

Avanços na abordagem do carcinoma precoce de esôfago

Advances in the management of early esophageal carcinoma

VITOR ARANTES, MD, MSc, PhD¹; ELIAS ALFONSO FORERO PIÑEROS, MD²; KEN YOSHIMURA³; TAKASHI TOYONAGA, MD³

R E S U M O

Nos países ocidentais, o carcinoma de células escamosas de esôfago (CCE) geralmente é detectado em estágio avançado, quando as possibilidades de cura são remotas e o prognóstico reservado. Entretanto, nos anos recentes, ocorreu uma série de avanços na abordagem do CCE de esôfago, tais como a identificação dos grupos de risco para o surgimento desta neoplasia; o uso da endoscopia de alta resolução e cromoendoscopia com lugol favorecendo o diagnóstico do CCE em estágios iniciais; e o desenvolvimento de técnicas endoscópicas de ressecção tumoral endoluminal em monobloco denominada dissecação endoscópica de submucosa. Este progresso tem possibilitado a aplicação do tratamento endoscópico minimamente invasivo com potencial curativo em pacientes selecionados com CCE superficial de esôfago. O presente artigo de revisão, elaborado por um grupo multicêntrico internacional, tem como objetivo primário contribuir para o entendimento dos principais avanços recentes ocorridos no manejo do CCE precoce de esôfago. Como objetivo secundário, pretende propiciar uma revisão detalhada e minuciosa da estratégia técnica de DES desenvolvida pelos *experts* japoneses, de forma a colaborar para a difusão deste conceito e a incorporação destas tecnologias na Medicina Brasileira e Latino-americana.

Descritores: Carcinoma. Carcinoma de células escamosas. Esôfago. Prognóstico. Terapêutica.

INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago constitui a terceira causa de morte por câncer digestivo¹. O prognóstico é reservado, com taxa de sobrevida em cinco anos de apenas 15%². No Brasil, estima-se que em 2012 ocorrerão 10.420 novos casos de câncer de esôfago, sendo 7770 em homens e 2650 em mulheres³. O carcinoma de células escamosas (CCE) de esôfago predomina em homens (3,6:1) entre o quinto e o sétimo decênios de vida⁴, e a taxa de mortalidade no sul do Brasil é de 14,3 homens e de 4,2 mulheres para cada 100.000 habitantes⁵. Quando o diagnóstico do CCE de esôfago é feito em estágio inicial, o prognóstico é sensivelmente melhor, com taxas de sobrevida de 95% em cinco anos⁶.

A presente revisão teve o objetivo de descrever os principais avanços recentes ocorridos no manejo da neoplasia esofagiana precoce, com ênfase no papel atual da endoscopia de alta resolução e cromoscopia para o diagnóstico das formas iniciais da doença e na importância das novas técnicas de ressecção endoluminal minimamente invasiva por via endoscópica, denominada dissecação endoscópica de submucosa (DES).

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica no banco de dados MEDLINE (PUBMED) e *Google Science* das principais publicações veiculadas em língua inglesa, a partir de 1990, com os descritores "esophageal squamous cell carcinoma", "endoscopic submucosal dissection", "management" e "lugol chromoscopy". Foram incluídos na seleção dos artigos, os artigos originais e as publicações de autores brasileiros. Em relação à descrição técnica do procedimento de DES, foram priorizados os artigos publicados por um dos autores (TT), que possui uma das maiores casuísticas mundiais de DES (4000 casos realizados até 2012), e uma linha de pesquisa dedicada ao desenvolvimento de equipamentos e da técnica de DES.

Diagnóstico

O grande desafio no Brasil e nos demais países ocidentais é estabelecer o diagnóstico do câncer de esôfago em estágio precoce, quando os pacientes são assintomáticos e as alterações endoscópicas são sutis e de difícil reconhecimento, manifestando-se, por vezes, apenas como alteração da coloração do epitélio (mais avermelhada ou mais

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia, Setor de Cirurgia Endoscópica, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte – Brasil; Departamento de Gastroenterologia, Hospital Central de la Policía, Bogotá – Colômbia; Departamento de Endoscopia, Kobe University Hospital, Kobe – Japão.

1. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFMG – MG-BR; 2. Diretor do Serviço de Endoscopia e Gastroenterologia do Hospital de la Policía; 3. Professor Associado, Departamento de Gastroenterologia, Kobe University Hospital.

pálida), rugosidade, irregularidade do padrão microvascular, discreta elevação ou depressão da superfície. O melhor método para rastreamento da neoplasia esofágica é a endoscopia digestiva alta, especialmente quando associada à técnicas de cromoscopia^{7,8}. A aplicação da endoscopia na população geral para rastreamento do CCE de esôfago não é justificável devido aos custos do procedimento, porém, em uma população de alto risco, um programa de rastreamento pode ser custo-eficaz. Existe associação do CCE do esôfago com os seguintes fatores: história familiar de câncer, sexo masculino, exposição à nitrosaminas, injúria térmica por bebidas quentes como o mate, deficiência de micronutrientes (riboflavina, retinol, ácido ascórbico, alfatocopherol, selênio, magnésio, zinco), dieta pobre em frutas e vegetais frescos, radiação, abuso de álcool e tabaco, história de CCE de vias aerodigestivas superiores (VADS), lesões cáusticas do esôfago, acalásia, tilose e síndrome de Plummer-Vinson, infecção pelo papilloma vírus humano^{7,8}. Dentre todos estes fatores, a história de CCE de VADS é o que guarda relação mais consistente com neoplasia sincrônica ou metacrônica de esôfago, sendo, por isso, recomendada a realização de endoscopia digestiva alta para rastreamento nessa população^{7,8}.

A cromoscopia empregando a solução de lugol é considerada método de eleição para o diagnóstico do CCE de esôfago⁴. O lugol é um corante de reação, em que o iodo cora fortemente as células escamosas do esôfago ricas em glicogênio, e não cora as células neoplásicas e displásicas, que são pobres em glicogênio. Um aspecto importante da cromoscopia com lugol recentemente descrito, e frequentemente não valorizado pelos endoscopistas, é o chamado "sinal da cor rosa"^{9,10}. Este sinal consiste na mudança de coloração da lesão neoplásica de amarela (lugol negativa) para rósea cerca de dois a cinco minutos após a aplicação do lugol (Figuras 1 e 2). Esta transformação se deve aos baixos níveis de glicogênio existente nas células neoplásicas do esôfago, e a sua ocorrência indicam a existência de displasia de alto grau ou carcinoma de células escamosas com elevada especificidade^{9,10}. A partir de 2009, foi conduzido pelo autor principal (VA) um programa de rastreamento de neoplasia de esôfago em pacientes portadores de CCE de VADS através da endoscopia transnasal sem sedação associada à cromoscopia digital e com lugol. Dentre 106 pacientes examinados, foram identificados 13 casos de CCE de esôfago (12,3%), sendo que em 77% dos pacientes a neoplasia se encontrava em estágio inicial, possibilitando o tratamento por via endoscópica em oito casos¹¹. Esta elevada incidência ilustra a importância de rastrear estes pacientes de alto risco também no Brasil.

