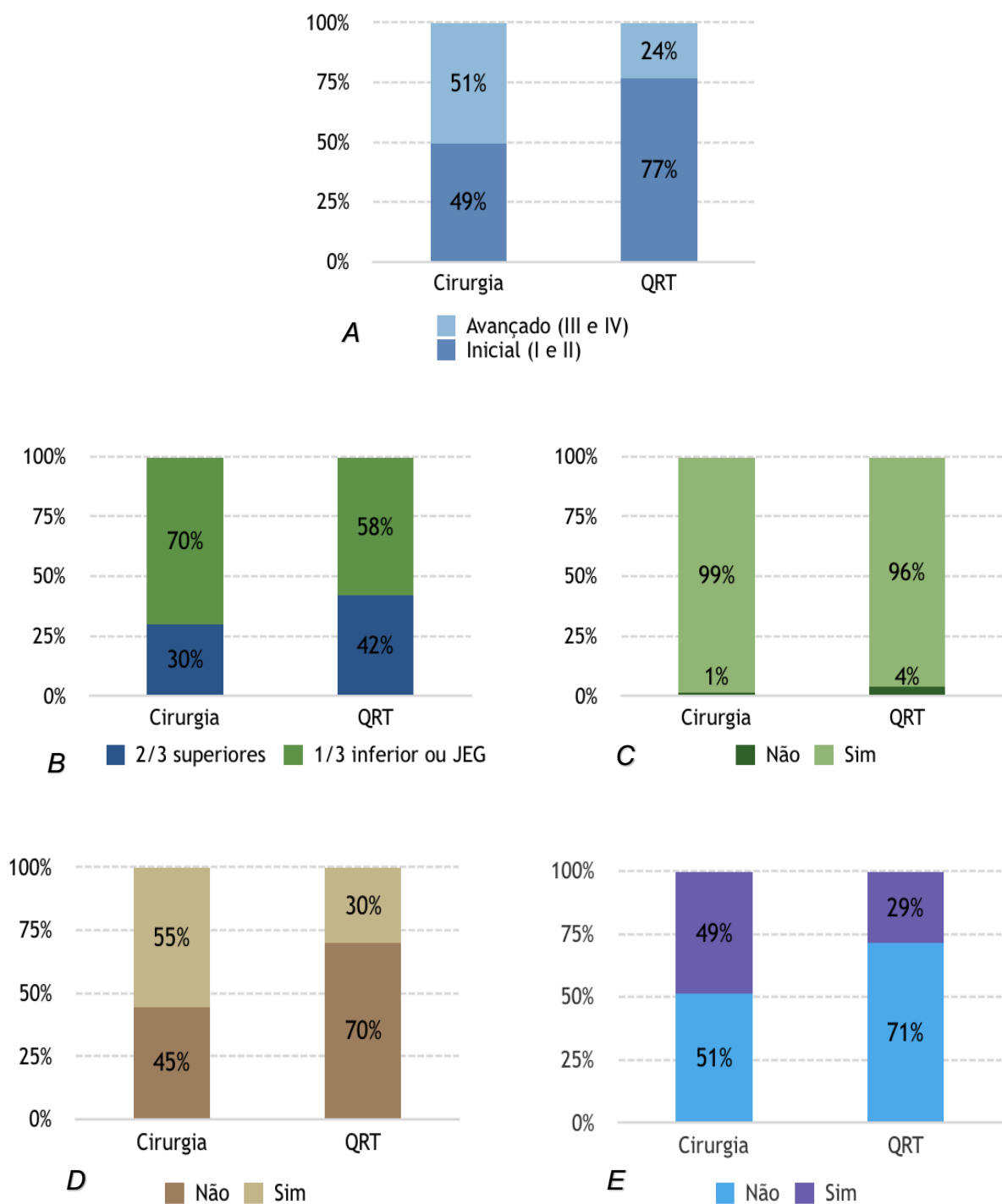


Figura 4.13 Distribuição de características patológicas por tipo de tratamento realizado (A- Estadiamento patológico; B- Localização tumoral na peça cirúrgica; C- Presença de Margens livres; D- Infiltração angiolinfática; E- Infiltração neural).

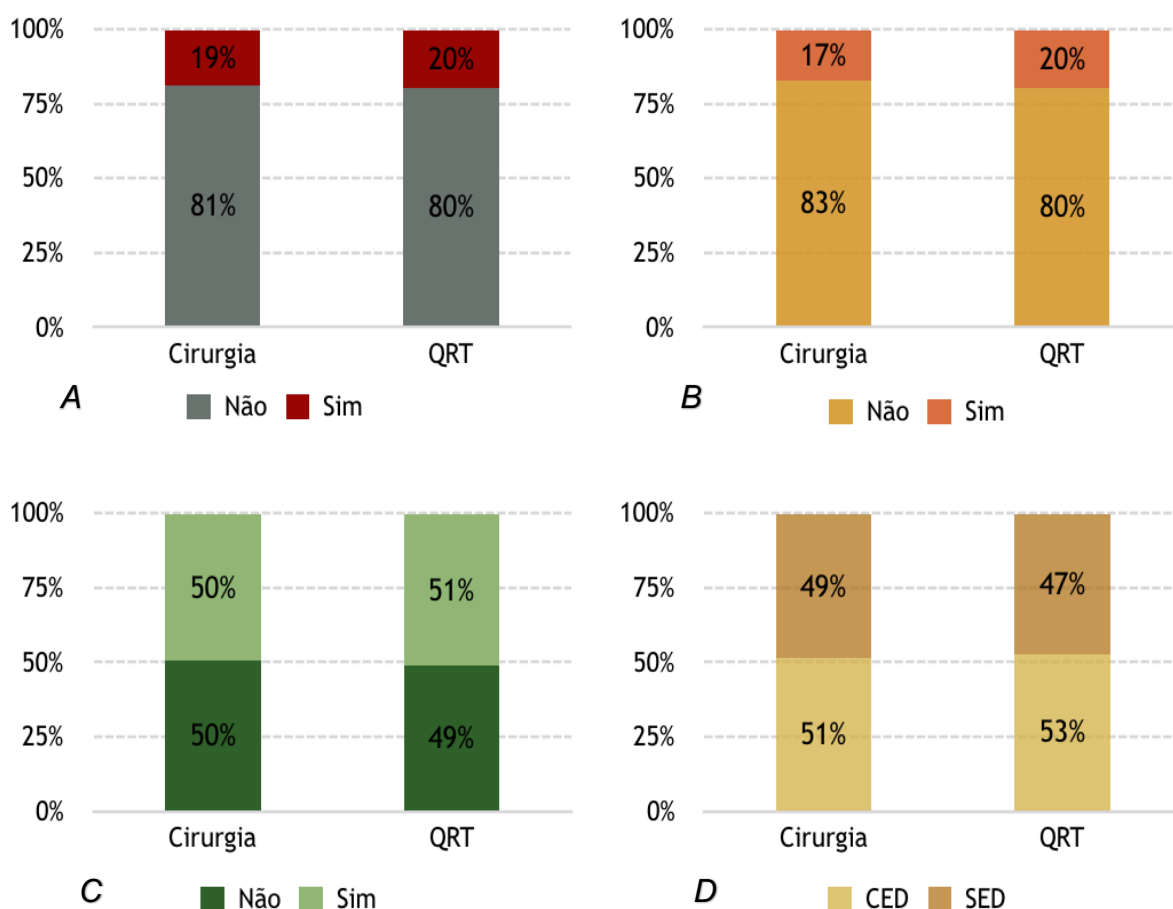


Figura 4.14 Distribuição de variáveis de seguimento por tipo de tratamento realizado (A- Estenose; B- Dilatação; C- Recidiva de doença; D- Evidência de doença no último seguimento).

Ao compararmos as variáveis discretas coletadas com os grupos de tratamento do estudo, não foi detectada diferença entre as médias de idade no momento do diagnóstico do CE (Tabela 4.7). A média da distância dos incisivos ao tumor foi menor no grupo da QRT radical seguida de esofagectomia de resgate, 26,35cm, e não houve diferença de distância entre o grupo da neoadjuvância e o da cirurgia exclusiva ($p= 0,001$). A média do tamanho tumoral foi maior no grupo de pacientes que realizaram apenas a esofagectomia, 5,35cm, em comparação aos 4,1cm e 4,24cm dos outros 2 grupos ($p= 0,021$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as margens proximais e distais do tumor em relação à modalidade de tratamento realizada. O tempo médio entre o término da quimiorradioterapia e a cirurgia foi 205 dias, nos pacientes submetidos à neoadjuvância e 385 dias nos pacientes que fizeram o esquema de dose radical ($p= 0,001$) (Tabela 4.7).

Tabela 4.7 Comparação entre médias de características sociodemográficas e clinicopatológicas por tipo de tratamento.

Variáveis	Cirurgia exclusiva	Radical	Neoadjuvante	p valor
Idade (anos)	57,37 (± 11,18)	58,44 (± 10,21)	60,32 (± 6,44)	0,358
Distância dos incisivos (cm)	31,73 (± 5,88)	26,35 (± 6,27)	31,29 (± 5,17)	0,001
Tamanho do tumor (cm)	5,35 (± 2,60)	4,10 (± 1,50)	4,24 (± 2,60)	0,021
Margem proximal (cm)	7,27 (± 3,88)	6,87 (± 4,55)	7,20 (± 4,93)	0,923
Margem distal (cm)	8,46 (± 5,14)	11,21 (± 5,04)	9,69 (± 5,16)	0,063
Tempo entre QRTX e cirurgia (dias)	-	383,55 (± 218,80)	205,32 (± 134,98)	0,001

Quando comparamos as medianas das variáveis clínicas e cirúrgicas com os grupos de tratamento realizados, observamos que o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento não foi significativo, assim como não teve significado estatístico o tempo de internação hospitalar. A mediana da distância do tumor à JEG foi 5cm nos pacientes do grupo 3 ($p= 0,035$) e foi nula nos demais grupos. A mediana da razão de comprometimento linfonodal foi maior no grupo dos pacientes que realizaram a cirurgia exclusiva ($p= 0,003$). Em relação à mediana do tempo operatório, ele foi consideravelmente maior no grupo dos pacientes da neoadjuvância, 420 minutos, enquanto foi 365 minutos nos pacientes da QRT radical e 305 min nos casos submetidos apenas à cirurgia ($p= 0,017$). Pacientes que realizaram a esofagectomia minimamente invasiva tiveram um tempo operatório maior do que os submetidos ao procedimento à céu aberto ($p<0,0001$). Entretanto, a mediana do tempo de internação no CTI foi menor, quatro dias, no grupo da QRT neoadjuvante quanto comparada à mediana de seis e 6,5 dias dos outros dois grupos ($p= 0,047$) (Tabela 4.8). Analogamente, os pacientes operados por via minimamente invasiva permaneceram menos tempo no CTI do que os submetidos à cirurgia aberta ($p= 0,013$).

Tabela 4.8 Comparação entre medianas de características clínicas, patológicas e cirúrgicas por tipo de tratamento.

Variáveis	Cirurgia exclusiva	Radical	Neoadjuvante	p valor
Tempo entre diagnóstico e início do tratamento (meses)	3,38 (0,33 - 20,50)	2,69 (0,20 - 9,46)	3,15 (0,82 - 8,15)	0,054
Distância JEG (cm)	0,00 (0,00 - 42,00)	5,00 (0,00 - 21,00)	0,00 (0,00 - 11,00)	0,035
Razão de comprometimento linfonodal	0,08 (0,00 - 0,91)	0,00 (0,00 - 1,00)	0,00 (0,00 - 0,85)	0,003
Tempo cirúrgico (minutos)	305,00 (165,00 - 720,00)	365,00 (240,00 - 700,00)	420,00 (150,00 - 540,00)	0,017
Tempo de internação no CTI (dias)	6,00 (1,00 - 86,00)	6,50 (2,00 - 36,00)	4,00 (2,00 - 34,00)	0,047
Tempo de internação hospitalar (dias)	15,00 (3,00 - 166,00)	15,50 (8,00 - 41,00)	14,00 (8,00 - 46,00)	0,832

Quando comparamos as variáveis clinicocirúrgicas entre os grupos submetidos à QRT (grupos 2 e 3), observamos que 95% dos pacientes da QRT radical com esofagectomia de resgate eram portadores de CEC, enquanto no grupo da neoadjuvância, a maior parte (51,6%), foi AC ($p < 0,001$) (Tabela 4.9). Não houve associação estatística entre os grupos para o status de vida no último seguimento, assim como também não houve para o óbito em 30 dias, nem para a técnica operatória, tipo de anastomose realizada ou radicalidade cirúrgica. Entretanto, no grupo da neoadjuvância, 74,21% dos pacientes foram operados pela via minimamente invasiva, enquanto no grupo da QRT radical apenas 15% foi por laparoscopia ($p \text{ valor} < 0,001$).

