

# BMJ Best Practice

## Câncer esofágico

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	6
Classificação	7
<b>Prevenção</b>	<b>8</b>
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
<b>Diagnóstico</b>	<b>9</b>
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	14
Anamnese e exame físico	16
Exames diagnóstico	18
Diagnóstico diferencial	20
Critérios de diagnóstico	21
<b>Tratamento</b>	<b>23</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	23
Visão geral do tratamento	31
Opções de tratamento	32
Novidades	40
<b>Acompanhamento</b>	<b>41</b>
Recomendações	41
Complicações	41
Prognóstico	42
<b>Diretrizes</b>	<b>43</b>
Diretrizes de diagnóstico	43
Diretrizes de tratamento	43
<b>Recursos online</b>	<b>45</b>
<b>Nível de evidência</b>	<b>46</b>
<b>Referências</b>	<b>47</b>
<b>Imagens</b>	<b>58</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>64</b>

## Resumo

- ◇ A incidência está aumentando em todo o mundo ocidental.
- ◇ Os homens têm probabilidade duas vezes maior que as mulheres de desenvolver a doença.
- ◇ Os 2 principais tipos histológicos são carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma. Nos EUA, atualmente os adenocarcinomas são responsáveis por 80% de todos os casos.
- ◇ Baixa condição socioeconômica, tabagismo, uso excessivo de bebidas alcoólicas, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), esôfago de Barrett e obesidade são alguns dos principais fatores de risco.
- ◇ Os tumores muitas vezes estão localmente avançados no momento do diagnóstico. O estadiamento preciso é importante para o prognóstico e planejamento do tratamento.
- ◇ O câncer esofágico superficial intramucoso é melhor tratado por ressecção endoscópica e vigilância.
- ◇ Cânceres em estágio inicial em candidatos cirúrgicos são mais bem tratados por esofagectomia.
- ◇ Para doença localmente avançada, a terapia com modalidades combinadas é considerada o padrão vigente. Ela inclui quimioterapia ou quimiorradioterapia seguida por cirurgia.
- ◇ Pacientes de alto risco devem ser tratados com uma combinação de quimioterapia e radioterapia para a obtenção de melhores resultados, mas as taxas de recorrência locais permanecem elevadas.

## Definição

A maioria dos cânceres esofágicos são lesões na mucosa originárias das células epiteliais que revestem o esôfago.

## Epidemiologia

As taxas de incidência de câncer esofágico variam amplamente em diferentes países e regiões do mundo. A incidência anual relatada na província de Linxian, no centro da China, é de 140 casos para cada 100,000 habitantes. Essa taxa se compara a uma taxa de 3 casos para cada 100,000 habitantes, em países ocidentais. O primeiro ano em que houve uma diminuição documentada na incidência de câncer esofágico na China, principalmente de carcinoma de células escamosas, foi 2009. Entre os países ocidentais, Rússia, Escócia e os países escandinavos apresentam algumas das taxas mais elevadas. De uma maneira geral, a incidência de câncer esofágico em países ocidentais está crescendo mais rapidamente que qualquer outra malignidade.[1] Nos EUA, a incidência de adenocarcinoma do esôfago, em particular, está aumentando dramaticamente em todas as fronteiras socioeconômicas. Em 2017, foi estimado que, nos EUA, haveria 16,940 novos casos e 15,690 mortes decorrentes de câncer esofágico.[2] Existem disparidades geográficas, mesmo nos EUA. Embora as causas dessas disparidades não sejam claras, a hipótese é uma predileção genética ou uma exposição incomum a certas toxinas ambientais. Nos EUA, as 2 áreas com prevalência e mortalidade mais elevadas para essa doença são as regiões de Charleston, na Carolina do Sul, e Baltimore, em Maryland, incluindo os municípios adjacentes em suas respectivas baías. Em 2005, estimou-se que, em todo o mundo, ocorreriam 497,700 novos casos e 416,500 mortes decorrentes de câncer esofágico, e espera-se que a prevalência aumente em cerca de 140% até 2025.[1]

Existe uma forte disparidade no desenvolvimento dessas malignidades entre populações minoritárias, com pessoas de origem negra e do Extremo Oriente (notadamente Japão e a província de Guangdong, no sul da China) particularmente afetadas.[3] Além disso, os homens têm maior probabilidade de desenvolver câncer esofágico que as mulheres.[2] [4]

A epidemiologia dos 2 principais tipos histológicos (carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma) tem-se alterado significativamente durante as últimas décadas.[5] Na década de 1960, 90% de todos os tumores esofágicos eram carcinomas de células escamosas. Desde então, a incidência de adenocarcinomas esofágicos tem aumentado de forma marcante, de modo que, atualmente, adenocarcinomas são mais prevalentes que carcinomas de células escamosas, de maneira geral, nos EUA e na Europa Ocidental.[1] [6] A maior parte do aumento da incidência de adenocarcinoma do esôfago é atribuída ao aumento das ocorrências de esôfago de Barrett em jovens saudáveis do sexo masculino - particularmente em pessoas brancas dos EUA e da Europa Ocidental.[1] [7] O carcinoma de células escamosas continua a ser uma doença das porções superior e central do esôfago, mais comumente associada ao consumo de bebidas alcoólicas e tabaco. No EUA, embora o adenocarcinoma atualmente seja especialmente predominante, na população negra o carcinoma de células escamosas ainda é mais comum, sendo a taxa de incidência em homens negros 4.5 vezes superior à taxa em homens brancos.[8]

## Etiologia

A etiologia do câncer esofágico difere com a histologia.

Fatores importantes envolvidos no desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico incluem:

## Refluxo gastroesofágico e esôfago de Barrett

- O esôfago de Barrett (metaplasia do revestimento mucoso do esôfago distal) é causado por refluxo gastroesofágico de longa duração e é considerado uma doença pré-maligna para o desenvolvimento de adenocarcinoma.[4]
- Existe uma correlação entre a presença de esôfago de Barrett e alterações genéticas das células, incluindo mutações em P53, P21, instabilidade de microssatélite (IMS) e outras. [9]
- Na maioria dos casos, o esôfago de Barrett pode ser detectado adjacente a um tumor, mas ainda não foi completamente estabelecido se o esôfago de Barrett é uma etapa obrigatória no desenvolvimento de câncer, embora a maioria dos dados aponte nessa direção.
- O aumento da frequência, a duração e a gravidade dos sintomas de refluxo estão positivamente associados ao risco de evoluir para adenocarcinoma esofágico de uma maneira claramente dose-dependente.[4]

## Índice de massa corporal elevado

- Os estudos têm estabelecido a obesidade como um fator de risco dose-dependente para adenocarcinoma esofágico, embora o mecanismo através do qual ela opera permaneça obscuro.[10] Inicialmente, foi proposto que o mecanismo funcionava por meio de um aumento na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), mas os estudos têm mostrado que o índice de massa corporal (IMC) é um fator de risco independente do refluxo.
- Foi constatado que qualquer aumento na massa corporal parece elevar o risco de adenocarcinoma esofágico; não só as pessoas com sobrepeso ou obesas apresentam aumento do risco, mas quando o baixo peso é usado como ponto de referência, uma pessoa de peso normal também apresenta um risco significativamente maior.[4]

## Sexo masculino

- Existe uma forte predominância do sexo masculino sobre o feminino, da ordem de 7:1, que não é totalmente explicada. Essa predominância não pode ser originária de outros fatores de risco (por exemplo, DRGE, obesidade), pois estes estão igualmente divididos entre os sexos.[4]

## Fatores relacionados à dieta

- Dietas ricas em gorduras totais, gorduras saturadas e colesterol parecem estar associadas a um risco maior desse tipo de câncer. Diversos estudos têm encontrado evidências de que uma alta ingestão de frutas e verduras frescas reduz o risco de carcinoma de células escamosas esofágico; estima-se que essa dieta diminua o risco em cerca de 20% para cada porção de 50 g de frutas ou verduras ingerida diariamente.[11] As evidências quanto à efetividade de suplementos de antioxidantes para a diminuição de câncer gastrointestinal são contraditórias.[12]

Os fatores envolvidos no desenvolvimento de carcinoma de células escamosas esofágico incluem:

## Tabagismo

- O tabagismo está mais fortemente associado ao carcinoma de células escamosas esofágico (aumento de 3 a 7 vezes do risco) que ao adenocarcinoma esofágico (aumento de 2 vezes do risco).[11] Parece haver um efeito sinérgico na presença de um consumo excessivo de bebidas alcoólicas, que aumenta notavelmente o risco. Indivíduos que ingerem >1.5 garrafa de vinho e fumam

de 10 a 30 cigarros por dia têm um risco aproximadamente 150 vezes superior de desenvolver câncer esofágico.[13]

#### Consumo de bebidas alcoólicas

- O consumo excessivo de bebidas alcoólicas (3 ou mais doses de álcool por dia) é um dos fatores predisponentes mais fortes para o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas esofágico.[14] Ele tipicamente aumenta o risco de 3 a 5 vezes.[11]

#### Vírus do papiloma humano (HPV)

- A infecção pelo HPV foi envolvida na fisiopatologia do carcinoma esofágico, particularmente no carcinoma de células escamosas, embora as evidências atuais sejam inconclusivas.[15] O uso da vacina contra o HPV em meninas e, recentemente, em meninos, nos países em desenvolvimento e, atualmente, nos países ocidentais, pode acarretar uma mudança marcante na incidência desta doença no futuro, ao mesmo tempo que será documentada a diminuição da prevalência de câncer cervical nas mulheres.

Em contraste com o carcinoma de células escamosas, em que o tabagismo é um poderoso fator de risco, ele parece ser, no máximo, um fator de risco baixo ou moderado para a ocorrência de adenocarcinoma.[4] [16] De forma similar, embora o consumo de bebidas alcoólicas seja um forte fator de risco para carcinoma de células escamosas esofágico, ele não parece estar vinculado a um risco maior de adenocarcinoma esofágico; alguns dados sugerem até uma relação inversa, particularmente com o vinho.[4] Diversos outros fatores de risco potenciais têm sido estudados para os quais as evidências são menos claras, incluindo medicamentos que relaxam o esfíncter esofágico inferior. Outros fatores que possivelmente estão inversamente vinculados ao risco de adenocarcinoma esofágico incluem infecção por *Helicobacter pylori* e o uso de medicamentos anti-inflamatórios (por exemplo, aspirina, medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais [AINEs]). Exposições ambientais a nitrosaminas provenientes de resíduos animais e fertilizantes têm sido objeto de estudos realizados na China e no Oriente Médio.[17] Da mesma forma, pode estar implicada uma correlação com a exposição direta à radiação ou com a exposição de altas doses de isótopos radioativos naturais.

## Fisiopatologia

O câncer esofágico surge na mucosa do esôfago. A seguir, ele evolui no local para invadir a submucosa e a camada muscular e pode invadir estruturas adjacentes, como a árvore traqueobrônquica, a aorta ou o nervo laríngeo recorrente. Ocorre metástase tipicamente nos linfonodos periesofágicos, fígado e pulmões.

Os mecanismos fisiopatológicos de várias causas ainda não estão completamente esclarecidos e são motivo de pesquisa ativa. No entanto, têm sido propostos mecanismos para alguns desses fatores etiológicos.

#### Bebidas alcoólicas

- O mecanismo exato pelo qual as bebidas alcoólicas causam câncer esofágico ainda não é conhecido. O álcool, por si só, não se liga ao ácido desoxirribonucleico (DNA), não é mutagênico e não causa câncer em animais. Entretanto, ele pode agir por meio de sua conversão em acetaldeído (um carcinógeno conhecido), agindo como um solvente para outros carcinógenos e causando deficiências nutricionais.



- Após a ingestão, o etanol é transformado em acetaldeído pela enzima álcool desidrogenase (ADH) e, em seguida, em acetato pela acetaldeído desidrogenase (ALDH).
- Em associação com a absorção sistêmica e o metabolismo, em etilistas pesados (>40 g/dia), o álcool presente na saliva também é oxidado em acetaldeído pelos diversos micróbios da boca e pelas glândulas salivares e mucosas. Esse processo é intensificado em indivíduos com higiene bucal inadequada e alta carga bacteriana. Entretanto, a desintoxicação na boca é limitada, acarretando concentrações extremamente elevadas de acetaldeído carcinogênico. A saliva é deglutida, expondo a mucosa esofágica.[13]
- In vitro, o acetaldeído causa mutações pontuais em linfócitos humanos, a troca de cromátides irmãs e a proliferação celular, além de inibir o reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA).

#### Tobacco

- O tabagismo expõe o corpo a um grande número de carcinógenos, como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nitrosaminas e acetaldeído, que estão presentes na fumaça do tabaco.

#### Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e esôfago de Barrett

- A DRGE crônica causa metaplasia (esôfago de Barrett), em que o epitélio escamoso estratificado que reveste normalmente o esôfago distal é substituído por epitélio colunar anormal. Embora isso possa parecer uma adaptação favorável ao refluxo crônico (uma vez que o epitélio colunar parece mais resistente a lesões induzidas por refluxo), essas células metaplásicas podem se tornar displásicas e, por fim, malignas, por meio de alterações genéticas que ativam proto-oncogenes e/ou desativam genes supressores de tumores. Fatores que aumentam os danos do refluxo gastroesofágico, como hérnia de hiato, acalásia, obesidade ou medicamentos que diminuem o tônus do esfíncter esofágico inferior, podem aumentar ainda mais o risco de carcinoma esofágico.[18]

## Classificação

### Classificação histológica

Os 2 principais tipos histológicos são carcinoma de células escamosas esofágico e adenocarcinoma esofágico que, em conjunto, são responsáveis por >95% dos casos. Nos EUA, cerca de 80% dos casos são adenocarcinomas (tipicamente surgindo em esôfago de Barrett). O adenocarcinoma esofágico ocorre principalmente no esôfago distal e na junção gastroesofágica, ao passo que o carcinoma de células escamosas esofágico é mais uniformemente distribuído em toda a extensão do esôfago. Raramente, outros tipos histológicos, como melanoma, sarcoma, carcinoma de pequenas células ou linfoma, podem ocorrer no esôfago.

## Prevenção primária

Evitar o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas provavelmente é a melhor medida para prevenir câncer esofágico. O risco relativo associado ao tabagismo, comparado com o risco dos não fumantes, é de 2.4 e o risco atribuível à população é de 54.2%. Estudos de coorte retrospectivos ajustados ao consumo de tabaco têm mostrado um aumento de 2 a 7 vezes no risco de câncer esofágico em alcoólatras em comparação com as taxas na população geral.[29]

Dietas ricas em vegetais crucíferos (repolho, brócolis, couve-flor), vegetais verdes e amarelos e frutas estão associadas a um risco mais baixo de câncer esofágico. Por outro lado, dietas ricas em gorduras totais, gorduras saturadas e colesterol parecem estar associadas a um risco maior de adenocarcinoma esofágico. Existem algumas evidências de que aspirina e medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem reduzir o risco de câncer esofágico.[30] Adicionalmente, existem algumas evidências de que o uso de estatinas pode reduzir o risco do desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico, mas são necessários dados adicionais sobre isso.[31] Não se sabe se a eliminação do refluxo gastroesofágico por meios cirúrgicos ou clínicos reduzirá o risco de adenocarcinoma esofágico.[32]

## Rastreamento

Em regiões de alta incidência, como na província de Guangdong, na China, existem evidências de que o rastreamento citológico ou endoscópico seja adequado e útil.

Em pacientes com esôfago de Barrett, é indicada vigilância contínua para identificar lesões pré-malignas (displasia de alto grau) e carcinoma precoce in situ. Carcinoma in situ ou cânceres invasivos são encontrados em até 40% dos pacientes com esôfago de Barrett que apresentam displasia.[59] Um grande estudo de coorte examinou o risco de progressão maligna em pacientes com esôfago de Barrett usando dados de Registro de esôfago de Barrett da Irlanda do Norte. O estudo achou um risco menor de progressão para malignidade com relação ao que havia sido previamente relatado em outros estudos.[23] As recomendações atuais variam em pacientes com displasia de baixo grau, mas existe um consenso de que pacientes com displasia de alto grau não necessitam mais de monitoramento e biópsia em 4 quadrantes com fórceps jumbo isoladamente, mas, em vez disso, deveriam se submeter à ablação/ ressecção endoscópica.[60] [61] [62] Recomenda-se o monitoramento isolado somente para esôfago não displásico ou esôfago de Barrett com displasia precoce.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 55 anos se apresenta com disfagia grave a alimentos sólidos e agravamento de disfagia para líquidos. Sua história social é significativa por incluir 40 maços-anos de tabagismo e uma embalagem com 6 latas de cerveja por dia. Ele perdeu mais de 10% de seu peso corporal e, no momento, se alimenta unicamente por suplementos de milkshake. Ele se queixa de leve odinofagia e constantemente expete secreções de muco pela tosse.

### Caso clínico #2

Um executivo saudável de 45 anos de idade se queixa de pirose. Ele tentou medicamentos de venda livre, sem apresentar alívio. Ele foi tratado por um ciclo de inibidores da bomba de prótons por 6 semanas, mas ainda apresentou pirose. Ele não apresentou perda de peso ou disfagia.