Classificação e Estadiamento da Neoplasia Superficial de Esôfago

De acordo com classificação endoscópica publicada no Consenso de Paris¹¹, neoplasia superficial compreende a lesão cujo aspecto morfológico sugere

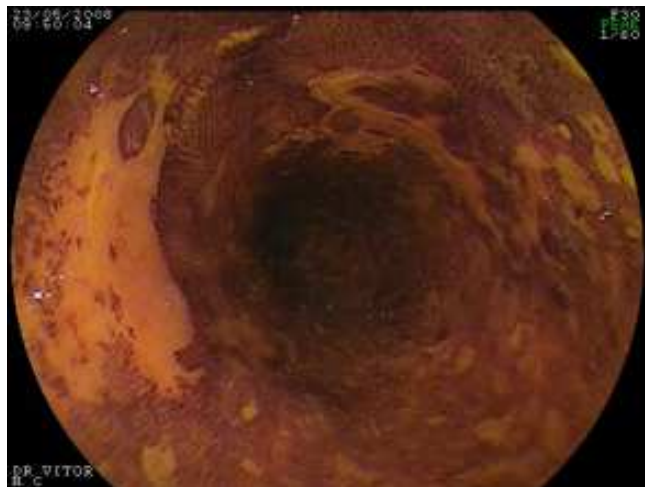


Figura 1 – Imagem endoscópica do esôfago após cromoscopia com lugol. A mucosa normal apresenta-se marrom e destaca-se uma lesão plana que não se cora com o lugol e apresenta coloração amarelada.

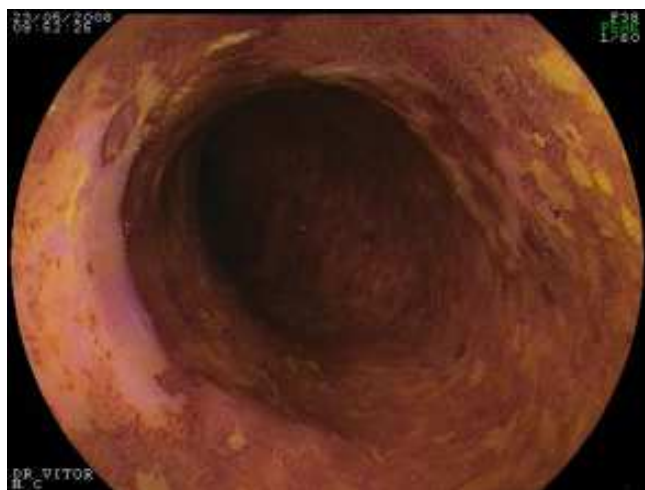


Figura 2 – Imagem da mesma lesão 2 minutos após mostra coloração rósea, caracterizando o sinal da cor rósea, que possui elevado valor preditivo para neoplasia.

acometimento das camadas mucosa e submucosa, sem infiltração da muscular própria. No Japão convencionou-se denominar as lesões superficiais de tipo 0, em referência à classificação de Borrmann para tumores gástricos avançados¹¹. Existem três subtipos de lesões superficiais: protuso (tipo 0-I), plano (tipo 0-II) e escavado (tipo 0-III). As lesões protusas são subclassificadas em pediculada (0-Ip), subpediculada (0-Isp) e sésil (0-Is). No esôfago são mais frequentes as neoplasias superficiais planas, que são subdivididas em superficialmente elevadas em relação à mucosa adjacente (IIA), planas (IIB) e deprimidas (IIC), sendo raras as formas protusa e escavada¹¹. As neoplasias superficiais são ainda subdivididas de acordo com o grau de penetração transmural. M1 corresponde ao epitélio e camada basal, M2 à lâmina própria ou córion e M3 à muscular da mucosa. O comprometimento da submucosa também é subdividido

em SM1 (terço superior), SM2 (terço médio) e SM3 (terço inferior).

Em relação à denominação histopatológica das neoplasias superficiais, a recomendação atual é que seja adotada a normatização de terminologia proposta na Classificação de Vienna¹², sendo a neoplasia classificada de acordo com a classificação p-TNM ("p" de patologia). Na ausência de invasão da lâmina própria, a lesão é denominada neoplasia intraepitelial de baixo ou de alto grau, sendo empregado também o termo carcinoma *in situ* (pTis). Ocorrendo a invasão da lâmina própria a neoplasia esofagiana é denominada carcinoma intramucoso ou microinvasivo (pT1m). Quando ocorre infiltração da camada submucosa, a neoplasia é considerada invasora (pT1sm).

A importância destas subdivisões advém do fato de que o risco de metástase linfonodal em neoplasias superficiais tem íntima relação com a profundidade de invasão da lesão na parede do órgão. Este critério é fundamental para seleção dos pacientes candidatos ao tratamento endoscópico com fins curativos. Quando o acometimento é limitado ao epitélio (M1) e à lâmina própria do esôfago (M2), o risco de disseminação linfonodal é próximo de zero e a excisão local completa é suficiente para cura^{11,13}.

Quando o câncer invade a muscularis mucosa (M3) e a porção superior da submucosa até a profundidade de 200µ (SM1), conceitualmente este risco pode atingir de 9% a 19%, respectivamente. Nestes casos que se situam na fronteira do tratamento endoscópico curativo, é fundamental aprofundar a avaliação e observar atentamente os seguintes parâmetros: tamanho da neoplasia, presença de invasão linfática ou vascular e extensão horizontal (largura) da invasão da muscularis mucosa.

No estudo de análise multivariada de Choi *et al.*¹⁴, avaliando 190 peças de esofagectomia, os autores observaram que, nos tumores que atingem focalmente as camadas M3/SM1, quando o tamanho da lesão neoplásica é menor que 3cm, inexistem invasão linfovascular e o acometimento da lâmina muscularis mucosa tem largura inferior a 3mm, o risco de metástase linfonodal é muito baixo (um em 63 casos – 1,5%). Na presença de infiltração acentuada da submucosa (SM2 e SM3) metástases linfonodais ocorrem em cerca de 40% dos casos.