A maioria (70%) dos pacientes da QRT radical com esofagectomia de resgate apresentavam evidência de doença neoplásica na data do último seguimento, enquanto que 77,4% dos pacientes do grupo da neoadjuvância estavam sem evidência de doença ($p = 0,001$), assim como foi observado que 75% do grupo da QRT com dose radical havia evoluído a óbito ao término do acompanhamento do estudo ($p = 0,021$). Apenas 30% dos pacientes do grupo 2 tinham o tumor localizado nos dois terços superiores do esôfago, enquanto 60% dos pacientes do grupo 3 apresentavam o tumor nesta localização ($p = 0,035$). Em relação à resposta tumoral clínica após a QRT, aproximadamente 13% dos pacientes da neoadjuvância com o esquema CROSS tiveram resposta completa contra 30% dos pacientes do grupo de tratamento radical. Resposta clínica parcial ocorreu no restante dos pacientes que fizeram QRT conforme os subgrupos do estudo (Tabela 4.9).

Tabela 4.9 Distribuição das características clínicas e cirúrgicas entre os casos submetidos ao protocolo CROSS ou ao tratamento Radical.

Características	Tipo de tratamento		p valor	
	Radical (%)	Neoadjuvante (%)		
Tipo histológico	CEC	19 (95,0)	15 (48,4)	<0,001
	AC	1 (5,0)	16 (51,6)	
Status de vida no último seguimento	Vivo	5 (25,0)	18 (58,1)	0,021
	Óbito	15 (75,0)	13 (41,9)	
Radicalidade cirúrgica	R0	18 (90,0)	24 (77,4)	0,454
	R1 ou R2	2 (10,0)	7 (22,6)	
Status da doença no último seguimento	Sem evidência de doença	6 (30,0)	24 (77,4)	0,001
	Com evidência de doença	14 (70,0)	7 (22,6)	
Tipo de anastomose	Manual	19 (95,0)	25 (80,6)	0,223
	Mecânica	1 (5,0)	6 (19,4)	
Via de acesso cirúrgico	Minimamente Invasiva	3 (15,0)	23 (74,2)	<0,001
	Aberta	17 (85,0)	8 (25,8)	
Técnica cirúrgica	Transhiatal	2 (10,0)	7 (22,6)	0,454
	Transtorácica	18 (90,0)	24 (77,4)	
Óbito em 30 dias	Não	18 (90,0)	31 (100,0)	0,149
	Sim	2 (10,0)	0 (0,0)	
Resposta clínica à QRT	Completa	6 (30,0)	4 (12,9)	0,163
	Parcial	14(70,0)	27 (87,1)	
Localização do tumor na peça cirúrgica	Dois terços superiores	12 (60,0)	9 (30,0)	0,035
	Terço inferior ou JEG	8 (40,0)	21 (70,0)	

4.4 Análise do prognóstico de acordo com o tipo de tratamento instituído

Foram analisadas as taxas de sobrevida global (SG) em dois anos de acordo com a intenção inicial do tratamento (grupos do estudo) e conforme o período no qual o CE foi tratado. Embora os pacientes exclusivamente operados entre 1990 e 1998 tenham obtido uma SG em dois anos de 75,2%, com mediana de sobrevida de 126,6 meses, enquanto que nos outros dois períodos de 9 anos a SG tenha sido de 61,7% e 61,6%, respectivamente, não houve diferença estatística ($p= 0,065$) no grupo de pacientes submetidos à esofagectomia exclusiva de acordo com os períodos de tempo agrupados (figura 4.15). Analogamente, não houve significância estatística ($p= 0,246$) ao compararmos a sobrevida global em dois anos nos grupos de pacientes submetidos à QRT (grupos 2 e 3), tendo sido 73,3% para o grupo 2 e 65% para o grupo 3 (figura 4.16).

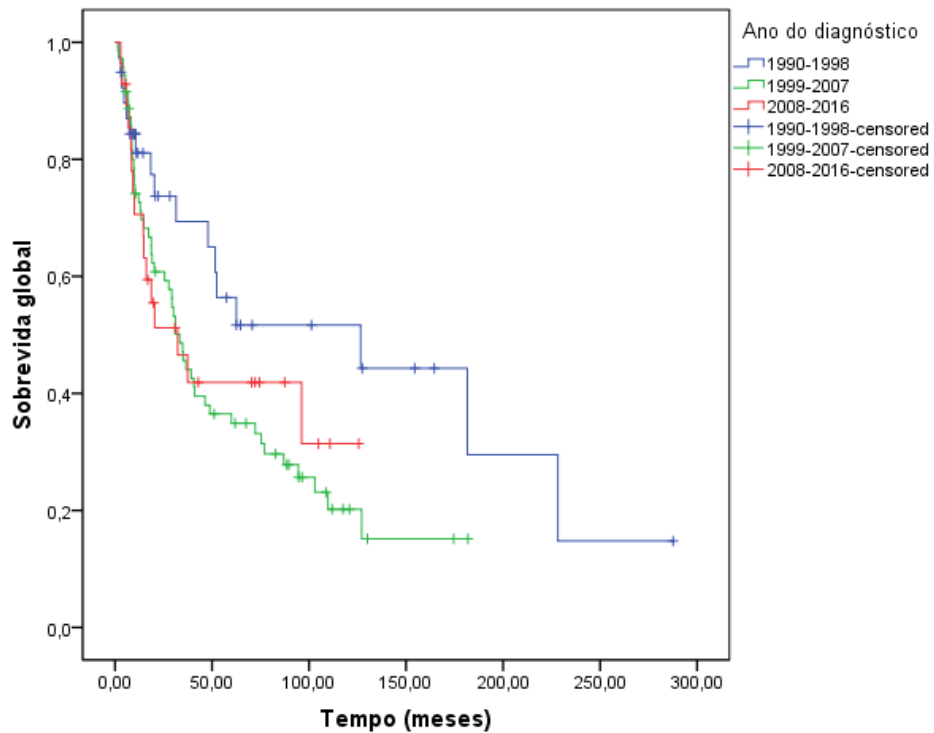


Figura 4.15 Curva de Sobrevida Global para pacientes submetidos à cirurgia exclusiva por períodos de 9 anos.

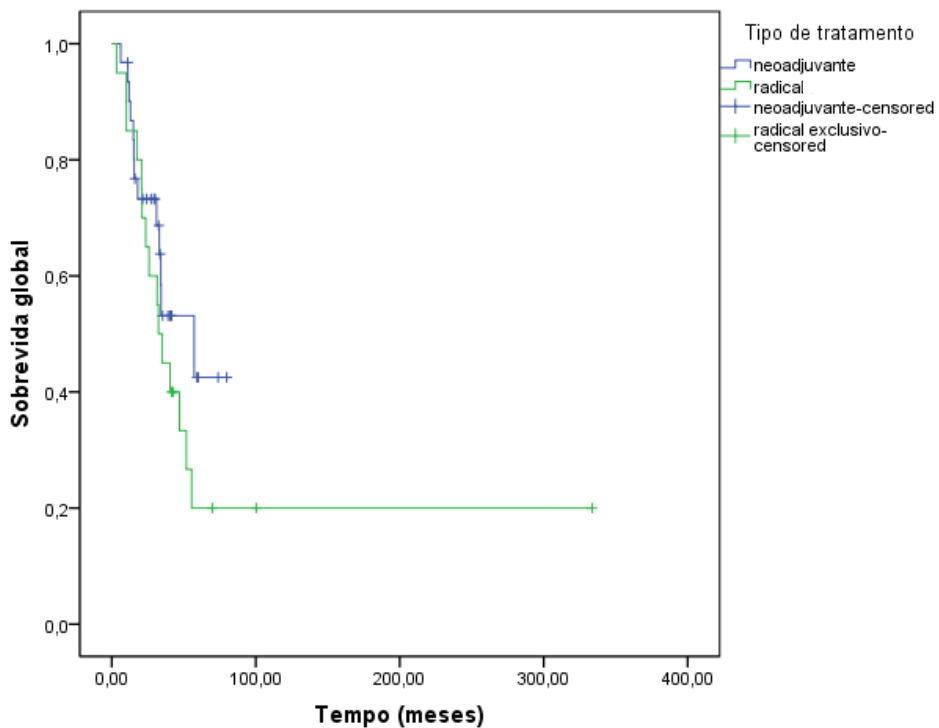


Figura 4.16 Curva de Sobrevida Global comparando pacientes submetidos à quimiorradioterapia radical com esofagectomia de resgate versus quimiorradioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia.

A curva de sobrevida global para os três diferentes grupos de tratamento do estudo revelou que os pacientes submetidos à neoadjuvância, conforme previamente relatado, tiveram uma SG em 2 anos de 73,3%, e SG em 5 anos de 42,5%, com mediana de sobrevida de 57,2 meses, enquanto os pacientes da esofagectomia exclusiva, a SG em 2 anos foi de 62% e em 5 anos de 40,9%, com mediana de 37,4 meses. Pacientes que realizaram QRT radical com esofagectomia de resgate a SG em 2 anos foi 65%, enquanto a SG em 5 anos foi de apenas 20%, com mediana de 32,5 meses. Porém, esses resultados também não tiveram significância estatística ($p= 0,545$) (figura 4.17), assim como também não houve correlação quando comparamos as curvas de sobrevida do grupo 1 com o grupo 2 ($p= 0,334$) e do grupo 1 com o grupo 3 ($p= 0,724$) (figuras 4.18 e 4.19).

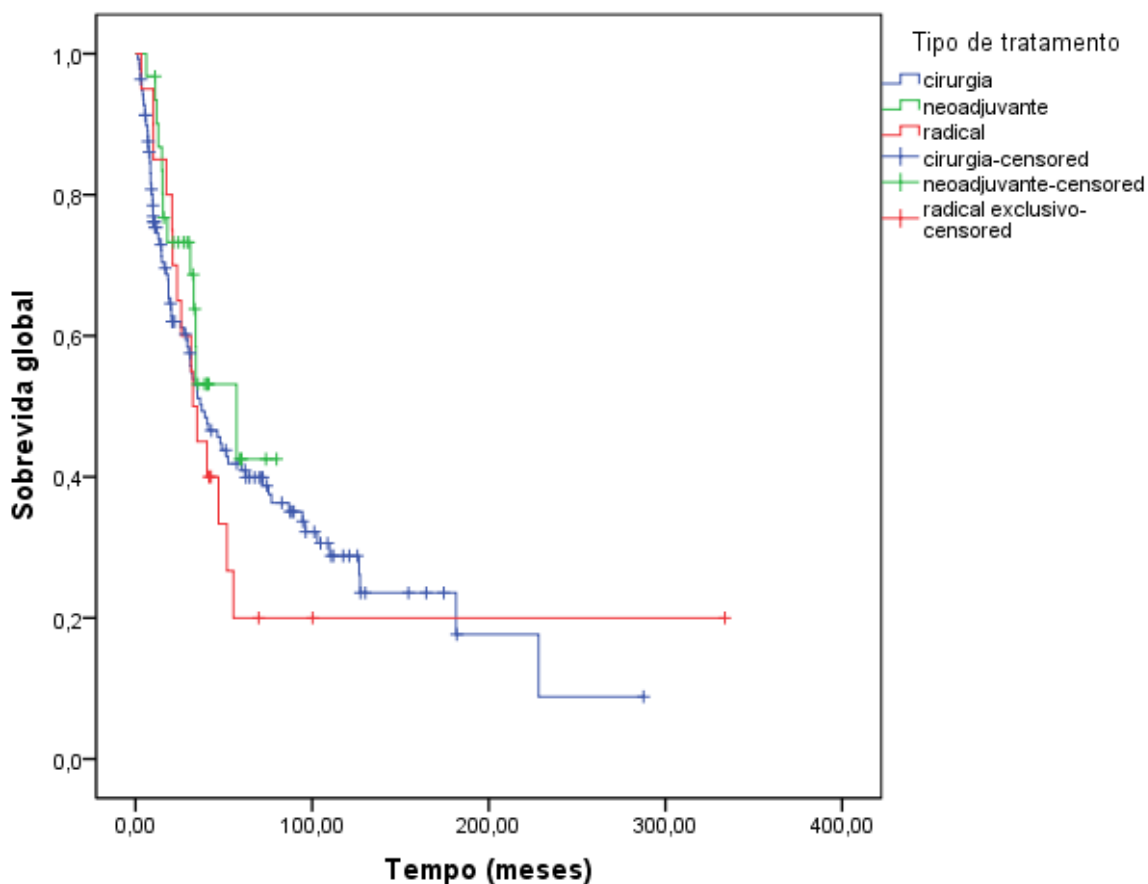


Figura 4.17 Curva de sobrevida global comparando os 3 tipos de tratamento estudados.

