

Eficácia local e complicações da terapêutica neoadjuvante no carcinoma epidermóide do esôfago: radioterapia versus radioterapia associada à quimioterapia

Local effectiveness and complications of neoadjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma: radiotherapy versus chemoradiotherapy

VALDIR TERCIOTI JUNIOR, TCBC-SP¹; LUIZ ROBERTO LOPES, TCBC-SP²; JOÃO DE SOUZA COELHO NETO³; JOSÉ BARRETTO CAMPELO CARVALHEIRA⁴; NELSON ADAMI ANDREOLLO, TCBC-SP⁵

R E S U M O

Objetivo: avaliar por meio de um estudo retrospectivo não randomizado as respostas tumorais à terapêutica neoadjuvante, conforme os achados histopatológicos das peças cirúrgicas dos pacientes operados e tratados por carcinoma espinocelular do terço médio e distal do esôfago. **Métodos:** Foram incluídos no estudo 97 pacientes assim distribuídos: grupo I – 81 (83,5%) submetidos à radioterapia neoadjuvante; e grupo II – 16 (16,5%) submetidos à radioterapia e quimioterapia neoadjuvantes. Um terceiro grupo de 26 pacientes submetidos à esofagectomia exclusiva foi utilizado na comparação das complicações pós-operatórias. As características de cada paciente (idade, sexo e raça), o local do tumor, o estadiamento, e a avaliação histológica das modalidades de tratamento foram revisadas e analisadas. A resposta tumoral à terapêutica neoadjuvante foi avaliada com estudos histopatológicos da peça cirúrgica. **Resultados:** Não houve diferenças estatísticas significativas quanto à cor, sexo, idade, estadiamento e complicações pós-operatórias nos pacientes dos três grupos analisados. Os pacientes submetidos à radioterapia e quimioterapia neoadjuvante apresentaram redução tumoral mais satisfatória, com melhor eficácia local, quando comparado ao grupo submetido apenas a radioterapia neoadjuvante. **Conclusão:** o estudo sugere que a radioterapia associada à quimioterapia apresentou maior eficácia local na redução tumoral em comparação com o grupo tratado com radioterapia; além disso, a terapêutica neoadjuvante não elevou as complicações pós-operatórias em comparação aos pacientes submetidos à cirurgia exclusiva.

Descritores: Neoplasias esofágicas. Carcinoma de células escamosas. Terapêutica. Quimioterapia adjuvante. Radioterapia adjuvante.

INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago é o oitavo tipo de câncer mais incidente na população no mundo, sendo estimados no Brasil 10.550 novos casos para o ano de 2008¹. Apesar do progresso nos últimos anos no tratamento cirúrgico do carcinoma do esôfago, a sobrevivência em longo prazo destes pacientes, mesmo após ressecção completa, continua desapontadora. Apenas uma minoria dos pacientes obtém uma ressecção macro e microscópica completa do tumor primário, incluindo seus sítios de drenagem linfática (ressecção R0, como definido pela *Union for International Cancer Control* (UICC)). No momento do diagnóstico, cerca de dois terços dos pacientes já apresentam tumores localmente avançados

que cresceram além da parede esofágica, ou seja, tumores invadindo a adventícia (T3) e estruturas adjacentes (T4)².

A radioterapia no câncer de esôfago é utilizada há muitos anos, com bons resultados, objetivando o tratamento definitivo (radioterapia exclusiva) como também o tratamento neoadjuvante a fim de melhorar o controle locorregional da doença, como tentativa de preservar os órgãos de ressecção: a laringe no câncer do esôfago cervical ou o estômago no câncer do esôfago distal³. Consequentemente, estratégias terapêuticas multidisciplinares empregando princípios adjuvantes (tratamento pós-operatório após ressecção completa) e/ou neoadjuvantes (pré-operatório) têm recebido atenção crescente pela comunidade científica.

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-BR.

