

CONDUTA TERAPÊUTICA ATUAL NO ADENOCARCINOMA DA CÁRDIA E DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA

CURRENT MANAGEMENT OF THE ADENOCARCINOMA OF THE CARDIA AND GASTROESOPHAGEAL JUNCTION

Mauro Monteiro Correia, ACBC-RJ¹
Murray Frederic Brennan, HeCBC²

INTRODUÇÃO

Os adenocarcinomas da cárdia e da junção esofagogástrica (JEG) estão associados a um mau prognóstico^{1,2} e a uma sobrevida três vezes menor quando comparados aos tumores do corpo e do antro do estômago,³ provavelmente devido às manifestações clínicas tardias e à invasão linfonodal que pode acometer o mediastino.⁴ Eles podem ter duas origens:⁵ a cárdia ou o esôfago, seja no epitélio de Barrett ou não.

Apesar do adenocarcinoma da cárdia estar incluído nos tumores do terço proximal do estômago pela classificação da *Union Internationale Contre Le Cancer* (UICC),⁶ a cárdia pode ser definida anatomicamente como a região que compreende uma faixa formada por epitélio colunar do estômago com média de 2,0cm de comprimento abaixo da linha "Z". Para efeito de tática cirúrgica, os tumores da cárdia são classificados em três tipos conforme a localização do centro do tumor: o tipo I – do esôfago inferior (2cm a 5cm acima da JEG), o tipo II – da cárdia propriamente (1cm acima e 2cm abaixo da JEG), e o tipo III – da região subcárdica do fundo gástrico (2cm a 5cm abaixo da JEG), nos três tipos, só sendo considerado como tumor da cárdia quando parte dele invadir a JEG (Figura 1). Neste artigo nos detivemos na discussão dos tipos II e III, uma vez que os do tipo I requeririam uma discussão mais ampla juntamente com os outros adenocarcinomas do esôfago.

A prevalência do adenocarcinoma da cárdia tem variação geográfica (Gráfico 1). Os adenocarcinomas da JEG e da cárdia ocorrem principalmente entre a quinta e a sexta década de vida, sendo predominante no homem.¹² Nas duas últimas

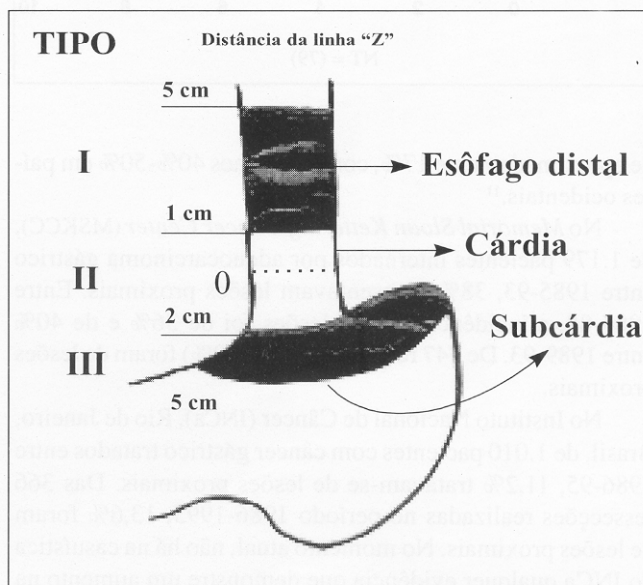


Figura 1 – Classificação de Siewert para os tumores da cárdia in Siewert Jr., Holcher AH, Becker K, Gossner W. *Kardia karzinom: Verscheiner Therapeutisch Relevanten Klassifikation*. *Chirurg* 1987;58:25-32

décadas, houve um aumento na incidência de tumores da cárdia em muitas séries clínicas, que agora concorrem com 30%-33% da totalidade dos carcinomas gástricos.⁷⁻¹⁰ Tal aumento pode ser considerado relativo e atribuído principalmente à diminuição da incidência de tumores do terço distal do estômago em países ocidentais.^{5,7} No Japão, a distribuição proporcional de tumores da cárdia foi descrita como sendo

1. Médico da Seção de Cirurgia Abdômino-Pélvica do Hospital do Câncer. Mestre e Doutor em Cirurgia Abdominal pela Faculdade de Medicina da UFRJ. Estagiário no MSKCC através do Programa do Brazilian Children's Fund (95/96).

2. Chairman of the Gastric and Mixed Tumors Department Memorial Sloan Kettering Cancer Center - NY-NY-USA.

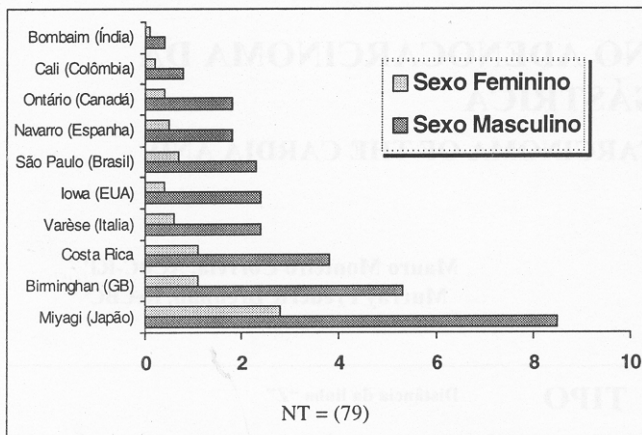
Recebido em 26/3/97

Aceito para publicação em 9/10/97

Trabalho realizado no Memorial Sloan Kettering Cancer Center ao término do intercâmbio patrocinado pelo Brazilian Children's Fund – MSKCC e no Hospital de Câncer do Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro.

