

CÂNCER DE ESÔFAGO

Manoel Ximenes Netto

Rivaldo Fernandes Filho

Flávio Brito

A epidemiologia do câncer de esôfago tem mudado recentemente em virtude da maior incidência do adenocarcinoma nos países do ocidente, especialmente entre as nações mais desenvolvidas. Os motivos para esta mudança ainda não estão bem esclarecidos, mas os fatores de risco parecem estar relacionados ao estilo de vida, assim como as práticas culturais e médicas, incluindo novos métodos de diagnóstico e tratamento. Atualmente o adenocarcinoma é responsável por 75 % dos casos de câncer de esôfago. O carcinoma epidermoide tipicamente ocorre em pessoas de baixa estatura social, passado de álcool e fumo, enquanto o adenocarcinoma tende a surgir em pessoas de classe social mais elevada.

CONSIDERAÇÕES GEOGRÁFICAS

Existe uma grande variação na incidência do câncer de esôfago, particularmente o tipo epidermoide. Uma ocorrência elevada desta variedade acontece desde a parte sul do mar Cáspio, Turquia, Rússia e nordeste da China. Na Índia, Sri Lanka, Sudeste da África, e nordeste da França a incidência do câncer de esôfago varia entre 10 e 50 por 100,000 pessoas. No Brasil a maior prevalência se encontra no Sul do País, notadamente no Rio Grande do Sul, provavelmente relacionada ao uso do chá quente.

FATORES DE RISCO

Tabagismo e álcool tem sido identificados como fatores de risco no aparecimento do câncer de esôfago e atuam de forma sinérgica, especialmente no tipo epidermoide onde aumenta 5-10 x quando comparado aos não fumantes. O mesmo não é verdade para o tipo histológico adenocarcinoma. É provável que os fatores carcinogênicos do tabaco influenciem estágios diferentes da transformação maligna em relação ao tumor epidermoide e o adenocarcinoma. As inúmeras substâncias químicas existentes no tabaco podem levar a mutações no p53 que podem induzir o desenvolvimento da carcinogênese, mais cedo no tipo epidermoide e, mais tarde, na variedade adenocarcinoma.

O alcoolismo quando interagindo com o tabagismo aumenta em 100 x o risco do desenvolvimento de câncer de esôfago tipo epidermoide, o mesmo não sendo verdade para o adenocarcinoma, no qual parece reduzir com o uso moderado do vinho. Entre as doenças associadas, as mais citadas são (1) Tilose (síndrome de Howel-Evans, hiperqueratose da palma das mãos e planta dos pés) em que quase 100% pode desenvolver câncer ; (2) Acalásia e síndrome de Plummer-Vinson-Patterson-Kelly (disfagia pós cricoide e deficiência de ferro) tem sido relacionadas , todas provavelmente associadas a lesão inflamatória crônica ; (3) Os mesmos fatores estariam implicados nas pessoas que ingerem soda cáustica , bandas esofagianas e estenoses induzidas pela irradiação , (4) câncer de cabeça e pescoço , e, (5) infecção pelo papiloma vírus humano.

FATORES ESPECÍFICOS NO ADENOCARCINOMA

O chamado esôfago de Barrett (EB) é creditado como precursor do adenocarcinoma e pode ser encontrado em até 70% dos casos ressecados de câncer da junção esofagogástrica e esôfago. A incidência tem sido descrita como ocorrendo em 1% de forma assintomática da população em geral e 10% de pacientes com sintomas de refluxo gastroesofágico . É uma doença predominantemente de pessoas brancas do sexo masculino e adultos jovens. Não tem sido relatada associação entre EB e o desenvolvimento de câncer epidermoide. O risco de desenvolver câncer neste grupo de pessoas (EB) tem sido estimado como 0.5% por paciente/ano.

As pessoas portadoras de EB raramente desenvolvem adenocarcinoma e provavelmente não irão morrer desta doença. Num estudo com 155 pacientes com EB e seguimento de quase 10 anos, 56% das pessoas morreram de doença cardiovascular e apenas oito casos de câncer foram constatados (5.16%) e destes, apenas dois (1.28%), morreram como resultado da doença maligna. O grau de displasia é provavelmente a variável mais importante no desenvolvimento de câncer neste grupo de pessoas. A persistência de displasia de alto grau em exames endoscópicos sucessivos é um indicativo para o desenvolvimento de adenocarcinoma, que pode ocorrer em até 25% dos casos.

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) de longa duração tem sido implicada no desenvolvimento do EB e mais recentemente no câncer de esôfago.

Alguns estudos tem demonstrado que o efeito da DRGE na gênese do adenocarcinoma é independente de outras variáveis tais como idade, índice de massa corporal e tabagismo.

O papel do tratamento da DRGE (farmacológico ou cirúrgico) na prevenção do adenocarcinoma do esôfago não está claro. Tem sido relatado regressão do EB nas pessoas tratadas cirurgicamente do refluxo, enquanto em outras não ficou demonstrado nenhum efeito benéfico .

Certamente os antagonistas dos receptores H2 e inibidores da bomba de próton tem de forma significativa alterado o tratamento da úlcera péptica e da DRGE. Esta abordagem clínica altera e promove a proliferação bacteriana devido a neutralização do pH gástrico, o que eventualmente poderia aumentar a incidência do adenocarcinoma.

A relação entre a infecção pelo *Helicobacter pylori* e a progressão para adenocarcinoma esta ainda longe de ser elucidada. Alguns estudos tem demonstrado que a variedade *cagA* – positivo do *H pylori* pode eventualmente proteger contra o surgimento do EB e consequentemente adenocarcinoma. Tem sido descrito que este variedade pode causar uma pangastrite, que levaria a diminuição da produção de ácido, e, consequentemente proteger contra o refluxo ácido e suas complicações , inclusive EB.