## Outras apresentações

O câncer esofágico muitas vezes se apresenta de uma maneira insidiosa e inespecífica, sendo as principais queixas dispepsia, desconforto retroesternal e disfagia transitória. Frequentemente, os pacientes procuram atendimento tarde, pois tiveram sua disfagia compensada pela ingestão de alimentos mais leves ou por mastigarem os alimentos de forma mais completa. Os pacientes podem desenvolver sequelas respiratórias, principalmente decorrentes de aspiração, mas também de outras causas, como invasão direta da árvore traqueobrônquica pelo tumor (geralmente envolvendo o brônquio principal esquerdo). Os sintomas podem incluir tosse, dispneia ou dor pleurítica. Pode ocorrer rouquidão proveniente do comprometimento direto do nervo laríngeo recorrente.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

O câncer esofágico tipicamente se apresenta tardiamente, o que, em parte, contribui para o prognóstico geralmente desfavorável. Os médicos precisam permanecer vigilantes e investigar os pacientes por completo para determinar o diagnóstico na primeira oportunidade possível. Os fatores de risco importantes para câncer esofágico incluem paciente do sexo masculino; tabagismo; consumo intenso de bebidas alcoólicas; doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e esôfago de Barrett; história familiar de câncer esofágico, de estômago, oral ou faríngeo; baixa condição socioeconômica; e uma dieta pobre em frutas e verduras frescas.

### Características clínicas

Os primeiros sinais mais comuns de carcinoma de células escamosas ou de adenocarcinoma localmente avançado são disfagia e odinofagia. Para pacientes com esôfago de Barrett e adenocarcinoma do esôfago e da junção gastroesofágica em estágio precoce, refluxo é o primeiro sinal mais comum. Geralmente ocorre intensa perda de peso após o início das dificuldades de deglutição.<sup>[33]</sup>

Tumores da parte superior do esôfago podem envolver o nervo laríngeo recorrente, causando rouquidão. O comprometimento do nervo frênico pode desencadear soluços. Uma tosse pós-prandial ou paroxística

pode indicar a presença de uma fístula traqueoesofágica ou broncoesofágica resultante de invasão local por um tumor.

## Investigações

Se houver suspeita de câncer esofágico, a primeira investigação é, geralmente, uma endoscopia digestiva alta. Endoscopia digestiva alta revelando fístula relacionada a carcinoma esofágico (seta). Isso permite a avaliação de qualquer obstrução e biópsia para confirmar a histologia das lesões da mucosa. A endoscopia confocal por laser com biópsia dirigida pode melhorar o rendimento diagnóstico de neoplasia e diminuir o número de biópsias de mucosa em pacientes no grupo de monitoramento.[34] [35] A endoscopia pode identificar causas benignas de sintomas obstrutivos, além de permitir uma oportunidade para dilatação e o alívio imediato dos sintomas. Às vezes é feita uma esofagografia baritada antes da endoscopia para confirmar uma obstrução, mas isso não é rotineiramente exigido. [Fig-1]

[Fig-2]

Devem ser realizados testes de eletrólitos séricos e da função renal em casos avançados com obstrução esofágica completa ou quase completa, pois os pacientes podem apresentar grave depleção de volume e hipocalemia em virtude de sua incapacidade de deglutir líquidos e sua própria saliva rica em potássio.

## Exames diagnósticos/de estadiamento

A tomografia computadorizada (TC) do tórax e abdome é realizada se a suspeita de câncer esofágico for alta ou se a biópsia confirmar o diagnóstico. A TC desempenha uma função importante na avaliação da massa tumoral e no monitoramento da resposta do tumor à terapia. A TC pode definir se o tumor se espalhou do esôfago para os linfonodos regionais e/ou estruturas adjacentes e pode indicar a presença de metástases à distância. Deve ser usado material de contraste oral e intravenoso para garantir a opacidade ideal do lúmen e a visualização do coração, dos vasos do mediastino e do fígado. Uma espessura de parede esofágica >5 mm é anormal, independentemente do grau de distensão. As 2 características prognósticas essenciais do câncer esofágico são a profundidade da infiltração do tumor para o interior ou através da parede esofágica (estádio T) e a presença ou ausência de metástase visceral. As lesões T1 e T2 geralmente mostram uma espessura da massa esofágica entre 5 mm e 15 mm e as lesões T3 mostram uma espessura >15 mm. As lesões T4 mostram a invasão das estruturas contíguas na TC.[36] Essa suspeita ocorre ocasionalmente em virtude da presença de 'contato' entre o esôfago e as estruturas que o cercam, como a via aérea e os grandes vasos. Em geral, um contato com a aorta de mais de 90 graus de circunferência é considerado suspeito para doença T4. As metástases viscerais para os pulmões e o fígado são as mais comuns e mais suspeitadas através da TC.[36] Em alguns países, a ultrassonografia abdominal é utilizada em vez da TC para diagnosticar metástase para o fígado ou para os gânglios linfáticos celíacos.

[Fig-3]

resistente.

A ressonância nuclear magnética (RNM) é uma alternativa à TC para o estadiamento de câncer esofágico. Ela é altamente precisa para detectar metástases à distância, principalmente no fígado e glândulas adrenais e para determinar disseminação local avançada (T4). Entretanto, ela é menos confiável na definição de infiltração precoce (T1 a T3). A RNM parece ser sensível para prever invasão do mediastino; a perda de sinal nos vasos e a traqueia e os brônquios cheios de ar podem fornecer um delineamento claro entre o tumor, a aorta e a árvore traqueobrônquica. De forma semelhante à TC,

os exames de RNM são inadequados para a detecção de tumores restritos à mucosa ou submucosa e também tendem a fornecer um estadiamento mais baixo aos linfonodos regionais.[37]

O uso de tomografia por emissão de pósitrons com (18F)-flúor-2-deoxi-D-glicose (FDG-PET) aumenta a precisão do estadiamento e facilita a seleção de pacientes para cirurgia, ao detectar doença metastática à distância não identificada por TC isoladamente. A PET tem uma sensibilidade mais alta que a TC para detectar metástases nodais e distantes e uma precisão maior que a TC para determinar a possibilidade de ressecção. No entanto, pequenas metástases nodais locorregionais (<8 mm) não podem ser identificadas confiavelmente pela tecnologia PET atual.[38] Outro uso potencial da PET é a detecção de respostas à quimioterapia e radioterapia.[39] [40] As imagens de FDG-PET podem identificar alterações na captação de glicose, o que pode ser um melhor indicador de uma resposta favorável ao tratamento. Foi mostrado que a PET é útil para classificar respostas à quimioterapia e em prever a sobrevida em pacientes com câncer de pulmão e neoplasias de cabeça e pescoço.[41] O relatório do protocolo clínico MUNICON 2 e os resultados futuros do MUNICON 3 deverão estabelecer a função da PET em um novo estadiamento de pacientes com câncer esofágico submetidos à terapia de indução.[42] Geralmente, é realizado um exame de tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose (FDG-PET) antes da ultrassonografia endoscópica (USE) para evitar exames desnecessários em pacientes com doença metastática.[43] Alterações relativas na captação de fluordesoxiglicose (FDG) são indicadores úteis da resposta ao tratamento e dos desfechos após terapia neoadjuvante.[44] [45]

[Fig-4]

A USE é uma das modalidades mais recentes usadas no estadiamento do câncer esofágico, embora a estenose possa limitar seu uso.[46] Além disso, linfonodos localizados a uma distância >2 cm do lúmen esofágico não podem ser detectados pelo exame de imagem, em virtude da profundidade de penetração extremamente limitada da ultrassonografia. Entretanto, essa modalidade pode ajudar a avaliar se um tumor pode ou não ser removido. Os achados que indicam que um tumor não pode ser removido incluem a invasão do átrio esquerdo, da parede da aorta descendente, do corpo vertebral, da veia ou artéria pulmonar ou do sistema traqueobrônquico. Esta última deverá ser confirmada por broncoscopia com aspiração com agulha fina (AAF) transbrônquica. Essa USE tem, atualmente, se tornado um padrão na investigação em pacientes com câncer esofágico e não deve ser desconsiderada, principalmente no contexto de um ensaio clínico.

[Fig-5]

Também é possível realizar biópsias por agulha orientadas por USE. Atualmente, a USE combinada à AAF (USE/AAF) é a modalidade de exame de imagem mais precisa para o estadiamento locorregional de câncer esofágico. Embora a USE seja extremamente precisa para o novo estadiamento de câncer esofágico não tratado, sua precisão no estadiamento de tumores depois de quimiorradioterapia neoadjuvante é relativamente baixa, sendo a maioria dos erros decorrente de estadiamento mais alto. Embora a USE tenha uma precisão próxima a 90% para previsão do estágio T inicial antes do tratamento, a precisão diminui para um valor entre 27% e 82% se for usada depois de terapia neoadjuvante. A precisão da avaliação do estágio N se situa entre 38% e 73% depois de terapia neoadjuvante e pode-se esperar que a aspiração com agulha fina (AAF) aumente ainda mais a precisão. Esses resultados são dependentes do observador e claramente melhoram com a experiência. Os erros no estadiamento pós-terapia provavelmente são decorrentes da aparência ecogênica similar de fibrose e de tumor residual. Doença residual nodal é um achado nefasto. A combinação de USE e AAF é muito útil na detecção de câncer residual em linfonodos e pode desempenhar uma função futura na seleção de pacientes candidatos à ressecção depois de terapia neoadjuvante.[47] [48]

[Fig-6]

Em pacientes com doença dos terços médio e superior do esôfago, a broncoscopia com biópsia, com AAF ou escovado pode ser útil na determinação do comprometimento da árvore traqueobrônquica. A AAF pode ser realizada em lesões de mucosa no interior do lúmen ou de forma transbrônquica em lesões adjacentes às vias aéreas.

[Fig-5]

A radiografia torácica desempenha uma função mínima no diagnóstico e estadiamento modernos de câncer esofágico, embora ela possa revelar um achado anormal em quase a metade dos pacientes com câncer esofágico. Entretanto, em alguns países, a radiografia torácica ainda é usada rotineiramente para identificar adenopatia hilar ou do mediastino, evidências de metástases pulmonares, infiltrados pulmonares secundários causados por aspiração e derrame pleural.

Em geral, se os pacientes apresentarem evidências de comprometimento de linfonodos patologicamente comprovadas por USE/AAF, essa informação será considerada definitiva e o paciente poderá ser encaminhado para a terapia estágio-específica adequada.

Alternativamente, se a combinação de USE/AAF não mostrar comprometimento de linfonodos, a toracoscopia e a laparoscopia ainda serão usadas, geralmente, como ferramentas definitivas de estadiamento. Esses procedimentos têm sido usados para ajudar, com precisão, no estadiamento de pacientes antes do tratamento.[49] [50] Em um estudo, a laparoscopia de rotina executada em 369 pacientes de câncer esofágico observou metástases intra-abdominais em 14% deles e metástases para linfonodos celíacos em 9.7%. [51] Foi mostrado que a combinação de laparoscopia com ultrassonografia laparoscópica e lavagem peritoneal tem sensibilidade de 67% e especificidade de 92% para doença de linfonodos. TC, ressonância nuclear magnética (RNM) e ultrassonografia endoscópica podem orientar os cirurgiões a se concentrar em áreas suspeitas para maximizar o rendimento. Essa abordagem pode proporcionar maior precisão na avaliação de linfonodos regionais e celíacos.[52] Lavagem peritoneal laparoscópica de rotina e citologia em pacientes com adenocarcinoma esofágico e gástrico têm sido defendidas por alguns médicos.[53]

Tais informações são muito importantes na estratificação do paciente e na seleção da terapia, principalmente no contexto de novos protocolos de tratamento. Além disso, a condição histológica dos linfonodos abdominais e do mediastino é fundamental para a determinação do campo para irradiação. O procedimento permite que se maximize a dose para áreas de doença conhecida, enquanto se minimiza a dose para o tecido adjacente normal e sensível.

## Estadiamento

Estadiamento de câncer da Worldwide Esophageal Cancer Collaboration (WECC) (novo sistema do American Joint Committee on Cancer [AJCC])[54] [55] [56] [57] [58]

Classificações do sistema de estadiamento tumor-nodo-metástase (TNM)

Grau

- Gx: o grau não pode ser avaliado
- G1: bem-diferenciado
- G2: moderadamente diferenciado
- G3: pouco diferenciado
- G4: indiferenciado

Tumor primário (T)

- TX: Tumor primário não pode ser avaliado
- T0: Nenhuma evidência de tumor primário
- Tis: Displasia de alto grau
- T1a: Tumor que invade a lâmina própria ou a mucosa muscular
- T1b: Tumor que invade a submucosa
- T2: Tumor que invade a muscular própria
- T3: Tumor que invade a adventícia
- T4a: Tumor que invade a pleura, pericárdio ou diafragma
- T4b: Tumor que invade outras estruturas adjacentes

#### Linfonodos regionais (N)

- NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0: sem metástases linfonodais regionais
- N1: Metástase para linfonodos regionais envolvendo 1-2 linfonodos\*
- N2: Metástase para linfonodos regionais envolvendo 3-6 linfonodos\*
- N3: Metástase para linfonodos regionais envolvendo 7 linfonodos ou mais\*

\* Os linfonodos regionais abrangem desde os linfonodos cervicais periesofágicos até os celíacos.

#### Metástase à distância (M)

- MX: a metástase à distância não pode ser avaliada
- M0: sem metástase à distância
- M1: Metástase distante ou metástase para linfonodos não regionais

#### Estágio

- Estádio 0: T0 N0 M0, qualquer grau; Tis N0 M0, qualquer grau
- Estádio IA: T1 N0 M0, grau 1-2
- Estádio IB: T1 N0 M0, grau 3; T1 N0 M0, grau 4; T2 N0 M0, grau 1-2
- Estádio IIA: T2 N0 M0, grau 3-4
- Estádio IIB: T3 N0 M0; T0 N1 M0, qualquer grau; T1-2 N1 M0, qualquer grau
- Estádio IIB: T3 N0 M0; T0 N1 M0, qualquer grau; T1-2 N1 M0, qualquer grau
- Estádio IIIB: T3 N2 M0, qualquer grau
- Estádio IIIC: T4a N1-2 M0, qualquer grau; T4b qualquer N M0, qualquer grau; qualquer T N3 M0, qualquer grau
- Estádio IV: qualquer T, qualquer N, M1, qualquer grau

## Avaliação pré-operatória

O tratamento de carcinoma esofágico exige terapia intensiva com uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia; entretanto, muitos pacientes se apresentam com doença avançada e comorbidades que podem afetar a conveniência dessa terapia. Testes de função pulmonar (TFPs) são essenciais para determinar a capacidade do paciente em suportar a terapia combinada. Em pacientes com maus resultados no TFP, uma abordagem cirúrgica menos invasiva, como a esofagectomia abdominocervical (trans-hiatal) sem toracotomia, pode estar associada a morbidade e mortalidade menores. O risco cardíaco é avaliado pela prova de esforço e ecocardiograma.

## Fatores de risco

### Fortes

#### sexo masculino

- O câncer esofágico é significativamente mais comum em homens de todas as raças. Para o adenocarcinoma, a relação homens:mulheres é da ordem de 7:1.[4] Ainda não se sabe por que isso ocorre, mas não pode ser em decorrência de outros fatores de risco (por exemplo, doença do refluxo gastroesofágico [DRGE], obesidade), pois estes estão igualmente divididos entre os sexos.

#### tabagismo (carcinoma de células escamosas)

- O tabagismo está mais fortemente associado ao carcinoma de células escamosas esofágico (risco 3 a 7 vezes maior) que ao adenocarcinoma esofágico (risco 2 vezes mais elevado).[11]
- Aparentemente, existe um efeito sinérgico na presença de um consumo excessivo de bebidas alcoólicas, que aumenta notavelmente o risco. Indivíduos que ingerem >1.5 garrafa de vinho e fumam de 10 a 30 cigarros por dia têm um risco aproximadamente 150 vezes superior de desenvolver câncer esofágico.[13]

#### uso de bebidas alcoólicas (carcinoma de células escamosas)

- O consumo excessivo de bebidas alcoólicas (3 ou mais doses de álcool por dia) é um dos fatores predisponentes mais fortes para o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas esofágico.[14] Ele normalmente aumenta o risco de 3 a 5 vezes.[11] O mecanismo exato da carcinogenicidade não é conhecido. O álcool, por si só, não se liga ao ácido desoxirribonucleico (DNA), não é mutagênico e não causa câncer em animais. Entretanto, vários mecanismos têm sido sugeridos, incluindo sua conversão em acetaldeído, agindo como um solvente para outros carcinógenos e causando deficiências nutricionais.
- Existem poucas evidências quanto a uma associação entre o consumo de bebidas alcoólicas e adenocarcinoma esofágico.

#### doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e esôfago de Barrett (adenocarcinoma)

- O risco de adenocarcinoma esofágico em pacientes com esôfago de Barrett é 30 a 60 vezes maior que o da população geral.[19] A DRGE que causa metaplasia esofágica distal (esôfago de Barrett) parece estar relacionada com essa incidência elevada. A frequência, gravidade e duração dos sintomas de DRGE estão positivamente associadas a um risco maior de adenocarcinoma esofágico.[18] [20] Além disso, uma relação com alterações nos genes P53, APC ou COX-2 tem sido vinculada à incidência e ao prognóstico de esôfago de Barrett.[21] Polimorfismos de glutathione S-transferase P1 (GSTP1) têm sido sugeridos como um possível fator de risco no desenvolvimento de esôfago de Barrett e de adenocarcinoma.[22]
- Um grande estudo de coorte examinou o risco de progressão maligna em pacientes com esôfago de Barrett usando dados de Registro de esôfago de Barrett da Irlanda do Norte. O estudo achou um risco menor de progressão para malignidade com relação ao que havia sido previamente relatado em outros estudos.[23]

#### hérnia de hiato (adenocarcinoma)

- A presença de hérnia de hiato aumenta o risco de adenocarcinoma de 2 a 6 vezes, mais provavelmente em virtude do aumento de refluxo ácido gastroesofágico.[11]



## **história familiar de câncer esofágico, de estômago, oral ou faríngeo (carcinoma de células escamosas)**

- Os dados indicam que a probabilidade de carcinoma de células escamosas esofágico aumenta em pacientes com uma história familiar positiva de câncer esofágico, de estômago, oral ou faríngeo, principalmente se o indivíduo afetado tiver sido um irmão e/ou tiver sido afetado antes dos 55 anos.[24]
- O gene de reparo XRCC1 (X-ray repair cross-complementing group 1) tem sido associado a um risco maior de carcinoma de células escamosas do esôfago.[25]

## **condição socioeconômica baixa**

- Um grande número de estudos epidemiológicos nos EUA confirmou que o risco de câncer esofágico é mais elevado em populações de condição socioeconômica mais baixa.[11] Diversos indicadores de condições socioeconômicas foram usados nesses estudos, a maioria relatando um risco 2 a 4 vezes maior entre indivíduos com condição socioeconômica mais baixa em comparação com indivíduos com condição socioeconômica mais elevada.

## **raça não branca (carcinoma de células escamosas)**

- As pessoas negras e outras pessoas não brancas têm uma incidência relativamente mais alta de carcinoma de células escamosas, tanto em homens como em mulheres.

## **bebidas e alimentos em alta temperatura (carcinoma de células escamosas)**

- Existem evidências que sugerem que o consumo habitual de bebidas muito quentes (como em algumas culturas, como no Irã e em outros lugares) pode ser um fator contribuinte para altos níveis de câncer esofágico, pela lesão térmica repetitiva, embora os resultados sejam controversos.[26]

## **consumo de chimarrão (carcinoma de células escamosas)**

- Chimarrão é uma infusão da erva *Ilex paraguayensis* (erva-mate). Ele é comumente consumido no sul do Brasil, nordeste da Argentina, Uruguai e Paraguai, às vezes em volumes de 1 L a 2 L/dia. Essas regiões também têm os riscos mais elevados de câncer esofágico na América do Sul (principalmente carcinoma de células escamosas). Os estudos têm mostrado uma associação dose-resposta entre câncer esofágico e a quantidade, duração e temperatura do consumo de chimarrão.[11] Além da lesão térmica repetitiva decorrente da alta temperatura no qual ele é consumido, o chimarrão contém altos níveis de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, o que aumenta sua carcinogenicidade.[11]

## **baixa ingestão de frutas e verduras frescas**

- Diversos estudos têm encontrado evidências de que uma alta ingestão de frutas e verduras frescas reduz o risco de carcinoma de células escamosas esofágico; estima-se que essa dieta diminua o risco em cerca de 20% para cada porção de 50 g de frutas ou verduras ingerida diariamente.[11]

## **Fracos**

### **obesidade (adenocarcinoma)**

- Os estudos têm estabelecido a obesidade como um fator de risco dose-dependente para adenocarcinoma esofágico, embora o mecanismo através do qual ela opera permaneça obscuro. Inicialmente, foi proposto que o mecanismo funcionava por meio de um aumento na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), mas os estudos têm mostrado que o índice de massa corporal (IMC) é um fator de risco independente do refluxo. Foi constatado que qualquer aumento na massa corporal

parece elevar o risco de adenocarcinoma esofágico; não só as pessoas com sobrepeso ou obesas apresentam aumento do risco, mas quando o baixo peso é usado como ponto de referência, uma pessoa de peso normal também apresenta um risco significativamente maior.[4]

### **papilomavírus humano (carcinoma de células escamosas)**

- Apesar de pesquisas extensas, a função do papilomavírus humano (HPV) no câncer esofágico permanece controversa.[15] O HPV foi observado no epitélio esofágico benigno e em tumores esofágicos malignos em 1982. Estudos de reação em cadeia da polimerase (PCR) na busca pelo DNA do HPV em tumores têm fornecido resultados controversos. Muitos estudos não encontraram evidências do DNA do HPV, ao passo que alguns o detectaram em até 75% dos casos.[11] Um relatório da International Agency for Research on Cancer (IARC) concluiu que existem evidências inadequadas em seres humanos sobre carcinogenicidade de HPV no esôfago.[27] [28]

### **acalásia (carcinoma de células escamosas)**

- Essa doença aumenta o risco de adenocarcinoma esofágico e de carcinoma de células escamosas esofágico em cerca de 10 vezes.[11]

### **nitroglicerina, anticolinérgicos, beta-adrenérgicos, aminofilinas, benzodiazepínicos (adenocarcinoma)**

- Alguns dados indicam que medicamentos que relaxam o esfíncter esofágico inferior podem aumentar o risco do desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico, pelo favorecimento da ocorrência de refluxo. Entretanto, outros estudos encontraram resultados parcialmente contraditórios e a função desses medicamentos permanece incerta.[4]

### **deficiências de vitaminas e minerais (carcinoma de células escamosas)**

- Deficiências de zinco e selênio podem aumentar o risco de carcinoma de células escamosas esofágico. Estudos observacionais e experimentais têm mostrado que índices mais elevados de selênio reduzem o risco de câncer esofágico e de cânceres gástricos em populações com deficiência de selênio.[11] A deficiência de zinco aumenta os efeitos das nitrosaminas na carcinogênese esofágica em roedores e um estudo realizado em seres humanos que investigou a associação entre o zinco tecidual e câncer esofágico mostrou uma relação dose-resposta significativa entre níveis mais baixos de zinco e aumento do risco de câncer esofágico.[11]
- As evidências quanto à efetividade de suplementos de antioxidantes para a diminuição de câncer gastrointestinal são contraditórias.1[B]Evidence

### **higiene bucal ineficiente**

- Associada a um aumento no número de micróbios bucais que produzem acetaldeído, causando níveis elevados de acetaldeído salivar.

## **Anamnese e exame físico**

### **Principais fatores de diagnóstico**

#### **presença de fatores de risco (comum)**

- Os fatores de risco importantes para câncer esofágico incluem paciente do sexo masculino; tabagismo; consumo intenso de bebidas alcoólicas; doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

e esôfago de Barrett; história familiar de câncer esofágico, de estômago, oral ou faríngeo; baixa condição socioeconômica; e uma dieta pobre em frutas e verduras frescas.

### **disfagia (comum)**

- Este é o sintoma manifesto mais comum de câncer esofágico. Infelizmente, a disfagia geralmente ocorre somente depois de haver obstrução de mais de dois terços do lúmen. Isso significa que os pacientes afetados geralmente evoluíram para doença localmente avançada na ocasião do diagnóstico.

### **odinofagia (comum)**

- Dor à deglutição é um dos sinais de tumor localmente avançado, com possível invasão das vias aéreas ou do mediastino.

### **perda de peso (comum)**

- Um dos primeiros sintomas mais comuns, perda de peso, é frequentemente ignorado por haver, naturalmente, um amplo diagnóstico diferencial. Quando não está associado à odinofagia ou disfagia, esse sintoma talvez possa ser negligenciado até que a lesão esteja bastante avançada. A perda de peso também é um preditor independente de prognóstico, pois a condição nutricional ajudará a determinar a capacidade do paciente em tolerar a terapia.

## **Outros fatores de diagnóstico**

### **rouquidão (incomum)**

- Tumores da parte superior do esôfago podem envolver o nervo laríngeo recorrente, causando rouquidão.

### **soluços (incomum)**

- O comprometimento do nervo frênico pode desencadear soluços.

### **tosse pós-prandial/paroxística (incomum)**

- Isso pode indicar a presença de uma fístula esofagotraqueal ou esofagobronquial, resultante de invasão local por um tumor.

[Fig-2]

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>EDA é o primeiro teste em pacientes com disfagia, odinofagia ou perda de peso intensa. Esse exame fará a diferenciação entre câncer esofágico e causas benignas de disfagia. [Fig-1]</li> <li>A endoscopia confocal por laser com biópsia dirigida pode melhorar o rendimento diagnóstico de neoplasia e diminuir o número de biópsias de mucosa em pacientes no grupo de monitoramento. [34] [35]</li> </ul>	<b>lesão da mucosa; a histologia mostra carcinoma de células escamosas ou adenocarcinoma</b>
<b>perfil metabólico abrangente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deve ser realizado em casos avançados com obstrução esofágica completa ou quase completa, pois os pacientes podem apresentar grave depleção de volume e hipocalcemia em virtude de sua incapacidade de deglutir líquidos e sua própria saliva rica em potássio.</li> </ul>	<b>casos avançados: hipocalcemia, creatinina e ureia sérica/nitrogênio elevadas.</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdominal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A TC é mais útil para identificar metástases viscerais; ela também pode ajudar a identificar a espessura da lesão esofágica e a presença de disseminação para linfonodos. [Fig-3]</li> </ul>	<b>identifica o tamanho do tumor primário, a invasão local e a presença ou ausência de metástases</b>
<b>ressonância nuclear magnética (RNM) de tórax e abdome</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Constitui uma alternativa à TC para o estadiamento de câncer esofágico.</li> <li>Altamente precisa para detectar metástases à distância, principalmente no fígado e glândulas adrenais, e para determinar disseminação local avançada (T4).</li> <li>Menos confiável na definição de infiltração precoce (T1 a T3).</li> <li>Parece ser sensível para prever invasão do mediastino; a perda de sinal nos vasos e a traqueia e os brônquios cheios de ar podem fornecer um delineamento claro entre o tumor, a aorta e a árvore traqueobrônquica.</li> <li>De forma semelhante à TC, os exames de RNM são inadequados para a detecção de tumores restritos à mucosa ou submucosa e também tendem a fornecer um estadiamento mais baixo aos linfonodos regionais. [37]</li> </ul>	<b>identifica o tamanho do tumor primário, a invasão local e a presença ou ausência de metástases</b>

Exame	Resultado
<b>tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose (FDG-PET)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A tomografia por emissão de pósitrons com flúor-18-fluorodeoxiglicose (FDG-PET) atualmente é uma investigação de rotina realizada antes do início da terapia. [Fig-4]</li> <li>Geralmente, é realizado um exame de tomografia por emissão de pósitrons com fluorodeoxiglicose (FDG-PET) antes da ultrassonografia endoscópica (USE) para evitar exames desnecessários em pacientes com doença metastática.[43] Alterações relativas na captação de fluordesoxiglicose (FDG) são indicadores úteis da resposta ao tratamento e dos desfechos após terapia neoadjuvante.[44] [45]</li> </ul>	<b>hiperatividade (pontos de hiper captação) no local do tumor primário e na doença locorregional; também pode mostrar atividade nos pulmões, fígado ou ossos, sugestiva de metástases</b>
<b>ultrassonografia endoscópica (USE) ± aspiração com agulha fina (AAF)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A USE atualmente é um teste de pré-tratamento padrão.[46] Ela pode identificar todas as camadas histológicas do esôfago, podendo, portanto, confirmar o estágio T com 90% de precisão. Ela também pode identificar linfonodos anormais ou aumentados do mediastino ou do eixo celíaco, além de possibilitar exame citológico por aspiração com agulha fina (AAF). Isso geralmente é crucial para o planejamento do tratamento, particularmente antes de cirurgia. A combinação USE/AAF pode obter um estadiamento preciso dos linfonodos em aproximadamente 75% dos pacientes. [Fig-6]</li> </ul>	<b>identifica a extensão da invasão local e a presença ou ausência de disseminação para linfonodos</b>
<b>broncoscopia ± AAF</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Em pacientes com doença dos terços médio e superior do esôfago, a broncoscopia com AAF pode ser útil na determinação do comprometimento da árvore traqueobrônquica. A AAF pode ser realizada em lesões de mucosa no interior do lúmen ou de forma transbrônquica em lesões adjacentes às vias aéreas. [Fig-5]</li> </ul>	<b>normal ou pode mostrar comprometimento da árvore traqueobrônquica</b>
<b>toracoscopia e laparoscopia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Esses procedimentos têm sido usados para ajudar, com precisão, no estadiamento de pacientes antes do tratamento.[49] [50] Em um estudo, a laparoscopia de rotina executada em 369 pacientes de câncer esofágico observou metástases intra-abdominais em 14% deles e metástases para linfonodos celíacos em 9.7%. [51] Foi mostrado que a combinação de laparoscopia com ultrassonografia laparoscópica e lavagem peritoneal tem sensibilidade de 67% e especificidade de 92% para doença de linfonodos. Tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) e USE podem orientar os cirurgiões a se concentrar em áreas suspeitas para maximizar o rendimento. Essa abordagem pode proporcionar maior precisão na avaliação de linfonodos regionais e celíacos.[52] Tais informações são muito importantes na estratificação do paciente e na seleção da terapia, principalmente no contexto de novos protocolos de tratamento. Além disso, a condição histológica dos linfonodos abdominais e do mediastino é fundamental para a determinação do campo para irradiação. O procedimento permite que se maximize a dose para áreas de doença conhecida, enquanto se minimiza a dose para o tecido adjacente normal e sensível.</li> </ul>	<b>podem revelar doença metastática</b>

Exame	Resultado
<b>testes de função pulmonar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>São essenciais para determinar a capacidade do paciente em suportar a terapia combinada. Em pacientes com maus resultados nos testes de função pulmonar, uma abordagem cirúrgica menos invasiva, como a esofagectomia abdominocervical (trans-hiatal) sem toracotomia, pode estar associada a morbidade e mortalidade menores.</li> </ul>	<b>normal ou reduzida</b>
<b>prova de esforço</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Útil para identificar anormalidades cardíacas subjacentes antes de cirurgia.</li> </ul>	<b>normal ou pode mostrar anormalidade cardíaca</b>
<b>ecocardiograma</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Útil para identificar anormalidades cardíacas subjacentes antes de cirurgia.</li> </ul>	<b>normal ou pode mostrar anormalidade cardíaca</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Estenose benigna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geralmente associada a uma longa história de pirose e disfagia lentamente progressiva.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A endoscopia digestiva alta (EDA) mostraestenose de etiologia benigna.</li> </ul>
<b>Acalasia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Longa história de regurgitação sem história de pirose. Pode ser clinicamente indistinguível de câncer esofágico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A radiografia do trato gastrointestinal superior revela uma falha de enchimento típica em “bico de pássaro”.</li> <li>É necessária cautela para diferenciar acalásia da chamada “pseudoacalásia”, que pode mimetizar essa condição benigna; portanto, é crucial o acompanhamento por endoscopia para avaliação e biópsia de mucosa.</li> <li>A EDA apresenta baixa sensibilidade para o diagnóstico de acalásia, sendo, normalmente, relatada como normal na acalásia precoce.</li> <li>A manometria esofágica revela relaxamento incompleto do esfíncter esofágico inferior.</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>esôfago de Barrett</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Refluxo de longa duração. Disfagia é rara.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A EDA e a biópsia farão a diferença entre metaplasia intestinal benigna, displasia e câncer invasivo real.</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Estadiamento de câncer da Worldwide Esophageal Cancer Collaboration (WECC) (novo sistema do American Joint Committee on Cancer [AJCC])[54] [55] [56] [57] [58]

Classificações do sistema de estadiamento tumor-nodo-metástase (TNM)

#### Grau

- Gx: o grau não pode ser avaliado
- G1: bem-diferenciado
- G2: moderadamente diferenciado
- G3: pouco diferenciado
- G4: indiferenciado

#### Tumor primário (T)

- TX: Tumor primário não pode ser avaliado
- T0: Nenhuma evidência de tumor primário
- Tis: Displasia de alto grau
- T1a: Tumor que invade a lâmina própria ou a mucosa muscular
- T1b: Tumor que invade a submucosa
- T2: Tumor que invade a muscular própria
- T3: Tumor que invade a adventícia
- T4a: Tumor que invade a pleura, pericárdio ou diafragma
- T4b: Tumor que invade outras estruturas adjacentes

#### Linfonodos regionais (N)

- NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0: sem metástases linfonodais regionais
- N1: Metástase para linfonodos regionais envolvendo 1-2 linfonodos\*
- N2: Metástase para linfonodos regionais envolvendo 3-6 linfonodos\*
- N3: Metástase para linfonodos regionais envolvendo 7 linfonodos ou mais\*

\* Os linfonodos regionais abrangem desde os linfonodos cervicais periesofágicos até os celiacos.