Gráfico I

Incidência do Câncer da Cárdia por 100.000 Habitantes Proporcional em Diferentes Países no Período de 1983 - 1987



de aproximadamente 17%, comparada aos 40%-50% em países ocidentais.¹¹

No Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), de 1.179 pacientes internados por adenocarcinoma gástrico entre 1985-93, 38% apresentavam lesões proximais. Entre 1985-88, a incidência dessas lesões foi de 36% e de 40% entre 1989-93. De 747 ressecções, 376 (50%) foram de lesões proximais.

No Instituto Nacional de Câncer (INCa), Rio de Janeiro, Brasil, de 1.010 pacientes com câncer gástrico tratados entre 1986-95, 11,2% tratavam-se de lesões proximais. Das 366 ressecções realizadas no período 1986-1993, 13,6% foram de lesões proximais. No momento atual, não há na casuística do INCa qualquer evidência que demonstre um aumento na incidência das lesões proximais. Sessenta e dois por cento ainda são lesões distais, 7,4% são lesões do corpo e 21% proximais ou com algum componente proximal.

A relação entre câncer gástrico e fatores ambientais não pode ser explicada pela simples atuação de um único fator etiológico. Hábitos alimentares, como a ingestão de grande quantidade de gorduras e pouca de vegetais frescos, aumentam o risco de desenvolvimento de câncer da cárdia em relação ao de outras localizações do estômago,¹⁵ e pacientes com história longa de hérnia de hiato, refluxo esofágico, esofagite, úlcera esofágica ou estenose cáustica estarão sujeitos a um risco duas vezes maior para o desenvolvimento de adenocarcinoma da cárdia e da JEG.¹³

Os estudos citogenéticos dos cânceres da cárdia e da JEG não individualizaram até o presente momento nenhuma anomalia cromossômica particular. A hiperexpressão do p53 entre os tumores da cárdia foi comparável à dos adenocarcinomas do esôfago curto (56% contra 70%), mas superior à do estômago distal (27%).⁵ Estudando as alterações quantitativas em p53 em diferentes etapas de carcinogênese, Wang descobriu que o número de células positivas imunocoradas para p53 era baixo nos epitélios normais e que, na cárdia, o

padrão de alteração estabelecia um paralelo com o padrão de proliferação celular, havendo um aumento de 13 vezes na progressão da gastrite atrófica para displasia. Ele sugeriu que tal parâmetro poderia ser um biomarcador útil para avaliar o risco de desenvolvimento de câncer da cárdia.¹⁴

FATORES PROGNÓSTICOS

Os tumores da cárdia compartilham os fatores prognósticos dos demais adenocarcinomas gástricos.^{3,4,9,15} São fatores clínico-patológicos de mau prognóstico o estágio III ou maior, metástases para linfonodos, quatro ou mais linfonodos positivos, comprometimento da serosa, pouca diferenciação celular e a aneuploidia. A localização proximal é um fator de mau prognóstico no câncer gástrico. Estudos de citometria de fluxo mostraram-se úteis na avaliação prognóstica porque indicaram que os cânceres da cárdia e esôfago curto estão associados a uma frequência de aneuploidia de até 96%,^{5,9} que é maior que o restante do estômago (48%-70%). Nanus et al, no MSKCC, encontraram uma sobrevida mediana livre de doença de 18,5 meses para pacientes com tumores diplóides e de 5,4 meses para pacientes com tumores aneuplóides.⁴

Fatores prognósticos específicos para adenocarcinomas da cárdia são: componente esofágico predominante, tumor residual microscópico, penetração > T2¹ e invasão esofágica excedendo 3cm.¹⁶

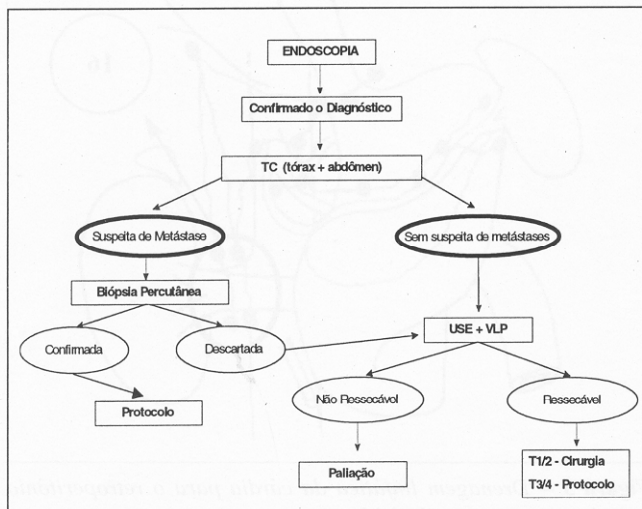
Os tumores gástricos que invadem o esôfago têm um prognóstico sombrio, principalmente se sua extensão esofágica for maior que 3cm e com envolvimento dos linfonodos para-aórticos e mediastinais.¹⁶ Na Conferência de Consenso sobre Adenocarcinoma da Junção Esofagogástrica do 2º Congresso Internacional de Câncer Gástrico filiado à UICC, que teve lugar em Munique, entre 27 e 30 de abril de 1997, Tanigawa relatou que o comprometimento nodal além de n2 e mediastinal era tanto maior quanto maior fosse a extensão de invasão do esôfago (> 3cm).

AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

Uma vez estabelecido o diagnóstico histopatológico, que pode ser obtido pela endoscopia em 90% ou mais dos casos,¹⁰ se o exame físico não mostrar qualquer outro sinal de doença à distância, serão necessárias radiografias simples de tórax e ultra-sonografia abdominal. As seriografias gastrintestinais podem documentar a extensão da lesão e são úteis no planejamento da cirurgia, mas têm uma precisão de apenas 70%-80% e uma taxa de falsos-negativos de 10% a 20%.¹⁰

Num estudo feito no MSKCC, Fein et al mostraram que na era pré-tomografia computadorizada (TC) os tumores eram precisamente estadiados em apenas 28% dos pacientes.^{12,17} Portanto, a TC, a ressonância nuclear magnética (RNM), ou ultra-sonografia endoscópica (USE) são muito úteis e devem ser utilizadas se disponíveis. A ultra-sonografia endoscópica é mais precisa que a TC para estadiar a profundidade de

Gráfico 2
Algoritmo de estadiamento e tratamento



TC: tomografia computadorizada;
USE: ultra-sonografia endoscópica;
VLP videolaparoscopia

invasão tumoral primária (T) e a presença de metástases para os linfonodos regionais (N) (63%-80%).¹⁷

Uma abordagem ideal para o estadiamento pré-operatório é a endoscopia, seguida por TC helicoidal e biópsia percutânea na suspeita de metástases¹⁷ (Gráfico 2). A ultra-sonografia endoscópica e a videolaparoscopia podem ajudar o cirurgião a avaliar a ressecabilidade. Embora lesões T3/T4 ainda sejam convencionalmente tratadas por ressecção, os resultados a longo prazo permanecem insatisfatórios e estas lesões são candidatas a esquemas que incluam quimioterapia.

A videolaparoscopia (VLP) proporciona ao cirurgião um ótimo método para a avaliação da existência de invasão serosa, de implantes peritoneais, para a obtenção de amostras linfônicas e outros tecidos para exames de congelação, o que induz a uma melhor seleção de pacientes, evitando-se uma laparotomia desnecessária em até 40% dos pacientes.^{10,18} A ultra-sonografia laparoscópica pode detectar metástase hepática oculta à TC, com sensibilidade de 96%, especificidade de 100% e acurácia de 98%.¹⁸ Protocolos do estadiamento por ultra-sonografia laparoscópica de cânceres gástricos e pancreáticos estão sendo realizados no MSKCC.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Têm havido muitos progressos técnicos no tratamento do câncer gástrico, mas a conduta cirúrgica ideal para o câncer da cárdia permanece controversa com relação à via de acesso cirúrgico e à extensão da ressecção.^{1,7,10,19}

No caso dos tumores da cárdia e da JEG, três fatores principais afetam o resultado: 1º – a propagação via submucosa para a parede esofágica, o que aumenta o risco de tumor residual na linha de ressecção; 2º – a alta prevalência de

metástases para linfonodos regionais e mediastinais inferiores e 3º – a propagação tumoral envolvendo estruturas adjacentes próximas do hiato esofágico.

O objetivo é que a cirurgia torne o paciente livre de doença (R0 segundo classificação da UICC), com a mínima morbidade e letalidade. A via de acesso a ser escolhida, a extensão da ressecção e o tipo de substituição do esôfago (quando necessária) devem ser determinadas pela localização principal do tumor, seu grau de disseminação, pela condição geral do paciente e pela experiência do cirurgião, considerando as facilidades do hospital em termos de cuidados pós-operatórios.²⁰

Há muitas opções cirúrgicas em termos de: acesso (laparotomia com ou sem frenotomia, toracotomia esquerda ou direita mais laparotomia, tóraco-abdominal, videoassistida [mediastinal ou toracoscópica]); extensão longitudinal da ressecção (gastrectomia subtotal proximal ou total ou qualquer tipo de gastrectomia associada a esofagectomia parcial ou total); extensão da linfadenectomia (D1 a D4, linfadenectomia mediastinal, com ou sem esplenectomia) e extensão da ressecção circundante (com ou sem ressecção de órgãos adjacentes invadidos). Muitos autores concordam que a escolha do acesso cirúrgico não é o que determina a sobrevida a longo prazo.²¹ Todavia, Sauvanet et al²² observaram diferenças nas taxas de sobrevida em cinco anos, conforme o tipo de abordagem, para pacientes com adenocarcinoma da cárdia, sem metástases nodais ou nos estágios I e II. Os pacientes com linfonodos negativos experimentaram uma taxa de sobrevida maior com acesso tóraco-abdominal (74%) do que com um acesso abdominal ou torácico isolados (46%). O mesmo foi observado com os pacientes em estádios I e II (75% x 39%).¹⁹ Há relatos sobre a esofagectomia assistida por toracoscopia e ela tem a vantagem teórica potencial de oferecer uma dissecação mais completa e segura que a esofagectomia transiatal mormente nos níveis supracarinais, sendo menos invasiva que a toracotomia convencional.²² Todavia, ainda não foi comprovada a redução da morbidade com a abordagem toracoscópica,²² bem como sua radicalidade.

Com relação à extensão da ressecção, Jakl et al¹ concluíram que ela não influenciou a sobrevida, e Shiu et al⁹ afirmaram que é necessário evitar a gastrectomia total, quando possível. Numa análise multivariada feita no MSKCC sobre o efeito da extensão da ressecção sobre a sobrevida após tratamento curativo do câncer gástrico, a gastrectomia total influenciou a sobrevida adversamente (p < 0,00001).

Contudo, comparando as taxas de sobrevida de cinco anos para 101 pacientes com adenocarcinoma da cárdia submetidos a gastrectomia subtotal, subtotal proximal alargada, total e total alargada, Papachristou e Fortner²³ evidenciaram que nos estágios I e II a gastrectomia total alargada resultou em sobrevida maior que a gastrectomia subtotal proximal (p < 0,03). Não foram encontradas diferenças significativas entre as taxas de mortalidade cirúrgica dos quatro procedimentos.

