

TRATAMENTO DO CÂNCER DE ESÔFAGO: ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO

TREATMENT OF CANCER OF THE ESOPHAGUS: CLINICAL TRIAL

Antonio Pedro Mirra, TCBC-SP¹
Fernando Antonio Justo²
Carlos Alberto Rodrigues Schneider²
Nivaldo Trippe³

RESUMO: Realização de ensaio clínico controlado em câncer de esôfago, com uma casuística de 65 casos, no Hospital A.C. Camargo, no período de 1986 a 1990. O ensaio clínico controlado estudou três grupos terapêuticos: grupo 1 – cirurgia exclusiva (20 casos); grupo 2 – cirurgia + radioterapia pós-operatória (27 casos); grupo 3 – quimioterapia pré-operatória + cirurgia + radioterapia e quimioterapia pós-operatória (18 casos). O tempo cirúrgico foi único, com ressecção ampla do esôfago, utilizando-se como vias de acesso, preferentemente, a transpleural para os tumores localizados no terço médio do esôfago e a transmediastinal para o terço inferior e segmento abdominal. A retirada dos gânglios linfáticos regionais fez parte deste tempo cirúrgico, bem como a técnica de plastia padronizada com o estômago, com anastomose extratorácica cervical e posição do estômago no mediastino posterior. A radioterapia foi aplicada no leito esofágico, com dose total de 4.500 a 5.000 cGY em cinco sessões semanais. Foram utilizadas as drogas cisplatina (80 mg/m²), vincristina (1,5 mg/m²) e bleomicina (10mg/m²) na quimioterapia pré e pós-operatórias. A sobrevida de cinco anos, segundo os grupos terapêuticos, foi de: grupo 1 – 61,9%, grupo 2 – 52,6% e grupo 3 – 68,7%. Esta sobrevida, segundo o estadiamento clínico, foi de: EC I + II A – 52,0% e EC II B + III – 45,5%. Esses resultados estatisticamente não foram significativos. Os índices de sobrevida de cinco anos para os grupos terapêuticos 1 e 2 variaram de 40,4 a 60,6% quando os EC foram I + II A; para os demais EC não houve sobrevida de cinco anos. Para uma melhor avaliação, a inclusão de maior número de casos em pesquisas desse tipo poderia ser obtida pela participação de vários centros de tratamento do câncer de esôfago.

Unitermos: Câncer de esôfago; Tratamento; Ensaio clínico controlado.

INTRODUÇÃO

No tratamento do câncer de esôfago, cada vez mais se aplica a adoção de uma terapêutica multidisciplinar – cirurgia, quimioterapia e radioterapia, objetivando conseguir sobrevidas maiores.¹ Nos planejamentos terapêuticos, a cirurgia ainda é o tratamento de escolha, com radioterapia e quimioterapia adjuvantes.² Essas pesquisas devem ser orientadas, sempre que possível, sob forma de ensaios clínicos controlados.

O objetivo deste trabalho é apresentar os resultados obtidos no ensaio clínico controlado, realizado no Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente, no período de 01/03/1986 a 30/09/1990.

MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo foram incluídos 65 pacientes com câncer de esôfago, sendo 53 (81,5%) do sexo masculino e 12 (18,5%) do feminino; a média de idade entre os homens foi de 55,4 anos, sendo a mínima de 37 e a máxima de 70 anos; entre as mulheres, a média de idade foi de 56 anos, com a mínima de 44 e a máxima de 72 anos. Todos os casos tiveram confirmação histopatológica de carcinoma epidermóide e correspondiam aos estádios clínicos I (T1N0M0) = dois casos (3,1%), IIA (T2N0M0, T3N0M0) = 27 casos (41,5%), II B (T1N1M0, T2N1M0) = 15 casos (23,1%) e III (T3N1M0) = 21 casos (32,3%) do sistema TNM (Classificação dos Tumores Malignos), adotado pela União Internacional Contra o Câncer.³

1. Ex-Diretor do Departamento de Cirurgia Torácica. Chefe do Serviço de Oncologia do Hospital do SESI.
2. Titular de Cirurgia. Ex-Titular de Cirurgia.
3. Médico do Departamento de Radioterapia.