#### Metástase à distância (M)

- MX: a metástase à distância não pode ser avaliada
- M0: sem metástase à distância

- M1: Metástase distante ou metástase para linfonodos não regionais

#### Estágio

- Estádio 0: T0 N0 M0, qualquer grau; Tis N0 M0, qualquer grau
- Estádio IA: T1 N0 M0, grau 1-2
- Estádio IB: T1 N0 M0, grau 3; T1 N0 M0, grau 4; T2 N0 M0, grau 1-2
- Estádio IIA: T2 N0 M0, grau 3-4
- Estádio IIB: T3 N0 M0; T0 N1 M0, qualquer grau; T1-2 N1 M0, qualquer grau
- Estádio IIIA: T0-2 N2 M0, qualquer grau; T3 N1 M0, qualquer grau; T4a N0 M0, qualquer grau
- Estádio IIIB: T3 N2 M0, qualquer grau
- Estádio IIIC: T4a N1-2 M0, qualquer grau; T4b qualquer N M0, qualquer grau; qualquer T N3 M0, qualquer grau
- Estádio IV: qualquer T, qualquer N, M1, qualquer grau

## Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento para tumores esofágicos depende de vários fatores. O estágio da doença e a condição fisiológica geral do paciente são críticos para as decisões relacionadas ao tratamento. O grau de invasão na mucosa e a presença ou ausência de comprometimento de linfonodos determinarão o estágio clínico. A invasão na submucosa aumenta a probabilidade de comprometimento de linfonodos, pois os vasos linfáticos se situam no interior da camada da submucosa. Os dados sugerem que, mesmo entre tumores T1 e T2, o comprimento do tumor pode afetar a sobrevida e o desfecho em longo prazo.[63] Tumores T3 estão associados a uma incidência >80% de comprometimento de linfonodos. Esse fato tem causado a aplicação disseminada de pré-tratamento com ultrassonografia endoscópica (USE).[64]

Até relativamente pouco tempo, o tratamento padrão para displasia de alto grau e para cânceres esofágicos superficiais era a esofagectomia. Isso possibilitava altas taxas de cura, mas causava um alto nível de morbidade e mortalidade relacionado ao tratamento. Atualmente, uma abordagem mais específica para o estágio surgiu com o advento das terapias endoscópicas. O princípio de terapias endoscópicas é o diagnóstico preciso da invasão profunda e a ressecção curativa, se possível.

O objetivo da ressecção cirúrgica no câncer esofágico é curativo sempre que possível, ou, caso contrário, proporcionar o alívio paliativo dos sintomas. Entretanto, nem todos os tumores são ressecáveis. Apesar das melhoras significativas na mortalidade e morbidade com o uso isolado de cirurgia, é comum a recorrência local e sistêmica de doença (exceto em doença estágio 1). A sobrevida mediana geral se situa entre 12 e 18 meses na maioria dos centros e a sobrevida de 5 anos é de cerca de 20%.[65] Essas baixas taxas de cura têm incentivado o uso de modalidades adicionais, como quimioterapia e radioterapia, em pacientes com doença mais avançada. Infelizmente, muitos tumores esofágicos são diagnosticados em um estágio avançado, quando já estão causando intensa disfagia decorrente de obstrução de >50% a 75% do lúmen esofágico. Frequentemente, ocorre invasão local e comprometimento das vias aéreas e de outras estruturas adjacentes. A disseminação para linfonodos ocorre tipicamente para linfonodos regionais do mediastino, linfonodos celíacos e da cadeia cervical.[66] Esses pacientes necessitam de um cuidadoso planejamento de tratamento e de terapia multimodal. Existe uma tendência na direção de uma melhor resposta com quimiorradiação em pacientes com carcinoma de células escamosas, e pacientes com lesões torácicas ou cervicais altas podem ser tratados isoladamente com quimiorradiação.[67]

### Estadiamento de câncer da Worldwide Esophageal Cancer Collaboration (WECC) (novo sistema do American Joint Committee on Cancer [AJCC])

Classificações do sistema de estadiamento tumor-nodo-metástase (TNM)[54] [55] [56] [57] [58]

#### Grau

- Gx: o grau não pode ser avaliado
- G1: bem-diferenciado
- G2: moderadamente diferenciado
- G3: pouco diferenciado
- G4: indiferenciado

#### Tumor primário (T)

- TX: Tumor primário não pode ser avaliado

- T0: Nenhuma evidência de tumor primário
- Tis: Displasia de alto grau
- T1a: Tumor que invade a lâmina própria ou a mucosa muscular
- T1b: Tumor que invade a submucosa
- T2: Tumor que invade a muscular própria
- T3: Tumor que invade a adventícia
- T4a: Tumor que invade a pleura, pericárdio ou diafragma
- T4b: Tumor que invade outras estruturas adjacentes

#### Linfonodos regionais (N)

- NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0: sem metástases linfonodais regionais
- N1: Metástase para linfonodos regionais envolvendo 1-2 linfonodos\*
- N2: Metástase para linfonodos regionais envolvendo 3-6 linfonodos\*
- N3: Metástase para linfonodos regionais envolvendo 7 linfonodos ou mais\*

\* Os linfonodos regionais abrangem desde os linfonodos cervicais periesofágicos até os celíacos.

#### Metástase à distância (M)

- MX: a metástase à distância não pode ser avaliada
- M0: sem metástase à distância
- M1: Metástase distante ou metástase para linfonodos não regionais

#### Estádio

- Estádio 0: T0 N0 M0, qualquer grau; Tis N0 M0, qualquer grau
- Estádio IA: T1 N0 M0, grau 1-2
- Estádio IB: T1 N0 M0, grau 3; T1 N0 M0, grau 4; T2 N0 M0, grau 1-2
- Estádio IIA: T2 N0 M0, grau 3-4
- Estádio IIB: T3 N0 M0; T0 N1 M0, qualquer grau; T1-2 N1 M0, qualquer grau
- Estádio IIIA: T0-2 N2 M0, qualquer grau; T3 N1 M0, qualquer grau; T4a N0 M0, qualquer grau
- Estádio IIIB: T3 N2 M0, qualquer grau
- Estádio IIIC: T4a N1-2 M0, qualquer grau; T4b qualquer N M0, qualquer grau; qualquer T N3 M0, qualquer grau
- Estádio IV: qualquer T, qualquer N, M1, qualquer grau

### **Estádio 0 (T0 N0 M0, qualquer grau, Tis N0 M0, qualquer grau), estádio IA (T1a e T1b superficial, grau 1-2)**

O câncer esofágico estágio 0 inclui pacientes nos quais não existe lesão evidente, mas que têm carcinoma in situ ou displasia de alto grau no esôfago de Barrett. O estágio superficial IA inclui carcinoma envolvendo a mucosa e a submucosa superficial.

A ressecção endoscópica com ou sem ablação é a modalidade de tratamento recomendada para esôfago de Barrett com displasia nodular de alto grau, displasia plana de alto grau <2 cm, carcinoma in situ, adenocarcinoma <2 cm e carcinoma de células escamosas. A ressecção endoscópica é curativa nesses pacientes caso a invasão do tumor seja limitada à submucosa superficial com margens claras e sem invasão linfovascular. Ela pode ser uma alternativa à esofagectomia em pacientes de alto risco com tumores invadindo a submucosa profunda sem comprometimento de linfonodos. Esses pacientes

devem ser acompanhados com vigilância muito rigorosa. Pacientes com displasia de Barrett de alto grau de segmento longo também devem ser tratados com ablação, de preferência com ablação por radiofrequência.[68] As diretrizes da NCCN recomendam ressecção endoscópica em vez de esofagectomia como tratamento padrão para displasia de alto grau e câncer esofágico superficial (para adenocarcinoma e câncer de células escamosas), especialmente em lesões menores que 2 cm.[69]

Pacientes com tumores invadindo a submucosa profunda ou com invasão linfovascular, ou com lesões T1 >2 cm devem ser tratados com esofagectomia. Podem ser utilizadas diversas abordagens cirúrgicas, incluindo técnicas minimamente invasivas, como a esofagectomia laparoscópica com preservação do vago e esofagectomia minimamente invasiva (MIO) laparoscópica/toracoscópica.[70] [71] Foi demonstrado que a MIO tem desfechos comparáveis aos da esofagectomia aberta para lesões benignas e câncer não localmente avançado.[72] A ressecção endoscópica de mucosa (REM) para lesões estágio IA é uma opção para os pacientes que se recusam ou não são candidatos à ressecção cirúrgica.

A esofagectomia permite um estadiamento patológico preciso (do tumor e da condição dos linfonodos), além da remoção permanente de toda a mucosa de Barrett com risco de evoluir para malignidade e não necessita de vigilância pós-tratamento ou de terapia de resgate em caso de recorrência. Os estudos têm sugerido melhores desfechos depois de esofagectomia em centros com alto volume de procedimentos.[73] [74] [75] Resultados a partir dos dados melhoraram significativamente desde os relatos da década de 1980; no entanto, ainda há um risco substancial de grandes complicações e ocorre mortalidade em 2% dos casos nos centros com alto volume de procedimentos.[65] [76]

## **Estádio IB (T1b N0 M0, qualquer grau; T2 N0 M0, Graus 1-2)**

Caso a invasão do tumor se estenda até a submucosa profunda (doença T1b profunda), sem comprometimento dos linfonodos regionais ou metástases à distância (T1b N0 M0), recomenda-se esofagectomia em vez de ressecção endoscópica, a menos que o paciente não seja um candidato a cirurgia.

Em pacientes com tumores que se estendem até a camada muscular, sem comprometimento de linfonodos ou metástases à distância e com doença de baixo grau (T2 N0 M0), a cirurgia isolada é uma opção razoável - de preferência a esofagectomia minimamente invasiva. A sobrevida em cinco anos após a ressecção isolada varia de 60% a 90%, dependendo da camada que realmente for invadida pelo tumor.[77] Uma vez que não é necessária dissecação de linfonodos, pode ser considerada uma esofagectomia abdominocervical (trans-hiatal).[78] [79] [80] [81] A esofagectomia trans-hiatal é uma alternativa para a esofagectomia transtorácica em bloco e pode ser adequada em pacientes em que se prevê que os linfonodos sejam negativos ou naqueles com doença ressecável que não sejam candidatos a uma abordagem transtorácica devido à presença de comorbidades.[82] Mais estudos estão demonstrando a eficácia da esofagectomia minimamente invasiva, com sobrevida comparável à cirurgia por via aberta e baixa morbidade e mortalidade. As séries mais completas até agora apontam para uma mortalidade de 1.68%.[71] Nessas séries, quase metade dos pacientes se submeteram ao método de três orifícios, no qual a mobilização do esôfago e a dissecação dos linfonodos mediastinais por cirurgia toracoscópica videoassistida foi seguida por laparoscopia e anastomose no pescoço. A outra metade foi submetida a esofagectomia laparoscópica/por cirurgia toracoscópica videoassistida (CTVA) de Ivor-Lewis com anastomose com grampeamento no tórax. Os desfechos, incluindo extravasamento anastomótico e lesões recorrentes do nervo laríngeo, foram melhores no grupo de esofagectomia de Ivor-Lewis.

Alternativamente, a abordagem transtorácica esquerda padrão pode ser usada para uma lesão distal muito pouco extensa.[83] Uma metanálise de estudos comparando esofagectomia transtorácica com

esofagectomia trans-hiatal para câncer não constatou diferença na sobrevida de 5 anos.[84] No entanto, um estudo encontrou uma sobrevida de 10 anos para esofagectomia transhiatal e esofagectomia toracoabdominal de 37% e 24%, respectivamente.[85] e outro estudo da China mostrou que uma esofagectomia do lado direito estava associada a menos mortalidade, menor tempo de internação e mais recuperação linfonodal do que uma abordagem toracoabdominal no lado esquerdo.[86]

Não foi claramente demonstrada qualquer diferença entre técnicas de anastomose, sejam suturadas à mão ou por grampeamento.[87] Uma revisão Cochrane mostrou que reforçar a anastomose com omento resulta na diminuição da incidência de extravasamento anastomótico pós-operatório.[88]

Uma revisão mostrou que a anastomose cervical está associada a mais extravasamentos e estenoses, mortalidade mais baixa e aumento do refluxo faríngeo no monitoramento de pH em comparação com a anastomose intratorácica; a anastomose intratorácica tem sido associada a um aumento do risco de complicações respiratórias e dor pós-operatória. Entretanto, atualmente existem evidências insuficientes que mostrem uma diferença significativa entre as anastomoses cervical e intratorácica com respeito a complicações pós-operatórias e mortalidade.[89]

Os estudos têm sugerido melhores desfechos depois de esofagectomia em centros com alto volume de procedimentos.[73] [74] [75] Ocasionalmente, pode ser usada terapia trimodal (quimiorradiação neoadjuvante concomitante antes da cirurgia, conforme descrito para doença estágio 2 e 3) por alguns centros nesses pacientes se houver incerteza acerca do grau ou estágio do tumor.

A qualidade de vida no curto e longo prazos é profundamente afetada após uma esofagectomia para câncer. Uma revisão constatou que a função física diminui nos meses seguintes à esofagectomia, enquanto que a função emocional melhora. A incapacidade da função física é uma provável consequência em longo prazo de esofagectomia envolvendo o sistema respiratório ou o trato alimentar, ao passo que a melhora na função emocional é sugerida como sendo decorrente da impressão do paciente de que ele ou ela sobreviveu a uma experiência próxima da morte.[90]

Pacientes com doença em estágio inicial que clinicamente não são candidatos à ressecção podem receber radioterapia ou, tipicamente, quimiorradioterapia.[91] A radioterapia isolada só é adequada se o paciente não puder tolerar quimioterapia concomitante em virtude de graves problemas clínicos.

Em pacientes que não são bons candidatos à cirurgia e tampouco são candidatos à quimiorradioterapia, podem ser indicadas terapias alternativas direcionadas ao tumor local para aliviar os sintomas relacionados. Têm sido usados tratamento paliativo com laser e terapia fotodinâmica (TFD), embora esta última tenha sido associada à formação de estenose.[92] [93] A ablação com laser Nd-YAG é usada topicamente na ocasião da endoscopia e pode ser particularmente útil para garantir a hemostasia em tumores que apresentem sangramento a partir da superfície. A TFD é uma medida mais definitiva, pois pode destruir tumores com espessura de até 5 mm. Após a infusão de porfímer sódico por via intravenosa, uma fibra com luz laser verde é introduzida no esôfago e o tratamento é administrado localmente.[94] Uma das principais desvantagens dessa abordagem é a intensa fotossensibilidade resultante, que pode ser incapacitante para alguns indivíduos, principalmente pacientes idosos. Ainda não estão disponíveis estudos de acompanhamento em longo prazo para esses pacientes.

A crioterapia é uma nova modalidade sob investigação para o tratamento de displasia e cânceres nos estágios iniciais, principalmente em pacientes que apresentam risco elevado para cirurgia.[95] Foi mostrado que a introdução de stents metálicos autoexpansíveis, em combinação com braquiterapia, proporciona alívio paliativo similar à disfagia, em comparação com técnicas endoscópicas de



ablação.[96] Essa técnica também está associada a uma diminuição da necessidade de novas intervenções. Várias outras técnicas, incluindo introdução de um tubo de plástico rígido, dilatação isolada ou em combinação com outras terapias, quimioterapia ou quimiorradiação e cirurgia de revascularização, estão associadas a uma alta taxa de complicações tardias e à recorrência de disfagia.[96]

## **Estádio IIA (T2 N0 M0, grau 3-4); estágio IIB (T3 N0 M0; T0 N1 M0, qualquer grau; T1-2 N1 M0, qualquer grau)**

Essa categoria inclui tumores T0, T1 com comprometimento de linfonodos e T2 (o tumor invade a camada muscular própria) com diferenciação de alto grau sem comprometimento de linfonodos ou T2 de baixo grau com comprometimento de linfonodos regionais (doença N1), e tumores T3 sem comprometimento de linfonodos regionais.

Demonstrou-se que as taxas de metástase para linfonodos por invasão da musculatura lisa em tumores com pequena infiltração das camadas da submucosa são mais elevadas no carcinoma de células escamosas que no adenocarcinoma, enquanto as taxas em infiltração total da submucosa são similares. A terapia endoscópica pode ser adequada em alguns pacientes com adenocarcinoma de baixo risco com pequena infiltração da primeira camada da submucosa, mas o carcinoma de células escamosas da submucosa exige ressecção esofágica e linfadenectomia sintomática, pois ele pode ser agressivo e ter uma tendência para metástases precoces.[97]

Pacientes com comprometimento dos linfonodos regionais são melhor tratados com terapia neoadjuvante seguida por esofagectomia caso não ocorra progressão durante o tratamento.

A quimiorradioterapia pré-operatória concomitante seguida de cirurgia tem mostrado vantagens sobre a cirurgia isolada em termos de ressecabilidade, controle local e sobrevida.[98] [99] 2[B]Evidence A quimiorradioterapia pré-operatória geralmente envolve combinações padronizadas de cisplatina e fluoruracila com radioterapia com 30 Gy a 45 Gy. Esses agentes são administrados simultaneamente para explorar as propriedades radiosensibilizadoras da quimioterapia. Têm sido lentamente adotadas alterações nos regimes de quimioterapia, mas estudos usando regimes de platina e taxano em tumores gástricos e da junção gastroesofágica indicam que esses tratamentos atualmente são aceitos como um padrão alternativo à cisplatina e fluoruracila.[100] Alguns estudos têm usado quimioterapia pós-operatória adicional. Carcinomas de células escamosas podem ser tratados por quimioterapia (sem radioterapia) seguida de cirurgia ou por quimiorradioterapia combinada definitiva, como em neoplasias de cabeça e pescoço. No entanto, ainda existem muitas discussões acerca dessas abordagens. Para lesões esofágicas torácicas e cervicais altas, essa abordagem não cirúrgica pode ser mais adequada. Cânceres de células escamosas na região torácica média ainda são muitas vezes tratados por uma modalidade trimodal e por esofagectomia em 3 campos.