¹. Cirurgião do Aparelho Digestivo e Pós-Graduando do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP-SP-BR; ². Professor Livre-Docente da Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo e Gastrocentro do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP- SP-BR; ³. Médico Assistente da Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo e Gastrocentro do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP- SP-BR; ⁴. Professor Doutor da Disciplina de Oncologia Clínica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP- SP-BR; ⁵. Professor Titular da Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo e Gastrocentro do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP- SP-BR.

A terapia neoadjuvante deve ser finalizada três a quatro semanas antes da cirurgia e apresenta como vantagens a melhor facilidade na ressecção completa do tumor após a redução tumoral ("down-size") e, eventualmente, regressão do estadiamento final ("down-stage").

Embora nenhuma estratégia terapêutica tenha sido considerada definitivamente superior, um benefício na sobrevida foi sugerida no subgrupo de pacientes nos quais apresentaram ausência de células tumorais viáveis no exame anátomo-patológico dos esôfagos cirurgicamente ressecados após uma terapêutica neoadjuvante⁴⁻⁷.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar, por meio de um estudo retrospectivo, não randomizado, as respostas tumorais à terapêutica neoadjuvante, conforme os achados histopatológicos das peças cirúrgicas dos pacientes operados e tratados por carcinoma espinocelular do esôfago.

MÉTODOS

Uma revisão no banco de dados foi realizada a fim de se identificar todos os pacientes com o diagnóstico de carcinoma epidermóide do esôfago e submetidos à esofagectomia, no período de 1979 a 2006. Esta pesquisa recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP (nº 677/2006)

As características de cada paciente (idade, sexo e raça), o local do tumor, o estadiamento, a avaliação histológica as modalidades de tratamento e o seguimento foram revisadas e analisadas.

Os critérios de inclusão foram: I) pacientes com neoplasia de esôfago submetidos à esofagectomia; II) exame histopatológico mostrando carcinoma epidermóide; III) localização tumoral nos terços médio e inferior do esôfago. Os doentes com prontuários não localizados ou com dados incompletos foram excluídos.

Foi utilizado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para se comparar as variáveis contínuas dos dois grupos. Na comparação de três ou mais grupos foi utilizado a análise de variância (ANOVA) com transformação *rank*, devido a não existência de normalidade dos dados, para diminuir a assimetria e variabilidade. E quando a diferença foi significativa, foi realizado teste de comparação múltipla (teste de Tukey) para identificar as diferenças. E para verificar se existe associação entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado (X^2). Quando os valores esperados são menores que 5, utiliza-se o teste exato de Fisher. O nível de significância adotado foi 5%, ou seja, $p < 0,05$. Os programas utilizados foram: *The Statistical Analysis System (SAS)* (SAS Institute Inc, 1999-2000, Cary, NC, USA) e *SPSS* (SPSS Inc, 1989-1999, Chicago, IL, USA).

O estadiamento histopatológico foi realizado segundo os critérios da classificação TNM, recomendados pela UICC⁸. A idade dos pacientes calculada correspondeu à idade na data da cirurgia.

Os doentes incluídos no estudo totalizaram 97 casos assim distribuídos: grupo I – 81 (83,5%) submetidos à radioterapia neoadjuvante; e grupo II – 16 (16,5%) submetidos à radioterapia e quimioterapia neoadjuvantes. Um terceiro grupo de 26 pacientes submetidos à esofagectomia exclusiva foi utilizado na comparação das complicações pós-operatórias.

O tipo de ressecção cirúrgica mais realizada foi a esofagectomia subtotal transmediastinal (80% dos casos) conforme a técnica descrita por Pinotti⁹. Os demais casos foram submetidos à esofagectomia com toracotomia conforme a técnica de McKeown¹⁰. A esofagogastroplastia com tubo gástrico e anastomose esofagogástrica cervical foi preferencialmente utilizada para a reconstrução do trânsito digestivo (95% dos casos).