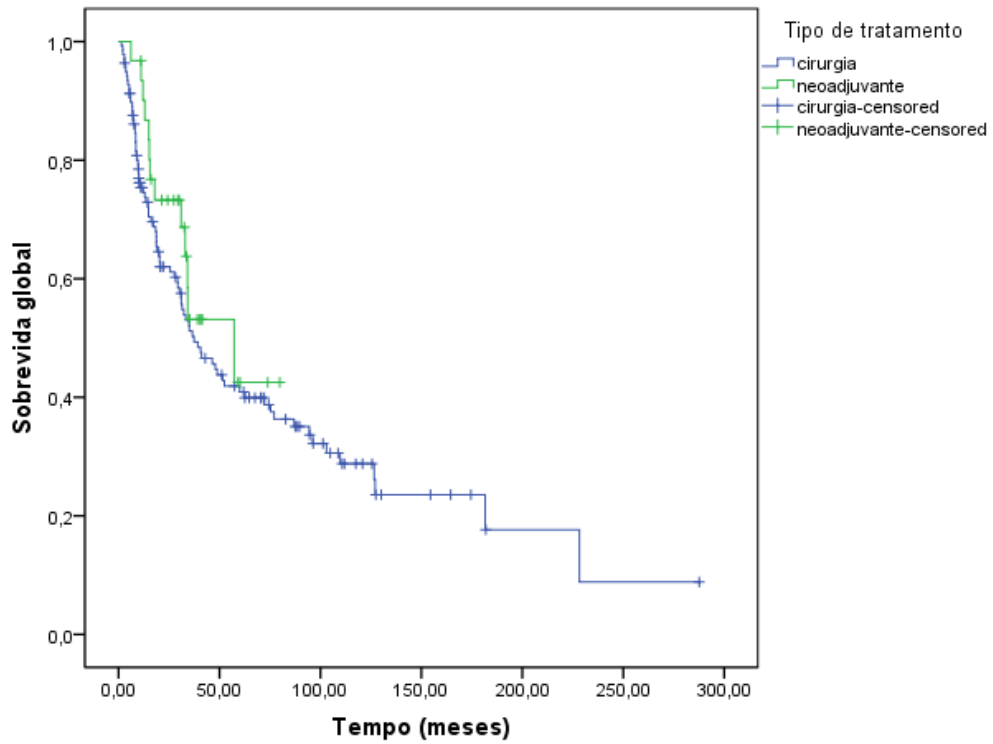


Figura 4.18 Curva de Sobrevivida Global comparando pacientes submetidos à cirurgia exclusiva vs. QRT neoadjuvante seguido de cirurgia.

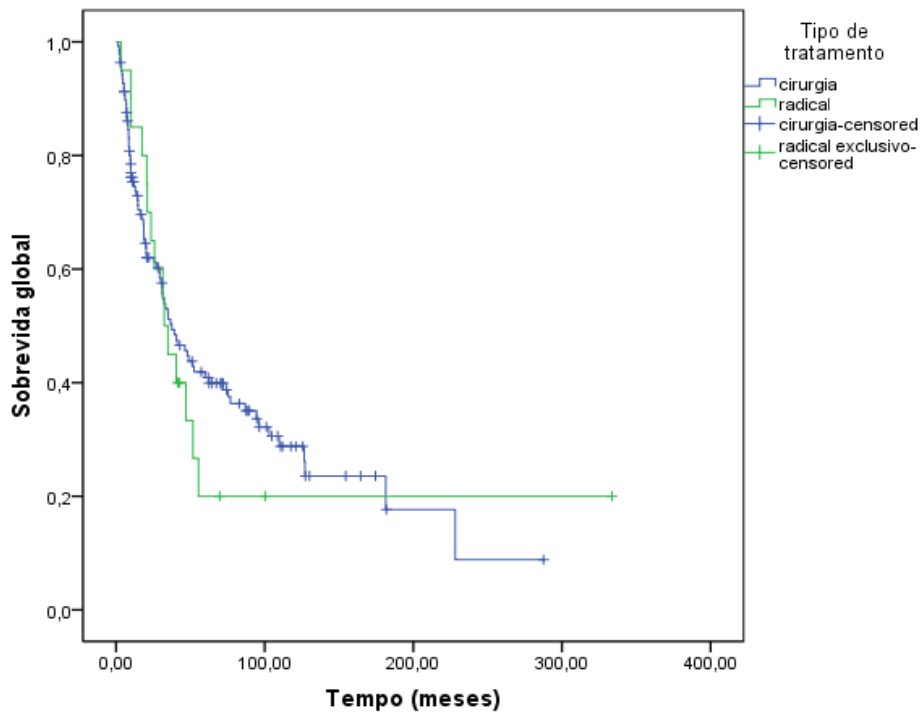


Figura 4.19 Curva de Sobrevivida Global comparando pacientes submetidos à cirurgia exclusiva versus QRT radical seguido de esofagectomia de resgate.

Ao analisarmos as taxas de SG por subtipo histológico na população do estudo, obtivemos uma SG em 24 meses de 62,1% com mediana de sobrevida de 34,9 meses para pacientes com CEC de esôfago e de 66,4% com mediana de 39,3 meses nos pacientes com AC de esôfago e da JEG. Contudo, também não obtivemos significância estatística ($p= 0,969$) ao compararmos as curvas de sobrevida entre os subtipos (figura 4.20).

A taxa de SG em 2 anos da população do estudo foi de 64% com mediana de 37,4 meses.

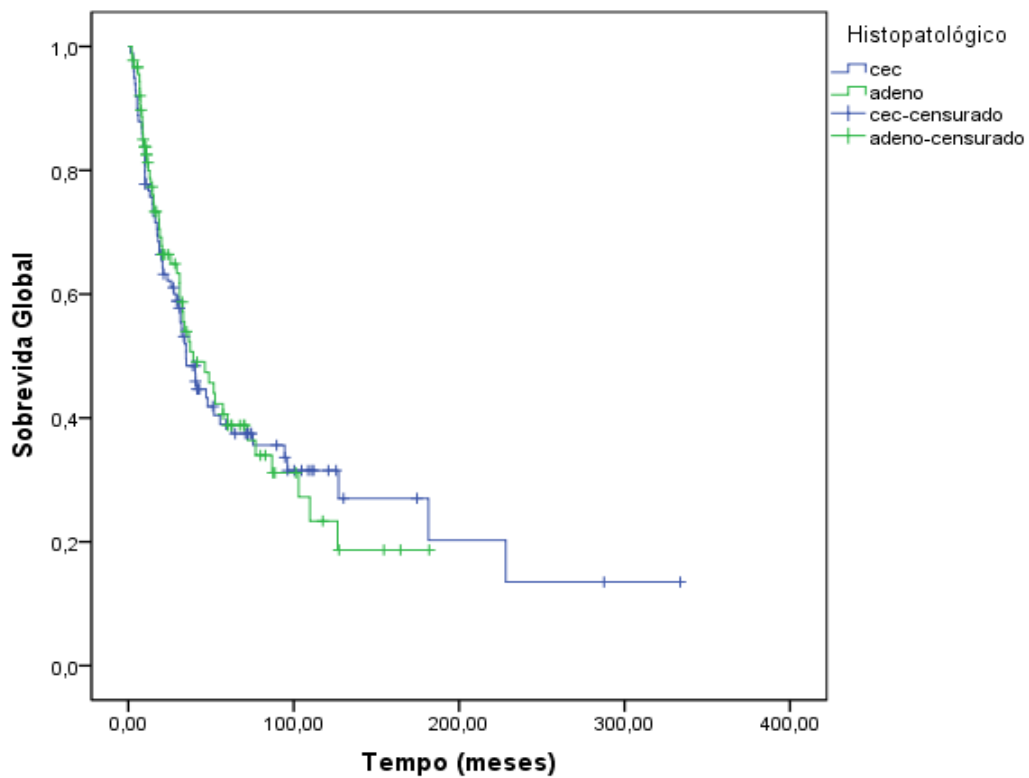


Figura 4.20 Curva de Sobrevida Global comparando os subtipos histológicos da população do estudo.

5. Discussão

Os pacientes com CE e da JEG vem sendo tratados no INCA com diversas modalidades de tratamento ao longo das 3 últimas décadas, acompanhando os avanços e *guidelines* instituídos no ocidente gerados através de pesquisa científica desenvolvidas na população europeia e norte-americana. Este estudo busca avaliar o impacto destas modalidades terapêuticas e os fatores associados ao emprego de cada uma delas nos pacientes tratados na instituição.

Em pouco mais de duas décadas foram registrados nos RHC do INCA mais de 2.000 pacientes com câncer de esôfago e da junção esofagogástrica. A maioria dos pacientes matriculados foram inelegíveis para esofagectomia com intenção curativa. Os pacientes sem evidência de metástases para órgãos adjacentes ou à distância, que apresentavam CEC de esôfago com estadiamento clínico avançado ou que tinham *performance status* ≥ 3 , mesmo com estadiamento clínico inicial, eram encaminhados para tratamento com radioterapia na dose radical, 50,4Gy, concomitantes ou não à quimioterapia. Os pacientes que não se encaixavam nos critérios acima, eram submetidos à esofagectomia exclusiva até o final de 2012. Assim, observamos que somente 10% dos pacientes que buscaram tratamento no INCA tiveram terapêutica com intenção curativa, demonstrando mais uma vez o grande impacto da detecção da doença em estadiamentos tardios.

Optamos por incluir na análise os pacientes tratados com dose radical de radioterapia associada à quimioterapia e que tiveram que ser submetidos à esofagectomia de resgate para comparar essa modalidade de tratamento com intenção curativa à cirurgia exclusiva e à quimiorradioterapia neoadjuvante seguida de esofagectomia. Nosso intuito foi avaliar o grupo de tratamento que teve maior ganho de sobrevida e taxas menores de morbimortalidade.

A maior parte dos pacientes do nosso estudo foram do sexo masculino (77,8%), o que corrobora com os dados mundiais de maior incidência de CE entre homens, sendo o risco cumulativo para homens de 1,15 e para mulheres de 0,43 conforme apurado na última estatística do GLOBOCAN. Na nossa população, a idade média ao diagnóstico dos pacientes operados foi em torno de 58 anos. Segundo os dados norte-americanos coletados pelo programa SEER, a média de idade na apresentação da doença é entre 65 e 74 anos, com a mediana de idade em 68 anos. Como os dados obtidos no nosso estudo são dos pacientes que realizaram procedimento cirúrgico com intenção curativa, e, portanto, possuíam melhores condições clínicas no momento do diagnóstico, as idades menos avançadas

encontradas refletem a seleção dos pacientes com melhor *performance status* (15,3% com PS0 e 66,1% pacientes com PS1 na coorte do estudo).

Alguns estudos demonstraram uma maior prevalência de homens negros com carcinoma escamoso de esôfago (Dornitz *et al.* 2002), porém em nossa população, 72,5% dos pacientes tratados eram brancos, o que pode refletir as diferenças de miscigenação entre estas populações.

Há uma transição epidemiológica em curso entre os subtipos histológicos do CE que vem sendo observado em diversas regiões desenvolvidas no mundo (Arnold *et al.* 2017). Na coorte do nosso estudo 52,4% dos pacientes esofagectomizados eram portadores de CEC, embora não tenha ocorrido alteração na incidência do CE, nem de seus subtipos histológicos no Brasil ao longo dos últimos anos. O CEC ainda é responsável por mais de 90% dos casos de CE no nosso país (Fagundes *et al.* 2015). Os pacientes com CEC de esôfago na população brasileira, isto é, o maior percentual dos casos de CE, são de níveis socioeconômicos mais baixos, dependentes da rede pública de saúde, possuem *performance status* ruim, desnutrição, comorbidades pulmonares e estadiamento clínico mais avançado ao diagnóstico (Queiroga *et al.* 2006), portanto, não apresentam condições de serem submetidos à esofagectomia e conseqüentemente contribuíram para a redução do percentual de pacientes com CEC em nossa coorte em relação ao observado na população brasileira.

A proporção encontrada entre CEC (52,4%) e AC (47,6%) na nossa coorte reflete que a indicação de esofagectomia exclusiva como tratamento curativo ocorreu com maior frequência para o tipo histológico adenocarcinoma (81,1% dos casos), em detrimento aos pacientes com CEC (tabela 4.5.). No gráfico 4.7 observamos que 63% dos pacientes operados entre 1990 e 1998 eram portadores de AC, porém essa proporção se reduziu progressivamente para 44% no período entre 2008 e 2016. As mudanças implementadas nas modalidades de tratamento do CE na nossa instituição ao longo dos últimos anos optaram pela abordagem do CEC semelhante ao AC. Até recentemente, a grande maioria dos pacientes portadores de CEC, mesmo com tumores ressecáveis cirurgicamente, eram tratados com dose radical de radioterapia associada à quimioterapia. Quando respondiam completamente à terapia não-invasiva instituída, permaneciam em controle clínico. Na nossa coorte, 95% dos pacientes submetidos à esofagectomia de resgate (grupo 3), apresentavam CEC de esôfago. Atualmente, assim como os pacientes com AC,

pacientes com CEC são encaminhados na matrícula para realizarem a neoadjuvância seguido de esofagectomia.

Embora a coorte investigada seja formada por pacientes com melhores condições clínicas, socioculturais e econômica, quase 80% dos pacientes estudados eram tabagistas e metade etilistas. A associação do tabaco e do álcool na carcinogênese do CE também foi relevante no nosso estudo, sendo que o estilismo teve maior associação com o CEC do que o AC. Já o refluxo e a presença de esôfago de Barrett tiveram associação estatística com o AC, o que corrobora com os dados relatados na literatura (Spechler *et al.* 2014). Ao analisar os dados epidemiológicos dos pacientes tratados com possibilidade de cura na nossa instituição pública, percebemos que se assemelham ao perfil da população com CE em países desenvolvidos, isto é, percentual de AC relevante em relação ao CEC e melhores condições socioeconômicas.