As lesões não escamosas, especialmente as mais próximas da junção gastroesofágica, costumam ser classificadas como câncer gástrico e estes pacientes podem ser tratados com cirurgia seguida por quimiorradioterapia pós-operatória, em conformidade com dados de ensaios clínicos sobre o câncer gástrico.[101] Entretanto, a prática clínica está indo na direção do uso da quimiorradioterapia pré-operatória.[102] [103] Metanálises têm mostrado o benefício da quimiorradiação seguida de cirurgia para câncer esofágico avançado.[104] [105] Diversos protocolos europeus têm enfatizado ainda mais os benefícios da abordagem trimodal. Da mesma forma, estudos em uma única instituição atualmente estão explorando o uso da adição de agentes direcionados a moléculas ao regime trimodal padrão. Esse fato também causou uma mudança no direcionamento do tratamento de um maior número de cânceres gástricos com terapia neoadjuvante, como é feito em tumores da junção gastroesofágica, cujo raciocínio

se baseia na capacidade significativamente mais alta de administrar a dose completa de terapia quando realizada antes da cirurgia.[106] [107]

Pacientes que não são candidatos à ressecção podem receber quimiorradioterapia ou radioterapia.[91] A radioterapia isolada só é adequada se o paciente não puder tolerar quimioterapia concomitante em virtude de graves problemas clínicos. Para pacientes tratados com quimiorradioterapia definitiva, a dose de radiação de 50.4 Gy é sugerida como padrão de tratamento; não foi demonstrado que o aumento da dose para 64.8 Gy melhora significativamente a qualidade de vida.[108]

Em pacientes que não são candidatos à cirurgia ou quimiorradioterapia, podem ser indicadas terapias por ablação direcionadas ao tumor local para aliviar os sintomas relacionados. Têm sido usados TFD, embora esta última tenha sido associada à formação de estenose.[92] [93] A ablação com laser Nd-YAG é usada topicamente na ocasião da endoscopia e pode ser particularmente útil para garantir a hemostasia em tumores que apresentem sangramento a partir da superfície. A TFD pode destruir tumores com espessura de até 5 mm. Após a infusão de porfímer sódico por via intravenosa, uma fibra com luz laser verde é introduzida no esôfago e o tratamento é administrado localmente. A crioterapia é uma nova modalidade sob investigação para o tratamento de displasia e cânceres nos estádios iniciais, principalmente em pacientes que apresentam risco elevado.[95] Foi mostrado que a introdução de stents metálicos autoexpansíveis, em combinação com braquiterapia, proporciona alívio paliativo similar à disfagia, em comparação com técnicas endoscópicas de ablação.[96] Essa técnica também está associada a uma diminuição da necessidade de novas intervenções. Várias outras técnicas, incluindo introdução de um tubo de plástico rígido, dilatação isolada ou em combinação com outras terapias, quimioterapia ou quimiorradiação e cirurgia de revascularização, estão associadas a uma alta taxa de complicações tardias e à recorrência de disfagia.[96]

### **Estádio III (T0-2 N2 M0, qualquer grau; T3 N1 M0, qualquer grau; T4a N0 M0, qualquer grau; T3 N2 M0, qualquer grau; T4a N1-2 M0, qualquer grau; T4b qualquer N M0, qualquer grau; qualquer T N3 M0, qualquer grau)**

A doença de estágio 3 inclui os seguintes tumores sem metástases distantes: T0 a 3 tumores com 3 a 6 linfonodos regionais envolvidos (N2); Tumores T3 com 1 ou 2 linfonodos regionais envolvidos (N1); ou qualquer doença de T4 (tumor invade estruturas adjacentes) com ou sem envolvimento de linfonodo regional; ou qualquer doença T com  $\geq 7$  linfonodos regionais envolvidos (N3).

Esses pacientes são considerados candidatos à terapia combinada. Tem sido relatado que tanto a quimioterapia quanto a radioterapia melhoram a sobrevida em pacientes com câncer esofágico quando administradas pré-operatoriamente, embora possa haver uma tendência ao aumento da mortalidade relacionada ao tratamento.[98] [99] A diminuição do estadiamento do tumor antes da ressecção cirúrgica pode melhorar a ressecabilidade. A terapia trimodal é definida como quimiorradioterapia neoadjuvante concomitante usando combinações padronizadas de cisplatina e fluoruracila com 30 Gy a 45 Gy, seguidas por ressecção cirúrgica. Dados provenientes de protocolos clínicos de fase 2 avaliando o papel da terapia direcionada sugerem benefícios potenciais quando ela é adicionada ao regime neoadjuvante.[109] Alguns estudos têm usado quimioterapia pós-operatória adicional. Entre os pacientes tratados com terapia trimodal, o melhor preditor de sobrevida parece ser o achado de uma resposta patologicamente completa na ocasião da ressecção cirúrgica. Até hoje, não existe um método pré-operatório completamente confiável para identificar uma resposta patologicamente completa após quimiorradioterapia neoadjuvante. Pode haver um papel para a radiação ou quimiorradioterapia adjuvante em pacientes submetidos à cirurgia por suspeita de doença em estágio 1 ou 2, mas para os quais se

constata posteriormente que a doença se encontra em um estágio mais elevado.[110] Para pacientes com risco excessivamente elevado para ressecção cirúrgica, recomenda-se quimiorradioterapia padrão com dose total com cisplatina e fluoruracila e 50 Gy.[91] Em particular, pacientes com tumores T4 tendem a não ser candidatos à cirurgia em virtude do envolvimento de estruturas adjacentes críticas. Têm sido lentamente adotadas alterações nos regimes de quimioterapia, mas estudos usando regimes de platina e taxano em tumores gástricos e da junção gastroesofágica indicam que esses tratamentos são aceitos atualmente como um padrão alternativo à cisplatina e fluoruracila.[100]

Em pacientes que não são candidatos à cirurgia ou quimiorradioterapia, podem ser indicadas terapias por ablação direcionadas ao tumor local para aliviar os sintomas relacionados. Têm sido usados TFD, embora esta última tenha sido associada à formação de estenose.[92] [93] A ablação com laser Nd-YAG é usada topicamente na ocasião da endoscopia e pode ser particularmente útil para garantir a hemostasia em tumores que apresentem sangramento a partir da superfície. A TFD pode destruir tumores com espessura de até 5 mm. Após a infusão de porfímer sódico por via intravenosa, uma fibra com luz laser verde é introduzida no esôfago e o tratamento é administrado localmente. A crioterapia é uma nova modalidade sob investigação para o tratamento de displasia e cânceres nos estádios iniciais, principalmente em pacientes que apresentam risco elevado.[95] Foi mostrado que a introdução de stents metálicos autoexpansíveis, em combinação com braquiterapia, proporciona alívio paliativo similar à disfagia, em comparação com técnicas endoscópicas de ablação.[96] Essa técnica também está associada a uma diminuição da necessidade de novas intervenções. Várias outras técnicas, incluindo introdução de um tubo de plástico rígido, dilatação isolada ou em combinação com outras terapias, quimioterapia ou quimiorradiação e cirurgia de revascularização, estão associadas a uma alta taxa de complicações tardias e à recorrência de disfagia.[96]

## Terapia neoadjuvante

Diversos estudos demonstraram benefícios da terapia neoadjuvante em termos de sobrevida.[111]

Radiação como terapia de indução:

- A radiação isolada não é utilizada como terapia de indução, pois não há evidência de benefício na sobrevida global.

Quimioterapia como terapia de indução:

- Diversos ensaios clínicos randomizados e controlados (ECRCs) mostraram uma tendência na sobrevida global e livre de progressão usando quimioterapia como terapia de indução. Um estudo de cisplatina e 5-fluoruracila seguido por ressecção em 400 pacientes versus ressecção isolada em 402 pacientes mostrou uma tendência de sobrevida aumentada no acompanhamento mediano de 37 meses.[112] No entanto, outro estudo de 440 pacientes na América do Norte que comparou a quimioterapia pré-operatória e cirurgia com cirurgia isoladamente demonstrou uma sobrevida mediana e de 2 anos similar nos dois grupos.[113] Outro ensaio clínico de 503 pacientes com adenocarcinoma de estômago (74%), da junção gastroesofágica (15%) ou da porção inferior do esôfago (11%) que foram randomizados para receber quimioterapia pré-operatória (epirrubicina, cisplatina e 5-fluoruracila infundida) associada à cirurgia ou cirurgia isoladamente demonstrou que a sobrevida livre de progressão foi melhorada no braço de quimioterapia perioperatória após o acompanhamento mediano de 2 anos.[114] As taxas de sobrevida de 2 e 5 anos foram 50% e 36%, respectivamente, no braço de quimioterapia em comparação com 41% e 23% no braço cirúrgico. Esses resultados são relevantes porque, embora a maioria dos pacientes nesse

estudo tivesse adenocarcinoma gástrico, 25% dos pacientes apresentavam tumores esofágicos ou na junção gastroesofágica e a análise multivariada mostrou que os benefícios são válidos independentemente do local do tumor.

- Um ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC) francês também mostrou uma tendência à sobrevida melhorada com o uso de quimioterapia como terapia de indução.[\[115\]](#)
- Uma revisão Cochrane mostrou que o uso de quimioterapia pré-operatória seguida por esofagectomia melhorou a sobrevida em comparação com cirurgia isolada.[\[116\]](#) Em geral, a quimioterapia isolada não é recomendada para terapia neoadjuvante exceto em circunstâncias específicas.

Quimiorradiação como terapia de indução:

- Uma série de ECRCs comparou quimiorradiação seguida por cirurgia com cirurgia isoladamente. Em suma, a terapia de indução seguida por cirurgia tem demonstrado benefício de sobrevida em relação à cirurgia isoladamente em cânceres esofágicos localmente avançados e ressecáveis (estádio II e III). O uso de quimioterapia isolada versus quimioterapia e radioterapia concomitantes como tratamento neoadjuvante continua controverso, embora alguns ensaios clínicos (CALBG 9781 e ensaio CROSS) apresentem desfechos melhores com o uso de uma combinação de quimioterapia e radiação como terapia de indução.[\[99\]](#) [\[100\]](#)
- Os dados em longo prazo do estudo CROSS dão suporte ao uso da combinação de quimioterapia e radioterapia seguida de cirurgia como opção de escolha para pacientes com câncer esofágico localmente avançado, sobretudo naqueles com carcinoma de células escamosas.[\[117\]](#)

Estudos estabeleceram o valor de vários regimes de quimioterapia no contexto de terapia adjuvante.

Da mesma forma, uma metanálise demonstrou o valor da quimioterapia neoadjuvante, principalmente quimiorradiação, em pacientes submetidos à cirurgia de câncer esofágico.[\[118\]](#) [\[119\]](#) Biomarcadores, como padrões de expressão de proteínas p53 e SOX2, predizem a resposta a nCRT em pacientes com câncer esofágico e podem ajudar a individualizar o tratamento.[\[120\]](#)

## Estádio IV (qualquer T, qualquer N, M1, qualquer grau)

Pacientes com câncer de esôfago metastático geralmente recebem uma combinação de quimioterapia, embora não haja um benefício nítido da quimioterapia em comparação com cuidados de suporte com base nos dados obtidos até o momento nos ensaios clínicos randomizados e controlados.[\[121\]](#) A radioterapia pode ser útil para ajudar a aliviar a disfagia. O alívio paliativo dos sintomas com stents, TFD pode ser indicado em pacientes que estão muito fracos e malnutridos.[\[96\]](#) [\[122\]](#) Uma opção para quimioterapia é fluoruracila associada à cisplatina. Uma opção igualmente preferida é paclitaxel associado à carboplatina. Estudos usando combinações de taxano e platina têm proporcionado opções potenciais de quimioterapia, embora ainda não tenham sido claramente definidas opções secundárias nítidas para quimioterapia para câncer esofágico avançado.

Novos dados sobre a incidência de mutações do receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) em pacientes com adenocarcinoma, principalmente da junção gastroesofágica, têm levado a estudos usando trastuzumabe em associação com quimioterapia padrão. Essa é a abordagem padrão atual para esses pacientes, com a avaliação do status quanto ao HER 2 sendo feita rotineiramente para tumores em estágio avançado.[\[106\]](#)

A introdução de stents metálicos autoexpansíveis e a braquiterapia proporcionam alívio paliativo comparável à terapia por ablação, mas são preferíveis em virtude da necessidade reduzida de novas intervenções.[\[123\]](#) A introdução de um tubo de plástico rígido, dilatação (isolada ou em combinação

com outras modalidades), quimioterapia isolada, combinação de quimiorradioterapia e cirurgia de revascularização não são recomendadas para alívio de disfagia, em virtude da alta incidência de complicações tardias e disfagia recorrente.[96]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo ( resumo )		
<b>estádio 0 e estágio IA</b>		
	<b>1a</b>	<b>ressecção endoscópica com ou sem ablação</b>
	<b>2a</b>	<b>esofagectomia (de preferência esofagectomia minimamente invasiva)</b>
<b>estádio IB e estágio IIA</b>		
■ candidato à cirurgia	<b>1a</b>	<b>esofagectomia (de preferência esofagectomia minimamente invasiva)</b>
■ não candidato à cirurgia	<b>1a</b>	<b>quimiorradioterapia ou radioterapia isolada</b>
	<b>2a</b>	<b>ablação endoscópica ± colocação de stent ± braquiterapia para alívio de sintomas</b>
<b>estádio IIB e estágio III</b>		
■ candidato à cirurgia	<b>1a</b>	<b>esofagectomia</b>
	<b>mais</b>	<b>quimiorradioterapia pré-operatória ± quimioterapia pós-operatória</b>
■ não candidato à cirurgia	<b>1a</b>	<b>quimiorradioterapia ou radioterapia isolada</b>
	<b>2a</b>	<b>ablação endoscópica ± colocação de stent ± braquiterapia para alívio de sintomas</b>
<b>estádio IV</b>		
	<b>1a</b>	<b>quimioterapia</b>
	<b>adjunto</b>	<b>radioterapia</b>
	<b>adjunto</b>	<b>ablação endoscópica ± colocação de stent para alívio de sintomas</b>

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

### Agudo

#### estádio 0 e estágio IA

- |           |   |
|-----------|---|
| <b>1a</b> | <p><b>ressecção endoscópica com ou sem ablação</b></p> <p>» O câncer esofágico estágio 0 inclui pacientes nos quais não existe lesão evidente, mas que têm carcinoma in situ ou displasia de alto grau no esôfago de Barrett. O estágio superficial IA inclui carcinoma envolvendo a mucosa e a submucosa superficial.</p> <p>» A ressecção endoscópica com ou sem ablação é a modalidade de tratamento recomendada para esôfago de Barrett com displasia nodular de alto grau, displasia plana de alto grau &lt;2 cm, carcinoma in situ, adenocarcinoma &lt;2 cm e carcinoma de células escamosas. A ressecção endoscópica é curativa nesses pacientes caso a invasão do tumor seja limitada à submucosa superficial com margens claras e sem invasão linfocascular. Ela pode ser uma alternativa à esofagectomia em pacientes de alto risco com tumores invadindo a submucosa profunda sem comprometimento de linfonodos. Esses pacientes devem ser acompanhados com vigilância muito rigorosa. Pacientes com displasia de Barrett de alto grau de segmento longo também devem ser tratados com ablação, de preferência com ablação por radiofrequência.[68] A ressecção endoscópica de mucosa (REM) para lesões estágio IA também é uma opção para pacientes que se recusam ou não são candidatos à ressecção cirúrgica.</p> |
| <b>2a</b> | <p><b>esofagectomia (de preferência esofagectomia minimamente invasiva)</b></p> <p>» Pacientes com tumores invadindo a submucosa profunda ou com invasão linfocascular, ou com lesões T1 &gt;2 cm devem ser tratados com esofagectomia. Podem ser utilizadas diversas abordagens cirúrgicas, incluindo técnicas minimamente invasivas, como a esofagectomia laparoscópica com preservação do vago e esofagectomia minimamente invasiva (MIO) laparoscópica/toracoscópica.[70] [71] Foi demonstrado que a MIO tem desfechos comparáveis aos da</p>   |



## Agudo

esofagectomia aberta para lesões benignas e câncer não localmente avançado.[72]

### estádio IB e estágio IIA

#### ■ candidato à cirurgia

1a

#### **esofagectomia (de preferência esofagectomia minimamente invasiva)**

» Se a invasão tumoral se estender para a submucosa profunda (doença T1b profunda) sem comprometimento de linfonodos regionais ou metástases à distância (T1b N0 M0), ou à camada muscular sem comprometimento de linfonodos ou metástases à distância e com doença de baixo grau (T2 N0 M0), a cirurgia isoladamente é uma opção razoável. A maioria dos pacientes submetidos a ressecção completa isolada sobreviverá por 5 anos; esse procedimento evita a morbidade da quimiorradioterapia. A sobrevida em cinco anos após a ressecção isolada varia de 60% a 90%, dependendo da camada que realmente foi invadida pelo tumor.[77] Uma vez que não é necessária dissecação de linfonodos, pode ser considerada uma esofagectomia abdominocervical (trans-hiatal).[78] [80] [81] A esofagectomia trans-hiatal é uma alternativa para a esofagectomia transtorácica em bloco e pode ser adequada em pacientes em que se prevê que os linfonodos sejam negativos ou naqueles com doença ressecável que não sejam candidatos a uma abordagem transtorácica devido à presença de comorbidades.[82] Alternativamente, a abordagem transtorácica esquerda padrão pode ser usada para uma lesão distal muito pouco extensa.[83] Mais estudos estão demonstrando a eficácia de esofagectomia minimamente invasiva, com taxas de sobrevida comparáveis com cirurgia por via aberta e baixa morbidade e mortalidade. As séries mais completas até agora apontam para uma mortalidade de 1.68%.[71] Não foi claramente demonstrada qualquer diferença entre técnicas de anastomose, sejam suturadas à mão ou por grampeamento.[87] Uma revisão Cochrane mostrou que reforçar a anastomose com omento resulta na diminuição da incidência de extravasamento anastomótico pós-operatório.[88]

#### ■ não candidato à cirurgia

1a

#### **quimiorradioterapia ou radioterapia isolada**

##### **Opções primárias**

» cisplatina  
-e-  
» fluorouracil

## Agudo

-e-

» radioterapia

## Opções secundárias

» radioterapia

» A invasão tumoral na doença em estágio I está limitada à submucosa, sem comprometimento de linfonodos regionais ou metástases à distância (T1 N0 M0) ou à camada muscular sem comprometimento de linfonodos e com doença de baixo grau (T2 N0 M0). Os pacientes com a doença no estágio I que clinicamente não são candidatos à ressecção podem receber quimiorradioterapia ou radioterapia isolada.[91] A radioterapia isolada só é adequada se o paciente não puder tolerar quimioterapia concomitante em virtude de graves problemas clínicos.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

2a

**ablação endoscópica ± colocação de stent ± braquiterapia para alívio de sintomas**

» Em pacientes que não são indicados para cirurgia ou quimiorradioterapia, podem ser designadas terapias por ablação direcionadas ao tumor local para aliviar os sintomas relacionados. Têm sido usados tratamento paliativo com laser e terapia fotodinâmica (TFD), embora esta última tenha sido associada à formação de estenose.[92] [93] A ablação com laser Nd-YAG é usada topicamente na ocasião da endoscopia e pode ser particularmente útil para garantir a hemostasia em tumores que apresentem sangramento a partir da superfície. A TFD pode destruir tumores com espessura de até 5 mm. Após a infusão de porfirina sódica por via intravenosa, uma fibra com luz laser verde é introduzida no esôfago e o tratamento é administrado localmente.[94] Uma das principais desvantagens dessa abordagem é a intensa fotossensibilidade resultante, que pode ser incapacitante para alguns indivíduos, principalmente pacientes idosos. Ainda não estão disponíveis estudos de acompanhamento em longo prazo para esses pacientes.

