



VALDIR TERCIOTI JUNIOR

**SOBREVIDA E FATORES QUE INFLUENCIAM
A MORBI-MORTALIDADE NA TERAPÊUTICA
CIRÚRGICA E ADJUVANTE DO
ADENOCARCINOMA DA JUNÇÃO ESÔFAGO-
GÁSTRICA.**

**CAMPINAS
2013**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

VALDIR TERCIOTI JUNIOR

**SOBREVIDA E FATORES QUE INFLUENCIAM A MORBI-MORTALIDADE NA
TERAPÊUTICA CIRÚRGICA E ADJUVANTE DO ADENOCARCINOMA DA
JUNÇÃO ESÔFAGO-GÁSTRICA.**

Orientador: Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo

Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Roberto Lopes

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para obtenção do título de **Doutor em Ciências**.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO ALUNO VALDIR TERCIOTI JUNIOR E ORIENTADA PELO PROF. DR. NELSON ADAMI ANDREOLLO.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Adami Andreollo

CAMPINAS
2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

T271s Tercioti Junior, Valdir, 1975-
Sobrevida e fatores que influenciam a morbimortalidade na terapêutica cirúrgica e adjuvante do adenocarcinoma da junção esôfago-gástrica / Valdir Tercioti Junior. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador : Nelson Adami Andreollo.
Coorientador : Luiz Roberto Lopes.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Esofagectomia. 2. Adenocarcinoma. 3. Junção esofagogástrica. 4. Radioterapia. 5. Quimioterapia. I. Lopes, Luiz Roberto, 1956-. II. Andreollo, Nelson Adami, 1951-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Survival and morbidity-mortality factors in the surgical and adjuvant treatment of the adenocarcinoma of esophagogastric junction.

Palavras-chave em inglês:

Esophagectomy

Adenocarcinoma

Esophagogastric junction

Radiotherapy

Chemotherapy

Área de concentração: Fisiopatologia Cirúrgica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Nelson Adami Andreollo [Orientador]

Osvaldo Malafaia

Rubens Antonio Aissar Sallum

Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

Cláudio Saddy Rodrigues Coy

Data da defesa: 02-05-2013

Programa de Pós-Graduação: Ciências da Cirurgia

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

VALDIR TERCIOTI JUNIOR

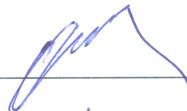
Orientador (a) PROF(A). DR(A). NELSON ADAMI ANDREOLLO

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). NELSON ADAMI ANDREOLLO



2. PROF(A). DR(A). OSVALDO MALAFAIA



3. PROF(A). DR(A). RUBENS ANTONIO AISSAR SALLUM



4. PROF(A).DR(A). ILKA DE FÁTIMA SANTANA FERREIRA BOIN



5. PROF(A).DR(A). CLÁUDIO SADDY RODRIGUES COY



Programa de Pós-Graduação em Ciências da Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 02 de maio de 2013

Aos meus pais, Valdir e Eunice, meus heróis;
à minha irmã Ana Carolina, minha amiga;
à minha esposa Ana Cristina, minha companheira;
à minha filha Júlia, minha felicidade.

AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. Nelson Adami Andreollo**, Professor Titular do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pelo privilégio de ter me guiado na concepção, execução e revisão do presente trabalho. Muito além deste trabalho, agradeço pelo constante e incansável exemplo de dedicação aos pacientes, sendo um grande modelo de médico a ser seguido pelos acadêmicos da Medicina, médicos residentes, alunos da pós-graduação e médicos assistentes da Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo.

Ao **Dr. Luiz Roberto Lopes**, Professor Livre-docente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pela paciência e dedicação na co-orientação deste trabalho. Modelo inspirador de pessoa e profissional, agradeço pelos constantes ensinamentos durante a graduação, a residência médica, a pós-graduação e, mais recentemente, nas minhas atividades de assistência na Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo.

Ao **Dr. José Barreto Campello Carvalho**, Professor Livre-docente do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pela cuidadosa e diligente revisão dos artigos científicos, além da inestimável orientação quanto aos protocolos de tratamento da disciplina de Oncologia Clínica. Exemplo de profissional e pesquisador a ser admirado e seguido pelos mais jovens.

Ao **Dr. Eduardo Baldon Pereira**, médico assistente responsável pelo Serviço de Radioterapia do Hospital de Clínicas da UNICAMP pela constante dedicação no tratamento conjunto dos nossos doentes.

Aos demais docentes, assistentes e residentes da **Disciplina de Oncologia Clínica** e do **Serviço de Radioterapia** pela incansável atenção e dedicação no tratamento dos doentes oncológicos sem os quais esta tese não seria possível.

Ao **Sérgio Almerindo da Conceição** e todos os demais colaboradores do Serviço de Arquivo Médico do Hospital de Clínicas da UNICAMP pelo trabalho e paciência na busca e localização dos prontuários, sem os quais este trabalho não seria possível.

Ao **Helymar da Costa Machado**, do setor de Estatística da Câmara de Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pela análise estatística deste estudo.

À **Cyntia Sonetti Vallim Oliveira** e ao **Felipe Boschiero** do Espaço da Escrita da Coordenadoria Geral da UNICAMP pelo trabalho de tradução e revisão dos artigos e textos na língua inglesa.

À **Eunice de Godoy Bueno Tercioti**, licenciada em Letras e bacharel em Ciências Jurídicas e Sociais, mãe e incentivadora dos meus estudos, pela cuidadosa revisão gramatical e ortográfica do presente trabalho.

À **Ana Cristina de Castro e Araujo**, analista de sistemas, mestre em informática, amada esposa, pelo auxílio na formatação do presente trabalho.

"Há três métodos para ganhar sabedoria: primeiro, por reflexão, que é o mais nobre; segundo, por imitação, que é o mais fácil; e terceiro, por experiência, que é o mais amargo". (Confúcio)

"É fazendo que se aprende a fazer aquilo que se deve aprender a fazer". (Aristóteles)

"Um homem nunca deveria parar de aprender, nem no seu último dia". (Maimônides)

"A mais elevada tarefa do ser humano é saber o que se deve ser para ser um ser humano". (Immanuel Kant)

	PÁG.
1. INTRODUÇÃO	29
1.1 Epidemiologia.....	30
1.2 Classificação histológica e fatores etiológicos.....	32
1.3 Classificação anatômica e a classificação de Siewert (24).	33
1.3 A classificação TNM da UICC.	35
1.4 Terapêutica.....	36
1.4.1 Terapêutica curativa.	37
2. OBJETIVOS	47
3. MÉTODO	49
3.1 Coleta de dados.	50
3.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	50
3.3 Grupos de pacientes.	51
3.4 Estadiamento TNM.....	52
3.5 Tratamento cirúrgico.....	55
3.6 Tratamento adjuvante.....	56
3.7 Análise estatística.....	58
3.8 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.	59

4. RESULTADOS	61
4.1 Comparação entre os grupos.....	62
4.2 Morbimortalidade.....	67
4.3 Sobrevida.....	70
4.4 Análise univariada e multivariada dos fatores de risco.....	86
4.4.1 Análise de todos os pacientes.....	86
4.4.2 Análise dos pacientes do grupo cirurgia.....	92
4.4.3 Análise dos pacientes do grupo adjuvante.....	98
5. DISCUSSÃO	103
5.1 Controvérsias do tratamento.....	104
5.2 Considerações finais.....	115
6. CONCLUSÃO	117
7. REFERÊNCIAS	119
8. ANEXOS	131
Anexo 8.1.1 - Protocolo – Neoplasia de esôfago (Adenoca) c/ Rtx/Qtx adjuvante – Seguimento.....	132
Anexo 8.2.1 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida.....	134

Anexo 8.3.1 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor (Siewert) e número de linfonodos.	137
Anexo 8.4.1 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.	140
Anexo 8.5.1 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito.	149
Anexo 8.6.1 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - recidiva tumoral, local da recidiva, causa do óbito.	152
Anexo 8.7 - Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida.	155
Anexo 8.8 - Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - T, N, grau, localização do tumor (Siewert) e número de linfonodos.	156
Anexo 8.9.1 - Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - complicações pós-operatórias.	157
Anexo 8.10 - Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito.	160
Anexo 8.11 - Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante – recidiva tumoral, local da recidiva.	161

Anexo 8.12.1 - Parecer de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em pesquisa.....	162
Anexo 8.13 - Parecer do relatório parcial do estudo pelo Comitê de Ética em pesquisa.....	164
Anexo 8.14.1 - Artigo científico em revista científica indexada.	165
Anexo 8.15.1 - Artigo científico em revista científica indexada (inglês).....	171
Anexo 8.16 – Prêmio 1º lugar – tema –livre – congresso internacional.....	177

LISTA DE ABREVIATURAS

ADS: arcada dentária superior

ANOVA: análise de variância

CEC: carcinoma espinocelular

cGy: centi-Gray

cm: centímetro(s)

DRGE: doença do refluxo gastroesofágico

EUA: Estados Unidos da América

E. P.: erro padrão

Fisher: teste exato de Fisher

G.L.: graus de liberdade

HR: *hazard ratio*

IC95%: intervalo de confiança de 95,0%

IGCA: *International Gastric Cancer Association*

IMC: índice de massa corpórea

ISDE: *International Society for the Diseases of the Esophagus*

M: ausência ou presença de metástases a distância

N: ausência ou presença e extensão das metástases linfonodais regionais

PET: *positron emission tomography* (tomografia por emissão de pósitrons)

pM: M patológico

pN: N patológico

pT: T patológico

Qtx: quimioterapia

T: extensão do tumor primário

TNM: denominação da classificação da União Internacional de Combate ao Câncer

RNM: ressonância nuclear magnética

Rtx: radioterapia

SEER: *Surveillance Epidemiology and End Results*

SNC: sistema nervoso central

TC: tomografia computadorizada

UICC: União Internacional de Combate ao Câncer

USG: ultrassonografia

χ^2 : teste do qui-quadrado

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1. O agrupamento por estadios da classificação TNM da UICC (30).	54
Tabela 2. Prevalência quanto à cor, sexo e idade.	62
Tabela 3. Prevalência e distribuição quanto à idade.....	63
Tabela 4. Prevalência dos sintomas nos grupos.....	63
Tabela 5. Prevalência da localização tumoral no esôfago, segundo Siewert (28).....	64
Tabela 6. Distribuição da técnica da esofagectomia (via de acesso).....	64
Tabela 7. Distribuição da técnica de reconstrução do trânsito alimentar.	65
Tabela 8. Descrição do T patológico nos grupos.....	65
Tabela 9. Descrição do N patológico nos grupos.	66
Tabela 10. Descrição do Estadio nos grupos. (observação: M=0 no estadiamento clínico pré-operatório).....	66
Tabela 11. Descrição do grau de diferenciação nos grupos.....	66
Tabela 12. Prevalência do número de linfonodos nos grupos.	67
Tabela 13. Prevalência da morbidade cirúrgica.....	68
Tabela 14. Prevalência da recidiva tumoral.....	68

Tabela 15. Locais da recidiva tumoral (* um paciente apresentou recidiva em fígado e pulmão).....	69
Tabela 16. Número de óbitos nos grupos.	69
Tabela 17. Tempo de seguimento entre os grupos (meses).....	70
Tabela 18. Análise da sobrevida nos grupos (todos os pacientes).....	72
Tabela 19. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (todos os pacientes).	72
Tabela 20. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (todos os pacientes).....	72
Tabela 21. Análise da sobrevida nos grupos (tumores T2+T3).....	74
Tabela 22. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (pacientes T2+T3).	74
Tabela 23. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (pacientes T2+T3).....	74
Tabela 24. Análise da sobrevida nos grupos (estádios II+III).....	76
Tabela 25. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (pacientes estádios II+III).....	76
Tabela 26. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (pacientes estádios II+III).....	76
Tabela 27. Análise da sobrevida nos grupos (pacientes N1+N2+N3).....	77
Tabela 28. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (pacientes N1+N2+N3).	78
Tabela 29. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (pacientes N1+N2+N3).....	78

Tabela 30. Análise da sobrevida nos grupos (pacientes T2+T3+N0).....	79
Tabela 31. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (pacientes T2+T3+N0).	80
Tabela 32. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (pacientes T2+T3+N0).....	80
Tabela 33. Análise da sobrevida nos grupos (pacientes T2+T3+N1).....	81
Tabela 34. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (pacientes T2+T3+N1).	82
Tabela 35. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (pacientes T2+T3+N1).....	82
Tabela 36. Análise da sobrevida nos grupos (pacientes T2+T3+N2).....	83
Tabela 37. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (pacientes T2+T3+N2).	84
Tabela 38. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (pacientes T2+T3+N2).....	84
Tabela 39. Análise da sobrevida nos grupos (pacientes T2+T3+N3).....	85
Tabela 40. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (pacientes T2+T3+N3).	86
Tabela 41. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (pacientes T2+T3+N3).....	86
Tabela 42. Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida.	87
Tabela 43. Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida (continuação).	88

Tabela 44. Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida (continuação).....	89
Tabela 45. Resultados da análise de regressão de Cox multivariada para sobrevida.....	89
Tabela 46. Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida/Cirurgia.....	93
Tabela 47. Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida/Cirurgia (continuação).....	94
Tabela 48. Resultados da análise de regressão de Cox multivariada para sobrevida/Cirurgia.....	95
Tabela 49. Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida/Adjuvante.....	99
Tabela 50. Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida/Adjuvante (continuação).....	100
Tabela 51. Resultados da análise de regressão de Cox multivariada para sobrevida/Ajduvante.....	101
Tabela 52. Algoritmo sugerido para o tratamento dos tumores esôfago-gástricos do grupo do <i>M.D. Anderson Cancer Center</i> (53) (adaptado para a nova classificação da UICC (30))......	105
Tabela 53. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida.....	134

Tabela 54. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida.....	135
Tabela 55. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida.....	136
Tabela 56. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor (Siewert) e número de linfonodos.	137
Tabela 57. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor (Siewert) e número de linfonodos.	138
Tabela 58. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor (Siewert) e número de linfonodos.	139
Tabela 59. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.	140
Tabela 60. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.	141
Tabela 61. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.	142
Tabela 62. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.	143
Tabela 63. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.	144

Tabela 64. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.	145
Tabela 65. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.	146
Tabela 66. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.	147
Tabela 67. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.	148
Tabela 68. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito.	149
Tabela 69. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito.	150
Tabela 70. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito.	151
Tabela 71. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - recidiva tumoral, local da recidiva, causa do óbito.	152
Tabela 72. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - recidiva tumoral, local da recidiva, causa do óbito.	153
Tabela 73. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - recidiva tumoral, local da recidiva, causa do óbito.	154

Tabela 74. Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - cor, sexo, idade, estadió e sobrevida.....	155
Tabela 75. Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - T, N, grau, localização do tumor (Siewert) e número de linfonodos.....	156
Tabela 76. Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - complicações pós-operatórias.....	157
Tabela 77. Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - complicações pós-operatórias.....	158
Tabela 78. Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - complicações pós-operatórias.....	159
Tabela 79. Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito.....	160
Tabela 80. Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante – recidiva tumoral, local da recidiva.....	161

Figura 1. Tendências ajustadas para a idade das incidências de câncer de esôfago nos E.U.A. em dois períodos de cinco anos, de 1975-1979 para 2000-2004, para ambos os gêneros da cor branca – dados provenientes de nove bases de registro do SEER (17).
 31

Figura 2. Ilustração esquemática da classificação de Siewert modificada (28). A distância do centro do tumor do cárdia anatômico determina o tipo tumoral (29). 35

Figura 3. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes (todos os pacientes). 71

Figura 4. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes. (pacientes T2+T3) 73

Figura 5. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes. (pacientes estádios II+III). 75

Figura 6. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes. (pacientes N1+N2+N3). 77

Figura 7. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes (pacientes T2+T3+N0). 79

Figura 8. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes (pacientes T2+T3+N1). 81

Figura 9. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes (pacientes T2+T3+N2).	83
Figura 10. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes (pacientes T2+T3+N3).	85
Figura 11. Função de sobrevida por N após análise multivariada de toda a amostra.....	90
Figura 12. Função de sobrevida por complicação broncopneumonia após análise multivariada de toda a amostra.	91
Figura 13. Função de sobrevida por recidiva tumoral após análise multivariada de toda a amostra.....	92
Figura 14. Análise multivariada - sobrevida x broncopneumonia no grupo de cirurgia exclusiva.	96
Figura 15. Análise multivariada - sobrevida x N patológico no grupo de cirurgia exclusiva.	97
Figura 16. Análise multivariada - sobrevida x hemorragia digestiva no grupo de cirurgia exclusiva.	98
Figura 17. Análise multivariada - sobrevida x recidiva no grupo submetido a adjuvância.	102

Nos últimos anos a literatura médica tem registrado aumento progressivo da prevalência do adenocarcinoma da junção esôfago-gástrica. O tratamento cirúrgico é a melhor opção, entretanto, vários fatores podem interferir na morbimortalidade.

O objetivo do presente estudo é avaliar retrospectivamente a sobrevida e os fatores prognósticos dos pacientes operados por adenocarcinoma da junção esôfago-gástrica submetidos ou não a radioterapia e quimioterapia adjuvantes.

Foram revistos os prontuários médicos dos pacientes tratados no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas no período de 1986 a 2009, para obtenção de informações referentes ao pré e pós-operatório. Assim, os pacientes foram divididos: a) um grupo submetido a tratamento cirúrgico exclusivo; e b) um grupo submetido a cirurgia seguida por radioterapia e quimioterapia adjuvantes.

Foram analisados os fatores de morbimortalidade e da sobrevida entre os grupos. Análises de regressão univariada e multivariada de Cox dos fatores de risco para o prognóstico destes pacientes foram realizadas. O nível de significância estatística adotado foi de 5 %.

No estudo foram incluídos 103 (N) pacientes assim distribuídos: 1) 78 (75,7%) submetidos a tratamento cirúrgico exclusivo e 2) 25 (24,3%) submetidos a tratamento cirúrgico com radioquimioterapia adjuvante. Todos os pacientes foram submetidos a ressecção cirúrgica com intenção curativa.

Os grupos foram comparáveis quanto a cor, sexo, idade, procedência, classificação de Siewert, tipo histológico, T patológico, N patológico, estadiamento patológico, recidiva tumoral, sintomas pré-operatórios (exceto dor retroesternal), complicações pós-operatórias, técnica de ressecção cirúrgica e técnica de reconstrução do trânsito alimentar. Os resultados mostraram que os grupos foram diferentes quanto ao grau de diferenciação tumoral e ao número de linfonodos.

O estudo não mostrou aumento da sobrevida no grupo submetido a tratamento adjuvante em comparação ao grupo submetido a tratamento cirúrgico exclusivo. A análise multivariada de regressão de Cox de toda a casuística concluiu que a recidiva tumoral, a presença de metástase linfonodal e a presença de broncopneumonia no pós-operatório foram fatores de piora no prognóstico.

In recent years the medical literature has reported a progressive increase in the prevalence of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Surgical treatment is the best option, however, several factors can affect the morbidity and mortality.

The aim of this study is to evaluate retrospectively survival and prognosis of patients operated for adenocarcinoma of the esophagogastric junction, undergoing or not postoperative radiotherapy and chemotherapy.

We reviewed the medical records of patients treated at *Hospital de Clinicas* of State University of Campinas from 1986 to 2009, to obtain data about pre- and post-operative treatment. The patients were divided into: a) patients undergoing surgical treatment alone; and b) patients undergoing surgery followed by adjuvant radiotherapy and chemotherapy.

We analysed morbidity, mortality and survival between groups. Univariate and multivariate Cox regression analyzes of risk factors for prognosis of these patients were performed. The level of significance was 5%.

The study included 103 (N) patients as follows: 1) 78 (75.7%) undergo surgical treatment only; and 2) 25 (24.3%) underwent surgical and adjuvant treatment. All patients underwent surgical resection with curative intent.

The groups were comparable in terms of color, sex, age, origin, Siewert classification, histological type, pathological T, pathological N, pathological stage, tumor recurrence, preoperative symptoms (except retrosternal pain),

postoperative complications, technique of surgical resection and technique of reconstruction of the alimentary tract. The groups differed in the degree of tumor differentiation and the number of lymph nodes.

The study did not show increase in survival in the group undergoing adjuvant treatment compared to the group treated with surgery alone. Multivariate Cox regression of the whole sample found that tumor recurrence, lymph node metastasis and the presence of postoperative pneumonia were factors worsened prognosis.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia.

O primeiro relato do adenocarcinoma esofágico é creditado a White em 1898 (1). Antes considerada uma doença rara na primeira metade do século passado, apresenta um aumento da incidência há alguns anos, especialmente nos E.U.A. e na Europa ocidental, conforme evidenciam diversos estudos norte-americanos (2) (3), dinamarqueses (4), holandeses (5), britânicos (6) e de outros países da Europa ocidental (7-12). A taxa de aumento do adenocarcinoma esofágico nos últimos 25 anos foi maior do que qualquer outro tumor sólido nos E.U.A. no mesmo período (2). Este aumento explica o grande interesse da comunidade científica no estudo dos diferentes aspectos desta doença tais como a sua epidemiologia, a sua etiologia, o seu diagnóstico e o seu tratamento.

Dados do programa *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) dos E.U.A. indicaram que a incidência do adenocarcinoma da junção esôfago-gástrica em homens brancos dobrou do início da década de 1970 para o final da década de 1980 (13). Blot *et al.* (14) em 1991 mostraram que o aumento na taxa de incidência do adenocarcinoma esofágico na população norte-americana entre os anos 1980 foi da magnitude de 5-10% por ano. Por volta de 1990, o adenocarcinoma do esôfago correspondeu a metade de todos os casos de câncer de esôfago entre os homens brancos (15) naquele país.

Brown e Devesa em 2002, baseados nas tendências das incidências disponíveis no programa SEER até 1998, descreveram que, entre os homens brancos norte-americanos, a incidência do adenocarcinoma de esôfago subiu de 0,72 por 100.000 habitantes-ano no período 1974-1978 para 3,7 por 100.000 habitantes-ano no

período 1994-1998, ou seja, um aumento maior que 400% (16). O mesmo grupo (17) publicou em 2008 uma atualização dos dados anteriores confirmando esta tendência. Eles encontraram nesta ocasião um aumento da incidência de 1,01 por 100.000 habitantes no período 1975-1979 para 5,69 por 100.000 habitantes no período 2000-2004, ou em outros termos, um aumento de 463% na incidência do adenocarcinoma esofágico entre os homens brancos norte-americanos. Estes dados são expostos graficamente na Figura 1 a seguir:

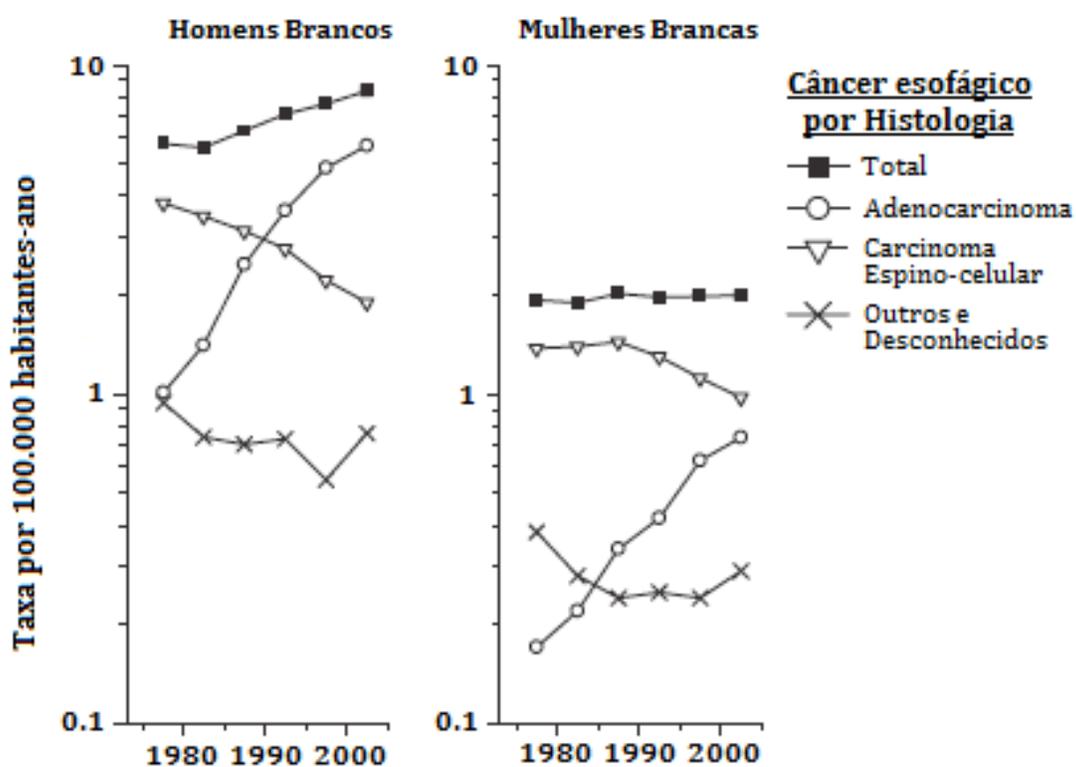


Figura 1. Tendências ajustadas para a idade das incidências de câncer de esôfago nos E.U.A. em dois períodos de cinco anos, de 1975-1979 para 2000-2004, para ambos os gêneros da cor branca – dados provenientes de nove bases de registro do SEER (17).

Entre as mulheres brancas norte-americanas também foi observado este rápido aumento na incidência desta doença tal como observado no grupo

dos homens brancos. A incidência evoluiu de 0,17 por 100.000 habitantes no período 1975-1979 para 0,74 por 100.000 habitantes, um aumento de 335% (17).

Outra característica epidemiológica distintiva do adenocarcinoma da junção esôfago-gástrica é a elevada predominância no sexo masculino, com uma razão homem:mulher estimada em 7:1, além de uma prevalência maior em indivíduos da cor branca em comparação com os indivíduos da cor negra (2, 18).

A doença afeta pacientes acima de 50 anos de idade com o seu pico de incidência entre 55-65 anos (2).

1.2 Classificação histológica e fatores etiológicos.

Os cânceres de esôfago podem ser classificados, segundo a histologia, em carcinoma epidermóide ou escamoso (CEC) e adenocarcinoma. O primeiro é derivado do epitélio estratificado não-queratinizado, característico da mucosa normal do esôfago. Trata-se do tipo histológico mais comum nos países em desenvolvimento, ocorre mais frequentemente em homens a partir dos 50 anos e acomete principalmente os terços médio e inferior (mais de 80% dos casos) do esôfago. Este tipo de tumor tem uma íntima correlação entre tabagismo e alcoolismo nos pacientes portadores dessa neoplasia (19).

O adenocarcinoma no terço distal do esôfago é decorrente da metaplasia intestinal do epitélio - esôfago de Barrett (20) - e, portanto, secundária ao refluxo gastroesofágico crônico (21). Existe uma forte relação entre sua incidência e indivíduos obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) (22). Esta neoplasia desenvolve-se no

epitélio colunar displásico, principalmente na junção esôfago-gástrica/cárdia. Variantes raras dos adenocarcinomas incluem o carcinoma muco-epidermóide e o carcinoma adenóide-cístico (23).

1.3 Classificação anatômica e a classificação de Siewert (24).

Os cânceres de esôfago podem, também, ser classificados segundo a localização anatômica em:

a) esôfago cervical: se inicia na borda inferior da cartilagem cricóide e termina no estreito superior do tórax (incisura jugular), a aproximadamente 18 cm da arcada dentária superior (ADS);

b) esôfago torácico:

b.1) segmento superior do esôfago que se estende desde o estreito superior do tórax até o nível da bifurcação traqueal, a aproximadamente 24 cm da ADS;

b.2) segmento médio do esôfago é a metade proximal do esôfago entre a bifurcação traqueal e a junção esôfago-gástrica; o nível inferior está a aproximadamente 32 cm da ADS;

b.3) segmento inferior do esôfago, com aproximadamente 8 cm de comprimento (inclui o esôfago abdominal), é a metade distal do esôfago entre a bifurcação traqueal e a junção esôfago-gástrica; o nível inferior está a aproximadamente 40 cm da ADS.

Nos segmentos superior e médio a ocorrência é exclusiva do CEC. Já no segmento distal, há a possibilidade de ocorrência tanto de CEC quanto de adenocarcinoma.

Os adenocarcinomas da transição esôfago-gástrica foram descritos como tumores que têm o seu centro dentro de cinco centímetros proximal ou distal da cárdia. Do ponto de vista endoscópico, o limite superior das pregas longitudinais típicas da mucosa gástrica é definido como "cárdia endoscópica", melhor do que a linha Z. Este é um ponto de referência relevante para a classificação endoscópica (25). Siewert *et al.* (26, 27) descreveram três diferentes entidades tumorais dentro da transição esôfago-gástrica:

a) adenocarcinoma esôfago-gástrico tipo I: o adenocarcinoma do esôfago distal, que usualmente origina-se de uma área de metaplasia intestinal especializada do esôfago, ou seja, do esôfago de Barrett, e pode infiltrar a transição esôfago-gástrica localizada distalmente;

b) adenocarcinoma esôfago-gástrico tipo II: o verdadeiro carcinoma da cárdia, que se origina do epitélio cárdico ou de segmentos curtos de metaplasia intestinal na transição esôfago-gástrica;

c) adenocarcinoma esôfago-gástrico tipo III: o carcinoma gástrico sub-cárdico, que infiltra a transição esôfago-gástrica localizada proximalmente.

Na Figura 2, pode-se ver esquematicamente a classificação de Siewert:

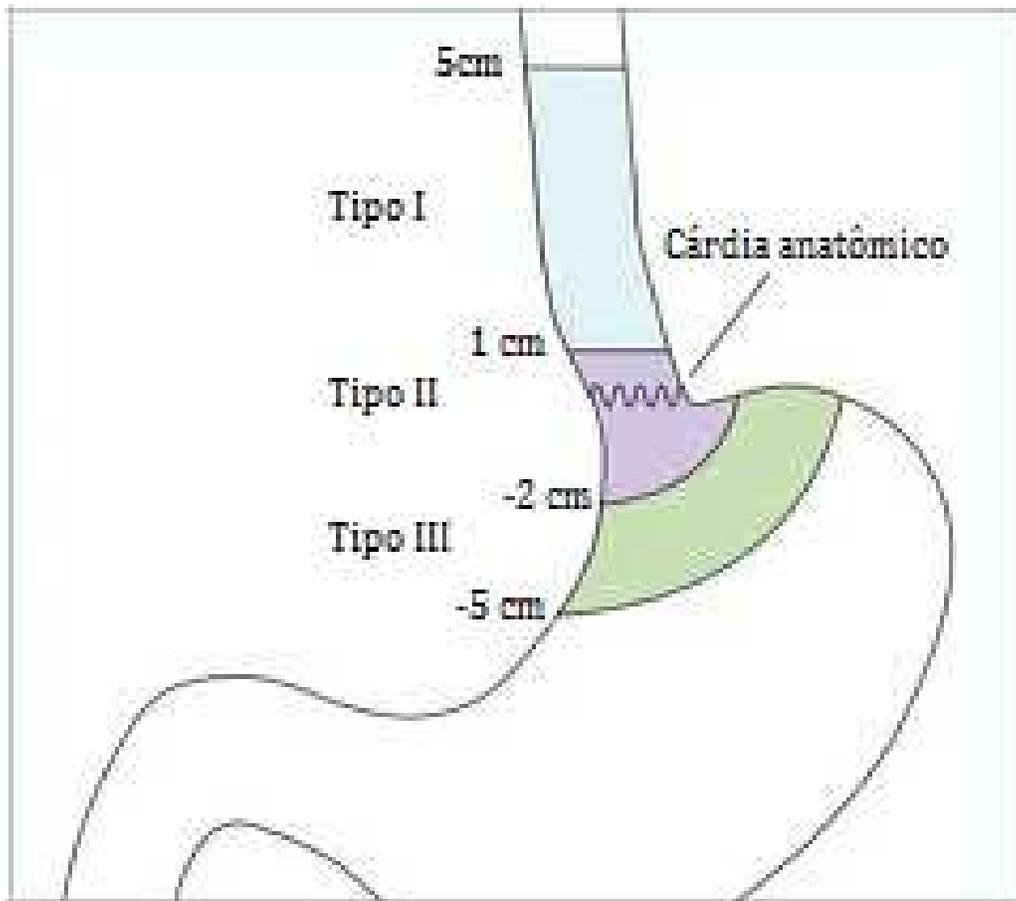


Figura 2. Ilustração esquemática da classificação de Siewert modificada (28). A distância do centro do tumor do cárdia anatômico determina o tipo tumoral (29).