A localização tumoral definida pela EDA e TC teve associação com o subtipo histológico, confirmando que o AC de esôfago está habitualmente localizado no terço inferior do órgão e na JEG (96,7% dos casos da coorte) devido aos fatores de risco já citados em sua tumorigênese, e o CEC é mais frequentemente encontrado nos dois terços superiores do esôfago (tabela 4.5) (Cools-Lartigue *et al.* 2019). A presença de invasão angiolinfática e neural também foi maior no AC, refletindo a maior agressividade deste subtipo histológico, no entanto, sua associação a um pior prognóstico é conflitante na literatura (Moore *et al.* 2005).

Ao analisarmos a coorte temporalmente, observamos que as indicações de esofagectomia aumentaram após o ano 2000, sendo que apenas 25,4% das cirurgias estudadas ocorreram no período de 1990 a 2000. Como a incidência do CE no Brasil não apresenta registro de aumento no início deste século, depreendemos que a maioria dos pacientes antes matriculados no INCA com CE eram inelegíveis para cirurgia, sendo tratados apenas com QRT ou encaminhados para cuidados paliativos exclusivos. Este fato também é observado na figura 4.5, que demonstra que nos primeiros 9 anos do estudo, houveram majoritariamente pacientes com estadiamento clínico inicial tratados com cirurgia exclusiva, sendo que, aqueles pacientes com estádios mais avançados, isto é, a maioria dos pacientes em nosso meio, estavam nos grupos da QRT (figura 4.6). Nos últimos 20 anos, houveram avanços nas técnicas anestésicas, novos dispositivos cirúrgicos que ajudaram a reduzir o tempo do procedimento, e melhorias no manejo de cuidados intensivos pós-operatórios, fatores que encorajaram o aumento das indicações de

esofagectomia. Portanto, o procedimento cirúrgico que sempre foi de elevada complexidade e morbidade deixou de ser exclusivo daqueles pacientes com doença inicial e excelente *performance status*.

Após 2012, com a publicação dos resultados do CROSS, houve um aumento progressivo do percentual de pacientes tratados com QRT neoadjuvante e redução da indicação de QRT radical exclusiva. A partir de 2013 nenhum paciente foi submetido à esofagectomia de resgate. Oitenta por cento dos pacientes esofagectomizados em 2015 e 100% dos operados em 2016 realizaram neoadjuvância antes da cirurgia, reiterando essa modalidade terapêutica como o novo padrão de tratamento (figuras 4.1 e 4.2).

Nas análises temporais, também observamos que de 2011 em diante, os pacientes matriculados com CE e elegíveis para tratamento com intenção curativa já apresentavam estadiamento mais avançado ao matricular na instituição (figura 4.4). Esta disparidade ficou ainda mais evidente no último ano do estudo, no qual 70% dos pacientes operados eram EIII (figura 4.3). Dois fatores podem explicar esta mudança, o primeiro é a implementação da neoadjuvância cursando com o *downstaging* da doença, já que boa parte dos pacientes tratados nesse período realizaram neoadjuvância e tiveram resposta clínica completa ou parcial, permitindo atingir melhores índices de ressecabilidade cirúrgica. O outro fator relevante é a implementação do SISREG (Sistema Nacional de Regulação) no INCA a partir do ano de 2013, aumentando o número de pacientes com câncer em estadiamento avançado e prognóstico ruim. Até aquele momento, o Instituto era o responsável por triar os pacientes que matriculavam na instituição e que adquiririam melhor ganho em sobrevida com os tratamentos mais modernos ofertados pelo SUS. O SISREG criado através da portaria do MS nº 1.559/2008 é um sistema *web*, criado para o gerenciamento de todo complexo regulatório, indo da atenção básica à internação hospitalar. Através de módulos, possui uma central reguladora que determina quais serão os pacientes matriculados na rede do SUS, e, portanto, no INCA. Embora o SISREG tenha como premissa a humanização dos serviços, maior controle do fluxo e otimização na utilização dos recursos, na prática, permite o acesso à centros quaternários de pacientes paliativos, diminuindo a acesso dos pacientes com perspectiva de cura às vagas de matrícula.

Quando analisamos as variáveis coletadas pelo tipo de tratamento instituído, comprovamos que houve uma maior frequência de pacientes com melhor *performance status* (PS0) que foram selecionados para esofagectomia exclusiva.

Isto não se deve apenas ao encorajamento dos cirurgiões pelo bom estado geral do paciente para indicar um procedimento de elevada morbidade. A maioria dos casos de excelente performance status são devido aos estadiamentos iniciais da doença, quando o paciente ainda não se encontra debilitado como confirmado pela figura 4.10, no qual 87% dos casos de esofagectomia exclusiva eram EC I ou II. Na mesma linha de raciocínio, a presença de maior quantidade de comorbidades clínicas poderia contribuir para a opção do tipo de tratamento, porém, embora o percentual de pacientes sem outras patologias tenha sido maior no grupo de cirurgia exclusiva, não houve significância estatística nessa associação (figura 4.9).

Entre os pacientes submetidos à QRT, 67% eram portadores de CEC, enquanto apenas 47% dos submetidos à esofagectomia isolada apresentavam este subtipo histológico (figura 4.10). Este dado confirma a predileção pelo tratamento com radioterapia associado ou não à quimioterapia para o carcinoma escamoso, devido às características clínicas e socioeconômicas previamente citadas dos pacientes portadores de CEC. Embora haja maior percentual de CEC do que AC nos dois terços superiores do esôfago, a associação da localização tumoral com o tipo de modalidade terapêutica (QRT vs. cirurgia exclusiva), não teve significância estatística.

Não encontramos diferenças estatísticas entre o tipo e local da anastomose realizada e nem do órgão utilizado para reconstrução do trato digestivo em relação aos diferentes tratamentos. Entretanto, sabemos que a anastomose na região cervical é mais segura para os pacientes submetidos à irradiação do mediastino devido às injúrias provocadas pela radioterapia nas estruturas adjacentes (Stone *et al.* 2003), podendo a anastomose intratorácica ter sido uma opção direcionada aos casos do grupo da esofagectomia exclusiva.

Continuando a analisar aspectos da técnica operatória, observamos que a via de acesso cirúrgico teve correlação com os grupos de tratamento. Mais de metade dos pacientes submetidos à QRT operaram por videotoroscopia e/ou laparoscopia, isto se deve em parte aos avanços da cirurgia minimamente invasiva ocorridos nos últimos 10 anos, período que abrange o início da QRT neoadjuvante no INCA, além da comprovação científica da segurança de procedimentos laparoscópicos em pacientes oncológicos. O uso da toracoscopia também se justifica pela seguridade gerada com a visualização direta para a dissecação do esôfago torácico na região irradiada do mediastino pelos motivos expostos acima. Tal fato é comprovado quando se compara a opção pela abordagem transtorácica,

82%, em detrimento à abordagem transhiatal, 18%, nos grupos da QRT, enquanto nos pacientes tratados apenas com cirurgia 78% realizou a técnica transhiatal ($p \leq 0,001$) (gráfico 4.11).

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os casos submetidos à QRT e os submetidos à cirurgia exclusiva no que tange ao aumento da morbimortalidade relacionados ao procedimento cirúrgico como complicações per e pós-operatórias e óbito em 30 dias. Porém essas associações podem ter sido prejudicadas ao analisarmos os grupos da QRT em conjunto contra o grupo da cirurgia exclusiva, pois há uma diferença temporal e de avanços na técnica operatória entre a QRT radical e a QRT neoadjuvante. Vimos que apenas a taxa de reoperação teve associação estatística, sendo maior no grupo submetido à cirurgia exclusiva. Talvez esse fato se justifique pela grande maioria dos procedimentos desse grupo terem sido transhiatais, o que pode levar a sangramento e fístulas quilosas, entre outras complicações torácicas pela dissecação mediastinal às cegas, necessitando de reintervenção. Na literatura também observamos que a realização da quimioterapia e da radioterapia antes da esofagectomia não interfere nos dados de morbimortalidade cirúrgica (Mungo *et al.* 2015).

No entanto, ao observarmos as frequências de morbidade relacionadas ao procedimento cirúrgico na nossa coorte, a taxa de fístula foi duas a três vezes maior (29%) do que as taxas relatadas nas principais séries publicadas, que variaram entre 9% a 14% dos casos (Orringer *et al.* 2007). Analogamente, a taxa de isquemia do tubo gástrico ou colônico utilizada na reconstrução do trato digestório foi acima do observado na literatura, 6,3% contra 2,6% (Meyerson e Mehta 2014), habitualmente uma condição devastadora pela mediastinite, cursando com sepse grave e elevada mortalidade (Morita *et al.* 2018). A existência de morbidades relacionadas à cirurgia em quase 45% da nossa população, é similar ao descrito na literatura mundial (Swisher *et al.* 2000). Porém, o fato de nossa instituição ser um centro de formação de futuros cancerologistas cirúrgicos, sendo que, muitos dos procedimentos analisados foram realizados por esses jovens cirurgiões em treinamento, contribuiu para nossa mortalidade relacionada à cirurgia ser 11%, mais de duas vezes acima do percentual relatado (4,9%) em centros de referência com grande volume de esofagectomias por ano, sendo este, um fator independente de risco para mortalidade cirúrgica (Morita *et al.* 2018).

Depois disso, fomos avaliar as diferenças, não mais agrupados, cirurgia vs. QRT radical mais neoadjuvância, e sim, os três grupos separados. Vimos que o

tamanho do tumor e a distância da lesão aos incisivos apresentavam associação com o tipo de tratamento realizado. Os pacientes que não realizaram quimiorradioterapia, isto é, os do grupo da esofagectomia exclusiva, tinham tumoração mensurada na peça cirúrgica maior que os outros dois grupos. Como o grupo apenas cirúrgico possuía inclusive estadiamento clínico mais inicial do que os outros dois, o dado observado se deve à resposta tumoral obtida com a QRT antes da cirurgia, pois todos os pacientes do grupo 2 e 3 tiveram resposta parcial ou completa.

A média da distância dos incisivos à lesão, além de ter correlação espacial com o terço do esôfago acometido, foi menor no grupo da QRT radical (tabela 4.7), assim como a mediana da distância da lesão à JEG foi maior nesse mesmo grupo (tabela 4.8). Tumorações mais proximais no esôfago estão relacionadas à maior complexidade cirúrgica pela proximidade de estruturas nobres da orofaringe e do mediastino, por vezes sendo necessária a realização de faringolaringoesofagectomia, procedimento com índices de morbimortalidade substanciais. Associado a este fator, a elevada prevalência de CEC nesta topografia torna frequente a opção pelo tratamento com QRT radical exclusiva, relegando à cirurgia apenas para os casos de resposta parcial após a QRT ou na recidiva da doença (Tong *et al.* 2011).

A razão de comprometimento linfonodal foi discretamente maior no grupo que realizou apenas a esofagectomia, fato este justificado pela resposta à terapia sistêmica e à irradiação local não só da lesão primária, mas também da doença linfonodal adjacente (Schneider *et al.* 2005) (tabela 4.8).

A mediana do tempo cirúrgico foi maior no grupo da neoadjuvância em comparação à outras modalidades, 420 minutos com p valor 0,017. Isto se deve a maior parte das cirurgias deste grupo serem transtorácicas por via de acesso toracoscópico e/ou laparoscópico (tabela 4.9) numa fase de curva de aprendizado dos cirurgiões do serviço. Os menores tempos cirúrgicos foram observados no grupo da esofagectomia exclusiva, no qual 78% dos procedimentos conforme previamente relatados foram por abordagem transhiatal, técnica menos invasiva que a transtorácica por abordar dois campos operatórios apenas, o abdominal e o cervical.

Entretanto, o tempo de internação no CTI foi menor no grupo da neoadjuvância, onde esteve localizado a grande maioria das esofagectomias realizadas por via minimamente invasiva, reafirmando os benefícios na redução da morbidade pós-operatória deste tipo de abordagem cirúrgica (Luketich *et al.* 2012).

Quando comparamos apenas os grupos de pacientes que fizeram QRT, vimos que houve maior percentual de resposta clínica completa à QRT no grupo do tratamento radical, mesmo analisando apenas os submetidos à cirurgia de resgate, em relação aos pacientes submetidos à neoadjuvância, 30% vs. 12,9% respectivamente. O fato observado entre os grupos que fizeram QRT é atribuído à dose radical de 50,4 Gy utilizado no grupo 3, enquanto no grupo submetido ao esquema CROSS a dose foi 41,4 Gy, além da diferença de frequência do subtipo histológico entre os grupos, pois o CEC foi responsável por 95% dos casos que compuseram o grupo 3, e o carcinoma escamoso possui maior radiosensibilidade que o AC (Cools-Lartigue *et al.* 2019).

Quando analisamos a resposta à QRT neoadjuvante na peça cirúrgica, obtivemos resposta completa em 35,5% dos esôfagos ressecados. No estudo original do CROSS, 29% dos pacientes tiveram resposta patológica completa com o esquema neoadjuvante. Entretanto, a coorte do estudo holandês era composta majoritariamente por AC (75%), enquanto na coorte da nossa instituição, aproximadamente 52% eram AC. Nosso estudo revelou que 67% dos pacientes com CEC tiveram resposta patológica completa, entretanto, não havia doença residual em apenas 6% das peças cirúrgicas dos pacientes com AC. Portanto, uma das razões para esta diferença é a maior proporção de pacientes com CEC em nosso estudo, uma vez que, conforme mostrado no CROSS, a resposta dos pacientes com CEC foi melhor do que os de AC (49% vs. 23% respectivamente) (van Hagen *et al.* 2012, Cools-Lartigue *et al.* 2019).