» A crioterapia é uma nova modalidade sob investigação para tratamento de displasia e cânceres nos estádios iniciais, principalmente em pacientes que apresentam risco elevado.[95]

## Agudo

» Foi mostrado que a introdução de stents metálicos autoexpansíveis, em combinação com braquiterapia, proporciona alívio paliativo similar à disfagia, em comparação com técnicas endoscópicas de ablação.[96] Essa técnica também está associada a uma diminuição da necessidade de novas intervenções. Várias outras técnicas, incluindo introdução de um tubo de plástico rígido, dilatação isolada ou em combinação com outras terapias, quimioterapia ou quimiorradiação e cirurgia de revascularização, estão associadas a uma alta taxa de complicações tardias e à recorrência de disfagia.[96]

## estádio IIB e estágio III

### ■ candidato à cirurgia

#### 1a esofagectomia

» A doença em estágio IIB inclui tumores T0 a 2 com 1 a 2 linfonodos regionais envolvidos (N1) e tumores T3 sem comprometimento de linfonodos. Doença em estágio III inclui os seguintes tumores sem metástases distantes: Tumores T0-3 com 3 a 6 linfonodos regionais envolvidos (N2); Tumores T3 com 1 ou 2 linfonodos regionais envolvidos (N1); ou qualquer doença T4 (tumor invade estruturas adjacentes) com ou sem envolvimento de linfonodo regional; ou qualquer doença T com 7 ou mais regionais linfonodos envolvidos (N3).

» A abordagem preferida para esses pacientes é a quimiorradiação neoadjuvante seguida por esofagectomia (de preferência esofagectomia minimamente invasiva, quando ela puder ser realizada com segurança).[117]

#### mais quimiorradioterapia pré-operatória ± quimioterapia pós-operatória

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» carboplatina  
-e-  
» paclitaxel  
-e-  
» radioterapia

#### OU

» cisplatina  
-e-  
» fluorouracil  
-e-

## Agudo

## » radioterapia

» A quimiorradioterapia geralmente envolve a administração concomitante de combinações padronizadas de cisplatina e fluoruracila com radioterapia com 30 Gy a 45 Gy, explorando, portanto, as propriedades radiosensibilizadoras da quimioterapia.[124] Alguns estudos têm usado quimioterapia pós-operatória adicional.[124] A administração de quimiorradioterapia pré-operatória tem mostrado vantagens sobre a cirurgia isolada em termos de ressecabilidade, controle local e sobrevida.[98] [99] 2[B]Evidence

» As opções de quimioterapia incluem carboplatina e paclitaxel, ou cisplatina e fluoruracila.[100]

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

..... ■ não candidato à cirurgia

1a

### quimiorradioterapia ou radioterapia isolada

#### Opções primárias

» carboplatina

-e-

» paclitaxel

-e-

» radioterapia

OU

» cisplatina

-e-

» fluorouracil

-e-

» radioterapia

#### Opções secundárias

» radioterapia

» Essa categoria inclui tumores T0, T1 (o tumor invade a lâmina própria) e T2 (o tumor invade a camada muscular própria) com comprometimento de linfonodos regionais (doença N1), além de tumores T2 com diferenciação de alto grau e tumores T3 sem comprometimento de linfonodos regionais. Pacientes com doença estágio 2 que clinicamente não são candidatos à ressecção podem receber quimiorradioterapia ou radioterapia isolada.[91] A radioterapia isolada só é adequada se o paciente não puder

## Agudo

tolerar quimioterapia concomitante em virtude de graves problemas clínicos.

» Para pacientes tratados com quimiorradioterapia definitiva, a dose de radiação de 50.4 Gy é sugerida como padrão de tratamento; não foi demonstrado que o aumento da dose para 64.8 Gy melhora significativamente a qualidade de vida.[108] Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

» As opções de quimioterapia incluem carboplatina e paclitaxel, ou cisplatina e fluoruracila.[100]

## 2a **ablação endoscópica ± colocação de stent ± braquiterapia para alívio de sintomas**

» Em pacientes que não são candidatos à cirurgia ou quimiorradioterapia, podem ser indicadas terapias por ablação direcionadas ao tumor local para aliviar os sintomas relacionados. Têm sido usados TFD, embora esta última tenha sido associada à formação de estenose.[92] [93] A ablação com laser Nd-YAG é usada topicamente na ocasião da endoscopia e pode ser particularmente útil para garantir a hemostasia em tumores que apresentem sangramento a partir da superfície. A TFD pode destruir tumores com espessura de até 5 mm. Após a infusão de porfímer sódico por via intravenosa, uma fibra com luz laser verde é introduzida no esôfago e o tratamento é administrado localmente. A crioterapia é uma nova modalidade sob investigação para o tratamento de displasia e cânceres nos estádios iniciais, principalmente em pacientes que apresentam risco elevado.[95]

» Foi mostrado que a introdução de stents metálicos autoexpansíveis, em combinação com braquiterapia, proporciona alívio paliativo similar à disfagia, em comparação com técnicas endoscópicas de ablação.[96] Essa técnica também está associada a uma diminuição da necessidade de novas intervenções. Várias outras técnicas, incluindo introdução de um tubo de plástico rígido, dilatação isolada ou em combinação com outras terapias, quimioterapia ou quimiorradiação e cirurgia de revascularização, estão associadas a uma alta taxa de complicações tardias e à recorrência de disfagia.[96]

## estádio IV

## 1a **quimioterapia**

## Agudo

### Opções primárias

» fluorouracil  
-e-  
» cisplatina

OU

» paclitaxel  
-e-  
» carboplatina

» Pacientes com câncer de esôfago metastático geralmente recebem uma combinação de quimioterapia, embora não haja um benefício nítido da quimioterapia em comparação com cuidados de suporte com base nos dados obtidos até o momento nos ensaios clínicos randomizados e controlados.<sup>[121]</sup> Uma opção para quimioterapia é fluoruracila associada à cisplatina. Uma opção igualmente preferida é paclitaxel associado à carboplatina. Uma metanálise constatou que a sobrevida global é superior em pacientes tratados com combinações de capecitabina, em comparação com combinações de 5-fluoruracila (5-FU) no câncer gastroesofágico avançado.<sup>[125]</sup> No ensaio clínico de primeira linha sobre câncer gástrico avançado FLAGS (First-Line Advanced Gastric Cancer Study), a cisplatina/S-1 (um agente antipirimidina oral) não prolongou a sobrevida global de pacientes com câncer gástrico ou adenocarcinoma gastroesofágico em comparação com cisplatina/fluoruracila infusional, mas causou uma melhora significativa no perfil de segurança.<sup>[126]</sup> Estudos usando combinações de taxano e platina têm proporcionado opções potenciais de quimioterapia, embora ainda não tenham sido claramente definidas opções secundárias nítidas para quimioterapia para câncer esofágico avançado. O uso de trastuzumabe para pacientes positivos para o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) é uma interessante futura opção, atualmente reservada para pacientes tratados no contexto de um protocolo clínico.<sup>[106]</sup>

» A radioterapia pode ser útil para ajudar a aliviar a disfagia.

» Consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter mais informações sobre dosagens.

**adjunto radioterapia**

## Agudo

### adjunto

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A radioterapia, que pode ser na forma de braquiterapia, pode ser útil para ajudar a aliviar a disfagia.

### **ablação endoscópica ± colocação de stent para alívio de sintomas**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O alívio paliativo com stents, laser e terapia fotodinâmica (TFD) pode ser indicado em pacientes que estão muito fracos e malnutridos.[122] O uso precoce de stents em pacientes com doença metastática deve ser encorajado, para permitir que eles continuem a se alimentar pela boca.[77]

» Foi mostrado que a introdução de stents metálicos autoexpansíveis, em combinação com braquiterapia, proporciona alívio paliativo similar à disfagia, em comparação com técnicas endoscópicas de ablação.[96] Essa técnica também está associada a uma diminuição da necessidade de novas intervenções. Várias outras técnicas, incluindo introdução de um tubo de plástico rígido, dilatação isolada ou em combinação com outras terapias, quimioterapia ou quimiorradiação e cirurgia de revascularização, estão associadas a uma alta taxa de complicações tardias e à recorrência de disfagia.[96]



## Novidades

### Pembrolizumabe

Pembrolizumabe é um inibidor de ponto de verificação do anticorpo anti-PD1. Ele age bloqueando as vias que causam a tolerância ao tumor.[127] O pembrolizumabe recebeu rápida aprovação da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA para o tratamento de pacientes com tumores sólidos metastáticos ou irresssecáveis identificados como tendo um biomarcador denominado como alto para instabilidade de microsatélite (IMS-H) ou deficiente em reparo de erro de pareamento (dMMR).[128] Essa aprovação foi exclusiva, pois é a primeira vez que a FDA aprova um tratamento de câncer com base na presença de um biomarcador de tumor em vez da localização do tumor no corpo. Ensaios de fase 1, 2 e 3 sobre a eficácia do pembrolizumabe no câncer esofágico estão a decorrer.[129] [130] [131]

### Esofagectomia robótica

Há um interesse crescente no uso de esofagectomia minimamente invasiva assistida por robô, com a esperança de melhor dissecação dos linfonodos e como uma plataforma de treinamento melhor.[132] Mesmo ainda sendo uma tecnologia relativamente nova, os desfechos têm sido no mínimo equivalentes àqueles da abordagem aberta.[133]

### Braquiterapia intraoperatória com iodo-125 para doença no estágio II ou III

Um estudo prospectivo randomizado comparou cirurgia associada à implantação intraoperatória de sementes de iodo-125 com cirurgia isolada em pacientes com carcinoma de células escamosas esofágico torácico avançado estágio II a III.[134] O tipo de cirurgia realizado incluiu uma ressecção radical, com linfadenectomia em 2 campos ou ressecção paliativa. Pacientes que receberam implantação intraoperatória de sementes de iodo-125 tiveram uma taxa de recorrência local de 14.9%, em comparação com uma taxa de 38.7% nos pacientes submetidos apenas à cirurgia. As taxas de sobrevida em 1 ano para os 2 grupos de tratamento não foram significativamente diferentes, mas as taxas em 3, 5 e 7 anos foram significativamente mais elevadas no grupo que recebeu implantação intraoperatória de iodo-125. As taxas de complicações foram similares. São necessárias pesquisas adicionais.

## Recomendações

### Monitoramento

Os pacientes geralmente se apresentam à equipe multidisciplinar em sua primeira consulta e, em seguida, se submetem a um processo de avaliação, incluindo estadiamento patológico e avaliação fisiológica, que pode demorar 1 a 2 semanas. Se eles tiverem de receber terapia neoadjuvante, o planejamento do tratamento por radioterapia poderá demorar mais 1 semana. É iniciada a quimiorradioterapia concomitante na semana seguinte, com duração de 5 semanas. É feito um intervalo de 4 semanas, depois do qual os pacientes são encaminhados para um novo estadiamento por tomografia por emissão de pósitrons (PET) e por tomografia computadorizada (TC) e endoscopia e, em seguida, levados a uma consulta pré-operatória final.

A cirurgia geralmente é realizada em até 8 semanas após a conclusão da quimiorradioterapia. No pós-operatório, os pacientes inicialmente recebem cuidados em um ambiente de terapia intensiva. A permanência média no hospital é de 10 a 14 dias. Os pacientes são examinados em ambiente ambulatorial 2 a 3 semanas após a alta. Em seguida, eles são observados em 3 meses, 6 meses e, depois, a cada 6 meses, com uma nova TC. Estão surgindo dados que podem sugerir o uso de quimioterapia adicional no contexto adjuvante como uma consolidação para pacientes com doença residual na amostra ou, pelo menos, para aqueles com linfonodos positivos persistentes. São necessárias pesquisas adicionais nessa área. É realizada endoscopia anualmente até o 5º ano.

### Instruções ao paciente

No pós-operatório, os pacientes são aconselhados a ingerir 6 pequenas refeições e lanches diariamente. Eles são incentivados a manter seu leito e sua cadeira em um ângulo de, pelo menos, 30° a 45° da horizontal e para evitar deitar-se em posição plana. Nos primeiros meses, os pacientes são encorajados a evitar os 4 'Ps: pipocas, pretzels, amendoins e pizza (popcorn, pretzels, peanuts, and pizza). As informações ao paciente de websites recomendados podem ser úteis. [\[NHS Choices: oesophageal cancer\]](#)

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>pneumonia pós-operatória</b>	<b>curto prazo</b>	<b>alta</b>
Essa é a complicação pós-operatória mais comum, ocorrendo em aproximadamente 25% dos pacientes. <sup>[76]</sup> Essa é uma das causas mais frequentes de morte em pacientes com câncer esofágico tratado por cirurgia.		
<b>pneumonia por aspiração</b>	<b>curto prazo</b>	<b>média</b>
Pode ocorrer aspiração em pacientes com obstrução esofágica.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>refluxo gastroesofágico pós-ressecção</b>	<b>longo prazo</b>	<b>alta</b>
A doença do refluxo é considerada uma consequência inevitável da ressecção esofágica seguida de interposição gástrica. Danos à mucosa decorrentes de exposição a ácidos e bile no remanescente esofágico afetam aproximadamente 50% desses pacientes.[137]		
<b>fístula aortoesofágica</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
Essa rara complicação geralmente ocorre em carcinomas de células escamosas da parte superior do tórax, principalmente quando surgem do lado esquerdo. Eles quase sempre são fatais, mas raramente ocorre hemorragia sentinela, o que permite cirurgia de urgência e colocação de enxerto.		
<b>fístula traqueoesofágica</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Fístulas traqueoesofágicas e broncoesofágicas são complicações graves que ocorrem provavelmente com lesões de carcinoma de células escamosas na porção média do esôfago. O tratamento pode envolver a via aérea, o esôfago ou ambos. [Fig-2]		

## Prognóstico

O câncer esofágico ainda constitui uma das malignidades mais letais. Sem tratamento agressivo, o câncer tende a obstruir o esôfago e causar grave disfagia. Em associação com a progressão local que causa dor, a doença tende a gerar metástase agressiva para os pulmões, fígado e ossos.

A sobrevida depende do estágio da doença e do tratamento.[135] Com uma terapia agressiva envolvendo cirurgia e quimiorradioterapia, a sobrevida em 5 anos para doença estágio 1 se aproxima de 80%; para doença estágio 2, ela se aproxima de 60%; para doença estágio 3, ela varia entre 30% e 50%.[65] Com a cirurgia isolada, os resultados são piores. De uma maneira geral, a sobrevida em 5 anos após ressecção de tumor é de cerca de 20% a 35%. Para pacientes com tumores precoces limitados à mucosa, as taxas de sobrevida em 5 anos podem ser superiores a 80%. O envolvimento de linfonodos é um importante determinante da sobrevida; pacientes sem metástases em linfonodos têm sobrevida em 5 anos de 60%, ao passo que a sobrevida diminui para 10% a 20% em pacientes com linfonodos positivos.[65] A quimiorradiação pré-operatória deve ter o objetivo de obter uma resposta verificada ao exame patológico (taxas relatadas de 25% a 50%), além de uma melhor sobrevida em 5 anos (relatada entre 30% e 56%).