Esta classificação proposta por Siewert e Stein (28) foi aprovada em uma conferência de consenso conjunto da *International Gastric Cancer Association* (IGCA) e da *International Society for Diseases of the Esophagus* (ISDE), sendo aceita e utilizada mundialmente.

1.3 A classificação TNM da UICC.

Deve-se destacar neste momento a sétima e nova edição da classificação TNM sob os auspícios da UICC publicado em 2009 (30) que inclui os tumores da junção esôfago-gástrico no capítulo dos cânceres de esôfago, e utilizada neste trabalho para a descrição das peças anátomo-patológicas. A UICC estabelece que os adenocarcinomas que possuam o seu epicentro a uma distância de até cinco centímetros da junção esôfago-gástrica devem ser classificados e estadiados conforme os parâmetros dos tumores de esôfago. Entretanto, também estabelece que os adenocarcinomas com o epicentro no estômago distando mais de cinco centímetros da junção esôfago-gástrica ou aqueles tumores dentro deste limite de cinco centímetros porém sem se estenderem para o esôfago devem ser classificados como tumores gástricos.

1.4 Terapêutica.

A terapêutica do adenocarcinoma de esôfago deve ser dividida inicialmente em: a) a terapêutica paliativa em que se incluem a Qtx e/ou Rtx exclusivas e o uso de próteses endoscópicas; e b) terapêutica radical com intenção curativa, onde se incluem a ressecção cirúrgica, a Qtx e/ou Rtx neoadjuvante e a Qtx e/ou Rtx adjuvantes.

Atualmente, o objetivo final não é esclarecer qual estratégia possui o maior potencial de cura em um grupo qualquer de pacientes com câncer da junção esôfago-gástrica ressecável, mas, sim, encontrar a estratégia mais adequada para um determinado paciente em termos de sobrevida e qualidade de vida (31, 32).

1.4.1 Terapêutica curativa.

1.4.1.1 Cirurgia.

Na terapêutica curativa, a ressecção cirúrgica destaca-se nas suas mais diversas modalidades. O objetivo primário da cirurgia é a ressecção completa – R0 – do tumor e dos linfonodos regionais a fim de maximizar a oportunidade de cura e minimizar a incidência de recorrência local (1).

A primeira esofagectomia foi realizada em 1870 por Christiam Albert Theodor Billroth e Czerny com a ressecção do esôfago cervical sem reconstrução. A primeira esofagectomia transtorácica bem sucedida foi realizada por Torek em 1913 em uma paciente do sexo feminino de 67 anos de idade, com a realização de uma esofagostomia e uma gastrostomia, sem, portanto, o reestabelecimento da continuidade do trato gastrointestinal; a paciente apresentou uma sobrevida de doze anos, vindo a falecer de pneumonia (33, 34).

Por décadas, o procedimento de escolha para a ressecção do câncer esofágico foi a operação de Lewis (35) e Tanner (36) na qual o tumor e o tecido periesofágico com os seus linfonodos adjacentes foram ressecados com uma toracotomia direita combinada com uma laparotomia. A reconstrução do trato alimentar realiza-se preferencialmente com o estômago, ou, alternativamente, com o cólon, ficando a anastomose intratorácica. Uma das suas principais desvantagens da esofagectomia radical com extensa linfadenectomia são suas altas taxas de morbidade e mortalidade. A taxa de

mortalidade associada a este procedimento varia entre 1 a 12% e a taxa de morbidade geralmente varia entre 50 a 60%, enquanto a sobrevida a longo prazo é usualmente desapontadora (37).

Sendo assim, outras estratégias cirúrgicas foram sendo desenvolvidas com o intuito de diminuir a morbimortalidade operatórias e melhorar a sobrevida a longo prazo.

Em 1962, McKeown (38) descreveu uma ressecção com três incisões: inicialmente realiza-se uma toracotomia direita para a dissecação e mobilização do esôfago. A seguir, reposiciona-se o paciente e realiza-se uma laparotomia e uma cervicotomia esquerda para a dissecação do estômago e confecção da anastomose ao nível do pescoço. Neste nível, uma eventual deiscência da anastomose raramente seria causa de uma mediastinite como no procedimento descrito por Tanner-Lewis.

Mais tarde, em 1977, Pinotti (39-41) descreveu a primeira esofagectomia transmediastinal na prática clínica que consiste em uma ressecção esofágica trans-hiatal, sem a realização de uma toracotomia. Utilizou-se de uma incisão abdominal mediana supra-umbilical e de uma incisão cervical lateral esquerda, todo o esôfago torácico é mobilizado e ressecado do nível das clavículas até o cárdia gástrico. O estômago remanescente é mobilizado e posicionado no mediastino posterior no leito esofágico original. A continuidade do trato alimentar é reestabelecida por uma anastomose entre o esôfago cervical e o fundo gástrico acima do nível das clavículas. Um procedimento de drenagem gástrica, geralmente uma piloromiotomia, e uma jejunostomia para alimentação enteral também são realizadas rotineiramente. Nos pacientes com história de ressecção gástrica prévia ou um remanescente gástrico inadequado para atingir o pescoço

com uma anastomose cervical, o esôfago é substituído tanto pelo cólon como pelo jejuno. Os linfonodos intra-abdominais, paraesofágicos e subcarinais acessíveis pelo hiato esofágico são ressecados.

A partir de 1978, Orringer (42, 43) difundiu e popularizou no mundo a esofagectomia transmediastinal.

Em resposta às recidivas loco-regionais que continuavam ocorrendo nos pacientes submetidos às ressecções esofágicas anteriormente descritas foram propostas cirurgias com linfadenectomias ampliadas, ou seja, esofagectomias com linfadenectomia em três campos (abdominal, mediastinal e cervical) (44, 45) ou linfadenectomias mediastinais radicais (linfonodos e demais estruturas do mediastino posterior) (46, 47) na busca de diminuir as recidivas neoplásicas e elevar a sobrevida dos pacientes operados.

Nos últimos anos, também os acessos minimamente invasivos, como a toracoscopia e a laparoscopia, vêm sendo utilizados no tratamento cirúrgico do câncer de esôfago (1, 48). No entanto, alguns vieses nos estudos sobre cirurgia esofágica minimamente invasiva poderiam ser que os pacientes selecionados para este tipo de procedimento poderiam não ser representativos da população dos pacientes com câncer (por exemplo, pacientes com tumores menores e com menos comorbidades) (49).

Um obstáculo na ressecção do carcinoma esofágico bem sucedida foi o reestabelecimento da continuidade gastrointestinal. Em 1894, Biondi descreveu a mobilização do estômago para o tórax com anastomose primária do esôfago. Contudo, o seu trabalho foi experimental. Em 1896, Mickulicz realizou um procedimento semelhante, com sutura do diafragma na pleura parietal a fim de evitar um pneumotórax. O

seu paciente faleceu no pós-operatório com peritonite. Garre relatou três sobreviventes em 1898, mas sem sucesso a longo prazo (33).

Em relação a reconstrução do trânsito digestivo após a ressecção esofágica, o estômago tem sido a preferência na forma de um retalho tubulizado baseado na artéria gastroepilóica (49) e, em geral, associado a um procedimento de drenagem pilórica tais como uma piloromiotomia ou uma piloroplastia. Alternativamente, o cólon pode ser utilizado porém com implicações no aumento do porte do procedimento cirúrgico.

Com relação às complicações pós-operatórias, independentemente do tipo de cirurgia realizada, as de natureza respiratória e as deiscências de anastomose, associadas ou não à mediastinite e/ou sepse, são as mais referidas na literatura como causas consequenciais dos óbitos (50).

Entre os fatores de risco que podem exercer alguma influência nas complicações pleuropulmonares cita a literatura: idade avançada, lesão renal, doença pulmonar obstrutiva crônica, pO_2 arterial no pré-operatório, dosagem de albumina e/ou deficiência imunológica-nutricional, tipo de cirurgia, duração de toracotomia, número de incisões, resposta hormonal ao trauma cirúrgico, perda sanguínea operatória e estágio da doença (50). E como fatores que influenciam o desenvolvimento de complicações sépticas fatais são: a idade avançada, o sexo, o estágio da doença e o grau de disfagia. Atuam de modo independente, promovendo desnutrição protéico-calórica e, como consequência, a sepse (50).

As principais repercussões no pós-operatório de desnutrição são metabólicas, representadas por hipoglicemia e hematócrito diminuído, e

orgânicas ou clínicas tais como problemas na coagulação e na cicatrização, complicações pulmonares e infecções (51).

É provável que, com a adoção de programas de rastreamento para diagnóstico precoce, avaliação nutricional criteriosa, utilização rotineira de anestesia peridural, eventualmente acrescida de morfina, uso de cateter de Swan-Ganz respeitando os fundamentos da cinética de água pulmonar extravascular, evitando-se intubação pulmonar seletiva e executando modernas técnicas de ventilação mecânica intra-operatória, possa se esperar um declínio na frequência das complicações pleuropulmonares e, conseqüentemente, da letalidade (31, 50).

A deiscência da anastomose é referida na literatura como complicação frequente do câncer do esôfago operado. A cervical é mais frequente que a torácica, porém menos grave e de evolução mais benigna, pois é tida como “externa” (50).

A associação com mediastinite e/ou sepse, nítida nas anastomoses intratorácicas, é também referida nas cervicais, principalmente quando se utiliza a via mediastinal posterior (50).

O tipo e a extensão da ressecção cirúrgica a ser realizada nos pacientes portadores de câncer esôfago-gástrico devem se basear na classificação de Siewert (52) conforme consenso estabelecido pela *International Gastric Cancer Association* e a *International Society for Diseases of the Esophagus* (53).

Os tumores Siewert tipo I devem ser tratados com esofagectomia total, esofagectomia trans-hiatal ou esofagectomia à Ivor-Lewis (com anastomose esôfago-gástrica intratorácica). Os tumores Siewert tipo II podem ser tratados

como esofagectomia à Ivor-Lewis, gastrectomia total com esofagectomia distal trans-hiatal ou esofagectomia trans-hiatal com gastrectomia proximal. Os tumores Siewert tipo III podem ser tratados com gastrectomia total ou gastrectomia proximal com anastomose esôfago-gástrica intra-abdominal (53).

1.4.2.2 Terapêutica neoadjuvante.

Os fatos presentes de uma sobrevida limitada com tratamento cirúrgico exclusivo e o diagnóstico de tumores localmente avançados foram estímulos para a pesquisa de terapêutica neoadjuvante – Qtx ou Qtx-Rtx – no pré-operatório (1, 54-56).

O estudo liderado por Cunningham *et al.* (57) em 2006 estabeleceu a utilidade do uso da epirrubicina, cisplatina e 5-fluorouracil infusional perioperatório em pacientes com adenocarcinomas gástrico ou da transição esôfago-gástrica potencialmente curável. Foram randomizados 250 pacientes submetidos a Qtx perioperatória e 253 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico exclusivo. O tratamento quimioterápico se resumiu a três ciclos pré-operatórios e a três ciclos pós-operatórios de 50 mg/m² de epirrubicina e 60 mg/m² de cisplatina no primeiro dia de cada ciclo acompanhados por 200 mg/m²/dia de 5-fluorouracil infusional durante 21 dias a cada ciclo. Os autores deste estudo que ficou conhecido mundialmente como *M.A.G.I.C. trial* observaram nos pacientes submetidos a Qtx perioperatória a diminuição do tamanho do tumor, a redução no estadiamento tumoral, a melhora na sobrevida livre de doença e na sobrevida global, sem aumento nas complicações pós-operatórias. Uma meta-análise

canadense em 2011 (58) confirmou a Qtx perioperatória como proposto pelo *M.A.G.I.C. trial* como um padrão aceitável de tratamento para os pacientes com adenocarcinomas da transição esôfago-gástrica ou gástrico potencialmente ressecáveis.

A discussão detalhada destes estudos sobre a neoadjuvância no adenocarcinoma do esôfago foge ao escopo do presente trabalho. Porém, pode-se finalizar esta seção lembrando que nos pacientes que apresentam resposta patológica completa a quimio-radioterapia neoadjuvante possuem boa sobrevida quando comparados aos pacientes com doença residual (55).

1.6.1.3 Terapêutica adjuvante.

A cirurgia oferece a única possibilidade de cura para os pacientes com doença localizada, estádios 0 a I da UICC. Entretanto, a taxa de sucesso cirúrgico é limitada pelas altas taxas de recidiva nos demais estádios. As recorrências locais e sistêmicas diminuem as taxas de sobrevida em 5 anos no estágio II do câncer avançado da transição esôfago-gástrica entre 30 a 50%, e nos estádios III e IV entre 10 e 30% em grandes séries de casos no ocidente (59).

Dados norte-americanos, mostram que as taxas de sobrevida em cinco anos estimadas para o adenocarcinoma aumentaram de 33,5% no período 1992-1995 para 49,3% no período 2001-2007 para os tumores restritos ao esôfago. Para os tumores localmente avançados, as taxas de sobrevida em cinco anos foram de 9,4% para 20,6% nos mesmos períodos considerados acima. E nos tumores com metástases a distância ao diagnóstico possuem uma taxa de sobrevida de apenas 2,8% durante o período

2001-2007 (60). Em outras palavras, apesar dos avanços ocorridos nas técnicas cirúrgicas e cuidados pós-operatórios intensivos dos pacientes portadores desta doença restrita ao esôfago, espera-se que apenas metade dos pacientes sobreviva cinco anos após o diagnóstico no melhor dos cenários clínicos.

A cirurgia é a modalidade primária no tratamento do adenocarcinoma do esôfago (61). Entretanto, os resultados do tratamento cirúrgico exclusivo são limitados. Um estudo holandês (62), observou uma sobrevida em 5 anos de 34% no grupo tratado com esofagectomia trans-hiatal e 36% no grupo tratado com esofagectomia transtorácica. Outro estudo, realizado no Japão (63) nos mesmos moldes do estudo holandês, observou sobrevida de 52,3% no grupo da esofagectomia trans-hiatal e 37,9% no grupo da esofagectomia transtorácica. Aproximadamente 70% dos pacientes com adenocarcinoma da junção esôfago-gástrica desenvolveram recidiva a distância (peritônio, fígado, pleura e outros) (63), o que sugere as limitações da cirurgia, independentemente da técnica utilizada.

Desta forma, estratégias de tratamento adjuvante têm sido estudadas a fim de se melhorar o prognóstico dos pacientes com adenocarcinoma da junção esôfago-gástrica.

A terapêutica adjuvante é geralmente definida como um tratamento que é administrado após uma cirurgia curativa (ressecção R0) a fim de melhorar as possibilidades de sobrevida a longo prazo. Dependendo do tipo de doença, a terapêutica adjuvante pode ser quimioterápico, radioterápico ou ambos (59). A terapia adjuvante possui vantagens e desvantagens teóricas. As potenciais vantagens seriam: a) a terapêutica pode se basear em um estadiamento patológico e não em um estadiamento

clínico potencialmente inexato; b) os pacientes que poderiam se beneficiar da terapêutica adjuvante podem ser identificados, evitando a toxicidade naqueles que não precisam ou não se beneficiam desta terapêutica; c) o atraso resultante da terapêutica neoadjuvante é evitada e a ressecção está assegurada; d) a disfagia é aliviada precocemente no tratamento; e) a nutrição pode ser mantida através de jejunostomia realizada durante a cirurgia; e f) a toxicidade da terapêutica neoadjuvante não afeta a cirurgia. As potenciais desvantagens seriam: a) a irrigação sanguínea na área da ressecção está reduzida, diminuindo a quantidade de quimioterápicos no leito tumoral local/regional; b) o alvo da terapia radioterápica foi removido na cirurgia, complicando a definição dos campos para a radioterapia; c) as complicações cirúrgicas no pós-operatório podem impedir a terapêutica adjuvante; d) os óbitos no pós-operatório imediato impedem a realização da terapêutica adjuvante, possivelmente causando vieses nos dados de sobrevida; e f) os efeitos da terapêutica neoadjuvante na ressecabilidade tumoral são eliminados (64).

Considerando estas realidades como o aumento da prevalência desta doença no mundo, a sua associação com fatores de risco tão significativos para a população, o seu tratamento padrão-ouro – a esofagectomia - ter riscos importantes (50, 65, 66) e o seu prognóstico reservado a despeito das melhores técnicas cirúrgicas empregadas, tais realidades justificam plenamente a necessidade do estudo de novas estratégias terapêuticas.

2. OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho de pesquisa foi avaliar retrospectivamente a sobrevida e os fatores que influenciam a morbimortalidade dos pacientes operados por adenocarcinoma da transição esôfago-gástrica submetidos ou não a radioterapia e quimioterapia adjuvantes.

3. MÉTODO

3.1 Coleta de dados.

O presente trabalho foi retrospectivo com a coleta de dados dos prontuários disponíveis para consulta, tanto na forma impressa como na forma de microfilmes no Serviço de Arquivo Médico do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas.

A relação dos pacientes pesquisados foi obtida dos arquivos médicos e cirurgias realizadas pela disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo no período de 1986 a 2009 do grupo de cirurgia do Esôfago, Estômago e Duodeno.

Foi utilizado como instrumento na coleta de dados do prontuário o protocolo anexado ao presente projeto de pesquisa (anexo 8.1).

3.2 Critérios de inclusão e exclusão.

Os critérios de inclusão são:

- a) pacientes com neoplasia da transição esôfago-gástrica - classificação de Siewert (25) - submetidos a ressecção cirúrgica radical;
- b) histologia tumoral tipo adenocarcinoma;
- c) Rtx e Qtx adjuvantes completos;
- d) ressecção tumoral completa (R0).

Os critérios de exclusão são:

- a) pacientes com neoplasia de esôfago não submetidos a ressecção cirúrgica;

- b) pacientes com adenocarcinoma não localizados na transição esôfago-gástrica;
- c) histologia tumoral diferente de adenocarcinoma;
- d) Qtx e/ou Rtx neoadjuvante;
- e) ressecção tumoral incompleta (R1 ou R2);
- f) óbito perioperatório;
- g) presença de metástases a distância no intra-operatório;
- h) prontuário não localizado ou com dados incompletos.

3.3 Grupos de pacientes.

O total inicial de prontuários pesquisados foi de 321 pacientes com câncer de esôfago, sendo que, aplicados os critérios de exclusão já referidos anteriormente, tem-se:

- a) 181 pacientes foram excluídos devido ao tipo histológico, a maioria sendo carcinoma epidermoide, sarcoma e linfoma;
- b) 7 pacientes foram excluídos devido a localização tumoral (tumores não localizados na transição esôfago-gástrica);
- c) 4 pacientes foram excluídos devido a não localização do prontuário ou a dados incompletos nestes prontuários;

d) 9 pacientes foram excluídos devido a ressecção cirúrgica incompleta (ressecção R1);

e) 14 pacientes foram excluídos devido ao óbito perioperatório;

f) 4 pacientes foram excluídos devido a presença de metástase a distância no intra-operatório.

Uma observação deve ser feita que um paciente foi excluído duplamente tanto por ter apresentado ressecção incompleta R1 como também ter evoluído com óbito perioperatório.

Sendo assim, os pacientes considerados para este estudo foram 103 adenocarcinomas (N) assim agrupados:

a) Grupo 1: cirurgia exclusiva - 78 pacientes (75,7%)
(anexos 8.2.1 a 8.6.1);

b) Grupo 2: Rtx e Qtx adjuvantes - 25 pacientes
(24,3%) (anexos 8.7 a 8.11);

3.4 Estadiamento TNM.

O estadiamento do câncer esofágico baseou-se em todos os casos nos achados patológicos da peça cirúrgica, segundo os critérios da classificação TNM, recomendados pela UICC sendo atualizados para a classificação atual (30) descrita abaixo.

A atual classificação estabelece na análise do T ou tumor primário:

Tx – o tumor primário não pode ser avaliado;

T0 – não há evidência do tumor primário;

Tis – carcinoma *in situ* ou displasia de alto grau;

T1 – o tumor invade a lâmina própria, a *muscularis mucosae* ou a submucosa, sendo subdividido em:

T1a - o tumor invade a lâmina própria ou a *muscularis mucosae*;

T1b – o tumor invade a submucosa;

T2 – o tumor invade a muscular própria;

T3 – o tumor invade a adventícia;

T4 – o tumor invade estruturas adjacentes, podendo ser subdividido em:

T4a – o tumor invade pleura, pericárdio ou diafragma;

T4b – o tumor invade outras estruturas adjacentes tais como a aorta, o corpo vertebral ou a traquéia.

A classificação dos linfonodos regionais – N – foi assim estabelecida:

Nx – os linfonodos regionais não podem ser avaliados;

N0 – ausência de metástases linfonodais;

N1 – metástase para 1-2 linfonodos regionais;

N2 – metástase para 3-6 linfonodos regionais;

N3 – metástase para 7 ou mais linfonodos regionais.

A classificação da metástase a distância – M – foi mantida assim:

M0 – ausência de metástase a distância;

M1 – presença de metástases a distância.

O estadiamento anátomo-patológico segue os critérios do estadiamento clínico, porém deve-se utilizar a letra p como prefixo: pT, pN.

O grau histopatológico é assim definido:

Gx – o grau de diferenciação não pode ser avaliado;

G1 – bem diferenciado;

G2 – moderadamente diferenciado;

G3 – pouco diferenciado;

G4 – indiferenciado.

O agrupamento por estádios dos adenocarcinomas da junção esôfago-gástrica foi definido como segue:

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1, T2	N1	M0
Estadio IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
Estadio IIIB	T3	N2	M0
Estadio IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estadio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 1. O agrupamento por estádios da classificação TNM da UICC (30).

3.5 Tratamento cirúrgico.

Todos os pacientes foram operados pela mesma equipe de cirurgiões, observando-se a mesma padronização técnica durante todos os anos estudados.

O tipo de ressecção empregada se baseou na classificação de Siewert (28), a saber: a) os tumores Siewert tipo I tiveram a indicação de uma esofagectomia subtotal com gastrectomia proximal; b) os tumores Siewert tipo II com invasão mais evidente para o esôfago, tiveram a mesma indicação do tumor Siewert tipo I; porém, nos casos com margem proximal oncológica suficiente, optou-se pela gastrectomia total com esofagectomia distal; e c) nos tumores Siewert III optou-se pela gastrectomia total com esofagectomia distal. Quando os tumores foram localmente avançados tanto para o esôfago como para o estômago, foi optado pela realização da esôfago-gastrectomia total.

A técnica da esofagectomia preferencialmente utilizada foi a transmediastinal conforme descrita por Pinotti *et al.* (67), sendo a reconstrução do trânsito alimentar com tubo gástrico isoperistáltico e anastomose esôfago-gástrica cervical.

A reconstrução do trânsito alimentar após a gastrectomia total foi com anastomose esôfago-jejunal em Y de Roux (68).

Nos casos que foram realizados esôfago-gastrectomia total tiveram a reconstrução do trânsito alimentar mediante esofagocolojejunoplastia em Y de Roux (68).

A linfadenectomia padronizada em todas as cirurgias foi a D2.

Todos os pacientes receberam a confecção de jejunostomia à Stamm (69) para suporte nutricional enteral precoce no pós-operatório.

3.6 Tratamento adjuvante.

O tratamento radioterápico foi realizado no Serviço de Radioterapia do Hospital de Clínicas da UNICAMP. O método indicado foi o uso de radiação externa com cobalto 60 com doses totais e fracionamentos conforme descrito por MacDonald *et al.* (70) consistindo em uma dose total 4500 cGy, 180 cGy/dia cinco dias por semana durante cinco semanas consecutivas.

O tratamento quimioterápico foi realizado pela disciplina de Oncologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, com a utilização de um ciclo de 425 mg/m² de 5-fluorouracil e 20 mg/m² de leucovorin durante cinco dias seguido no mês seguinte pela radioterapia anteriormente descrita com doses modificadas de 5-fluorouracil (400 mg/m²) e leucovorin (20 mg/m²) nos primeiros quatro dias e nos últimos três dias da radioterapia. Além disso, um mês após término da radioterapia, foram administrados dois ciclos de cinco dias de 5-fluorouracil (425 mg/m²) e leucovorin (20 mg/m²) com um intervalo de trinta dias, também conforme descrito por MacDonald *et al.* (70).

A partir do ano de 2003, todos os pacientes com adenocarcinoma da transição esôfago-gástrica localmente avançados, ou seja, tumores

maiores que T1, submetidos a ressecção cirúrgica com intenção curativa e sem contra-indicações clínicas foram eleitos para receberem tratamento adjuvante conforme o protocolo descrito anteriormente.

Foram contra-indicados a Rtx ou Qtx nas seguintes situações (53):

a) insuficiência cardíaca congestiva classe III ou IV conforme estabelecido pela *New York Heart Association* (71);

b) *diabetes mellitus* descompensado;

c) hipertensão arterial sistêmica descompensada;

d) doença cérebro-vascular;

e) ototoxicidade;

f) infecção em atividade.

Além disso, para indicar a Qtx, os pacientes deveriam ter função da medula óssea adequada (contagem de granulócitos $> 2.000/\mu\text{l}$ e contagem de plaquetas $> 100.000/\mu\text{l}$), função hepática adequada (bilirrubina total $< 1,5 \text{ mg/dl}$), e função renal adequada (creatinina $< 1,5 \text{ mg/dl}$).

Os principais efeitos colaterais esperados das drogas utilizadas na terapia adjuvante descritos (53) são: náuseas, inapetência, vômitos, adinamia, mucosite, esofagite, síndrome pé-mão, insuficiência renal, e, raramente, mielossupressão e neuropatia.

Durante a radioterapia, os pacientes foram acompanhados laboratorialmente ao menos uma vez por semana com exame clínico, tolerância ao tratamento, controle do peso e hemograma completo. Se a contagem absoluta

de granulócitos estivesse abaixo de 1.000/ μ l ou a contagem de plaquetas caísse abaixo de 50.000/ μ l durante as sessões de radioterapia, o tratamento deveria ser adiado até que as contagens normalizassem ou suspensos em definitivo (53).

3.7 Análise estatística.

A idade dos pacientes calculada e considerada para descrição das amostras estudadas foi na data da cirurgia, ou seja, a data da cirurgia subtraída da data do nascimento do paciente.

A sobrevida dos pacientes foi calculada subtraindo-se a data de óbito da data da cirurgia. Os pacientes que evoluíram com óbito durante o seguimento clínico foram considerados como eventos para fins de cálculo na sobrevida. Os pacientes que não tiveram a data do óbito registrada no prontuário foram considerados como censuras nas respectivas curvas de Kaplan-Meier (72).

Para descrever o perfil da amostra segundo as variáveis em estudo foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas (sexo, cor,...), com valores de frequência absoluta (n) e percentual (%), e estatísticas descritivas (com medidas de posição e dispersão – média, desvio-padrão, valores mínimo, máximo, mediana e quartis) das variáveis contínuas (idade,...) (73).

A análise da associação entre duas variáveis categóricas foi realizado com os testes Qui-Quadrado (χ^2) ou exato de Fisher (para valores esperados menores que cinco). Para comparar as variáveis numéricas foram utilizados o

teste de Mann-Whitney (para dois grupos) e o teste de Kruskal-Wallis (para três ou mais grupos), devido à ausência de distribuição normal das variáveis (74, 75).

Os principais fatores relacionados com a sobrevida foram analisados com a regressão de Cox, modelos univariado e múltiplo com critério *Stepwise* de seleção de variáveis (76). Para comparar o tempo de sobrevida foram usados o método de Kaplan-Meier e o teste log-rank (72).

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0,05$).

O programa computacional utilizado foi: *The Statistical Analysis System* (SAS) para Windows versão 9.1.3 (SAS Institute Inc, 2002-2003, Cary, NC, USA).

3.8 Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, registrado sob nº 925/2010 (Anexo 8.12.1). Além disso, também recebeu a aprovação do seu respectivo relatório parcial pelo mesmo Comitê de Ética em Pesquisa em novembro de 2012 (Anexo 8.13).

4. RESULTADOS

4.1 Comparação entre os grupos.

Os pacientes submetidos a terapêutica adjuvante se constituem em um grupo tratado a partir de 2003 e foram comparados com uma série histórica de pacientes tratados somente com ressecção cirúrgica.

Quanto a cor, ao sexo e a procedência dos 103 pacientes nos dois grupos temos (Tabela 2):

Prevalência: cor, sexo e procedência		Cirurgia exclusiva		Rtx+Qtx adjuvantes	
Cor	Branca	71	91,0%	22	88,0%
	Parda	6	7,7%	1	4,0%
	Preta	1	1,3%	2	8,0%
Sexo	Masculino	65	83,3%	20	80,0%
	Feminino	13	16,7%	5	20,0%
Procedência Estado	SP	69	88,5%	24	96,0%
	Outros	9	11,5%	1	4,0%

Tabela 2. Prevalência quanto à cor, sexo e idade.

A análise das variáveis cor, sexo e procedência pelo teste exato de Fisher mostrou: a) para cor: $p=0,196$; b) para sexo: $p=0,764$; e c) para procedência: $p=0,444$. Portanto, não houve diferenças significativas nestas variáveis nos dois grupos estudados.

Em relação a distribuição das faixas etárias nos dois grupos, foi observado (Tabela 3):

Idade (anos)	Cirurgia exclusiva		Rtx+Qtx adjuvantes	
< 50	16	20,5%	8	32,0%
50-59	21	27,0%	11	44,0%
60-69	32	41,0%	4	16,0%
≥ 70	9	11,5%	2	8,0%

Tabela 3. Prevalência e distribuição quanto à idade.

A análise da variável idade pelo teste do qui-quadrado, mostrou $\chi^2=6,46$ com três graus de liberdade, resultando em $p=0,091$. Portanto, não se observou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados.

Em relação a prevalência dos sintomas nos dois grupos, foi observado (Tabela 4):

Prevalência sintomas / antecedentes	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
Disfagia	55	70,5%	18	72,0%
Dor retroesternal	23	29,5%	2	8,0%
Pirose	38	48,7%	9	36,0%
Hemorragia digestiva	11	14,1%	3	12,0%
Emagrecimento	53	68,0%	16	64,0%
Tabagismo crônico	56	71,2%	17	68,0%
Etilismo crônico	36	46,1%	9	36,0%

Tabela 4. Prevalência dos sintomas nos grupos.

O teste do qui-quadrado (χ^2) e o teste exato de Fisher empregados para a comparação dos sintomas nos grupos, mostraram: a) para disfagia: $p=0,887$ (χ^2); b) para dor retroesternal: $p=0,029$ (χ^2); c) para pirose: $p=0,267$ (χ^2); d) para hemorragia digestiva: $p=1,000$ (Fisher); e) para emagrecimento: $p=0,715$ (χ^2); f) para tabagismo: $p=0,716$ (χ^2) e g) para etilismo: $p=0,373$ (χ^2). Portanto, houve diferenças significativas para o sintoma dor retroesternal no grupo de cirurgia exclusiva. Não houve diferenças significativas para os demais sintomas.

