



QUIMIORRADIOTERAPIA NEOADJUVANTE SEGUIDO DE ESOFAGECTOMIA TRANSHITAL NO CARCINOMA ESPINOCELULAR DO ESÔFAGO AVANÇADO: IMPACTO DA RESPOSTA PATOLÓGICA COMPLETA

NEOADJUVANT CHEMORADIO THERAPY FOLLOWED BY TRANSHITAL ESOPHAGECTOMY IN LOCALLY ADVANCED ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA: IMPACT OF PATHOLOGICAL COMPLETE RESPONSE

Iuri Pedreira Fillardi **ALVES**¹, Valdir **TERCIOTI JUNIOR**¹, João de Souza **COELHO NETO**¹, José Antonio Possatto **FERRER**¹, José Barreto Campello **CARVALHEIRA**², Eduardo Baldon **PEREIRA**³, Luiz Roberto **LOPES**¹, Nelson Adami **ANDREOLLO**¹

RESUMO – RACIONAL: A terapia multimodal com quimiorradioterapia neoadjuvantes, seguido de esofagectomia tem oferecido melhores resultados de sobrevida, em comparação à esofagectomia isolada, no câncer do esôfago avançado. Além disso, os doentes que apresentam resposta patológica completa ao tratamento neoadjuvante, têm evoluído com maior sobrevida global e maior sobrevida livre de doença em comparação aos que apresentam resposta incompleta. **OBJETIVO:** Comparar os resultados de sobrevida global e sobrevida livre de doença entre os doentes com resposta completa e incompleta, submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante, com dois esquemas terapêuticos, seguidos de esofagectomia transhiatal. **MÉTODOS:** Estudo retrospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa, analisando os prontuários de 56 doentes, divididos em dois grupos de pacientes, submetidos a radioterapia (4400 a 5400 cGy) e quimioterapia (5-Fluorouracil+Cisplatina versus Paclitaxel+Carboplatina) neoadjuvantes e posteriormente a tratamento cirúrgico, no período de 2005 a 2012, portadores de carcinoma espinocelular do esôfago. **RESULTADOS:** Os grupos não diferiram significativamente quanto ao gênero, raça, idade, complicações pós-operatórias, sobrevida livre de doença e sobrevida global. A sobrevida em 5 anos de doentes com resposta incompleta e completa foram, respectivamente, 18,92% e 42,10% ($p > 0,05$). Entretanto, os doentes que receberam Paclitaxel+Carboplatina, tiveram melhores respostas patológicas completas à neoadjuvância, em comparação ao 5-Fluorouracil+Cisplatina (47,37% versus 21,62% - $p = 0,0473$, $p < 0,05$). **CONCLUSÕES:** Não houve diferença estatística na sobrevida global e na sobrevida livre de doença dos doentes que apresentaram resposta patológica completa à neoadjuvância. Os doentes submetidos ao esquema terapêutico com Paclitaxel e Carboplatina, mostraram diferença significativa com melhor resposta patológica completa e evolução da doença. Novos parâmetros são indicados para esclarecer o real valor na sobrevida, da resposta patológica completa à neoadjuvância, no câncer de esôfago.

DESCRITORES: Neoplasias Esofágicas. Carcinoma de Células Escamosas. Terapia Neoadjuvante. Oncologia Cirúrgica.

ABSTRACT – BACKGROUND: Multimodal therapy with neoadjuvant chemoradiotherapy, followed by esophagectomy has offered better survival results, compared to isolated esophagectomy, in advanced esophageal cancer. In addition, patients who have a complete pathological response to neoadjuvant treatment presented greater overall survival and longer disease-free survival compared to those with incomplete response. **AIM:** To compare the results of overall survival and disease-free survival among patients with complete and incomplete response, submitted to neoadjuvant chemoradiotherapy, with two therapeutic regimens, followed by transhiatal esophagectomy. **METHODS:** Retrospective study, approved by the Research Ethics Committee, analyzing the medical records of 56 patients with squamous cell carcinoma of the esophagus, divided into two groups, submitted to radiotherapy (5040 cGy) and chemotherapy (5-Fluorouracil + Cisplatin versus Paclitaxel + Carboplatin) neoadjuvants and subsequently to surgical treatment, in the period from 2005 to 2012, patients. **RESULTS:** The groups did not differ significantly in terms of gender, race, age, postoperative complications, disease-free survival and overall survival. The 5-year survival rate of patients with incomplete and complete response was 18.92% and 42.10%, respectively ($p > 0.05$). However, patients who received Paclitaxel + Carboplatin, had better complete pathological responses to neoadjuvant, compared to 5-Fluorouracil + Cisplatin (47.37% versus 21.62% - $p = 0.0473$, $p < 0.05$). **CONCLUSIONS:** There was no statistical difference in overall survival and disease-free survival for patients who had a complete pathological response to neoadjuvant. Patients submitted to the therapeutic regimen with Paclitaxel and Carboplatin, showed a significant difference with better complete pathological response and disease progression. New parameters are indicated to clarify the real value in survival, from the complete pathological response to neoadjuvant, in esophageal cancer. **HEADINGS:** Esophageal Neoplasms. Squamous Cell Carcinoma. Neoadjuvant Therapy. Surgical Oncology.