Outro importante fator que contribuiu para a melhor taxa de resposta patológica completa encontrada na nossa casuística em relação ao CROSS, foi o maior tempo de intervalo entre o término da neoadjuvância e a cirurgia. Estudos prévios demonstraram que há um aumento da taxa de resposta patológica completa com o aumento do intervalo de tempo entre a QRT e o procedimento cirúrgico nos pacientes com CE, porém, sem ganho de sobrevida global. (Shaikh *et al.* 2015, Lee *et al.* 2016). Mais recentemente, foi publicado um outro estudo revelando impacto negativo, não só na SG dos pacientes que têm seu intervalo de tratamento prolongado em mais de 9 semanas, mas também na mortalidade cirúrgica em 90 dias (Azab *et al.* 2019).

A mediana de sobrevida dos pacientes submetidos à neoadjuvância na nossa coorte foi de 57,2 meses, enquanto pacientes do estudo CROSS que pertenciam ao grupo da neoadjuvância tiveram uma mediana de sobrevida de 49 meses. Também

encontramos uma mediana de sobrevida maior (37,4 meses) na nossa coorte que realizou apenas a esofagectomia comparada ao grupo submetido à mesma intervenção do estudo CROSS, cuja mediana de sobrevida dos pacientes fora de 24 meses. No entanto, apenas 39% dos pacientes do nosso estudo possuíam EC avançado, enquanto no estudo holandês, em torno de 80% dos pacientes eram cT3 e 65% cN1, isto é, majoritariamente $EC \geq III$. Sendo assim, por termos analisados pacientes com CE e JEG em estágios iniciais, é esperado que as medianas de sobrevida da população do INCA sejam superiores às encontradas no estudo CROSS.

Não observamos diferença percentual para a recidiva da doença entre os grupos da esofagectomia exclusiva (52,2%) e os que fizeram QRT neoadjuvante (51,6%). Este resultado difere daqueles já publicados na literatura, que mostram que pacientes submetidos à QRT neoadjuvante possuem maior sobrevida livre de doença quando comparados àqueles que fazem somente esofagectomia (Oppedijk *et al.* 2014). Uma das possíveis razões para isto foi o não cumprimento do protocolo em conformidade com o estudo CROSS.

Assim, observamos que a média de tempo encontrada entre a QRT neoadjuvante e a cirurgia foi de 29,3 semanas, muito além do prazo recomendado pelo CROSS para a realização da esofagectomia, que é de quatro a seis semanas após o término da neoadjuvância. Apenas três pacientes (10%), dentre os 31 deste grupo, foram operados respeitando o prazo ideal do protocolo. Outros cinco pacientes foram operados em até oito semanas, fazendo com que no total, oito dentre os 31 pacientes (26%) pudessem ser operados dentro do limite aceitável. Dezoito pacientes (58%) foram operados entre dez e 28 semanas. Finalmente, cinco pacientes (16%) foram operados após 28 semanas do término da QRT. Importante ressaltar que o único paciente deste grupo que obteve resposta clínica completa com a neoadjuvância permaneceu em controle por 755 dias até a cirurgia, que adquiriu caráter de resgate. Portanto, o protocolo CROSS não é respeitado e a neoadjuvância literal no CE não existe na instituição, prejudicando, desta forma, as análises comparativas entre os grupos de tratamento. Este longo tempo entre o término da neoadjuvância e a cirurgia pode ter impactado diretamente na sobrevida dos pacientes com CE no INCA (Azab *et al.* 2019). Isto se torna de extrema relevância tendo em vista que quase 70% dos pacientes submetidos à esofagectomia na instituição após 2012 realizaram este referido esquema de tratamento.

Diversos fatores estruturais e relacionados aos recursos humanos prejudicaram o respeito ao intervalo de tempo ideal preconizado pelo protocolo, como a disponibilidade de vaga em unidade de terapia intensiva e de leito para internação nas enfermarias, assim como a restrição do número de salas cirúrgicas para o serviço do abdome, ausência de marcação de exames para avaliação da resposta clínica, déficit de funcionários para manutenção das atividades institucionais, dentre outros. Todos estes fatores acarretam em uma menor chance de cura para um percentual já pequeno de pacientes com CE que conseguem chegar ao INCA e serem elegíveis para tratamento curativo. A mediana de tempo entre o diagnóstico de CE nos pacientes estudados e o início do tratamento foi de 3,25 meses, portanto, longo demais. Atrasar e deixar de cumprir os protocolos de tratamento só favorecerão ainda mais a evolução natural da doença. Portanto, a instituição deveria atentar para estas questões e discutir prioridades de acesso aos pacientes que estão em curso de protocolos de neoadjuvância. Como este trabalho é o primeiro na nossa instituição que avalia o impacto da neoadjuvância no tratamento de um tipo de câncer, deverão ser delineados novos estudos para avaliarem a eficácia dos demais protocolos neoadjuvantes implementados em outros tipos de neoplasia maligna na nossa população.

A média de tempo entre a QRT radical e a cirurgia de resgate foi 383,55 dias. Foi observado que os pacientes que persistiram doença após o tratamento radical foram operados dentro do prazo de 200 dias, sendo os responsáveis pelo aumento da média do tempo, àqueles que haviam tido resposta clinicopatológica completa, estavam em controle e recidivaram doença.

Ao compararmos o grupo da QRT radical seguido de cirurgia de resgate (grupo três) com o que fez QRT com o esquema do protocolo CROSS (grupo dois), 70% dos pacientes do grupo três apresentaram evidência de doença da data do último seguimento contra apenas 22,6% dos pacientes submetidos à neoadjuvância ($p= 0,001$). Este dado corrobora a importância da terapia neoadjuvante em detrimento da outra modalidade terapêutica, a de realizar apenas a esofagectomia quando ocorrer persistência ou recidiva da doença. Sendo assim, devemos tornar a QRT radical obsoleta em nosso meio, em especial para os tumores de terço distal do esôfago e da JEG, devido à maior facilidade de ressecção. Contudo, não podemos deixar de atentar que, embora a dose de radioterapia e o esquema de drogas quimioterápicas sejam distintos entre os grupos, os pacientes do protocolo CROSS foram operados após um longo período de tempo, similar ao grupo do resgate.

Portanto, por mais que o protocolo de neoadjuvância não exista corretamente no INCA, ainda assim, se mostrou superior à QRT com doses radicais, porém, não influenciou na sobrevida global dos pacientes (figura 4.16).

Finalmente ao analisarmos o impacto das três modalidades de tratamento na sobrevida global em dois anos, não observamos diferença entre os grupos ($p=0,545$) (Figura 4.17). Isto provavelmente ocorreu devido ao baixo número de casos nos grupos 2 e 3 em relação ao grupo 1. Ao analisarmos os pacientes do grupo 1, submetidos à cirurgia exclusiva, por período de tempo, houve uma mediana de sobrevida maior naqueles pacientes operados entre 1990 e 1998, e, embora não tenha havido significância estatística ($p=0,102$), este achado poderia ser explicado pela maior frequência de estadiamento clínico inicial dos pacientes esofagectomizados neste período de tempo, conferindo um melhor prognóstico. Os resultados positivos em ganho de sobrevida do estudo holandês CROSS não foram replicados na nossa instituição (figura 4.18), sendo um dos fatores prováveis a inexistência do esquema correto de neoadjuvância em nossos pacientes. A mediana de sobrevida global da população do estudo com AC foi similar à mediana dos pacientes com CEC, entretanto, esta proximidade nas taxas de SG não reflete os achados na literatura. Pacientes com CEC de esôfago possuem pior sobrevida global quando comparados aos pacientes com AC, devido às piores condições clinicopatológicas ao diagnóstico deste subtipo histológico mais prevalente (Howlander *et al.* 2017, Nassri *et al.* 2018).

O estudo possui limitações por ser retrospectivo, com perdas de dados que não constavam em prontuário, além de haver coorte em diferentes momentos históricos e baixo número de casos em ambos os grupos da QRT.

Para que seja adquirida uma fotografia ainda melhor das diversas modalidades de tratamento empregadas para o CE no INCA e o impacto na sobrevida dos casos do instituto, é necessário prosseguir com a análise para incluir pacientes nos anos subsequentes.

6. Conclusões

- Não observamos diferença na sobrevida global entre os três tipos de tratamento estudados para o CE;
- O protocolo CROSS não é seguido na instituição, devido ao intervalo de tempo entre a QRT e a cirurgia ser em média cinco vezes maior que o preconizado;
- A neoadjuvância recomendada no protocolo CROSS levou à ausência de doença no último seguimento em taxas três vezes menor que o esquema de quimiorradioterapia radical;
- Houve um aumento de 240% nos pacientes com estadiamento avançado que foram submetidos à esofagectomia após o ano de 2011;
- Ocorreu uma mudança temporal da maioria dos pacientes operados no INCA quanto ao subtipo histológico, com a maior frequência de AC na primeira década mudando para CEC na última década;
- A esofagectomia minimamente invasiva foi a via de acesso cirúrgico mais utilizada nos últimos quatro anos, com impacto positivo na redução do tempo de internação em unidade intensiva.

7. Referências

ABBAS G.; KRASNA M. **Overview of esophageal cancer.** Ann Cardiothorac Surg 2017;6(2):131-136.

ARNOLD M *et al.* **Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype: International Trends in Incidence up to 2030.** Am J Gastroenterol, 2017 Aug; 112(8):1247-1255.

ARNOTT S J *et al.* **Low dose preoperative radiotherapy for carcinoma of the oesophagus: results of a randomized clinical trial.** Radiotherapy Oncol. 1992; 24:108-113.

AZAB B *et al.* **Impact of Chemoradiation-to-Surgery Interval on Pathological Complete Response and Short- and Long-Term Overall Survival in Esophageal Cancer Patients.** Ann Surg Oncol 2019 Mar; 26(3): 861-868.

BLOT W; McLAUGHLIN J; FRAUMENI JF. **Esophageal Cancer.** In Cancer Epidemiology and Prevention Edited. Schottenfeld D, Fraumeni J ed. New York: Oxford University Press, 2006: 697-706.

BOSHIER PR; ANDERSON O; HANNA GB. **Transthoracic versus transhiatal esophagectomy for the treatment of esophagogastric cancer: a meta-analysis.** Ann Surg. 2011; 254(6):894-906.

BROWN LM *et al.* **Are racial differences in squamous cell esophageal cancer explained by alcohol and tobacco use?** J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1340-1345.

CHANG AC *et al.* **Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer.** Ann Thorac Surg. 2008; 85(2):424-429.

COOKE DT *et al.* **Analysis of cervical esophagogastric anastomotic leaks after transhiatal esophagectomy: risk factors, presentation and detection.** Ann Thorac Surg. 2009; 88(1):177-184.

COOLS-LARTIGUE J; FERRI L. **Should multidisciplinary treatment differ for esophageal adenocarcinoma versus esophageal squamous cell cancer?** *Annals of Surgical Oncology*. 2019, 26(4): 1014-1027.

COOPER J *et al*. **Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer: Long-term Follow-up of a Prospective Randomized Trial (RTOG 85-01).** *JAMA* 1999; Vol 281 n17:1623-27.

CUNNINGHAM D *et al*. **Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer.** *N Engl J Med*. 2006; 355:11–20.

DOMINITZ JA *et al*. **Race, treatment, and survival of veterans with cancer of the distal esophagus and gastric cardia.** *Med Care*. 2002;(1 Suppl): 114-26.

ENZINGER PC; MAYER RJ. **Esophageal cancer.** *N Engl J Med*. 2003; 349:2241-2252.

FAGUNDES RB *et al*. **Unchanging pattern of prevalence of esophageal cancer, overall and by histological subtype, in the endoscopy service of the main referral hospital in the central region of Rio Grande do Sul State, in Southern Brazil.** *Dis Esophagus*. 2015. doi: 10.1111/dote.12350

FEIN R *et al*. **Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction: prognostic factors and results of therapy.** *Cancer* 1985; 56:2512-8.

FERLAY J *et al*. **Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.** *Int J Cancer*. 2015; 136(5): E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.

FOK M *et al*. **Comparison of a single layer continuous hand-sewn method and circular stapling in 580 oesophageal anastomoses.** *Br J Surg*.1991; 78(3):342-345.

GATENBY PA *et al*. **Short segment columnar-lined oesophagus: an underestimated cancer risk? A large cohort study of the relationship between**

Barrett's columnar-lined oesophagus segment length and adenocarcinoma risk. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19: 969-975.

GIGNOUX M *et al.* **The value of preoperative radiotherapy in esophageal cancer: Results of a study by EORTC.** Recent Results Cancer Res 1988; 110:1-13.

HERBELLA FAM; ZAMUNER M; FISICHELLA PM. **History of Esophageal Surgery.** In: Fisichella P; Patti M (eds) Atlas of Esophageal Surgery 2015; 1-7.

HERSKOVIC *et al.* **Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus.** The New England Journal of Medicine 1992 Vol.326 N°24 1593-1598.