Na Tabela 5, destaca-se a localização do tumor na transição esôfago-gástrica segundo a classificação de Siewert (26) nos dois grupos:

Localização Tumoral - Siewert	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
Tipo 1	12	15,4%	7	28,0%
Tipo 2	29	37,2%	7	28,0%
Tipo 3	37	47,4%	11	44,0%

Tabela 5. Prevalência da localização tumoral no esôfago, segundo Siewert (28).

A análise estatística com o χ^2 mostra $p=0,343$, portanto, sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

Quanto às técnicas de ressecção cirúrgica (Tabela 6) foram utilizadas: a) esofagectomia transmediastinal com linfadenectomia regional; b) esofagectomia transtorácica com linfadenectomia regional; c) gastrectomia total com linfadenectomia regional; e d) esôfago-gastrectomia total com linfadenectomia regional, assim distribuídos:

Técnica de ressecção tumoral	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
esofagectomia transmediastinal	44	56,4%	20	80,0%
esofagectomia transtorácica	2	2,5%	0	0 %
gastrectomia total	28	36,0%	5	20,0%
esôfago-gastrectomia total	4	5,1%	0	0 %

Tabela 6. Distribuição da técnica da esofagectomia (via de acesso).

A análise estatística dos dados da Tabela 6 pelo teste exato de Fisher não mostra diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as técnicas de ressecção ($p=0,195$).

Em relação às técnicas de reconstrução do trânsito alimentar foram empregadas (Tabela 7): a) esofagogastroplastia; b) alça jejunal em Y de Roux; e c) esofagocoloplastia, assim distribuídos:

Técnica de reconstrução do trânsito alimentar	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
Esofagogastroplastia	45	57,6%	20	80,0%
alça jejunal em Y de Roux	28	36,0%	5	20,0%
Esofagocoloplastia	5	6,4%	0	0%

Tabela 7. Distribuição da técnica de reconstrução do trânsito alimentar.

A análise estatística dos dados da Tabela 7 pelo teste exato de Fisher não mostra diferença estatisticamente significativa entre os grupos para as técnicas de reconstrução do trânsito alimentar ($p=0,122$).

Em relação ao estadiamento anátomo-patológico das peças cirúrgicas, observaram-se os seguintes resultados apresentados nas Tabelas 8 a 12.

T patológico	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
1A	6	7,7%	0	0%
1B	1	1,2%	2	8,0%
2	11	14,1%	1	4,0%
3	60	77,0%	22	88,0%

Tabela 8. Descrição do T patológico nos grupos.

A análise da variável T pelo teste exato de Fisher mostra $p=0,083$, portanto, não houve diferença significativa entre os grupos.

N patológico	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
0	32	41,0%	6	24,0%
1	10	12,8%	4	16,0%
2	22	28,2%	6	24,0%
3	14	18,0%	9	36,0%

Tabela 9. Descrição do N patológico nos grupos.

A análise da variável N pelo χ^2 mostra $p=0,211$, portanto, não houve diferença significativa entre os grupos.

Estadio patológico	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
IA	7	9,0%	0	0%
IB	6	7,7%	0	0%
IIA	19	24,3%	6	24,0%
IIB	1	1,3%	2	8,0%
IIIA	11	14,1%	3	12,0%
IIIB	20	25,6%	5	20,0%
IIIC	14	18,0%	9	36,0%

Tabela 10. Descrição do Estadio nos grupos. (observação: M=0 no estadiamento clínico pré-operatório).

A análise da variável estadio pelo teste exato de Fisher mostra $p=0,140$, portanto, não houve diferença significativa entre os grupos.

Grau de diferenciação	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
bem diferenciado	15	19,2%	0	0%
moderadamente diferenciado	44	56,4%	20	80,0%
pouco diferenciado	19	24,4%	5	20,0%

Tabela 11. Descrição do grau de diferenciação nos grupos.

A análise da variável grau de diferenciação pelo χ^2 mostra $p=0,036$. Portanto, houve diferença significativa entre os grupos. O grupo tratado com cirurgia exclusiva incluiu tumores bem diferenciados em maior quantidade, assim como, o outro grupo submetido a adjuvância incluiu tumores moderadamente diferenciados em maior quantidade.

Número de linfonodos	Cirurgia exclusiva	Rtx e Qtx adjuvantes
Média	17,0	27,0
desvio padrão	12,9	17,3
Mínima	0	5,0
Mediana	14	26
Máxima	57	81

Tabela 12. Prevalência do número de linfonodos nos grupos.

A análise da variável número de linfonodos na peça cirúrgica pelo teste de Mann-Whitney mostra $p=0,005$. Portanto, houve diferença significativa entre os grupos, com o grupo submetido a terapia adjuvante com um maior número de linfonodos na peça cirúrgica.

4.2 Morbimortalidade.

Em relação a morbidade cirúrgica, a prevalência das complicações observadas foram (Tabela 13):

Complicações	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
fístula da anastomose	18	23,0%	8	32,0%
estenose da anastomose	24	30,7%	13	52,0%
drenagem de tórax	31	39,7%	14	56,0%
broncopneumonia	9	11,5%	2	8,0%

Tabela 13. Prevalência da morbidade cirúrgica.

A análise estatística das complicações resultou em: a) fístula da anastomose (χ^2): p=0,372; b) estenose da anastomose (χ^2): p=0,054; c) drenagem de tórax (χ^2): p=0,154; d) broncopneumonia (Fisher): p=1,000. Portanto, não houve diferenças significativas nas complicações entre os grupos.

A frequência e distribuição das recidivas tumorais nos diferentes grupos foram (Tabela 14):

Recidiva tumoral	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
ausente	42	53,85%	12	48,0%
presente	36	46,15%	13	52,0%

Tabela 14. Prevalência da recidiva tumoral.

A análise estatística pelo χ^2 mostra p=0,611, portanto, não houve diferença estatisticamente significativa de recidiva tumoral no seguimento tardio dos grupos.

Os locais das recidivas tumorais nos dois grupos foram detalhados na Tabela 15, a seguir:

Locais recidiva	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes*	
Tubo gástrico	3	3,8%	0	0
Tráqueo-brônquica	0	0%	0	0
Pulmão/pleura	2	2,5%	2	8,0%
Mediastino	2	2,5%	1	4,0%
Abdominal (linfonomegalia/carcinomatose)	5	6,4%	3	12,0%
Fígado	14	18,0%	4	16,0%
Ossos	4	5,1%	0	0
SNC	2	2,5%	2	8,0%
Pele	4	5,1%	0	0
Linfonodo cervical	0	0%	2	8,0%

Tabela 15. Locais da recidiva tumoral (* um paciente apresentou recidiva em fígado e pulmão).

O número de óbitos tardios durante o seguimento dos pacientes, excluindo-se os óbitos perioperatórios, foram os seguintes (Tabela 16):

Óbitos	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
ausente	56	71,8%	11	44,0%
presente	22	28,2%	14	56,0%

Tabela 16. Número de óbitos nos grupos.

A análise pelo χ^2 mostra um $p=0,011$, portanto, observa-se um número de óbitos tardios significativamente maior no grupo submetido a adjuvância.

O tempo de seguimento dos grupos segue na Tabela

17 abaixo:

Tempo de seguimento (meses)	Cirurgia exclusiva	Rtx e Qtx adjuvantes
mínimo	1	4
média	33,2	28,4
máximo	155	72

Tabela 17. Tempo de seguimento entre os grupos (meses).

4.3 Sobrevida.

Ao se utilizar o estimador de Kaplan-Meier para as curvas de sobrevida entre os grupos para todos os pacientes, obteve-se o seguinte:

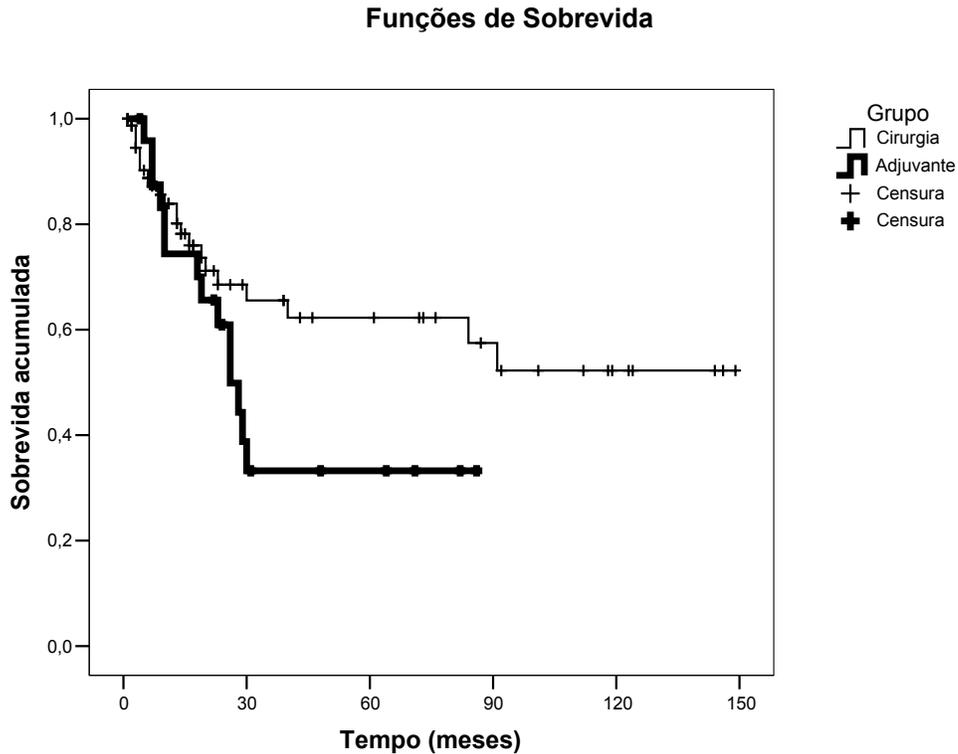


Figura 3. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes (todos os pacientes).

Log-Rank=2,73; p=0,099; n=103.

A análise estatística da sobrevida global dos grupos, excluindo-se os óbitos perioperatórios mostrou um log rank=2,73 e p=0,099. As censuras que constam das curvas representam a perda de seguimento dos pacientes. O início das respectivas curvas (momento zero do gráfico) representa a data da cirurgia dos pacientes, sendo que a queda da curva representa o óbito e a censura representa a perda de seguimento.

A tabela 18 detalha os dados da análise da sobrevida entre os dois grupos:

Sobrevida (meses)	Cirurgia exclusiva	Rtx e Qtx adjuvantes
média	92,3	41,0
erro padrão da média	9,6	7,2
intervalo de confiança da média	73,5 - 111,2	26,9 - 55,2
mediana	91,0	26,0
erro padrão da mediana	0	3,3
intervalo de confiança da mediana	91,0 - 91,0	19,5 - 32,5

Tabela 18. Análise da sobrevida nos grupos (todos os pacientes).

A tabela 19 detalha o número de óbitos e as respectivas censuras (perdas de seguimentos) nos grupos:

Número	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
óbitos (eventos)	22	28,2%	14	56,0%
perdas de seguimento (censuras)	56	71,7%	11	44,0%

Tabela 19. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (todos os pacientes).

As sobrevidas acumuladas nos grupos e os respectivos valores de erro padrão foram os seguintes (Tabela 20):

	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
	Sobrevida	Erro	Sobrevida	Erro
12 meses	83,9%	4,5%	74,4%	9,0%
24 meses	68,5%	6,5%	60,9%	10,2%
36 meses	65,5%	6,8%	33,2%	10,7%
60 meses	62,3%	7,2%	33,2%	10,7%

Tabela 20. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (todos os pacientes).

Foram realizadas também análises de sobrevida agrupando-se os pacientes com tumores T2+T3, estádios II+III, tumores N1+N2+N3, tumores T2+T3+N0, tumores T2+T3+N1, tumores T2+T3+N2, tumores T2+T3+N3.

Ao se utilizar o estimador de Kaplan-Meier para as curvas de sobrevida entre os grupos para os pacientes com tumores T2+T3, obteve-se o seguinte:

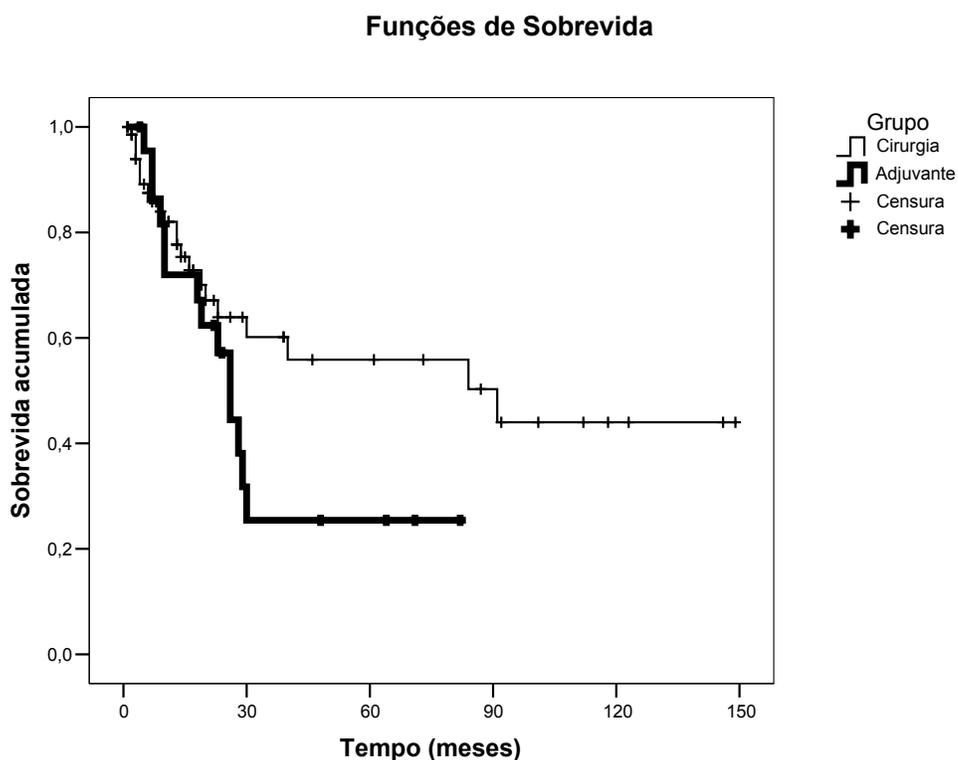


Figura 4. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes. (pacientes T2+T3)

Log-Rank=2,42; p=0,120; n=94.

A tabela 21 detalha os dados da análise da sobrevida entre os dois grupos (pacientes T2+T3):

Sobrevida (meses)	Cirurgia exclusiva	Rtx e Qtx adjuvantes
média	82,9	34,9
erro padrão da média	10,7	6,7
intervalo de confiança da média	62,0 – 103,8	21,7 – 48,1
mediana	91,0	26,0
erro padrão da mediana	42,7	2,7
intervalo de confiança da mediana	7,3 – 174,7	20,6 - 31,4

Tabela 21. Análise da sobrevida nos grupos (tumores T2+T3).

A tabela 22 detalha o número de óbitos e as respectivas censuras (perdas de seguimentos) nos grupos (pacientes T2+T3):

Número	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
óbitos (eventos)	22	30,9%	14	60,8%
perdas de seguimento (censuras)	49	69,0%	9	39,1%

Tabela 22. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (pacientes T2+T3).

As sobrevidas acumuladas nos grupos e os respectivos valores de erro padrão foram os seguintes (Tabela 23):

	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
	Sobrevida	Erro	Sobrevida	Erro
12 meses	82,0%	4,9%	72,0%	9,7%
24 meses	63,9%	7,3%	57,2%	10,9%
36 meses	60,2%	7,8%	25,4%	10,6%
60 meses	55,9%	8,3%	25,4%	10,6%

Tabela 23. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (pacientes T2+T3).

Ao se utilizar o estimador de Kaplan-Meier para as curvas de sobrevida entre os grupos para os pacientes com tumores estádios II+III, obteve-se o seguinte:

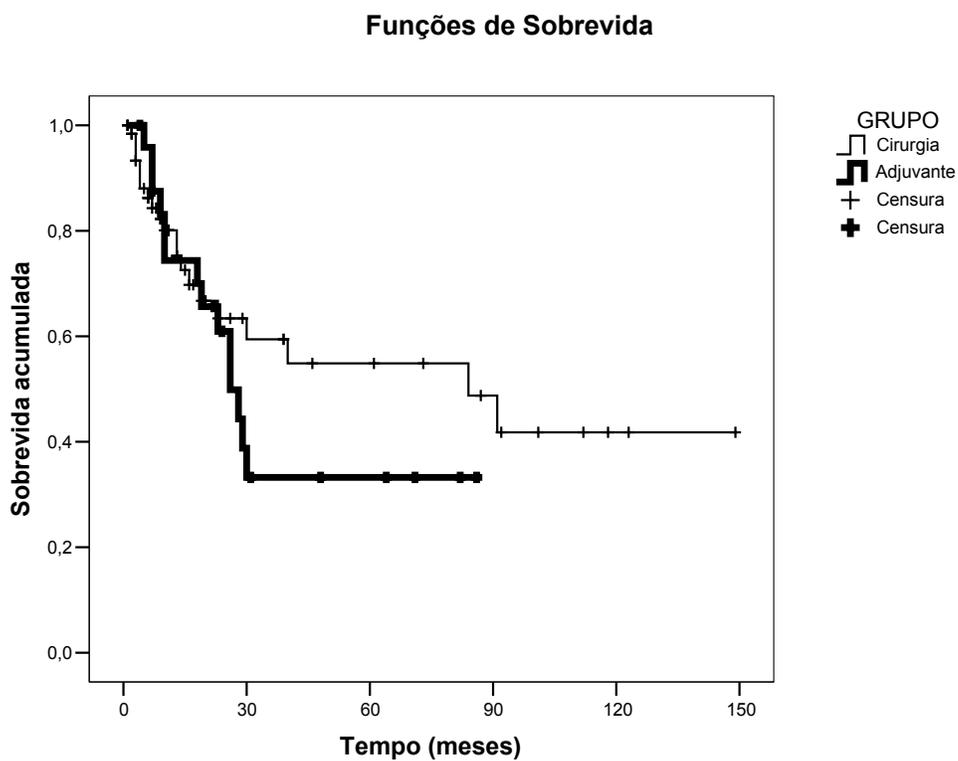


Figura 5. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes. (pacientes estádios II+III).

Log-Rank=0,92; *p*=0,336; *n*=90.

A tabela 24 detalha os dados da análise da sobrevida entre os dois grupos (pacientes estádios II+III):

Sobrevida (meses)	Cirurgia exclusiva	Rtx e Qtx adjuvantes
média	80,6	41,0
erro padrão da média	11,1	7,2
intervalo de confiança da média	58,9 – 102,3	26,9 – 55,2
mediana	84,0	26,0
erro padrão da mediana	33,1	3,3
intervalo de confiança da mediana	19,1 – 148,9	19,5 – 32,5

Tabela 24. Análise da sobrevida nos grupos (estádios II+III).

A tabela 25 detalha o número de óbitos e as respectivas censuras (perdas de seguimentos) nos grupos (pacientes T2+T3):

Número	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
óbitos (eventos)	21	32,3%	14	56,0%
perdas de seguimento (censuras)	44	67,6%	11	44,0%

Tabela 25. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (pacientes estádios II+III).

As sobrevidas acumuladas nos grupos e os respectivos valores de erro padrão foram os seguintes (Tabela 26):

	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
	Sobrevida	Erro	Sobrevida	Erro
12 meses	80,1%	5,4%	74,4%	9,0%
24 meses	63,4%	7,5%	60,9%	10,2%
36 meses	59,4%	8,0%	33,2%	10,7%
60 meses	54,9%	8,6%	33,2%	10,7%

Tabela 26. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (pacientes estádios II+III).

Ao se utilizar o estimador de Kaplan-Meier para as curvas de sobrevida entre os grupos para os pacientes com tumores N1+N2+N3, obteve-se o seguinte:

Funções de Sobrevida

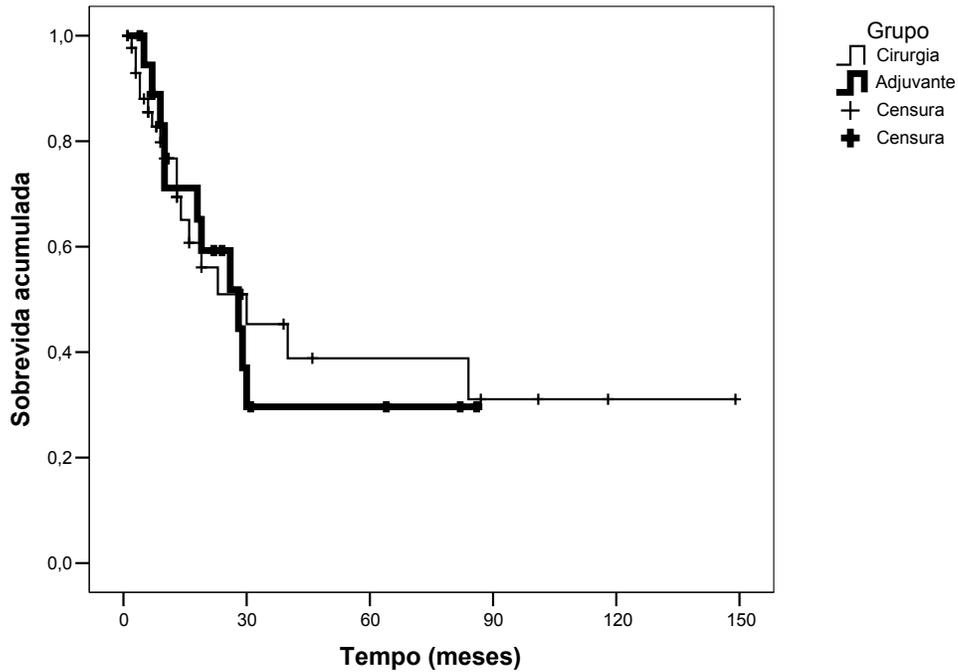


Figura 6. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes. (pacientes N1+N2+N3).

Log-Rank=0,03; *p*=0,869; *n*=65.

A tabela 27 detalha os dados da análise da sobrevida

entre os dois grupos (pacientes N1+N2+N3):

Sobrevida (meses)	Cirurgia exclusiva	Rtx e Qtx adjuvantes
média	62,7	38,4
erro padrão da média	13,1	8,2
intervalo de confiança da média	37,0 – 88,5	22,4 – 54,5
mediana	30,0	28,0
erro padrão da mediana	12,5	7,7
intervalo de confiança da mediana	5,5 – 54,5	12,9 – 43,1

Tabela 27. Análise da sobrevida nos grupos (pacientes N1+N2+N3).

A tabela 28 detalha o número de óbitos e as respectivas censuras (perdas de seguimentos) nos grupos (pacientes N1+N2+N3):

Número	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
	Óbitos	Perdas de seguimento	Óbitos	Perdas de seguimento
óbitos (eventos)	18	39,1%	11	57,8%
perdas de seguimento (censuras)	28	60,8%	8	42,1%

Tabela 28. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (pacientes N1+N2+N3).

As sobrevidas acumuladas nos grupos e os respectivos valores de erro padrão foram os seguintes (Tabela 29):

	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
	Sobrevida	Erro	Sobrevida	Erro
12 meses	76,7%	6,9%	71,1%	10,9%
24 meses	51,0%	9,9%	59,3%	11,9%
36 meses	45,3%	10,3%	29,6%	12,0%
60 meses	38,8%	10,6%	29,6%	12,0%

Tabela 29. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (pacientes N1+N2+N3).

Ao se utilizar o estimador de Kaplan-Meier para as curvas de sobrevida entre os grupos para os pacientes com tumores T2+T3+N0, obteve-se o seguinte:

Funções de Sobrevida

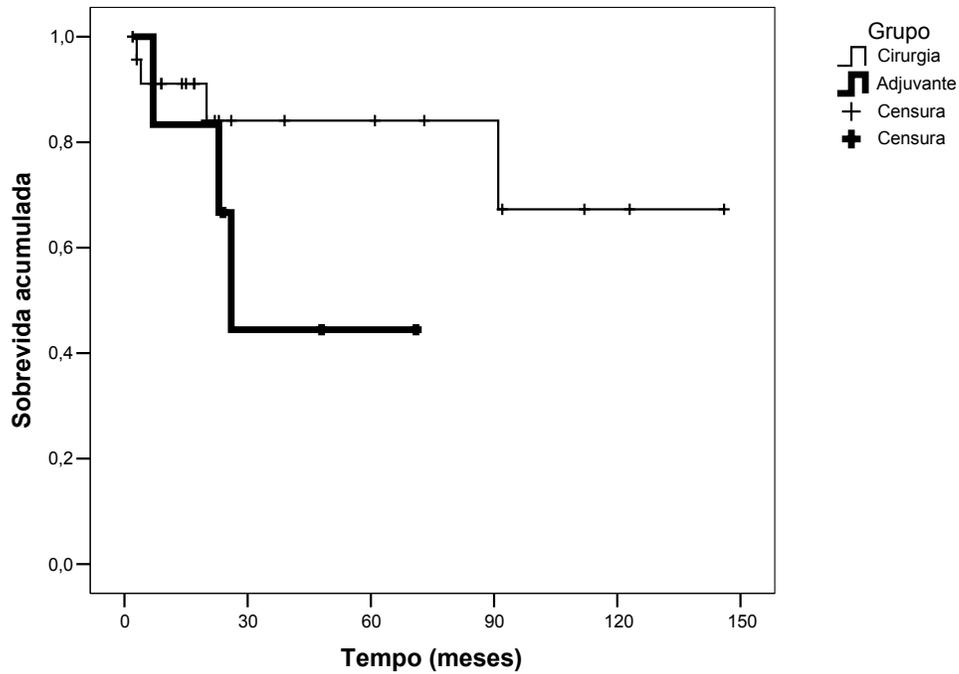


Figura 7. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes (pacientes T2+T3+N0).

Log-Rank=1,95; *p*=0,163; *n*=31.

A tabela 30 detalha os dados da análise da sobrevida

entre os dois grupos (pacientes T2+T3+N0):

Sobrevida (meses)	Cirurgia exclusiva	Rtx e Qtx adjuvantes
média	115,2	42,3
erro padrão da média	13,5	11,5
intervalo de confiança da média	88,7 – 141,7	19,8 – 64,9
mediana	91,0	26,0
erro padrão da mediana	0	3,0
intervalo de confiança da mediana	91,0 – 91,0	20,1 – 31,9

Tabela 30. Análise da sobrevida nos grupos (pacientes T2+T3+N0).

A tabela 31 detalha o número de óbitos e as respectivas censuras (perdas de seguimentos) nos grupos (pacientes T2+T3+N0):

Número	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
	Óbitos	Perdas de seguimento	Óbitos	Perdas de seguimento
óbitos (eventos)	4	16,0%	3	50,0%
perdas de seguimento (censuras)	21	84,0%	3	50,0%

Tabela 31. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (pacientes T2+T3+N0).

As sobrevidas acumuladas nos grupos e os respectivos valores de erro padrão foram os seguintes (Tabela 32):

	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
	Sobrevida	Erro	Sobrevida	Erro
12 meses	91,1%	6,0%	83,3%	15,2%
24 meses	84,1%	8,7%	66,7%	19,2%
36 meses	84,1%	8,7%	44,4%	22,2%
60 meses	84,1%	8,7%	44,4%	22,2%

Tabela 32. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (pacientes T2+T3+N0).

Ao se utilizar o estimador de Kaplan-Meier para as curvas de sobrevida entre os grupos para os pacientes com tumores T2+T3+N1, obteve-se o seguinte:

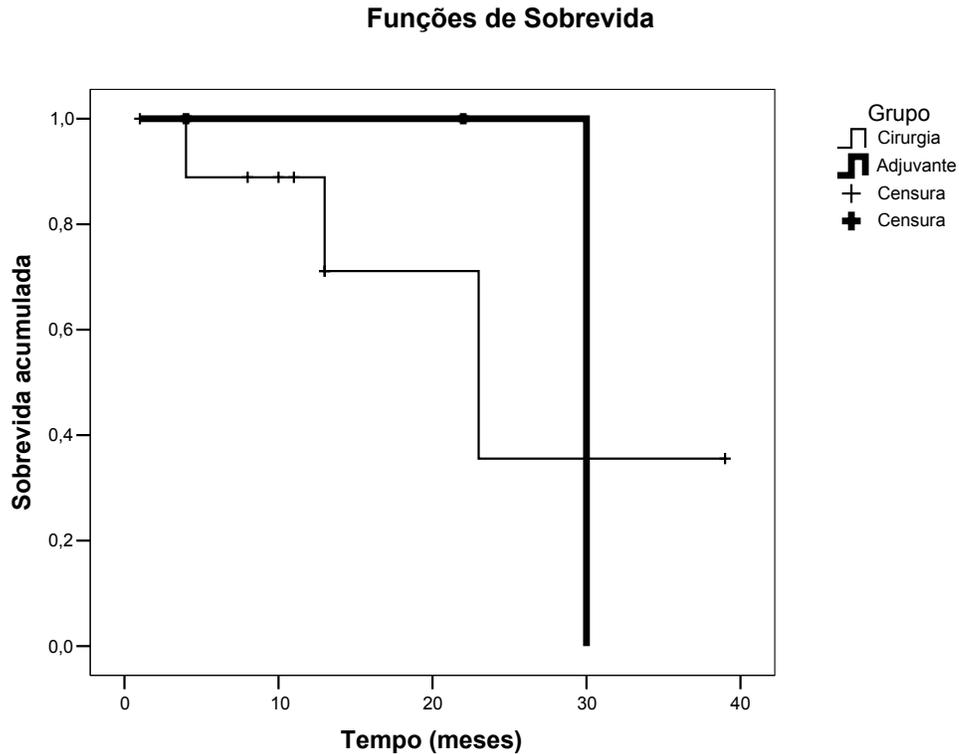


Figura 8. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes (pacientes T2+T3+N1).

Log-Rank=0,16; *p*=0,691; *n*=13.

A tabela 33 detalha os dados da análise da sobrevida entre os dois grupos (pacientes T2+T3+N1):

Sobrevida (meses)	Cirurgia exclusiva	Rtx e Qtx adjuvantes
média	24,8	30,0
erro padrão da média	5,5	0
intervalo de confiança da média	14,0 – 35,6	30,0 – 30,0
mediana	23,0	30,0
erro padrão da mediana	7,5	0
intervalo de confiança da mediana	8,3 – 37,7	30,0 – 30,0

Tabela 33. Análise da sobrevida nos grupos (pacientes T2+T3+N1).

A tabela 34 detalha o número de óbitos e as respectivas censuras (perdas de seguimentos) nos grupos (pacientes T2+T3+N1):

Número	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
	Óbitos	Perdas de seguimento	Óbitos	Perdas de seguimento
óbitos (eventos)	3	30,0%	1	33,3%
perdas de seguimento (censuras)	7	70,0%	2	66,7%

Tabela 34. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (pacientes T2+T3+N1).

As sobrevidas acumuladas nos grupos e os respectivos valores de erro padrão foram os seguintes (Tabela 35):

	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
	Sobrevida	Erro	Sobrevida	Erro
12 meses	88,9%	10,5%	100,0%	0%
24 meses	35,6%	26,7%	100,0%	0%
36 meses	35,6%	26,7%	0%	0%
60 meses	35,6%	35,6%	0%	0%

Tabela 35. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (pacientes T2+T3+N1).