Recebido em 12/6/97

Aceito para publicação em 1/12/97

Trabalho realizado no Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente.

A localização tumoral no órgão se apresentou: terço médio = 44 casos (67,7%), terço inferior = 17 casos (26,2%) e abdominal = quatro casos (6,1%).

Os grupos terapêuticos utilizados foram: grupo 1 = cirurgia exclusiva, grupo 2 = cirurgia + radioterapia pós-operatória e grupo 3 = quimioterapia pré-operatória + cirurgia + radioterapia e quimioterapia pós-operatória.

O tempo cirúrgico foi único, com ressecção ampla do esôfago, utilizando-se como vias de acesso, preferentemente, a transpleural (toracotomia póstero-lateral direita) realizada em 38 casos (58,5%) e transmediastinal sem toracotomia em 27 casos (41,5%).

Para os tumores localizados no terço médio do órgão utilizou-se a via transpleural, e a via transmediastinal foi para o terço inferior e segmento abdominal;⁴ em apenas seis pacientes esta última via de acesso foi realizada para os tumores do terço médio do esôfago. A retirada dos gânglios linfáticos regionais fez parte deste tempo operatório, bem como a técnica de plastia padronizada com o estômago,⁵ com anastomose extratorácica cervical e posição do estômago no mediastino posterior. Em apenas um caso foi posicionado retroesternalmente. A cirurgia foi complementada com piloromiotomia e duas jejunostomias: proximal, para aspiração, e distal, para alimentação.

A radioterapia foi aplicada na fase pós-operatória, no leito esofágico, na dose total de 4.500 a 5.000 cGY, em cinco sessões semanais, sendo iniciada seis semanas após o ato cirúrgico; quando em presença de complicações pós-operatórias, seu início foi retardado para oito semanas.

A quimioterapia foi utilizada nas fases pré e/ou pós-operatória, com as drogas cisplatina (80 mg/m²), vincristina (1,5 mg/m²) e bleomicina (10 mg/m²). Na fase pré-operatória foram realizados dois ciclos, com duração de 42 dias, e, na pós-operatória, de um a dois ciclos.

O modelo utilizado nesta pesquisa foi baseado no protocolo de ensaio terapêutico controlado internacional da International Organization for Statistical Studies of Diseases of the Esophagus (OESO), porém com adaptações, principalmente com referência à quimioterapia pré e pós-operatória.^{6,7}

Os pacientes foram escolhidos ao acaso, e sua distribuição, segundo os grupos terapêuticos, é dada na tabela 1.

A média de idade dos pacientes do grupo terapêutico 1 foi de 55,8 anos, sendo a mínima de 37 e a máxima de 68 anos; do grupo 2, foi de 54,6 anos, sendo a mínima de 42 e a máxima de 72 anos; do grupo 3, foi de 56,2 anos, sendo a mínima de 39 anos e a máxima de 64 anos.

O estadiamento clínico em cada grupo terapêutico é dado na tabela 2. O limite de seguimento dos pacientes ocorreu em 30 de junho de 1996. O protocolo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética Médica.

Para a análise estatística foram considerados 59 casos, pois foram excluídos seis casos de óbito pós-operatório imediato; utilizaram-se a técnica de Kaplan & Meier e o teste de Cox-Mantel.

Tabela 1
Distribuição dos grupos terapêuticos

Grupo terapêutico	Número de casos	%
1	20	30,8
2	27	41,5
3	18	27,7
Total	65	100

Tabela 2
Distribuição do estadiamento clínico segundo os grupos terapêuticos

Grupo terapêutico Estadiamento clínico	1	2	3	Total
I	1	1	0	2
II A	13	11	3	27
II B	4	6	5	15
III	2	9	10	21
Total	20	27	18	65

RESULTADOS

A taxa de mortalidade pós-operatória imediata (óbito ocorrido em até trinta dias após o ato cirúrgico) foi de 9,2% (seis casos). As complicações mais frequentes foram as fístulas na anastomose cervical – 15 casos (23,1%), estenose – 11 casos (16,9%) e pleuropulmonar – dois casos (3,1%). Não houve recorrência na anastomose esofagogástrica e no leito esofágico, indicando eficácia da ressecção ampla e da radioterapia respectivamente. Ocorreram metástases em nove casos (13,8%).