O estudo intra-operatório por congelação das margens é fundamental. A evidência microscópica de tumor na margem

de ressecção demonstrou ser um fator de mau prognóstico, afetando adversamente a sobrevida em alguns estudos.⁹ Havendo comprometimento esofágico, as margens recomendadas a nível do esôfago variam, na literatura, de 2cm para o tipo localizado e bem diferenciado,¹⁶ até 12cm. Outros autores aceitam margens menores.^{1,19,20}

A ressecção de estruturas adjacentes invadidas pelo tumor deve ser realizada a fim de se obter margem livre, e taxas de sobrevida para cinco anos entre 5% e 48% podem ser obtidas, dependendo do local e da extensão da invasão.¹⁵

É necessária a dissecação radical de linfonodos para remoção da rede linfática de drenagem com a intenção de um melhor estadiamento e eventualmente cura, devendo ser considerada terapia padrão. Para uma linfadenectomia D2 de lesões do terço superior do estômago, deve ser removido todo o tecido linfático dos níveis 1, 2, 3, 4 (5 e 6 são opcionais), 7, 8, 9, 10, 11, 16 (Figuras 2 e 3) e paraesofageanos inferiores. Embora a esplenectomia tenha sido associada a uma morbidade maior,⁹ ela deve ser realizada nos tumores avançados da cárdia para que se efetue uma linfadenectomia adequada, pois pode haver comprometimento dos linfonodos esplênicos em até 30% dos casos.²⁴ Não havendo invasão direta, a pancreatocomia distal quase nunca é necessária.¹⁵ Os linfonodos mediastinais subcarinais podem estar comprometidos em um quarto dos tumores T2.²⁵ Numa análise multivariada de fatores prognósticos de 88 pacientes submetidos a remoção de câncer gástrico envolvendo o esôfago, Yonemura et al observaram que nenhum paciente com metástases para linfonodos sobrevivia um período maior, e, desta forma, os linfonodos mediastinais pareciam ser os responsáveis por tal fato, sendo a sua ressecção de pouco valor.¹⁶

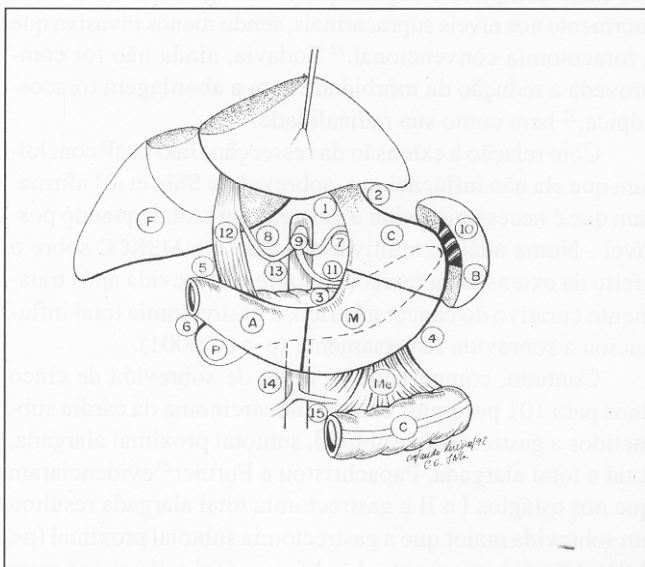


Figura 2 – Ilustração dos níveis linfonodais baseada na classificação da "Japanese Research Society for Gastric Cancer". (Jap J Surg 1981;11(2):127-139)

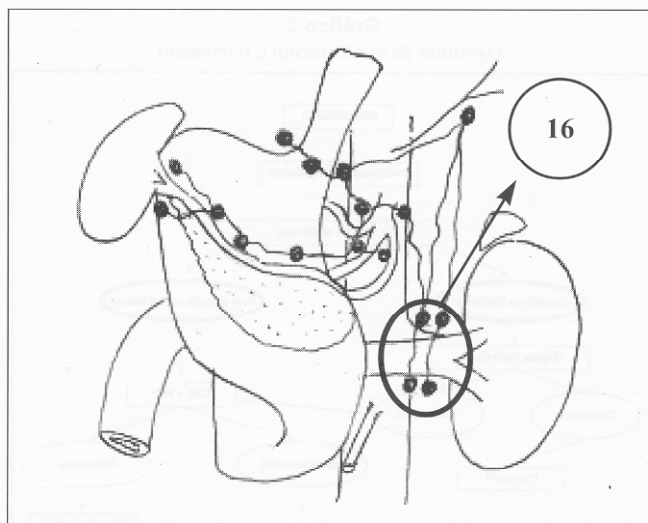


Figura 3 – Drenagem linfática da cárdia para o retroperitônio com destaque para o nível 16

Com relação à forma de reconstrução do trânsito nos casos em que se faz necessária a ressecção esofágica, Collard et al observaram discreto aumento da capacidade gástrica e melhor preservação da rede vascular submucosa, nas vezes em que se utilizava o estômago restante total ao invés do tubo gástrico, o que correspondeu a menor índice de estenose e fistula.²⁶ A interposição colônica é amplamente usada, mas tem sido associada a taxas mais altas de complicações e de mortalidade (16%), principalmente quando é usado o cólon esquerdo.²⁴ Segundo Cherveniakov, a substituição com cólon é um procedimento de risco, com número mais alto de complicações, como a peritonite (10%), mas os resultados a longo prazo justificam seu uso.²⁰

Os adenocarcinomas da cárdia do Instituto Nacional de Câncer – INCA – Brasil, são em geral tratados com gastrectomia total (GT) e esofagectomia distal reconstruídos com Y-de-Roux sem reservatório ou gastrectomia subtotal proximal (GSTP) e esofagectomia total com anastomose cervical. Em relação à extensão da ressecção do estômago, recomendamos um mínimo de 5cm de margem para lesões bem diferenciadas e 7cm para as pouco diferenciadas. A linfadenectomia D2 com esplenectomia é realizada em todos os casos com intenção curativa. A linfadenectomia mediastinal vem ganhando importância, mas não é rotina. Nos casos em que o esôfago torácico inferior é invadido, preferimos realizar esofagectomia total com anastomose cervical, sempre que se pretende cura. As ressecções limitadas com anastomose mediastinal baixa são exceção e reservadas para os casos de palição.