Para o estadiamento da neoplasia precoce de esôfago, ademais da avaliação detalhada do aspecto morfológico à endoscopia, pode ser empregada a ultrassonografia endoscópica. O ecoendoscópio radial ou setorial opera em frequências baixas (5 a 12MHz), o que permite dividir a parede do trato gastrointestinal em cinco camadas. Por possuir maior penetração, o ecoendoscópio capacita avaliar o mediastino e tronco celíaco à procura de linfonodomegalias suspeitas. Os miniprobos de alta resolução, operam com frequências altas entre 15 e 30MHz, o que permite dividir a parede do trato gastrointestinal em sete ou nove camadas, favorecendo avaliação precisa do grau de invasão vertical da neoplasia.

Buskens *et al.*¹⁵ analisaram a acurácia da ecoendoscopia no estadiamento de 77 pacientes com neoplasia precoce de esôfago submetidos à esofagectomia. A análise histológica da peça cirúrgica constituiu o padrão-ouro. Os autores observaram que a ecoendoscopia demonstrou corretamente a ausência de linfonodos em 93% dos casos. O valor preditivo negativo da ecoendoscopia para detectar a ausência de invasão submucosa foi 95%.

Para maximizar a acurácia da ecoendoscopia no CCE de esôfago, os autores recomendam combinar o uso de miniprobe de alta frequência para o estágio T e ecoendoscópios dedicados para rastreamento linfonodal. A presença de linfonodos metastáticos sugere que a lesão neoplásica não seja curável apenas com a ressecção local. O principal fator limitante da ecoendoscopia em pacientes com neoplasia esofagiana precoce consiste no superestadiamento provocado por reação desmoplásica ou inflamatória subjacente à neoplasia, fator que pode resultar no encaminhamento incorreto do paciente para outras formas de tratamento, que não o endoscópico.

A inexistência de sinais definitivos de invasão neoplásica da camada submucosa e de linfonodomegalias malignas fundamenta a indicação da ressecção endoscópica. A conduta final será ditada pela análise de histologia sistematizada do espécime ressecado. Caso esta avaliação identifique invasão de M3 ou SM, invasão linfovascular ou comprometimento da margem profunda de ressecção pelo tumor, o tratamento deve ser redirecionado (quimioterapia e radioterapia ou cirurgia).

Considerando que a avaliação histológica será o fator decisivo para definição da conduta final, todo esforço deve ser feito para se produzir um espécime de qualidade e evitar que a neoplasia esofagiana seja fragmentada, como ocorre na mucosectomia *piece-meal*, pois este método prejudica análise adequada das margens e caracterização de ressecção endoscópica como R0 (remoção completa da neoplasia).

Indicações para Tratamento Endoscópico de Neoplasia Esofagiana Superficial

Os critérios classicamente aceitos para se indicar a ressecção endoscópica para tratamento da neoplasia esofagiana superficial¹³ incluem acometimento em profundidade restrito às camadas M1 e M2 (epitélio e lâmina própria); extensão longitudinal máxima de 3cm e extensão lateral inferior a 3/4 da circunferência; limite de quatro lesões.

Com o aperfeiçoamento das técnicas de ressecção endoscópica, em particular após o surgimento da DES, estes critérios tendem a se ampliar, aceitando-se o tratamento endoscópico de lesões maiores que 3cm, que ocupem toda a circunferência esofagiana e sem limite quanto ao número de lesões, desde que sejam intramucosas.

As modalidades de tratamento endoscópico da neoplasia esofagiana incluem as técnicas de ressecção (mucosectomia ou DES) e as técnicas de ablação. Os mé-

todos de ablação incluem a terapia fotodinâmica, coagulação com plasma de argônio, YAG-laser, eletrocoagulação multipolar e, mais recentemente, ablação por radiofrequência. As modalidades ablativas impossibilitam a análise histopatológica da lesão neoplásica erradicada, informação crucial para definir se a intervenção endoscópica foi curativa. Portanto, os métodos ablativos não devem ser indicados para o tratamento endoscópico do CCE de esôfago. Nesta revisão abordaremos, em detalhes, o papel da mucosectomia e da DES no manejo da neoplasia esofagiana superficial.

Princípios Técnicos da Mucosectomia Endoscópica

A parede do trato gastrointestinal é composta de dois componentes principais: mucosa e muscular própria. Estes elementos estão unidos por uma camada de tecido conectivo frouxo (submucosa). A parede do esôfago possui espessura entre 3,5 e 4mm. Portanto, ao se ressecar uma lesão neoplásica superficial existe o risco de apreensão inadvertida da muscular própria e consequente perfuração visceral.

Para prevenir a perfuração é necessário injetar fluidos na camada submucosa para elevação da lesão-alvo e afastamento da muscular própria. A solução mais frequentemente utilizada é a solução salina a 0,9%. Entretanto a solução salina dissipa-se rapidamente, o que dificulta a remoção de lesões maiores que 1cm. Para estes casos tem sido desenvolvidas soluções viscosas que promovem o efeito da "bolha" por período prolongado¹⁶. As soluções viscosas mais empregadas são o hialuronato de sódio, o glicerol e a hidroxipropilmetilcelulose¹⁶. A elevação completa da lesão neoplásica após infiltração da submucosa praticamente assegura que não existe invasão de planos profundos pela neoplasia. Após injeção de volume suficiente de solução na submucosa a lesão-alvo elevada pode ser apreendida pela alça diatérmica e ressecada com margem de segurança, sendo este procedimento denominado mucosectomia.

Existem variações técnicas descritas na mucosectomia: injeção e laçamento; injeção, apreensão e levantamento da lesão com pinça e laçamento (*strip biopsy*); mucosectomia com auxílio de cap e sucção; mucosectomia após aplicação de bandas elásticas. A mucosectomia com o auxílio do cap é o método mais recomendado para aplicação no esôfago^{13,17}.

Resultados da Mucosectomia no Esôfago

Os resultados mais consistentes acerca do emprego da mucosectomia em neoplasias do esôfago são provenientes da experiência japonesa. Inoue¹⁷ publicou uma série de 142 pacientes com câncer esofagiano precoce, submetidos à mucosectomia, com acompanhamento tardio de nove anos. Quando todos os critérios de seleção foram respeitados não ocorreu nenhum caso de recidiva local ou metástases. A taxa de sobrevida em

cinco anos foi 95% e não ocorreu óbito relacionado ao câncer.

