

FATORES PROGNÓSTICOS E ANÁLISE DE SOBREVIDA NO CARCINOMA ESOFÁGICO

Prognostic factors and survival analysis in esophageal carcinoma

Francisco TUSTUMI, Cintia Mayumi Sakurai KIMURA, Flavio Roberto TAKEDA, Rodrigo Hideki UEMA, Rubens Antônio Aissar SALUM, Ulysses RIBEIRO-JUNIOR, Ivan CECCONELLO

Trabalho realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, SP, Brasil.

DESCRIPTORIOS: Neoplasia de esôfago. Adenocarcinoma. Carcinoma espinocelular.

Correspondência:

Francisco Tustumi
E-mail: franciscotustumi@gmail.com

Fonte de financiamento: none
Conflito de interesses: none

Recebido para publicação: 15/02/2016
Aceito para publicação: 17/05/2016

HEADINGS - Esophageal neoplasm. Adenocarcinoma. Squamous cell carcinoma.

RESUMO - Racional: Apesar dos avanços recentes nos métodos diagnósticos e tratamento, o câncer de esôfago mantém alta mortalidade. Fatores prognósticos associados ao paciente e ao câncer propriamente dito são pouco conhecidos. **Objetivo:** Investigar variáveis prognósticas no câncer esofágico. **Métodos:** Pacientes diagnosticados entre 2009 e 2012 foram analisados e subdivididos de acordo com tipo histológico (444 carcinomas espinocelulares e 105 adenocarcinomas), e então características demográficas, anatomopatológicas e clínicas foram analisadas. **Resultados:** Não houve diferença entre os dois tipos histológicos na sobrevida global. Carcinoma espinocelular apresentou sobrevida de 22,8% em 5 anos, contra 20,2% de adenocarcinoma. Quando considerado somente os tratados com operação com intenção curativa, sobrevida em cinco anos foi de 56,6% para espinocelular e 58% para adenocarcinoma. Para o subtipo espinocelular, tumores pouco diferenciados e extensão tumoral mostraram associação com pior estadiamento oncológico, o que não foi verificado para adenocarcinoma. **Conclusão:** Perda de peso, variação de IMC e porcentagem de perda de peso foram fatores associados ao pior estadiamento oncológico para espinocelular, o que não se confirmou para adenocarcinoma.

ABSTRACT - Background: Despite recent advances in diagnosis and treatment, esophageal cancer still has high mortality. Prognostic factors associated with patient and with disease itself are multiple and poorly explored. **Aim:** Assess prognostic variables in esophageal cancer patients. **Methods:** Retrospective review of all patients with esophageal cancer in an oncology referral center. They were divided according to histological diagnosis (444 squamous cell carcinoma patients and 105 adenocarcinoma), and their demographic, pathological and clinical characteristics were analyzed and compared to clinical stage and overall survival. **Results:** No difference was noted between squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma overall survival curves. Squamous cell carcinoma presented 22.8% survival after five years against 20.2% for adenocarcinoma. When considering only patients treated with curative intent resection, after five years squamous cell carcinoma survival rate was 56.6 and adenocarcinoma, 58%. In patients with squamous cell carcinoma, poor differentiation histology and tumor size were associated with worse oncology stage, but this was not evidenced in adenocarcinoma. **Conclusion:** Weight loss (kg), BMI variation (kg/m²) and percentage of weight loss are factors that predict worse stage at diagnosis in the squamous cell carcinoma. In adenocarcinoma, these findings were not statistically significant.

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços recentes nos exames diagnósticos e nos métodos terapêuticos, câncer de esôfago permanece sendo doença de alta mortalidade. A sobrevida média para carcinoma espinocelular (CEC) é 13,95±11,2 meses e para adenocarcinoma (AE) de 13,22±10,23 meses^{4,11,13}.

Fatores prognósticos associados ao paciente e ao câncer esofágico propriamente dito são múltiplos e pouco estudados. O conhecimento de tais parâmetros pode auxiliar na estratificação e melhor condução terapêutica^{2,3}.