Os dados sugerem que a esofagectomia é realizada de maneira mais segura em unidades com alto volume de procedimentos. A mortalidade desse procedimento nesses centros varia entre 2% e 6%. No entanto, complicações graves são frequentes, podendo ocorrer em 20% a 40% dos casos.[65] As complicações mais comuns são distúrbios pulmonares (10% a 50%), disritmias cardíacas (10%) e vazamento anastomótico (5% a 10%). Quando a anastomose é feita no pescoço, o vazamento raramente é causa de morbidade grave. Entretanto, a dissecação no pescoço apresenta o risco potencial de lesão temporária ou mesmo permanente do nervo laríngeo recorrente. A permanência média no hospital após esofagectomia é de 10 a 14 dias.[76] [136]

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2018

#### Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society of Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2016

### América do Norte

#### NCCN clinical practice guidelines in oncology: esophageal and esophagogastric junction cancers

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2017

#### Esophageal cancer

**Publicado por:** Alberta Health Services (Canada)

**Última publicação em:**  
2016

#### The Society of Thoracic Surgeons guidelines on the diagnosis and staging of patients with esophageal cancer

**Publicado por:** Society of Thoracic Surgeons

**Última publicação em:**  
2013

## Diretrizes de tratamento

### Europa

#### Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2018

#### Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

**Publicado por:** European Society of Medical Oncology

**Última publicação em:**  
2016

#### Control of pain in adults with cancer: a national clinical guideline

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2008

## Europa

### Palliative photodynamic therapy for advanced oesophageal cancer

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2007

### Photodynamic therapy for early-stage oesophageal cancer

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2006

## América do Norte

### NCCN clinical practice guidelines in oncology: esophageal and esophagogastric junction cancers

**Publicado por:** National Comprehensive Cancer Network

**Última publicação em:**  
2017

### Esophageal cancer

**Publicado por:** Alberta Health Services (Canada)

**Última publicação em:**  
2016

### Preoperative or postoperative therapy for resectable esophageal cancer

**Publicado por:** Cancer Care Ontario

**Última publicação em:**  
2016

### The Society of Thoracic Surgeons practice guidelines on the role of multimodality treatment for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction

**Publicado por:** Society of Thoracic Surgeons

**Última publicação em:**  
2014

### Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process

**Publicado por:** American Gastroenterological Association

**Última publicação em:**  
2012

### Role of esophageal stents in benign and malignant disease

**Publicado por:** American College of Gastroenterology

**Última publicação em:**  
2010

### SSAT patient care guidelines: surgical treatment of esophageal cancer

**Publicado por:** The Society for Surgery of the Alimentary Tract

**Última publicação em:**  
2005

## Recursos online

---

1. [NHS Choices: oesophageal cancer](#) (*external link*)
-

## Nível de evidência

1. Presença de cânceres gastrointestinais: existem evidências de qualidade moderada de que não há qualquer associação convincente entre suplementos antioxidantes (betacaroteno, vitamina A, vitamina C e vitamina E ou suas combinações) e a prevenção de cânceres esofágicos, gástricos, do intestino delgado, colorretais, pancreáticos, hepáticos e do trato biliar. Esses suplementos antioxidantes parecem até aumentar a mortalidade. O selênio isolado pode ter efeitos preventivos em cânceres gastrointestinais. Entretanto, esse achado se baseia em ensaios clínicos com falhas em sua concepção, precisando de confirmação por ensaios clínicos randomizados adequadamente conduzidos.[12]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

2. Sobrevida: há evidências de qualidade moderada que a quimiorradioterapia pré-operatória pode aumentar a mediana e a sobrevida de 3 anos em pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de adenocarcinoma do esôfago. Um estudo de 113 pacientes com adenocarcinoma esofágico randomizou pacientes para cirurgia isolada em comparação com quimiorradioterapia neoadjuvante associada a cirurgia. A quimiorradioterapia neoadjuvante associou-se a uma taxa de resposta patologicamente completa de 25% e a uma sobrevida mediana (16 meses versus 11 meses) e à sobrevida em 3 anos (32% versus 6%) significativamente aumentadas. Deve-se observar que a incidência do envolvimento de linfonodos foi significativamente mais elevada no grupo submetido a cirurgia isolada. A sobrevida com cirurgia isolada foi inferior à relatada na maioria das demais séries.[98] Um estudo realizado pelo CALGB (Cancer and Leukemia Group B) informou melhora na sobrevida e baixa morbidade e mortalidade em um ensaio clínico randomizado de terapia trimodal comparada a cirurgia isolada. O tempo de acompanhamento mediano foi de 6 anos. Uma análise de intenção de tratamento mostrou uma sobrevida mediana de 4.5 anos em comparação com 1.8 ano em favor da terapia trimodal (quimioterapia, radioterapia e cirurgia). A sobrevida em cinco anos foi de 39% comparada a 16%, em favor da terapia trimodal.[99]

**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.



## Artigos principais

- National Cancer Institute. Esophageal cancer prevention - health professional version (PDQ®). March 2017. <http://www.cancer.gov/> (last accessed 7 August 2017). [Texto completo](#)
- Society for Surgery of the Alimentary Tract. SSAT patient care guidelines: surgical treatment of esophageal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:1216-1218. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: esophageal and esophagogastric junction cancers. 2017. <http://www.nccn.org/> (last accessed 7 August 2017). [Texto completo](#)
- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2074-2084. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, et al; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1090-1098. [Resumo](#)
- Sharma P, Kozarek R; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Role of esophageal stents in benign and malignant diseases. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:258-273. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. Demeester SR. Epidemiology and biology of esophageal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2009;3(2 suppl 1):S2-S5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2017. 2017. <https://www.cancer.org/> (last accessed 15 August 2017). [Texto completo](#)
3. Jiao X, Krasna MJ. Clinical significance of micrometastasis in lung and esophageal cancer: a new paradigm in thoracic oncology. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:278-284. [Resumo](#)
4. Lagergren J. Etiology and risk factors for oesophageal adenocarcinoma: possibilities for chemoprophylaxis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20:803-812. [Resumo](#)
5. Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, et al. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol.* 2000;29:645-654. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17:2-9. [Resumo](#)

7. Brown LM, Devesa SS, Chow WH. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1184-1187. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Baquet CR, Commiskey P, Mack K, et al. Esophageal cancer epidemiology in blacks and whites: racial and gender disparities in incidence, mortality, survival rates and histology. *J Natl Med Assoc.* 2005;97:1471-1478. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Schulmann K, Sterian A, Berki A, et al. Inactivation of p16, RUNX3, and HPP1 occurs early in Barrett's-associated neoplastic progression and predicts progression risk. *Oncogene.* 2005;24:4138-4148. [Resumo](#)
10. Merry AH, Schouten LJ, Goldbohm RA, et al. Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: a prospective cohort study. *Gut.* 2007;56:1503-1511. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Kamangar F, Chow WH, Abnet CC, et al. Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38:27-57. [Resumo](#)
12. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, et al. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD004183. [Resumo](#)
13. Salaspuuro MP. Alcohol consumption and cancer of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17:679-694. [Resumo](#)
14. Messman H. Squamous cell cancer of the oesophagus. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001;15:249-265. [Resumo](#)
15. Lu XM, Monnier-Benoit S, Mo LZ, et al. Human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma of the high-risk Kazakh ethnic group in Xinjiang, China. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:765-770. [Resumo](#)
16. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer.* 2000;85:340-346. [Resumo](#)
17. Graham JP, Leibler JH, Price LB, et al. The animal-human interface and infectious disease in industrial food animal production: rethinking biosecurity and biocontainment. *Public Health Rep.* 2008;123:282-299. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Cameron AJ. Epidemiology of Barrett's esophagus and adenocarcinoma. *Dis Esophagus.* 2002;15:106-108. [Resumo](#)
19. Cossentino MJ, Wong RK. Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis.* 2003;14:128-135. [Resumo](#)
20. Reed MF, Tolis G Jr, Edil BH, et al. Surgical treatment of esophageal high-grade dysplasia. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:1110-1115. [Resumo](#)

21. Selaru FM, Zou T, Xu Y, et al. Global gene expression profiling in Barrett's esophagus and esophageal cancer: a comparative analysis using cDNA microarrays. *Oncogene*. 2002;21:475-478. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Bull LM, White DL, Bray M, et al. Phase I and II enzyme polymorphisms as risk factors for Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2009;22:571-587. [Resumo](#)
23. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1049-1057. [Resumo](#)
24. Garavello W, Negri E, Talamini R, et al. Family history of cancer, its combination with smoking and drinking, and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1390-1393. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Dai L, Wang K, Zhang J, et al. XRCC1 gene polymorphisms and esophageal squamous cell carcinoma risk in Chinese population: a meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 2009;125:1102-1109. [Resumo](#)
26. Islami F, Boffetta P, Ren JS, et al. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk - a systematic review. *Int J Cancer*. 2009;125:491-524. [Resumo](#)
27. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 90: human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2007;90:1-636. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Zhang DH. Meta-analysis of relationship between tumorigenesis of esophageal carcinoma and human papillomavirus infection. *World Chin J Digestol*. 2009;17:1130-1134. [Texto completo](#)
29. Oesophagus. In: World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: The Institute; 1997:118-129.
30. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, et al. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003;124:47-56. [Resumo](#)
31. Alexandre L, Clark AB, Cheong E, et al. Systematic review: potential preventive effects of statins against oesophageal adenocarcinoma. 2012;36:301-311. [Resumo](#)
32. National Cancer Institute. Esophageal cancer prevention - health professional version (PDQ®). March 2017. <http://www.cancer.gov/> (last accessed 7 August 2017). [Texto completo](#)
33. Ebright M, Krasna M. Overview: esophageal and proximal stomach malignancy. In: Sugarbaker DJ, ed. Adult chest surgery: concepts and procedures. New York, NY: McGraw-Hill; 2009:chapter 10.
34. Dunbar KB, Okolo P 3rd, Montgomery E, et al. Confocal laser endomicroscopy in Barrett's esophagus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: a prospective, randomized, double-blind, controlled, crossover trial. *Gastrointest Endosc*. 2009;70:645-654. [Resumo](#)

35. Curvers WL, Herrero LA, Wallace MB, et al. Endoscopic tri-modal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2010;139:1106-1114. [Resumo](#)
36. Lefor AT, Merino MM, Steinberg SM, et al. Computerized tomographic prediction of extraluminal spread and prognostic implications of lesion width in esophageal carcinoma. *Cancer*. 1988;62:1287-1292. [Resumo](#)
37. Dave UR, Williams AD, Wilson JA, et al. Esophageal cancer staging with endoscopic MR imaging: pilot study. *Radiology*. 2004;230:281-286. [Resumo](#)
38. Wong R, Walker-Dilks C, Raifu A. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24:86-104. [Resumo](#)
39. Kwee RM. Prediction of tumor response to neoadjuvant therapy in patients with esophageal cancer with use of 18F FDG PET: a systematic review. *Radiology*. 2010;254:707-717. [Resumo](#)
40. Rebollo Aguirre AC, Ramos-Font C, Villegas PR, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the evaluation of neoadjuvant therapy response in esophageal cancer: systematic review of the literature. *Ann Surg*. 2009;250:247-254. [Resumo](#)
41. Javeri H, Xiao L, Rohren E, et al. The higher the decrease in the standardized uptake value of positron emission tomography after chemoradiation, the better the survival of patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer*. 2009;115:5184-5192. [Resumo](#)
42. Lordick F. Optimizing neoadjuvant chemotherapy through the use of early response evaluation by positron emission tomography. *Recent Results Cancer Res*. 2012;196:201-211. [Resumo](#)
43. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:3202-3210. [Resumo](#)
44. Chen YM, Pan XF, Tong LJ, et al. Can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predict responses to neoadjuvant therapy in oesophageal cancer patients? A meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2011;32:1005-1010. [Resumo](#)
45. Zhu W, Xing L, Yue J, et al. Prognostic significance of SUV on PET/CT in patients with localised oesophagogastric junction cancer receiving neoadjuvant chemotherapy/chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2012;85:e694-e701. [Resumo](#)
46. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound in the diagnosis of distal and celiac axis lymph node metastasis in esophageal cancer: a meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci*. 2008;53:2405-2414. [Resumo](#)
47. Boyce HW Jr. Endosonographic staging of esophageal cancer. *Cancer Control*. 1999;6:28-35. [Resumo](#)
48. Chang KJ, Katz KD, Durbin TE, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc*. 1994;40:694-699. [Resumo](#)

49. Krasna MJ, Flowers JL, Attar S, et al. Combined thoracoscopic/laparoscopic staging of esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:800-807. [Resumo](#)
50. Krasna MJ, Reed CE, Niedzwiecki D, et al. CALGB 9380: a prospective trial of the feasibility of thoracoscopy/laparoscopy in staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:1073-1079. [Resumo](#)
51. Dagnini G, Caldironi MW, Marin G, et al. Laparoscopy in abdominal staging of esophageal carcinoma: report of 369 cases. *Gastrointest Endosc.* 1986;32:400-402. [Resumo](#)
52. Chang L, Stefanidis D, Richardson WS, et al. The role of staging laparoscopy for intraabdominal cancers: an evidence-based review. *Surg Endosc.* 2009;23:231-241. [Resumo](#)
53. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, et al. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:3173-3180. [Resumo](#)
54. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1471-1474. [Resumo](#)
55. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2009.
56. Ishwaran H, Blackstone EH, Apperson-Hansen C, et al. A novel approach to cancer staging: application to esophageal cancer. *Biostatistics.* 2009;10:603-620. [Resumo](#)
57. Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C, et al. Worldwide esophageal cancer collaboration. *Dis Esophagus.* 2009;22:1-8. [Resumo](#)
58. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg.* 2010;251:46-50. [Resumo](#)
59. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology.* 2001;120:1607-1619. [Resumo](#)
60. Hirst NG, Gordon LG, Whiteman DC, et al. Is endoscopic surveillance for non-dysplastic Barrett's esophagus cost-effective? Review of economic evaluations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:247-254. [Resumo](#)
61. Fernando HC, Murthy SC, Hofstetter W, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: guidelines for the management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:1993-2002. [Resumo](#)
62. Wolf WA, Pasricha S, Cotton C, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma and causes of mortality after radiofrequency ablation of Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2015;149:1752-1761.e1. [Resumo](#)
63. Bolton WD, Hofstetter WL, Francis AM, et al. Impact of tumor length on long-term survival of pT1 esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:831-836. [Resumo](#)

64. Rice TW, Zuccaro G Jr, Adelstein DJ, et al. Esophageal carcinoma: depth of tumor invasion is predictive of regional lymph node status. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:787-792. [Resumo](#)
65. Society for Surgery of the Alimentary Tract. SSAT patient care guidelines: surgical treatment of esophageal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:1216-1218. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Jamieson GG, Thompson SK. Detection of lymph node metastases in oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2009;96:21-25. [Resumo](#)
67. Kranzfelder M, Büchler P, Lange K, et al. Treatment options for squamous cell cancer of the esophagus: a systematic review of the literature. *J Am Coll Surg.* 2010;210:351-359. [Resumo](#)
68. Phoa KN, Pouw RE, Bisschops R, et al. Multimodality endoscopic eradication for neoplastic Barrett oesophagus: results of a European multicentre study (EURO-II). *Gut.* 2016;65:555-562. [Resumo](#)
69. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: esophageal and esophagogastric junction cancers. 2017. <http://www.nccn.org/> (last accessed 7 August 2017). [Texto completo](#)
70. Bizekis C, Kent MS, Luketich JD, et al. Initial experience with minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:402-407. [Resumo](#)
71. Luketich JD, Pennathur A, Awais O, et al. Outcomes after minimally invasive esophagectomy: review of over 1000 patients. *Ann Surg.* 2012;256:95-103. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Butler N, Collins S, Memon B, et al. Minimally invasive oesophagectomy: current status and future direction. *Surg Endosc.* 2011;25:2071-2083. [Resumo](#)
73. Brooke BS, Meguid RA, Makary MA, et al. Improving surgical outcomes through adoption of evidence-based process measures: intervention specific or associated with overall hospital quality? *Surgery.* 2010;147:481-490. [Resumo](#)
74. Skipworth RJ, Parks RW, Stephens NA, et al. The relationship between hospital volume and post-operative mortality rates for upper gastrointestinal cancer resections: Scotland 1982-2003. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:141-147. [Resumo](#)
75. Boudourakis LD, Wang TS, Roman SA, et al. Evolution of the surgeon-volume, patient-outcome relationship. *Ann Surg.* 2009;250:159-165. [Resumo](#)
76. Yasunaga H, Matsuyama Y, Ohe K, et al. Effects of hospital and surgeon case-volumes on postoperative complications and length of stay after esophagectomy in Japan. *Surg Today.* 2009;39:566-571. [Resumo](#)
77. Ellis FH Jr, Watkins E Jr, Krasna MJ, et al. Staging of carcinoma of the esophagus and cardia: a comparison of different staging criteria. *J Surg Oncol.* 1993;52:231-235. [Resumo](#)
78. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, et al. Two thousand transhiatal esophagectomies: changing trends, lessons learned. *Ann Surg.* 2007;246:363-374. [Texto completo](#) [Resumo](#)