Algumas publicações recentes tem sugerido que o uso de ácido acetil salicilico (AAS) e as drogas antiinflamatórias não esteroide (DAINE) podem exercer um efeito protetor contra o desenvolvimento do adenocarcinoma do esôfago, mas, o mecanismo como isso ocorre , é desconhecido. Uma eventual explicação seria a inibição da ciclooxigenase pelo AAS e DAINE, que inibiria a síntese da prostaglandina, que por sua vez, alteraria os fatores de crescimento tumoral e também aumentaria a imunidade do paciente.

PATOLOGIA DO CANCER DE ESOFAGO

O carcinoma epidermoide do esôfago tem muita similaridade com os outros tipos de câncer da variedade escamosa que ocorre na pele, colo uterino e acredita-se que o desenvolvimento ocorre pela progressão da displasia , definida pela presença de células neoplásicas no epitélio . A displasia pode ser classificada como leve, moderada ou severa, dependendo do grau do envolvimento do epitélio escamoso nativo, ou mais recentemente como de baixo grau ou alto grau . A classificação dos tumores malignos do esôfago adotada pela Organização Mundial da Saúde esta na tabela 1.

Tabela I. Classificação dos tumores malignos do esôfago (Organização Mundial da Saúde)

- Carcinoma epidermoide, tipo usual
- Carcinoma epidermoide, variantes
- Carcinoma basaloide
- Carcinosarcoma
- Carcinoma verrucoso
- Carcinoma tipo linfoepitelial
- Adenocarcinoma, Associado ao esôfago de Barrett
- Carcinoma adenóide cístico
- Carcinoma misto epidermoide/glandular e tumores compostos
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma de célula pequena
- Coriocarcinoma
- Tumores não epiteliais
- Leiomiomasarcoma
- Rabdomiosarcoma
- Sarcoma de Kaposi
- Melanoma maligno

TUMORES SECUNDÁRIOS

CARCINOMA EPIDERMOIDE INVASIVO E OS ACHADOS MACRO E MICROSCÓPICOS

O carcinoma epidermoide do esôfago pode ser dividido em duas categorias, superficial inicial e tardio avançado. O primeiro é definido como aquele que invade a mucosa e submucosa, mas não penetra na muscularis própria. Na maioria dos trabalhos publicados, este tipo de tumor inclui a presença de linfonodos regionais, mas sem metástases a distância e compreendem cerca de 15% a 20% dos tumores invasivos .

O carcinoma epidermoide ocorre no 1/3 médio do esôfago em 50% a 60% dos casos, no terço distal em 30% e proximal em 10% a 20%. Os tumores invasivos superficiais surgem como placas mucosas, ligeiramente elevadas, mas, podem ser ulceradas, polipoide e multicentricos em até 20% das vezes. A aparência macroscópica dos tumores avançados é do tipo exofítico (60%), ulcerado (25%) ou infiltrativo (15%). Nos tumores tratados pela quimioterapia pode se tornar invisível ou como pequenas erosões superficiais.

O carcinoma invasivo superficial aparece como projeções de epitélio displásico que invade a lamina própria e submucosa . A diferenciação é bem variada e compreende os tumores bem diferenciados, moderadamente diferenciados e pobremente diferenciados. Estes últimos caracterizam-se pela ausência de queratinação. Frequentemente é possível encontrar no mesmo tumor vários graus de diferenciação .

PROGNÓSTICO E DIFERENCIAÇÃO

O câncer epidermoide, pode crescer de forma horizontal, mas de maneira geral se expande de forma vertical através da parede esofagiana de modo a envolver as estruturas contíguas como traqueia, aorta, coluna vertebral e pericárdio. Os carcinomas do esôfago torácico superior frequentemente comprometem os linfonodos cervicais ou mediastinais superiores, enquanto os tumores do terço médio ou inferior envolvem os gânglios do

mediastino inferior ou gânglios perigástricos. Metástases a distancia pode ocorrer em até 50% dos pacientes quando autopsiados .

No geral a sobrevida em 5 anos dos pacientes com carcinoma escamoso é em torno de 30% a 40% quando submetidos ao tratamento cirúrgico . O fator prognóstico mais importante é o estadiamento baseado no sistema TNM. Nos pacientes em que o tumor não vai além da submucosa a sobrevida pode chegar a 70%, comparado com 30% a 50% nos pacientes nos quais o tumor invade a muscularis própria e adventícia. O sistema TNM de estadiamento do câncer de esôfago esta mostrado na tabela II.

Tabela II. Sistema TNM na classificação dos tumores malignos do esôfago (American Joint Committee on Cancer, sixth Edition, 2002, pág 91)

Tumor primário (T)

TX tumor primário não pode ser acessado

T0 Sem evidencia do tumor primário

Tis Carcinoma in situ/displasia de alto grau

T1 Tumor que invade a lamina propria ou submucosa

T1a Tumor invade a lamina própria

T1b Tumor invade a submucosa

T2 Tumor invade a muscularis propria

T3 Tumor invade a adventícia

T4 Tumor invade estruturas adjacentes

Linfonodos regionais (N)

NX linfonodos regionais não podem ser acessados

N0 linfonodos regionais não envolvidos

N1 linfonodos regionais envolvidos

N1a – 1-3 linfonodos envolvidos

N1b -4-7 linfonodos envolvidos

N1c - > 7 linfonodos envolvidos

Metástases distantes

MX metástases não podem ser acessadas

M0 sem metástases distantes

M1 metástases distantes

Para os tumores do esôfago torácico inferior

M1 a – metástases no tronco celiaco

M1 b - outros locais de metástases

Para os tumores do esôfago torácico superior

M1a – Metástases nos linfonodos cervicais

M1b - Outras metástases distantes

Para os tumores do esôfago médio

M1a – não se aplica

M1b - Sem linfonodos regionais ou metástases distantes

ESTADIAMENTO POR GRUPOS

Estágio 0 Tis N0 M0

Estágio I T1 N0 M0

Estágio IIA T2-T3 N0 M0

Estágio IIB T1-T2 N1 M0

Estágio III T3 N1 M0

T4 Qualquer N M0

Estágio IV Qualquer T Qualquer M M1

Estágio IV A Qualquer T Qualquer N M1a

Estágio IV B Qualquer T Qualquer N M1b

VARIANTES DO CARCINOMA ESCAMOSO (EPIDERMOIDE)

O carcinoma epidermoide tipo basaloide ocorre mais frequentemente no trato aerodigestivo alto (hipofaringe ou língua) e representa 1% a 11% dos carcinomas epidermoide. É mais freqüente em pessoas idosas sexo masculino e a sintomatologia se assemelha aos demais tumores, i.e. disfagia e perda de peso. É um tumor altamente agressivo, cujo prognóstico é igual ou pior do que a variante epidermoide.