Endo *et al.*¹⁸ reportaram os resultados da mucosectomia no câncer intramucoso de esôfago menor que 2cm e ocupando menos que um terço da circunferência. A taxa de sobrevida em cinco anos foi 100%, recidiva ocorreu em 7% e foi conduzida com retratamento local. Yoshida *et al.*¹⁹ não observaram diferença na taxa de sobrevida, em cinco anos, em pacientes com neoplasia de esôfago com acometimento de M1 e M2 tratados por mucosectomia (86%) ou por esofagectomia (83,2%).

A eficácia da mucosectomia endoscópica quando todos os critérios são respeitados para tratamento curativo já está bem demonstrada, não havendo benefício para a esofagectomia neste subgrupo¹⁹. Contudo, mesmo quando alguns critérios são violados, alguns autores têm proposto tratamentos alternativos à ressecção cirúrgica. Shimizu *et al.*²⁰ relataram uma série de 16 pacientes submetidos à mucosectomia endoscópica em lesões que apresentavam invasão da muscularis mucosa e submucosa e que se recusaram a submeter-se à esofagectomia. Estes pacientes receberam radioterapia e quimioterapia adjuvante após a mucosectomia. O autor comparou a evolução destes pacientes com outros 39 indivíduos com CCE precoce submetidos à esofagectomia. Nenhum paciente do grupo mucosectomia e quimioradioterapia apresentou metástases ou recorrência tumoral. A sobrevida em cinco anos do grupo tratado endoscopicamente foi 100% e dos pacientes operados, 87,5%. Embora não tenha sido um estudo randomizado e controlado, estes achados sugerem que, mesmo quando os critérios curativos de ressecção endoscópica estão incompletos, a complementação terapêutica com quimioterapia e radioterapia parece ser uma alternativa de igual eficácia à esofagectomia. Atualmente existe um estudo multicêntrico japonês em andamento com o objetivo de avaliar a eficácia terapêutica da ESD associada à quimioradioterapia adjuvante em pacientes com neoplasia M3 ou SM1.

Dissecção Endoscópica de Submucosa

A técnica de DES foi desenvolvida no Japão há cerca de dez anos, com o objetivo de permitir a ressecção em monobloco de lesões neoplásicas de tamanho superior a 2cm²¹⁻²³. As vantagens principais da DES são a produção de espécime adequado para avaliação histológica, e, do ponto de vista clínico, a obtenção de uma ressecção local de maior potencial curativo e menor taxa de recorrência²⁴. Esta técnica foi inicialmente projetada para aplicação no estômago. O seu emprego no esôfago se deu de forma mais lenta, por tratar-se de procedimento de maior complexidade e de execução técnica mais difícil se comparado ao estômago. O refinamento e padronização da técnica de DES, assim como, o desenvolvimento de novos acessórios, tem possibilitado difundir a aplicação desta modalidade no manejo do CCE de esôfago. O incremento da detecção da neoplasia em estágio precoce pela endoscopia,

associada à morbimortalidade da esofagectomia, constituem-se fatores estimulantes para o aprimoramento das intervenções terapêuticas endoluminais que permitam preservar o órgão e a qualidade de vida dos pacientes. Atualmente a DES constitui o método de eleição para o tratamento da neoplasia esofagiana precoce no Japão, e este procedimento vem sendo incorporado no Brasil e em outros países ocidentais.

Equipamentos e Acessórios

Para realização de DES recomendam-se os seguintes equipamentos: Endoscópio de alta resolução e magnificação para delimitação das margens de ressecção e com canal específico de irrigação de água (função *waterjet*). Canal de trabalho terapêutico é desejável. Endoscópio de duplo canal não é recomendado; Bomba de infusão de água com regulagem de pressão; Insuflador de CO₂, sobretudo para DES de esôfago e de cólon; Unidade eletrocirúrgica especializada para uso em endoscopia. Atualmente os únicos modelos validados para uso em DES são os cauterios ERBE (ICC 200, VIO 200 e VIO 300), que possuem modo de corte pulsado *endocut*, além dos softwares *dry-cut*, *soft coagulation*, *forced coagulation*, *spray coagulation* e *swift coagulation*. Todo operador disposto a realizar DES deve conhecer profundamente as propriedades eletrocirúrgicas e os parâmetros indicados para cada etapa do procedimento.

Dentre os acessórios utilizados para DES, existe uma série de produtos desenvolvidos por especialistas japoneses, destacando-se: Estiletes: *Flush-Knife (straight e ball-tipped)*, *IT-Knife*, *Hook-Knife*, *Flex-Knife*, *Dual-Knife*, *Híbrido-Knife*, *Safe-Knife* e *Swan-Blade*; Cateteres para injeção submucosa de 25 Gauge; Hemostasia: Pinças de biópsia a quente (*hot biopsy*) ou fórceps de coagulação; Endoclipes descartáveis para manejo de perfurações; Dispositivos plásticos de fixação na ponta dos endoscópios (*caps*); Pinças de corpo estranho e alças com rede para recuperação do espécime; Overtube com válvula de controle de escape de ar; Soluções para injeção submucosa: hialuronato de sódio a 0,4%), hidroxipropilmetilcelulose a 0,4%, manitol a 20%, solução salina a 0,9%.

Técnicas de Dissecção Endoscópica de Submucosa

Todo paciente deve ser submetido à avaliação pré-operatória e de risco cirúrgico, recordando que a maioria dos pacientes com CCE de esôfago são consumidores de álcool e tabaco. O tratamento deve ser feito em regime de internação hospitalar. No Japão, os procedimentos são realizados rotineiramente sob sedação. Porém, para os iniciantes na técnica, ou quando o tempo estimado de execução for superior a duas horas, recomenda-se o concurso de anesthesiologista e emprego de anestesia geral com entubação orotraqueal²⁵. Monitoração cardiopulmonar e oximetria de pulso são mandatórios em todos os casos, assim como, uso de sonda vesical de demora em procedi-

mentos prolongados. Apesar de não existirem evidências científicas que fundamentem o uso de antibioprofilaxia para DES de esôfago, esta prática é amplamente difundida em centros japoneses. Na Universidade de Kobe recomenda-se o emprego de cefalosporinas de segunda geração por via endovenosa durante três dias.

Existem diversas estratégias técnicas para DES. Nesta revisão descreveremos resumidamente a técnica proposta por um dos autores (TT), desenvolvido na Universidade de Kobe e previamente descrita²⁶⁻²⁹ (Figuras 3 a 8).



Figura 3 – Lesão plana de esôfago lugol-negativa tipo 0IIB.