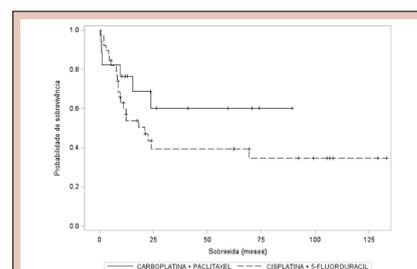


Figura 2. Curva Kaplan-Meier de sobrevida para os grupos conforme os esquemas quimioterápicos neoadjuvantes utilizados.

Mensagem central

A quimioterapia com Paclitaxel e Carboplatina associado à radioterapia neoadjuvantes, seguido de esofagectomia transhiatal oferece melhor resposta patológica completa para carcinoma epidermóide de esôfago.

Perspectivas

O emprego no futuro de novos esquemas quimioterápicos associados a radioterapia, como tratamento neoadjuvante do carcinoma epidermóide de esôfago, seguido de esofagectomia, poderá oferecer melhores taxas de sobrevida em 5 anos.

INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer de esôfago apresentou grande evolução nos últimos quinze anos. O baixo índice de cura com o tratamento cirúrgico exclusivo, impulsionou a inclusão de tratamentos multimodais. No passado, a radioterapia foi empregada como a única forma de tratamento no carcinoma espinocelular, demonstrando em alguns estudos, resultados semelhantes aos da cirurgia. Recentemente, a quimioterapia e radioterapia associadas mostraram melhores resultados de sobrevida, enquanto a radioterapia como modalidade definitiva, foi reservada para pacientes que não podem receber quimioterapia^{1,2, 3,9,10,13,14,22,23}.

Diversos ensaios clínicos e meta-análises têm demonstrado a melhor sobrevida dos doentes submetidos à neoadjuvância com quimioradioterapia^{1,6,10,11,28,31}. A inclusão da quimioterapia sistêmica nos esquemas de tratamento com multimodalidade, para controlar a doença micrometastática distante e melhorar os efeitos da radiação local por meio de seu efeito radiosensibilizador, fez com que essa prática virasse rotina, com o objetivo principal de alcançar a citorredução e a diminuição do estadiamento (*downstage*)^{16,22}. Outra vantagem da neoadjuvância, é o fato que a citorredução e a consequente diminuição tumoral, o doente se alimenta melhor, ganha peso e adquire estado nutricional mais adequado para um possível procedimento cirúrgico, além de melhorar a qualidade de vida pelo menor índice de disfagia^{1,3,24,26}. É notória as diversas vantagens, como as acima citadas, principalmente quando comparada a outros tipos de tratamentos realizados em conjunto ou de forma isolada. Existe um maior índice de ressecções R0, além da possibilidade da resposta completa à terapia neoadjuvante, ou seja, ausência completa de células tumorais na peça cirúrgica^{4,5,11,12,13,15,20,21,27}.

Portanto, a quimioterapia e radioterapia neoadjuvantes tem sido amplamente empregada nos diversos serviços oncológicos espalhados pelo mundo. Entretanto, na prática clínica, esses bons resultados nem sempre tem significado melhores sobrevidas global e livre de doença, existindo controvérsias sobre o real benefício da neoadjuvância no tratamento do carcinoma espinocelular do esôfago^{6,12,21,23,26,31}.

O objetivo deste estudo foi analisar retrospectivamente os resultados de sobrevida global e livre de doença, conforme a resposta completa ou incompleta ao tratamento neoadjuvante seguido pelo tratamento cirúrgico no carcinoma espinocelular do esôfago, no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, entre o período de 2005 a 2012, bem como suas características clínicas.

MÉTODOS

Os prontuários médicos, dos doentes submetidos à esofagectomia transhiatal, por uma mesma equipe de cirurgiões, entre 2005 e 2012, foram revisados. Este período compreendeu o início do tratamento trimodal (neoadjuvância com quimioterapia + radioterapia, seguido de cirurgia), para carcinoma espinocelular avançado do esôfago. A pesquisa recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Unicamp (nº 1.612.155).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram:

- I) Doentes com neoplasia de esôfago submetidos a esofagectomia transhiatal no Hospital de Clínicas da UNICAMP;
- II) Exame histopatológico mostrando carcinoma espinocelular;

- III) Tumor localizado nos terços médio e inferior do esôfago;
- IV) Doentes submetidos à tratamento neoadjuvante com quimioterapia + radioterapia

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os critérios de exclusão foram:

- I) Doentes com prontuários não localizados ou com dados incompletos;
- II) Doentes que realizaram tratamento cirúrgico ou neoadjuvante em outro Serviço;
- III) Doentes que fizeram apenas quimioterapia ou apenas radioterapia neoadjuvantes;
- IV) Exame histopatológico de adenocarcinoma.

VARIÁVEIS DO ESTUDO

As variáveis coletadas para o estudo foram: idade, sexo, raça, o local do tumor, o estadiamento, a avaliação histológica, as modalidades de tratamento neoadjuvante, a resposta à neoadjuvância, as complicações pós-operatórias e o seguimento (tempo livre de doença e sobrevida em 5 anos).

PACIENTES

No período de avaliação (2005 a 2012) foram operados 63 pacientes, sendo que 7 foram excluídos, conforme critérios de exclusão. A casuística final do estudo foi de 56 (N) doentes que foram submetidos à neoadjuvância com 2 esquemas terapêuticos e em seguida submetidos à esofagectomia transhiatal.