O carcinosarcoma representa aproximadamente 2% dos tumores malignos do esôfago, e , afeta predominantemente pessoas do sexo masculino e adultos jovens . Tem um aspecto exofítico, conseqüentemente o sintoma mais comum é a obstrução . Representam tumores altamente agressivos e sobrevida media em 5 anos varia em torno de 10% a 15%. Mais da metade se apresenta com envolvimento linfonodal na ocasião do diagnóstico , sendo que a parte mais agressiva esta representada pelo componente sarcomatoso.

O carcinoma epidermoide tipo verrucoso é extremamente raro e afeta pacientes em idade adulta (36 a 75 anos) e mais comum em homens. Podem crescer e atingir grandes proporções sem produzir sintomas. Estes últimos estão representados pela disfagia, perda de peso, tosse ou hematemese. Um percentual elevado dos casos pode estar associado a lesão cáustica , acalasia, doença diverticular ou doença do refluxo.

ADENOCARCINOMA

Mais de 95% dos tumores tipo adeno, se desenvolve em associação ao esôfago de Barrett. O fator de risco mais importante para o desenvolvimento do adenocarcinoma é o tipo intestinal do EB, que se desenvolve em 6% a 12% dos pacientes com doença do refluxo gastroesofágico. No geral a incidência de adenocarcinoma em pacientes com EB varia entre 3% e 5%.

O adenocarcinoma associado ao EB quase exclusivamente se apresenta na parte distal com freqüente extensão para a parte proximal do estomago . Podem ser classificados como polipoide (5% a 10%), plano (10% a 15%), fungóide (20% a 25%) e infiltrativo (40% a 50%). Do ponto de vista microscópico podem ser classificados como bem diferenciados, moderadamente diferenciados ou indiferenciados. Os tumores bem diferenciados são

compostos quase exclusivamente por células cuboidais ou colunares que infiltram a mucosa, submucosa e muscularis. Os tumores moderadamente diferenciados, mostram estratificação, além de adotar uma aparência cribiforme. Os tumores indiferenciados, frequentemente invadem de forma difusa a parede esofágica, e podem apresentar células em sinete.

A maioria dos adenocarcinomas envolve a muscularis no momento do diagnóstico e frequentemente comprometem o mediastino, aorta ou estômago. Metástases para os gânglios perigástricos ou periesofágicos são encontrados em cerca de 50% a 60% dos pacientes em geral.

O prognóstico está relacionado ao estágio da doença. Os pacientes com tumores limitados a mucosa ou submucosa têm uma sobrevida em 5 anos de 80% a 100%, comparada a uma sobrevida de 10% a 20% nos casos em que ocorre envolvimento da muscularis própria.

DISPLASIA NO ESOFAGO DE BARRETT

Existe evidência suficiente demonstrando que o adenocarcinoma do esôfago cresce através das lesões displásicas pré malignas do EB. A displasia é definida como alteração neoplásica no epitélio glandular do EB, sem invasão da lamina própria, e, esta situação (displasia) ocorre entre 5% e 20% dos casos. Estas alterações são classificadas como baixo ou alto grau, baseado na gravidade das alterações.

Entre 50% e 60% dos pacientes com displasia de alto grau podem desenvolver adenocarcinoma dentro de 5 anos, comparado com 8% a 12% dos pacientes com displasia de baixo grau e apenas 4% nos pacientes com displasia indefinida ou sem displasia. Os doentes com displasia de alto grau têm adenocarcinoma coexistente em até 65% dos casos, mesmo quando a massa tumoral não é visível. As terapias alternativas incluem, a ressecção endoscópica da mucosa ou ablação endoscópica usando terapia fotodinâmica (TFD) ou laser.

VARIANTES DO ADENOCARCINOMA

O carcinoma adenóide cístico são extremamente raros e são idênticos aos que ocorrem na glândula salivar ou traquéia . São mais comuns em mulheres adultas jovens , bem circunscritos e localizados na submucosa. Poucos casos tem sido descritos de modo que o seguimento clínico é pequeno, mas o prognóstico é excelente nos poucos casos observados. Os tumores mistos (adenoescamoso) devem ser considerados como biologicamente similares ao carcinoma escamoso puro, não importando a terminologia usada para descrever o tumor.

O carcinoma de célula pequena representa aproximadamente 1% dos tumores malignos do esôfago , ocorre mais comumente em pessoas de meia idade a idosas (média de 60 anos) e apresentam sintomas de disfagia e obstrução . O prognóstico é ruim nos poucos casos descritos na literatura (seis a doze meses ou menos de sobrevida).

O linfoma esofágico representa menos de 1% dos pacientes com linfoma no geral. É geralmente secundário ao linfoma primário localizado no mediastino. Os linfomas primários do esôfago são frequentemente do tipo B, linfoma não Hodgkin, seja MALT (mucosa associated lymphoid tissue) ou tipo célula larga.

Melanoma maligno mais frequentemente envolve o esôfago de forma secundária, i.e. metastático, em vez de primário. São histologicamente indistinguíveis dos melanomas cutâneos e muito agressivos.

As metástases para o esôfago são raras e mais frequentemente se originam do pulmão , mama ou estomago, embora qualquer tumor pode secundariamente invadir o esôfago.

