

ADENOCARCINOMA DA TRANSIÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA: ANÁLISE MULTIVARIADA DA MORBIMORTALIDADE CIRÚRGICA E TERAPIA ADJUVANTE

Esophagogastric junction adenocarcinoma: multivariate analyses of surgical morbi-mortality and adjuvant therapy

Valdir **TERCIOTTI-JUNIOR**, Luiz Roberto **LOPES**, João de Souza **COELHO-NETO**,
José Barreto Campelo **CARVALHEIRA**, Nelson Adami **ANDREOLLO**

Trabalho realizado na Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo e Gastrocentro do Departamento de Cirurgia e Disciplina de Oncologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

RESUMO - Racional - Nos últimos anos a literatura tem registrado aumento progressivo da prevalência do adenocarcinoma da transição esofagogástrica. Vários fatores podem interferir na morbimortalidade do tratamento cirúrgico. **Objetivo** - Estudo retrospectivo não-randomizado dos fatores prognósticos dos pacientes operados por adenocarcinoma da transição esofagogástrica, com ou sem quimio e radioterapia pós-operatórias. **Métodos** - Foram revistos os prontuários dos pacientes tratados em hospital universitário no período de 1989 a 2009, para obtenção de informações referente ao pré e pós-operatório. Análises de regressão univariada e multivariada de Cox dos fatores de risco para o prognóstico destes pacientes foram realizadas com nível de significância de 5 %. **Resultados** - Foram incluídos 103 pacientes assim distribuídos: 1) 78 (75,7%) não submetidos ao tratamento adjuvante, e 2) 25 (24,3%) submetidos a ele. Todos os pacientes foram operados com intenção curativa (esofagectomia e/ou gastrectomia). A análise multivariada de toda a casuística mostrou a influência dos seguintes fatores na sobrevida: invasão linfonodal, pacientes com N2 tiveram risco de óbito 3,4 vezes maior que os com N0; com N3, 5,9 vezes maior; com broncopneumonia, 11,4 vezes maior; com recidiva tumoral durante o seguimento clínico 3,8 vezes maior. **Conclusão** - A recidiva tumoral, metástase linfonodal e broncopneumonia no pós-operatório foram fatores de piora no prognóstico, contribuindo significativamente para elevar a morbimortalidade e diminuindo a sobrevida global.

DESCRITORES - Junção esofagogástrica. Adenocarcinoma. Cirurgia. Quimioterapia. Radioterapia.

Correspondência:
Nelson Adami Andreollo,
e-mail: nandreollo@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 24/04/2012
Aceito para publicação: 18/07/2012

HEADINGS – Esophagogastric junction. Adenocarcinoma. Surgery. Chemotherapy. Radiotherapy.

ABSTRACT - Background - In recent years the literature has recorded a progressive increase in the prevalence of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Several factors can interfere with the morbidity and mortality of surgical treatment. **Aim** - Non-randomized retrospective study of prognostic factors of operated patients by adenocarcinoma of esophagogastric junction, with or without post-operative chemotherapy and radiotherapy. **Methods** - Medical records were reviewed from patients treated at university hospital in the period of 1989 and 2009, to obtain data about pre and postoperative treatment. Cox's univariate and multivariate regression analysis of risk factors for prognostic of these patients were done with level of significance of 5 %. **Results** - Were reviewed 103 patients distributed as: 1) 78 (75.7%) patients without adjuvant therapy, and 2) 25 (24.3%) with it. All patients underwent surgical resection with curative intent. Cox's multivariate regression analysis of all patients showed that: lymphnode invasion N2 had greater risk of death in 5.9 times; broncopneumonia, in 11.4 times; tumoral recurrence during clinical following greater in 3.8 times. **Conclusion** - Tumoral recurrence, lymphnode metastasis and broncopneumonia in the postoperative period were factors of bad prognosis and contributed significantly to increase morbimortality and decrease global survival.

INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago é o oitavo tumor mais frequente, responsável por 481.000 novos casos em 2008 (3,8% do total de casos de câncer) e o sexto tumor mais frequente como causa de morte com 406.000 óbitos no mundo (5,4% do total) ⁶. No Brasil, as estimativas do Instituto Nacional do Câncer para 2010 seriam de 7.890 novos casos em homens e 2.740 em mulheres, totalizando 10.630 novos casos anuais e considerado o oitavo tipo de câncer mais incidente na população brasileira¹⁵.

O adenocarcinoma no terço distal do esôfago decorre da metaplasia intestinal do epitélio (esôfago de Barrett) sendo secundária ao refluxo gastro-esofágico crônico²⁶. Existe forte relação entre sua incidência em indivíduos obesos (IMC > 30 kg/m²)¹⁶. Esta neoplasia se desenvolve no epitélio colunar displásico, principalmente na junção esofagogastrica (cárdia). Associa-se também com indivíduos do sexo masculino e da cor branca⁹. Variantes raras dos adenocarcinomas incluem o carcinoma mucoepidermóide e o carcinoma adenoidecístico¹⁹.

Os adenocarcinomas da transição foram descritos como tumores que têm o seu centro dentro de 5,0 cm proximal ou distal da cárdia. Do ponto de vista endoscópico, o limite superior das pregas longitudinais típicas da mucosa gástrica é definido como "cárdia endoscópica", melhor do que a linha Z. Este é um ponto de referência relevante para a classificação endoscópica²¹. Siewert et al.^{20,22} descreveram três diferentes entidades tumorais dentro da transição esofagogastrica: a) adenocarcinoma esofagogastrico tipo I: o adenocarcinoma do esôfago distal, que usualmente origina-se de área de metaplasia intestinal especializada do esôfago, ou seja, do esôfago de Barrett, e pode infiltrar a transição localizada distalmente; b) adenocarcinoma esofagogastrico tipo II: o verdadeiro carcinoma da cárdia, que se origina do epitélio cárdico ou de segmentos curtos de metaplasia intestinal na transição esofagogastrica; c) adenocarcinoma esofagogastrico tipo III: o carcinoma gástrico sub-cárdico, que infiltra a transição esofagogastrica localizada proximalmente.

Acredita-se no aumento progressivo da prevalência do adenocarcinoma do esôfago nos últimos anos nos países ocidentais^{3,4}. O tratamento para ele baseia-se na esofagectomia¹¹. Entretanto, pacientes com diagnóstico com câncer de esôfago possuem mau prognóstico com a sobrevida em cinco anos variando entre 5% e 20% dos pacientes elegíveis para o tratamento cirúrgico²⁸. Sendo assim, outras estratégias vêm sendo estudadas nos últimos anos, tais como a realização de quimio e radioterapia adjuvantes^{12,13,24,25}.

O presente trabalho tem por objetivo descrever as principais características e comparar a sobrevida

dos pacientes com adenocarcinoma do esôfago avaliando-se aspectos demográficos, as características dos tumores tratados, os sintomas e complicações no pós-operatório, a fim de identificar os fatores desencadeantes de piora na sobrevida deste grupo de pacientes.

MÉTODOS

Foram revisados os prontuários médicos de todos os pacientes com o diagnóstico de adenocarcinoma do esôfago operados na Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP com intenção curativa no período de 1989 a 2009, obtendo-se a idade, o sexo, a raça, a localização tumoral segundo a classificação de Siewert²⁰, o estadiamento e a sobrevida.

Os critérios de inclusão foram doentes com Siewert tipos I, II ou III^{20,21,22} que foram submetidos à operação radical. Foram excluídos os com ressecção incompleta e os óbitos perioperatórios. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Foram incluídos 103 doentes que realizaram ou não quimioradioterapia no pós-operatório. As técnicas cirúrgicas empregadas para a ressecção tumoral consistiram em: esofagectomia subtotal, gastrectomia total e esofagogastrectomia total, dependendo da localização tumoral. A reconstrução do trânsito alimentar consistiu em: a) esofagogastroplastia com tubo gástrico isoperistáltico, transposto via transmediastinal, com anastomose esofagogastrica cervical¹⁸; b) anastomose esofagojejunal em Y-de-Roux; e c) esofagocoloplastia.