O objetivo deste estudo foi avaliar variáveis demográficas, clínicas e patológicas e suas implicações no prognóstico e sobrevida global.

MÉTODO

Este estudo retrospectivo revisou todos pacientes diagnosticados com câncer esofágico entre 2009 e 2012 em um centro oncológico especializado. A população estudada foi composta por 565 indivíduos, dos quais 444 CEC e 105 AE. O restante era composto por tipos histológicos pouco frequentes, como tumores neuroendócrinos.

As variáveis analisadas foram idade, gênero, performance status, antecedentes oncológicos pessoais e familiares, extensão tumoral, perda de peso, IMC, topografia do

tumor, grau de diferenciação celular, estadiamento oncológico, qualidade de linfadenectomia e realização ou não de operação com intenção curativa.

Características demográficas, patológicas e clínicas foram analisadas frente a estadiamento oncológico e sobrevida global em 60 meses. O seguimento médio dos pacientes foi de 19,8 meses.

Análise estatística

Para comparação de médias foi utilizado teste de ANOVA. Para análise de curva de Kaplan-Meier foi utilizado testes de Log-Rank e Wilcoxon. A influência de variáveis prognósticas foi analisada por regressão de Cox. Foi admitido nível de significância de 0,05.

RESULTADOS

Não houve diferença entre curvas de sobrevida entre CEC e AE. Sobrevida em cinco anos foi de 22,81% para CEC e de 20,19% para AE (Figura 1).

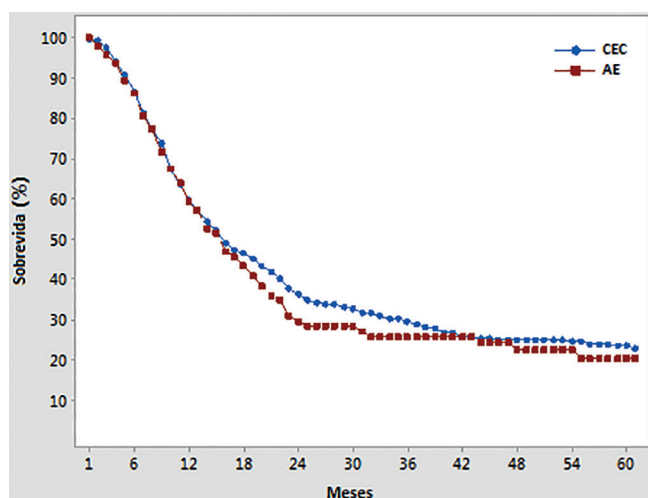


FIGURA 1 - Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida AE e CEC mostrando que não houve diferença estatisticamente significativa entre as curvas (p=0,473 para Log-Rank; p=0,098 para Wilcoxon)

Dos pacientes com AE, 30,4% foi submetido à operação com intenção curativa. Esta proporção foi de 20% nos pacientes com CEC (p=0,114 para Log-Rank e para Wilcoxon p=0,042). A sobrevida em cinco anos para AE foi de 58% e para CEC 56,6%. Por análise univariada, ressecção com intenção curativa foi claramente associada a melhor sobrevida (p<0,001). As Figuras 2 e 3 representam sobrevida global de acordo com estadiamento oncológico.

Extensão tumoral ao diagnóstico foi comparada ao estadiamento oncológico, também ao diagnóstico pelo teste Chi-quadrado, mostrando relação de extensão tumoral com pior prognóstico no CEC (p=0,00), mas não no AE (p=0,173). Por regressão de Cox, somente no CEC a extensão tumoral teve relação com sobrevida (p=0,001).

O grau de diferenciação tumoral demonstrou relação com pior estadiamento ao diagnóstico no CEC (p=0,00), mas não no AE (p=0,242).

Perda de peso (kg), variação de IMC (kg/m²) e porcentagem de perda de peso do início dos sintomas até diagnóstico são fatores que predisseram pior estadiamento oncológico ao diagnóstico no CEC. No AE, este achado não foi estatisticamente significativo. Por regressão logística, IMC menor que 20 kg/m² foi preditor de menor sobrevida (Tabelas 1 e 2).