OUTRAS FORMAS DE ESTADIAMENTO

O estadiamento adicional do câncer de esôfago após o diagnóstico realizado pelo exame endoscópico e biópsia pode ser feito através de outros métodos, como tomografia computadorizada do abdômen e tórax, além de exames especializados, tais como PET scan (Positron emission tomography), ultrasonografia endoscópica, toracoscopia e laparoscopia. O valor da tomografia computadorizada consiste na identificação de metástases distantes em locais como fígado, pulmões e ossos, além de ajudar na avaliação do comprometimento de estruturas vizinhas, tais como aorta, traquéia e coluna torácica .

O PET scan com 18-fluorodeoxiglicose tem sido descrito como um método eficaz na detecção de metástases locoregionais, mas no presente momento, a melhor indicação desta tecnologia é na procura de metástases distantes .

A ultrasonografia endoscópica (USE) é um método eficiente que permite a visualização do esôfago e estruturas vizinhas, combinando a técnica da endoscopia com ultrasonografia de alta resolução . O elemento mais importante consiste na identificação das camadas da parede gastrointestinal e subsequente determinação do envolvimento da extensão tumoral , de acordo com as camadas hiperecoica e hipoecoica . A primeira camada hiperecoica e a segunda hipoecoica correspondem a submucosa; a terceira hiperecoica é a submucosa ; a quarta hipoecoica é a muscularis própria e a mais fácil de identificar; a quinta camada hiperecoica corresponde a adventícia. Os linfonodos malignos de modo geral se apresentam hipoecoicos com bordas discretas e tamanho maior do que 1 cm . A acurácia da USE tem sido descrita como variando entre 50% e 95% na avaliação do câncer de esôfago. Os maiores erros ocorrem na avaliação de tumores T1 e T2 devido em grande parte as alterações inflamatórias e fibrose .

A tomografia computadorizada (TC) é uma tecnologia que melhor se presta ao estadiamento do câncer de esôfago nos casos de avaliação de metástases distantes, especialmente os linfonodos celiacos .

A maior dificuldade no uso da USE corresponde a impossibilidade de atravessar a estenose induzida pelo tumor, o que representa 20% a 30% dos pacientes com esta patologia, e, nesta eventualidade equivale a tumores T3 ou T4. A disponibilidade de aparelhos mais modernos e mais finos (MH 908, Olympus), tem praticamente resolvido este problema e atualmente quase 100% dos tumores podem ser visualizados, incluindo o tronco celiaco e o fígado, permitindo inclusive biópsia por agulha ultra fina. Atualmente a USE deve ser considerada uma ferramenta de rotina no estadiamento dos tumores do trato digestivo superior. Infelizmente, é uma tecnologia cara e ainda não disponível na maioria dos serviços em nosso País.

A laparoscopia e a toracoscopia tem sido utilizadas no estadiamento do câncer de esôfago, especialmente na avaliação do estado nodal nas áreas do tronco celiaco e tórax. A acuidade diagnóstica do método em caso de malignidade do estomago ou esôfago pode chegar a 89%, na avaliação da doença M.

A melhor estratégia para o diagnóstico e subsequente tratamento do câncer de esôfago ainda não foi determinada, mesmo porque a utilização de todas as técnicas disponíveis não seria possível tendo em vista a escassez de recursos, tanto do ponto de vista financeiro como humano. A melhor alternativa, no momento seria o uso combinado da TC-USE, seguido de biópsia por agulha fina, se a TC for negativa para metástases distantes.

TERAPIA NEOADJUVANTE

Os resultados obtidos com o uso da radioterapia como modalidade única no tratamento do câncer de esôfago tem sido sempre muito ruins. A sobrevida global em cinco anos de pacientes tratados pela radioterapia apenas tem variado entre 0% e 10% , mas estes estudos incluem pacientes com estado geral comprometido, o que , provavelmente, inclui pessoas com doença sistêmica .Os melhores resultados foram obtidos nos portadores de tumores do tipo histológico epidermoide (≤ 5 cm) que podem atingir 5 anos de sobrevida, em até 17% dos casos. Porém ,a maioria dos relatos incluem sobrevida $< 10\%$ com esta modalidade de tratamento. No presente momento a radioterapia exclusiva deve ser reservada aos pacientes que não podem tolerar outras formas de terapia .

Da mesma forma, a quimioterapia como forma exclusiva de tratamento do câncer de esôfago tem ensejado um resultado muito limitado . Uma boa resposta radiográfica pode ser verificada em até metade dos pacientes , após dois ou três ciclos de quimioterapia , inclusive com melhora da disfagia . A terapia combinada permite uma resposta melhor do que droga única. Os novos medicamentos incluem a cisplatina, o 5-fluorouracil, e, ainda mais recentemente, paclitaxel, taxotere e bleomicina .

A maioria dos pacientes com câncer de esôfago se apresenta com doença avançada localmente, e, embora cirurgia possa controlar a doença , metade destes pacientes apresenta micrometástases distantes . Diante deste cenário se torna necessário um plano de atendimento capaz de melhorar o controle local e distante do tumor . O tratamento neoadjuvante ou de indução consiste em tratar a doença pela quimioterapia, irradiação ou combinação de ambos (quimio/radioterapia) antes da abordagem cirúrgica. As vantagens do tratamento neoadjuvante podem ser alinhadas nos seguintes itens: (1) pode aumentar a resectabilidade pela diminuição do tumor; (2) pode melhorar o resultado da quimioterapia

, antes do rompimento do suprimento sanguíneo dos linfonodos e do próprio tumor que certamente acontecerá durante o procedimento cirúrgico; (3) durante o tratamento prévio é possível o reconhecimento de doença sistêmica o que invalidaria a cirurgia programada; (4) o controle sistêmico da doença, por outro lado, seria melhor feito nesta fase e (5) eventualmente a melhoria clínica neste período, sinalizaria uma doença de controle biológico mais favorável. O uso da radioterapia combinada com a quimioterapia, teria a vantagem de aproveitar a sensibilização das células tumorais após o uso de quimioterápicos.