No MSKCC, realiza-se preferencialmente uma gastrectomia subtotal nos dois terços proximais, com linfadenectomia a D2. Realiza-se esplenectomia somente se a lesão for grande e volumosa ou se houver aderência ou invasão do baço. Se a lesão estender-se muito além no esôfago, poderá ser usado um acesso clássico Ivor-Lewis ou, alternativamente, um acesso tóraco-abdominal esquerdo. Considera-se acesso correto

aquele com o qual o cirurgião se sintia mais à vontade e que permita a ressecção completa dos linfonodos primários e regionais. Os pacientes podem ter menos tendência à esofagite por refluxo alcalino com a gastrectomia total e reconstrução a Y-de-Roux, comparada à gastrectomia subtotal proximal com anastomose mediastinal baixa.

Reverendo 46 casos de adenocarcinomas da cárdia e da JEG ressecados no Hospital de Câncer – INCA – MS, entre 1981 e 1995, com seguimento entre um e 176 meses, 37 pacientes eram do sexo masculino e nove do feminino, com idades entre 24 e 83 anos (média: 58,8). A disfagia foi o principal sintoma em 53% e dor em 43%. Sessenta e sete por cento eram bem ou moderadamente diferenciados e 33% tinham pouca diferenciação. Os tamanhos das lesões variavam entre 0,6cm e 15,0cm (média: 7,0 cm). Na maioria eram lesões avançadas estando 80,4% nos estágios III e IV.

Foram realizadas cirurgias radicais em 29 pacientes e paliativas em 17. O tipo de ressecção mais freqüente foi a gastrectomia total com esofagectomia distal (28 casos) (Tabela I). Pode-se observar uma tendência a realizarmos GT para tumores maiores. Em 54% das vezes em que ela foi realizada, os tumores eram maiores que 7cm contra somente 25% das GSTP. A amostragem linfonodal foi maior nas ressecções curativas (média: 29) do que nas paliativas (média: 19,5).

Tabela 1

Distribuição de pacientes por tipo de ressecção de adenocarcinoma da cárdia e da JEG no HC - INCA

Tipo de ressecção	Radical	Paliativa
Gastrectomia total + esofagec. total	2	0
Gastrectomia total + esofagec. abdom.	17	9
Gastrectomia STP + esofagec. total	6	3
Gastrectomia STP + esofagec. abdom	2	5
Esofagectomia total	2	0
Ressecções associadas		
Esplenectomia	11	4
Pancreatectomia distal	4	3
Hepatectomia	2	1
Vesícula biliar	1	1

esofagec. = esofagectomia

abdom. = abdominal

STP = sub-total proximal

n= 46 (1981/1995)

O número de linfonodos metastáticos não variou significativamente nos dois grupos: 0 a 17 no grupo curativo e 0 a 16 no paliativo (em média 3,9 versus 4,5; mediana 1 versus 2).

Metade dos pacientes (50%) experimentou algum tipo de complicação pós-operatória maior ou menor, sendo as mais comuns as respiratórias (19,6%) e as fistulas (19,6%).

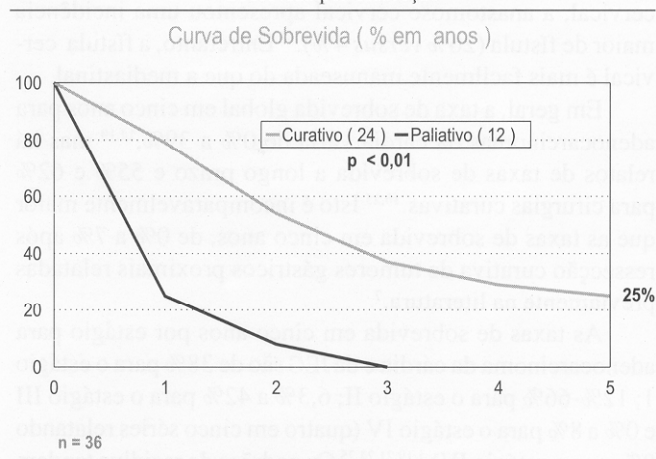
A mortalidade pós-operatória ocorreu em 43% dos pacientes complicados e, mais especificamente, em 44% daqueles com fistula. A mortalidade pós-operatória até trinta dias foi de 17,24% para os curativos e 23,52% para os paliativos. Dois óbitos ocorridos no intra e no pós-operatório imediato deveram-se a hemorragia. A GT + esofagectomia abdominal

estiveram associadas a maior mortalidade que a GSTP + esofagectomia total (25,0% + 27,0% contra 12,5% + 7,6%).

A sobrevida média para a GSTP com esofagectomia total foi de 23 meses, e para a GT com esofagectomia distal, 32 meses. Quando consideramos somente as cirurgias curativas, a sobrevida média para a GT foi de cinquenta meses (mediana = 31 meses), e, para a GSTP, de 25 meses (mediana= 27 meses). Em dez casos em que não se conseguiu margem livre de tumor, a mediana de sobrevida foi de oito meses somente. A mediana de sobrevida por estágio para os casos curativos foi de: 68,5 meses para o I, 25 meses para o II, 31 meses para o III e 12,5 meses para o IV. Este paradoxo deve-se provavelmente à precariedade de se estadiar retrospectivamente com base no relato operatório e nos laudos anatomopatológicos. A sobrevida mediana para todos os estágios foi de oito meses nos casos paliativos e 28,5 meses nos curativos. A sobrevida em cinco anos foi nula no grupo paliativo e de 25,0% no curativo (Gráfico 3).