A radioterapia (Rtx) consistiu na aplicação de teleterapia com uma dose média de 3762,71cGy (desvio padrão 792,62cGy) no grupo I (radioterapia) e uma dose média de 4212,5cGy (desvio padrão 602,07cGy) no grupo II (radioterapia e quimioterapia), não havendo diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) para a dose total e o intervalo entre a radioterapia e a cirurgia entre os dois grupos.

A quimioterapia (Qtx) neoadjuvante utilizada consistiu em cisplatina (um a dois ciclos de 75mg/m² entre D1 a D4) associada ou não a 5-fluorouracil (1000mg/m² em infusão contínua em D1).

A resposta tumoral à terapêutica neoadjuvante foi avaliada com estudos histopatológicos da peça cirúrgica^{11,12}, definindo-se três possíveis achados de eficácia local à neoadjuvância: I) ausência de resposta tumoral, ou seja, não houve evidência de diminuição tumoral ao exame histopatológico da peça cirúrgica; II) resposta parcial à neoadjuvância, quando foram achados células tumorais residuais microscópicas na peça cirúrgica; III) resposta completa à neoadjuvância, quando foi observado ausência de células tumorais na peça cirúrgica e linfonodos, ao microscópio óptico, mas sem a utilização de estudos imunohistoquímicos.

RESULTADOS

Não houve diferenças estatisticamente significativas quanto à cor, sexo e idade dos pacientes nos três grupos analisados ($p > 0,05$) (Tabela 1).

Não houve diferença estatisticamente significativa no estadiamento dos dois grupos (teste de Fisher, $p = 0,2013$ – $p > 0,05$) (Tabela 2).

A localização dos tumores no esôfago foi: I) nos grupos com tratamento cirúrgico exclusivo e Rtx + Qtx neoadjuvante houve 50% dos casos do tumor no terço médio do esôfago e 50% dos casos no terço distal; II) no grupo Rtx neoadjuvante houve 79% dos casos com tumor no terço médio e 21 % dos casos com tumor no terço distal. A análise estatística (X^2) mostrou $p = 0,0043$ ($p < 0,05$), portanto, uma diferença estatisticamente significativa na localização no terço médio no grupo submetido à Rtx neoadjuvante.

A resposta tumoral observada nos diferentes grupos está citada na tabela 3.

A análise estatística da resposta tumoral (teste de Fisher) mostra $p=0,0011$, ou seja, diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ($p<0,05$), com melhor eficácia local no grupo Rtx + Qtx neoadjuvante.

As complicações pós-operatórias e os óbitos estão citados na tabela 4. A análise estatística das complicações demonstrou que: a) complicação hemorragia intraoperatória (teste de Fisher): $p=0,5072$ ($p>0,05$); b) complicação fístula/estenose (X^2): $p=0,0978$ ($p>0,05$); c) complicação drenagem de tórax (X^2): $p=0,0411$ ($p<0,05$); d) complicação broncopneumonia (teste de Fisher): $p=0,4414$ ($p>0,05$); e) óbito pós-operatório (teste de Fisher): $p=1,000$ ($p>0,05$). Portanto, não houve diferenças significativas nas complicações pós-operatórias entre os grupos, exceto em relação à drenagem de tórax em que houve menor ocorrência no grupo de esofagectomia exclusiva.

DISCUSSÃO

O tratamento cirúrgico de câncer de esôfago ressecável resulta em taxas de sobrevida em cinco anos de 5 a 30%, com maiores sobrevidas em indivíduos com

doença mais precoce. Esta modalidade terapêutica está associada com uma taxa de mortalidade operatória de menos de 10%^{13,14}. Com o intuito de aumentar a sobrevida e aliviar a disfagia, estratégias utilizando a radioterapia e a combinação de radioterapia à quimioterapia, têm despertado o interesse da comunidade científica. Estudos de fase III compararam o tratamento neoadjuvante com quimioterapia associada à radioterapia com cirurgia isolada em pacientes com câncer de esôfago¹³⁻¹⁷.