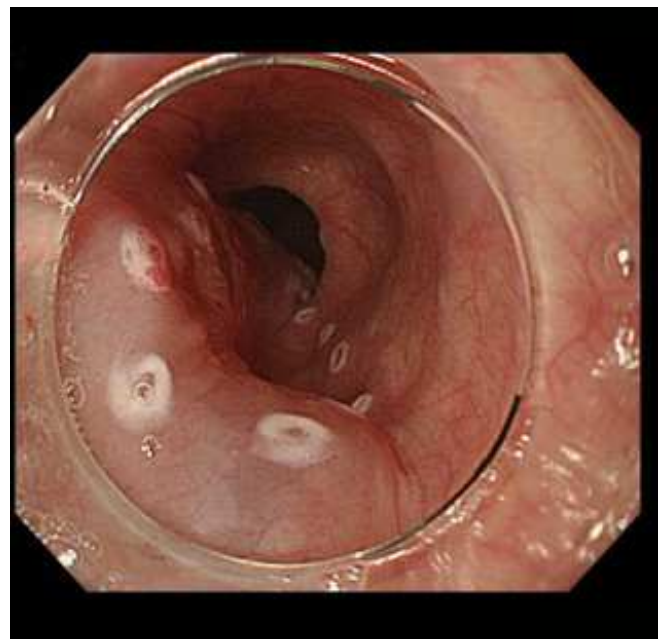


Figura 4 – Injeção submucosa mostra elevação completa da lesão. Observe as marcas para delimitar o sítio de ressecção.

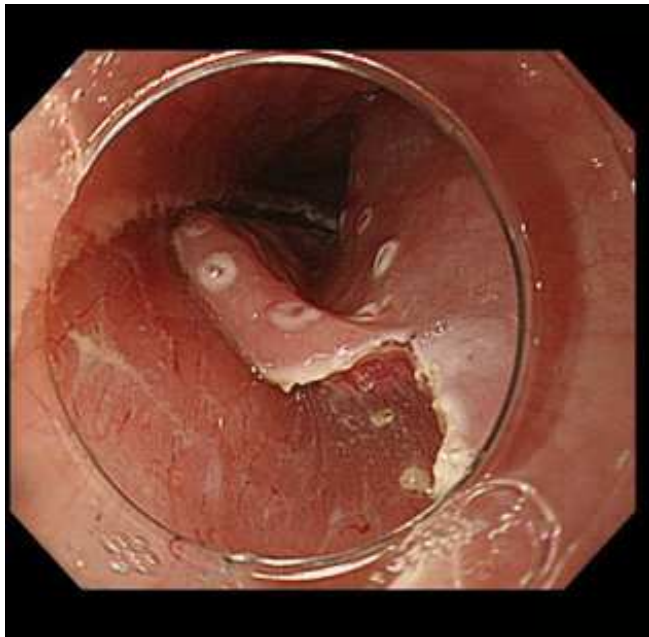


Figura 5 – Incisão semicircular da mucosa com formato em “C”, com abertura das margens proximale distal e margem lateral esquerda.

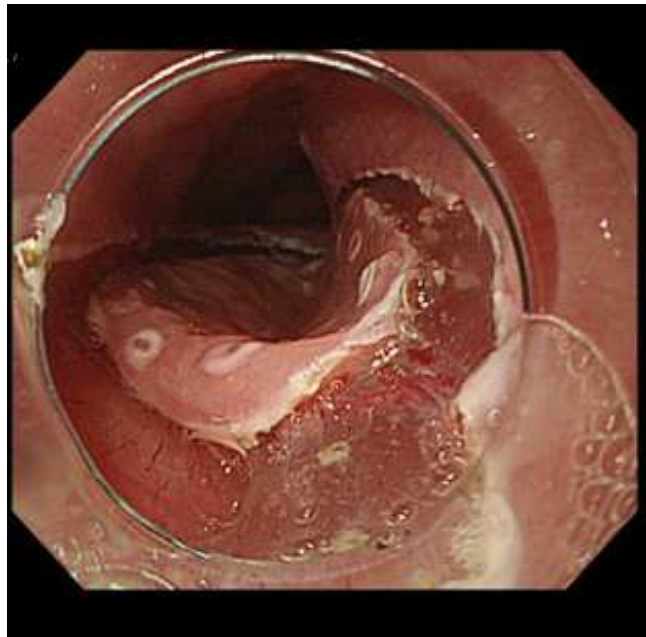


Figura 7 – Incisão mucosa da margem lateral direita.

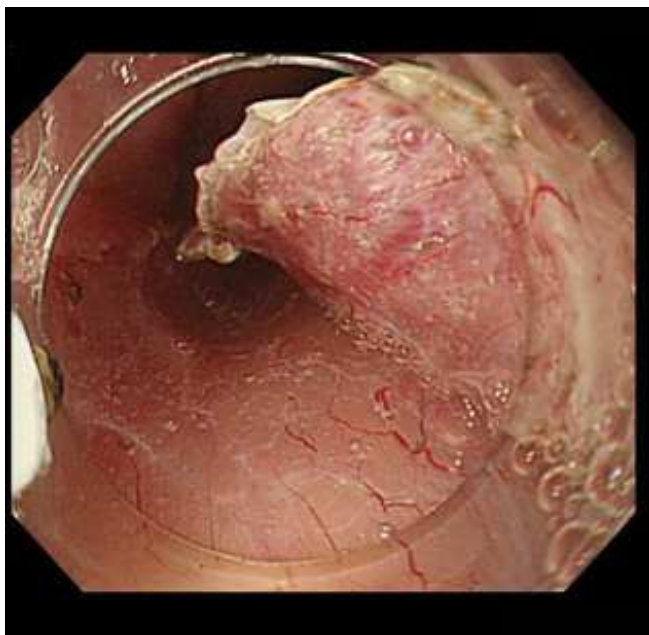


Figura 6 – Dissecção da camadasubmucosa no sentido oral-anal da incisão para o centro da lesão criando um retalho.



Figura 8 – Produto de ressecção endoscópica fixado em placa de borracha para estudo histológico. Observe que toda a lesão não-corada bem como as marcas estão incluídas no espécime. Histologia confirmou carcinoma de células escamosas bem diferenciado restrito à lâmina própria (M2), com margens livres de neoplasia e sem invasão vascular ou linfática.

Inicialmente deve ser inspecionada minuciosamente a extensão da lesão utilizando endoscópios com magnificação óptica e cromoscopia digital, contendo em sua extremidade distal um dispositivo plástico acoplado e fixado (*cap*) com 4mm de comprimento.