HONGO M; NAGASAKI Y; SHOJI T. **Epidemiology of esophageal cancer: Orient to Occident. Effects of chronology, geography and ethnicity.** J Gastroenterol Hepatic. 2009 May; 24(5): 729-35.

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

HOWLADER N *et al.* (Ed.). **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014.** Bethesda: National Cancer Institute, 2017. Disponível em: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.

HULSCHER JB; VAN SANDICK JW; DE BOER AG. **Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus.** N Engl J Med. 2002; 347(21): 1662-1669.

IARC. **Tabacco smoking. Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans.** 1986 (vol38) p37-375.

INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva). Coordenação de Prevenção e vigilância. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil.** Rio de Janeiro 2017.

INOUE H *et al.* **Endoscopic mucosal resection for esophageal and gastric cancers.** J Gastroenterol Hepatol. 2002; 17(4):328-8.

KELSEN DP *et al.* **Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer.** N Engl J Med. 1998; 339:1979–84.

KELSEY DP; GINSBERG R; PAJAK T. **Preoperative Chemotherapy followed by operation vs operation alone for patients with localized esophageal cancers: a U.S. national intergroup study.** N Engl J Med 1998; 339:1979-1984.

KUBO N *et al.* **The impact of combined thoracoscopic and laparoscopic surgery on pulmonary complications after radical esophagectomy in patients with resectable esophageal cancer.** Anticancer Res. 2014 May; 34(5):2399-404.

LEE *et al.* **Is there a Benefit to Prolonging the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiation and Esophagectomy in Esophageal Cancer?** Ann Thorac Surg. 2016 Aug; 102(2): 433-8.

LERUT T *et al.* **Cancer of the esophagus and gastro-esophageal junction: potentially curative therapies.** Surg Oncol. 2001; 10:113-122.

LOOMIS D *et al.* **Carcinogenicity of drinking coffee, mate, and very hot beverages.** Lancet Oncology, v. 17, p. 877-878, 2016.

LUS H *et al.* **Relevance of N-nitrosamines of oesophageal cancer in China.** 1986 J Cell Physiol 4: 51-58.

LUKETICH JD *et al.* **Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients.** Ann Surg 2012; 256:95-103.

MAO WM; ZHENG WH; LING ZQ. **Epidemiologic Risk Factors for Esophageal Cancer Development.** Asian Pac J Cancer Prev 2011; 12: 2461-2464.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL OESOPHAGEAL CANCER WORKING GROUP. **Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial.** Lancet 2002; 359:1727-33.

MEYERSON SL; MEHTA CK. **Managing complications II: conduit failure and conduit airway fistulas.** J Thorac Dis. 2014 May; 6(3): S364-S371.

MOORE BA *et al.* **Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck.** Laryngoscope 2005; 115:1561-7.

MORITA S *et al.* **Textbook of Complex General Surgical Oncology.** McGraw-Hill Education, Ed. 2018.

MUNGO B *et al.* **Does neoadjuvant therapy for esophageal cancer increase postoperative morbidity or mortality?** Dis Esophagus, 2015 Oct; 28(7): 644-651.

MUÑOZ N *et al.* **Hot maté drinking and precancerous lesions of the oesophagus: an endoscopic survey in southern Brazil.** International Journal of Cancer, 1987. 39:708-709.

MUWONGE R *et al.* **Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: a nested case-control design using incident cancer cases.** Oral Oncol 2008; 44: 446-454.

NADALETO BF; HERBELLA FAM; PATTI MG. **Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment.** Surgery, 2016. V. 159: 475-486.

NAPIER KJ; SCHEERER M; MISRA S. **Esophageal Cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities.** World J Gastrointest Oncol 2014; 6(5): 112-120.

NASSRI A; ZHU H; MUFTAH M; RAMZAN Z. **Epidemiology and Survival of Esophageal Cancer Patients in an American Cohort.** Cureus 2018 Apr; 10(4): e2507.

NEUNER G; PATEL A; SUNTHARALINGAM M. **Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer.** Gastrointest Cancer Res 2009 3:57-65.

NICOLAU MC *et al.* **Nicotinic cholinergic receptors in esophagus: Early alteration during carcinogenesis and prognostic value.** World Journal of Gastroenterology. v. 22, p. 7146, 2016.

NIEMAN KM *et al.* **Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis.** Biochim Biophys Acta 2013; 1831: 1533-1541.

OKEN M *et al.* **Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.** Am J Clin Oncol. 1982; 5:649-655.

OMLOO JM *et al.* **Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial.** Ann Surg. 2007; 246(6):992-1001.

OPPEDIJK V *et al.* **Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials.** J Clin Oncol 2014; 32: 385-391.

ORRINGER MB *et al.* **Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned.** Ann Surg. 2007; 246(3): 363-374.

PENNATHUR A *et al.* **Oesophageal carcinoma.** Lancet. 2013; 381:400–412.

PICKENS A; ORRINGER MB. **Geographical distribution and racial disparity in esophageal cancer.** Ann Thorac Surg. 76: 1367-1369.

PINTO CE *et al.* **Salvage esophagectomy after exclusive chemoradiotherapy: results at the Brazilian National Cancer Institute (INCA).** Diseases of the Esophagus (2009) 22, 682-686.

PINTO LFR *et al.* **Mechanisms of Esophageal Cancer Development in Brazilians.** Mutation Research, Estados Unidos, v.544, p.365-373,2003.

QUEIROGA RC; PERNAMBUCO AP. **Câncer de esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento.** Revista brasileira de cancerologia 2006; 52(2): 173-8.

RAPOZO M *et al.* **Recurrent acute thermal lesion induces esophageal hyper proliferative premalignant lesions in mice esophagus.** Experimental and Molecular Pathology (Print), v. 1, p. 1, 2016.

RENEHAN AG; ZWHALEN M; EGGER M. **Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology.** Nature Reviews Cancer 2015; 15(8): 484-98.

SCHNEIDER PM *et al.* **Histomorphologic tumor regression and lymph node metastases determine prognosis following neoadjuvant radiochemotherapy for esophageal cancer: Implications for Response Classification.** Ann Surg. 2005 Nov; 242(5): 684-692.

SHAIKH *et al.* **Increased time from neoadjuvant chemoradiation to surgery is associated with higher pathologic complete response rates in esophageal cancer.** Ann Thorac Surg. 2015; 99(1): 270-276.

SHAPIRO J *et al.* **Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial.** Lancet Oncol. 2015; 16:1090–8.

SHARMA P; MORALES TG; SAMPLINER RE. **Short segment Barrett's esophagus — the need for standardization of the definition and of endoscopic criteria.** Am J Gastroenterol 1998; 93:1033-6.

SIEWERT JR *et al.* **Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1000 consecutive resections at a single center in the Western world.** Ann Surg 2001; 234: 360-367; discussion 368-369.

SJOQUIST KM *et al.* **Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis.** Lancet Oncol. 2011; 12:681–92.

SMITHERS B *et al.* **Comparison of the Outcomes Between Open and Minimally Invasive Esophagectomy.** *Ann Surg.* 2007 Feb; 245(2):232-240.

STONE HB *et al.* **Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms.** *Lancet Oncol.* 2003 Sep; 4(9): 529-36.

SPECHLER SJ. **Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review.** *JAMA* 2013; 310: 627-636.

SPECHLER SJ, SOUZA RF. **Barret's Esophagus.** *N Engl J Med* 2014; 371:836-45.

SUMPTER K *et al.* **Report of two protocol planned interim analyses in a randomized multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF.** *Br J Cancer.* 2005; 92:1976–83.

SWISHER SG *et al.* **Effect of operative volume on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer.** *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 119(6):1126.

TEPPER J *et al.* **Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781.** *J Clin Oncol.* 2008; 26:1086–92.7

TERRY P *et al.* **Antioxidants and cancers of the esophagus and gastric cardia.** *Int J Cancer* 2000; 87:750-4.

TONG DK *et al.* **Current management of cervical esophageal cancer.** *World J Surg.* 2011 Mar; 35(3): 600-7.

VAN DAM J. **Endosonographic evaluation of the patient with esophageal cancer.** *Chest* 1997;112: Suppl:184S-190S.

VAN DER SLUIS PC *et al.* **Safety, efficacy, and long-term follow-up evaluation of perioperative epirubicin, cisplatin, and capecitabine chemotherapy in esophageal resection for adenocarcinoma.** *Ann Surg Oncol.* 2015; 22:1555–63.

VAN HAGEN P *et al.* **Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer.** *N Engl J Med.* 2012; 366:2074–84.

VICTORA CG *et al.* **Hot beverage and oesophageal cancer in southern Brazil: a case-control study.** *International Journal of Cancer,* 1987 39:710-716.

WANG M *et al.* **Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of esophageal carcinoma: report on 206 patients.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16:325-327.

WALSH TN *et al.* **A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma.** *N Engl J Med.* 1996; 335:462–7

WALTHER B *et al.* **Cervical or thoracic anastomosis after esophageal resection and gastric tube reconstruction: a prospective randomized trial comparing sutured neck anastomosis with stapled intrathoracic anastomosis.** *Ann Surg.* 2003; 238(6):803-814.

WANG KK; SAMPLINER RE. **Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus.** *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 788-797.

WRIGHT CD; ZEITELS SM. **Recurrent laryngeal nerve injuries after esophagectomy.** *Thorac Surg Clin.* 2006; 16(1):23-33.

YOKOYAMA A *et al.* **Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining.** *Cancer* 1995; 76(6): 928-34.

8. Anexos

8.1 Material Suplementar

<i>Quadro 8.1 Performance Status</i>		<i>Adaptado de Oken M et al.</i>
Escala de Zubrod (ECOG)		
PS0	Atividade normal, sem queixas relativas à doença	
PS1	Sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia a dia normal	
PS2	Fora do leito em mais de 50% do tempo	
PS3	No leito mais de 50% do tempo. Carente de cuidados mais intensivos.	
PS4	Preso ao leito	

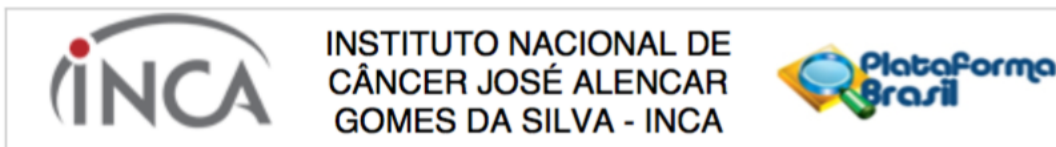
Tabela 8.1 Frequências absolutas e relativas das variáveis estudadas.

CARACTERÍSTICAS	N	%
Cor da pele		
Branco	138	72,6
Preto	17	8,9
Pardo	34	17,9
Amarelo	1	0,5
Localização do tumor		
1/3 superior + 1/3 médio	74	38,9
1/3 inferior + JEG	116	61,1
Estadiamento clínico		
Inicial (EC I e II)	153	80,5
Avançado (EC III e IV)	33	17,4
Não informado	4	2,1
Radicalidade cirúrgica		
Curativa (R0)	160	84,2
Paliativa (R1 ou R2)	30	15,8
Técnica de esofagectomia		
Transhiatal	116	61,1
Transhiatal videolaparoscópica	1	0,5
Transtorácica	42	22,1
Toracoscopia + Laparoscopia	26	13,7
Toracoscopia + Laparotomia	5	2,6
Localização do tumor na peça		
1/3 superior + 1/3 médio	63	33,2
1/3 inferior + JEG	125	65,8
Não se aplica ou sem informação	2	1,1

Tabela 8.2 Quimioterápicos utilizados para neoadjuvância distintos do protocolo CROSS

Quimioterápicos	N
5- Fluorouracil e cisplatina	3
Epirrubicina e Oxaliplatina	3
5- Fluorouracil e Oxaliplatina	8
Outros	2
TOTAL	16

8.2 Parecer de aprovação do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Comparação entre modalidades de tratamento do câncer de esôfago ou junção esôfago- gástrica no Instituto Nacional de Câncer- Brasil: um estudo observacional retrospectivo.

Pesquisador: LUCIANA DO CARMO BUENO RIBEIRO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 01521218.0.0000.5274

Instituição Proponente: Coordenação de Pesquisa

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.093.507

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222572.pdf" de 19/10/2018.

INTRODUÇÃO:

O adenocarcinoma de esôfago e da junção esofagogástrica (JEG) são habitualmente diagnosticados em estágio avançado e devido a sua rápida disseminação possui um prognóstico desfavorável para a maioria dos pacientes, resultando em taxas de sobrevida global de 15-25%. A ressecção cirúrgica é o tratamento curativo padrão para pacientes sem metástases à distância. O objetivo da abordagem cirúrgica é atingir a ressecção radical (R0) com linfadenectomia apropriada. Resultados cirúrgicos insatisfatórios sem a terapia neoadjuvante incitou o desenvolvimento de abordagens multimodais no tratamento do câncer de esôfago. Diversos estudos clínicos randomizados evidenciaram que tanto a quimiorradioterapia neoadjuvante quanto a quimioterapia Peri-operatória promovem um aumento da sobrevida quando comparado a cirurgia isoladamente. Resultados de meta-análise estão de acordo com estes resultados e criam fortes evidências para o aumento da sobrevida com a quimiorradioterapia neoadjuvante em detrimento da cirurgia como única forma de tratamento inicial dos pacientes portadores de adenocarcinoma esofageano. No

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 3.093.507

Instituto Nacional do Câncer, após a comprovação científica do benefício da neoadjuvância, foram instituídos diversos protocolos mundialmente já consolidados.