Considerando somente pacientes submetidos à operação com intenção curativa, linfadenectomia de mais de 23 linfonodos

não demonstrou relação com maior sobrevida por análise univariada (p=0,678 no AE e p=0,493 no CEC).

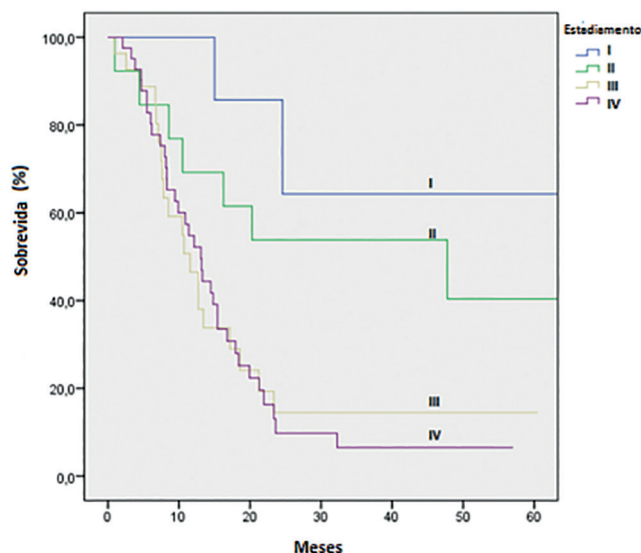


FIGURA 2 - Adenocarcinoma de esôfago: sobrevida global de acordo com estadiamento oncológico³

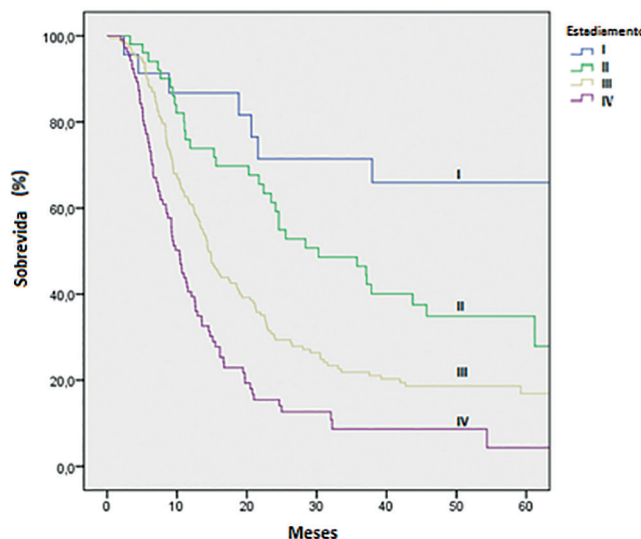


FIGURA 3 - Carcinoma espinocelular de esôfago: sobrevida global de acordo com estadiamento oncológico³

Por análise uni e multivariada (Tabela 1 e 2), variáveis associadas à pior sobrevida no AE foi perda de peso, baixo performance status e tumores de localização distal; e no CEC foi gênero masculino, perda de peso, performance status, antecedente pessoal de malignidade e demora ao se iniciar tratamento. Para ambos os tipos histológicos, operação com intenção curativa foi associada com maior sobrevida.

DISCUSSÃO

Vários fatores têm sido relacionados ao prognóstico no carcinoma de esôfago^{1,6,12}.

O presente trabalho analisou fatores prognósticos associados ao paciente (idade, gênero, performance status, antecedentes pessoais e familiares oncológicos, perda de peso e IMC); fatores associados à neoplasia em si (extensão tumoral, topografia do tumor, grau de diferenciação celular, estadiamento oncológico) e fatores associados ao tratamento (qualidade de linfadenectomia, operação com intenção curativa).