TRATAMENTO NEOADJUVANTE

Os tratamentos radioterápicos e quimioterápicos foram realizados, respectivamente, no Serviço de Radioterapia e Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP. A dose de radiação total padrão foi de 5040 cGY, divididos em 25 a 30 sessões de 180 cGY. O tratamento quimioterápico empregou dois esquemas terapêuticos:

- a) dois ciclos de cisplatina, sendo o segundo ciclo administrado 21 dias após o primeiro ciclo (75 mg/m² entre D1 ou D4) associado a 5-fluorouracil (5-FU) (1000 mg/m² em infusão contínua em D1 a D5)^{2,4,14}.
- b) Paclitaxel juntamente com a Carboplatina, ambas as medicações sendo administradas nos dias 1, 8, 15, 22 e 29. A dose do Paclitaxel foi de 50mg/m² e a dose da Carboplatina foi calculada com a dose absoluta, multiplicando-se a área corporal abaixo da curva alvo pela taxa de filtração glomerular do paciente somado a 25^{14,29,30}.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Todos os doentes foram submetidos ao tratamento cirúrgico pela mesma equipe obedecendo à mesma padronização,

sendo realizado entre 30 e 60 dias após o término da neoadjuvância.

A técnica cirúrgica utilizada foi a esofagectomia subtotal transhiatal, mediante laparotomia mediana e cervicotomia lateral esquerda associada. A reconstrução do trânsito alimentar foi feita por meio da confecção do tubo gástrico isoperistáltico e anastomose esofagogástrica cervical. Todos os doentes foram submetidos à piloromiotomia e jejunostomia, para suporte nutricional enteral precoce no pós-operatório^{3,25}.

RESPOSTA TERAPÊUTICA

A resposta tumoral à terapêutica neoadjuvante foi avaliada com o estudo anatomopatológico da peça cirúrgica, estabelecendo-se dois possíveis achados:

- resposta completa ao tratamento neoadjuvante, considerados respondedores, quando não foram encontradas células tumorais no estudo anatomopatológica da peça cirúrgica.
- resposta incompleta ao tratamento neoadjuvante, considerados não respondedores, quando foram encontrados neoplasia ou focos residuais de células tumorais, no estudo anatomopatológica da peça cirúrgica.

ESTADIAMENTO

O estadiamento tumoral foi baseado nos achados patológicos da peça cirúrgica, segundo os critérios da classificação TNM para carcinoma epidermóide de esôfago, recomendados pela UICC¹⁸.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A idade dos doentes calculada e considerada para descrição das amostras estudadas foi a idade do paciente na data da cirurgia (a data da cirurgia subtraída da data do nascimento do paciente). A coleta das informações foi em 2018.

A sobrevida dos doentes foi calculada subtraindo-se a data de óbito da data da cirurgia. O perfil da amostra foi descrito segundo as variáveis em estudo, em Tabelas de frequência das variáveis categóricas com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas das variáveis numéricas, com valores de média, desvio padrão, valores mínimo, máximo e mediana.

O teste Qui-quadrado foi empregado para comparar as variáveis categóricas (χ^2) e, quando necessário, o teste exato de Fisher. O teste de Mann-Whitney foi empregado para comparação das variáveis numéricas. A análise de regressão COX foi empregada na avaliação da sobrevida em relação à resposta ao tratamento e à escolha dos quimioterápicos. O nível de significância adotado para o estudo foi de 5%.

Para análise estatística foram utilizados os seguintes programas computacionais: The SAS System for Windows (*Statistical Analysis System*), versão 9.4. SAS Institute Inc, 2002-2008, Cary, NC, USA⁸.

RESULTADOS

Dentre os 56 doentes estudados, 80,36% (N=45) eram da raça branca e o 19,64% (N=11) eram pardos. A distribuição por gênero foi de 48 masculinos (85,71%) e 8 femininos (14,29%).

A idade média dos pacientes foi de 55,23 anos, com mediana de 54 anos, Desvio Padrão de 8,12 anos, e idade mínima de 40 anos e máxima de 68 anos. Não houve diferença estatística entre os dois grupos. A localização dos tumores foi no terço médio em 36 casos (64,29%) e no terço distal em 20 casos (35,71%).

As complicações operatórias são mostradas na Tabela 1.

Não foi registrado diferenças significativas para as complicações pós-operatórias e óbitos perioperatórios entre os dois grupos.

As etiologias dos óbitos foram complicações broncopulmonares em 5 casos e sépsis de foco abdominal em um caso.

No estudo anátomo-patológico das peças cirúrgicas, foram encontrados os seguintes resultados e apresentados de acordo com o TNM, grau de diferenciação e estadiamento pela UICC/AJCC/WHO¹⁸ (Tabela 2 e 3).