HIPÓTESE:

Provar o ganho de sobrevida adquirido com a implantação da quimiorradioterapia neoadjuvante nas neoplasias malignas de esôfago e da cárdia em detrimento da abordagem cirúrgica isolada.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

DESFECHOS

Desfecho Primário:

O desfecho primário será a sobrevida global e a sobrevida livre de doença.

Desfecho Secundário:

Analisar as diferenças de morbidade e entre os dois tratamentos distintos que foram oferecidos e a resposta clínico-patológica a estes tratamentos distintos.

METODOLOGIA:

O referido projeto consiste numa análise retrospectiva dos pacientes submetidos à esofagectomia com intenção curativa no Instituto Nacional do Câncer (INCa) dos anos de 1990 a 2016. Foram identificados 215 pacientes da instituição operados nesse período com diagnóstico de adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas de esôfago (CID-10: C15) e adenocarcinoma da junção esofagogástrica (CID-10: C16). Após a revisão dos prontuários serão delimitados 3 grupos para análises comparativas, aqueles submetidos apenas à cirurgia com intenção curativa, aqueles submetidos à neoadjuvância em conformidade com o estudo CROSS e aqueles submetidos à neoadjuvância pelo protocolo RTOG.

Metodologia de análise de dados:

Em ambos os grupos supra-citados serão coletados os seguintes dados nos prontuários: tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento proposto, performance status, IMC, co-morbidades, localização e extensão da lesão, laudo histopatológico da biópsia, espirometria e albumina pré-

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 3.093.507

operatórias, estadiamento clínico, toxicidade à quimiorradioterapia, avaliação da resposta após a neoadjuvância, ASA, técnica cirúrgica, tempo operatório, radicalidade, hemotransfusão per-operatória, tempo de internação hospitalar, complicações pós-operatórias, estadiamento patológico, presença de infiltração neural e angiolinfática, número de linfonodos extraídos e de linfonodos acometidos, avaliação das margens cirúrgicas, presença e tempo de recidiva, data e causa do óbito. A sobrevida global e a sobrevida livre de doença serão analisadas utilizando as curvas de Kaplan-Meier. As diferenças de sobrevida serão comparadas pelo teste de Long-rank quanto a associação com as variáveis clínicas, cirúrgicas e anatomopatológicas coletadas.

Detalhamento:

Análise baseada em revisão dos prontuários.

TAMANHO DA AMOSTRA NO BRASIL: 80

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar retrospectivamente os resultados do Instituto Nacional do Câncer dos pacientes que foram submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia (em conformidade com o protocolo CROSS) versus quimiorradioterapia em conformidade com o protocolo RTOG versus os submetidos apenas a cirurgia em relação à mediana de sobrevida global.

Objetivo Secundário:

- Comparar a ressecção com margens livres >1mm (R0) entre os grupos.
- Comparar a radicalidade cirúrgica entre os grupos.
- Analisar a taxa de resposta patológica completa nos pacientes submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante.
- Analisar complicações/ morbidades pós-operatórias entre os grupos.
- Comparar a mortalidade entre os grupos.
- Analisar a quimiotoxicidade no grupo dos pacientes submetidos à neoadjuvância.
- Analisar o tempo entre o diagnóstico e o término do tratamento primário instituído nos grupos.
- Analisar a taxa de recorrência da doença entre os grupos.
- Analisar comparativamente os resultados do referido estudo com o estudo CROSS (1).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme informados pelo pesquisador:

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 3.093.507

RISCOS:

Esse estudo não oferece riscos, pois é uma análise retrospectiva dos dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes. A intervenção por eles sofrida foi no passado.

BENEFÍCIOS:

Esse projeto visa validar os resultados do CROSS na realidade da instituição (INCA), permitindo dessa forma analisar se houve ganho de sobrevida dos pacientes com a introdução da referida neoadjuvância no tratamento em detrimento da abordagem cirúrgica exclusiva, até então realizada. O projeto também permitirá a análise de múltiplas variáveis, como as morbidades e a radicalidade do tratamento, extrapolados para a realidade do serviço de saúde pública brasileiro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de análise das pendências respondidas correspondentes ao PARECER CONSUBSTANCIADO CEP número: 3024363.

Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, com revisão de prontuários médicos, que avaliará a sobrevida global e a sobrevida livre de doença de pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas de esôfago (CID-10: C15) e adenocarcinoma da junção esofagogástrica (CID-10: C16) submetidos à esofagectomia com intenção curativa no INCA no período entre 1990 e 2016. Serão delimitados três grupos para análises comparativas: a) pacientes submetidos apenas à cirurgia com intenção curativa, b) pacientes submetidos à neoadjuvância em conformidade com o estudo CROSS e c) pacientes submetidos à neoadjuvância pelo protocolo RTOG.

Trata-se de projeto de Mestrado do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Oncologia (Aluna: Luciana do Carmo Bueno Ribeiro; Orientador: Luis Felipe Ribeiro Pinto).

Foi solicitada dispensa de obtenção de TCLE

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram analisados os seguintes documentos de apresentação obrigatória:

1. Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos: Documento devidamente preenchido, datado e assinado.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 3.093.507

2. Projeto de Pesquisa: adequado
3. Orçamento financeiro e fontes de financiamento: adequado
4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Foi solicitada dispensa de obtenção de TCLE. adequado
5. Cronograma: adequado
6. Formulário para Submissão de Estudos no INCA: adequado
7. Currículo do pesquisador principal e demais colaboradores: Contemplados no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222572.pdf"
8. Documentos necessários para armazenamento de material biológico humano em biorrepositório/biobanco: Não se aplica.

Documentos submetidos em 19/10/2018

- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222572.pdf de 19/10/2018
- estudo_cep.pdf
- publicacao_resultados.docx
- privacidade_confidencialidade.docx
- termo_compromisso_pesquisador.docx
- mest_pesq.docx
- folha_de_rosto.pdf

Documentos submetidos em 11/12/2018:

- cronograma.pdf
- projeto_mest_revisado.pdf
- publicacao_resultados.pdf
- privacidade_confidencialidade.pdf
- termo_compromisso_pesquisador.pdf

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

Página 05 de 14



Continuação do Parecer: 3.093.507

• respostas_pendencias_e_lista_de_inadequacoes.pdf

Documentos submetidos em 16/12/2018:

- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222572.pdf
- aus_tcle.docx
- doc_cep_inca_mest.pdf
- folha_rosto_cep_mest.pdf

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Quanto ao projeto de pesquisa (documentos "mest_pesq.docx" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222572.pdf" de 19/10/2018):

1.1. O projeto de pesquisa é o documento fundamental para que o Sistema CEP-CONEP possa proceder a análise ética da proposta. Conforme a Norma Operacional nº 001/2013 item 3.4.1) todos os protocolos de pesquisa devem conter, obrigatoriamente: tema, objeto de pesquisa, relevância social, objetivos, local de realização da pesquisa, população a ser estudada, garantias éticas aos participantes da pesquisa, método a ser utilizado, cronograma, orçamento, critérios de inclusão e exclusão dos participantes da pesquisa, riscos e benefícios envolvidos na execução da pesquisa, critérios de encerramento ou suspensão de pesquisa (quando couber), resultados do estudo, divulgação dos resultados. Solicita-se adequação do projeto detalhado (arquivo "mest_pesq.docx"), contemplando todas as informações necessárias para que fique em conformidade com a Resolução CNS nº 466 de 2012, bem como a Norma Operacional nº 001/2013, além das adequações descritas a seguir.

RESPOSTA AO PARECER: O projeto de pesquisa detalhado foi adequado, de forma a conter todos os itens descritos na lista de inadequações, inclusive a alteração do tema pois houve interesse por parte dos pesquisadores incluir na análise retrospectiva o grupo de pacientes submetidos a quimiorradioterapia radical com esofagectomia de resgaste. Foi anexado com o nome de arquivo "projeto_mest_revisado"

RESPOSTA: Conforme documento anexado "projeto_mest_revisado.pdf", PENDÊNCIA ATENDIDA.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 3.093.507

1.2. No item "Desenho" foi informado: "Estudo retrospectivo com comparação de duas coortes históricas", entretanto a metodologia descreve que "serão delimitados 3 grupos para análises" e o título prevê a comparação dos pacientes submetidos ao CROSS versus apenas cirurgia, não incluindo os submetidos ao RTOG". Solicita-se esclarecimento e adequação.

RESPOSTA AO PARECER: Inicialmente seriam avaliados apenas os pacientes submetidos a cirurgia exclusiva e os submetidos a neoadjuvância seguido de cirurgia. Por decisão posterior do orientador e do grupo de pesquisadores de incluir o grupo de pacientes submetidos a quimiorradioterapia radical seguido de cirurgia de resgate, houve falha na adequação deste item do projeto quando foi submetido ao CEP. Realizei a correção no item devido.

RESPOSTA: Conforme documentos anexados "projeto_mest_revisado.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222572.pdf", lê-se em desenho "O referido projeto consiste num estudo observacional com coleta de dados retrospectiva", PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.3. No item "Hipótese" lê-se: "Provar o ganho de sobrevida adquirido com a implantação da quimiorradioterapia neoadjuvante nas neoplasias malignas de esôfago e da cárdia em detrimento da abordagem cirúrgica isolada". Considerando o desenho do estudo (análise retrospectiva de coorte de pacientes) solicita-se adequação informando "Não se aplica".

RESPOSTA AO PARECER: A hipótese do projeto foi adequada ao desenho do estudo, observacional analítico retrospectivo de coorte.

R E S P O S T A : C o n f o r m e d o c u m e n t o a n e x a d o "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222572.pdf", lê-se em hipótese: "A associação de quimiorradioterapia ao tratamento dos pacientes com câncer de esôfago e da junção esôfago-gástrica melhoraram as taxas de sobrevida em nosso meio", PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.4. No item "Metodologia Proposta" lê-se "Foram identificados 215 pacientes da instituição operados nesse período com diagnóstico de...". Entretanto no item "Tamanho da Amostra no Brasil" e no documento "folha_de_rosto.pdf" foi informado 80 participantes. Assim sendo, solicitam-se esclarecimentos e adequação do número de participantes previstos nos referidos

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Página 07 de 14



Continuação do Parecer: 3.093.507

documentos.

RESPOSTA AO PARECER: Na metodologia proposta tinham sido identificados 215 pacientes submetidos a esofagectomia na instituição, porém a intenção de análise inicial era em cima de 80 pacientes. Após conversa com o orientador e o epidemiologista do nosso grupo de pesquisa, para reduzir os vieses, serão analisados nos 3 grupos, conforme metodologia proposta, o total de 200 pacientes, isto é, todos os que preenchem os critérios de inclusão do estudo. Houve a devida adequação do número da amostra do estudo, sendo corrigido dentro da Plataforma Brasil no item "Tamanho da Amostra no Brasil" e no documento folha de rosto, o qual foi feito um novo upload com a correção do título e no tamanho da amostra.

RESPOSTA: Conforme documentos anexados "projeto_mest_revisado.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222572.pdf", PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.5. O desfecho secundário limita-se a dois tratamentos distintos, entretanto o objetivo principal apresentado é "Analisar retrospectivamente os resultados do Instituto Nacional do Câncer dos pacientes que foram submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia (em conformidade com o protocolo CROSS ou RTOG) versus os submetidos apenas a cirurgia em relação a mediana de sobrevida global", tratando-se de 3 grupos. Solicita-se adequação.

RESPOSTA AO PARECER: Realizada a adequação no desfecho secundário

RESPOSTA: Conforme documentos anexados "projeto_mest_revisado.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222572.pdf", lê-se em desfecho secundário "Características da população de estudo de acordo com as variáveis sociodemográficas, clínico-patológicas e cirúrgicas; comparação dos grupos de tratamento de acordo com dados sociodemográficos, clínico-patológicos e cirúrgicos e comparação do subgrupo CROSS com o estudo CROSS em relação aos índices de sobrevida", PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.6. Em relação à Metodologia de Análise de Dados solicita-se a inclusão de regressão de Cox para realização da análise de sobrevida, já que o projeto trata-se de coorte retrospectiva com necessidade de ajuste para variáveis confundidoras.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 3.093.507

RESPOSTA AO PARECER: Realizada a adequação na Metodologia de Análise de Dados

RESPOSTA: Conforme documentos anexados "projeto_mest_revisado.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222572.pdf", lê-se em metodologia de análise de dados: "Será feita a análise descritiva da população do estudo com medidas de tendência central e de dispersão para as variáveis contínuas e frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas. Com o intuito de comparar as variáveis categóricas do estudo por grupos de tratamento serão utilizados os testes qui-quadrado ou fisher. Para uma análise exploratória da sobrevida será utilizado o método de Kaplan-Meyer e o teste de Longrank. Para analisar os fatores prognósticos, será utilizada a análise dos riscos proporcionais de Cox. As variáveis de importância clínica e aquelas que apresentarem $p < 0,20$ na análise univariada serão selecionadas e introduzidas no modelo múltiplo pelo método stepwise forward. Os modelos múltiplos serão utilizados para a SG, SLD a fim de prever o risco para os desfechos considerando $p < 0,05$.", PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.7. No item "Riscos" lê-se "Esse estudo não oferece riscos, pois é uma análise retrospectiva dos dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes. A intervenção por eles sofrida foi no passado". Cabe ressaltar que, de acordo com a Resolução CNS 466/2012 considera-se que toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco. O dano eventual poderá ser imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo ou a Coletividade: "Risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente" (Resolução CNS 466/2012, item II.22). No caso do projeto em análise, solicita-se informar que os riscos potenciais se referem à possível quebra de anonimato dos dados (perda de confidencialidade), o que será evitado através da restrição de acesso das planilhas somente à equipe de pesquisa e guarda em local restrito. Solicita-se adequação.