Estudo multicêntrico prospectivo randomizado no qual a cisplatina foi associada à radioterapia (37Gy em frações de 3,7Gy) seguida de cirurgia, quando comparado com cirurgia isoladamente em pacientes com carcinoma epidermoide de esôfago, não mostrou melhora da sobrevida global e apresentou mortalidade pós-operatória mais elevada (12% vs 4%) no grupo com terapia combinada¹⁴. Em estudo subsequente realizado em única instituição, os pacientes foram randomizados (75% com adenocarcinoma) para 5-FU, cisplatina, vinblastina e radioterapia (1,5Gy duas vezes ao dia para um total de 45Gy) associada à ressecção comparada com esofagectomia isolada¹⁶. Após seguimento de oito anos, não houve diferença significativa entre cirurgia e a combinação de tratamentos na sobrevida mediana (17,6 meses vs. 16,9 meses), taxas de sobrevida (16%

Tabela 1 - Mostra a cor, sexo e idade (anos) nos grupos analisados.

Prevalência: cor, sexo e idade		Rtx Neoadjuvante		Rtx+Qtx Neoadjuvante	
Cor	Branca	64	79,0 %	14	87,5 %
	Parda	10	12,3 %	1	6,25 %
	Preta	7	8,7 %	1	6,25 %
Sexo	Masculino	71	87,6 %	14	87,5 %
	Feminino	10	12,4 %	2	12,5 %
Idade(anos)	Média	53,7		57,4	
	Desvio Padrão	8,2		8,8	

Tabela 2 - Estadiamento dos grupos analisados.

Estadio	Rtx Neoadjuvante		Rtx+Qtx Neoadjuvante	
0	13	16,04 %	5	31,25 %
I	7	8,64 %	3	18,75 %
IIA	34	41,98 %	4	25 %
IIB	16	19,76 %	2	12,5 %
III	11	13,58 %	2	12,5 %

Tabela 3 - Resposta tumoral nos grupos tratados com terapêutica neoadjuvante.

Resposta Tumoral	Rtx Neoadjuvante (81)		Rtx+Qtx Neoadjuvante (16)	
Ausente	54	66,67 %	6	37,5 %
Parcial	15	18,52 %	4	25 %
Completa	12	14,81 %	6	37,5 %

Tabela 4 - Prevalência da morbidade e mortalidade cirúrgica entre os grupos estudados.

Complicações	Cirurgia Exclusiva (26)		Rtx Neoadjuvante (81)		Rtx+QtxNeoadjuvante (16)	
HemorragiaIntra-operatória	0	0 %	4	4,93 %	1	6,25 %
Drenagem tórax	14	53,84 %	64	79 %	12	75 %
Broncopneumonia	3	11,53 %	18	22,22 %	4	25 %
Fístula / estenoseAnastomose	12	46,15 %	32	39,5 %	11	6,25 %
ÓbitosPós-operatórios	3	11,54 %	10	12,35 %	1	6,25 %

vs. 30% após três anos), ou sobrevida livre de recorrência (16% vs. 28 % aos três anos).

O estudo do Intergroup (CALGB-9781)¹⁷ planeja- do para recrutar 475 pacientes com adenocarcinoma ou carcinoma de células escamosas para tratamento com quimiorradioterapia pré-operatória (5-FU, cisplatina e 50,4Gy) seguido por esofagectomia ou cirurgia isolada foi fechado devido a baixo recrutamento e os resultados dos 56 pacien- tes que foram incluídos, com uma mediana de seguimento de seis anos, foram publicados. A sobrevida mediana foi 4,48 anos para terapia trimodal *versus* 1,79 anos para cirur- gia isolada (p=0,002), com taxa de sobrevida aos cinco anos de 39% (95% IC, 21%-57%) *versus* 16% (95% IC, 5%- 33%) para a terapia trimodal *versus* cirurgia isolada. Deve ser considerado que no estudo CALGB-9781 apenas 23% dos pacientes apresentavam carcinoma epidermoide.