Gráfico 3

Sobrevida pós-ressecção



MORBIDADE, MORTALIDADE E SOBREVIDA A LONGO PRAZO – RESULTADOS DA LITERATURA

Os resultados de 11 séries publicadas entre 1985 e 1995, compreendendo um total de 874 casos ressecados de adenocarcinoma da cárdia e da JEG, mostram alta taxa de morbidade, variando de 21% a 48%. De fato, a morbidade e a mortalidade após ressecção esofagogastrica vêm apresentando uma tendência à diminuição em algumas séries, desde a década passada, devido a progressos técnico-cirúrgicos e no tratamento clínico pós-operatório.¹

As principais causas de morbidade são de natureza cardiorrespiratória.^{25,27,28} A ocorrência de fistula varia de 5,8%²⁹ a 36%²⁷ e associa-se a alta taxa de mortalidade (>60%), sendo a principal causa de óbito em algumas séries.^{1,27} As complicações pós-operatórias podem associar-se a mortalidade cirúrgica de até 43,4%.²⁰ Nestas séries, a mortalidade variou de 0% a 14%, com mediana de 7,4%. As principais

causas para mortalidade são as deiscências anastomóticas, pneumonia, síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), insuficiência pulmonar (IP), infarto agudo do miocárdio (IAM) e embolia pulmonar (EP).

Num estudo prospectivo com 213 pacientes com carcinomas da JEG, comparando a morbidade e a mortalidade pós-operatória, Liedman et al observaram que as complicações eram mais comuns com o acesso tóraco-abdominal do que com a laparotomia somente. A complicação mais comum em ambos os grupos foi a pneumonia.²⁸ Num outro estudo prospectivo, comparando a esofagectomia sem toracotomia e esofagectomia via toracotomia direita e laparotomia mediana, Jougon et al observaram que a mortalidade e as complicações eram semelhantes com as duas técnicas e que a sobrevida a longo prazo não era dependente da via de acesso, mas do estágio da doença.²¹

O índice de fístula varia entre 8,7% e 15%,²⁵ com mortalidade alta. Argumenta-se que a anastomose esofágica extratorácica produz menor morbidade e letalidade, mas no único estudo prospectivo, comparando anastomose intratorácica e cervical, a anastomose cervical apresentou uma incidência maior de fístula (26% versus 4%).³⁰ Entretanto, a fístula cervical é mais facilmente manuseada do que a mediastinal.

Em geral, a taxa de sobrevida global em cinco anos para adenocarcinomas da cárdia varia de 0% a 39%,^{14,19} mas há relatos de taxas de sobrevida a longo prazo e 55% e 62% para cirurgias curativas.^{16,25} Isto é incomparavelmente maior que as taxas de sobrevida em cinco anos, de 0% a 7% após ressecção curativa de tumores gástricos proximais relatadas previamente na literatura.⁷

As taxas de sobrevida em cinco anos por estágio para adenocarcinoma da cárdia e da JEG são de 38% para o estágio I; 12%-66% para o estágio II; 6,3% a 42% para o estágio III e 0% a 8% para o estágio IV (quatro em cinco séries relatando 0% para o estágio IV).^{1,19,21,24,25} Os padrões de recidiva tendem a ser mais hematogênicos que loco-regionais em todas as séries que realizam linfadenectomia radical,^{12,16} sendo o fígado o órgão mais afetado por metástase.

TRATAMENTO ADJUVANTE

Como a taxa de sobrevida em cinco anos das cirurgias radicais em pacientes com invasão da serosa é de 23% e com linfonodos N2 positivos é de apenas 26%,^{16,31} outras formas de tratamento complementar necessitam ser desenvolvidas para tumores avançados.

Com base na meta-análise de 11 estudos randomizados, de quimioterapia pós-operatória para câncer gástrico, Hermans et al concluíram não haver tratamento adjuvante padrão porque nenhum mostrou melhora na sobrevida,³² com exceção da experiência de Alcobendas et al com mitomicina C (MMC) sistêmica (20 mg/m² - 4 ciclos).³³ Constitui-se, todavia, num trabalho com amostra relativamente pequena e que aguarda confirmação por outros centros.

A radioterapia intra-operatória mostrou ser capaz de diminuir a recidiva local e no leito tumoral, mas não melhora a sobrevida,³⁴ com uma taxa de mortalidade relacionada ao tratamento de 17%. A quimiorradiação pós-operatória (hidroxiuréia, 5-fluorouracil (5-FU) + 50-66 Gy) foi relacionada a uma taxa de mortalidade global relacionada ao tratamento de 12,5% e uma sobrevida mediana de 19,7 meses em 23 pacientes com carcinomas do esôfago e da junção esofagogástrica (carcinoma espinocelular e adenocarcinomas) submetidos a quimioterapia neoadjuvante com cisplatina, 5-FU e leucovorin mais ressecção.

Fujimoto et al relataram seu algoritmo de tratamento pós-ressecção de cânceres gástricos, com base no diagnóstico histológico e nos achados cirúrgicos. Basicamente, o câncer gástrico precoce com linfonodos positivos e o avançado bem ou moderadamente diferenciado recebem quimioterapia sistêmica com 5-FU ou mitomicina C (MMC). O câncer pouco diferenciado com lavado peritoneal positivo ou implantes peritoneais ou com invasão de órgãos adjacentes requer perfusão hipertérmica intraperitoneal com 10mg/ml de MMC, complementados com MMC IV + 5-FU oral para estes dois últimos casos. Sempre que possível, as metástases hepáticas são tratadas com ressecção e/ou quimioterapia intra-arterial com MMC e 5-FU.³⁵

No MSKCC, a abordagem atual consiste em identificar pacientes de alto risco (T3/T4) com TC e ultra-sonografia endoscópica, depois confirmar a ressecabilidade com laparoscopia e então randomizá-los num esquema quimioterapêutico pré-operatório com 5-FU, adriamicina e metotrexate (FAMTX), seguido por laparotomia com vistas a ressecção e linfadenectomia D2, seguida por floxuridina intraperitoneal pós-operatória mais leucovorin e quimioterapia sistêmica.^{36,37}

PROCEDIMENTOS PALIATIVOS

Quando não há possibilidade de cura, a palição pode ser cirúrgica (ablativa ou não) ou clínica. A escolha para palição de obstrução, sangramento ou dor deve considerar os seguintes requisitos: técnica fácil e rápida, curta permanência hospitalar, conforto para o paciente e baixa morbi/mortalidade.