79. Yannopoulos P, Theodoridis P, Manes K. Esophagectomy without thoracotomy: 25 years of experience over 750 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2009;394:611-616. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Dai JG, Zhang ZY, Min JX, et al. Wrapping of the omental pedicle flap around esophagogastric anastomosis after esophagectomy for esophageal cancer. *Surgery*. 2011;149:404-410. [Resumo](#)
81. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, 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;246:992-1000. [Resumo](#)
82. Donohoe CL, O'Farrell NJ, Ravi N, et al. Evidence-based selective application of transhiatal esophagectomy in a high-volume esophageal center. *World J Surg*. 2012;36:98-103. [Resumo](#)
83. Krasna M, Moainie S. Left transthoracic esophagectomy (C Format). In: Sugarbaker DJ, ed. *Adult chest surgery: concepts and procedures*. New York, NY: McGraw Hill; 2009:chapter 20.
84. Boshier PR, Anderson O, Hanna GB. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy for the treatment of esophagogastric cancer: a meta-analysis. *Ann Surg*. 2011;254:894-906. [Resumo](#)
85. Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, et al; Japan Clinical Oncology Group (JCOG9502). Ten-year follow-up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approaches to total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric cardia. *Br J Surg*. 2015;102:341-348. [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. Li B, Xiang J, Zhang Y, et al. Comparison of Ivor-Lewis vs Sweet esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma: a randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2015;150:292-298. [Resumo](#)
87. Kim RH, Takabe K. Methods of esophagogastric anastomoses following esophagectomy for cancer: a systematic review. *J Surg Oncol*. 2010;101:527-533. [Resumo](#)
88. Yuan Y, Zeng X, Hu Y, et al. Omentoplasty for oesophagogastric anastomosis after oesophagectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD008446. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Kayani B, Jarraei OA, Athanasiou T, et al. Should oesophagectomy be performed with cervical or intrathoracic anastomosis? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;14:821-826. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Scarpa M, Valente S, Alfieri R, et al. Systematic review of health-related quality of life after esophagectomy for esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2011;17:4660-4674. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol*. 1997;15:277-284. [Resumo](#)
92. Weigel TL, Frumiento C, Gaumintz E. Endoluminal palliation for dysphagia secondary to esophageal carcinoma. *Surg Clin North Am*. 2002;82:747-761. [Resumo](#)



93. Chen M, Pennathur A, Luketich JD. Role of photodynamic therapy in unresectable esophageal and lung cancer. *Lasers Surg Med.* 2006;38:396-402. [Resumo](#)
94. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, et al; International Photodynamic Group for High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc.* 2007;66:460-468. [Resumo](#)
95. Greenwald BD, Dumot JA, Horwhat JD, et al. Safety, tolerability, and efficacy of endoscopic low-pressure liquid nitrogen spray cryotherapy in the esophagus. *Dis Esophagus.* 2010;23:13-19. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Dai Y, Li C, Xie Y, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD005048. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Gockel I, Sgourakis G, Lyros O, et al. Risk of lymph node metastasis in submucosal esophageal cancer: a review of surgically resected patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5:371-384. [Resumo](#)
98. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1996;335:462-467. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, 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;26:1086-1092. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al; CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2074-2084. [Texto completo](#) [Resumo](#)
101. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345:725-730. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Lv J, Cao XF, Zhu B, et al. Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1649-1654. [Texto completo](#) [Resumo](#)
103. Cao XF, He XT, Ji L, et al. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus.* 2009;22:477-481. [Resumo](#)
104. Jin HL, Zhu H, Ling TS, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:5983-5991. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Lv J, Cao XF, Zhu B, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on prognosis and surgery for esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4962-4968. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:687-697. [Resumo](#)

107. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009;27:851-856. [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. Kachnic LA, Winter K, Wasserman T, et al. Longitudinal quality-of-life analysis of RTOG 94-05 (Int 0123): a phase III trial of definitive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2011;4:45-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
109. Rodriguez CP, Adelstein DJ, Rice TW, et al. A phase II study of perioperative concurrent chemotherapy, gefitinib, and hyperfractionated radiation followed by maintenance gefitinib in locoregionally advanced esophagus and gastroesophageal junction cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5:229-235. [Resumo](#)
110. Schreiber D, Rineer J, Vongtama D, et al. Impact of postoperative radiation after esophagectomy for esophageal cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;5:244-250. [Resumo](#)
111. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12:681-692. [Resumo](#)
112. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1727-1733. [Resumo](#)
113. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med*. 1998;339:1979-1984. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:11-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1997;337:161-167. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Kidane B, Coughlin S, Vogt K, et al. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD001556. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, et al; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:1090-1098. [Resumo](#)
118. Ku GY, Ilson DH. Adjuvant therapy in esophagogastric adenocarcinoma: controversies and consensus. *Gastrointest Cancer Res*. 2012;5:85-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. Ronellenfitch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, et al; GE Adenocarcinoma Meta-analysis Group. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD008107. [Texto completo](#) [Resumo](#)

120. van Olphen SH, Biermann K, Shapiro J, et al. P53 and SOX2 protein expression predicts esophageal adenocarcinoma in response to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg.* 2016 Jan 15 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
121. Al-Batran SE, Ajani JA. Impact of chemotherapy on quality of life in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Cancer.* 2010;116:2511-2518. [Texto completo](#) [Resumo](#)
122. Sharma P, Kozarek R; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Role of esophageal stents in benign and malignant diseases. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:258-273. [Texto completo](#) [Resumo](#)
123. Diamantis G, Scarpa M, Bocus P, et al. Quality of life in patients with esophageal stenting for the palliation of malignant dysphagia. *World J Gastroenterol.* 2011;17:144-150. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. Cancer Care Ontario. Preoperative or postoperative therapy for resectable esophageal cancer. June 2016. <http://www.cancercare.on.ca/> (last accessed 7 August 2017). [Texto completo](#)
125. Okines AF, Norman AR, McCloud P, et al. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol.* 2009;20:1529-1534. [Resumo](#)
126. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1547-1553. [Resumo](#)
127. Wang X, Bao Z, Zhang X, et al. Effectiveness and safety of PD-1/PD-L1 inhibitors in the treatment of solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 May 31 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#)
128. US Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. May 2017. <https://www.fda.gov/> (last accessed 7 August 2017). [Texto completo](#)
129. US National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov: a phase II study of pembrolizumab in refractory advanced esophageal cancer (trial ID NCT02971956). December 2016. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 7 August 2017). [Texto completo](#)
130. US National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov: a pilot study combining pembrolizumab with locally delivered radiation therapy for the initial treatment of metastatic esophageal cancers (trial ID NCT02642809). March 2017. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 7 August 2017). [Texto completo](#)
131. US National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial of pembrolizumab (MK-3475) in combination with cisplatin and 5-fluorouracil versus placebo in combination with cisplatin and 5-fluorouracil as first-line treatment in subjects with advanced/metastatic esophageal carcinoma (KEYNOTE-590) (trial ID NCT03189719). June 2017. <https://clinicaltrials.gov/> (last accessed 7 August 2017). [Texto completo](#)

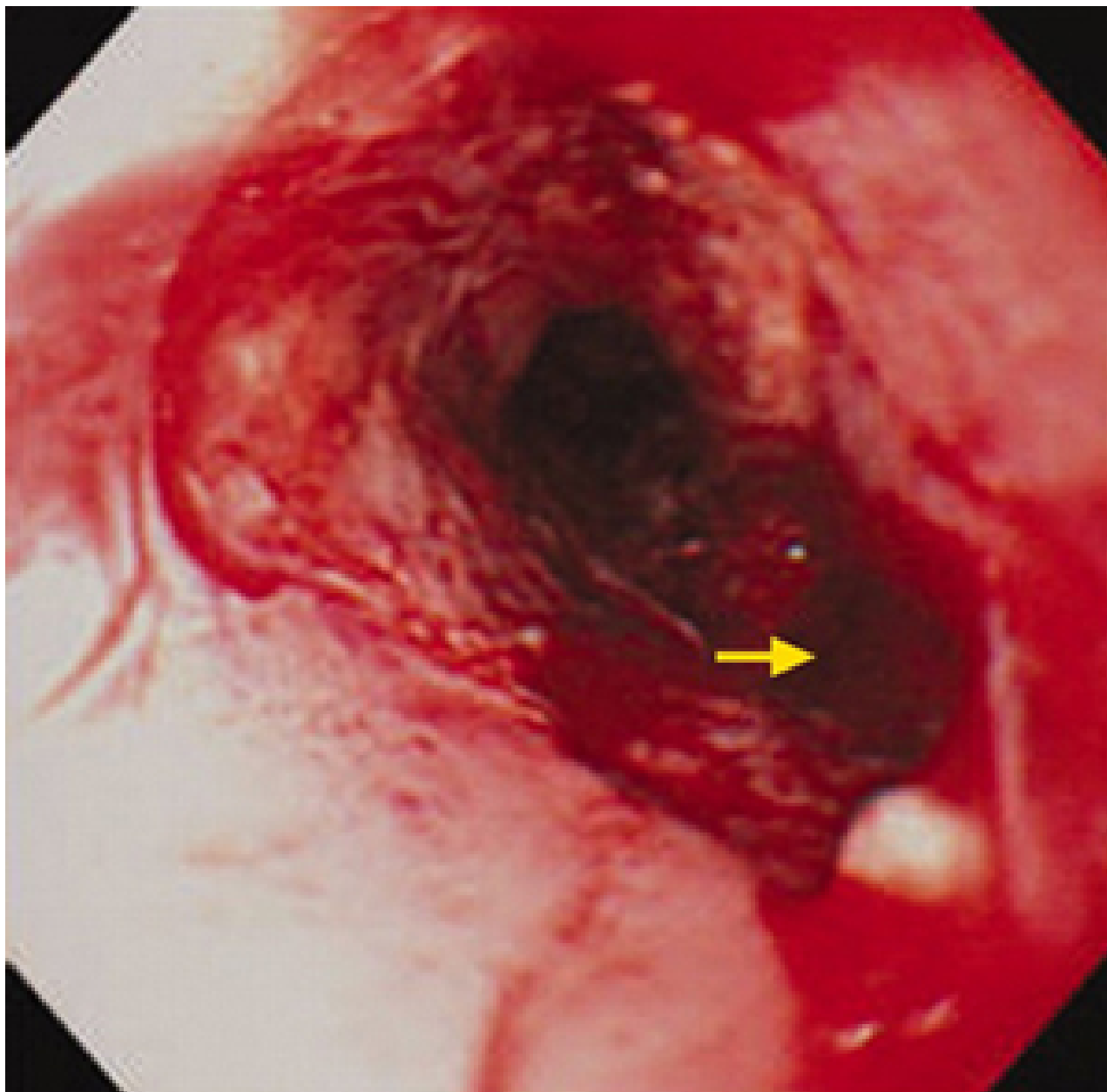
132. Ruurda JP, van der Sluis PC, van der Horst S, et al. Robot-assisted minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: a systematic review. *J Surg Oncol*. 2015;112:257-265. [Resumo](#)
133. Clark J, Sodergren MH, Purkayastha S, et al. The role of robotic assisted laparoscopy for oesophagogastric oncological resection; an appraisal of the literature. *Dis Esophagus*. 2011;24:240-250. [Resumo](#)
134. Lu J, Cao X. A prospective study: intraoperative 125I radioactive seed implant therapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma. *J Nanjing Med Univ*. 2009;23:335-339.
135. Robb WB, Messenger M, Dahan L, et al; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive; Société Française de Radiothérapie Oncologique; Union des Centres de Lutte Contre le Cancer; Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie; French EsoGAstric Tumour working group - Fédération de Recherche En Chirurgie. Patterns of recurrence in early-stage oesophageal cancer after chemoradiotherapy and surgery compared with surgery alone. *Br J Surg*. 2016;103:117-125. [Resumo](#)
136. Cooke DT, Lin GC, Lau CL, et al. Analysis of cervical esophagogastric anastomotic leaks after transhiatal esophagectomy: risk factors, presentation, and detection. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:177-185. [Resumo](#)
137. D'Journo XB, Martin J, Ferraro P, et al. The esophageal remnant after gastric interposition. *Dis Esophagus*. 2008;21:377-388. [Resumo](#)

## Imagens



*Figura 1: Imagem endoscópica de câncer esofágico*

*Acervo pessoal de Mark J. Krasna*



*Figura 2: Endoscopia digestiva alta revelando uma fístula relacionada ao carcinoma esofágico (seta)*

*Wang S-C, Tseng J-C, Lee R-M, et al. Tracheo-oesophageal fistula in a patient with oesophageal squamous cell carcinoma. BMJ Case Reports. 2009; doi:10.1136/bcr.09.2008.0865*

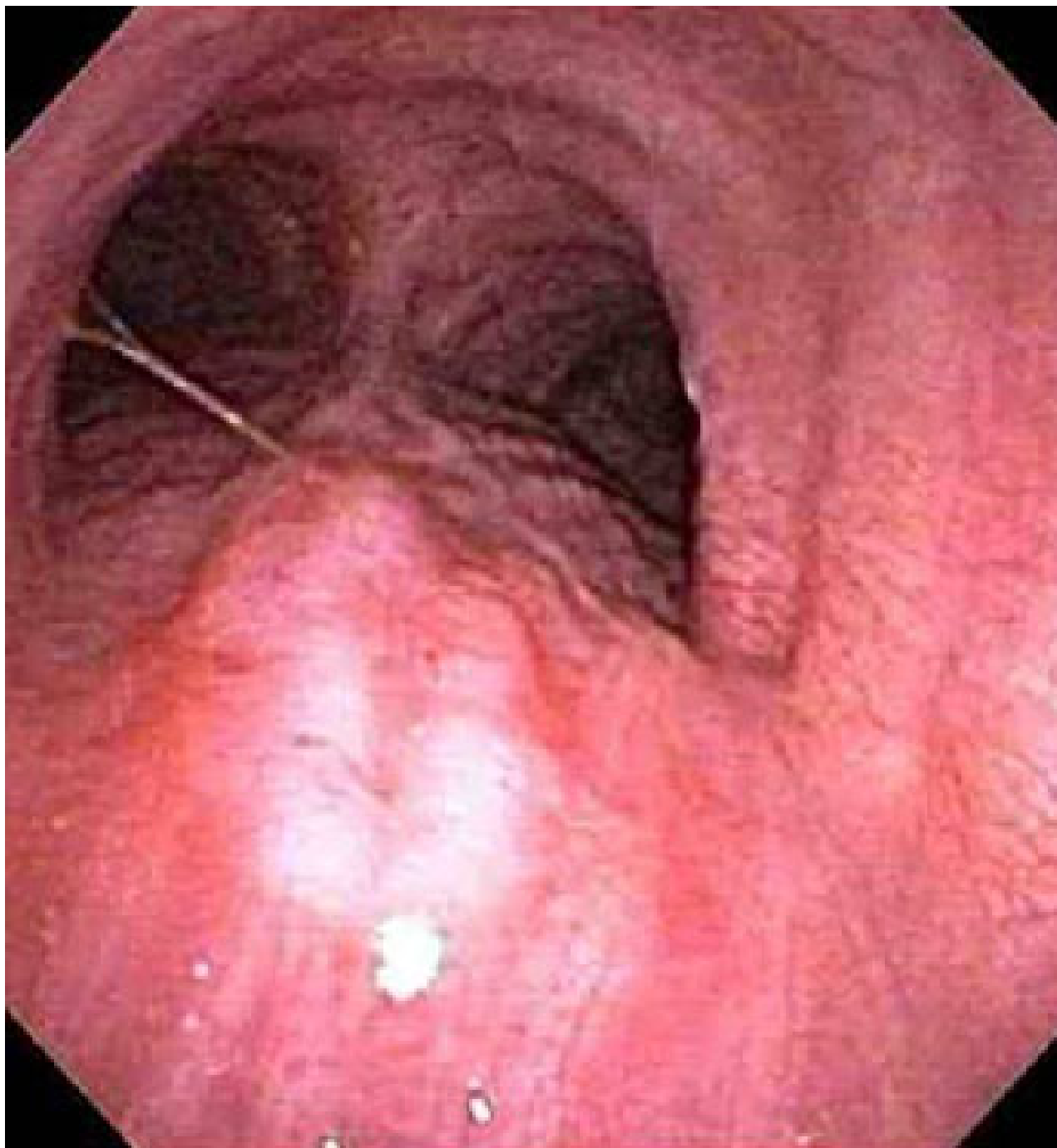




*Figura 3: Tomografia computadorizada (TC) mostrando tumor T3 no nível da veia pulmonar*

*Acervo pessoal de Mark J. Krasna*





*Figura 5: Invasão traqueal (T4) confirmada por broncoscopia*

*Acervo pessoal de Mark J. Krasna*



*Figura 6: Aspiração com agulha fina de linfonodo orientada por ultrassonografia endoscópica*

*Acervo pessoal de Mark J. Krasna*

## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

---

**Mark J. Krasna, MD**

Cancer Institute of New Jersey System Partnership Leader  
Oncology Service Line, Meridian Health, Neptune, NJ

DIVULGAÇÕES: MJK is an author of several references cited in this monograph.

---

**Ghulam Abbas, MD, MHCM, FACS**

Director

Minimally invasive Thoracic Surgery Meridian Health, Meridian Health System, Red Bank, NJ

DIVULGAÇÕES: GA declares that he has no competing interests.

### // Colegas revisores:

---

**Peter McCulloch, MBChB, MA, MD, FRCS (Ed), FRCS (Glas)**

Clinical Reader in Surgery

Nuffield Department of Surgery, University of Oxford, Oxford, UK

DIVULGAÇÕES: PM declares that he has no competing interests.

---

**Nikhil I. Khushalani, MD**

Assistant Professor of Oncology

Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY

DIVULGAÇÕES: NIK has received funding for the conduction of clinical trials and associated translational studies from Merck, Pfizer, and Astra-Zeneca. NIK has a grant from the National Comprehensive Cancer Network (from research support by Roche).