As desvantagens da terapia de indução incluem : (1) demora no atendimento operatório, de vez que a quimio e/ou radioterapia leva de dois a três meses para ser completada, o que pode permitir maior crescimento tumoral; (2) o estado nutricional do paciente pode ser comprometido , especialmente se desenvolver esofagite, prejudicando a alimentação oral; (3) não esquecer a morbidade e mortalidade que pode ocorrer nesta fase.

A adoção do tratamento neoadjuvante, tem sido questionada e antes de sua implementação esta abordagem teria que demonstrar (1) segurança, (2) eficiência e (3) obter resultados melhores do que a modalidade cirúrgica única. Os resultados até agora obtidos na doença localizada tem sido desapontadores e são os seguintes: 51% para o estágio I; 38%, estágio II A; 16% estágio II B e 13% para o estágio III. Noventa por cento dos pacientes que se apresentam para tratamento se encontram no estágio II B, e, por conta destes maus resultados , a terapia neoadjuvante tem sido usada pela expectativa de alguma melhora na sobrevida .

RESULTADOS DA TERAPIA NEOADJUVANTE

Os estudos prospectivos randomizados realizados até hoje usando a radioterapia no pré operatório de câncer de esôfago, não tem demonstrado uma melhoria na sobrevida, quando comparada a cirurgia apenas. Num estudo randomizado com 1147 casos estudados por Arnott e colaboradores (20) com um seguimento mínimo de nove anos , foi observado um benefício na sobrevida de 3% em dois anos e 4% em cinco anos. O estudo não atingiu significado estatístico ($P = 0.062$).

A terapia neoadjuvante utilizando quimioterápico, (sem radioterapia) também não tem resultado numa melhor sobrevida dos pacientes. Num estudo multicentrico, Kelsen (1), comparou os resultados obtidos com cirurgia apenas e aqueles submetidos a quimioterapia

de indução e cirurgia. As drogas usadas consistiam no cisplatino (três ciclos) e 5 FU e num grupo de 440 pessoas. No pós-operatório ambos os grupos receberam dois ciclos adicionais de quimioterapia usando as mesmas drogas. Não houve diferença significativa na sobrevida média: 14.9 meses versus 16.1 meses para o grupo cirúrgico. Na Inglaterra o Medical Research Council, (2) relatou um grupo de 802 pacientes randomizados, um grupo, cirurgia apenas e outro cirurgia precedida de 5FU e cisplatino. A sobrevida média foi de 16.8 meses para o grupo de quimioterapia seguida de cirurgia e 13.3 meses para os pacientes submetidos a cirurgia apenas. Outros estudos envolvendo grande volume de pacientes, comparando cirurgia apenas e cirurgia precedida de quimioterapia, não demonstrou um benefício referente a sobrevida, mas, um grau elevado de ressecção completa após terapia neoadjuvante.

O uso combinado de radio e quimioterapia como neoadjuvante também não tem demonstrado um incremento substancial na sobrevida das pessoas, mas, existem diferenças importantes na seleção dos pacientes a serem submetidas ao tratamento de indução . Neste aspecto (seleção dos pacientes) é onde provavelmente reside a diferença entre os que obtêm um resultado satisfatório os que não se beneficiam . Os trabalhos recentes, evidenciam resultados contraditórios. Nygaard e associados (3) . por exemplo, num estudo multicentrico e prospectivo, randomizaram 186 pacientes em 4 grupos, todos com carcinoma epidermoide da seguinte maneira: grupo I, cirurgia apenas; grupo II , quimioterapia pré operatória; grupo III radioterapia pré operatória e grupo IV , quimio e radioterapia neoadjuvante . O tratamento quimioterápico consistia em dois ciclos de cisplatina e bleomicina , a radioterapia, 35 Gy num período de 4 semanas ou uma combinação de ambos os regimes. Os pacientes eram operados 3 semanas após conclusão da adjuvancia e o procedimento consistia na técnica descrita por Ivor- Lewis (laparotomia , seguida de toracotomia) . Os seguintes resultados foram relatados: (1) maior índice de ressectabilidade nos pacientes submetidos a neoadjuvancia (quimio e radioterapia) comparado com cirurgia apenas ; (2) não houve diferença relacionada a mortalidade nos 4 grupos; (3) a sobrevida foi significativamente maior aos 3 anos, nos pacientes que receberam radioterapia prévia .

O grupo de Michigan chefiado por Mark B. Orringer, publicou em 1993, os resultados num grupo de 43 pacientes que foram submetidos a quimio e radioterapia intensiva seguida de cirurgia (esofagectomia transhiatal) . A quimioterapia consistia num bolo de vinblastina, associada a 5FU e cisplatina e 45 Gy de irradiação , seguido pela operação . Os resultados foram comparados com a série histórica submetida a cirurgia apenas. Do ponto de vista histológico, os pacientes com adenocarcinoma tiveram uma sobrevida média de 32 meses e, 23 meses para os doentes com câncer tipo epidermoide. Nos pacientes com resposta completa (24%), isto é, sem evidencia de tumor na peça cirúrgica , a sobrevida em 5 anos, foi de 60%, enquanto os que tinham tumor residual , a sobrevida em 5 anos foi 32%.

O único e mais importante relato , comparando os resultados da quimio/radioterapia neoadjuvante e cirurgia apenas, num estudo prospectivo e randomizado foi publicado por Walsh em 1996. Os doentes foram randomizados de maneira prospectiva para receber quimio/radioterapia e cirurgia (n= 58) e cirurgia apenas (n= 55) . O braço da neoadjuvancia recebeu um ciclo de cisplatina e 5 FU mais 40 Gy de radioterapia em 15 aplicações seguido por um segundo ciclo de quimioterapia antes da operação . O procedimento foi realizado oito semanas depois. Os seguintes resultados foram obtidos: (1) apenas 42% dos pacientes que receberam quimio/radioterapia tinham linfonodos positivos, comparado com 82% do grupo da cirurgia apenas; (2) resposta patológica completa, isto é, sem tumor na peça cirúrgica em 25% do primeiro grupo (quimio/radioterapia); (3) sobrevida média no grupo neoadjuvante de 16 meses, comparado com o grupo controle (cirurgia apenas) de 11 meses; (4) o grupo multimodal sobreviveu 52% no primeiro ano, 37% no segundo e 32% no terceiro ano, comparado com 44%, 26% e 6% no grupo controle, respectivamente. A vantagem do grupo multimodal, atingiu significância estatística ($p = 0.01$). Outros trabalhos não reproduziram estes mesmos resultados.