Realizando a ressecção paliativa ou derivação para o câncer do esôfago e cárdia, Peracchia obteve taxa de mortalidade de 11,7% e 17,6%, respectivamente, para uma sobrevida média de 8,8 e 6,2 meses.³⁸ Com a ressecção, pode ser atingido um bom controle dos sintomas em 50% dos pacientes.⁷ Gastrostomia e jejunostomia oferecem pequeno conforto ao paciente, embora quase sem mortalidade.

São métodos de palição igualmente úteis: dilatação e prótese, preferencialmente nos tumores infiltrativos e injeção de etanol, eletrocoagulação e laserterapia, principalmente nos vegetantes. Os sintomas podem ser melhorados com estes métodos entre 64% e 96% dos casos, conforme relatou Peracchia recentemente na 2ª Conferência de Consenso da

International Gastric Cancer Association, em Munique. Terapia fotodinâmica, braquiterapia e radioterapia externa associada a quimioterapia também podem ser utilizadas paliativamente.^{39,40}

A radioquimioterapia com 5-FU e MMC ou Cisplatina + 6GY em seis semanas tem sido útil e produzido sobrevidas de até 18 meses.²

Concluindo, é nosso ponto de vista que o prognóstico do adenocarcinoma da cárdia e da JEG depende principalmente do estágio da doença e do sucesso do cirurgião em ressecar toda a doença visível sem aumentar a morbi/mortalidade.

A extensão da ressecção do tubo digestivo e a escolha da via de acesso são fatores menos significativos. A cirurgia de escolha com intenção curativa deve incluir ressecção de

um comprimento suficiente do esôfago para se obterem margens livres, dissecação dos linfonodos mediastinais inferiores, juntamente com linfadenectomia dos níveis 1 e 2 (D1/D2) e ressecção combinada do tecido diafragmático ao redor do hiato, se houver invasão aparente.²⁵ Pacientes com tumores avançados (T3/T4, N2) devem ser objeto de protocolos de investigação com terapias neo-adjuvantes e/ou adjuvantes nos centros especializados. A esplenectomia é controversa, mas deve ser sempre realizada para tumores avançados ou com invasão direta.

Embora no Hospital de Câncer – INCa a ressecção seja considerada a melhor forma de palição para os tumores distais do estômago, ela esteve associada a alta mortalidade pós-operatória nos casos paliativos da cárdia, devendo ser sua indicação mais criteriosa e revista.

ABSTRACT

Adenocarcinomas of the cardia and gastroesophageal junction are peculiar entities with three different origins, which differ somewhat from other adenocarcinomas of the stomach in their clinical presentation and pathogenesis, and have a poorer prognosis. In this article the authors reviewed definitions, incidence and epidemiology, etiologic factors, genetic implications, clinical presentation, diagnosis, staging and treatment, with emphasis on the surgical approach, discussing the current management of these cancers. The prognostic factors related specifically to the cardia cancers are: esophageal invasion greater than 3cm, microscopic residual tumor and wall penetration (>T2). Preoperative workup should include computed tomography, and endoscopic ultrasonography and laparoscopy when available. Preoperative recognition of T3/T4/N2 lesions should indicate inclusion in neo-adjuvant protocols whenever possible. The authors present the results of 46 resected cases of adenocarcinomas of the cardia and GE junction of the Instituto Nacional do Câncer- Brazil (1981-1995). Cure was intended in 29 and palliation in 17 patients. The most common type of resection was total gastrectomy with abdominal esophagectomy (28 cases). Morbidity (major and minor) occurred in 50% of the patients. The main causes were of respiratory origin and fistulas (19.6% each). Death occurred in 44% of the patients with fistula. Postoperative death until the 30th day occurred in 17.24% of the curative cases and in 23.52% of the palliative ones. The median survival time was 68.5 months for stage I, 25 months for stage II, 31 months for stage III and 12.5 months for stage IV diseases. The median survival time was 8 months for palliation and 28.5 months for cure. No long-term survival was obtained with the palliative group, whereas 25% survived five years or more in the curative group. The authors conclude that the surgical approach should be the one the surgeon feels more comfortable with. Complete removal of the disease proved by frozen section, splenectomy and D2 lymphadenectomy should be the standard therapy with curative intent.

Key Words: Adenocarcinoma; Cardia; Gastroesophageal junction; Neoplasia.

REFERÊNCIAS

1. Jakl RJ, Ifiholic J, Koller R, et al – Prognostic factors in adenocarcinoma of the cardia. *Am J Surg* 1995;169:3 -19.
2. Seitz JF – Alternatives au traitement chirurgical des adenocarcinomes de l'oesophage et du cardia. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:D 67-D 70.
3. Johnson P, Belluco C, Masood S, et al – Preoperative factors of prognostic significance in gastric cancer. *J Nat Med Assoc* 1991; 87(6): 423-426.
4. Nanus DM, Kelsen DP, Niedzwiecki D, et al – Flow cytometry as a predictive indicator in patients with erable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989;7(8):1.105-1.112.
5. Paraf F – Le cancer du cardia est-il un cancer de l'oesophage ou un cancer de l'estomac? *Ann Pathol* 1994;14(5):303 -306.
6. UICC- União Internacional Contra o Câncer – *TNM Classificação dos Tumores Malignos*. Ministério da Saúde - Brasília - 4a ed. 1989.
7. Smith JW, Brennan NW. – Surgical treatment of gastric cancer. Proximal, mid and distal stomach. *Surg Clin North Am* 1992; 72 (2): 381-399.
8. Longmire WP – A current view of gastric cancer in the US. Editorial. *Ann Surg* 1993;218(5) :579-582.
9. Shiu ME, Moore E, Sanders M, et al – Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of gastric carcinoma. A retrospective Multivariate Analysis. *Arch Surg* 1987; 122:1.347-1.351.