O estadiamento tumoral foi realizado analisando-se os laudos anatomopatológicos descritivos dos tumores, sendo atualizados para a última classificação TNM publicada²³.

O esquema terapêutico adjuvante utilizado foi o preconizado por MacDonald et al.¹² em 25 pacientes.

O perfil da amostra, incluindo as variáveis em estudo, foi descrita em tabelas de frequência das variáveis categóricas, em valores absolutos (n), em percentuais (%), e estatísticas descritivas (com medidas de posição e dispersão – média, desvio-padrão, valores mínimo, máximo, mediana e quartis) das variáveis contínuas².

A análise da associação entre duas variáveis categóricas foi realizada com os testes de Qui-Quadrado ou exato de Fisher (para valores esperados menores que 5). Para comparar as variáveis numéricas foram utilizados o teste de Mann-Whitney (para dois grupos) e o teste de Kruskal-Wallis (para três ou mais grupos), devido à ausência de distribuição Normal das variáveis^{8,17}.

Na avaliação dos principais fatores relacionados com a sobrevida utilizou-se a análise de regressão de Cox, modelos univariado e múltiplo com critério

Stepwise de seleção de variáveis. Para comparar o tempo de sobrevida foram usados o método de Kaplan-Meier e o teste log-rank^{10,27}. As análises multivariadas de Cox foram realizadas no grupo total analisado (103 doentes), no grupo sem adjuvância (78 doentes) e com adjuvância (25 doentes). O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0.05$). Foi utilizado o programa SAS for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.1.3.

RESULTADOS

As Tabelas 1 e 2 mostram a distribuição por cor, sexo, procedência e faixa etária.

TABELA 1 - Distribuição por cor, sexo e procedência (n=103). (MG=Minas Gerais; MS=Mato Grosso do Sul; PR=Paraná; SP=São Paulo)

Cor, sexo e procedência		Número de pacientes	
Cor	Branca	93	90,29%
	Parda	7	6,8%
	Preta	3	2,91%
Sexo	Masculino	85	85,52%
	Feminino	18	17,48%
Procedência Estado	MG	7	6,8%
	MS	1	0,97%
	PR	2	1,94%
	SP	93	90,29%

TABELA 2 - Distribuição por faixa etária

Distribuição por faixa etária		Número de pacientes	
Idade (anos)	30 – 39	6	5,83%
	40 – 49	18	17,48%
	50 – 59	32	31,07%
	60 – 69	36	34,95%
	≥ 70	11	10,68%
	Média	56,98	
	Desvio-padrão	10,28	
	Mínimo	30,0	
	Mediana	58,0	
	Maximo	78,0	

Quanto aos sintomas, foi observado a prevalência de disfagia, dor retroesternal seguido de azia. O tabagismo e o consumo de álcool foram observados em 70,87% e 43,69%, respectivamente (Tabela 3).

TABELA 3 - Prevalência dos sintomas e hábitos

Prevalência dos sintomas		Número de pacientes	
Disfagia	Ausente	30	29,13%
	Presente	73	70,87%
Dor retroesternal	Ausente	78	75,73%
	Presente	25	24,27%
Pirose	Ausente	56	54,37%
	Presente	47	45,63%
Hemorragia digestiva	Ausente	89	86,41%
	Presente	14	13,59%
Emagrecimento	Ausente	34	33,01%
	Presente	69	66,99%
Tabagismo	Ausente	30	29,13%
	Presente	73	70,87%
Etilismo	Ausente	58	56,31%
	Presente	45	43,69%

A localização tumoral segundo a classificação de Siewert (7-9) foi do tipo I em 18,45% (n=19), tipo II em 34,95% (n=36) e tipo III 46,60% (n=48).

As técnicas empregadas de ressecção cirúrgica foram esofagectomia transmediastinal em 62,14% (n=64), esofagectomia transtorácica em 1,94% (n=2), gastrectomia total em 32,04% (n=33) e esofagogastrectomia total em 3,88% (n=4).

As técnicas para a reconstrução do trânsito alimentar foram esofagogastroplastia em 63,11% (n=65), anastomose esofagojejunal em Y-de-Roux em 32,04% (n=33) e esofagocoloplastia em 4,85% (n=5).