Em seguida deve se proceder à cromoscopia com lugol a 0,8%, para delimitação preciso dos limites da lesão. No esôfago o procedimento é realizado com estilete curto de 1,5mm de comprimento com ponta arredondada, idealizado por um dos autores (TT), e que permite realizar

todos os passos da DES: marcação, incisão, dissecção submucosa, injeção simultânea de solução salina e hemostasia dos vasos sanguíneos (Flush-knife Ball-tipped 1.5)²⁷. Recomenda-se empregar a unidade eletrocirúrgica VIO 200D ou 300D (ERBE).

A tabela 1 demonstra os parâmetros cirúrgicos de eletrocautério utilizados para DES de esôfago na Universidade de Kobe. Após a cromoscopia, procede-se à marcação dos limites de ressecção com Flush-Knife (FK), respeitando-se margens mínimas de 2mm a 5mm (parâmetros: Coagulação *Soft*, Efeito 5, 100 Watts). As margens proximal e distal no esôfago devem ser amplas (5mm), enquanto as margens laterais podem ser mais conservadoras (2mm), para minimizar o risco de estenose esofagiana secundário à ressecções circunferenciais. Procede-se a injeção submucosa com cateteres injetores de 25 Gauge.

Realiza-se uma primeira bolha submucosa com solução salina a 0.9% e em seguida injeta-se solução viscosa de hialuronato de sódio que mantém uma elevação submucosa mais prolongada. A injeção submucosa deve ser iniciada na margem proximal (oral) da lesão, prosseguindo-se em injeções sucessivas de 1ml a 3ml ao longo de uma das margens laterais (esquerda ou direita) e, finalmente, na margem distal (anal), devendo ser observada uma elevação satisfatória da lesão (*lifting-sign*).

Devem ser evitadas injeções transfixando o centro da lesão neoplásica para minimizar o risco de implante tumoral na muscular própria. Procede-se à incisão da mucosa com FK (Endocut I, Efeito 4, duração de corte 2, intervalo de corte 3). A incisão segue a seguinte sequência: margem anal – incisão transversal; margem lateral – incisão longitudinal; margem oral – incisão transversal, formando uma configuração em “C”. Procede-se à dissecação da camada submucosa com FK no sentido oral-anal (Coagulação *Forced* Efeito 2, 40 Watts), criando-se um retalho a partir da incisão lateral em direção ao centro da lesão, sempre precedendo à aplicação de corrente elétrica, novas injeções de solução salina na submucosa pelo FK.

A dissecação deve ser realizada na camada submucosa profunda, entre a muscular própria e a trama vascular submucosa do esôfago, para que seja mais eficiente e aperfeiçoe o controle vascular. A perfeita hemostasia dos vasos submucosos é fundamental para um procedimento seguro e com campo de visão exangue, conforme previamente descrito^{28,29}. Os vasos perfurantes do esôfago devem ser identificados e isolados, e hemostasia realizada com FK com aplicação de coagulação *Soft* Efeito 5, 100 Watts por três a cinco segundos, de cada lado do vaso, seguido da secção do vaso com coagulação forçada. Caso a manobra hemostática com FK não seja eficaz, deve-se

proceder à hemostasia com pinça fórceps (*coag grasper*, Olympus Co. Japão). Após a dissecação de 70% a 80% da lesão, desde sua margem oral até a margem anal, deve-se proceder à injeção submucosa de hialuronato de sódio na margem lateral ainda não abordada. Procede-se então à incisão longitudinal da mucosa na margem lateral no sentido oral-anal. A dissecação submucosa é finalizada a partir do retalho criado previamente, utilizando-se o *cap* para exposição do espaço submucoso. O movimento do FK deve ser sempre paralelo ao eixo da parede esofagiana, jamais perpendicular à muscular própria.

Finalizada a ressecção, o espécime deve ser recuperado com pinça de corpo estranho, tomando-se o cuidado de apreender o espécime pela sua face submucosa, a fim de não danificar a mucosa. O sítio de ressecção deve ser cuidadosamente examinado, vasos protuberantes coagulados com pinça forceps e lacerações da camada muscular própria devem ser aproximadas por cliques. Caso o sítio final de ressecção apresente extensão superior a 75% da circunferência, recomenda-se a injeção de 4ml de acetato de triancinolona 10mg/ml, através de cateter injetor, efetuando-se cerca de 20 punções com alquotas de 0,2ml por punção, dirigidas tanto para a borda como para o centro do sítio de ressecção e aplicadas delicadamente de modo a atingir a superfície da camada muscular própria. Esta medida tem o objetivo de minimizar o risco de estenose esofagiana.

Em estudo comparativo publicado recentemente com 41 pacientes com ressecções esofagianas circunferenciais, distribuídos em dois grupos (com e sem injeção de triancinolona), o grupo tratado apresentou 19% de estenose esofagiana contra 75% observado no grupo controle³⁰. Em Kobe, as injeções de triancinolona são repetidas com sete e 14 dias. Recentemente tem sido proposto a administração de corticoides por via oral para prevenção da estenose esofagiana com dose inicial de 30mg de prednisolona, iniciada no terceiro dia pós-operatório, sendo o tratamento mantido por oito semanas, com resultados preliminares promissores³¹.

Recuperação e Preparo do Espécime

Esta é uma etapa fundamental frequentemente negligenciada pelos endoscopistas ocidentais e realizada de forma sistemática pelos japoneses. O espécime recuperado deve ser estendido e fixado com agulhas em placa de isopor ou de borracha e acondicionado em solução de

Tabela 1 - Parâmetros recomendados pela Universidade de Kobe para dissecação endoscópica de submucosa no esôfago utilizando Flush Knife Ball-Tipped em unidade eletrocirúrgica VIO (ERBE).

Marcação	Soft Coag	Eff. 5, 100 W
Incisão da Mucosa	Endocut I	Eff. 4, Dur 2 Int 3
Dissecação da Submucosa	Forced CoagSwift Coag*	Eff. 2, 40 WEff. 1, 100 W
Hemostasia	Soft Coag	Eff. 5, 100 W

*Utilizar swift coag em caso de fibrose.

formalina. O patologista deve cortar o espécime em fragmentos paralelos de 2mm de largura, e avaliá-lo conforme a Classificação de Viena¹², informando o grau de diferenciação do tumor, profundidade de invasão e se a ressecção foi completa. Devem ser estudadas as margens proximal, distal, lateral e vertical. Em peças cirúrgicas que contêm a mucosa, submucosa, muscular própria e adventícia, a análise semiquantitativa da profundidade de invasão submucosa é confiável, pois se consegue dividir a submucosa em três segmentos de igual espessura (Sm1, Sm2 e Sm3).