TABELA 1 – Fatores prognósticos no adenocarcinoma de esôfago: análise uni e multivariada

Variável	Adenocarcinoma de esôfago									
	Mortes	Total	%	Taxa de sobrevivência (%)		p	HR	IC (95%)		P
				1 ano	3 anos			Inferior	Superior	
Sexo						0,349				
Masc	55	78	70,5	54,4	23,4		1,00			
Fem	13	16	81,3	53,8	24,2		0,35	0,04	3,45	0,371
Idade‡						0,290				
< 50 anos	10	12	83,3	55,0	0,0		1,00			
≥ 50 anos	58	82	70,7	56,2	26,2		0,62	0,08	4,92	0,654
IMC‡						0,003				
≥ 20 kg/m ²	43	59	72,9	66,8	26,6		1,00			
< 20 kg/m ²	17	21	81,0	21,6	10,8		4,42	1,09	17,89	0,037
Perda de peso§						0,083				
< 5 kg	5	11	45,5	66,7	44,4		1,00			
≥ 5 kg	36	46	78,3	45,0	16,6		0,33	0,05	2,29	0,262
ECOG ‡						0,001				
< 2	37	52	71,2	66,2	29,3		1,00			
≥ 2	26	29	89,7	26,8	4,8		†			0,957
KPS ‡						<0,001				
> 70%	38	56	67,9	68,0	29,4		1,00			
≤70%	26	28	92,9	22,6	4,7		†			0,944
Antecedente oncológico pessoal						0,293				
Sim	56	78	71,8	54,5	20,4		1,00			
Não	10	14	71,4	71,4	40,0		6,67	0,64	69,38	0,112
Antecedente oncológico familiar						0,952				
Não	31	46	67,4	54,4	27,2		1,00			
Sim	28	37	75,7	60,5	17,2		0,45	0,15	1,36	0,157
Tempo de sintomas§						0,896				
< 4 Meses	29	38	76,3	54,8	19,2		1,00			
≥ 4Meses	24	34	70,6	69,3	25,7		0,98	0,21	4,63	0,979
Tempo para tratamento¶						0,757				
< 4 Meses	33	48	68,8	60,6	32,3		1,00			
≥ 4 Meses	22	31	71,0	62,8	21,3		1,98	0,59	6,63	0,265
Grau de diferenciação celular						0,591				
Pouco	23	32	71,9	36,0	20,0		1,00			
Moderado	28	38	73,7	61,5	26,6		0,65	0,13	3,20	0,592
Bem	8	13	61,5	83,1	24,6		2,19	0,43	11,01	0,343
Topografia do tumor						0,051				
Junção esofagogástrica							1,00			
Distal	18	26	69,2	63,2	24,1		3,63	1,01	12,98	0,048
Médio	7	7	100,0	28,6	0,0		8,60	0,51	144,97	0,135
Estadiamento‡						<0,001				
II	9	20	45,0	84,4	56,5		1,00			
III/IV	55	68	80,9	47	9,5		12,39	0,34	453,38	0,171

†=impossível estimar; ‡=no momento do diagnóstico; §=tempo entre início dos sintomas e diagnóstico; ¶=tempo entre diagnóstico e início dos sintomas; HR=hazard ratio; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; KPS=Karnofsky performance status

TABELA 2 – Fatores prognósticos no carcinoma espinocelular de esôfago: análise uni e multivariada