TÉCNICAS DE ESOFAGECTOMIAS

A primeira esofagectomia realizada com sucesso foi levada a efeito por Czerny de Heidelberg em 1877 . Em 1913 Franz Torek realizou esofagectomia por via transtorácica pelo lado esquerdo, mas, não reconstruiu o órgão e o paciente se alimentava através de um tubo posicionado entre a esofagostomia cervical e a gastrostomia. Vinte anos mais tarde (1933) , Grey-Turner , realizou a primeira esofagectomia transhiatal, num procedimento em dois tempos. Sweet em 1945 publicou uma série de casos de esofagectomia em qualquer nível (favorecia o lado esquerdo) e Ivor-Lewis em 1946 favorecendo a abordagem direita. Em 1976, McKeown descreveu a técnica das três incisões (abdômen, tórax e pescoço) , e, em 1978, Mark B. Orringer, ressuscitou e aperfeiçoou a técnica da esofagectomia transhiatal.

Uma vez decidida pela intervenção , algumas considerações importantes consistem em determinar a localização da massa tumoral, grau de envolvimento da parede esofagiana (submucosa) e aderência as estruturas vizinhas; além disto o cirurgião deve considerar a possibilidade ou não de realizar a linfadenectomia, o tipo de reconstrução , terapia neoadjuvante (químico e / ou radioterapia) e onde a anastomose esofagogástrica vai ser posicionada. Os tipos de cirurgia incluem, (1) esofagectomia transhiatal, abordagem pelo lado esquerdo, lado direito e, mais recentemente, pela via toracoscópica. A nossa preferência tem sido abordar os tumores do esôfago pela esofagectomia transhiatal, nas lesões localizadas abaixo da veia pulmonar inferior, e acima desta, abordagem em três incisões , toracotomia direita, laparotomia e incisão cervical . Nos casos em que o objetivo é a paliar, optamos pelo tubo gástrico invertido ou não.

RESULTADOS DOS DIVERSOS PROCEDIMENTOS

Os resultados obtidos com relação aos diversos tipos de procedimentos, tanto com referência as complicações como aos resultados tardios, estão nas tabelas 4, 5 e 6.

TABELA IV. Mortalidade operatória de acordo com a técnica utilizada .

AUTOR ANO TÉCNICA NO. PTS. MORTALIDAD:

AUTOR	ANO	TÉCNICA	NO. PTS.	MORTALIDAD:
Orringer	1993	ETH	417	5%
Maillet	1982	ETT	271	15.5%
Mathissen	1988	ETT	104	2.9%
King	1988	ETT	100	3%
Giuli	1986	ETT , DIR	491	3%
		ETT, ESQ.	169	17%
		ETH	90	19%
* Gondmenc	1993	ETT	35	9%
		ETH	32	6%
* Chiu	1997	ETT	16	0%
		ETH	20	6%
Bolton	1994	ETT	34	15%
		ETH	48	0%

Abreviações

ETH = Esofagectomia transhiatal

ETT = Esofagectomia transtorácica

* Estudo prospectivo randomizado

No. PTS = Número de pacientes

TABELA VI. Sobrevida de acordo com a abordagem cirúrgica

AUTOR	ANO	TÉCNICA	NO.PTS.	SOBREVIDA
Orringer	1993	ETH	417	27% (5anos)
Maillet	1982	ETT	271	9.3% (5anos)
Mathisen	1988	ETT	104	8% (5anos/Ac) 33.2%(5anos/Ce)
King	1997	ETT	100	22.8% (5anos)
* Goldminc	1993	ETT	35	20% (36 meses)
		ETH	32	35% (36 meses)
* Chiu	1997	ETT	16	13.5 meses/média
		ETH	20	16 meses/média

Abreviações

ETH = Esofagectomia transhiatal

ETT = Esofagectomia transtorácica

NO. PTS = Número de pacientes

* = Estudo prospectivo randomizado

Ac = Adenocarcinoma

Ce = Carcinoma epidermoide

TABELA V. Complicações de acordo com a técnica cirúrgica

AUTOR	ANO	TÉCNICA	NO. PTS	VAZAM.	COMP.PUL.
Orringer	1993	ETH	417	9%	
Maillet	1982	ETT	271	59%	7%
Mathissen	1988	ETT	104	0%	18%
King	1987	ETT	100	9%	11%
Giuli	1986	ETT, DIR	491	14%	22%
		ETT, ESQ	169	34%	10%
		ETH	90	9%	24%
*Goldminc	1993	ETT	35	9%	31%
		ETH	32	6%	53%
* Chiu	1997	ETH	16		0%
		ETH	20		0%

Abreviações

ETH = Esofagectomia transhiatal

COMPLICAÇÕES

A maneira de ressecar e reconstruir o esôfago , depende de vários fatores, entre eles, se incluem a experiência do cirurgião , o local do tumor , as facilidades disponíveis no hospital , além do volume de procedimentos praticados com esta finalidade. Independente da técnica adotada, a esofagectomia é uma operação de morbidade e mortalidade elevadas e cabe ao operador, tomar todas as medidas necessárias para conduzir a operação de maneira segura. As complicações mais comuns perioperatórias se devem aos problemas técnicos e alterações cardiopulmonares. Uma cuidadosa preparação pulmonar através da fisioterapia sistemática é uma das maneiras de reduzir o número de problemas respiratórios no pós operatório. As seguintes medidas devem e podem ser tomadas: (1) O intestino deve ser preparado 48 horas antes pela limpeza e uso de antibióticos de vez que ocasionalmente o estomago não se presta para a reconstrução ou pode fazer parte da ressecção obrigando ao uso do intestino grosso; (2) uso de antibiótico profilático; (3) cateter peridural para o manuseio da analgesia , medida essencial para reduzir as complicações cardiopulmonares; (4) ao final da operação , realizar jejunostomia alimentar, o que vai facilitar alimentação enteral em caso de complicação na anastomose cervical ou ao longo do neoesôfago (gastroplastia ou esofagoplastia) .