O número de linfonodos encontrados nas peças cirúrgicas ressecadas foram em média de 19,41 (desvio-padrão de 14,65), mínimo de zero, máximo de 81 e mediana de 15.

Durante o período de seguimento clínico ambulatorial, foi registrada recidiva tumoral em 47,57% (n=49) dos pacientes.

A ocorrência das complicações no pós-operatório e o número de óbitos tardios durante o seguimento ambulatorial estão detalhados na Tabela 4

TABELA 4 - Prevalência de complicações e óbitos tardios

Complicações no pós-operatório / óbitos tardios		Número de pacientes	
Fístula da anastomose	Ausente	77	74,76%
	Presente	26	25,24%
Estenose da anastomose	Ausente	66	64,08%
	Presente	37	35,92%
Drenagem de tórax	Ausente	58	56,31%
	Presente	45	43,69%
Broncopneumonia	Ausente	92	89,32%
	Presente	11	10,68%
Cardiológica (arritmia)	Ausente	102	99,03%
	Presente	1	0,97%
Óbitos tardios	Ausente	67	65,05%
	Presente	36	34,95%

A sobrevida dos doentes foi em média de 31,98 meses (desvio-padrão de 37,52) com mínima de um mês, máxima de 149 meses e mediana de 16 meses.

As Tabelas 5 e 6 apresentam os resultados da análise dos modelos de regressão de Cox, relacionando os fatores de risco e a sobrevida dos pacientes. Após a análise univariada, realizou-se a multivariada com critério Stepwise de seleção de variáveis.

A análise dos resultados demonstra que os fatores que influenciaram diretamente na sobrevida foram: a) T3 e N3; b) estadió III; c) grau moderadamente diferenciado do tumor; d) a presença de recidiva tumoral; e) a presença de broncopneumonia no pós-operatório; f) a realização de esofagectomia por toracotomia ou a esofagogastrectomia total.

Entretanto, após a análise multivariada da regressão de Cox demonstrou-se que os fatores mais importantes que influenciam a sobrevida foram: a) N2 e N3; b) broncopneumonia no pós-operatório; e c) a presença de recidiva tumoral durante o seguimento clínico (Tabela 6).

TABELA 5 - Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida

Variável	Categorias	Valor-P	H.R.*	IC 95% H.R.*
Grupo	Cirurgia (ref.)	---	1,00	---
	Adjuvante	0,106	1,76	0,89 – 3,47
Sexo	Masculino (ref.)	---	1,00	---
	Feminino	0,220	1,61	0,75 – 3,42
Idade	Variável contínua (anos)	0,731	0,994	0,963 – 1,027
Cor	Branco (ref.)	---	1,00	---
	Não-branco	0,586	1,34	0,47 – 3,78
T	1+2 (ref.)	---	1,00	---
	3	0,015	4,41	1,34 – 14,52
N	0 (ref.)	---	1,00	---
	1	0,140	2,55	0,74 – 8,84
	2	0,051	2,62	0,99 – 6,91
	3	<0,001	6,09	2,45 – 15,12
Estadio	I (ref.)	---	1,00	---
	II	0,168	4,36	0,54 – 35,49
	III	0,020	10,66	1,44 – 78,74
Grau	Bem diferenciado (ref.)	---	1,00	---
	Moderadamente diferenciado	0,030	3,82	1,14 – 12,81
	Pouco diferenciado	0,216	2,36	0,61 – 9,16
Número de linfonodos	Variável contínua	0,856	0,998	0,974 – 1,022
Recidiva	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	<0,001	3,47	1,66 – 7,26
Disfagia	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,316	1,47	0,69 – 3,13
Dor retroesternal	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,340	0,65	0,27 – 1,57
Pirose	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,602	0,84	0,43 – 1,62
Hemorragia digestiva	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,272	1,64	0,68 – 3,98
Emagrecimento	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,334	1,43	0,69 – 2,98
Tabagismo	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,184	0,63	0,32 – 1,25
Etilismo	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,225	0,65	0,33 – 1,30
Complicação Fístula	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,638	0,83	0,39 – 1,78
Complicação Estenose	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,534	1,23	0,64 – 2,37
Complicação Drenagem Tórax	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,052	1,95	0,99 – 3,82
Complicação Broncopneumonia	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,010	3,20	1,32 – 7,76
Técnica cirúrgica	Gastrectomia total (ref.)	---	1,00	---
	Esofagectomia transmediastinal	0,424	1,38	0,62 – 3,07
	Outras	0,043	5,14	1,06 – 25,00
Reconstrução de trânsito alimentar	Jejuno (ref.)	---	1,00	---
	Estômago	0,410	1,40	0,63 – 3,09
	Cólon	0,183	2,88	0,61 – 13,60