Ao se utilizar o estimador de Kaplan-Meier para as curvas de sobrevida entre os grupos para os pacientes com tumores T2+T3+N2, obteve-se o seguinte:

Funções de Sobrevida

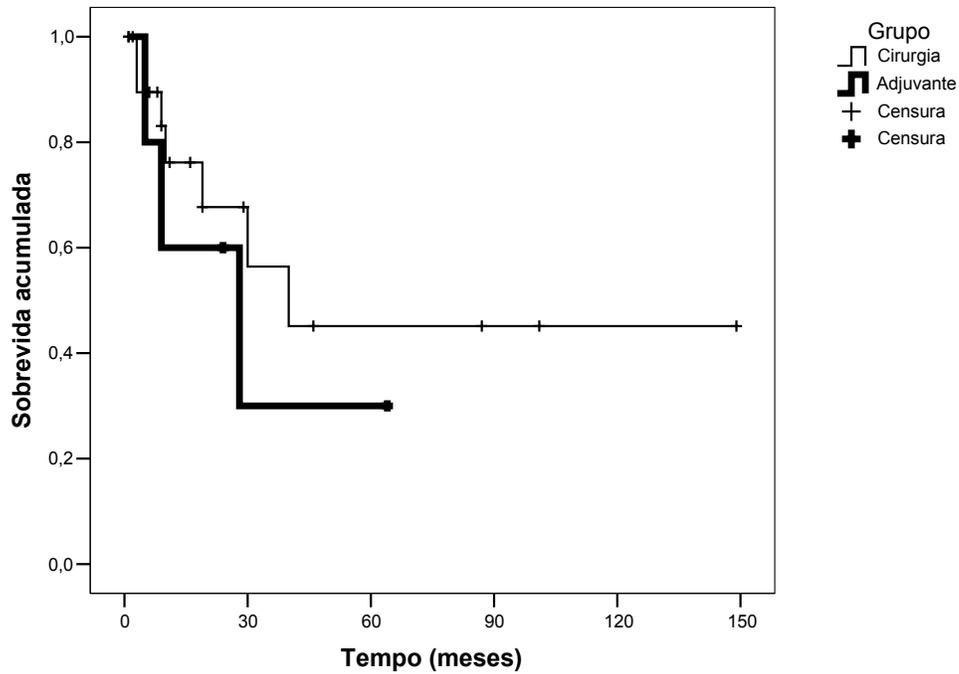


Figura 9. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes (pacientes T2+T3+N2).

Log-Rank=0,54; p=0,462; n=27.

A tabela 36 detalha os dados da análise da sobrevida

entre os dois grupos (pacientes T2+T3+N2):

Sobrevida (meses)	Cirurgia exclusiva	Rtx e Qtx adjuvantes
média	78,3	30,4
erro padrão da média	19,3	11,5
intervalo de confiança da média	40,5 – 116,2	7,9 – 52,9
mediana	40,0	28,0
erro padrão da mediana	0	15,1
intervalo de confiança da mediana	40,0 – 40,0	0 – 57,6

Tabela 36. Análise da sobrevida nos grupos (pacientes T2+T3+N2).

A tabela 37 detalha o número de óbitos e as respectivas censuras (perdas de seguimentos) nos grupos (pacientes T2+T3+N2):

Número	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
	Óbitos	Perdas de seguimento	Óbitos	Perdas de seguimento
óbitos (eventos)	7	31,8%	3	60,0%
perdas de seguimento (censuras)	15	68,2%	2	40,0%

Tabela 37. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (pacientes T2+T3+N2).

As sobrevidas acumuladas nos grupos e os respectivos valores de erro padrão foram os seguintes (Tabela 38):

	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
	Sobrevida	Erro	Sobrevida	Erro
12 meses	76,2%	10,6%	60,0%	21,9%
24 meses	67,7%	12,3%	60,0%	21,9%
36 meses	56,4%	14,5%	30,0%	23,9%
60 meses	45,1%	15,4%	30,0%	23,9%

Tabela 38. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (pacientes T2+T3+N2).

Ao se utilizar o estimador de Kaplan-Meier para as curvas de sobrevida entre os grupos para os pacientes com tumores T2+T3+N3, obteve-se o seguinte:

Funções de Sobrevida

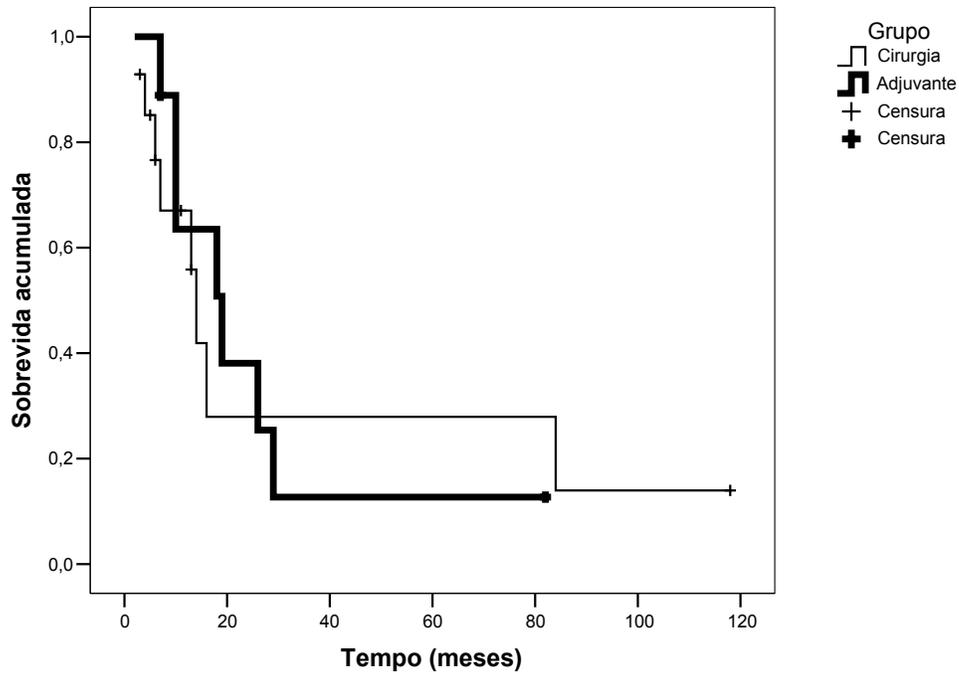


Figura 10. Curva de sobrevida para os grupos Cirurgia exclusiva e Rtx-Qtx adjuvantes (pacientes T2+T3+N3).

Log-Rank=0,07; p=0,797; n=23.

A tabela 39 detalha os dados da análise da sobrevida

entre os dois grupos (pacientes T2+T3+N3):

Sobrevida (meses)	Cirurgia exclusiva	Rtx e Qtx adjuvantes
média	35,5	25,4
erro padrão da média	14,7	8,1
intervalo de confiança da média	6,7 – 64,3	9,6 – 41,2
mediana	14,0	19,0
erro padrão da mediana	1,2	6,1
intervalo de confiança da mediana	11,7 – 16,3	7,0 – 31,0

Tabela 39. Análise da sobrevida nos grupos (pacientes T2+T3+N3).

A tabela 40 detalha o número de óbitos e as respectivas censuras (perdas de seguimentos) nos grupos (pacientes T2+T3+N3):

Número	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
óbitos (eventos)	8	57,2%	7	77,8%
perdas de seguimento (censuras)	6	42,8%	2	22,2%

Tabela 40. Descrição dos óbitos e censuras nos grupos (pacientes T2+T3+N3).

As sobrevidas acumuladas nos grupos e os respectivos valores de erro padrão foram os seguintes (Tabela 41):

	Cirurgia exclusiva		Rtx e Qtx adjuvantes	
	Sobrevida	Erro	Sobrevida	Erro
12 meses	67,0%	13,7%	63,5%	16,9%
24 meses	27,9%	15,9%	38,1%	17,2%
36 meses	27,9%	15,9%	12,7%	11,9%
60 meses	27,9%	15,9%	12,7%	11,9%

Tabela 41. Descrição das sobrevidas acumuladas e erros padrões nos grupos (pacientes T2+T3+N3).

4.4 Análise univariada e multivariada dos fatores de risco.

4.4.1 Análise de todos os pacientes.

As tabelas 42 a 45, apresentam os resultados da análise dos modelos de regressão de Cox, para estudar a relação entre os fatores de risco e a sobrevida dos pacientes. Inicialmente, foi realizada a análise univariada, e depois a análise multivariada com critério *Stepwise* de seleção de variáveis.

Variável	Categorias	Valor-P	H.R.*	IC 95% H.R.*
Grupo	Cirurgia (ref.)		1,00	---
	Adjuvante	0,106	1,76	0,89 – 3,47
Sexo	Masculino (ref.)	---	1,00	---
	Feminino	0,220	1,61	0,75 – 3,42
Idade	Variável contínua (anos)	0,731	0,994	0,963 – 1,027
Cor	Branco (ref.)	---	1,00	---
	Não-branco	0,586	1,34	0,47 – 3,78
T	1+2 (ref.)	---	1,00	---
	3	0,015	4,41	1,34 – 14,52
N	0 (ref.)	---	1,00	---
	1	0,140	2,55	0,74 – 8,84
	2	0,051	2,62	0,99 – 6,91
	3	<0,001	6,09	2,45 – 15,12
Estadio	I (ref.)	---	1,00	---
	II	0,168	4,36	0,54 – 35,49
	III	0,020	10,66	1,44 – 78,74
Grau	Bem diferenciado (ref.)	---	1,00	---
	Moderadamente diferenciado	0,030	3,82	1,14 – 12,81
	Pouco diferenciado	0,216	2,36	0,61 – 9,16
Número de linfonodos	Variável contínua	0,856	0,998	0,974 – 1,022
Recidiva	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	<0,001	3,47	1,66 – 7,26
Disfagia	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,316	1,47	0,69 – 3,13

Tabela 42. Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida.

* HR (*Hazard Ratio*) = Razão de risco para óbito; (n=67 censuras e n=36 óbitos).

IC 95% HR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco.

Variável	Categorias	Valor-P	H.R.*	IC 95% H.R.*
Dor retroesternal	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,340	0,65	0,27 – 1,57
Pirose	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,602	0,84	0,43 – 1,62
Hemorragia digestiva	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,272	1,64	0,68 – 3,98
Emagrecimento	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,334	1,43	0,69 – 2,98
Tabagismo	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,184	0,63	0,32 – 1,25
Etilismo	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,225	0,65	0,33 – 1,30
Complicação Fístula	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,638	0,83	0,39 – 1,78
Complicação Estenose	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,534	1,23	0,64 – 2,37
Complicação Drenagem Tórax	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,052	1,95	0,99 – 3,82
Complicação Broncopneumonia	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,010	3,20	1,32 – 7,76
Técnica cirúrgica	Gastrectomia total (ref.)	---	1,00	---
	Esofagectomia transmediastinal	0,424	1,38	0,62 – 3,07
	Outras	0,043	5,14	1,06 – 25,00

Tabela 43. Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida (continuação).

* HR (*Hazard Ratio*) = Razão de risco para óbito; (n=67 censuras e n=36 óbitos).

IC 95% HR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco.

Variável	Categorias	Valor-P	H.R.*	IC 95% H.R.*
Reconstrução de trânsito alimentar	Jejuno (ref.)	---	1,00	---
	Estômago	0,410	1,40	0,63 – 3,09
	Cólon	0,183	2,88	0,61 – 13,60

Tabela 44. Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida (continuação).

* HR (*Hazard Ratio*) = Razão de risco para óbito; (n=67 censuras e n=36 óbitos).

IC 95% HR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco.

Variáveis selecionadas	Categorias	Valor-P	H.R.*	IC 95% H.R.*
1. N	0 (ref.)	---	1,00	---
	1	0,191	2,39	0,65 – 8,85
	2	0,019	3,38	1,22 – 9,36
	3	<0,001	5,94	2,14 – 16,45
2. Complicação Broncopneumonia	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	<0,001	11,38	3,90 – 33,24
3. Recidiva	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,002	3,83	1,62 – 9,06

Tabela 45. Resultados da análise de regressão de Cox multivariada para sobrevida.

* HR (*Hazard Ratio*) = Razão de risco para óbito; (n=67 censuras e n=36 óbitos).

IC 95% HR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco. Critério *Stepwise* de seleção de variáveis.

Pelos resultados da análise multivariada, verifica-se a influência dos seguintes fatores na sobrevida dos pacientes: **N** (os pacientes com N2 têm risco de óbito 3,4 vezes maior que os com N0, e os pacientes com N3 têm risco de óbito 5,9 vezes maior), **complicação broncopneumonia** (os pacientes com complicação têm risco

11,4 vezes maior de óbito), e **recidiva** (os pacientes com recidiva têm risco 3,8 vezes maior de óbito).

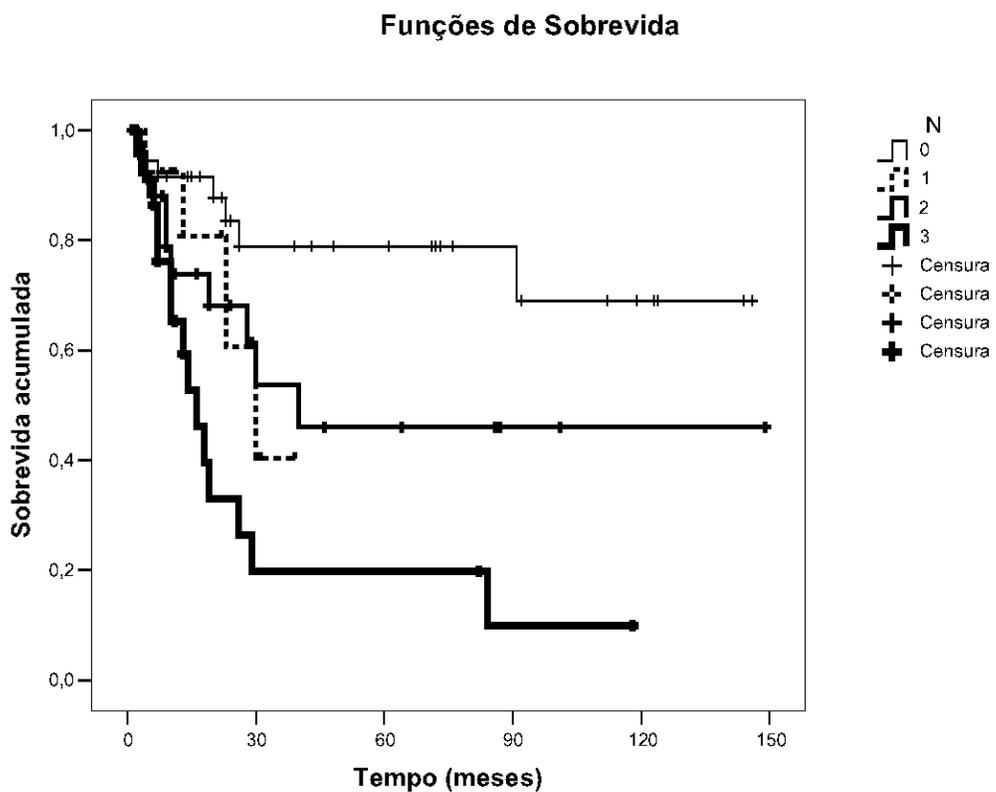


Figura 11. Função de sobrevida por N após análise multivariada de toda a amostra.

Funções de Sobrevida

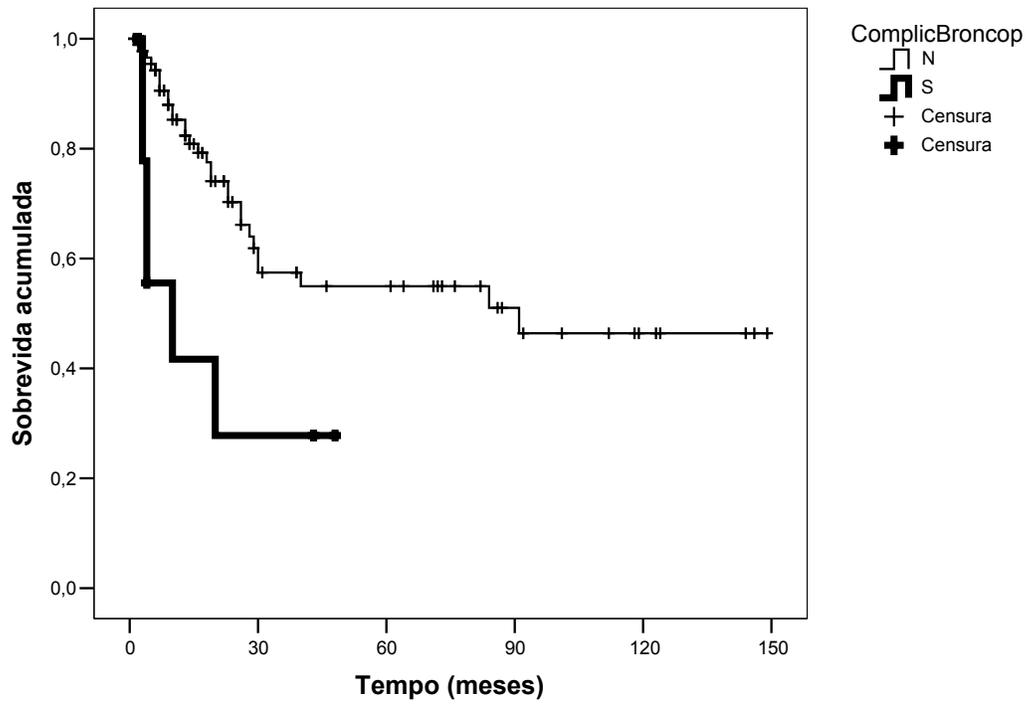


Figura 12. Função de sobrevida por complicação broncopneumonia após análise multivariada de toda a amostra.

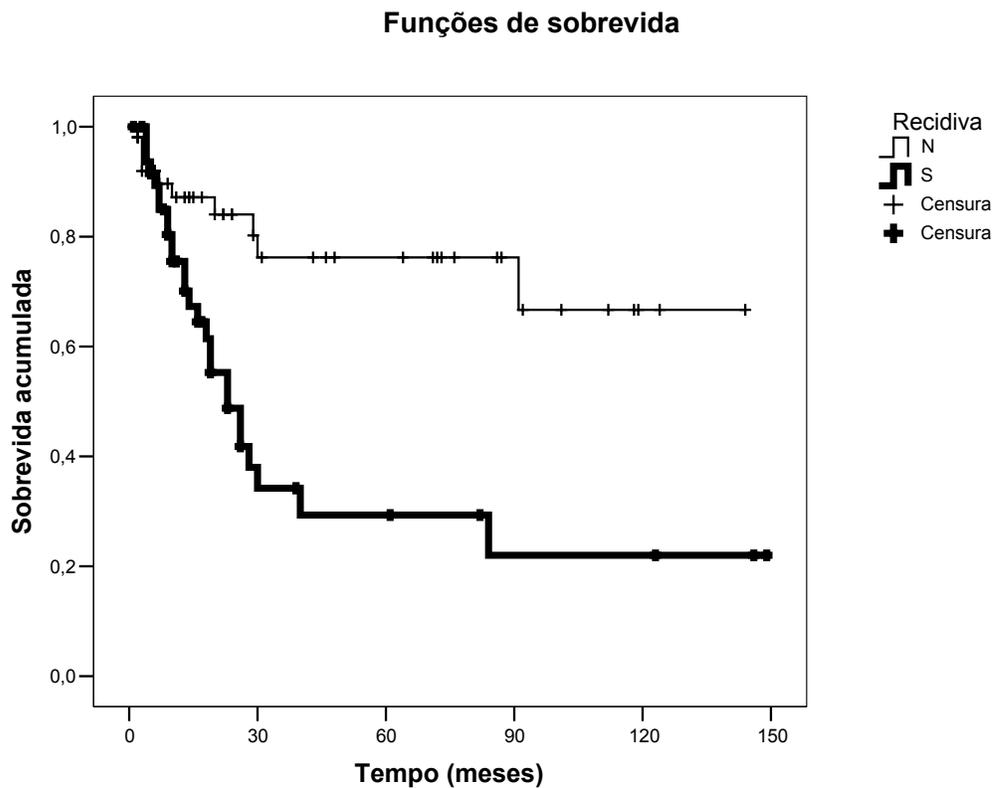


Figura 13. Função de sobrevivida por recidiva tumoral após análise multivariada de toda a amostra.

4.4.2 Análise dos pacientes do grupo cirurgia.

As tabelas 46 a 48, apresentam os resultados da análise dos modelos de regressão de Cox referente aos fatores de risco e a sobrevivida dos pacientes, para os do grupo cirurgia exclusiva. Inicialmente, foi realizada a análise univariada, e depois a análise multivariada com critério *Stepwise* de seleção de variáveis (76).

Variável	Categorias	Valor-P	H.R.*	IC 95% H.R.*
Sexo	Masculino (ref.)	---	1,00	---
	Feminino	0,403	1,53	0,56 – 4,16
Idade	Variável contínua (anos)	0,573	1,012	0,971 – 1,055
Cor	Branco (ref.)	---	1,00	---
	Não-branco	0,775	1,24	0,29 – 5,31
T	1+2 (ref.)	---	1,00	---
	3	0,082	2,98	0,87 – 10,20
N	0 (ref.)	---	1,00	---
	1	0,046	4,76	1,03 – 22,04
	2	0,035	3,76	1,10 – 12,90
	3	<0,001	8,48	2,51 – 28,70
Estadio	I (ref.)	---	1,00	---
	II	0,247	3,65	0,41 – 32,69
	III	0,030	9,45	1,25 – 71,55
Grau	Bem diferenciado (ref.)	---	1,00	---
	Moderadamente diferenciado	0,114	2,80	0,78 – 10,00
	Pouco diferenciado	0,167	2,68	0,66 – 10,83
Número de linfonodos	Variável contínua	0,730	1,006	0,974 – 1,038
Recidiva	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,062	2,31	0,96 – 5,56
Disfagia	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,894	1,06	0,43 – 2,61
Dor retroesternal	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,575	0,75	0,28 – 2,04
Pirose	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,758	0,88	0,38 – 2,03

Tabela 46. Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida/Cirurgia.

* HR (*Hazard Ratio*) = Razão de risco para óbito; (n=56 censuras e n=22 óbitos). IC 95% HR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco.

Variável	Categorias	Valor-P	H.R.*	IC 95% H.R.*
Hemorragia digestiva	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,120	2,24	0,81 – 6,17
Emagrecimento	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,929	0,96	0,40 – 2,30
Tabagismo	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,372	0,67	0,28 – 1,61
Etilismo	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,150	0,52	0,21 – 1,27
Complicação Fístula	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,925	0,95	0,35 – 2,59
Complicação Estenose	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,841	0,92	0,38 – 2,19
Complicação Drenagem Tórax	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,057	2,29	0,98 – 5,37
Complicação Broncopneumonia	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	<0,001	6,29	2,39 – 16,57
Técnica cirúrgica	Gastrectomia total (ref.)	---	1,00	---
	Esofagectomia transmediastinal	0,655	1,25	0,48 – 3,26
	Outras	0,051	5,15	0,99 – 26,72
Reconstrução de trânsito alimentar	Jejuno (ref.)	---	1,00	---
	Estômago	0,638	1,26	0,48 – 3,30
	Cólon	0,143	3,33	0,67 – 16,61

Tabela 47. Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida/Cirurgia (continuação)

* HR (*Hazard Ratio*) = Razão de risco para óbito; (n=56 censuras e n=22 óbitos). IC 95% HR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco.

Variáveis selecionadas	Categorias	Valor-P	H.R.*	IC 95% H.R.*
1. Complicação Broncopneumonia	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	<0,001	9,89	3,14 – 31,19
2. N	0 (ref.)	---	1,00	---
	1	0,007	10,04	1,87 – 53,81
	2	0,006	6,85	1,74 – 26,98
	3	<0,001	20,51	4,79 – 87,80
3. Hemorragia digestiva	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,030	3,65	1,13 – 11,79

Tabela 48. Resultados da análise de regressão de Cox multivariada para sobrevida/Cirurgia.

* HR (*Hazard Ratio*) = Razão de risco para óbito; (n=56 censuras e n=22 óbitos).

IC 95% HR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco. Critério *Stepwise* de seleção de variáveis.

Considerando os resultados da análise multivariada, concluiu-se que a influência dos seguintes fatores na sobrevida dos pacientes foram: **brncopneumonia** (os pacientes com complicação têm risco 9,9 vezes maior de óbito), **N** (os pacientes com N1 têm risco de óbito 10,0 vezes maior que os com N0, os com N2 têm risco de óbito 6,9 vezes maior e os com N3 têm risco de óbito 20,5 vezes maior), e **hemorragia digestiva** (os pacientes com hemorragia têm risco 3,7 vezes maior de óbito).

Funções de Sobrevida

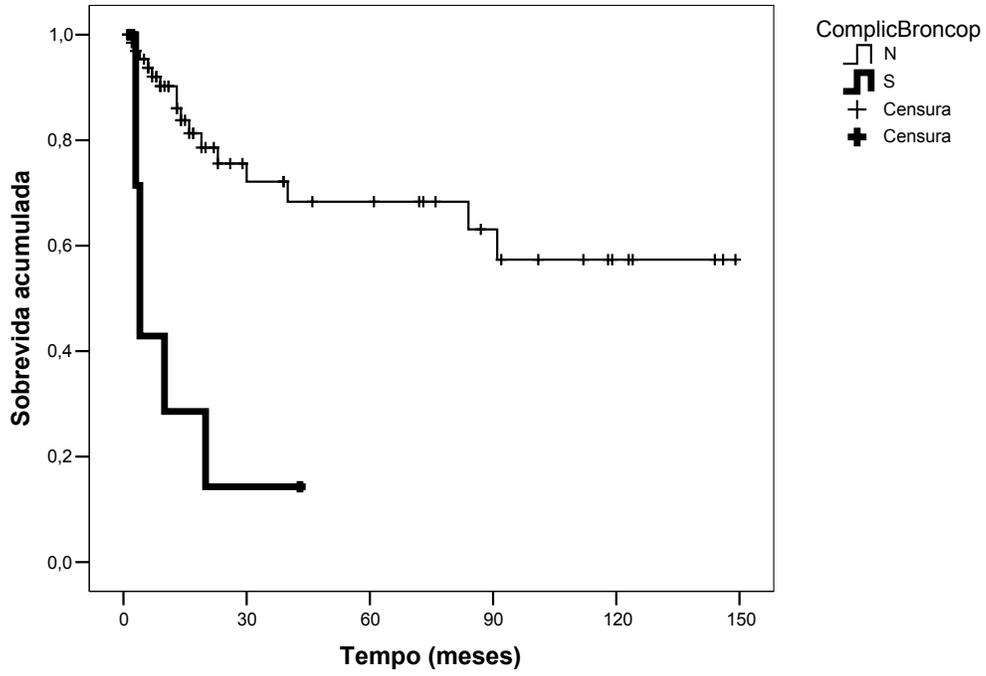


Figura 14. Análise multivariada - sobrevida x broncopneumonia no grupo de cirurgia exclusiva.

Funções de Sobrevida

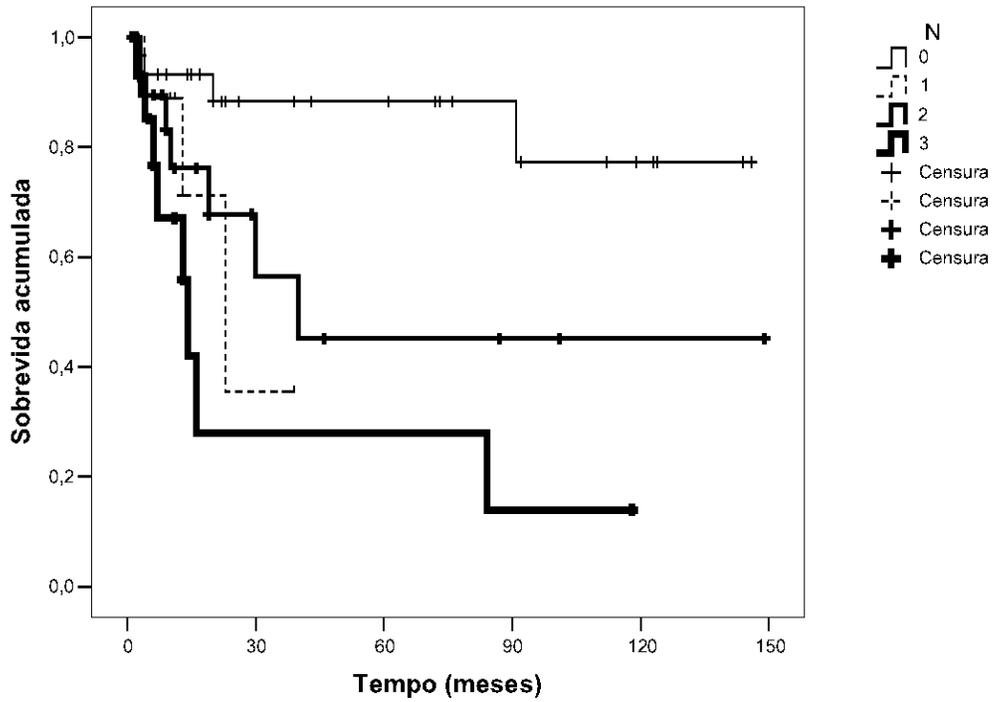


Figura 15. Análise multivariada - sobrevida x N patológico no grupo de cirurgia exclusiva.

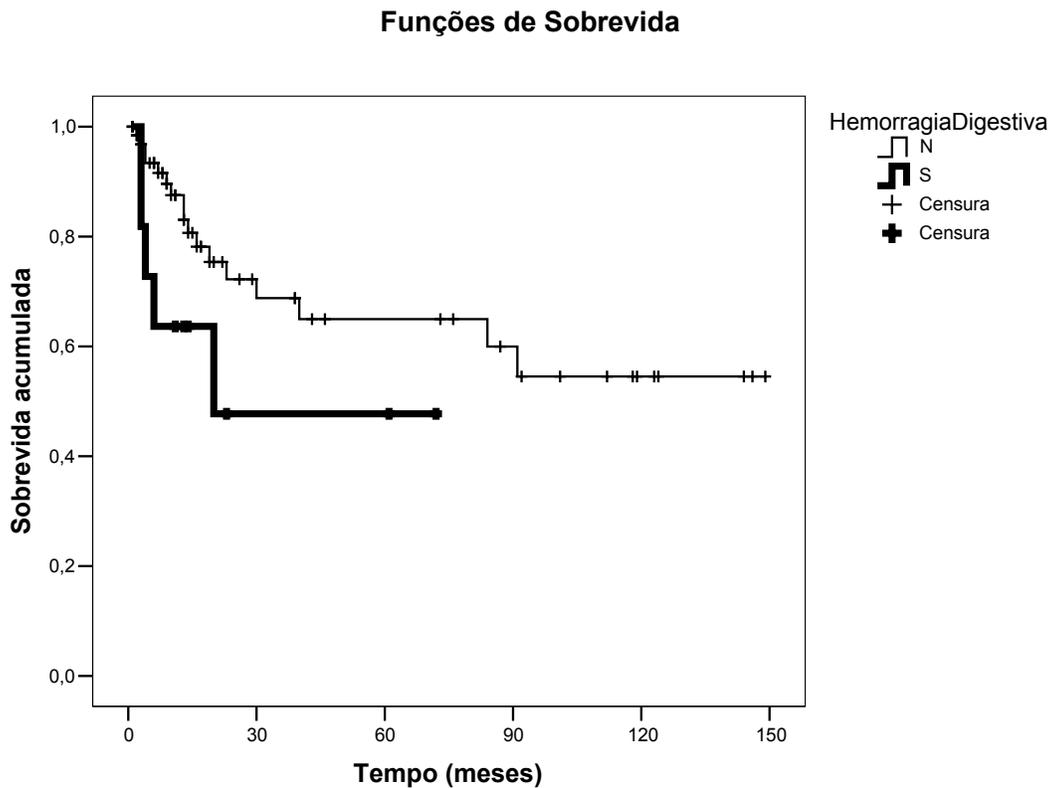


Figura 16. Análise multivariada - sobrevida x hemorragia digestiva no grupo de cirurgia exclusiva.