Tabela 1 - Prevalência das complicações pós-operatórias entre os doentes com resposta completa e incompleta à neoadjuvância e análise estatística

Complicações (%)		Resposta incompleta (%)	Resposta completa (%) (p)
Hemorragia (dreno de torax)	Não	35 (94,59%)	18 (94,74%)
N=3 (5,36%)	Sim	2 (5,41%)	1 (5,26%) (p=1,0000 p>0,05)
Fístula da anastomose	Não	29 (78,38%)	14 (73,68%) (p=0,7449 p>0,05)
N=13 (23,21%)	Sim	8 (21,62%)	5 (26,32%)
Estenose de anastomose	Não	26 (70,27%)	15 (78,95%)
N=15 (26,79%)	Sim	11 (29,73%)	4 (21,05%) (p=0,4875 p>0,05)
Drenagem de tórax	Não	7 (18,92%)	4 (21,05%)
N=45 (80,36%)	Sim	30 (81,08%)	15 (78,95%) (p=1,0000 p>0,05)
Broncopneumonia	Não	22 (59,46%)	13 (68,42%)
N=21 (37,50%)	Sim	15 (40,54%)	6 (31,58%) (p=0,5119 p>0,05)
ITU	Não	37 (100%)	18 (94,74%)
N=1 (1,79%)	Sim	0 (0%)	1 (5,26%)
Complicações cardíacas	Não	35 (94,59%)	19 (100%)
N=2 (3,57%)	Sim	2 (5,41%)	0 (0%) (p=0,5435 p>0,05)
Óbitos perioperatórios	Não	34 (91,89%)	16 (84,21%)
N=6 (10,71%)	Sim	3 (8,11%)	3 (15,79%) (p=0,3971 p>0,05)

Tabela 2 - Estadiamento T, N, M e graus de diferenciação nas peças cirúrgicas (observação: M=0 no estadiamento clínico pré-operatório).

Estadiamento	Frequências (%)	
T	0	21 (38,89)
	2	14 (25,93)
	3	19 (35,19)
N	0	35 (62,50)
	1	10 (17,86)
	2	9 (16,07)
M	3	2 (3,57)
	0	56 (100)
	1	0 -
Graus de Diferenciação	1	2 (3,57)
	2	43 (76,79)
	3	11 (19,64)

Tabela 3 - Estadio dos doentes conforme análise histopatológica das peças cirúrgicas (observação: M=0 no estadiamento clínico pré-operatório).

Stage	Frequências (%)
0	19 (33,93)
IA	2 (3,57)
IB	5 (8,93)
IIA	9 (16,07)
IIB	6 (10,71)
IIIA	9 (16,07)
IIIB	4 (7,14)
IIIC	2 (3,57)

Durante o período de seguimento pós-operatório ambulatorial, foi registrado a recidiva tumoral em 20 casos (35,71%), e os demais 36 casos (64,29%) não apresentaram recidiva. As recidivas tumorais foram observadas em variados locais, sendo em algum caos, em mais de um órgão. As recidivas foram: pulmões (5 casos), tubo gástrico (5 casos), linfonodos cervicais (4 casos), fígado (2 casos), ossos (2 casos) e cerebral (2 casos).

Na avaliação final da recidiva tumoral foi constatado taxa de recidiva mais elevada entre os doentes com resposta incompleta (43,24%) comparados com os doentes com resposta completa (21,05%), porém, sem diferença estatística (Tabela 4).

Foram utilizados dois esquemas terapêuticos de neoadjuvância, além da radioterapia: Cisplatina + 5-fluorouracil em 39 pacientes (69,64%) e Paclitaxel + Carboplatina nos restantes 17 pacientes (30,36%). A utilização de um ou de outro esquema dependeu da evolução temporal desses tratamentos, conforme estudos randomizados publicados ^{1,2,14,21,28,29,30}.

Nas análises das peças cirúrgicas, segundo os diferentes esquemas de neoadjuvância, foram encontrados os seguintes resultados mostrados na Tabela 5, com diferença estatisticamente significativa para o grupo Paclitaxel + Carboplatina (p < 0,05).

Sete pacientes (18,92%) com resposta incompleta e oito pacientes (42,10%) com resposta completa, tiveram sobrevida maior que 5 anos, sem diferença estatística (p=0,4614 p > 0,05), como mostra a Tabela 6 e a curva de Kaplan-Meier na Figura 1.

Comparando os dois esquemas de neoadjuvância e a sobrevida de 5 anos, não houve diferença estatística (p=0,1918, p > 0,05), como mostra a Tabela 6 e a curva Kaplan-Meier na Figura 2:

DISCUSSÃO

O objetivo do tratamento neoadjuvante é obter a resposta patológica completa (pCR). Esse estudo mostrou uma pCR de 33,93%, o que está em concordância com a literatura ^{20,24}. Mas, diferentemente do que seria esperado, essa resposta não se refletiu na sobrevida.

O estadiamento clínico de tumores avançados (Tabela 3), associado com um grande número de doentes com resposta incompleta (não respondedores) ao tratamento neoadjuvante, pode ser o motivo de não ter sido registrado sobrevida melhor para os doentes com resposta completa (respondedores). Além disso, esses resultados podem estar relacionados com taxas elevadas de recidivas, influenciando diretamente na sobrevida livre de doença.

Os principais locais de recidiva observados nesse estudo foram distantes do órgão tratado, e em porcentagens menores que outros estudos ^{10,14,27}. Esse fato pode significar possível presença de doença metastática e não detectada no momento da cirurgia, comprometendo o real valor da resposta patológica completa (pCR), já que neste quesito não houve diferença estatística entre os grupos analisados.