Em peças de ressecção endoscópica, nem sempre a submucosa está completa e esta distinção é menos confiável. Nestes casos adota-se a medida micrométrica quantitativa em micron (µ) da invasão submucosa a partir da última camada de muscularis mucosa, estabelecendo-se um ponto de corte a partir do qual se considera maior risco de metástase linfonodal (SM2), que no esôfago situa-se abaixo de 200µ¹¹.

Resultados da DES na Neoplasia de Esôfago

Existem poucas séries publicadas na literatura sobre o emprego da DES em neoplasias de esôfago e o resumo dos resultados das principais publicações encontra-se descrito na tabela 2. Somente cinco anos após o surgimento da DES no estômago, surgiram as primeiras experiências com o uso da ESD no esôfago e no cólon. Toyonaga *et al.* estão entre os primeiros a reportar a aplicação da DES em tumores de esôfago em 2005²⁶. Os autores relataram 20 pacientes portadores de CCE de esôfago, que foram submetidos a ESD com FK, obtendo-se ressecção em bloco e com margens livres em 100% dos casos, com diâmetro médio do espécime de 47mm, em tempo médio de 65 minutos. Nesta série ocorreu apenas uma complicação que foi enfisema mediastinal, conduzido clinicamente. Fujishiro *et al.*²⁴ apresentaram resultados semelhantes em 43 pacientes, obtendo-se 100% de ressecção em bloco, porém, em 22% dos casos, a ressecção endoscópica

não foi curativa devido a comprometimento das margens. Ocorreram quatro casos de perfuração tratados conservadoramente. Ishihara *et al.*³⁴ publicaram uma análise comparativa dos resultados da DES em relação à mucosectomia em pacientes com neoplasia esofágica menor de 20mm. As taxas de ressecção em bloco e de ressecção curativa da DES (100% e 97%) foram superiores às técnicas de mucosectomia com cap (87% e 71%) e por *strip biopsy* (71% e 46%). Não houve diferenças quanto à ocorrência de complicações entre as três técnicas, sinalizando que, quando o endoscopista é suficientemente treinado, a taxa de complicações da DES é semelhante à da mucosectomia.

Apenas recentemente surgiram as primeiras experiências com DES para neoplasia de esôfago em países europeus³³ e no Brasil³⁴ (Tabela 2). Em nossa Instituição em Belo Horizonte os procedimentos de DES no esôfago começaram a ser realizados em 2009, a partir de treinamento obtido pelos membros do serviço em centros de referência na Ásia. Até o presente momento foram realizadas 25 DES para neoplasias de esôfago no Instituto Alfa de Gastroenterologia, alcançando-se taxas de ressecção em bloco de 92% e taxa de ressecção curativa de 80%, compatíveis com os resultados da literatura mundial^{24,33,35,36}. Ocorreram duas complicações nesta série, um paciente com enfisema subcutâneo e mediastinal tratado de forma conservadora e uma perfuração esofágica tratado por aplicação de cliques e manejo clínico. Houve dois casos de recidiva local (8%) no período de acompanhamento que variou de três meses a três anos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DES é uma realidade na Ásia e considerada a terapêutica de eleição do CCE precoce de esôfago. A experiência ainda é insuficiente para concluirmos se será factível a aplicação da DES para tratamento da neoplasia esofágica superficial em larga escala em centros ociden-

Tabela 2 - Resultados da dissecação endoscópica de submucosa na neoplasia superficial de esôfago.

Autor, ano (Ref.)	Número de casos	Dispositivo principal	Taxa de ressecção em bloco	Taxa de ressecção curativa	Complicações agudas
Toyonaga, 2005 (26)	20	Flush-Knife	100%	100%	EM: 5%
Fujishiro, 2006 (24)	43	Flex-Knife	100%	78%	Perf. – 6,9%
Ishihara, 2008 (32)	31	Hook-Knife	100%	97%	Perf. – 3,3%
Repici 2010 (35)	20	Hook-Knife	90%	90%	EM – 10%
Ishi 2010 (37)	35	Flex-Knife	100%	89%	0%
Lee, 2012 (38)	22	IT-Knife 2	97.8%	77.3%	EM – 4,5% Perf – 4,5% Hemor – 4,5%

Ref. – referência, EM – enfisema mediastinal, Perf. – perfuração, Hemor – hemorragia

tais, tal como ocorre de forma rotineira nos dias atuais no Japão e na Coreia do Sul. No Brasil e na América Latina, o maior desafio continua sendo promover o diagnóstico precoce da neoplasia esofágica através da capacitação dos endoscopistas e da instituição de programas de rastreamento em pacientes de alto risco. Adicionalmente é fundamental

formar centros de referência com recursos humanos especializados e treinados, apoiados por infraestrutura completa, para que possa ocorrer expansão da DES nestes países, com benefícios evidentes na qualidade de vida e redução da morbimortalidade dos pacientes com CCE de esôfago.

A B S T R A C T

Esophageal squamous cell cancer (ESCC) has a dismal prognosis mainly because its recognition in Western countries usually occurs in late stages, when the possibilities of cure are minimal. However, in recent years, several advances have been observed in the management of ESCC, such as the identification of high-risk patients, the use of high-resolution endoscopy and lugol chromoscopy favoring the diagnosis of early stage ESCC, and the development of endoluminal techniques of en-block tumor resection, namely endoscopic submucosal dissection (ESD). These factors have enabled the application of endoscopic minimally invasive curative interventions in selected patients with superficial ESCC. This review article, designed by a multicenter international group, has the primary objective to provide a comprehensive overview of the most important recent advances in the management of ESCC. Secondly it intends to provide a detailed and practical description of the technical approach to ESD in order to facilitate the dissemination of this concept and the incorporation of this new technologies in Brazil and in Latin-America.

Key words: Carcinoma. Carcinoma, squamous cell. Esophagus. Prognosis. Therapeutics.