4.4.3 Análise dos pacientes do grupo adjuvante.

As tabelas 49 a 51, apresentam os resultados da análise dos modelos de regressão de Cox, referente aos fatores de risco e a sobrevida dos pacientes, para os do grupo adjuvante. Inicialmente, foi realizada a análise univariada, e depois a análise multivariada com critério *Stepwise* de seleção de variáveis.

Variável	Categorias	Valor-P	H.R.*	IC 95% H.R.*
Sexo	Masculino (ref.)	---	1,00	---
	Feminino	0,462	1,55	0,48 – 4,95
Idade	Variável contínua (anos)	0,189	0,961	0,905 – 1,020
Cor	Branco (ref.)	---	1,00	---
	Não-branco	0,921	1,08	0,24 – 4,84
T	1+2 (ref.)	---	1,00	---
	3	0,994	1,00	0,99 – 1,01
N	0 (ref.)	---	1,00	---
	1	0,554	0,50	0,05 – 4,88
	2	0,933	1,07	0,22 – 5,32
	3	0,259	2,19	0,56 – 8,57
Estadio	II (ref.)	---	1,00	---
	III	0,224	2,21	0,62 – 7,95
Grau	Moderadamente diferenciado (ref.)	---	1,00	---
	Pouco diferenciado	0,149	0,22	0,03 – 1,72
Número de linfonodos	Variável contínua	0,143	0,969	0,928 – 1,011
Recidiva	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,008	7,87	1,73 – 35,83
Disfagia	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,158	2,95	0,66 – 13,23
Dor retroesternal	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,699	0,67	0,09 – 5,13
Pirose	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,806	1,15	0,38 – 3,45

Tabela 49. Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida/Adjuvante.

* HR (*Hazard Ratio*) = Razão de risco para óbito; (n=11 censuras e n=14 óbitos).

IC 95% HR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco.

Variável	Categorias	Valor-P	H.R.*	IC 95% H.R.*
Hemorragia digestiva	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,782	0,75	0,10 – 5,78
Emagrecimento	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,097	3,59	0,79 – 16,27
Tabagismo	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,210	0,49	0,16 – 1,49
Etilismo	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,573	1,38	0,45 – 4,24
Complicação Fístula	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,414	0,62	0,19 – 1,98
Complicação Estenose	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,252	1,90	0,63 – 5,69
Complicação Drenagem Tórax	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,682	1,26	0,42 – 3,77
Complicação Broncopneumonia	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,993	1,00	0,99 – 1,01
Técnica cirúrgica	Gastrectomia total (ref.)	---	1,00	---
	Esofagectomia transmediastinal	0,798	1,22	0,27 – 5,46
Reconstrução de trânsito alimentar	Jejuno (ref.)	---	1,00	---
	Estômago	0,798	1,22	0,27 – 5,46

Tabela 50. Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida/Adjuvante (continuação)

* HR (*Hazard Ratio*) = Razão de risco para óbito; (n=11 censuras e n=14 óbitos).

IC 95% HR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco.

Variáveis selecionadas	Categorias	Valor-P	H.R.*	IC 95% H.R.*
1. Recidiva	Não (ref.)	---	1,00	---
	Sim	0,008	7,87	1,73 – 35,83

Tabela 51. Resultados da análise de regressão de Cox multivariada para sobrevida/Ajduvante.

* HR (*Hazard Ratio*) = Razão de risco para óbito; (n=11 censuras e n=14 óbitos).

IC 95% HR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco. Critério *Stepwise* de seleção de variáveis.

Os resultados da análise multivariada, permitem concluir que a influência do seguinte fator na sobrevida dos pacientes: **recidiva** (os pacientes com recidiva têm risco de óbito 7,8 vezes).

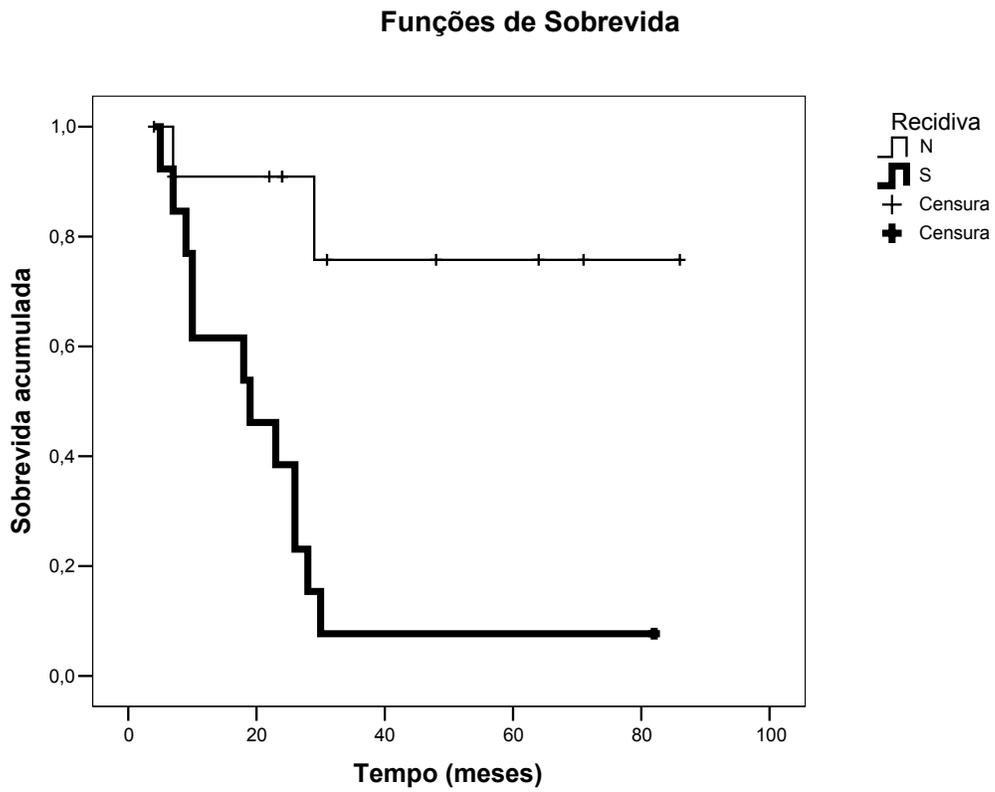


Figura 17. Análise multivariada - sobrevida x recidiva no grupo submetido a adjuvância.

5. DISCUSSÃO

5.1 Controvérsias do tratamento.

O tratamento do câncer esofágico com intenção curativa permanece altamente controversa, com aqueles que advogam o tratamento cirúrgico exclusivo, outros que preferem a radio-quimioterapia exclusiva e outros ainda se utilizam da cirurgia com terapia adjuvante (incluindo neoadjuvância e/ou adjuvância). Cada grupo de pesquisadores contribuiu com pesquisas controladas, randomizadas e prospectivas para o conjunto da publicação científica entre 2000 e 2008. Ainda, qualquer melhora na sobrevida tem sido pequena em termos percentuais, e, assim como as pesquisas publicadas duas décadas atrás, estas mais recentes encontraram os mesmos obstáculos tais como a falta de poder estatístico em detectar pequenas diferenças na evolução e sobrevida dos grupos de pacientes estudados. Mesmo os melhores trabalhos tentando se sobrepôr a esta dificuldade estatística com cuidadosos cálculos foram prejudicados com perda de precisão devido em grande parte às preferências do paciente e do médico por uma modalidade específica de tratamento (77).

Sallum (78) em 1996 na sua tese de doutorado já discutia as controvérsias do tratamento cirúrgico do adenocarcinoma da cárdia e vislumbrava as dificuldades na execução de estudos controlados a fim de estabelecer a utilidade do tratamento adjuvante.

Swisher *et al.* (53), em 2000 nos E.U.A., propôs o seguinte algoritmo para o tratamento dos cânceres esôfago-gástricos, conforme apresentado na Tabela 52 a seguir:

Estadio	Bom estado clínico	Mau estado clínico
Estadio 0	Cirurgia exclusiva	Fototerapia, mucosectomia endoscópica
Estadio I	Cirurgia exclusiva	Rtx +/- Qtx
Estádios IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC	Cirurgia +/- Qtx-Rtx adjuvante ou Qtx-Rtx exclusiva	Rtx +/- Qtx
Estadio IV	Qtx +/- Rtx / próteses endoscópicas	Rtx / próteses endoscópicas

Tabela 52. Algoritmo sugerido para o tratamento dos tumores esôfago-gástricos do grupo do *M.D. Anderson Cancer Center* (53) (adaptado para a nova classificação da UICC (30)).

Nota-se o destaque recebido pela cuidadosa avaliação do estado clínico e nutricional do paciente para a escolha do tipo de esquema terapêutico a ser seguido, além do estadiamento clínico.

Siewert *et al.* (25) publicou uma série com 1602 pacientes consecutivos, compreendendo o período de julho de 1982 a dezembro de 2005, onde foram aplicados os critérios para a classificação dos adenocarcinomas da junção esôfago-gástrica previamente proposta (26). Nesta série, foram observados: a) 621 (38,8%) pacientes com tumores tipo Siewert I, b) 485 (30,2%) pacientes com tumores tipo Siewert II e c) 496 (31%) pacientes com tumores tipo Siewert III.

No presente trabalho, foi observado uma distribuição da localização tumoral conforme descrito por Siewert com proporções semelhantes nos grupos, as quais foram: a) no grupo tratado com cirurgia exclusiva - 12 pacientes (15,4%) Siewert tipo I, 29 pacientes (37,2%) Siewert tipo II e 37 pacientes (47,4%) Siewert tipo III; b) no grupo tratado com quimio-radioterapia adjuvante - 7 pacientes (28,0%) Siewert tipo I, 7 pacientes (28,0%) Siewert tipo II e 11 pacientes (44,0%) Siewert tipo III.

MacDonald *et al.* (70) em 2001 em um estudo prospectivo randomizado envolvendo 556 pacientes com alto risco de recidiva de adenocarcinomas do estômago e da transição esôfago-gástrica (dois terços dos pacientes com tumores T3 ou T4, e 85% apresentavam metástases linfonodais) avaliaram o possível benefício na realização de radioquimioterapia adjuvante nestes pacientes. O tratamento adjuvante consistiu em um ciclo de 425 mg/m² de 5-fluorouracil e 20 mg/m² de leucovorin durante cinco dias seguido no mês seguinte por 4500 cGy de radioterapia externa sendo 180 cGy/dia administrados cinco dias por semana durante cinco semanas, com doses modificadas de 5-fluorouracil (400 mg/m²) e leucovorin (20 mg/m²) nos primeiros quatro dias e nos últimos três dias da radioterapia. Além disso, um mês após o término da radioterapia, foram administrados dois ciclos de cinco dias de 5-fluorouracil (425 mg/m²) e leucovorin (20 mg/m²) com um intervalo de trinta dias. A sobrevida global média no grupo tratado com cirurgia exclusiva foi de 27 meses enquanto no grupo tratado com radioquimioterapia adjuvante foi de 36 meses. A taxa de risco para óbito foi de 1,35 (intervalo de confiança de 95% de 1,09 a 1,66, p=0,005); a taxa de risco para recidiva foi de 1,52 (intervalo de confiança de 95% de 1,23 a 1,86, p<0,001). Assim, os autores concluíram que radioquimioterapia pós-operatória deve ser considerada para todos os pacientes com alto risco de recidiva de adenocarcinoma gástrico ou da transição esôfago-gástrica que foram submetidos a ressecção curativa. Este estudo norte-americano, também conhecido como *Intergroup* 0116, foi o primeiro a demonstrar um benefício na sobrevida com a utilização da adjuvância nos adenocarcinomas gástricos e da transição esôfago-gástrica. Além disso, definiu um novo padrão de tratamento nos E.U.A. para estes adenocarcinomas nos seus estádios II e III da UICC (53).

Alguns oncologistas da Europa e do Japão (79) criticaram a linfadenectomia realizada nos pacientes que participaram do protocolo *Intergroup* 0116. Deve-se atentar que 54 % dos pacientes tiveram efetivamente linfadenectomia D0 apesar da cirurgia recomendada por aquele protocolo de pesquisa ter sido a linfadenectomia D2 (80). Outro dado relevante para a presente tese é o fato de apenas 20% dos pacientes incluídos neste estudo apresentarem adenocarcinomas da transição esôfago-gástrica, com 80% dos pacientes com adenocarcinomas do estômago distal (70).

Houve críticas (81) também em relação ao tratamento quimio-radioterápico utilizado no estudo *Intergroup* 0116 devido a ocorrência de altas taxas de toxicidade significativa relacionadas ao tratamento. Houve 41% de toxicidade grau 3 e 32% de toxicidade grau 4 do total de casos. A taxa de toxicidade gastrointestinal maior foi de 33%. Além disso, houve também uma taxa relatada de 1% de mortalidade relacionada ao tratamento.

O mesmo grupo (82) publicou um resumo apresentado no Congresso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica em 2009 onde relata os resultados deste mesmo grupo de pacientes após dez anos de seguimento. Os autores referem que a quimio-radioterapia adjuvante continua apresentando vantagem estatisticamente significativa sobre o grupo tratado exclusivamente com cirurgia após dez anos de seguimento; as taxas de risco para sobrevida (HR=1,32, p=0,004) e sobrevida livre de doença (HR=1,51, p<0,001) favorecendo o grupo da quimio-radioterapia adjuvante. Os autores concluem a melhora da sobrevida nos pacientes com câncer gástrico submetidos a adjuvância, exceto nos casos com tipo histológico difuso de Laurén (83).

No presente trabalho, nota-se uma grande diferença da população estudada em comparação ao trabalho clássico de MacDonald *et al.* (70) acima referido. Neste último, os autores incluíram principalmente pacientes com adenocarcinoma do estômago distal (80% dos pacientes) e apenas 20% dos doentes estudados possuíam adenocarcinoma da transição esôfago-gástrica. Entretanto, todos os pacientes incluídos na análise da sobrevida descritos nesta tese eram portadores de adenocarcinomas da transição esôfago-gástrica. Esta diferença quantitativa na população estudada pode, em parte, explicar o fato de não termos observado melhora estatisticamente significativa na sobrevida dos pacientes submetidos a radioquimioterapia adjuvante em comparação ao grupo tratado exclusivamente com cirurgia.

Rice *et al.* (64) em 2003 em um estudo não-randomizado de fase II nos E.U.A. avaliaram o benefício da quimio-radioterapia após esofagectomia. No período de 1994 a 2003, 31 pacientes com carcinoma esôfago avançado loco-regionalmente (90% pT3, 81% pN1 e 13% pM1a) receberam quimio-radioterapia adjuvante no pós-operatório. Concomitantemente, 52 pacientes com carcinoma avançado foram submetidos a esofagectomia sem quimio-radioterapia adjuvante e sobreviveram ao menos dez semanas, o tempo padrão para a realização da terapêutica adjuvante. Os pacientes nos grupos foram pareados em termos demográficos, tumorais e cirúrgicos. Os autores reportaram neste estudo o dobro de tempo de sobrevida, de tempo de recorrência e de sobrevida livre de recorrência nos pacientes submetidos a radioquimioterapia adjuvante. Eles concluem que nos pacientes com câncer avançado loco-regionalmente onde uma ressecção R0 é possível clinicamente, a estratégia de esofagectomia seguido por quimio-radioterapia adjuvante no pós-operatório deve ser considerada.

No Japão, o grupo liderado por Sakuramoto *et al.* (84) utilizou o S1, uma fluoropirimidina oral, no tratamento adjuvante dos pacientes com adenocarcinomas avançados do estômago. Foram randomizados 529 pacientes no grupo adjuvante e 530 pacientes no grupo tratado exclusivamente com cirurgia. A cirurgia padrão foi a gastrectomia com linfadenectomia D2. O estudo foi interrompido após um ano devido a demonstração de grande diferença estatística a favor do grupo tratado com o S1 ($p=0,003$). Entretanto, não há menção de quantos pacientes teriam adenocarcinomas da transição esôfago-gástrica neste estudo. Porém, acredita-se que estes resultados poderiam ser extrapolados também para este grupo de doentes (61).

Este estudo japonês com a utilização do S1 modificou a estratégia de tratamento do câncer gástrico naquele país (61). No entanto, por questões da metabolização da droga S1 em pacientes do Ocidente poder causar toxicidade inaceitável fica a dúvida da possibilidade de reproduzir estes resultados em países ocidentais. Enquanto uma dose de S1 de 80 mg/m²/dia é amplamente usada em monoterapia ou politerapia nos pacientes asiáticos, um estudo de farmacocinética em pacientes ocidentais estabeleceu uma dose de 50 mg/m²/dia como um padrão recomendado (85). Além disso, a administração bem sucedida de um quimioterápico oral requer mais do que uma droga efetiva: função cognitiva adequada e aderência ao tratamento também são cruciais e ambos devem ser cuidadosamente avaliados antes do início do tratamento (59).

Um estudo francês (86) publicado em 2007 avaliou o uso do 5-fluorouracil em infusão contínua com a cisplatina em 2 a 3 ciclos pré-operatórios. Houve também a administração de quimioterapia no pós-operatório naqueles pacientes que apresentaram resposta tumoral ao tratamento pré-operatório ou nos pacientes com doença

estável com linfonodo positivo. Neste estudo, houve a inclusão de 224 pacientes, sendo 111 pacientes tratados com cirurgia exclusivamente e 113 pacientes tratados com cirurgia e quimioterapia. Do total de pacientes, 64 % dos pacientes apresentavam adenocarcinoma da transição esôfago-gástrica. Foi observado melhora da sobrevida livre de doença e da sobrevida global com a utilização da quimioterapia pré-operatória nos pacientes com adenocarcinomas ressecáveis do estômago e da transição esôfago-gástrica.

Solomon *et al.* (87) em um estudo de uma base populacional avaliaram a quimio-radioterapia nos pacientes operados por adenocarcinoma do estômago e da transição esôfago-gástrica. Foram incluídos 3.378 pacientes operados com intenção curativa, sendo 636 (18,8%) portadores de adenocarcinomas da transição esôfago-gástrica. Estes autores encontraram um benefício da adjuvância na sobrevida dos pacientes que apresentavam doença em estágio mais avançado, com invasão linfonodal ou em órgãos adjacentes. Além disso, não haveria benefício nos pacientes com linfonodo negativo para invasão tumoral. Eles enfatizaram a necessidade de cuidadosa seleção dos pacientes elegíveis para adjuvância.

Knight *et al.* (58) em 2011 em uma recomendação baseada em evidências do Canadá estabeleceram como válido a utilização do protocolo de tratamento proposto originalmente por MacDonald *et al.* (70) para os pacientes com adenocarcinomas gástricos potencialmente curáveis e submetidos a ressecção cirúrgica curativa.

Siewert *et al.* (88) em 1998 avaliaram um total de 1654 pacientes tratados com câncer gástrico entre 1986 e 1989 em 19 centros da Alemanha e da Áustria buscando analisar os fatores prognósticos destes doentes também através de

análise multivariada. Estes autores encontraram que a taxa de linfonodos, ou seja, a razão entre os linfonodos com invasão tumoral e os linfonodos removidos, além da ressecção R0 como preconizado pela UICC foram os principais fatores independentes de prognóstico nos pacientes com câncer gástrico ressecado. Além do mais, o estudo mostrou que uma extensa dissecação linfonodal (linfadenectomia nível D2) foi o fator prognóstico mais importante para a sobrevida a longo prazo nos pacientes com estágio II do câncer gástrico.

Federico *et al.* (89) em 2009 no Brasil descreviam a experiência retrospectiva daquele grupo com a utilização da terapêutica adjuvante no adenocarcinoma gástrico em 69 pacientes em uma única instituição, tendo sido utilizado também o esquema proposto por MacDonald *et al* (70) da mesma forma como o foi no presente trabalho. Os autores concluíram que nos pacientes com alto risco de recidiva submetidos a quimio-radioterapia adjuvante, a linfadenectomia D2 não foi superior à linfadenectomia D1. Além disso, observaram que os pacientes com ressecções cirúrgicas incompletas, ou seja, margens cirúrgicas comprometidas na avaliação anatomopatológica da peça cirúrgica, possuíam um prognóstico muito ruim e a adição da quimio-radioterapia adjuvante neste grupo não melhorou a sobrevida. Entretanto, os autores não descrevem a porcentagem de pacientes com tumores da transição esôfago-gástrica ou a localização tumoral no estômago nesta série de 69 pacientes não sendo possível demais comparações com os resultados apresentados nesta tese.

A meta-análise publicada pelo grupo G.A.S.T.R.I.C. (90) em 2010 avaliou o impacto da quimioterapia adjuvante (monoterapias e politerapias, predominantemente baseadas em 5-fluorouracil ou derivados) na sobrevida global e na sobrevida livre de doença nos pacientes operados com câncer gástrico avançado incluiu

dezessete estudos, com tempo de seguimento médio maior que sete anos e envolvendo 3838 pacientes no total. Houve 1000 óbitos entre 1924 pacientes no grupo submetido a terapêutica adjuvante e 1067 óbitos entre 1857 pacientes no grupo submetido a tratamento cirúrgico exclusivo. A quimioterapia adjuvante associou-se com um benefício estatisticamente significativo na sobrevida global (HR:0,82; intervalo de confiança de 95% entre 0,76 a 0,90; $p < 0,001$) e na sobrevida livre de doença (HR:0,82; intervalo de confiança de 95% entre 0,75 a 0,90; $p < 0,001$). A sobrevida global em cinco anos aumentou de 49,6% para 55,3% com quimioterapia adjuvante. Os autores nesta meta-análise concluíram que a quimioterapia adjuvante baseada no uso de 5-fluorouracil está associada a um menor risco de óbito no câncer gástrico avançado em comparação com a cirurgia isolada.

Kofoed *et al.* (91) em 2012 avaliaram em um estudo retrospectivo não-randomizado nos mesmos moldes do presente estudo os possíveis benefícios do protocolo de adjuvância como preconizado por MacDonald *et al.* exclusivamente em pacientes com adenocarcinoma da junção esôfago-gástrica. (70). Foram avaliados 211 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico radical, sendo que 116 pacientes receberam tratamento adjuvante. Os autores concluíram que o protocolo de adjuvância poderia ser benéfico nos pacientes com invasão linfonodal presente, não tendo encontrado benefício significativo nos demais grupos analisados. Portanto, as conclusões destes autores não se assemelham aos nossos resultados do presente trabalho.

A ressecção cirúrgica é a terapêutica curativa primária para os pacientes com câncer de esôfago ressecável. Entretanto, há várias controvérsias em relação a qual seria a melhor estratégia para o câncer de esôfago incluindo a via de acesso

(esofagectomia transmediastinal versus esofagectomia transtorácica), a extensão da ressecção, a extensão da linfadenectomia e a localização da anastomose (intratorácica versus cervical) (92, 93).

Pennathur *et al.* (93), em 2010, tendo por base centros norte-americanos e chineses mostraram uma preferência pela realização de uma esofagectomia minimamente invasiva tipo Ivor-Lewis com dois campos de linfadenectomia e anastomose intratorácica. Os autores concluem neste estudo que obtém melhor exposição e acesso ao tórax para uma ressecção potencialmente mais completa, com margens de ressecção cirúrgica possivelmente melhores, com uma dissecação linfonodal no mediastino mais adequada, e taxas de fistula de anastomose e lesões do nervo laríngeo recorrente menores.

Entretanto, os trabalhos de Orringer *et al.* (43, 94) do grupo da Universidade de Michigan sublinham a exequibilidade, a utilidade, a segurança e os bons resultados do acesso transmediastinal para a realização da esofagectomia. Além disso, os autores observaram uma sobrevida a longo prazo nos pacientes com câncer de esôfago comparável ao acesso transtorácico.

Em um trabalho de revisão de vários estudos, Lagarde *et al.* (49) em 2010 na Holanda consideraram a esofagectomia transtorácica o tratamento padrão para os pacientes sem outras contra-indicações para este tipo de acesso cirúrgico e tumores de esôfago potencialmente curáveis. Entretanto, os mesmo autores acrescentaram que a esofagectomia transmediastinal é o acesso preferencial para os pacientes com tumores da transição esôfago-gástrica.

Neste estudo, há uma prevalência bem maior na realização da esofagectomia transmediastinal em comparação a execução da esofagectomia transtorácica, refletindo uma filosofia de trabalho do grupo iniciada com os trabalhos pioneiros de Pinotti *et al.* (39, 41). Além disso, o estômago foi o órgão preferencialmente utilizado na reconstrução do trânsito alimentar em ambos os grupos.

As controvérsias do tratamento do adenocarcinoma da transição esôfago-gástrica não se restringem ao tratamento cirúrgico ou às estratégias de adjuvância.

Leibl *et al.* (95) em 2011 publicaram um estudo retrospectivo avaliando 18 pacientes com adenocarcinoma do esôfago e da junção esôfago-gástrica, submetidos a radioquimioterapia neoadjuvante e a cirurgia radical. Houve a obtenção de ypN0 em 12 de 18 pacientes (67%) e uma regressão tumoral significativa em 44% dos pacientes. Os autores concluem que a estratégia da radioquimioterapia neoadjuvante é factível para os pacientes com adenocarcinoma do esôfago ou da junção esôfago-gástrica.

Van Hagen *et al.* (96) em 2012 publicaram um estudo prospectivo randomizado com 366 pacientes, sendo 275 (75%) com adenocarcinoma da transição esôfago-gástrica, 84 (23%) com carcinomas espino-celulares do esôfago e 7 (2%) com carcinomas indiferenciados. Os pacientes foram divididos em um grupo de 178 pacientes submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante e um segundo grupo de 188 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico exclusivo. Foi utilizado uma estratégia de quimioterapia neoadjuvante com carboplatina e paclitaxel, administrados concomitantemente com radioterapia. As complicações pós-operatórias e a mortalidade

intra-hospitalar dos dois grupos foram similares. A sobrevida média do grupo neoadjuvante foi de 49,4 meses em comparação com 24 meses no grupo tratado exclusivamente com cirurgia, com diferença estatisticamente significativa ($p=0,003$). Os autores concluem que a radioquimioterapia neoadjuvante melhorou a sobrevida nos pacientes com tumores do esôfago e da transição esôfago-gástrica potencialmente curáveis.

Por outro lado, Wang *et al.* (97) em uma meta-análise publicada recentemente revisaram doze trabalhos randomizados sobre a neoadjuvância no câncer de esôfago. Os autores observaram melhora da sobrevida com o uso da neoadjuvância nos pacientes com carcinoma espino-celular mas sem benefício nos pacientes com adenocarcinoma do esôfago.

Os achados da análise multivariada de Cox de piora na sobrevida dos pacientes com invasão linfonodal presente e recidiva tumoral durante o seguimento clínico vão de encontro com os achados da literatura e são fatores ligados ao estadio avançado da doença, portanto, facilmente compreensíveis. Entretanto, o resultado de um fator clínico como a broncopneumonia no pós-operatório pode estar associado a comorbidades clínicas do doente tais como pneumopatias crônicas, desnutrição e baixa imunidade geral.

5.2 Considerações finais.

As estratégias de prevenção do câncer geralmente se originam de estudos epidemiológicos observacionais.

Todos os cânceres causados pelo tabagismo e pelo consumo abusivo de álcool poderiam ser evitados completamente. A Associação Americana de Câncer estimou que no ano de 2012 cerca de 173.200 óbitos por câncer foram causados pelo tabagismo. As evidências científicas sugeriam que cerca de um terço dos 577.190 óbitos esperados por câncer nos E.U.A. para o ano de 2012 estariam relacionados ao sobrepeso ou a obesidade, sedentarismo e má nutrição e, portanto, poderiam também ter sido evitados (60).

Há estimativas que na população da América do Sul, cerca de 70% dos casos de câncer esofágico poderiam ser evitados com a cessação do tabagismo, 64% com a interrupção do uso de álcool e mais de 91% com a interrupção de ambos. As implicações destes dados para a saúde pública são óbvias, o que implica responsabilidades para os gestores do sistema de saúde e para os educadores em saúde (98).

O presente estudo possui a singularidade de ter analisado apenas doentes com adenocarcinoma da junção esôfago-gástrica submetidos ou não a adjuvância em contraposição a maiorias dos estudos encontrados na literatura onde há habitualmente a análise em concomitância de pacientes com os dois tipos histológicos principais do câncer esofágico, a saber: o carcinoma espino-celular e o adenocarcinoma.

Finalizando, fica o estímulo para a realização de novos estudos para avaliar estratégias diferentes de tratamento como a neoadjuvância ou a adjuvância com novas drogas, a terapia com células-alvo, a imunoterapia, os anticorpos monoclonais, e outros recursos a fim de se obter melhora da sobrevida e da qualidade de vida dos portadores desta grave doença.

6. CONCLUSÃO

As conclusões do presente estudo foram:

1) não foi observado aumento estatisticamente significativo da sobrevida dos pacientes portadores de adenocarcinoma da junção esôfago-gástrica operados e submetidos a radioquimioterapia adjuvante;

2) foram fatores de piora na sobrevida: a) a broncopneumonia no pós-operatório; b) a presença de N3 patológico e c) a presença de recidiva tumoral durante o seguimento clínico.

7. REFERÊNCIAS

1. DeMeester SR. Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment. *Ann Surg Oncol.* 2005;13(1):12-30.
2. Vial M, Grande L, Pera M. Epidemiology of adenocarcinoma of the esophagus, gastric cardia, and upper gastric third. *Recent Results Cancer Res.* 2010;182:1-17.
3. Pera M. Epidemiology of esophageal cancer, especially adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Recent Results Cancer Res.* 2000;155:1-14.
4. Moller H. Incidence of cancer of the esophagus, cardia and stomach in Denmark. *Eur J Cancer Prev.* 1992;1:159-64.
5. Crane LM, Schaapveld M, Visser O, Louwman MW, Plukker JT, van Dam GM. Oesophageal cancer in The Netherlands: increasing incidence and mortality but improving survival. *Eur J Cancer.* 2007;43:1445-51.
6. Reed PI, Johnston BJ. The changing incidence of oesophageal cancer. *Endoscopy.* 1993;25:606-8.
7. Levi F, La Vecchia C. Adenocarcinoma of the esophagus in Switzerland. *JAMA.* 1991;265:2960.
8. Powell J, McConkey CC. The rising trend in esophageal adenocarcinoma and gastric cardia. *Eur J Cancer Prev.* 1992;1:265-9.
9. Hansson LE, Sparen P, Nyren O. Increasing incidence of both major histological types of esophageal carcinomas among men in Sweden. *Int J Cancer.* 1993;54(3):402-7.
10. Powell J, McConkey CC, Gillison EW. Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer.* 2002;102:422-7.

11. Vizcaino AP, Moreno V, Lambert R, Parkin DM. Time trends of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries. *Int J Cancer*. 2002;99:860-8.
12. Falk J, Carstens H, Lundell L, Albertsson M. Incidence of carcinoma of the oesophagus and gastric cardia. Changes over time and geographical differences. *Acta Oncol*. 2007;46:1070-4.
13. Yang PC, Davis S. Incidence of cancer of the esophagus in the US by histologic type. *Cancer*. 1988;61:612-7.
14. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF, Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA*. 1991;265(10):1287-9.
15. Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni JF. Continuing climb in rates of esophageal adenocarcinoma: an update. *JAMA*. 1993;270:1320.
16. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am*. 2002;11:235-56.
17. Brown LM, Devesa SS, Chow W-H. Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus Among White Americans by Sex, Stage, and Age. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(16):1184-7.
18. Lagergren J. Adenocarcinoma of oesophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut*. 2005;54 Suppl 1:i1-5.
19. Lagergren J; Bergström R; Lindgre A; Nyrén O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer*. 2000;85:340-6.