Tabela 4 - Mostra a recidiva tumoral entre os doentes com resposta completa e incompleta

Recidiva	Resposta incompleta (%)	Resposta completa (%) (p)
Não	21 (56,76)	15 (78,95)
Sim	16 (43,24)	4 (21,05) (p=0,1008 p>0,05)

Tabela 5 - Os esquemas terapêuticos quimioterápicos neoadjuvantes utilizados e a resposta patológica completa e incompleta

Neoadjuvância	Incompleta (%)	Completa (%) (p)
Cisplatina + 5-fluorouracil	29 (78,38)	10 (52,63)
Paclitaxel+ Carboplatina	8 (21,62)	9 (47,37) (p=0,0473 p<0,05)

Tabela 6 - A sobrevida em 5 anos, comparada com o esquema quimioterápico neoadjuvante utilizado.

Sobrevida	Cisplatina+5-fluorouracil (%)	Paclitaxel+ Carboplatina (%)
< 5 anos	29 (74,36)	12 (70,59)
> 5 anos	10 (25,64)	5 (29,41)

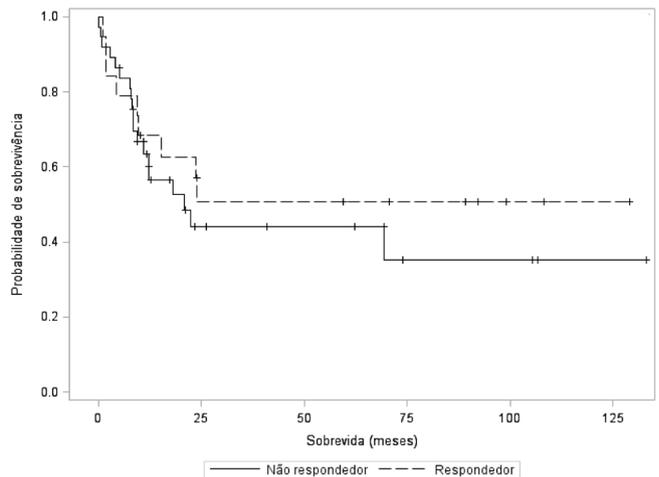


Figura 1 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida para os grupos com resposta completa (Respondedor) e resposta incompleta (Não respondedor) à neoadjuvância.

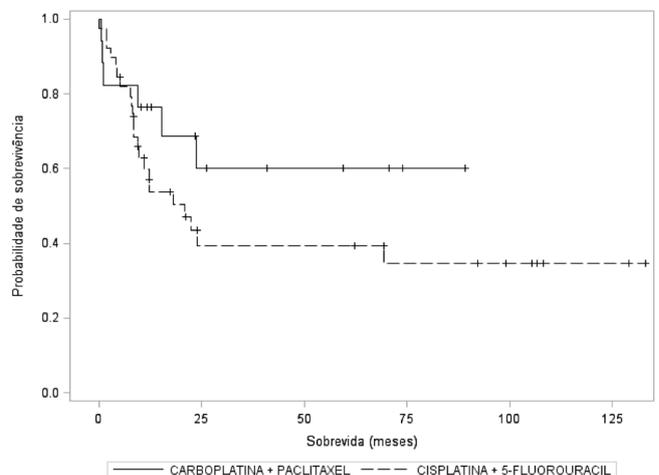


Figura 2 - Curva Kaplan-Meier de sobrevida para os grupos conforme os esquemas quimioterápicos neoadjuvantes utilizados.

Essas discussões corroboram o fato que, talvez, os exames disponíveis de imagem para avaliar o estágio clínico têm precisão limitada na atualidade, e não mostrem a real dimensão da extensão da doença^{11,15,21,24}. Portanto, avaliar com segurança a redução do estadiamento, apenas comparando o estágio patológico pós-neoadjuvância, com o estágio clínico pré-neoadjuvância, pode ser controversa.

Infelizmente, não existem ferramentas melhores atualmente disponíveis para o estadiamento pré-operatório. À medida que melhores métodos se tornarem disponíveis, será possível identificar com mais precisão o downstaging⁷. Mesmo as melhores técnicas disponíveis no momento, como a ultrassonografia endoscópica e o PET-CT, que oferecem melhor especificidade e sensibilidade para o estadiamento pré-operatório, não são utilizados de forma rotineira.

É esperado que doentes que tenham uma resposta completa à terapia neoadjuvante apresentem sobrevida global maior, como foi registrado no presente trabalho, refletindo em uma sobrevida maior em 5 anos no grupo com resposta completa (42,10%) comparado ao grupo com resposta incompleta (18,92%), porém, sem diferença estatística significativa.

Estudos prévios realizados no mesmo Serviço analisando 177 doentes com carcinoma espinocelular submetidos a terapia neoadjuvante submetidos a esofagectomia transhiatal, no período de 1983 a 2014, foram identificados 34 casos com resposta patológica completa (19,2%). Dentre os 34 casos, 9 haviam sido submetidos a radioterapia e 25 a quimiorradioterapia (esquemas Cisplatina + 5-FU e Paclitaxel + Carboplatina não individualizados). Comparando as curvas de sobrevida dos dois grupos, não foi registrado diferença estatística significativa entre os dois grupos ($p > 0,05$). Entretanto, os doentes submetidos a quimiorradioterapia tiveram tempo de sobrevida maior após 60 meses de seguimento (52% versus 23%)⁴.