(ref.=referência para análise estatística) * HR (Hazard Ratio) = Razão de risco para óbito; (n=67 censuras e n=36 óbitos) IC 95% HR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco

TABELA 6 - Resultados da análise de regressão de Cox multivariada para sobrevida

Variáveis selecionadas	Categorias	Valor-P	H.R.*	IC 95% H.R.*
1. N	0 (ref.)	---	1,00	---
	1	0,191	2,39	0,65 – 8,85
	2	0,019	3,38	1,22 – 9,36
	3	<0,001	5,94	2,14 – 16,45
2. Complicação broncopneumonia	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	<0,001	11,38	3,90 – 33,24
3. Recidiva tumoral	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,002	3,83	1,62 – 9,06

(ref.=referência para análise estatística) * HR (Hazard Ratio) = Razão de risco para óbito; (n=67 censuras e n=36 óbitos) IC 95% HR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco. Critério Stepwise de seleção de variáveis

Portanto, a análise multivariada final mostra a influência dos seguintes fatores na sobrevida dos pacientes: N (N2 têm risco de óbito 3,4 vezes maior que N0, e N3 tem risco de óbito 5,9 vezes maior), a

broncopneumonia pós-operatória (risco 11,4 vezes maior) e a recidiva tumoral durante o seguimento clínico (risco 3,8 vezes maior).

Comparando-se os grupos sem adjuvância (78 pacientes) e com adjuvância (25 pacientes) os fatores mais importantes relacionados com a piora da sobrevida no grupo não submetido à terapia adjuvante foram: invasão linfonodal (N1 p=0,007, N2 p=0,006, N3<0,001), broncopneumonia (p<0,001) e hemorragia digestiva (p=0,030). Nos pacientes submetidos à terapia adjuvante foi a recidiva tumoral (p=0,008).

DISCUSSÃO

Há alguns anos a literatura registra o progressivo aumento na frequência do adenocarcinoma de esôfago nos países do Ocidente^{2,8,17} e também em alguns países do Oriente^{10,27}. Devessa et al.⁴ referem aumento de 8-10 % por ano na incidência de adenocarcinoma esofágico e da cárdia entre os homens norteamericanos desde 1976, taxa de crescimento mais alta que outros tipos de tumores. Outro trabalho de Blot et al.² confirma os dados anteriores e acrescenta que, em contraposição ao aumento do adenocarcinoma do esôfago e da cárdia, há tendência de estabilidade na incidência do carcinoma epidermóide no mesmo período e tendência de leve declínio na incidência do adenocarcinoma do estômago distal. Mas o aumento da incidência deste tipo de tumor não foi acompanhado por melhora significativa do seu prognóstico, sendo o câncer de esôfago considerado doença com mau prognóstico²⁸.

Pera et al.¹⁷, nos Estados Unidos, concluíram que houve aumento de cinco a seis vezes na incidência de adenocarcinoma esofágico entre um primeiro período de 1935-1971 e um segundo de 1974-1981.

No Japão, Kusano et al.¹⁰ revisaram total de 6.953 pacientes operados com adenocarcinoma gástrico avançado no Hospital do Centro Nacional de Câncer em Tokyo no período de 1962 a 2005, sendo que 520 eram portadores de adenocarcinoma da junção esofagogástrica. Estes autores observaram incidência de 2,3% do adenocarcinoma da junção no período de 1962-1965 e aumento na incidência para 10,0% no período de 2001-2005. Outro dado registrado pelos autores foi o aumento da proporção dos tumores Siewert tipo II de 28,5% (1962-1965) para 57,3% (2001-2005), enquanto os tumores Siewert tipo I permaneceram com incidência próxima a 1,0%.