Variável	Carcinoma espinocelular de esôfago									
	Mortes	Total	%	Taxa de Sobrevivência (%)		p	HR	IC (95%)		P
				1 ano	3 anos			Inferior	Superior	
Sexo						0,039				
Masc	226	308	73,4	54,0	22,4		1,00			
Fem	51	82	62,2	58,3	32,2		0,45	0,22	0,93	0,032
Idade‡						0,105				
< 50 anos	26	39	66,7	65,3	38,6		1,00			
≥ 50 anos	251	351	71,5	53,8	22,9		1,31	0,51	3,38	0,570
IMC‡						<0,001				
≥ 20 kg/m ²	115	168	68,5	62,5	31,8		1,00			
< 20 kg/m ²	131	174	75,3	42,1	12,6		1,23	0,71	2,13	0,458
Perda de Peso§						<0,001				
< 5 kg	21	39	53,8	84,3	54,5		1,00			
≥ 5 kg	148	199	74,4	45,1	18,9		3,35	1,48	7,57	0,004
ECOG ‡						<0,001				
< 2	163	229	71,2	62,3	26,8		1,00			
≥ 2	86	113	76,1	31,7	11,0		1,71	0,66	4,41	0,268
KPS ‡						<0,001				
> 70%	167	228	73,2	61,9	25,7		1,00			
≤70%	82	111	73,9	33,2	12,0		0,93	0,37	2,39	0,887
Antecedente oncológico pessoal						0,037				
Sim	241	337	71,5	52,6	23,2		1,00			
Não	31	47	66,0	69,4	35,1		0,56	0,25	1,22	0,141
Antecedente oncológico familiar						0,152				
Não	164	238	68,9	58,7	26,3		1,00			
Sim	75	102	73,5	49,9	19,7		1,33	0,78	2,27	0,302
Tempo de sintomas§						0,801				
< 4 Meses	108	151	71,5	51,3	24,7		1,00			
≥ 4Meses	123	172	71,5	52,9	21,9		0,98	0,58	1,66	0,947
Tempo para tratamento¶						0,047				
< 4 Meses	120	164	73,2	55,4	26,8		1,00			
≥ 4Meses	96	144	66,7	69,0	31,0		0,58	0,34	0,97	0,038
Grau de diferenciação celular						0,694				
Pouco	56	77	72,7	55,9	23,7		1,00			
Moderado	119	173	68,8	57,4	27,9		2,00	1,10	3,65	0,023
Bem	32	52	61,5	50,3	34,9		1,01	0,41	2,45	0,991
Topografia do tumor						0,177				
Junção esofagogástrica							1,00			
Distal	7	9	77,8	55,6	22,2		2,16	0,27	17,60	0,473
Médio	59	95	62,1	66,7	32,6		2,50	0,32	19,52	0,383
Cervical	173	233	74,2	52,1	22,6		2,45	0,29	20,77	0,410
Estadiamento‡						<0,001				
II	40	75	53,3	76,8	51,7		1,00			
III/IV	212	284	74,6	50	17,2		1,06	0,46	2,42	0,892

‡=no momento do diagnóstico; §=tempo entre início dos sintomas e diagnóstico; ¶=tempo entre diagnóstico e início dos sintomas; HR=hazard ratio; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group performance status; KPS=Karnofsky performance status

Fatores associados ao paciente

Idade tem associação com pior prognóstico somente no CEC. Eloubeidi et al. também notaram associação de idade avançada com pior sobrevida⁵. Outros trabalhos demonstraram também que história familiar de câncer de esôfago pode predizer pior prognóstico¹². Este achado não está de acordo com estes resultados.

Fatores associados à neoplasia

Tumores com maior extensão tumoral ou estadiamento oncológico avançado tiveram pior sobrevida. Estas conclusões vão de acordo com outras publicações^{5,10}.

Este trabalho demonstra associação no CEC de tumores pouco diferenciados com tumores de pior estadiamento ao diagnóstico. Tachibana et al.¹⁰ também demonstraram associação do grau de diferenciação com prognóstico.

Fatores associados ao tratamento

Apesar de não demonstrar-se aqui relação de sobrevida com número de linfonodos dissecados, outros estudos salientam a importância desta variável.

O número de linfonodos positivos (mais contra menos que cinco) tem associação com maior mortalidade (razão de risco 1,29; intervalo de confiança de 95% 1,06–1,56) segundo Eloubeidi et al.⁵ Rizk et al.⁹ demonstraram que pacientes com mais de quatro linfonodos acometidos teriam sobrevida similar com paciente metastáticos. Consequentemente, a qualidade da linfadenectomia seria um fator independente de prognóstico. Para Peyre et al.⁷, um mínimo de 23 linfonodos regionais deveria ser ressecado.