RESPOSTA AO PARECER: Realizada a devida adequação no item Riscos.

RESPOSTA: Conforme documentos anexados "projeto_mest_revisado.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222572.pdf", lê-se em risco "O risco potencial do estudo é a possibilidade da quebra do anonimato dos dados (perda da confidencialidade), o que

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 3.093.507

será evitado pela restrição do acesso à planilha somente pela equipe de pesquisa e colaboradores técnicos, que estão submetidos ao termo de privacidade e confidencialidade do participante e estando a planilha guardada em local restrito. As variáveis coletados serão analisados em conjunto, todas anonimizadas, portanto não serão individualizadas, garantindo o anonimato das informações dos pacientes.", PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.8. No item "Benefícios" lê-se "Esse projeto visa validar os resultados do CROSS na realidade da instituição (INCA), permitindo dessa forma analisar se houve ganho de sobrevida dos pacientes com a introdução da referida neoadjuvância no tratamento em detrimento da abordagem cirúrgica exclusiva, até então realizada. O projeto também permitirá a análise de múltiplas variáveis, como as morbidades e a radicalidade do tratamento, extrapolados para a realidade do serviço de saúde pública brasileiro". Cabe ressaltar que, de acordo com a Resolução CNS 466/2012, benefícios da pesquisa é definido como "[...] proveito direto ou indireto, imediato ou posterior, auferido pelo participante e/ou sua comunidade em decorrência de sua participação na pesquisa" (item II.4). No caso do projeto em análise, solicita-se informar os potenciais benefícios indiretos para os participantes de pesquisa.

RESPOSTA AO PARECER: Realizado adequação no item Benefícios

RESPOSTA: Conforme documentos anexados "projeto_mest_revisado.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222572.pdf", lê-se em benefícios "Os benefícios esperados são indiretos consequentes ao conhecimento dos dados da população e dos possíveis fatores associados ao prognóstico, fornecendo subsídios para o planejamento das ações de atenção ao câncer de esôfago para a comunidade em nível nacional, auxiliando na melhora da sobrevida para os indivíduos diagnosticados com esta doença.", PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.9. No que se refere ao acesso aos dados clínicos dos participantes de pesquisa, esse Comitê alerta no sentido de obediência às disposições éticas e legais brasileiras, em especial os artigos 85 e 87 da Resolução CFM nº 1.931 de 2009 (Código de Ética Médica - Conselho Federal de Medicina) que informam que é vedado ao médico permitir o manuseio e o conhecimento dos prontuários por pessoas não obrigadas ao sigilo profissional quando sob sua responsabilidade. Tendo em vista que o sigilo e a confidencialidade são direitos dos participantes de pesquisa, solicita-se descrever

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 3.093.507

no projeto de pesquisa como as informações serão anonimizadas antes de serem encaminhados para qualquer outra instância.

RESPOSTA AO PARECER: Realizado descrição no projeto de pesquisa no item Considerações éticas.

RESPOSTA: Conforme documento anexado "projeto_mest_revisado.pdf", PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto aos documentos "publicacao_resultados.docx", "privacidade_confidencialidade.docx" e "termo_compromisso_pesquisador.docx", solicita-se adequação apresentando as versões assinadas pela pesquisadora responsável.

RESPOSTA AO PARECER: As versões dos documentos acima relatados foram adequadas, sendo assim assinadas pela pesquisadora responsável.

RESPOSTA: Conforme documentos anexados "publicacao_resultados.pdf", "privacidade_confidencialidade.pdf" e "termo_compromisso_pesquisador.pdf", PENDÊNCIA ATENDIDA.

3. Quanto ao Orçamento Financeiro:

Solicita-se apresentar orçamento financeiro detalhado, que especifique TODOS os recursos, fontes e destinação, devendo-se citar: despesas referentes a infraestrutura, custo com medicamentos, procedimentos e análises realizados no estudo, despesas com material de laboratório e escritório, despesas tidas com ressarcimento do participante e seus acompanhantes, quando necessário, entre outros.

RESPOSTA AO PARECER: Realizada adequação no item Orçamento Financeiro.

RESPOSTA: Conforme documentos anexados "projeto_mest_revisado.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222572.pdf", PENDÊNCIA ATENDIDA.

4. Quanto ao Cronograma de Execução:

Solicita-se adequação em relação à data de início do estudo, dado que o projeto de pesquisa ainda

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 3.093.507

se encontra em análise. Cabe ressaltar que o pesquisador deve iniciar o estudo somente após a aprovação do CEP/INCA (Norma Operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.f).

RESPOSTA AO PARECER: O cronograma de execução do estudo foi atualizado para a devida adequação.

RESPOSTA: Conforme documentos anexados "projeto_mest_revisado.pdf" e "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222572.pdf", PENDÊNCIA ATENDIDA.

5. Quanto à solicitação de dispensa de TCLE :

Solicita-se apresentar pedido formal para tal, utilizando o "Modelo para Justificativa de ausência do TCLE" disponível no Portal do INCA através do endereço <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/ensino-pesquisa/site/home/comite-etica-pesquisa>.

RESPOSTA AO PARECER: Realizado pedido formal para dispensa de TCLE através de documento anexado na Plataforma Brasil conforme modelo para Justificativa de ausência do TCLE disponível no Portal do INCA.

RESPOSTA: Conforme documento anexado "aus_tcle.docx", PENDÊNCIA ATENDIDA.

6. Quanto ao Formulário para Submissão de Estudos no INCA (documento "estudo_cep.pdf"):

6.1. O documento deverá incluir a assinatura dos responsáveis pelas sessões ou serviços envolvidos com o atendimento dos participantes de pesquisa, isto é Cirurgia abdomino-pélvica, Oncologia Clínica, Radioterapia, etc.

RESPOSTA AO PARECER: Foi realizada a devida adequação no formulário e realizado novo upload do formulário de submissão de estudos no INCA.

RESPOSTA: Conforme documento anexado "doc_cep_inca_mest.pdf", PENDÊNCIA ATENDIDA.

6.2. O item "6) Local de Realização" (Programa de Carcinogênese Molecular) foi assinado por um membro da equipe de pesquisa. Conforme normativa do CEP-INCA, os estudos onde o

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br

Página 12 de 14



Continuação do Parecer: 3.093.507

Investigador Principal ou seus Colaboradores são também chefes de Unidade ou Serviço da Instituição, a concordância do(s) Serviço(s) para a realização do estudo deverá ser assinada pelo substituto ou a Chefia Imediata da Unidade e/ou Serviço. Solicita-se adequação.

RESPOSTA AO PARECER: Foi realizada a devida adequação no formulário e realizado novo upload do formulário de submissão de estudos no INCA.

RESPOSTA: Conforme documento anexado "doc_cep_inca_mest.pdf", PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS N° 466/2012 e na Norma Operacional CNS N° 001/2013, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1222572.pdf	16/12/2018 11:07:27		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	aus_tcle.docx	16/12/2018 11:06:31	LUCIANA DO CARMO BUENO RIBEIRO	Aceito
Outros	doc_cep_inca_mest.pdf	16/12/2018 10:54:14	LUCIANA DO CARMO BUENO RIBEIRO	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_cep_mest.pdf	16/12/2018 10:52:45	LUCIANA DO CARMO BUENO RIBEIRO	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	11/12/2018 22:17:55	LUCIANA DO CARMO BUENO RIBEIRO	Aceito
Outros	publicacao_resultados.pdf	11/12/2018 22:06:16	LUCIANA DO CARMO BUENO RIBEIRO	Aceito
Outros	privacidade_confidencialidade.pdf	11/12/2018 22:04:43	LUCIANA DO CARMO BUENO RIBEIRO	Aceito

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO **CEP:** 20.231-092
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 **Fax:** (21)3207-4556 **E-mail:** cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER JOSÉ ALENCAR
GOMES DA SILVA - INCA



Continuação do Parecer: 3.093.507

Declaração de Pesquisadores	termo_compromisso_pesquisador.pdf	11/12/2018 22:01:02	LUCIANA DO CARMO BUENO RIBEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_mest_revisado.pdf	11/12/2018 21:58:21	LUCIANA DO CARMO BUENO RIBEIRO	Aceito
Outros	respostas_pendencias_e_lista_de_inadeguacoes.pdf	11/12/2018 21:54:36	LUCIANA DO CARMO BUENO RIBEIRO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 18 de Dezembro de 2018

Assinado por:

Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador(a))

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

Página 14 de 14

8.3 Formulário de Dados

GRUPO DE CA DE ESÔFAGO – INCA FICHA DOS PACIENTES SUBMETIDOS À ESOFAGECTOMIA

Nome: _____ Matrícula: _____ Data: __/__/__

Sexo: M F Raça: B N P Data de nasc: __/__/__ Data do diag: __/__/__

Telefones: () _____ Endereço com CEP:

Etilismo: Não Sim Tabagismo: Não Sim PS: 0 1 2 3 4 IMC: _____

Comorbidades: _____

Refluxo: Não Sim Missing Esôfago de Barret: Não Sim Missing

Hist Fam de Ca Esôfago: Não Sim

Biópsia (EDA):

Localização do TU: Torácico (1/3):Sup Med Inf Abdominal Siewert: I II III

Extensão da Lesão(cm): _____ Distância dos incisivos: (cm): _____

LHP: Adeno CEC Outro: _____ Grau: I II III Lesão sincrônica: Não Sim

SNE/GTT/JTT: Não Sim 2° Tu primário: Não Sim

Exames pré-tratamento:

TC: Não Sim PET-CT: Não Sim VEF1: _____ CVF: _____ Albumina pré-op: _____

cTNM: T__ N__ M__ Estadiamento clínico: IA IB IIA IIB IIIA IIIB IIIC IV

Tratamento Inicial:

Intenção do tto: Neoadj Radical exclusivo Paliativo Cirurgia

Rxt pré-op: _____ Gy Tto completo? Não Sim

QT pré-op: _____ Tto completo? Não Sim

Início: __/__/__ Término: __/__/__ Δt diagnóstico-tratamento (dias): _____

Intercorrências: Não Sim Caso Sim, quais? _____

Avaliação após término da Rxt+QT:

Resposta completa Resposta Parcial Doença estável Progressão de Doença

Cirurgia:

ASA: I II III IV Data: __/__/__ Δt RXT+QT e cirurgia (dias): _____

Cirurgião (Staff): _____ N° Campos LFDN: 2 3 Δt Cirurgia (hs): _____

Local da Anastomose: Cervical Intra-torácica Não realizada Radicalidade: R0 R1 R2

Tipo de anast: Manual Mecânica Mista Tipo de Reconst: Estômago Cólon: D E T

Cir Tipo: Transhiatal Transtorácica Transhiatal vlp Toracoscopia + laparoscopia
 Toracoscopia + Laparotomia Cirurgia de Resgate: Sim Não

Transfusão per-op: Sim Não Complicações per-operatórias: Não Sim, Qual?

Pós-operatório:

Δt internação CTI (dias): ____ Data da alta: __/__/__ Δt Int Hosp (dias): ____

Complicações pós-operatórias: PNM Fístula IFO Isquemia do tubo Arritmias
 Sangramento Outra: _____

Evolução: Alta Óbito Óbito em 30 dias: Sim Não

Re-operações: Não Sim Motivo: _____

Re-internações: Não Sim Motivo: _____

Peça Cirúrgica:

Tipo histológico: Adeno CEC Outro: _____ Grau: I II III

pTNM: T__ N__ M__ Estadiamento patológico: IA IB IIA IIB IIIA IIIB IIIC IV

Localização do TU: Torácico (1/3): Sup Med Inf Abdominal

Infiltração: Angiolinfática: Sim Não Neural: Sim Não

Tamanho do Tumor (cm): ____ Distância Tu-JEEG(cm): ____

Nº de Linfonodos na peça: ____ Acometidos: ____ Razão de linfonodos: ____

Margem proximal (cm): ____ Margem distal (cm): ____

Margens livres? Sim Não Após ampliação Não Não avaliadas

Rxt/QT pós-op:

Rxt: Sim Não QT: Sim Não

Seguimento ambulatorial:

Estenose: Não Sim Dilatação: Não Sim

Recidiva: Não Sim Data da Recidiva: __/__/__ Local: _____

Tratamento da recidiva: _____

Data da última consulta: __/__/__ SED CED Data do Óbito: __/__/__ SED CED

Causa do óbito: _____

Apresentou 2^o Tu primário (STP): Não Sim CID STP: _____ Sincrônico? Não Sim

Data da detecção do STP: __/__/__