REFERÊNCIAS

1. Blot WJ. Esophageal cancer trends and risk factors. *Semin Oncol.* 1994;21(4):403-10.
2. Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2003;51(1 Pt 1):3-30.
3. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012. Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ. 2011. [acessado em 2012 Fev 12]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?id=5>
4. Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H, Maruyama K, Okuyama K, Takahashi H, et al. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer.* 1995;76(6):928-34.
5. Fagundes RB, de Barros SG, Pütten AC, Mello ES, Wagner M, Bassi LA, et al. Occult dysplasia is disclosed by Lugol chromoendoscopy in alcoholics at high risk for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Endoscopy.* 1999;31(4):281-5.
6. Moreira EF, Carvalho SD, Coelho JCCGP. Cromoscopia com lugol na detecção do câncer de esôfago. Projeto Diretrizes (SOBED) [online]. Rio de Janeiro, Brasil; 2008. Disponível em: http://www.sobed.org.br/web/arquivos_antigos/pdf/diretrizes/Cromoscopia.pdf
7. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, Davila RE, Egan J, Leighton JA, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(4):570-80
8. Dubuc J, Legoux J, Winnock M, Seyrig J, Barbier J, Barrioz T, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers. *Endoscopy.* 2006;38(7):690-5.
9. Shimizu Y, Omori T, Yokoyama A, Yoshida T, Hirota J, Ono Y, et al. Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with iodine staining: high-grade intra-epithelial neoplasia turns pink within a few minutes. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(4):546-50.
10. Ishihara R, Yamada T, Iishi H, Kato M, Yamamoto S, Yamamoto S, et al. Quantitative analysis of the color change after iodine staining for diagnosing esophageal high-grade intraepithelial neoplasia and invasive cancer. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(2):213-8.
11. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(6 Suppl):S3-43.
12. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borcharf F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut.* 2000;47(2):251-5.
13. Inoue H, Fukami N, Yoshida T, Kudo SE. Endoscopic mucosal resection for esophageal and gastric cancers. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(4):382-8.
14. Choi JY, Park YS, Jung HY, Ahn JY, Kim MY, Lee JH, et al. Feasibility of endoscopic resection in superficial esophageal squamous carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(5):881-9, 889.e1-2.
15. Buskens CJ, Westterterp M, Lagarde SM, Bergman JJ, ten Kate FJ, van Lanschot JJ. Prediction of appropriateness of local endoscopic treatment for high-grade dysplasia and early adenocarcinoma by EUS and histopathologic features. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(5):703-10.
16. Arantes V, Albuquerque W, Benfca E, Duarte DL, Lima D, Vilela S, et al. Submucosal injection of 0.4% hydroxypropyl methylcellulose facilitates endoscopic mucosal resection of early gastrointestinal tumors. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(9):615-9.
17. Inoue H. Endoscopic mucosal resection for esophageal and gastric mucosal cancers. *Can J Gastroenterol.* 1998;12(5):355-9.
18. Endo M, Takeshita K, Inoue H. Endoscopic mucosal resection of esophageal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1995;22(2):192-5.
19. Yoshida M, Hanashi T, Momma K, Yamada Y, Sakaki N, Koike M, et al. Endoscopic mucosal resection for radical treatment of esophageal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 1995;22(7):847-54.
20. Shimizu Y, Kato M, Yamamoto J, Nakagawa S, Tsukagoshi H, Fujita M, et al. EMR combined with chemoradiotherapy: a novel treatment for superficial esophageal squamous-cell carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(2):199-204.
21. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut.* 2001;48:225-9.
22. Ohkuwa M, Hosokawa K, Boku N, Ohtu A, Tajiri H, Yoshida S. New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife. *Endoscopy.* 2001;33(3):221-6.
23. Yamamoto H, Kawata H, Sunada K, Satoh K, Kaneko Y, Ido K, et al. Success rate of curative endoscopic mucosal resection with

- circumferential mucosal incision assisted by submucosal injection of sodium hyaluronate. *Gastrointest Endosc.* 2002;56(4):507-12.
24. Fujishiro M, Yahagi N, Kakushima N, Kodashima S, Muraki Y, Ono S, et al. Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(6):688-94.
 25. Fujishiro M, Kodashima S, Goto O, Ono S, Niimi K, Yamamichi N, et al. Endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell neoplasms. *Dig Endosc.* 2009;21(2):109-15.
 26. Toyonaga T, Nishino E, Hirooka T, Dozaiku R, Sugiyama T, Iwata Y, et al. Use of short needle knife for esophageal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc.* 2005;17(3):246-52.
 27. Toyonaga T, Man-I M, Fujita T, Nishino E, Ono W, Morita Y, et al. The performance of a novel ball-tipped Flush knife for endoscopic submucosal dissection: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(7):908-15.
 28. Toyonaga T, Nishino E, Hirooka T, Ueda C, Noda K. Intraoperative bleeding in endoscopic submucosal dissection in the stomach and strategy for prevention and treatment. *Dig Endosc.* 2006;18(Suppl s1):S123-7.
 29. Toyonaga T, Nishino E, Dozaiku T, Ueda C, Hirooka T. Management to prevent bleeding during endoscopic submucosal dissection using the flush knife for gastric tumors. *Dig Endosc.* 2007;19(Suppl s1):S14-8.
 30. Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, Sato Y, Narisawa R, Aoyagi Y. The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(6):1389-93.
 31. Isomoto H, Yamaguchi N, Nakayama T, Hayashi T, Nishiyama H, Ohnita K, et al. Management of esophageal stricture after complete circular endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:46.
 32. Ishihara R, Iishi H, Uedo N, Takeuchi Y, Yamamoto S, Yamada T, et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc.* 2008;68(6):1066-72.
 33. Repici A, Hassan C, Carlino A, Pagano N, Zullo A, Rando G, et al. Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: results from a prospective Western series. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(4):715-21.
 34. Chaves DM, Maluf Filho F, de Moura EG, Santos ME, Arrais LR, Kawaguti F, et al. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of early esophageal and gastric cancer—initial experience of a western center. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;65(4):377-82.
 35. Ishii N, Horiki N, Itoh T, Uemura M, Maryama M, Suzuki S, et al. Endoscopic submucosal dissection with a combination of small-caliber-tip transparent hood and flex knife is a safe and effective treatment for superficial esophageal neoplasias. *Surg Endosc.* 2010;24(2):335-42.
 36. Lee CT, Chang CY, Tai CM, Wang WL, Tseng CH, Hwang JC, et al. Endoscopic submucosal dissection for early esophageal neoplasia: a single center experience in South Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(3):132-9.
- Recebido em 06/04/2012
Aceito para publicação em 20/06/2012
Conflito de interesse: nenhum
Fonte de financiamento: nenhuma
- Como citar este artigo:**
Arantes V, Piñeros EAF, Yoshimura K, Toyonaga T. Avanços na abordagem do carcinoma precoce de esôfago. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2012; 39(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>
- Endereço para correspondência:**
Vitor Arantes
E-mail: arantesvitor@hotmail.com