10. Staley CA – “Gastric Carcinoma”. In *The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook* ed by Berger DH, Feig BW and Fuhrman GM. Little Brown and Co, Boston - 1st ed 1995, pp120-141.
11. Inoue M, Tajima K, Hirose K, et al – Life-style and subsite of gastric cancer- Joint effect of smoking and drinking habits. *Int J Cancer* 1994;56:494-499.
12. Fein R, Kelsen DP, Geller N, et al – Adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction- Prognostic factors and results of therapy. *Cancer* 1985;56:2.512-2.518.
13. Chow W, Finkle F, McLaughlin JK, et al – The relation of gastro-esophageal reflux disease and Its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1995;274(6):474-477.
14. Wang LD, Shi ST, Zhou Q, et al – Changes in p 53 and cyclin D1 protein levels and cell proliferation in different stages of human esophageal and gastric-cardia carcinogenesis. *Int J Cancer* 1994; 59:514-519.
15. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A – Radical surgery for gastric cancer. A review fo the japanese experience. *Cancer* 1989;64: 2.053-2.062.
16. Yonemura Y, Tsugawa K, Fonseca L, et al – Lymph node metastasis and surgical management of gastric cancer invading the esophagus. *Hepatogastroenteroly* 1995;42:37-42.
17. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG,et al – Preoperative staging of esophageal cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991;181(2):419-25.
18. Molloy RG, McCourtney JS, Anderson JR – Laparoscopy in the management of patients with cancer of the gastric cardia and oesophagus. *Br J Surg* 1995;82:353- 354.
19. Sauvagnet A, Berthoux L, Gayet B, et al – Adenocarcinome du cardia: l’etendue de l’exerese gastrique et du curage ganglionnaire Influence-t-elle la survie? *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19: 244-251.
20. Cherveniakov A, Cherveniakov P – Colon substitution for radical treatment of cardia and lower third esophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:601605.
21. Jougon J, Velly JF, Clerc F, et al – La thoracophrenotomie gauche dans l’exerese des cancers du cardia et du tiers inferieur de l’oesophage. A propos d’une serie de 210 cas. *Chirurgie* 1994-1995;120 (4): 211-215.
22. Sadanaga N, Kuwano H, Watanabe M, et al – Laparoscopy- assisted surgery: a new technique for transhiatal esophageal dissection. *Am J Surg* 1994;168(4):355-7.
23. Papachristou DN, Shiu Nffi – Management by en bloc multiple organ resection of carcinoma of the stomach invading adjacent organs and gastric carcinomas. *Pathol Res Pract* 1994;190:1.141-1.148.
24. Gonzalez EM –” Cancer of the cardia: the value of total extended esophago-gastrectomy ”. In: P. Sugarbaker (ed): *Management of Gastric Cancer*. Kluwer-Academic Publishers. Boston 1991, pp 205-246.
25. Tanigawa N, Shimomtsuya T, Horiuchi T, et al – En bloc resection for cancer of the gastric cardia without thoracotomy. *J Surg Oncol* 1993;54:23-28.
26. Collard JM, Tinton N, Malaise J, et al – Esophageal replacement: gastric tube of whole stomach? *Ann Thor Surg* 1995;60(2): 261-7.
27. Rahamim J, Chaw CW – Oesophagogastrectomy for carcinoma of the oesophagus and cardia. *Br J Surg* 1993;80(10):1.305-9.
28. Liedman BL, Bennegard K, Olbe LC, et al – Predictors of postoperative morbidity and mortality after surgery for gastro-oesophageal carcinomas. *Eur J Surg* 1995;161(3):173-80.
29. Matory YL, Burt M – Esophagogastrectomy: reoperation for complications. *J Surg Oncol* 1993;54:29-33.
30. Bardini R, Bonavina L, Asolati M, et al – E. single-layered cervical esophageal anastomoses: a prospective study of two suturing techniques. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1.087-90.
31. Posner MC, Pappo I – Neoadjuvant therapy for upper GI tumors. *Contemp Oncol* 1993;October:16-24 and 30.
32. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al – Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11,(8): 1.441-1.447.
33. Estape J, Grau JJ, Alcobendas F, et al– Mitomycin C as adjuvant treatment to resected gastric cancer. A 10 year follow-up. *Ann Surg* 1991;3:219-221.
34. Brennan M – Benefit of aggressive multimodality treatment for gastric cancer. Editorial. *Ann Surg Oncol* 1995;2(4):286-87.
35. Fugimoto S, Kasanuki J, Yoshida S et al – ” New trends in therapy for gastric malignancy”. In P. Sugarbaker (ed): *Management of gastric Cancer*. Kluwer- Academic Publishers. Boston 1991, pp 307-324.
36. Atiq OT, Kelsen DP, Shiu MIH, et al – Phase II trial of postoperative adjuvant intraperitoneal cisplatin and fluorouracil and systemic fluorouracil chemotherapy in patients with resected gastric cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(3):425-433.
37. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, et al – Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991;181(2):426-32.
38. Peracchia A, Segalin A, Bonavina L – Indicazioni e risultati del trattamento palliativo nei pazienti con carcinoma dell’esofago e del cardias. *Ann Ital Chir* 1993;LXIV, 6:651-656.
39. Hoffmann W – Lasertherapie und tubusimplantation zur paliativen behandlung des inoperablen osophagus und kardiakarzinoms. *Bildgebung* 1993;60:157-160.
40. Moreira LS, Coelho RCL, Sadala RU, et al – The use of ethanol infection under endoscopic control to palliate dysphagia caused by esophago-gastric cancer. *Endoscopy* 1994;26:311-314.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Dr. Mauro Monteiro Correia
 Instituto Nacional de Câncer
 Praça Cruz Vermelha, 23
 Seção de Abdome – 5º andar
 20230-130 – Rio de Janeiro – RJ