Rizzetto et al.¹⁹, em 2008, avaliando a diferença entre a esofagectomia em bloco e a esofagectomia transhiatal, realizaram uma revisão de prontuários de 1992 a 2005, em doentes portadores de neoplasia de esôfago submetidos a neoadjuvância seguidos de cirurgia. O total de 58 doentes foram submetidos à esofagectomia em bloco e 18 à esofagectomia transhiatal foram comparados. A resposta patológica completa ocorreu em 17 (29,3%) dos 58 doentes. O seguimento mediano foi de 34,1 meses após a ressecção em bloco e 18,3 meses após a ressecção transhiatal ($p = 0,18$, $p > 0,05$). A sobrevida global aos 5 anos e a sobrevida em doentes com doença residual após terapia neoadjuvante foram significativamente melhores após a ressecção em bloco (sobrevida global: 51% para ressecção em bloco e 22% para ressecção transhiatal ($p = 0,04$, $p < 0,05$); A sobrevida com doença residual: 48% para ressecção em bloco e 9% para ressecção transhiatal ($p = 0,02$, $p < 0,05$). A sobrevida em doentes com resposta patológica completa tendeu a ser melhor após a ressecção em bloco (em bloco, 70%; transhiatal, 43%; $p = 0,3$, $p > 0,05$). Os autores concluíram que a ressecção em bloco fornece uma vantagem de sobrevida para doentes após terapia neoadjuvante em comparação com uma ressecção transhiatal, particularmente para aqueles com doença residual.

No presente trabalho a melhor porcentagem de resposta completa ocorreu no grupo que fez uso do esquema quimioterápico neoadjuvante com Paclitaxel + Carboplatina em relação ao esquema Cisplatina + 5FU, com uma diferença estatística significativa ($p = 0,0473$, $p < 0,05$), apesar de um pequeno número de pacientes no primeiro grupo. Em estudos futuros, com um número maior de doentes tratados com o protocolo atual de neoadjuvância, os doentes com resposta completa poderão apresentar melhor sobrevida.

van Meerten et al.²⁹, em 2006, avaliaram a eficácia e segurança da quimiorradiação pré-operatória composta por Paclitaxel + Carboplatina e radioterapia concomitante para doentes com câncer de esôfago ressecável (T2-3N0-1M0).

O tratamento consistiu em Paclitaxel 50 mg/m² e AUC = 2 de Carboplatina nos dias 1, 8, 15, 22 e 29 e radioterapia concomitante (41,4 Gy em 23 frações, 5 dias por semana), seguida de esofagectomia. Todos os 54 doentes que entraram no esquema completaram a quimiorradiação. Os graus 3-4 de toxicidades foram: neutropenia 15%, trombocitopenia 2% e esofagite 7,5%. Após a conclusão da quimiorradioterapia, 63% obtiveram resposta endoscópica. Cinquenta e dois doentes (96%) foram submetidos à ressecção. A taxa de mortalidade pós-operatória foi de 7,7%. Todos os doentes tiveram ressecção R0. A porcentagem de resposta completa patológica foi de 25%, sendo que 36,5% apresentaram menos de 10% de células tumorais residuais. O tempo médio de seguimento foi de 23,2 meses e a sobrevida livre de doença após 30 meses foi de 60%. Os autores concluem que o esquema Paclitaxel e Carboplatina semanal associado a radioterapia mostrou ser muito tolerável e pode ser administrado ambulatorialmente, ocasionando redução tumoral gradual e possibilitando ressecções radicais em quase todos os doentes.

van de Schoot et al.³⁰, em 2007, realizaram um estudo de fase II com o objetivo de avaliar a viabilidade e eficácia da quimiorradioterapia neoadjuvante baseada em Paclitaxel seguido de cirurgia em doentes com câncer de esôfago em estádios II-III. De janeiro de 2002 a novembro de 2004, 50 doentes com câncer esofágico em estádios II-III potencialmente ressecáveis receberam quimioterapia com Paclitaxel, Carboplatina e 5-FU em combinação com radioterapia 45 cGY em 25 frações. A cirurgia foi indicada entre 6 a 8 semanas após a finalização do tratamento neoadjuvante. A toxicidade foi leve e 84% dos doentes completaram todo protocolo proposto. Quarenta e sete doentes (94%) foram operados com intenção curativa (esofagectomia transhiatal n=44 casos, esofagectomia transtorácica n=3 casos). A resposta patológica completa foi alcançada em 18 casos (38%) e a ressecção R0 em 45 casos (96%). As complicações pós-operatórias foram comparáveis com outros estudos e foram registrados quatro óbitos pós-operatórios (4,5%). Após seguimento médio de 41,5 meses (de 21 a 59 meses), a sobrevida estimada em 3 e 5 anos foi, respectivamente, de 56% e 48%. A sobrevida estimada em três anos nos respondedores foi de 61% e nos não respondedores foi de 33%. Os autores concluíram que a quimiorradioterapia neoadjuvante para o tratamento de doentes com câncer de esôfago nos estádios II-III é viável. Os resultados foram encorajadores, com uma alta regressão patológica completa do tumor e taxa de ressecção de R0 e uma morbimortalidade aceitável.