Nos últimos anos, vários autores mostraram as vantagens do tratamento neoadjuvante com quimioterapia e radioterapia seguidos de esofagectomia no tratamento do carcinoma epidermoide do esôfago. As vantagens refe- ridas são melhora da disfagia no pré-operatório, permitindo ao doente alimentar-se melhor e apresentar ganho de peso e melhor condição nutricional para a cirurgia, dimi- nução do tumor, maior facilidade de ressecção, tratamen- to concomitante dos linfonodos e melhor sobrevida global. Enfatizam que o tratamento quimioterápico deve ser reali- zado concomitante ao radioterápico, além da dosagem da radioterapia ser por volta de 30 a 40 Gy, ou seja, inferior à dosagem máxima permitida por doente¹⁸⁻²¹.

A análise dos resultados deste estudo sugere que o grupo submetido à associação radioterapia e quimioterapia neoadjuvante apresentou redução tumoral mais satisfatória, quando comparado ao grupo submetido apenas à radioterapia neoadjuvante^{22,23}. A radioterapia e/ ou quimioterapia neoadjuvante foi bem tolerada pelos pa- cientes, não ocasionando um aumento nas complicações pós-operatórias.

Os resultados aqui apresentados são seme- lhantes aos do estudo CALGB-9781¹⁷, demonstrando que pacientes portadores de carcinoma epidermoide de esôfago, quando submetidos ao tratamento trimodal, apresentam taxa de resposta completa ou quase com- pleta em 62,5% dos pacientes, enquanto os pacientes submetidos à cirurgia seguida de radioterapia apresen- tam 33,3%.

Embora o tratamento cirúrgico exclusivo conti- nue a ser a primeira opção de vários cirurgiões no trata- mento do carcinoma epidermoide do esôfago, os resulta- dos obtidos neste estudo com a terapêutica neoadjuvante sugerem vantagens significativas aos pacientes, dentro da filosofia do tratamento "multimodal", e semelhante aos resultados obtidos por outros grupos^{14,15,17,18-21,24}.

Concluindo, este estudo sugere que o uso da terapêutica neoadjuvante com quimioterapia e radioterapia para obter melhor eficácia local e objetivando taxas de ressecção completa e, eventualmente, redução no estadiamento clínico no período pré-operatório, trouxe be- nefícios aos doentes.

A B S T R A C T

Objective: To evaluate tumor responses to neoadjuvant therapy, according to the histopathological findings of surgical specimens of patients operated and treated for squamous cell carcinoma of the middle third and distal esophagus. **Methods:** We conducted a retrospective nonrandomized study including 97 patients distributed as follows: Group I - 81 (83.5%) underwent neoadjuvant radiation therapy, and group II - 16 (16.5%) underwent neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy. A third group of 26 patients undergoing esophagectomy alone was used for comparison of postoperative complications. The characteristics of each patient (age, gender and race), tumor site, staging, and histological evaluation of treatment modalities were reviewed and analyzed. Tumor response to neoadjuvant therapy was evaluated by histopathology of the specimen. **Results:** There was no statistically significant differences regarding race, gender, age, staging and postoperative complications in patients in the three groups. Patients undergoing radiotherapy and neoadjuvant chemotherapy showed more satisfactory tumor reduction, with improved local efficacy when compared to the group only submitted to neoadjuvant radiotherapy. **Conclusion:** The study suggests that radiotherapy combined with chemotherapy was more efficient in reducing tumor site when compared to the group treated with radiotherapy. In addition, neoadjuvant therapy did not increase the postoperative complications when compared to patients undergoing surgery alone.

Key words: Esophageal neoplasms. Carcinoma, squamous cell. Therapeutics. Chemotherapy, adjuvant. Radiotherapy, adjuvant.

REFERENCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2007. [acessado em 25-02-2008]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estimativa_incidencia_cancer_2008.pdf
2. Zacherl J, Sendler A, Stein HJ, Ott K, Feith M, Jakesz R, et al. Current status of neoadjuvant therapy for adenocarcinoma of the distal esophagus. *World J Surg* 2003; 27(9):1067-74.
3. Pearson JG. The present status and future potential of radiotherapy in the management of esophageal cancer. *Cancer* 1977; 39(2 Suppl):882-90.
4. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19(2):305-13.
5. Ancona E, Ruol A, Santi S, Merigliano S, Sileni VC, Koussis H, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with resectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized, controlled trial of preoperative chemotherapy versus surgery alone. *Cancer* 2001; 91(11):2165-74.
6. Kesler KA, Helft PR, Werner EA, Jain NP, Brooks JA, DeWitt JM, et al. A retrospective analysis of locally advanced esophageal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy followed by surgery or surgery alone. *Ann Thorac Surg* 2005; 79(4):1116-21.
7. Berger AC, Farma J, Scott WJ, Freedman G, Weiner L, Cheng JD, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol* 2005; 23(19):4330-7.
8. Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours. 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.
9. Pinotti HW. Subtotal esophagectomy by transmediastinal tunnel without thoracotomy. *AMB Rev Assoc Med Bras* 1977; 23(11):395-8.
10. McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for câncer of the esophagus. *Br J Surg* 1976; 63(4):259-62.
11. Donington JS, Miller DL, Allen MS, Deschamps C, Nichols FC 3rd, Pairolero PC. Tumor response to induction chemoradiation: influence on survival after esophagectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24(4):631-6; discussion 636-7.
12. Malaisrie SC, Untch B, Aranha GV, Mohideen N, Hantel A, Pickleman J. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced esophageal cancer. *Arch Surg* 2004; 139(5):532-8; discussion 538-9.
13. Danilo G, Corsi PR, Frimm CE, Fava J. Câncer do esôfago: complicações pós-operatórias imediatas e letalidade hospitalar. *Rev Col Bras Cir* 2004; 31(1):2-9.
14. 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.
15. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335(7):462-7.
16. Terciotti V Jr, Lopes LR, Coelho Neto JS, Andreollo NA. Aspectos atuais da terapêutica neoadjuvante no carcinoma epidermoide do esôfago. Revisão da literatura. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2009; 22(1):33-40.
17. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26(7):1086-92.
18. Jones DR, Detterbeck FC, Egan TM, Parker LA Jr, Bernard SA, Tepper JE. Induction chemoradiotherapy followed by esophagectomy in patients with carcinoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(1):185-91; discussion 191-2.
19. Hennequin C, Gayet B, Sauvanet A, Blazy A, Perniceni T, Panis Y, et al. Impact on survival of surgery after concomitant chemoradiotherapy for locally advanced cancers of the esophagus. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001; 49(3):657-64.
20. Makary MA, Kiernan PD, Sheridan MJ, Tonnesen G, Hetrick V, Vaughan B, et al. Multimodality treatment for esophageal cancer: the role of surgery and neoadjuvant therapy. *Am Surg* 2003; 69(8):693-700; discussion 700-2.
21. Reynolds JV, Muldoon C, Hollywood D, Ravi N, Rowley S, O'Byrne K, et al. Long-term outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2007; 245(5):707-16.
22. Yano M, Inoue M, Shiozaki H. Preoperative concurrent chemotherapy and radiation therapy followed by surgery for esophageal cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 8(3):123-30.
23. Kleinberg L, Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(26):4110-7.
24. Hyngstrom JR, Posner MC. Neoadjuvant strategies for the treatment of locally advanced esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2010; 101(4):299-304.

Recebido em 23/07/2010

Aceito para publicação em 28/09/2010

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Terciotti Júnior V, Lopes LR, Coelho Neto JS, Carvalheira JBC, Andreollo NA. Eficácia local e complicações da terapêutica neoadjuvante no carcinoma epidermoide do esôfago: radioterapia versus radioterapia associada à quimioterapia. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2011; 38(4). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Nelson Adami Andreollo

E-mail: nandreollo@hotmail.com