20. Barrett NR. The lower esophagus lined by columnar epithelium. *Surgery*. 1957;41:881-94.
21. Thomas T; Abrams KR; Caestecker JS; Robinson RJ. Meta-analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1464-77.
22. Silvera SAN, Mayne ST, Risch HA, Gammon MD, Vaughan T, Chow WH, *et al*. Principal component analysis of dietary and lifestyle patterns in relation to risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Ann Epidemiol*. 2011(21):543-50.
23. Queiroga RC; Pernambuco AP. Câncer de esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Cancerol*. 2006;52(2):173-8.
24. Siewert JR, Holscher AH, Becker K, Gossner W. Kardiocarcinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurg*. 1987;58(1):25-32.
25. Siewert JR; Stein HJ; Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg*. 2006;95:260-9.
26. Siewert JR; Hölscher AH; Becker K; Gössner W. Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurg*. 1987;58:25-34.
27. Siewert JR; Stein HJ. Carcinoma of the cardia: carcinoma of the gastroesophageal junction - classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus*. 1996;9:173-82.
28. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg*. 1998;85(11):1457-9.
29. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol*. 2011;12:296-305.
30. Sobin LH; Gospodarowicz MK; Wittekind C, editor. TNM. Classification of Malignant Tumours. 7th ed. New York: John Wiley & Sons; 2009.

31. Stein HJ; Siewert JR. Improved prognosis of resected esophageal cancer. *World J Surg.* 2004;28:520-5.
32. Udagawa H. Chemoradiotherapy: its effectiveness, toxicity, and perspective in the treatment of esophageal cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;15(6):359-61.
33. Pompilli MF; Mark JBD. The history of surgery for carcinoma of the esophagus. *Chest Surg Clin N Am.* 2000;10(1):145-51.
34. Torek F. The operative treatment of carcinoma of the esophagus. *Ann Surg.* 1915;61(4):385-405.
35. Lewis I. The surgical treatment of carcinoma of the esophagus with special reference to a new operation for growths of the middle third. *Br J Surg.* 1946;34:18-31.
36. Tanner NC. The present position of carcinoma of the esophagus. *Postgrad Med J.* 1947;23(257):109-39.
37. Tytgat GNJ; Bartelink H; Bernards R; Giaccone G; Lanschot JJB; Offerhaus GJA. Cancer of the esophagus and gastric cardia: recent advances. *Dis Esophagus.* 2004;17:10-26.
38. McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg.* 1976;63(4):259-62.
39. Pinotti HW. Esofagectomia subtotal, por túnel transmediastinal sem toractomia. *Rev Assoc Med Bras.* 1977;23(11):395-8.
40. Pinotti HW; Zilberstein B; Pollara W; Raia A. Esophagectomy without thoracotomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1981;152(3):344-6.
41. Pinotti HW; Cecconello I; Oliveira MA. Transhiatal esophagectomy for esophageal cancer. *Semin Surg Oncol.* 1997;13(4):253-8.

42. Orringer MB; Sloan H. Esophagectomy without thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978;76:643-54.
43. Orringer MB; Marshall B; Iannettoni MD. Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements. *Ann Surg.* 1999;230(3):392-403.
44. Lerut T; Nafteux P; Moons J; Coosemans W; Decker G; De Leyn P. Three-field lymphadenectomy for carcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction in 1974 R₀ resections: impact on staging, disease-free survival, and outcome. *Ann Surg.* 2004;240:962-74.
45. Tachibana M; Kinugasa S; Yoshimura H; Shibakita M; Tonomoto Y; Dhar DK. Clinical outcomes of extended esophagectomy with three-field lymph node dissection for esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Surg.* 2005;189:98-109.
46. Swanson SJ; Batirel HF; Bueno R; Jaklitsch MT; Lukanich JM; Allred E. Transthoracic esophagectomy with radical mediastinal and abdominal lymph node dissection and cervical esophagogastronomy for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1918-25.
47. Skinner DB. En bloc resection for neoplasms of the esophagus and cardia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;85:59-71.
48. Hoyos A; Litle VR; Luketich JD. Minimally invasive esophagectomy. *Surg Clin N Am.* 2005;85:631-47.
49. Lagarde SM, Vrouenraets BC, Stassen LPS, Lanschot JJB. Evidence-Based Surgical Treatment of Esophageal Cancer: Overview of High-Quality Studies. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:1319-26.

50. Gagliardi D; 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.
51. Marin FA, Lamônica-Garcia VC, Henry MACA, Burini RC. Grade of esophageal cancer and nutritional status impact on postsurgery outcomes. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(4):348-53.
52. Siewert JR. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus.* 1996;9:173-82.
53. Swisher SG, Pisters PW, Komaki R, Lahoti S, Ajani JA. Gastroesophageal junction adenocarcinoma. Current treatment options in oncology. 2000;1(5):387-98.
54. 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.
55. 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.
56. Burmeister BH; Smithers BM; GebSKI V; Fitzgerald L; Simes RJ; Devitt P. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet.* 2005;6:659-68.
57. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, *et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
58. Knight G, Earle CC, Cosby R, Coburn N, Youssef Y, Spithoff K, *et al.* Neoadjuvant or Adjuvant Therapy for Resectable Gastric Cancer: Updated Guideline Recommendations.

2011; Available from:
<https://http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=13970>.

59. Wagner AD, Wedding U. Advances in the Pharmacological Treatment of Gastro-Oesophageal Cancer. *Drugs Aging*. 2009;26(8):627-46.

60. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society [Internet]. 2012. Available from:
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>.

61. Hasegawa S, Yoshikawa T. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: incidence, characteristics, and treatment strategies. *Gastric Cancer*. 2010;13(2):63-73.

62. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, *et al*. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2007;246(6):992-1000.

63. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, *et al*. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(8):644-51.

64. Rice TW; Adelstein DJ; Chidel MA; Rybichki LA; DeCamp MM; Murthy SC; Blackstone EH. Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Sur*. 2003;126:1590-6.

65. Cariati A, Casano A, Campagna A, Cariati E, Pescio G. Prognostic factors influencing morbidity and mortality in esophageal carcinoma. *Revista do Hospital das Clinicas*. 2002;57(5):201-4.

66. Terciotti Junior V, Lopes LR, Coelho Neto JS, Carvalheira JBC, Andreollo NA. Adenocarcinoma da transição esofagogástrica: análise multivariada da morbimortalidade cirúrgica e terapia adjuvante. *Arq Bras Cir Dig.* 2012;25(4):229-34.
67. Pinotti HW. Esofagectomia subtotal, por tunel transmediastinal sem toracotomia. *Rev Assoc Med Bras.* 1977;23(11):395-8.
68. Roux C. De la gastroenterostomie. *Revue de chirurgie.* 1893;13:402-3.
69. Stamm M. Gastrostomy: a new method. *Med News.* 1894;65:324.
70. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, *et al.* Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-30.
71. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9 ed. Boston, Massachusetts: Little, Brown & Co; 1994.
72. Collet D. Modelling Survival Data in Medical Research. 1st ed. New York: John Wiley & Sons; 1994.
73. Fleiss JL. Statistical Methods for Rates and Proportions. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 1981.
74. Conover WJ. Practical Nonparametric Statistics. New York: John Wiley & Sons; 1971.
75. Siegel S, Castellan Jr. NJ. Estatística Não-Paramétrica para Ciências do Comportamento. 2^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.

76. Hosmer DW, Lemeshow SL. Applied Logistic Regression. New York: John Wiley & Sons; 1989.
77. Barnett SA, Rizk NP. Randomized Clinical Trials in Esophageal Carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2010;19:59-80.
78. Sallum RAA. Adenocarcinoma da cárdia - resultados do tratamento cirúrgico fundamentado na topografia tumoral [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1996.
79. Stahl M. Adjuvant chemoradiotherapy in gastric cancer and carcinoma of the oesophago-gastric junction. *Onkologie.* 2004;27(1):33-6.
80. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(3):278-86.
81. Hughes BG, Yip D, Chao M, Gibbs P, Carroll S, Goldstein D, *et al.* Audit of postoperative chemoradiotherapy as adjuvant therapy for resected gastroesophageal adenocarcinoma: an Australian multicentre experience. *ANZ J Surg.* 2004;74(11):951-6.
82. Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S, Haller D, Hundahl S, Jessup J, *et al.* Chemoradiation of resected gastric cancer: a 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008). *J Surg Oncol.* 2009;27:S4515.
83. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
84. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, *et al.* Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1810-20.

85. Ajani JA, Faust J, Ikeda K, Yao JC, Anbe H, Carr KL, *et al.* Phase I pharmacokinetic study of S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):6957-65.
86. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, *et al.* Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:200s (Suppl; abstract 4512).
87. Solomon NL, Cheung MC, Byrne MM, Zhuge Y, Franceschi D, Livingstone AS, *et al.* Does chemoradiotherapy improve outcomes for surgically resected adenocarcinoma of the stomach or esophagus? *Ann Surg Oncol.* 2010;17(1):98-108.
88. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998:449-61.
89. Federico MH, Zilberstein B, Cecconello I, Jacob CE, Bresciani C, Kenji O, *et al.* Adjuvant treatment of gastric cancer in a long term follow-up. *Arq Bras Cir Dig.* 2009;22(1):25-8.
90. The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer. *JAMA.* 2010;303(17):1729-37.
91. Kofoed SC, Muhic A, Baeksgaard L, Jendresen M, Gustafsen J, Holm J, *et al.* Survival after adjuvant chemoradiotherapy or surgery alone in resectable adenocarcinoma at the gastro-esophageal junction. *Scand J Surg.* 2012;101(1):26-31.
92. Pennathur A; Luketich JD. Resection for esophageal cancer: strategies for optimal management. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:S751-6.

93. Pennathur A, Zhang J, Chen H, Luketich JD. The "best operation" for esophageal cancer? *Ann Thorac Surg.* 2010(89):S2163-7.
94. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, Lee J, Pickens A, Lau CL. Two thousand transhiatal esophagectomies - changing trends, lessons learned. *Ann Surg.* 2007;246(3):363-74.
95. Leibl BJ, Vitz S, Schafer W, Alfrink M, Gschwendtner A, Grabenbauer GG. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: neoadjuvant radiochemotherapy and radical surgery : early results and toxicity. *Strahlenther Onkol.* 2011;187(4):231-7.
96. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MIVB, Wijnhoven BPL, *et al.* Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-84.
97. Wang DB, Zhang X, Han HL, Xu YJ, Sun DQ, Shi ZL. Neoadjuvant chemoradiotherapy could improve survival outcomes for esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(12):3226-33.
98. Castellsagué X; Muñoz N; Stefani ED; Victora CG; Quintana MJ; Castelletto R. Smoking and drinking cessation and risk of esophageal cancer (Spain). *Cancer Cause Control.* 2000;11:813-8.

8. ANEXOS

Anexo 8.1.1 - Protocolo – Neoplasia de esôfago (Adenoca) c/ Rtx/Qtx adjuvante – Seguimento.

Nome: _____ HC: _____
Data de nascimento: _____ Idade: _____
Cor: _____ Sexo: _____ Procedência: _____
Data de início de seguimento no ambulatório: _____

Sintomas ao diagnóstico:

() disfagia () dor retroesternal
() pirose () hemorragia digestiva
() fistula árvore traqueobrônquica () emagrecimento
() tabagismo – tempo de duração: _____
() etilismo – tempo de duração: _____

Estadiamento pré-operatório:

T () N () M ()

Localização do tumor: () terço superior () terço médio () terço inferior
Siewert: () I () II () III

Data de início da Rtx neoadjuvante:

Data de término da Rtx neoadjuvante:

Dose total: _____ Frequência / fracionamento: _____

Qtx neoadjuvante: () Sim () Não Qual: _____

Data da cirurgia: _____

Anexo 8.1.2 - Protocolo – Neoplasia de esôfago (Adenoca) c/ Rtx/Qtx adjuvante – Seguimento (continuação).

Tipo de cirurgia:

- esofagectomia subtotal transmediastinal;
 esofagectomia subtotal c/ toracotomia;
 gastrectomia total; esôfago-gastrectomia total
 s/ ressecção - gastrostomia jejunostomia

Complicações pós-operatórias:

- hemorragia
 fistula da anastomose; estenose da anastomose;
 drenagem de tórax; broncopneumonia;
 I.T.U. complicações cardiológicas;
 óbito perioperatório – causa principal:

Estadiamento anatomopatológico:

T () N () M () nº linfonodos na peça ()

Achado histopatológico na peça: _____

Data de início da Rtx adjuvante:

Data de término da Rtx adjuvante:

Dose total: Frequência / fracionamento:

Qtx adjuvante: () Sim () Não Qual:

Recidiva: () Não () Sim – data da recidiva:

Data da última consulta:

Data do óbito:

Causa do óbito:

Anexo 8.2.1 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida.

Nº	HC	Cor* (B/P/N)	Sexo** (M/F)	Idade*** (anos)	Estadio (TNM)	Sobrevida (meses)
1	23.77.01-7	B	M	65	IIIA	1
2	16.29.76-4	B	F	57	IIIB	3
3	04.36.60-9	B	M	72	IIA	4
4	26.08.95-9	B	F	68	IIIB	1
5	27.35.42-3	B	M	43	IIA	3
6	27.53.56-6	B	M	62	IIA	2
7	28.55.16-6	B	M	60	IIIA	1
8	30.58.80-0	B	M	52	IIA	9
9	31.08.84-9	B	M	60	IIA	20
10	31.22.72-4	B	M	68	IB	9
11	31.44.04-3	B	M	53	IB	146
12	32.54.85-2	B	M	65	IIA	17
13	21.72.04-3	B	M	58	IIIA	13
14	33.19.46-6	B	M	65	IIIB	6
15	33.50.24-2	B	M	66	IIIA	101
16	37.46.57-0	B	M	46	IIIC	13
17	38.40.47-7	B	M	48	IIIA	8
18	39.98.84-6	B	M	50	IIIA	39
19	40.16.57-2	B	M	60	IIIC	11
20	41.41.82-6	B	M	46	IIA	26
21	41.84.13-1	B	M	30	IIIB	16
22	42.31.79-0	N	M	47	IIA	3
23	42.74.16-4	B	M	33	IIIC	3
24	43.44.88-4	B	M	47	IIA	15
25	43.44.89-8	B	M	66	IIIA	23

Tabela 53. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida.

*B=branco; P=pardo; N=negro; ** M=masculino; F=feminino; *** anos completos na data da cirurgia.

Anexo 8.2.2 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida (continuação).

Nº	HC	Cor* (B/P/N)	Sexo** (M/F)	Idade*** (anos)	Estadio (TNM)	Sobrevida (meses)
26	30.64.52-6	B	F	49	IIIC	118
27	46.50.77-2	P	M	61	IIIA	11
28	51.10.57-3	B	F	55	IIIA	13
29	51.38.61-6	B	M	60	IIA	91
30	53.00.41-3	B	F	65	IIA	23
31	54.60.13-6	B	M	58	IIA	39
32	57.00.75-6	B	M	54	IIIB	8
33	57.53.60-4	B	F	65	IIA	7
34	57.62.28-7	B	M	68	IIIB	87
35	58.52.27-4	P	M	60	IIIA	13
36	57.76.67-4	B	M	61	IB	14
37	59.60.21-3	B	M	59	IIIB	11
38	60.08.60-2	B	M	47	IIIC	2
39	60.07.97-9	B	F	51	IIIB	29
40	58.09.67-1	B	M	63	IIIC	13
41	61.61.38-7	B	F	61	IA	124
42	63.59.22-5	B	M	54	IIIC	84
43	64.55.68-3	B	M	58	IIIB	19
44	64.84.59-7	P	M	38	IIIB	149
45	66.91.58-8	B	M	73	IA	144
46	67.24.65-8	B	M	60	IIIB	6
47	68.81.58-7	B	M	71	IIIB	9
48	69.71.10-6	B	F	72	IIIB	3
49	58.17.22-6	B	M	52	IA	72
50	70.10.47-8	B	M	68	IIIC	5

Tabela 54. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida.

* B=branco; P=pardo; N=negro; ** M=masculino; F=feminino; *** anos completos na data da cirurgia.

Anexo 8.2.3 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida (continuação).

Nº	HC	Cor* (B/P/N)	Sexo** (M/F)	Idade*** (anos)	Estadio (TNM)	Sobrevida (meses)
51	25.57.05-5	P	F	36	IIIC	6
52	71.57.21-2	B	M	78	IIIB	10
53	72.84.64-5	P	M	68	IIIC	6
54	72.40.48-9	B	M	45	IA	119
55	73.31.48-6	B	M	68	IIIB	2
56	73.22.41-7	B	F	73	IIIB	30
57	73.48.89-9	B	M	50	IIIB	9
58	74.12.86-8	B	M	63	IIA	123
59	74.23.29-3	B	M	43	IIA	112
60	77.83.76-2	B	M	43	IIIB	40
61	78.08.13-2	B	F	65	IIIB	19
62	79.21.58-2	B	M	50	IIA	92
63	78.44.31-8	B	M	54	IIB	4
64	79.29.19-4	B	M	62	IIIC	16
65	74.34.44-6	B	M	53	IIIC	14
66	84.13.31-8	P	M	70	IB	20
67	86.68.06-4	B	M	58	IIIC	4
68	56.54.05-2	B	M	64	IA	76
69	84.52.19-2	B	M	71	IIA	73
70	42.02.57-7	B	M	41	IIA	61
71	94.73.98-7	B	M	52	IIIA	10
72	95.99.31-7	B	M	69	IIA	2
73	81.92.27-3	B	M	55	IIIB	46
74	86.10.88-9	B	M	74	IA	43
75	96.77.75-5	B	M	52	IIIC	7
76	98.89.43-7	B	M	65	IB	22
77	01.03.73.87-1	B	M	62	IB	17
78	01.04.58.82-7	B	F	62	IA	14

Tabela 55. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida.

* B=branco; P=pardo; N=negro; ** M=masculino; F=feminino; *** anos completos na data da cirurgia.

Anexo 8.3.1 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor (Siewert) e número de linfonodos.

Nº	HC	T	N	Grau*	Siewert	Nº linfonodos
1	23.77.01-7	2	2	2	I	6
2	16.29.76-4	3	2	3	III	14
3	04.36.60-9	3	0	1	III	11
4	26.08.95-9	3	2	3	III	6
5	27.35.42-3	3	0	2	II	4
6	27.53.56-6	3	0	3	III	14
7	28.55.16-6	3	1	2	I	2
8	30.58.80-0	3	0	2	II	8
9	31.08.84-9	3	0	2	II	7
10	31.22.72-4	2	0	2	III	28
11	31.44.04-3	2	0	1	II	0
12	32.54.85-2	3	0	2	II	10
13	21.72.04-3	3	1	2	II	14
14	33.19.46-6	3	2	2	III	10
15	33.50.24-2	2	2	3	III	12
16	37.46.57-0	3	3	2	III	25
17	38.40.47-7	3	1	2	III	18
18	39.98.84-6	3	1	2	II	9
19	40.16.57-2	3	3	3	III	37
20	41.41.82-6	3	0	2	II	15
21	41.84.13-1	3	2	3	III	57
22	42.31.79-0	3	0	2	III	15
23	42.74.16-4	3	3	3	I	23
24	43.44.88-4	3	0	2	II	0
25	43.44.89-8	3	1	3	III	5

Tabela 56. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor (Siewert) e número de linfonodos.

* 1=bem diferenciado; 2=moderadamente diferenciado; 3=pouco diferenciado.

Anexo 8.3.2 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor (Siewert) e número de linfonodos (continuação).

Nº	HC	T	N	Grau*	Siewert	Nº linfonodos
26	30.64.52-6	2	3	3	I	16
27	46.50.77-2	3	1	1	III	13
28	51.10.57-3	3	1	2	II	15
29	51.38.61-6	3	0	1	III	14
30	53.00.41-3	3	0	1	II	14
31	54.60.13-6	3	0	3	III	12
32	57.00.75-6	3	2	3	I	7
33	57.53.60-4	3	0	2	III	12
34	57.62.28-7	3	2	1	I	18
35	58.52.27-4	3	1	2	III	9
36	57.76.67-4	2	0	3	III	25
37	59.60.21-3	3	2	1	I	14
38	60.08.60-2	2	3	2	III	15
39	60.07.97-9	3	2	3	III	21
40	58.09.67-1	3	3	2	III	11
41	61.61.38-7	1A	0	2	III	6
42	63.59.22-5	3	3	3	III	45
43	64.55.68-3	3	2	2	II	16
44	64.84.59-7	3	2	1	III	4
45	66.91.58-8	1A	0	2	III	18
46	67.24.65-8	3	2	2	II	20
47	68.81.58-7	3	2	3	III	24
48	69.71.10-6	3	2	2	III	16
49	58.17.22-6	1A	0	1	II	6
50	70.10.47-8	3	3	2	II	29

Tabela 57. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor (Siewert) e número de linfonodos.

* 1=bem diferenciado; 2=moderadamente diferenciado; 3=pouco diferenciado.

Anexo 8.3.3 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor (Siewert) e número de linfonodos (continuação).

Nº	HC	T	N	Grau*	Siewert	Nº linfonodos
51	25.57.05-5	3	3	1	III	46
52	71.57.21-2	3	2	2	II	6
53	72.84.64-5	3	3	2	II	38
54	72.40.48-9	1A	0	1	II	0
55	73.31.48-6	3	2	2	III	53
56	73.22.41-7	3	2	3	III	22
57	73.48.89-9	3	2	3	II	14
58	74.12.86-8	3	0	2	III	4
59	74.23.29-3	3	0	1	II	31
60	77.83.76-2	3	2	2	I	40
61	78.08.13-2	3	2	2	II	15
62	79.21.58-2	3	0	2	I	25
63	78.44.31-8	2	1	3	I	5
64	79.29.19-4	3	3	2	II	17
65	74.34.44-6	3	3	2	I	11
66	84.13.31-8	2	0	2	III	7
67	86.68.06-4	3	3	2	II	39
68	56.54.05-2	1A	0	1	II	9
69	84.52.19-2	3	0	2	II	5
70	42.02.57-7	3	0	2	III	27
71	94.73.98-7	3	1	2	III	13
72	95.99.31-7	3	0	2	II	13
73	81.92.27-3	3	2	1	III	44
74	86.10.88-9	1A	0	1	II	5
75	96.77.75-5	3	3	2	I	11
76	98.89.43-7	2	0	2	II	47
77	01.03.73.87-1	2	0	3	II	9
78	01.04.58.82-7	1B	0	2	III	18

Tabela 58. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - T, N, grau de diferenciação, localização do tumor (Siewert) e número de linfonodos.

* 1=bem diferenciado; 2=moderadamente diferenciado; 3=pouco diferenciado.

Anexo 8.4.1 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.

Nº	HC	Hemorragia Intra-operatória*	Fistula de Anastomose*	Estenose de Anastomose*
1	23.77.01-7	0	1	0
2	16.29.76-4	0	0	0
3	04.36.60-9	0	0	1
4	26.08.95-9	0	0	0
5	27.35.42-3	0	0	0
6	27.53.56-6	0	0	0
7	28.55.16-6	0	0	0
8	30.58.80-0	0	0	1
9	31.08.84-9	0	0	1
10	31.22.72-4	0	0	0
11	31.44.04-3	0	1	1
12	32.54.85-2	0	0	0
13	21.72.04-3	0	0	0
14	33.19.46-6	0	0	1
15	33.50.24-2	0	0	0
16	37.46.57-0	0	0	0
17	38.40.47-7	0	0	0
18	39.98.84-6	0	0	1
19	40.16.57-2	0	0	0
20	41.41.82-6	0	0	0
21	41.84.13-1	0	0	0
22	42.31.79-0	0	0	0
23	42.74.16-4	0	0	0
24	43.44.88-4	0	1	1
25	43.44.89-8	0	0	1

Tabela 59. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.4.2 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias (continuação).

Nº	HC	Hemorragia Intra-operatória*	Fístula de anastomose*	Estenose de anastomose*
26	30.64.52-6	0	0	1
27	46.50.77-2	0	0	0
28	51.10.57-3	0	0	0
29	51.38.61-6	0	0	0
30	53.00.41-3	0	0	0
31	54.60.13-6	0	0	0
32	57.00.75-6	0	0	1
33	57.53.60-4	0	0	0
34	57.62.28-7	0	0	1
35	58.52.27-4	0	0	0
36	57.76.67-4	0	0	0
37	59.60.21-3	0	0	0
38	60.08.60-2	0	0	0
39	60.07.97-9	0	1	0
40	58.09.67-1	0	0	0
41	61.61.38-7	0	0	0
42	63.59.22-5	0	1	0
43	64.55.68-3	0	1	1
44	64.84.59-7	0	0	0
45	66.91.58-8	0	0	0
46	67.24.65-8	0	0	0
47	68.81.58-7	0	0	0
48	69.71.10-6	0	0	0
49	58.17.22-6	0	0	1
50	70.10.47-8	0	1	0

Tabela 60. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.4.3 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias (continuação).

Nº	HC	Hemorragia Intra-operatória*	Fístula de anastomose*	Estenose de anastomose*
51	25.57.05-5	0	0	0
52	71.57.21-2	0	1	0
53	72.84.64-5	0	1	1
54	72.40.48-9	0	0	1
55	73.31.48-6	0	1	0
56	73.22.41-7	0	1	0
57	73.48.89-9	0	0	1
58	74.12.86-8	0	1	1
59	74.23.29-3	0	0	0
60	77.83.76-2	0	0	1
61	78.08.13-2	0	0	1
62	79.21.58-2	0	0	1
63	78.44.31-8	0	1	0
64	79.29.19-4	0	0	0
65	74.34.44-6	0	0	1
66	84.13.31-8	0	0	0
67	86.68.06-4	0	0	1
68	56.54.05-2	0	0	0
69	84.52.19-2	0	1	1
70	42.02.57-7	0	1	1
71	94.73.98-7	0	0	0
72	95.99.31-7	0	1	0
73	81.92.27-3	0	1	0
74	86.10.88-9	0	0	0
75	96.77.75-5	0	1	1
76	98.89.43-7	0	0	0
77	01.03.73.87-1	0	0	0
78	01.04.58.82-7	0	0	0

Tabela 61. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.4.4 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias (continuação).

Nº	HC	Drenagem de Tórax*	Pneumonia*	Complicações cardiológicas*
1	23.77.01-7	1	0	0
2	16.29.76-4	0	1	0
3	04.36.60-9	0	0	0
4	26.08.95-9	0	0	0
5	27.35.42-3	1	0	0
6	27.53.56-6	0	0	0
7	28.55.16-6	0	0	0
8	30.58.80-0	1	0	0
9	31.08.84-9	1	0	0
10	31.22.72-4	0	0	0
11	31.44.04-3	1	0	0
12	32.54.85-2	0	0	0
13	21.72.04-3	0	0	0
14	33.19.46-6	0	0	0
15	33.50.24-2	0	0	0
16	37.46.57-0	1	0	0
17	38.40.47-7	0	0	0
18	39.98.84-6	0	0	0
19	40.16.57-2	0	0	0
20	41.41.82-6	0	0	0
21	41.84.13-1	0	0	0
22	42.31.79-0	0	0	0
23	42.74.16-4	0	0	0
24	43.44.88-4	0	0	0
25	43.44.89-8	0	0	0

Tabela 62. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.4.5 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias (continuação).

Nº	HC	Drenagem de tórax*	Pneumonia*	Complicações cardiológicas*
26	30.64.52-6	1	0	0
27	46.50.77-2	0	0	0
28	51.10.57-3	0	0	0
29	51.38.61-6	0	0	0
30	53.00.41-3	0	0	0
31	54.60.13-6	0	0	0
32	57.00.75-6	1	0	0
33	57.53.60-4	0	0	0
34	57.62.28-7	1	0	0
35	58.52.27-4	0	0	0
36	57.76.67-4	0	0	0
37	59.60.21-3	1	0	0
38	60.08.60-2	1	0	0
39	60.07.97-9	1	0	0
40	58.09.67-1	0	0	0
41	61.61.38-7	0	0	0
42	63.59.22-5	1	0	0
43	64.55.68-3	0	0	0
44	64.84.59-7	0	0	0
45	66.91.58-8	0	0	0
46	67.24.65-8	1	0	0
47	68.81.58-7	0	0	0
48	69.71.10-6	1	1	0
49	58.17.22-6	1	0	0
50	70.10.47-8	0	0	0

Tabela 63. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.4.6 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias (continuação).

Nº	HC	Drenagem de tórax*	Pneumonia*	Complicações cardiológicas*
51	25.57.05-5	0	0	0
52	71.57.21-2	0	1	0
53	72.84.64-5	1	0	0
54	72.40.48-9	1	0	0
55	73.31.48-6	1	1	0
56	73.22.41-7	1	0	0
57	73.48.89-9	1	0	0
58	74.12.86-8	0	0	0
59	74.23.29-3	1	0	0
60	77.83.76-2	1	0	0
61	78.08.13-2	0	0	0
62	79.21.58-2	0	0	0
63	78.44.31-8	1	1	0
64	79.29.19-4	1	0	0
65	74.34.44-6	1	0	0
66	84.13.31-8	0	1	0
67	86.68.06-4	1	1	0
68	56.54.05-2	0	0	0
69	84.52.19-2	0	0	0
70	42.02.57-7	1	0	0
71	94.73.98-7	0	0	0
72	95.99.31-7	1	1	0
73	81.92.27-3	0	0	0
74	86.10.88-9	1	1	1
75	96.77.75-5	1	0	0
76	98.89.43-7	0	0	0
77	01.03.73.87-1	0	0	0
78	01.04.58.82-7	0	0	0

Tabela 64. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.4.7 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias (continuação).

Nº	HC	Causa do óbito	Óbitos perioperatórios*
1	23.77.01-7	-	0
2	16.29.76-4	Neoplasia gástrica	0
3	04.36.60-9	Insuficiência respiratória	0
4	26.08.95-9	-	0
5	27.35.42-3	-	0
6	27.53.56-6	-	0
7	28.55.16-6	-	0
8	30.58.80-0	-	0
9	31.08.84-9	-	0
10	31.22.72-4	-	0
11	31.44.04-3	-	0
12	32.54.85-2	-	0
13	21.72.04-3	-	0
14	33.19.46-6	-	0
15	33.50.24-2	-	0
16	37.46.57-0	-	0
17	38.40.47-7	-	0
18	39.98.84-6	-	0
19	40.16.57-2	-	0
20	41.41.82-6	-	0
21	41.84.13-1	-	0
22	42.31.79-0	-	0
23	42.74.16-4	-	0
24	43.44.88-4	-	0
25	43.44.89-8	-	0

Tabela 65. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.4.8 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias (continuação).

Nº	HC	Causa do óbito	Óbitos perioperatórios*
26	30.64.52-6	-	0
27	46.50.77-2	-	0
28	51.10.57-3	-	0
29	51.38.61-6	Choque hipovolêmico	0
30	53.00.41-3	-	0
31	54.60.13-6	-	0
32	57.00.75-6	-	0
33	57.53.60-4	-	0
34	57.62.28-7	-	0
35	58.52.27-4	-	0
36	57.76.67-4	-	0
37	59.60.21-3	-	0
38	60.08.60-2	-	0
39	60.07.97-9	-	0
40	58.09.67-1	Insuficiência respiratória	0
41	61.61.38-7	-	0
42	63.59.22-5	Recidiva tumoral / Carcinomatose	0
43	64.55.68-3	-	0
44	64.84.59-7	-	0
45	66.91.58-8	-	0
46	67.24.65-8	-	0
47	68.81.58-7	-	0
48	69.71.10-6	Sepse	0
49	58.17.22-6	-	0
50	70.10.47-8	-	0

Tabela 66. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.4.9 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias (continuação).