Mas o aumento da incidência deste tipo de tumor não foi acompanhado por melhora significativa do prognóstico destes doentes, ficando o câncer de esôfago como doença com mau prognóstico²⁸.

As complicações pós-operatórias imediatas

relatadas na revisão de 300 gastrectomias totais realizadas no mesmo serviço universitário¹ foram: infecção de ferida operatória (7,3%), fistula da anastomose esofagojejunal (6%), abscesso abdominal (3%), fistula pancreática (2,6%) e fistula duodenal (2,3%). Dentre este total, 40 gastrectomias totais (13,3%) foram realizadas devido ao adenocarcinoma da cárdia. Grotenhuis et al.⁷, em 2010, revisando vários estudos com doentes submetidos à esofagectomia, destacaram como fatores de risco no pré-operatório a idade, as condições cardiopulmonares e o estado nutricional. Gagliardi et al.⁵, em 2004, avaliaram as variáveis que podem influenciar as complicações pós-operatórias imediatas e a mortalidade hospitalar dos pacientes portadores de câncer do esôfago submetidos a tratamento cirúrgico radical e paliativo e analisaram dados retrospectivos de 60 pacientes, a maioria com tipo histológico de carcinoma epidermoide. Verificaram que, em relação às variáveis resultantes, as complicações pleuropulmonares, sepse, deiscência de anastomose cervical, mediastinite e óbito, correlacionaram-se significativamente com as variáveis operação paliativa, mediastinite, tumor localizado no segmento torácico superior e sepse. A interdependência destas variáveis permite afirmar que, nos portadores de câncer do esôfago submetidos à operação paliativa e que desenvolveram as complicações pleuropulmonares foram 13,8 vezes mais frequentes.

Morita et al.¹⁴, em 2011, revisaram os fatores associados com a mortalidade hospitalar de 1.106 pacientes submetidos à esofagectomia por câncer esofágico no período de 1969 a 2009. A análise multivariada revelou que tanto a esofagectomia antes de 1979 como também a idade do paciente (oddsratio 1,070 para cada aumento de um ano na idade) e a ressecção incompleta (odds ratio 2,265) foram fatores independentes associados com mortalidade intra-hospitalar. As causas mais comuns nos óbitos hospitalares no início da experiência foram as complicações pulmonares; entretanto, recentemente a recidiva tumoral tornou-se a causa mais comum.

Na análise univariada com a regressão de Cox realizada nesta casuística, notam-se alguns fatores associados com a piora significativa da sobrevida. Dentre estes fatores, destacam-se dados inerentes ao tumor tais como o T3 patológico, o N3 patológico, o estadiamento III, o grau moderadamente diferenciado que confirmam a expectativa de que os tumores maiores, mais avançados e menos diferenciados apresentam piores prognósticos.

Além disso, duas condições clínicas foram fatores de pior prognóstico, tanto na análise univariada como na multivariada, respectivamente: a presença de broncopneumonia no pós-operatório e a recidiva tumoral. A ocorrência de broncopneumonia pode estar associada ao pior estado geral e nutricional

destes pacientes, em comparação aos que não apresentaram este tipo de complicação.

A esofagectomia transtorácica e a esofagogastrectomia total foram fatores de pior prognóstico na análise univariada que não se confirmaram na análise multivariada. Essas operações são de grande porte e apresentam expectativa de maior morbidade e mortalidade cirúrgicas.