A fistula anastomótica ou deiscência do conduto constitui um evento quase sempre associado a morbidade e mortalidade elevadas e depende de vários fatores , incluindo, o tipo de operação , a experiência do operador e o grau maior ou menor de contaminação . Os fatores que contribuem para o surgimento do vazamento, vai depender do tipo de anastomose , o local da anastomose, a qualidade do suprimento sanguíneo arterial e venoso e, obviamente a experiência do cirurgião . A fistula ou vazamento cervical acarreta problemas bem menores do que a mediastinal, e quando associada a necrose do conduto, independente do local, acarreta problemas graves, podendo culminar em óbito . Não existe uma diferença bem estabelecida entre a anastomose esofagogástrica feita de forma manual ou mecânica, embora a sugestão é sempre feita que a última seria mais segura. Rotineiramente costumamos oferecer água ao paciente entre o 5º. e 7º. dia de pós operatório e não ocorrendo vazamento cervical, iniciamos alimentação oral progressiva.

A maioria das fístulas ocorre nos primeiros 10 dias pós cirurgia, e pode surgir num paciente assintomático, ou até uma verdadeira catástrofe culminando em choque e morte. Um

pequeno vazamento cervical num paciente pouco sintomático o único tratamento necessário ,seria a retirada de alguns pontos e, geralmente, cessa dentro de 15 dias. Nos casos de infecção de ferida , esta dever ser drenada adequadamente e troca freqüente de curativos. Em outras ocasiões , a fistula se manifesta pelo derrame pleural e sinais de sepse , mas, sem necrose do conduto, e, neste caso, o tratamento pode se resumir na simples drenagem pleural ou exploração cirúrgica com debridamento, irrigação abundante, reparo da fistula e drenagem. Em situações mais graves com necrose do conduto (estômago ou intestino grosso) o paciente apresenta sinais de sepse grave. Nesta eventualidade o paciente deve ser ressuscitado e logo em seguida explorado para eventual retirada do conduto necrosado, responsável pelo processo infeccioso. Nesta ocasião constrói-se um esofagostoma proximal e gastrostomia . Na situação em que o conduto é viável o local do vazamento pode ser reparado ,reforçando o reparo com tecido sadio

(pleura, pericárdio, músculo intercostal, diafragma) além do uso de “stent” que pode ser o tubo T. Como resultado do processo cicatricial , a estenose do tubo é uma conseqüência natural e dilatações repetidas vão se tornar necessárias a longo prazo. Quando esta complicação ocorre, endoscopia com biópsia se torna necessária para descartar recorrência do processo neoplásico e, na eventualidade de processo benigno, pode-se posicionar um “stent”como medida definitiva ou temporária.

Hemorragia pós operatória pode resultar de sangramento vindo do baço, veia ázigos, vasos intercostais , grande omento, artéria gástrica direita, pulmão, vasos frênicos e, sem esquecer sangramento proveniente de varizes esofagianas nos pacientes portadores de cirrose hepática . A necessidade de reexplorar por conta de hemorragia pode acontecer em 3 % a 5% das esofagectomias.

A ocorrência de quilotórax pós esofagectomia, varia ente 1% e 5% e o diagnóstico é estabelecido pela presença de derrame pleural quiloso, rico em triglicerídeo e linfócitos. Metade dos derrames quilosos, podem ser manuseados de maneira conservadora, pela restrição de dieta oral, nutrição parenteral total por um período de 7 dias, ao final dos quais, não ocorrendo a resolução do problema, o tratamento cirúrgico deve ser instituído . A operação consiste na ligadura do conduto torácico através de toracotomia direita e, quando este não é visualizado , ligadura em massa, deve resolver o problema. Outras maneiras de tratar esta complicação consiste na embolização do conduto torácico pelo radiologista

intervencionista. A profilaxia deve ser mencionada e alguns aconselham a ligadura profilática durante a esofagectomia.

Derrame pleural e pneumotórax contralateral podem ocorrer durante a dissecação e lesão da pleura . Uma vez descartada a possibilidade de derrame pleural neoplásico, hemorragia, quilotórax e vazamento do conduto (estomago ou colon), o tratamento consiste na simples drenagem pleural em selo d'agua .

A disfonia ou paralisia do nervo laríngeo recorrente pode surgir entre 10% e 20% das pessoas submetidas a esofagectomia com anastomose cervical. A consequência deste tipo de problema é aspiração traqueobrônquica e suas consequências, as vezes letais, sem mencionar a dificuldade na fonação. O melhor tratamento desta complicação é a prevenção que consiste no manuseio cuidadoso da região paratraqueal, evitando o posicionamento de afastadores e mantendo a dissecação cervical próximo a coluna vertebral. O diagnóstico pode ser feito rapidamente pelo exame endoscópico e o tratamento consiste em voltar a corda vocal para a posição medial seja usando Teflon ou Gelfoan ou ainda algum tipo de prótese. Nos tumores do esôfago torácico , durante a dissecação e pelo uso do termocautério, é possível lesar a traquéia membranosa, especialmente durante a esofagectomia transhiatal. No decorrer do procedimento, o diagnóstico é feito pela fuga aérea na traquéia e o tratamento consiste na sutura através de toracotomia direita ou esternotomia parcial. As pequenas lesões podem cicatrizar espontaneamente pelo contato com o neoesofago sem necessidade de intervenção . Raramente, pode surgir fistula entre o conduto (neo esôfago) e a traquéia, levando a pneumonias de repetição. O tratamento consiste na colocação de “stent” ou reparo direto da fistula.