Nº	HC	Causa do óbito	Óbitos perioperatórios*
51	25.57.05-5	Caquexia	0
52	71.57.21-2	Falência múltiplos órgãos	0
53	72.84.64-5	-	0
54	72.40.48-9	-	0
55	73.31.48-6	-	0
56	73.22.41-7	Neoplasia gástrica	0
57	73.48.89-9	Falência múltiplos órgãos	0
58	74.12.86-8	-	0
59	74.23.29-3	-	0
60	77.83.76-2	Insuficiência respiratória	0
61	78.08.13-2	Insuficiência respiratória	0
62	79.21.58-2	-	0
63	78.44.31-8	Insuficiência respiratória	0
64	79.29.19-4	Sepse	0
65	74.34.44-6	Neoplasia esôfago	0
66	84.13.31-8	-	0
67	86.68.06-4	-	0
68	56.54.05-2	-	0
69	84.52.19-2	-	0
70	42.02.57-7	-	0
71	94.73.98-7	-	0
72	95.99.31-7	-	0
73	81.92.27-3	-	0
74	86.10.88-9	-	0
75	96.77.75-5	Recidiva tumoral / carcinomatose	0
76	98.89.43-7	-	0
77	01.03.73.87-1	-	0
78	01.04.58.82-7	-	0

Tabela 67. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - complicações pós-operatórias.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.5.1 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito.

Nº	HC	Técnica cirúrgica*	Reconstrução do trânsito alimentar**
1	23.77.01-7	1	1
2	16.29.76-4	4	3
3	04.36.60-9	1	1
4	26.08.95-9	4	3
5	27.35.42-3	1	1
6	27.53.56-6	3	2
7	28.55.16-6	1	1
8	30.58.80-0	1	1
9	31.08.84-9	3	2
10	31.22.72-4	3	2
11	31.44.04-3	1	1
12	32.54.85-2	1	1
13	21.72.04-3	1	1
14	33.19.46-6	1	1
15	33.50.24-2	1	1
16	37.46.57-0	4	3
17	38.40.47-7	3	2
18	39.98.84-6	1	1
19	40.16.57-2	3	2
20	41.41.82-6	1	1
21	41.84.13-1	3	2
22	42.31.79-0	1	2
23	42.74.16-4	2	1
24	43.44.88-4	1	1
25	43.44.89-8	1	1

Tabela 68. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito.

* 1 = esofagectomia transmediastinal; 2 = esofagectomia transtorácica; 3 = gastrectomia total; 4 = esôfago-gastrectomia total; ** 1 = esofagogastroplastia; 2 = alça jejunal em Y de Roux; 3 = esofagocoloplastia.

Anexo 8.5.2 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito (continuação).

Nº	HC	Técnica cirúrgica*	Reconstrução do trânsito alimentar**
26	30.64.52-6	1	1
27	46.50.77-2	2	1
28	51.10.57-3	3	2
29	51.38.61-6	3	2
30	53.00.41-3	3	2
31	54.60.13-6	3	2
32	57.00.75-6	1	1
33	57.53.60-4	3	1
34	57.62.28-7	1	1
35	58.52.27-4	3	2
36	57.76.67-4	3	2
37	59.60.21-3	1	1
38	60.08.60-2	4	3
39	60.07.97-9	3	2
40	58.09.67-1	1	1
41	61.61.38-7	3	2
42	63.59.22-5	1	1
43	64.55.68-3	1	1
44	64.84.59-7	1	1
45	66.91.58-8	3	2
46	67.24.65-8	1	1
47	68.81.58-7	3	2
48	69.71.10-6	3	2
49	58.17.22-6	1	1
50	70.10.47-8	3	2

Tabela 69. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito.

* 1 = esofagectomia transmediastinal; 2 = esofagectomia transtorácica; 3 = gastrectomia total; 4 = esôfago-gastrectomia total; ** 1 = esofagogastroplastia; 2 = alça jejunal em Y de Roux; 3 = esofagocoloplastia.

Anexo 8.5.3 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito (continuação).

Nº	HC	Técnica cirúrgica*	Reconstrução do trânsito alimentar**
51	25.57.05-5	3	2
52	71.57.21-2	3	2
53	72.84.64-5	1	1
54	72.40.48-9	1	1
55	73.31.48-6	3	2
56	73.22.41-7	3	2
57	73.48.89-9	1	1
58	74.12.86-8	1	1
59	74.23.29-3	1	1
60	77.83.76-2	1	1
61	78.08.13-2	1	1
62	79.21.58-2	1	1
63	78.44.31-8	1	1
64	79.29.19-4	1	1
65	74.34.44-6	1	1
66	84.13.31-8	3	2
67	86.68.06-4	1	1
68	56.54.05-2	1	3
69	84.52.19-2	1	1
70	42.02.57-7	1	1
71	94.73.98-7	3	2
72	95.99.31-7	1	1
73	81.92.27-3	3	2
74	86.10.88-9	1	1
75	96.77.75-5	1	1
76	98.89.43-7	3	2
77	01.03.73.87-1	1	1
78	01.04.58.82-7	3	2

Tabela 70. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito.

* 1 = esofagectomia transmediastinal; 2 = esofagectomia transtorácica; 3 = gastrectomia total; 4 = esôfago-gastrectomia total; ** 1 = esofagogastroplastia; 2 = alça jejunal em Y de Roux; 3 = esofagocoloplastia.

Anexo 8.6.1 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - recidiva tumoral, local da recidiva, causa do óbito.

Nº	HC	Recidiva tumoral*	Local da recidiva
1	23.77.01-7	0	-
2	16.29.76-4	0	-
3	04.36.60-9	1	Pulmão
4	26.08.95-9	0	-
5	27.35.42-3	0	-
6	27.53.56-6	0	-
7	28.55.16-6	1	Osso
8	30.58.80-0	1	Fígado
9	31.08.84-9	0	-
10	31.22.72-4	1	Pele
11	31.44.04-3	1	Osso
12	32.54.85-2	1	Fígado
13	21.72.04-3	1	Linfonodomegalia abdominal
14	33.19.46-6	0	-
15	33.50.24-2	0	-
16	37.46.57-0	1	Fígado
17	38.40.47-7	1	Linfonodomegalia abdominal
18	39.98.84-6	1	Estômago
19	40.16.57-2	0	-
20	41.41.82-6	1	Estômago
21	41.84.13-1	1	Carcinomatose
22	42.31.79-0	0	-
23	42.74.16-4	1	Fígado
24	43.44.88-4	0	-
25	43.44.89-8	1	Pele

Tabela 71. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - recidiva tumoral, local da recidiva, causa do óbito.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.6.2 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - recidiva tumoral, local da recidiva, causa do óbito (continuação).

Nº	HC	Recidiva tumoral*	Local da recidiva
26	30.64.52-6	0	-
27	46.50.77-2	1	Osso
28	51.10.57-3	0	-
29	51.38.61-6	0	-
30	53.00.41-3	1	Fígado
31	54.60.13-6	1	Fígado
32	57.00.75-6	1	Sistema nervoso central
33	57.53.60-4	0	-
34	57.62.28-7	0	-
35	58.52.27-4	0	-
36	57.76.67-4	0	-
37	59.60.21-3	1	Fígado
38	60.08.60-2	0	-
39	60.07.97-9	0	-
40	58.09.67-1	1	Pele
41	61.61.38-7	0	-
42	63.59.22-5	1	Carcinomatose
43	64.55.68-3	1	Estômago
44	64.84.59-7	1	Fígado
45	66.91.58-8	0	-
46	67.24.65-8	0	-
47	68.81.58-7	0	-
48	69.71.10-6	0	-
49	58.17.22-6	0	-
50	70.10.47-8	1	Pele

Tabela 72. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - recidiva tumoral, local da recidiva, causa do óbito.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.6.3 - Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - recidiva tumoral, local da recidiva, causa do óbito (continuação).

Nº	HC	Recidiva tumoral*	Local da recidiva
51	25.57.05-5	1	Fígado
52	71.57.21-2	0	-
53	72.84.64-5	0	-
54	72.40.48-9	0	-
55	73.31.48-6	0	-
56	73.22.41-7	0	-
57	73.48.89-9	1	Osso
58	74.12.86-8	1	Mediastino
59	74.23.29-3	0	-
60	77.83.76-2	1	Fígado
61	78.08.13-2	1	Fígado
62	79.21.58-2	0	-
63	78.44.31-8	1	Pleura
64	79.29.19-4	1	Mediastino
65	74.34.44-6	1	Fígado
66	84.13.31-8	0	-
67	86.68.06-4	1	Linfonomegalia abdominal
68	56.54.05-2	0	-
69	84.52.19-2	0	-
70	42.02.57-7	1	Fígado
71	94.73.98-7	1	Sistema nervoso central
72	95.99.31-7	0	-
73	81.92.27-3	0	-
74	86.10.88-9	0	-
75	96.77.75-5	1	Fígado
76	98.89.43-7	0	-
77	01.03.73.87-1	0	-
78	01.04.58.82-7	0	-

Tabela 73. Pacientes submetidos a terapêutica cirúrgica exclusiva - recidiva tumoral, local da recidiva, causa do óbito.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.7 - Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida.

Nº	HC	Cor* (B/P/N)	Sexo** (M/F)	Idade*** (anos)	Estadio (TNM)	Sobrevida (meses)
1	84.96.35-8	B	F	45	IIIA	30
2	85.80.05-8	B	F	40	IIIC	18
3	86.88.62-2	B	M	55	IIIA	86
4	87.01.21-8	B	F	38	IIA	7
5	87.20.63-4	N	M	51	IIIC	26
6	87.46.68-4	B	M	51	IIIC	82
7	41.38.26-7	P	M	45	IIA	71
8	68.15.06-9	B	M	72	IIA	23
9	34.09.94-4	B	M	69	IIIB	64
10	92.78.07-2	B	M	52	IIIA	4
11	94.01.31-8	B	M	59	IIIC	10
12	93.97.58-7	B	M	47	IIIC	19
13	94.39.09-4	B	M	59	IIIB	28
14	94.22.44-5	B	M	55	IIA	48
15	06.58.73-8	B	M	56	IIIC	10
16	36.53.54-9	N	M	37	IIIB	9
17	96.59.71-7	B	F	68	IIIC	29
18	97.76.58-9	B	M	58	IIIB	5
19	99.94.55-5	B	M	54	IIIC	7
20	83.18.91-0	B	M	70	IIIB	31
21	01.01.42.80-6	B	M	52	IIA	26
22	01.01.66.56-5	B	M	67	IIIB	22
23	12.66.10-8	B	F	47	IIIB	24
24	01.01.99.89-7	B	M	60	IIA	24
25	01.02.50.17-2	B	M	46	IIIC	7

Tabela 74. Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - cor, sexo, idade, estadio e sobrevida.

* B=branco; P=pardo; N=negro; ** M=masculino; F=feminino; *** anos completos na data da cirurgia.

Anexo 8.8 - Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - T, N, grau, localização do tumor (Siewert) e número de linfonodos.

Nº	HC	T	N	Grau*	Siewert	Nº linfonodos
1	84.96.35-8	3	1	2	II	13
2	85.80.05-8	3	3	2	III	14
3	86.88.62-2	1B	2	3	III	22
4	87.01.21-8	3	0	2	I	12
5	87.20.63-4	3	3	2	II	29
6	87.46.68-4	3	3	3	I	24
7	41.38.26-7	3	0	3	II	55
8	68.15.06-9	3	0	2	II	5
9	34.09.94-4	3	2	2	III	32
10	92.78.07-2	3	1	2	III	28
11	94.01.31-8	3	3	2	II	43
12	93.97.58-7	3	3	2	I	26
13	94.39.09-4	3	2	2	I	13
14	94.22.44-5	3	0	2	I	34
15	06.58.73-8	3	3	3	III	13
16	36.53.54-9	3	2	2	II	7
17	96.59.71-7	3	3	2	I	40
18	97.76.58-9	3	2	2	I	15
19	99.94.55-5	3	3	2	III	43
20	83.18.91-0	1B	1	2	II	7
21	01.01.42.80-6	3	0	2	III	16
22	01.01.66.56-5	2	1	2	III	38
23	12.66.10-8	3	2	2	III	36
24	01.01.99.89-7	3	0	2	III	29
25	01.02.50.17-2	3	3	3	III	81

Tabela 75. Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - T, N, grau, localização do tumor (Siewert) e número de linfonodos.

* 1=bem diferenciado; 2=moderadamente diferenciado; 3=pouco diferenciado.

Anexo 8.9.1 - Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - complicações pós-operatórias.

Nº	HC	Hemorragia Intra-operatória*	Fistula de Anastomose*	Estenose de Anastomose*
1	84.96.35-8	0	1	1
2	85.80.05-8	0	0	1
3	86.88.62-2	0	1	1
4	87.01.21-8	0	0	1
5	87.20.63-4	0	0	1
6	87.46.68-4	0	0	0
7	41.38.26-7	0	0	0
8	68.15.06-9	0	1	1
9	34.09.94-4	0	0	0
10	92.78.07-2	0	1	1
11	94.01.31-8	0	0	0
12	93.97.58-7	0	0	1
13	94.39.09-4	0	1	1
14	94.22.44-5	0	1	0
15	06.58.73-8	0	0	1
16	36.53.54-9	0	0	1
17	96.59.71-7	0	0	0
18	97.76.58-9	0	0	0
19	99.94.55-5	0	0	0
20	83.18.91-0	0	0	1
21	01.01.42.80-6	0	1	0
22	01.01.66.56-5	0	0	0
23	12.66.10-8	0	0	1
24	01.01.99.89-7	0	1	0
25	01.02.50.17-2	0	0	0

Tabela 76. Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - complicações pós-operatórias.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.9.2 - Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante -
complicações pós-operatórias (continuação).

Nº	HC	Drenagem de Tórax*	Pneumonia*	Complicações cardiológicas*
1	84.96.35-8	1	0	0
2	85.80.05-8	1	0	0
3	86.88.62-2	1	0	0
4	87.01.21-8	1	0	0
5	87.20.63-4	1	0	0
6	87.46.68-4	0	0	0
7	41.38.26-7	1	0	0
8	68.15.06-9	1	0	0
9	34.09.94-4	0	0	0
10	92.78.07-2	0	1	0
11	94.01.31-8	0	0	0
12	93.97.58-7	0	0	0
13	94.39.09-4	1	0	0
14	94.22.44-5	1	1	0
15	06.58.73-8	0	0	0
16	36.53.54-9	1	0	0
17	96.59.71-7	1	0	0
18	97.76.58-9	1	0	0
19	99.94.55-5	0	0	0
20	83.18.91-0	0	0	0
21	01.01.42.80-6	0	0	0
22	01.01.66.56-5	0	0	0
23	12.66.10-8	0	0	0
24	01.01.99.89-7	1	0	0
25	01.02.50.17-2	1	0	0

Tabela 77. Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - complicações pós-operatórias.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.9.3 - Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante -
complicações pós-operatórias (continuação).

Nº	HC	Causa do óbito	Óbitos perioperatórios*
1	84.96.35-8	Recidiva tumoral	0
2	85.80.05-8	Caquexia	0
3	86.88.62-2	-	0
4	87.01.21-8	Recidiva tumoral	0
5	87.20.63-4	Recidiva tumoral	0
6	87.46.68-4	-	0
7	41.38.26-7	-	0
8	68.15.06-9	Recidiva tumoral	0
9	34.09.94-4	-	0
10	92.78.07-2	-	0
11	94.01.31-8	Sepse	0
12	93.97.58-7	Recidiva tumoral	0
13	94.39.09-4	Recidiva tumoral	0
14	94.22.44-5	-	0
15	06.58.73-8	Recidiva tumoral	0
16	36.53.54-9	Recidiva tumoral	0
17	96.59.71-7	-	0
18	97.76.58-9	Recidiva tumoral	0
19	99.94.55-5	Caquexia	0
20	83.18.91-0	-	0
21	01.01.42.80-6	Recidiva tumoral	0
22	01.01.66.56-5	-	0
23	12.66.10-8	-	0
24	01.01.99.89-7	-	0
25	01.02.50.17-2	-	0

Tabela 78. Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante -
complicações pós-operatórias.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.10 - Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito.

Nº	HC	Técnica cirúrgica*	Reconstrução do trânsito alimentar**
1	84.96.35-8	1	1
2	85.80.05-8	1	1
3	86.88.62-2	1	1
4	87.01.21-8	1	1
5	87.20.63-4	1	1
6	87.46.68-4	1	1
7	41.38.26-7	1	1
8	68.15.06-9	1	1
9	34.09.94-4	3	2
10	92.78.07-2	1	1
11	94.01.31-8	1	1
12	93.97.58-7	1	1
13	94.39.09-4	1	1
14	94.22.44-5	1	1
15	06.58.73-8	1	1
16	36.53.54-9	1	1
17	96.59.71-7	1	1
18	97.76.58-9	1	1
19	99.94.55-5	3	2
20	83.18.91-0	1	1
21	01.01.42.80-6	3	2
22	01.01.66.56-5	3	2
23	12.66.10-8	1	1
24	01.01.99.89-7	1	1
25	01.02.50.17-2	3	2

Tabela 79. Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante - técnica cirúrgica, reconstrução de trânsito.

* 1 = esofagectomia transmediastinal; 2 = esofagectomia transtorácica; 3 = gastrectomia total; 4 = esôfago-gastrectomia total; ** 1 = esofagogastroplastia; 2 = alça jejunal em Y de Roux; 3 = esofagocoloplastia.

Anexo 8.11 - Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante – recidiva tumoral, local da recidiva.

Nº	HC	Recidiva tumoral*	Local da recidiva
1	84.96.35-8	1	Sistema nervoso central
2	85.80.05-8	1	Linfonomegalia cervical
3	86.88.62-2	0	-
4	87.01.21-8	1	Fígado / Pulmão
5	87.20.63-4	1	Pulmão
6	87.46.68-4	1	Linfonomegalia cervical
7	41.38.26-7	0	-
8	68.15.06-9	1	Sistema nervoso central
9	34.09.94-4	0	-
10	92.78.07-2	0	-
11	94.01.31-8	1	Carcinomatose
12	93.97.58-7	1	Mediastino
13	94.39.09-4	1	Linfonomegalia abdominal
14	94.22.44-5	0	-
15	06.58.73-8	1	Fígado
16	36.53.54-9	1	Carcinomatose
17	96.59.71-7	0	-
18	97.76.58-9	1	Fígado
19	99.94.55-5	0	-
20	83.18.91-0	0	-
21	01.01.42.80-6	1	Fígado
22	01.01.66.56-5	0	-
23	12.66.10-8	0	-
24	01.01.99.89-7	0	-
25	01.02.50.17-2	0	-

Tabela 80. Pacientes com adenocarcinoma submetidos a terapêutica adjuvante – recidiva tumoral, local da recidiva.

* 0 = ausente; 1 = presente.

Anexo 8.12.1 - Parecer de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em pesquisa.



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 28/09/10
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 925/2010 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0719.0.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ESTUDO RETROSPECTIVO DO IMPACTO DA TERAPÊUTICA ADJUVANTE DO ADENOCARCINOMA DE ESÔFAGO NA SOBREVIDA DOS PACIENTES OPERADOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Valdir Terciotti Junior

INSTITUIÇÃO: Hospital das Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 20/09/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 28/09/11 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II - OBJETIVOS

Avaliar a sobrevida de pacientes operados por adenocarcinoma de esôfago, submetidos ou não a quimioterapia/radioterapia.

III - SUMÁRIO

Projeto de pesquisa de doutorado em cirurgia. Estudo retrospectivo, com avaliação da terapêutica adjuvante (quimioterapia e radioterapia) na sobrevida de pacientes com câncer de esôfago, submetidos a tratamento cirúrgico. Os resultados serão comparados com um grupo não submetido a terapia adjuvante. A partir do banco de dados de esofagectomias e gastrectomias realizadas pela Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestório, entre 1986 a 2009, serão selecionados os pacientes que preencham os critérios de inclusão: esofagectomia ou gastrectomia no período acima, diagnóstico histológico de adenocarcinoma, radio e/ou quimioterapia adjuvantes, tumor localizado em esôfago distal ou transição esôfago gástrica. Os prontuários médicos dos pacientes serão utilizados como fonte primária de informações, não havendo necessidade de contato com os sujeitos de pesquisa, motivo pelo qual existe solicitação de dispensa de TCLE.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Estudo retrospectivo, baseado em pesquisa de prontuários médicos. Não oferece riscos aos sujeitos de pesquisa.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas - SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

- 1 -

Anexo 8.12.2 – Parecer de aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em pesquisa (continuação).



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

restrições o Protocolo de Pesquisa, a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de setembro de 2010.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

- 2 -

Anexo 8.13 - Parecer do relatório parcial do estudo pelo Comitê de Ética em pesquisa.



CEP, 27/11/12
(PARECER CEP: N° 925/2010)

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

PARECER

I – IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ESTUDO RETROSPECTIVO DO IMPACTO DA TERAPÊUTICA ADJUVANTE DO ADENOCARCINOMA DE ESÔFAGO NA SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES OPERADOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNICAMP”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Valdir Tercioti Junior

II – PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP aprovou o Relatório Parcial, apresentado em novembro de 2012, do protocolo de pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

III – DATA DA REUNIÃO

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 27 de novembro de 2012.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

Anexo 8.14.1 - Artigo científico em revista científica indexada.

ABCDDV/875]

ABCD Arq Bras Cir Dig
2012;25(4):229-234

Artigo Original

ADENOCARCINOMA DA TRANSIÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA: ANÁLISE MULTIVARIADA DA MORBIMORTALIDADE CIRÚRGICA E TERAPIA ADJUVANTE

Esophagogastric junction adenocarcinoma: multivariate analyses of surgical morbi-mortality and adjuvant therapy

Valdir **TERCIOTI-JUNIOR**, Luiz Roberto **LOPES**, João de Souza **COELHO-NETO**,
José Barreto Campelo **CARVALHEIRA**, Nelson Adami **ANDREOLLO**

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, Brasil.

RESUMO - Racional - Nos últimos anos a literatura tem registrado aumento progressivo da prevalência do adenocarcinoma da transição esofagogástrica. Vários fatores podem interferir na morbimortalidade do tratamento cirúrgico. **Objetivo** - Estudo retrospectivo não-randomizado dos fatores prognósticos dos pacientes operados por adenocarcinoma da transição esofagogástrica, com ou sem quimio e radioterapia pós-operatórias. **Métodos** - Foram revisados os prontuários dos pacientes tratados em hospital universitário no período de 1989 a 2009, para obtenção de informações referente ao pré e pós-operatório. Análises de regressão univariada e multivariada de Cox dos fatores de risco para o prognóstico destes pacientes foram realizadas com nível de significância de 5 %. **Resultados** - Foram incluídos 103 pacientes assim distribuídos: 1) 78 (75,7%) não submetidos ao tratamento adjuvante, e 2) 25 (24,3%) submetidos a ele. Todos os pacientes foram operados com intenção curativa (esofagectomia e/ou gastrectomia). A análise multivariada de toda a casuística mostrou a influência dos seguintes fatores na sobrevida: invasão linfonodal, pacientes com N2 tiveram risco de óbito 3,4 vezes maior que os com N0; com N3, 5,9 vezes maior; com broncopneumonia, 11,4 vezes maior; com recidiva tumoral durante o seguimento clínico 3,8 vezes maior. **Conclusão** - A recidiva tumoral, metástase linfonodal e broncopneumonia no pós-operatório foram fatores de piora no prognóstico, contribuindo significativamente para elevar a morbimortalidade e diminuindo a sobrevida global.

DESCRIPTORES - Junção esofagogástrica. Adenocarcinoma. Cirurgia. Quimioterapia. Radioterapia.

Correspondência:
Nelson Adami Andreollo,
e-mail: nandreollo@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 24/04/2012
Aceito para publicação: 18/07/2012

HEADINGS – Esophagogastric junction. Adenocarcinoma. Surgery. Chemotherapy. Radiotherapy.

ABSTRACT - Background - In recent years the literature has recorded a progressive increase in the prevalence of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Several factors can interfere with the morbidity and mortality of surgical treatment. **Aim** - Non-randomized retrospective study of prognostic factors of operated patients by adenocarcinoma of esophagogastric junction, with or without post-operative chemotherapy and radiotherapy. **Methods** - Medical records were reviewed from patients treated at university hospital in the period of 1989 and 2009, to obtain data about pre and postoperative treatment. Cox's univariate and multivariate regression analysis of risk factors for prognostic of these patients were done with level of significance of 5 %. **Results** - Were reviewed 103 patients distributed as: 1) 78 (75.7%) patients without adjuvant therapy, and 2) 25 (24.3%) with it. All patients underwent surgical resection with curative intent. Cox's multivariate regression analysis of all patients showed that: lymphnode invasion N2 had greater risk of death in 5.9 times; broncopneumonia, in 11.4 times; tumoral recurrence during clinical following greater in 3.8 times. **Conclusion** - Tumoral recurrence, lymphnode metastasis and broncopneumonia in the postoperative period were factors of bad prognosis and contributed significantly to increase morbimortality and decrease global survival.

Anexo 8.14.2 – Artigo científico em revista científica indexada (continuação).

ARTIGO ORIGINAL

INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago é o oitavo tumor mais frequente, responsável por 481.000 novos casos em 2008 (3,8% do total de casos de câncer) e o sexto tumor mais frequente como causa de morte com 406.000 óbitos no mundo (5,4% do total)⁶. No Brasil, as estimativas do Instituto Nacional do Câncer para 2010 seriam de 7.890 novos casos em homens e 2.740 em mulheres, totalizando 10.630 novos casos anuais e considerado o oitavo tipo de câncer mais incidente na população brasileira¹⁵.

O adenocarcinoma no terço distal do esôfago decorre da metaplasia intestinal do epitélio (esôfago de Barrett) sendo secundária ao refluxo gastro-esofágico crônico²⁶. Existe forte relação entre sua incidência em indivíduos obesos (IMC > 30 kg/m²)¹⁶. Esta neoplasia se desenvolve no epitélio colunar displásico, principalmente na junção esofagogástrica (cárdia). Associa-se também com indivíduos do sexo masculino e da cor branca⁹. Variantes raras dos adenocarcinomas incluem o carcinoma mucoepidermóide e o carcinoma adenoidecístico¹⁹.

Os adenocarcinomas da transição foram descritos como tumores que têm o seu centro dentro de 5,0 cm proximal ou distal da cárdia. Do ponto de vista endoscópico, o limite superior das pregas longitudinais típicas da mucosa gástrica é definido como "cárdia endoscópica", melhor do que a linha Z. Este é um ponto de referência relevante para a classificação endoscópica²¹. Siewert et al.^{20,22} descreveram três diferentes entidades tumorais dentro da transição esofagogástrica: a) adenocarcinoma esofagogástrico tipo I: o adenocarcinoma do esôfago distal, que usualmente origina-se de área de metaplasia intestinal especializada do esôfago, ou seja, do esôfago de Barrett, e pode infiltrar a transição localizada distalmente; b) adenocarcinoma esofagogástrico tipo II: o verdadeiro carcinoma da cárdia, que se origina do epitélio cárdico ou de segmentos curtos de metaplasia intestinal na transição esofagogástrica; c) adenocarcinoma esofagogástrico tipo III: o carcinoma gástrico sub-cárdico, que infiltra a transição esofagogástrica localizada proximalmente.

Acredita-se no aumento progressivo da prevalência do adenocarcinoma do esôfago nos últimos anos nos países ocidentais^{3,4}. O tratamento para ele baseia-se na esofagectomia¹¹. Entretanto, pacientes com diagnóstico com câncer de esôfago possuem mau prognóstico com a sobrevida em cinco anos variando entre 5% e 20% dos pacientes elegíveis para o tratamento cirúrgico²⁸. Sendo assim, outras estratégias vêm sendo estudadas nos últimos anos, tais como a realização de quimio e radioterapia adjuvantes^{12,13,24,25}.

O presente trabalho tem por objetivo descrever as principais características e comparar a sobrevida

dos pacientes com adenocarcinoma do esôfago avaliando-se aspectos demográficos, as características dos tumores tratados, os sintomas e complicações no pós-operatório, a fim de identificar os fatores desencadeantes de piora na sobrevida deste grupo de pacientes.

MÉTODOS

Foram revisados os prontuários médicos de todos os pacientes com o diagnóstico de adenocarcinoma do esôfago operados na Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP com intenção curativa no período de 1989 a 2009, obtendo-se a idade, o sexo, a raça, a localização tumoral segundo a classificação de Siewert²⁰, o estadiamento e a sobrevida.

Os critérios de inclusão foram doentes com Siewert tipos I, II ou III^{20,21,22} que foram submetidos à operação radical. Foram excluídos os com ressecção incompleta e os óbitos perioperatórios. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Foram incluídos 103 doentes que realizaram ou não quimioradioterapia no pós-operatório. As técnicas cirúrgicas empregadas para a ressecção tumoral consistiram em: esofagectomia subtotal, gastrectomia total e esofagogastrectomia total, dependendo da localização tumoral. A reconstrução do trânsito alimentar consistiu em: a) esofagogastroplastia com tubo gástrico isoperistáltico, transposto via transmediastinal, com anastomose esofagogástrica cervical¹⁸; b) anastomose esofagojejunal em Y-de-Roux; e c) esofagocoloplastia.

O estadiamento tumoral foi realizado analisando-se os laudos anatomopatológicos descritivos dos tumores, sendo atualizados para a última classificação TNM publicada²³.

O esquema terapêutico adjuvante utilizado foi o preconizado por MacDonald et al.¹² em 25 pacientes.

O perfil da amostra, incluindo as variáveis em estudo, foi descrita em tabelas de frequência das variáveis categóricas, em valores absolutos (n), em percentuais (%), e estatísticas descritivas (com medidas de posição e dispersão – média, desvio-padrão, valores mínimo, máximo, mediana e quartis) das variáveis contínuas².

A análise da associação entre duas variáveis categóricas foi realizada com os testes de Qui-Quadrado ou exato de Fisher (para valores esperados menores que 5). Para comparar as variáveis numéricas foram utilizados o teste de Mann-Whitney (para dois grupos) e o teste de Kruskal-Wallis (para três ou mais grupos), devido à ausência de distribuição Normal das variáveis^{8,17}.

Na avaliação dos principais fatores relacionados com a sobrevida utilizou-se a análise de regressão de Cox, modelos univariado e múltiplo com critério

Anexo 8.14.3 – Artigo científico em revista científica indexada (continuação).

ADENOCARCINOMA DA TRANSIÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA: ANÁLISE MULTIVARIADA DA MORBIMORTALIDADE CIRÚRGICA E TERAPIA ADJUVANTE

Stepwise de seleção de variáveis. Para comparar o tempo de sobrevida foram usados o método de Kaplan-Meier e o teste log-rank^{10,27}. As análises multivariadas de Cox foram realizadas no grupo total analisado (103 doentes), no grupo sem adjuvância (78 doentes) e com adjuvância (25 doentes). O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5% ($p < 0.05$). Foi utilizado o programa SAS for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.1.3.

RESULTADOS

As Tabelas 1 e 2 mostram a distribuição por cor, sexo, procedência e faixa etária.