A quimioterapia pré-operatória foi responsável pela melhora da disfagia clínica e/ou aos exames radiológico e endoscópico. A nutrição parenteral (NP) foi utilizada em poucos casos. A sobrevida de cinco anos, segundo os grupos terapêuticos e estadiamento clínico é dada nas tabelas 3 e 4 e gráficos 1 e 2.

Tabela 3
Sobrevida de 5 anos segundo o grupo terapêutico

Grupos terapêuticos	Sobrevida de 5 anos (%)
1	61,9
2	52,6
3	68,7

$$X^2 = 0,20; p = 0,9$$

Tabela 4
Sobrevida de 5 anos segundo o estadiamento clínico

Estadiamento clínico	Sobrevida de 5 anos (%)
I + II A	52,0
II B + III	45,5

$$X^2 = 0,66; p = 0,42$$

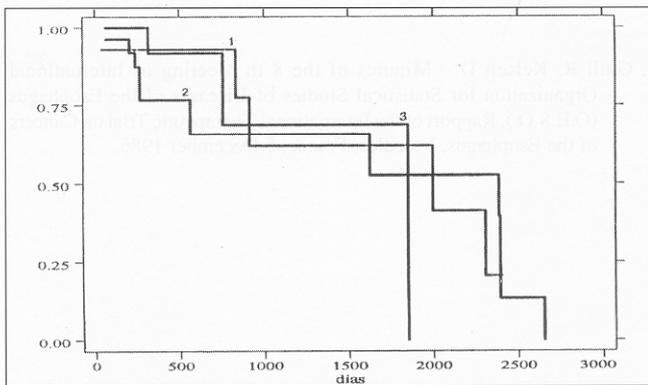


Gráfico 1 - Sobrevida, segundo grupo terapêutico

Considerando-se o estadiamento clínico e o grupo terapêutico, verificou-se que a cirurgia (grupo terapêutico 1) ou cirurgia + radioterapia (grupo terapêutico 2) tiveram índices de sobrevivência de cinco anos, que variaram entre 40,4% a 60,6%, quando os estadiamentos clínicos foram I e IIA, sendo que seis desses pacientes estão vivos e livres da doença. Nos demais estádios clínicos (IIB e III) houve sobrevivência < 5 anos quando esses procedimentos terapêuticos foram realizados.

DISCUSSÃO

Os resultados de sobrevivência de cinco anos, segundo os grupos terapêuticos e estadiamento clínico, embora tenham mostrado diferenças, não teve significância estatística. Entretanto, os índices de sobrevivência de cinco anos, que variaram

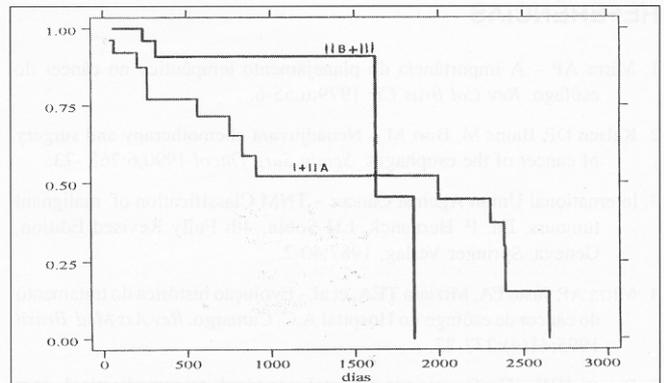


Gráfico 2 - Sobrevida, segundo estadiamento clínico

entre 40,4% a 60,6%, obtidos para os estádios clínicos I e IIA, quando os pacientes foram submetidos à cirurgia exclusiva ou à cirurgia+radioterapia, nos permite recomendar esses procedimentos, pois demonstraram eficácia.