Takeda et al.²³, em 2019, analisaram o grau de regressão tumoral após terapia trimodal (quimiorradioterapia neoadjuvante seguido de cirurgia) em 134 doentes, tanto em portadores de carcinoma espinocelular (90 casos) como no adenocarcinoma (34 casos) empregando o escore de Ryan, utilizado em tumores de reto. Concluem que houve correlação significativa com o tipo histológico, estágio clínico e patológico, no seguimento médio de 31,1 meses. O estudo utilizou análise multivariada a qual mostrou que o escore de Ryan pode prever com segurança a sobrevida e a recorrência sistêmica e linfática. Os mesmos autores refletindo sobre essa importante questão no tratamento do câncer do esôfago, concluem que estudos futuros devem avaliar diferentes esquemas de quimioterapias neoadjuvantes, bem como irradiação em diferentes campos, além de estudos comparando terapias neoadjuvantes com quimiorradioterapia definitiva.

Figuerola-Giralt et al.¹³, em 2020, propõem o emprego do índice linfoparietal na sobrevida do câncer de esôfago, após analisarem o tratamento de 58 doentes, previamente submetidos à neoadjuvância seguidos de esofagectomia por técnicas minimamente invasivas e anastomose esôfago-gástrica cervical. Concluem que os principais fatores prognósticos independentes para a sobrevida de mais de três anos, em um país latinoamericano,

são: gênero, tração mediastinal anterior, fistula anastomótica, classificação N, estágio TNM e índice linfoparietal.

Takeda et al.²⁵, em 2019, publicaram sua experiência com a esofagectomia transhiatal em 149 doentes e concluíram que essa via de acesso é uma boa opção, pois está associada à redução da morbidade perioperatória, menor tempo de internação e diminuição da mortalidade intra-hospitalar, principalmente nos casos de esofagectomia laparoscópica transhiatal. Além disso, com uma seleção adequada do paciente, a esofagectomia transhiatal pode preservar a qualidade da linfadenectomia dos linfonodos positivos.

A presente pesquisa, por se tratar de estudo retrospectivo e não randomizado, tem limitações. Entretanto, desde então, com a constatação de que o esquema neoadjuvante com Paclitaxel + Carboplatina mostrou apresentar melhor taxa de resposta patológica, este tem sido o protocolo utilizado no Serviço, significando que no futuro a casuística será mais expressiva, podendo agregar melhor taxa de sobrevida livre de doença e de sobrevivência em 5 anos. Além disso, a esofagectomia transhiatal mostrou taxas de complicações pós-operatórias aceitáveis e em concordância com a literatura^{17,25}, portanto, ainda com indicação em casos selecionados.

Finalmente, considerando os resultados obtidos nessa pesquisa os autores enfatizam a importância de novas pesquisas para clarificar o real valor da quimiorradioterapia neoadjuvante na resposta patológica completa em cancer de esôfago, para as taxas de sobrevida.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos na presente pesquisa, permitem as seguintes conclusões:

1. A análise da sobrevida global e sobrevida livre de doença não mostraram diferença estatística significativa entre os doentes que apresentaram resposta patológica completa e incompleta, submetidos à quimiorradioterapia neoadjuvante seguido por esofagectomia transhiatal, no tempo de seguimento dessa pesquisa.
2. Foi observado uma resposta patológica completa (respondedores) melhor e significativa estatisticamente para o grupo de doentes submetidos ao esquema terapêutico com Paclitaxel e Carboplatina, em relação ao grupo que fez uso de Cisplatina e 5-Fluorouracil. Entretanto, não houve diferença estatística em relação à sobrevida global entre essas duas opções terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-1957. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1
2. al-Sarraf M. Cisplatin combinations in the treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol*. 1994;21(5 Suppl 12):28-34.
3. Andreollo NA, Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho-Neto JS. Neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery compared with surgery alone in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Arq Gastroenterol*. 2013, 50(2): 101-6. doi: 10.1590/s0004-28032013000200016.
4. Andreollo NA, Beraldo GC, Alves IPF, Terciotti-Junior V, Ferrer JAP, Coelho-Neto JS, Lopes LR. Pathologic complete response (ypT0 ypN0) after chemotherapy and radiotherapy neoadjuvant followed by esophagectomy in the squamous cell carcinoma of the esophagus. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2018, 31(4): e1405. doi: 10.1590/0102-672020180001e1405.
5. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1997, 337(3): 161-7. doi: 10.1056/NEJM199707173370304.
6. Brücher BL, Becker K, Lordick F, Fink U, Sarbia M, Stein H, et al. The Clinical Impact of Histopathologic Response Assessment by Residual Tumor Cell Quantification in Esophageal Squamous Cell Carcinomas. *Cancer*. 2006, 106(10): 2119-27. doi: 10.1002/cncr.21850.
7. Chiriac LR, Swisher SG, Ajani JA, Komaki RR, Correa AM, Morris JS, et al. Posttherapy Pathological Stage Predicts Survival in Patients with Esophageal Carcinoma Receiving Preoperative Chemoradiation. *Cancer*. 2005, 103(7): 1347-55. doi: 10.1002/cncr.20916.
8. Collett, D. *Modelling Survival Data in Medical Research*, Chapman & Hall, London, 1994.
9. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomized phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014, 15(3): 305-14. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70028-2.
10. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, et al. Chemotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer: Long-term Follow-up of a prospective Randomized Trial (RTOG 85-01). *JAMA*. 1999, 281(17): 1623-7. doi: 10.1001/jama.281.17.1623.
11. Duan XF, Tang P, Yu ZT. Neoadjuvant chemoradiotherapy for resectable esophageal cancer: an in-depth study of randomized controlled trials and literature review. *Cancer Biol Med*. 2014, 11: 191-201. doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.03.005.
12. Egyud MR, Tseng JF, Suzuki K. Multidisciplinary Therapy of Esophageal Cancer. *Surg Clin North Am*. 2019;99(3):419-437. doi: 10.1016/j.suc.2019.02.002.
13. Figueroa-Giralt M, Valenzuela C, Torrealba A, Csendes A, Braghetto I, Lanzarini E, et al. Lymphoparietal index in esophageal cancer is stronger than tnm staging in long-term survival prognosis in a Latin-American country. *Arq Bras Cir Dig*. 2020; 33(3):e1547. doi.org/10.1590/0102-672020200003e1547.
14. Gannett DE, Wolf RF, Takahashi GW, Louie J, Wagner RC, Ey FS, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer using weekly Paclitaxel and Carboplatin plus infusional 5-Fluorouracil. *Gastrointest Cancer Res*. 2007;1(4):132-8. PMID: 19262701.
15. Hermant RM, Horstmann O, Haller F, Perske C, Christiansen H, Hille A, et al. Histomorphological tumor regression grading of esophageal carcinoma after neoadjuvant radiochemotherapy: which score to use?. *Dis Esophagus*. 2006, 19(5): 329-34. doi: 10.1111/j.1442-2050.2006.00589.x.
16. Lee JL, Park SI, Kim SB, Jung HY, Lee GH, Kim JH, et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2004, 15: 947-54. doi: 10.1093/annonc/mdh219.
17. Mertens AC, Kalff MC, Eshuis WJ, Van Gulik TM, Van Berge Henegouwen MI, et al. Transthoracic versus Transhiatal Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Nationwide Propensity Score-Matched Cohort Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(1):175-183. doi: 10.1245/s10434-020-08760-8.
18. Rice TW, Patil DT, Blackstone EH. 8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice. *Ann Cardiothorac Surg*. 2017, 6(2): 119-30. doi: 10.21037/acs.2017.03.14.
19. Rizzetto C, DeMeester SR, Haden JA, Peyer CG, Lipham JC, DeMeester TR. En bloc esophagectomy reduces local recurrence and improves survival compared with transhiatal resection after neoadjuvant therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008, 135: 1228-36. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.10.082.