A paresia gástrica pós esofagectomia pode ocorrer em até 10% das pessoas submetidas a esofagectomia, devido a secção dos nervos vagos. Apesar de contraditório, quase todos os pacientes pós esofagectomia por qualquer técnica , deveriam ser submetidos a algum tipo de piloroplastia, no sentido de evitar este tipo de complicação de graves consequências. A técnica a ser usada vai depender da preferência do cirurgião, seja piloromiotomia ou plástica.

Os pacientes operados com câncer de esôfago, merecem cuidados pelo resto de suas vidas, mesmo porque muitas complicações não são reconhecidas com presteza pelo médico não

especialista. Um número significativo de problemas, podem surgir, incluindo estenose na boca anastomótica, hérnia paraesofágica, síndrome de “dumping”, refluxo biliar e síndrome da dor pós toracotomia. Um regime dietético deve ser repassado para o paciente a fim de diminuir a incidência dos distúrbios da motilidade. A síndrome de “dumping” pode requerer o uso continuado de opiáceos em baixas doses e a esofagite tratada de maneira conservadora pelas drogas inibidoras da bomba de próton . A esofagite devida ao refluxo biliar pode também ser tratada de forma farmacológica e, raramente, de forma cirúrgica usando a técnica de Y de Roux.

O coorte de pessoas com câncer de esôfago, são tipicamente idosos, tabagistas, dependentes do álcool , imunodeprimidos e desnutridos, conseqüentemente sujeitos com grande freqüência a morbidade e mortalidade elevadas. As complicações mais comuns incluem as relacionadas ao pulmão , como pneumonia, aspiração e insuficiência respiratória levando a ventilação mecânica prolongada e suas conseqüências. A incidência dos problemas respiratórios acontece entre 20% e 30% nos centros que praticam este tipo de procedimento (esofagectomia) em grande volume.

Os problemas cardiovasculares, incluem infarto do miocárdio, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, trombose venosa profunda e embolismo pulmonar (5% a 10%). O uso do cateter de Swan-Ganz posicionado na artéria pulmonar pode ser necessário no sentido de monitorar a reposição de líquidos e hemodinâmica. A limpeza traqueobrônquica pode ser facilitada pelo uso precoce da traqueostomia prévia . A prevenção consiste na analgesia peridural e fisioterapia agressiva no pós operatório imediato.

Em resumo, a esofagectomia, qualquer que seja a técnica utilizada é um operação de grande porte que pode acarrear morbidade e mortalidade elevadas . Todavia, através de cuidados bem executados no pré operatório, a operação pode ser levada a efeito com mortalidade inferior a 5% e morbidade baixa, especialmente quando executada em centros especializados nestes tipo de procedimento.

Referencias

1. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 339: 1979-1984, 1998
2. Medical Research Council. Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial . *Lancet* 359: 1727-1733, 2002
3. Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, et. al . Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable oesophageal carcinoma: a randomized multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy. The second Scandinavian trial in oesophageal cancer . *World J Surg* 16:1104-1110, 1992
4. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D et. al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *New Eng J Med* 337:462-467, 1996
5. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP , e al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 337:161-167, 1997;
6. Urba SG, Orringer M, Turrisi A et al. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma . *J Clin Oncol* 19: 305-313,2001
7. Czerny J: Neue operationen borlaufige mitteilung. *Zentrabl Chir* 4: 433-434, 1877
8. Torek F. The first successful case of resection of the thoracic portion of the esophagus for carcinoma *Surg Gynecol Obstet* 16: 614-615, 1911
9. Turner G.Excision of the thoracic esophagus for carcinoma of the esophagus with reconstruction of an extrathoracic gullet. *Lancet* 2: 1315- 1316, 1933
10. Sweet R R. Carcinoma of the midesophagus; treatment by radical resection and high intrathoracic esophagogastric anastomosis. *Ann Surg* 124: 653660, 1946
11. Lewis T. The surgical treatment of carcinoma of the esophagus with special reference to new operation for growths of the middle third. *Br J Surg* 34: 18-24, 1946

12. McKewon. Total three-stage esophagectomy for cancer of the esophagus. *Br J Surg* 63:259-262, 1976
13. Orringer MB, Sloan H. Esophagectomy without thoracotomy *J Thorac Cardiovasc Surg* 76; 643-654, 1978
14. Hiebert C A, Ximenes Netto M. Cancer of the esophagus. *Brasilia Med* 25: 28-33, 1988.
15. Ximenes Netto M, Silva R O, Vieira LF, et al. Esofagectomia sem toracotomia. *An Cong Bras Cir* 1991, pág. 92
16. Ximenes Netto M. Desvio retroesternal como estomago no carcinoma inoperável do esôfago. *Rev Bras Cir* 8: 1-6, 1978
18. Ximenes Netto M, Silva R O, Vieira LF, Gregorcic A . Esophageal replacement with a nonperistaltic gastric tube. 31st Annual meeting Society of Thoracic Surgeons, Palm Springs, CA, 1995
19. Teng S, Karl R. Surgical approaches to esophageal cancer. Available in <http://www.moffitt.usf.edu/pubs/ccj/v6n1/article3.html>
20. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, et al. Preoperative radiotherapy in esophageal carcinoma: metaanalysis using individual patients data (Oesophageal cancer collaborative group) . *Int J Radiat Onc Biol Phys* 41: 570-576, 1988
21. Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterol* 122: 1569-1591, 2002
22. Reid BJ, Levine DS, Longton G et al. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low-and-high-risk patients subsets. *Am J Gastroenterol* 95: 1669-1676, 2000
23. Gockel I, Exner C, Junginger T. Morbidity and mortality after esophagectomy for esophageal carcinoma: a risk analysis. *World J Surg Oncol* 3:37-50, 2005