CONCLUSÃO

A recidiva tumoral e a presença de invasão linfonodal (N2 e N3 patológicos) foram considerados fatores de piora na sobrevida. Por outro lado, a extensão da doença neoplásica no momento do diagnóstico foi fator intrínseco importante, refletindo doença disseminada em que o tratamento cirúrgico encontra seu limite terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Andreollo NA, Lopes LR, Coelho Neto JS. Postoperative complications after total gastrectomy in the gastric cancer: analysis of 300 patients. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2011;24:126-30.
2. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus and nGastric Cardia. *JAMA.* 1991;265(10):1287-9.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Sem Oncol.* 2004;31(4):450-64.
4. Devesa SS, Fraumeni JF. The Rising Incidence of Gastric Cardia Cancer. *J Natl Cancer I.* 1999;91(9):747-9.
5. Gagliardi D, Corsi PR, Frimm CE, Fava J. Esophageal cancer: immediate postoperative complications and hospital mortality. *Rev Col Bras Cir.* 2004;31(1):2-9.
6. Globocan 2008 [database on the Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2008. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/Oesophagus.pdf>.
7. Grotenhuis BA, Wijnhoven BPL, Grüne F, Bommel JV, Tilanus HW, Lanschot JJB. Preoperative risk assessment and prevention of complications in patients with esophageal cancer. *J Surg Oncol.* 2010(101):270-8.
8. Hansson L-E, Sparén P, Nyrén O. Increasing incidence of both major histological types of esophageal carcinomas among men in Sweden. *Int J Cancer.* 1993;54(3):402-7.
9. Kleinberg L; Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:4410-7.
10. Kusano C, Gotoda T, Khor CJ, Katai H, Kato H, Taniguchi H, et al. Changing trends in the proportion of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in a large tertiary referral center in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(11):1662-5.
11. Law S, Wong J. The Current Management of Esophageal Cancer. *Adv Surg.* 2007;41:93-119.
12. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-30.
13. Macdonald JS. Gastric Cancer — New Therapeutic Options. *N Engl J Med.* 2006;355(1):76-7.
14. Morita M, Nakanoko T, Fujinaka Y, Kubo N, Yamashita N, Yoshinaga K, Saeki H, Emi Y, Kakeji Y, Shirabe K, Maehara Y. In-hospital mortality after a surgical resection for esophageal cancer: analyses of the associated factors and historical changes. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(6):1757-65.

15. National Cancer Institute. Ministry of Health. Estimate 2010: Incidence of cancer in Brazil. National Cancer Institute, Rio de Janeiro, 2009.
16. Navarro Silvera SA, Mayne ST, Risch HA, Gammon MD, Vaughan T, Chow W-H, et al. Principal component analysis of dietary and lifestyle patterns in relation to risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Ann Epidemiol.* 2011;21(7):543-50.
17. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology.* 1993;104(2):510-3.
18. Pinotti HW. Subtotal esophagectomy by transmediastinal tunnel without thoracotomy. *Rev Assoc Med Bras.* 1977;23(11):395-8.
19. Queiroga RC; Pernambuco AP. Esophageal cancer: epidemiology, diagnosis and treatment. *Rev Bras Cancerol.* 2006;52(2):173-8.
20. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurg.* 1987;58:25-34.
21. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg.* 2006;95:260-9.
22. Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the cardia: carcinoma of the gastroesophageal junction - classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus.* 1996;9:173-82.
23. Suh YS, Han DS, Kong SH, Lee HJ, Kim YT, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Should adenocarcinoma of the esophagogastric junction be classified as esophageal cancer? A comparative analysis according to the seventh AJCC TNM classification. *Ann Surg.* 2012;255(5):908-15.
24. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho Neto JS, Andreollo NA. Does neoadjuvant therapy increase postoperative complications of esophagectomy? *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2010;23:168-72.
25. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho Neto JS, Andreollo NA. New aspects of the neo-adjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of medical literature. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2009;22:33-40.
26. Thomas T, Abrams KR, Caestecker JS, Robinson RJ. Meta-analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1464-77.
27. Tony J, Kumar S, Thomas V. Time trends and pathological profile of carcinoma lower oesophagus and gastro-oesophageal junction over the last 20 years - an experience from South India. *Trop Gastroenterol.* 2007;28(3):113-6.
28. Tytgat GNJ, Bartelink H, Bernards R, Giaccone G, Lanschot JJB, Offerhaus GJA. Cancer of the esophagus and gastric cardia: recent advances. *Dis Esophagus.* 2004;17:10-26.