20. Siddiqui FA, Altkins KM, Diggs BS, Thomas Jr CR, Hunter JG, Dolan JP. Overall survival analysis of neoadjuvant chemoradiotherapy and esophagectomy for esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2014, 5(2): 86-91. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2014.014.
21. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, Gebski V; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12(7):681-92. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70142-5.
22. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, 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(6):851-6. doi: 10.1200/JCO.2008.17.0506.
23. Takeda FR, Tustumi F, de Almeida Obregon C, Yogolare GG, Navarro YP, Segatelli V, Sallum RAA, Junior UR, Ceconello I. Prognostic Value of Tumor Regression Grade Based on Ryan Score in Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of Esophagus. *Ann Surg Oncol*. 2020 Apr;27(4):1241-1247. doi: 10.1245/s10434-019-07967-8.
24. Takeda FR, Tustumi F, Ceconello I. ASO Author Reflections: Evaluation of tumor regression after neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma – How to do it? *Ann Surg Oncol*. 2019. doi: 10.1245/s10434-019-08016-0.
25. Takeda FR, Tustumi F, Nigro BC, Sallum RAA, Ribeiro-Junior U, Ceconello I. Transhiatal esophagectomy is not associated with poor quality lymphadenectomy. *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(4):e1475. doi: 10.1590/0102-672020190001e1475.
26. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho-Neto JS, Carvalheira JBC, Andreollo NA. Local effectiveness and complications of neoadjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma: radiotherapy versus chemoradiotherapy. *Rev Col Bras Cir*. 2011, 38(4): 227-31. doi: 10.1590/s0100-69912011000400005.
27. Tiesi G, Park W, Gunder M, Rubio G, Berger M, Ardan B, Livingstone A, Franceschi D. Long-term survival based on pathologic response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer. *J Surg Res*. 2017;216:65-72. doi: 10.1016/j.jss.2017.03.022.
28. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2074-84. doi: 10.1056/NEJMoa1112088.
29. van Meerten E, Muller K, Tilanus HW, Siersema PD, Eijkenboom WM, van Dekken H, et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for patients with oesophageal cancer: a phase II study. *Br J Cancer*. 2006;94(10):1389-94. doi: 10.1038/sj.bjc.6603134.
30. van de Schoot L, Romme EA, van der Sangen MJ, Creemers GJ, van Lijnschoten G, van Driel OJ, et al. A highly active and tolerable neoadjuvant regimen combining paclitaxel, carboplatin, 5-FU, and radiation therapy in patients with stage II and III esophageal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(1):88-95. doi: 10.1245/s10434-007-9582-6.
31. Watanabe M, Otake R, Kozuki R, Toihata T, Takahashi K, Okamura A, Imamura Y. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer. *Surg Today*. 2020;50(1):12-20. doi: 10.1007/s00595-019-01878-7.