Esses procedimentos terapêuticos, porém, não se mostraram efetivos para os estádios clínicos IIB e III, porquanto não se obteve sobrevivência de cinco anos, em nenhum dos casos.

A associação de rádio e quimioterapia à cirurgia, para esses casos, poderá ser benéfica para os pacientes, com possibilidade de evitar recidivas e metástases, permitindo remissões mais longas e sobrevivência maior.

Acreditamos que a observação e a inclusão de um maior número de casos se impõem em pesquisas desse tipo, podendo ser através da participação de vários centros de tratamento do câncer de esôfago.

ABSTRACT

A 65-case-clinical trial on esophagus cancer was conducted at the Hospital A.C. Camargo between 1986 and 1990. A controlled clinical trial studied three therapeutic groups, as follows: group 1 - surgery alone (20 cases); group 2 - surgery plus postoperative radiotherapy (27 cases); and group 3 - preoperative chemotherapy plus surgery followed by postoperative radiotherapy and chemotherapy (18 cases). Surgery occurred in a one-step procedure with large resection of the esophagus, mainly by transpleural access to tumors in the middle third and transmediastinal to the lower third and abdominal segment of the esophagus. Included in the same surgical procedure was the removal of regional lymph nodes as well as the reconstruction using the stomach, with extrathoracic cervical anastomosis and stomach placement into the posterior mediastinum. Radiotherapy was employed at the posterior mediastinum in a total dose of 4.500-5.000 cGY, applied in five sessions. Cisplatin (800 mg/m²), vincristine (1.5 mg/m²) and bleomycin (10 mg/m²) were administered through pre and postoperative chemotherapy regimen. A 5-year survival was observed in 61.9% of the group 1 cases; 52.6% of the group 2 cases and 68.7% of the group 3 cases. Relative to clinical staging, this survival was of 52.0% for clinical stage I + II A and 45.5% for clinical stage II B + III. These results were not statistically significant. Five-year survival rates for groups 1 and 2 ranged from 40.4% to 60.6% when clinical stages were I + II A; the other stages did not present a 5-year survival. For better assessment, a greater number of cases is necessary. This would be achieved if more esophageal cancer services entered in similar clinical trials.

Key Words: Esophageal cancer; Esophagectomy.

REFERÊNCIAS

1. Mirra AP – A importância do planejamento terapêutico no câncer do esôfago. *Rev Col Bras Cir* 1979;6:55-6.
2. Kelsen DP, Bains M, Burt M – Neoadjuvant chemotherapy and surgery of cancer of the esophagus. *Semin Surg Oncol* 1990;6:268 -73.
3. International Union Against Cancer – TNM Classification of malignant tumours. Ed. P. Hermanck, LH Sobin, 4th Fully Revised Edition, Geneva, Springer Verlag, 1987;40-2.
4. Mirra AP, Justo FA, Miziara TEA, et al – Evolução histórica do tratamento do câncer de esôfago no Hospital A.C. Camargo. *Rev Ass Med Brasil* 1995;41(4):277-83.
5. Pinotti HW - Esofagectomia subtotal por túnel, transmediastinal, sem toracotomia. *Rev Ass Med Brasil* 1964;48:421-55.
6. Giuli R, Kelsen D – Randomized Controlled Therapeutic Trial in Cancer of the Esophagus. Protocolo da Organization International d' Etudes Statistiques sur les Maladies de l'Oesophage (O.E.S.O.), Paris, 1979.
7. Giuli R, Kelsen D – Minutes of the 8 th Meeting of International Organization for Statistical Studies of Diseases of the Esophagus (O.E.S.O.). Rapport of the International Therapeutic Trial on Cancers of the Esophagus, Forcilles, France, 6 December 1986.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Dr. Antonio Pedro Mirra
Rua Itapeva, 490 / 115
01332-902 – São Paulo – SP

XXIII CONGRESSO BRASILEIRO DE CIRURGIA

4 A 8 DE JULHO DE 1999

RIOCENTRO
RIO DE JANEIRO