Neste trabalho, o aumento de sobrevida em pacientes submetidos à esofagectomia oncológica deve ser visto com ressalva, uma vez a seleção dos pacientes (tumores não-avançados) pode influenciar no desfecho.

CONCLUSÃO

Carcinoma esofágico é doença de prognóstico ruim com sobrevida global em torno de 20% em cinco anos. Perda de peso, variação de IMC e porcentagem de perda de peso foram fatores associados ao pior estadiamento oncológico para espinocelular, o que não se confirmou para adenocarcinoma.

REFERÊNCIAS

1. Andreollo NA, Coelho Neto Jde S, Calomeni GD, Lopes LR, Terciotti Junior V. Total esophagogastrectomy in the neoplasms of the esophagus and esophagogastric junction: when must be indicated? *Rev Col Bras Cir.* 2015 Nov-Dec;42(6):360-5. doi: 10.1590/0100-69912015006002.
2. Aquino JL, de Camargo JG, Cecchino GN, Pereira DA, Bento CA, Leandro-Merhi VA. Evaluation of urgent esophagectomy in esophageal perforation. *Arq Bras Cir Dig.* 2014 Nov-Dec;27(4):247-50. doi: 10.1590/S0102-67202014000400005.
3. Braghetto MI, Cardemil HG, Mandiola BC, Masia LG, Gattini SF, Braghetto MI, Cardemil HG, Mandiola BC, Masia LG, Gattini SF. Impact of minimally invasive surgery in the treatment of esophageal cancer. *Arq Bras Cir Dig.* 2014 Nov-Dec;27(4):237-42. doi: 10.1590/S0102-67202014000400003.
4. Coral RV, Bigolin AV, Coral RP, Hartmann A, Dranka C, Roehe AV. Metastatic lymph node ratio, 6th or 7th AJCC edition: which is the best lymph node classification for esophageal cancer? Prognosis factor analysis in 487 patients. *Arq Bras Cir Dig.* 2015 Apr-Jun;28(2):94-7. doi: 10.1590/S0102-67202015000200002.
5. Eloubeidi MA, Desmond R, Arguedas MR, Reed CE, Wilcox CM. Prognostic Factors for the Survival of Patients with Esophageal Carcinoma in the U.S. *Cancer.* 2002 Oct; 95 (7):1434-43.
6. Pereira MR, Lopes LR, Andreollo NA. Quality of life of esophagectomized patients: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Rev Col Bras Cir.* 2013 Jan-Feb;40(1):3-9.
7. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, Hölscher A, Lerut T, Law S, Rice TW, Ruol A, van Lanschot JJ, Wong J, DeMeester TR. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg.* 2008 Oct; 248(4): 549-56.
8. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jul;17: 1721-4.
9. Rizk N, Venkatraman E, Park B, Flores R, Bains MS, Rusch V. The prognostic importance of the number of involved lymph nodes in esophageal cancer: implications for revisions of the American Joint Committee on Cancer staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Dec; 132: 1374-81.
10. Tachibana M, Dhar DK, Kinugasa S, Yoshimura H, Fujii T, Shibakita M, Ohno S, Ueda S, Kohno H, Nagasue N. Esophageal cancer patients surviving 6 years after esophagectomy. *Langenbecks Arch Surg.* 2002 Jun; 387: 77-83.
11. Tustumi F, Kimura C, Takeda FR, Sallum RAA, Ribeiro Jr U, Cecconello I. Esophageal carcinoma: Is Squamous Cell Carcinoma different disease compared to adenocarcinoma? A transversal Study in a Quaternary High volume Hospital in Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2016 53: 44-8.
12. Yuequan J, Shifeng C, Bing Z. Prognostic Factors and Family History for Survival of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Patients After Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010 Sep; 90: 908-13.
13. Zamuner M, Herbella FA, Aquino JL. Standardized clinical pathways for esophagectomy are not a reality in Brazil, even with a high prevalence of esophageal cancer and achalasia. *Arq Bras Cir Dig.* 2015 Jul-Sep;28(3):190-2. doi: 10.1590/S0102-67202015000300011.