TABELA 1 - Distribuição por cor, sexo e procedência (n=103). (MG=Minas Gerais; MS=Mato Grosso do Sul; PR=Paraná; SP=São Paulo)

Cor, sexo e procedência		Número de pacientes	
Cor	Branca	93	90,29%
	Parda	7	6,8%
	Preta	3	2,91%
Sexo	Masculino	85	85,52%
	Feminino	18	17,48%
Procedência Estado	MG	7	6,8%
	MS	1	0,97%
	PR	2	1,94%
	SP	93	90,29%

TABELA 2 - Distribuição por faixa etária

Distribuição por faixa etária		Número de pacientes	
Idade (anos)	30 – 39	6	5,83%
	40 – 49	18	17,48%
	50 – 59	32	31,07%
	60 – 69	36	34,95%
	≥ 70	11	10,68%
	Média		56,98
	Desvio-padrão		10,28
	Mínimo		30,0
	Mediana		58,0
	Maximo		78,0

Quanto aos sintomas, foi observado a prevalência de disfagia, dor retroesternal seguido de azia. O tabagismo e o consumo de álcool foram observados em 70,87% e 43,69%, respectivamente (Tabela 3).

TABELA 3 - Prevalência dos sintomas e hábitos

Prevalência dos sintomas		Número de pacientes	
Disfagia	Ausente	30	29,13%
	Presente	73	70,87%
Dor retroesternal	Ausente	78	75,73%
	Presente	25	24,27%
Pirose	Ausente	56	54,37%
	Presente	47	45,63%
Hemorragia digestiva	Ausente	89	86,41%
	Presente	14	13,59%
Emagrecimento	Ausente	34	33,01%
	Presente	69	66,99%
Tabagismo	Ausente	30	29,13%
	Presente	73	70,87%
Etilismo	Ausente	58	56,31%
	Presente	45	43,69%

A localização tumoral segundo a classificação de Siewert (7-9) foi do tipo I em 18,45% (n=19), tipo II em 34,95% (n=36) e tipo III 46,60% (n=48).

As técnicas empregadas de ressecção cirúrgica foram esofagectomia transmediastinal em 62,14% (n=64), esofagectomia transtorácica em 1,94% (n=2), gastrectomia total em 32,04% (n=33) e esofagogastrectomia total em 3,88% (n=4).

As técnicas para a reconstrução do trânsito alimentar foram esofagogastroplastia em 63,11% (n=65), anastomose esofagojejunal em Y-de-Roux em 32,04% (n=33) e esofagocoloplastia em 4,85% (n=5).

O número de linfonodos encontrados nas peças cirúrgicas ressecadas foram em média de 19,41 (desvio-padrão de 14,65), mínimo de zero, máximo de 81 e mediana de 15.

Durante o período de seguimento clínico ambulatorial, foi registrada recidiva tumoral em 47,57% (n=49) dos pacientes.

A ocorrência das complicações no pós-operatório e o número de óbitos tardios durante o seguimento ambulatorial estão detalhados na Tabela 4

TABELA 4 - Prevalência de complicações e óbitos tardios

Complicações no pós-operatório / óbitos tardios		Número de pacientes	
Fistula da anastomose	Ausente	77	74,76%
	Presente	26	25,24%
Estenose da anastomose	Ausente	66	64,08%
	Presente	37	35,92%
Drenagem de tórax	Ausente	58	56,31%
	Presente	45	43,69%
Broncopneumonia	Ausente	92	89,32%
	Presente	11	10,68%
Cardiológica (arritmia)	Ausente	102	99,03%
	Presente	1	0,97%
Óbitos tardios	Ausente	67	65,05%
	Presente	36	34,95%

A sobrevida dos doentes foi em média de 31,98 meses (desvio-padrão de 37,52) com mínima de um mês, máxima de 149 meses e mediana de 16 meses.

As Tabelas 5 e 6 apresentam os resultados da análise dos modelos de regressão de Cox, relacionando os fatores de risco e a sobrevida dos pacientes. Após a análise univariada, realizou-se a multivariada com critério Stepwise de seleção de variáveis.

A análise dos resultados demonstra que os fatores que influenciaram diretamente na sobrevida foram: a) T3 e N3; b) estadio III; c) grau moderadamente diferenciado do tumor; d) a presença de recidiva tumoral; e) a presença de broncopneumonia no pós-operatório; f) a realização de esofagectomia por toracotomia ou a esofagogastrectomia total.

Entretanto, após a análise multivariada da regressão de Cox demonstrou-se que os fatores mais importantes que influenciam a sobrevida foram: a) N2 e N3; b) broncopneumonia no pós-operatório; e c) a presença de recidiva tumoral durante o seguimento clínico (Tabela 6).

Anexo 8.14.4 – Artigo científico em revista científica indexada (continuação).

ARTIGO ORIGINAL

TABELA 5 - Resultados da análise de regressão de Cox univariada para sobrevida

Variável	Categorias	Valor-P	H.R.*	IC 95% H.R.*
Grupo	Cirurgia (ref)	---	1,00	---
	Adjuvante	0,106	1,76	0,89 – 3,47
Sexo	Masculino (ref)	---	1,00	---
	Feminino	0,220	1,61	0,75 – 3,42
Idade	Variável contínua (anos)	0,731	0,994	0,963 – 1,027
	Branco (ref)	---	1,00	---
Cor	Não-branco	0,586	1,34	0,47 – 3,78
	1+2 (ref)	---	1,00	---
T	3	0,015	4,41	1,34 – 14,52
	0 (ref)	---	1,00	---
	1	0,140	2,55	0,74 – 8,84
N	2	0,051	2,62	0,99 – 6,91
	3	<0,001	6,09	2,45 – 15,12
	I (ref)	---	1,00	---
Estadio	II	0,168	4,36	0,54 – 35,49
	III	0,020	10,66	1,44 – 78,74
	Bem diferenciado (ref)	---	1,00	---
Grau	Moderadamente diferenciado	0,030	3,82	1,14 – 12,81
	Pouco diferenciado	0,216	2,36	0,61 – 9,16
	Variável contínua	0,856	0,998	0,974 – 1,022
Número de linfonodos	Não (ref)	---	1,00	---
	Sim	<0,001	3,47	1,66 – 7,26
Disfagia	Não (ref)	---	1,00	---
	Sim	0,316	1,47	0,69 – 3,13
Dor retroesternal	Não (ref)	---	1,00	---
	Sim	0,340	0,65	0,27 – 1,57
Pirose	Não (ref)	---	1,00	---
	Sim	0,602	0,84	0,43 – 1,62
Hemorragia digestiva	Não (ref)	---	1,00	---
	Sim	0,272	1,64	0,68 – 3,98
Emagrecimento	Não (ref)	---	1,00	---
	Sim	0,334	1,43	0,69 – 2,98
Tabagismo	Não (ref)	---	1,00	---
	Sim	0,184	0,63	0,32 – 1,25
Etilismo	Não (ref)	---	1,00	---
	Sim	0,225	0,65	0,33 – 1,30
Complicação Fistula	Não (ref)	---	1,00	---
	Sim	0,638	0,83	0,39 – 1,78
Complicação Estenose	Não (ref)	---	1,00	---
	Sim	0,534	1,23	0,64 – 2,37
Complicação Drenagem Tórax	Não (ref)	---	1,00	---
	Sim	0,052	1,95	0,99 – 3,82
Complicação Broncopneumonia	Não (ref)	---	1,00	---
	Sim	0,010	3,20	1,32 – 7,76
Técnica cirúrgica	Gastrectomia total (ref)	---	1,00	---
	Esofagectomia transmediastinal	0,424	1,38	0,62 – 3,07
	Outras	0,043	5,14	1,06 – 25,00
Reconstrução de trânsito alimentar	Jejuno (ref)	---	1,00	---
	Estômago	0,410	1,40	0,63 – 3,09
	Cólon	0,183	2,88	0,61 – 13,60

(ref.=referência para análise estatística) * HR (Hazard Ratio) = Razão de risco para óbito; (n=67 censuras e n=36 óbitos).IC 95% HR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco

TABELA 6 - Resultados da análise de regressão de Cox multivariada para sobrevida

Variáveis selecionadas	Categorias	Valor-P	H.R.*	IC 95% H.R.*
1. N	0 (ref)	---	1,00	---
	1	0,191	2,39	0,65 – 8,85
	2	0,019	3,38	1,22 – 9,36
	3	<0,001	5,94	2,14 – 16,45
2. Complicação broncopneumonia	Não (ref)	---	1,00	---
	Sim	<0,001	11,38	3,90 – 33,24
3. Recidiva tumoral	Não (ref)	---	1,00	---
	Sim	0,002	3,83	1,62 – 9,06

(ref.=referência para análise estatística).* HR (Hazard Ratio) = Razão de risco para óbito; (n=67 censuras e n=36 óbitos).IC 95% HR = Intervalo de 95% de confiança para a razão de risco. Critério Stepwise de seleção de variáveis

Portanto, a análise multivariada final mostra a influência dos seguintes fatores na sobrevida dos pacientes: N (N2 têm risco de óbito 3,4 vezes maior que N0, e N3 tem risco de óbito 5,9 vezes maior), a

broncopneumonia pós-operatória (risco 11,4 vezes maior) e a recidiva tumoral durante o seguimento clínico (risco 3,8 vezes maior).

Comparando-se os grupos sem adjuvância (78 pacientes) e com adjuvância (25 pacientes) os fatores mais importantes relacionados com a piora da sobrevida no grupo não submetido à terapia adjuvante foram: invasão linfonodal (N1 p=0,007, N2 p=0,006, N3<0,001), broncopneumonia (p<0,001) e hemorragia digestiva (p=0,030). Nos pacientes submetidos à terapia adjuvante foi a recidiva tumoral (p=0,008).

DISCUSSÃO

Há alguns anos a literatura registra o progressivo aumento na frequência do adenocarcinoma de esôfago nos países do Ocidente^{2,8,17} e também em alguns países do Oriente^{10,27}. Devesa et al.⁴ referem aumento de 8-10 % por ano na incidência de adenocarcinoma esofágico e da cárdia entre os homens norteamericanos desde 1976, taxa de crescimento mais alta que outros tipos de tumores. Outro trabalho de Blot et al.² confirma os dados anteriores e acrescenta que, em contraposição ao aumento do adenocarcinoma do esôfago e da cárdia, há tendência de estabilidade na incidência do carcinoma epidermóide no mesmo período e tendência de leve declínio na incidência do adenocarcinoma do estômago distal. Mas o aumento da incidência deste tipo de tumor não foi acompanhado por melhora significativa do seu prognóstico, sendo o câncer de esôfago considerado doença com mau prognóstico²⁸.

Pera et al.¹⁷, nos Estados Unidos, concluíram que houve aumento de cinco a seis vezes na incidência de adenocarcinoma esofágico entre um primeiro período de 1935-1971 e um segundo de 1974-1981.

No Japão, Kusano et al.¹⁰ revisaram total de 6.953 pacientes operados com adenocarcinoma gástrico avançado no Hospital do Centro Nacional de Câncer em Tokyo no período de 1962 a 2005, sendo que 520 eram portadores de adenocarcinoma da junção esofagogástrica. Estes autores observaram incidência de 2,3% do adenocarcinoma da junção no período de 1962-1965 e aumento na incidência para 10,0% no período de 2001-2005. Outro dado registrado pelos autores foi o aumento da proporção dos tumores Siewert tipo II de 28,5% (1962-1965) para 57,3% (2001-2005), enquanto os tumores Siewert tipo I permaneceram com incidência próxima a 1,0%.

Mas o aumento da incidência deste tipo de tumor não foi acompanhado por melhora significativa do prognóstico destes doentes, ficando o câncer de esôfago como doença com mau prognóstico²⁸.

As complicações pós-operatórias imediatas

Anexo 8.14.5 – Artigo científico em revista científica indexada (continuação).

ADENOCARCINOMA DA TRANSIÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA: ANÁLISE MULTIVARIADA DA MORBIMORTALIDADE CIRÚRGICA E TERAPIA ADJUVANTE

relatadas na revisão de 300 gastrectomias totais realizadas no mesmo serviço universitário¹ foram: infecção de ferida operatória (7,3%), fistula da anastomose esofagojejunal (6%), abscesso abdominal (3%), fistula pancreática (2,6%) e fistula duodenal (2,3%). Dentre este total, 40 gastrectomias totais (13,3%) foram realizadas devido ao adenocarcinoma da cárdia. Grotenhuis et al.⁷, em 2010, revisando vários estudos com doentes submetidos à esofagectomia, destacaram como fatores de risco no pré-operatório a idade, as condições cardiopulmonares e o estado nutricional. Gagliardi et al.⁵, em 2004, avaliaram as variáveis que podem influenciar as complicações pós-operatórias imediatas e a mortalidade hospitalar dos pacientes portadores de câncer do esôfago submetidos a tratamento cirúrgico radical e paliativo e analisaram dados retrospectivos de 60 pacientes, a maioria com tipo histológico de carcinoma epidermoide. Verificaram que, em relação às variáveis resultantes, as complicações pleuropulmonares, sepse, deiscência de anastomose cervical, mediastinite e óbito, correlacionaram-se significativamente com as variáveis operação paliativa, mediastinite, tumor localizado no segmento torácico superior e sepse. A interdependência destas variáveis permite afirmar que, nos portadores de câncer do esôfago submetidos à operação paliativa e que desenvolveram as complicações pleuropulmonares foram 13,8 vezes mais frequentes.

Morita et al.¹⁴, em 2011, revisaram os fatores associados com a mortalidade hospitalar de 1.106 pacientes submetidos à esofagectomia por câncer esofágico no período de 1969 a 2009. A análise multivariada revelou que tanto a esofagectomia antes de 1979 como também a idade do paciente (odds ratio 1,070 para cada aumento de um ano na idade) e a ressecção incompleta (odds ratio 2,265) foram fatores independentes associados com mortalidade intra-hospitalar. As causas mais comuns nos óbitos hospitalares no início da experiência foram as complicações pulmonares; entretanto, recentemente a recidiva tumoral tornou-se a causa mais comum.

Na análise univariada com a regressão de Cox realizada nesta casuística, notam-se alguns fatores associados com a piora significativa da sobrevida. Dentre estes fatores, destacam-se dados inerentes ao tumor tais como o T3 patológico, o N3 patológico, o estadiamento III, o grau moderadamente diferenciado que confirmam a expectativa de que os tumores maiores, mais avançados e menos diferenciados apresentam piores prognósticos.

Além disso, duas condições clínicas foram fatores de pior prognóstico, tanto na análise univariada como na multivariada, respectivamente: a presença de broncopneumonia no pós-operatório e a recidiva tumoral. A ocorrência de broncopneumonia pode estar associada ao pior estado geral e nutricional

destes pacientes, em comparação aos que não apresentaram este tipo de complicação.

A esofagectomia transtorácica e a esofagogastrectomia total foram fatores de pior prognóstico na análise univariada que não se confirmaram na análise multivariada. Essas operações são de grande porte e apresentam expectativa de maior morbidade e mortalidade cirúrgicas.

CONCLUSÃO

A recidiva tumoral e a presença de invasão linfonodal (N2 e N3 patológicos) foram considerados fatores de piora na sobrevida. Por outro lado, a extensão da doença neoplásica no momento do diagnóstico foi fator intrínseco importante, refletindo doença disseminada em que o tratamento cirúrgico encontra seu limite terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Andreollo NA, Lopes LR, Coelho Neto JS. Postoperative complications after total gastrectomy in the gastric cancer: analysis of 300 patients. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2011;24:126-30.
2. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus and nGastric Cardia. *JAMA*. 1991;265(10):1287-9.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol*. 2004;31(4):450-64.
4. Devesa SS, Fraumeni JF. The Rising Incidence of Gastric Cardia Cancer. *J Natl Cancer I*. 1999;91(9):747-9.
5. Gagliardi D, Corsi PR, Frimm CE, Fava J. Esophageal cancer: immediate postoperative complications and hospital mortality. *Rev Col Bras Cir*. 2004;31(1):2-9.
6. Globocan 2008 [database on the Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2008. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/Oesophagus.pdf>.
7. Grotenhuis BA, Wijnhoven BPL, Grüne F, Bommel JW, Tilanus HW, Lanschot JJB. Preoperative risk assessment and prevention of complications in patients with esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 2010(101):270-8.
8. Hansson L-E, Sparén P, Nyrén O. Increasing incidence of both major histological types of esophageal carcinomas among men in Sweden. *Int J Cancer*. 1993;54(3):402-7.
9. Kleinberg L, Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:4410-7.
10. Kusano C, Gotoda T, Khor CJ, Katai H, Kato H, Taniguchi H, et al. Changing trends in the proportion of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in a large tertiary referral center in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(11):1662-5.
11. Law S, Wong J. The Current Management of Esophageal Cancer. *Adv Surg*. 2007;41:93-119.
12. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-30.
13. Macdonald JS. Gastric Cancer — New Therapeutic Options. *N Engl J Med*. 2006;355(1):76-7.
14. Morita M, Nakanoko T, Fujinaka Y, Kubo N, Yamashita N, Yoshinaga K, Saeki H, Emi Y, Kakeji Y, Shirabe K, Maehara Y. In-hospital mortality after a surgical resection for esophageal cancer: analyses of the associated factors and historical changes. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1757-65.

Anexo 8.14.6 – Artigo científico em revista científica indexada (continuação).

ARTIGO ORIGINAL

15. National Cancer Institute. Ministry of Health. Estimate 2010: Incidence of cancer in Brazil. National Cancer Institute, Rio de Janeiro, 2009.
16. Navarro Silvera SA, Mayne ST, Risch HA, Gammon MD, Vaughan T, Chow W-H, et al. Principal component analysis of dietary and lifestyle patterns in relation to risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Ann Epidemiol.* 2011;21(7):543-50.
17. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology.* 1993;104(2):510-3.
18. Pinotti HW. Subtotal esophagectomy by transmediastinal tunnel without thoracotomy. *Rev Assoc Med Bras.* 1977;23(11):395-8.
19. Queiroga RC; Pernambuco AP. Esophageal cancer: epidemiology, diagnosis and treatment. *Rev Bras Cancerol.* 2006;52(2):173-8.
20. Siewert JR, Hölscher AH, Becker K, Gössner W. Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurg.* 1987;58:25-34.
21. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg.* 2006;95:260-9.
22. Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the cardia: carcinoma of the gastroesophageal junction - classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus.* 1996;9:173-82.
23. Suh YS, Han DS, Kong SH, Lee HJ, Kim YT, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Should adenocarcinoma of the esophagogastric junction be classified as esophageal cancer? A comparative analysis according to the seventh AJCC TNM classification. *Ann Surg.* 2012;255(5):908-15.
24. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho Neto JS, Andreollo NA. Does neoadjuvant therapy increase postoperative complications of esophagectomy? *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2010;23:168-72.
25. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho Neto JS, Andreollo NA. New aspects of the neo-adjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of medical literature. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2009;22:33-40.
26. Thomas T, Abrams KR, Caestecker JS, Robinson RJ. Meta-analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1464-77.
27. Tony J, Kumar S, Thomas V. Time trends and pathological profile of carcinoma lower oesophagus and gastro-oesophageal junction over the last 20 years - an experience from South India. *Trop Gastroenterol.* 2007;28(3):113-6.
28. Tytgat GNJ, Bartelink H, Bernards R, Giaccone G, Lanschot JJB, Offerhaus GJA. Cancer of the esophagus and gastric cardia: recent advances. *Dis Esophagus.* 2004;17:10-26.

ABCDDV/875

ABCD Arq Bras Cir Dig
2012;25(4):229-234

Original Article

ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION ADENOCARCINOMA: MULTIVARIATE ANALYSES OF SURGICAL MORBI-MORTALITY AND ADJUVANT THERAPY

*Adenocarcinoma da transição esofagagástrica: análise multivariada da morbimortalidade
cirúrgica e terapia adjuvante*

Valdir **TERCIOTI-JUNIOR**, Luiz Roberto **LOPES**, João de Souza **COELHO-NETO**,
José Barreto Campelo **CARVALHEIRA**, Nelson Adami **ANDREOLLO**

Digestive Diseases Surgical Unit and
Gastrocenter, Departments of Surgery
and Clinical Oncology, Faculty of Medical
Sciences, State University of Campinas -
UNICAMP - Campinas - SP

HEADINGS – Esophagogastric junction.
Adenocarcinoma. Surgery. Chemotherapy.
Radiotherapy.

Correspondence:
Nelson Adami Andreollo,
e-mail: nandreollo@hotmail.com

Financial source: none
Conflicts of interest: none

Received for publication: 24/04/2012
Accepted for publication: 18/07/2012

DESCRITORES - Junção esofagagástrica.
Adenocarcinoma. Cirurgia. Quimioterapia.
Radioterapia.

ABSTRACT - Background - In recent years the literature has recorded a progressive increase in the prevalence of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Several factors can interfere with the morbidity and mortality of surgical treatment. **Aim** - Non-randomized retrospective study of prognostic factors of operated patients by adenocarcinoma of esophagogastric junction, with or without post-operative chemotherapy and radiotherapy. **Methods** - Medical records were reviewed from patients treated at university hospital in the period of 1989 and 2009, to obtain data about pre and postoperative treatment. Cox's univariate and multivariate regression analysis of risk factors for prognostic of these patients were done with level of significance of 5%. **Results** - Were reviewed 103 patients distributed as: 1) 78 (75.7%) patients without adjuvant therapy, and 2) 25 (24.3%) with it. All patients underwent surgical resection with curative intent. Cox's multivariate regression analysis of all patients showed that: lymphnode invasion N2 had greater risk of death in 5.9 times; broncopneumonia, in 11.4 times; tumoral recurrence during clinical following greater in 3.8 times. **Conclusion** - Tumoral recurrence, lymphnode metastasis and broncopneumonia in the postoperative period were factors of bad prognosis and contributed significantly to increase morbimortality and decrease global survival.

RESUMO - Racional - Nos últimos anos a literatura tem registrado aumento progressivo da prevalência do adenocarcinoma da transição esofagagástrica. Vários fatores podem interferir na morbimortalidade do tratamento cirúrgico. **Objetivo** - Estudo retrospectivo não-randomizado dos fatores prognósticos dos pacientes operados por adenocarcinoma da transição esofagagástrica, com ou sem quimio e radioterapia pós-operatórias. **Métodos** - Foram revistos os prontuários dos pacientes tratados em hospital universitário no período de 1989 a 2009, para obtenção de informações referente ao pré e pós-operatório. Análises de regressão univariada e multivariada de Cox dos fatores de risco para o prognóstico destes pacientes foram realizadas com nível de significância de 5%. **Resultados** - Foram incluídos 103 pacientes assim distribuídos: 1) 78 (75,7%) não submetidos ao tratamento adjuvante, e 2) 25 (24,3%) submetidos a ele. Todos os pacientes foram operados com intenção curativa (esofagectomia e/ou gastrectomia). A análise multivariada de toda a casuística mostrou a influência dos seguintes fatores na sobrevida: invasão linfonodal, pacientes com N2 tiveram risco de óbito 3,4 vezes maior que os com N0; com N3, 5,9 vezes maior; com broncopneumonia, 11,4 vezes maior; com recidiva tumoral durante o seguimento clínico 3,8 vezes maior. **Conclusão** - A recidiva tumoral, metástase linfonodal e broncopneumonia no pós-operatório foram fatores de piora no prognóstico, contribuindo significativamente para elevar a morbimortalidade e diminuindo a sobrevida global.

INTRODUCTION

Esophageal cancer is the eighth most common tumor, with 481,000 new cases in 2008 (3.8% of all cancer cases), and the sixth most common tumor as a cause of death with 406,000 deaths worldwide (5.4% of total)⁶. In Brazil, the estimates from the National Cancer Institute for 2010 would be of 7,890 new cases in men and 2,740 in women, totaling 10,630 new cases annually, and being considered the eighth most frequent type of cancer among Brazilians¹⁵.

Adenocarcinoma in the distal esophagus arises from the intestinal metaplasia of the epithelium (Barrett's), being secondary to chronic gastroesophageal reflux²⁶. There is a strong link between its incidence and obesity (IMC > 30 kg/m²)¹⁶. This neoplasia develops in the dysplastic columnar epithelium, especially at the esophagogastric/cardia junction. It is also associated with white males⁹. The muco-epidermoid and the adenoid cystic are among the rare variants of adenocarcinomas¹⁹.

Adenocarcinomas of the esophagogastric junction are tumors that have their center within 5.0 cm proximal or distal from the cardia. From the endoscopic point of view, "endoscopic cardia" is the typical definition of the longitudinal folds of the gastric mucosa upper limit, rather than the Z line. This is a relevant reference point for the endoscopic classification²¹. Siewert et al.^{20,22}, described three different tumoral entities within the esophagogastric junction: a) type I esophagogastric adenocarcinoma: adenocarcinoma of the distal esophagus, which usually originates from an area of specialized intestinal metaplasia of the esophagus, that is, the Barrett's esophagus, and it may infiltrate the esophagogastric junction located distally; b) type II esophagogastric adenocarcinoma: true carcinoma of the cardia, which originates from the cardiac epithelium or from short segments of intestinal metaplasia in the esophagogastric transition; c) type III esophagogastric adenocarcinoma: the sub-cardial gastric carcinoma, with the ability to infiltrate the proximal esophagogastric junction.

In recent years, has been recorded in literature a progressive increase in the prevalence of esophageal adenocarcinoma in the west^{3,4}. The esophagectomy is the recommended treatment for esophageal adenocarcinoma¹¹. However, patients diagnosed with esophageal cancer have a poor prognosis; with a five-year survival rate, ranging from 5 to 20% of the patients eligible for surgical treatment²⁸. Therefore, recently other strategies such as adjuvant chemotherapy and radiotherapy have been tried in the esophageal adenocarcinomas^{12,13,24,25}.

This paper describes the main features and compare the survival rate of patients with

esophageal adenocarcinoma operated at UNICAMP University Hospital, in the period from 1989 to 2009, evaluating the demographics, the characteristics of treated tumors, the post-operatively symptoms and complications, in order to identify the deterioration factors in the survival rate of these patients.

METHODS

A review of medical records, according to the Siewert classification of all patients diagnosed with esophageal adenocarcinoma, who had surgery with curative intent from 1989 to 2009, resulting in age, sex, race, tumor location, staging and survival rate²⁰. The inclusion criteria were patients with Siewert types I, II or III esophageal adenocarcinomas^{20,21,22} who underwent radical surgery. The exclusion comprised of patients who underwent incomplete resection and the perioperative deaths. The Faculty of Medical Sciences - Ethics Committee - UNICAMP approved the study.

The study comprised of 103 patients, with or without postoperative chemoradiotherapy. Surgical procedures for tumoral resection consisted of: subtotal esophagectomy, total gastrectomy and total esophagogastricectomy, depending on the tumoral location. The alimentary transit reconstruction consisted of: a) esophagogastroplasty with isoperistaltic gastric tube, implemented via transmediastinal with cervical esophagogastric anastomosis¹⁸; b) Roux-en-Y esophagojejunal anastomosis; and c) cervical esophagocoloplasty.

The tumor staging was performed by analyzing the descriptive pathologic report of the tumors, while being updated to the latest TNM classification published²³.

The adjuvant treatment regimen used was proposed by MacDonald et al.¹², in 25 patients.

The sample's profile, including the study variables was described in frequency tables of categorical variables, in absolute values (n), in percentage (%), and descriptive statistics (with measures of position and dispersion - mean, standard deviation, minimum, maximum, median and quartiles values) from the continuous variables².

The analysis of association between two categorical variables was performed using the chi-square or the Fisher exact test (for expected values lower than 5). With the absence of the Normal distribution of variables; the Mann-Whitney (for two groups) and the Kruskal-Wallis (for three or more groups) tests were employed to compare the numerical variables.

The evaluation of the main factors related to survival rate used the Cox regression analysis; univariate and multiple models with the stepwise

Anexo 8.15.3 – Artigo científico em revista científica indexada (inglês) (continuação).

ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION ADENOCARCINOMA: MULTIVARIATE ANALYSES OF SURGICAL MORBI-MORTALITY AND ADJUVANT THERAPY

criterion for variable selection. The length of survival comparison used the Kaplan-Meier method and the log-rank test^{10,27}. The Cox multivariate analyses was performed with the whole group (103 patients); without adjuvant (78 patients) and with adjuvant (25 patients). The level of significance for statistical tests was of 5% ($p < 0.05$); using the SAS for Windows (Statistical Analysis System), version 9.1.3 software.

RESULTS

Tables 1 and 2 show the distribution by color, sex, origin and age.

TABLE 1 - Distribution by color, sex and origin of the total sample (n = 103). (MG=Minas Gerais; MS=Mato Grosso do Sul State; PR=Paraná State; SP=Sao Paulo State)

Race, Sex, Origin		Number of patients	
Race	White	93	90,29%
	Brown	7	6,8%
	Black	3	2,91%
Sex	Male	85	85,52%
	Female	18	17,48%
Origin State	MG	7	6,8%
	MS	1	0,97%
	PR	2	1,94%
	SP	93	90,29%

TABLE 2 - Distribution by age groups and the age descriptive data

Distribution by age groups		Number of patients	
Age (years)	30 – 39	6	5,83%
	40 – 49	18	17,48%
	50 – 59	32	31,07%
	60 – 69	36	34,95%
	≥ 70	11	10,68%
	Average	56,98	
	Standad deviation	10,28	
	Minimum	30,0	
Median	58,0		
Maximum	78,0		

It is observed prevalence of dysphagia, retrosternal pain followed by heartburn. Cigarette smoking and alcohol consumption was observed in 70.87% and 43.69%, respectively (Table 3).

TABLE 3 - The prevalence of symptoms, cigarette smoking and alcohol consumption

Prevalence of symptoms		Number of patients	
Dysphagia	Absent	30	29,13%
	Present	73	70,87%
Retrosternal pain	Absent	78	75,73%
	Present	25	24,27%
Heartburn	Absent	56	54,37%
	Present	47	45,63%
Gastrointestinal hemorrhage	Absent	89	86,41%
	Present	14	13,59%
Weight loss	Absent	34	33,01%
	Present	69	66,99%
Tabagism	Absent	30	29,13%
	Present	73	70,87%
Alcoholism	Absent	58	56,31%
	Present	45	43,69%

The tumor site in the classification of Siewert (7-9) was type I - 18.45% (n = 19), type II - 34.95% (n = 36) and type III - 46.60% (n = 48).

The techniques employed were esophagectomy surgical resection in transmediastinal 62.14% (n = 64), transthoracic esophagectomy in 1.94% (n = 2), in total gastrectomy in 32.04% (n = 33) and total esophagogastrectomy in 88% (n = 4).

Techniques for the reconstruction of alimentary tract were esophagogastroplasty in 63.11% (n = 65), Roux-en-Y esophagojejunal in 32.04% (n = 33) and esophagocoloplasty in 4.85% (n = 5).

The number of lymph nodes found in the resected surgical specimens were average of 19.41 (SD 14.65), zero minimum, maximum of 81 and median of 15.

During outpatient follow-up, tumor recurrence was recorded in 47.57% (n = 49) of patients.

The occurrence of postoperative complications and the number of late deaths during the follow-up are detailed in Table 4.

TABLE 4 - The prevalence of complications and late deaths

Postoperative complications / late deaths		Number of patients	
Anastomotic fistula	Absent	77	74,76%
	Present	26	25,24%
Stenosis of the anastomosis	Absent	66	64,08%
	Present	37	35,92%
Drainage of the thorax	Absent	58	56,31%
	Present	45	43,69%
Bronchopneumonia	Absent	92	89,32%
	Present	11	10,68%
Cardiologic (Arrhythmia)	Absent	102	99,03%
	Present	1	0,97%
Late deaths	Absent	67	65,05%
	Present	36	34,95%

The survival of patients was on average 31.98 months (standard deviation of 37.52) with minimum one month, maximum of 149 months and a median of 16 months.

Tables 5 and 6 present the results of the analysis of Cox regression models, relating the risk factors and patient survival. After univariate analysis, there was a multivariate stepwise criterion variable selection.

The analysis shows that factors that directly influence on survival: a) T3 and N3 b) stage III c) moderately differentiated tumor, d) tumor recurrence e) the presence of bronchopneumonia postoperatively f) performing esophagectomy by thoracotomy or total esophagogastrectomy.

However, after multivariate Cox regression showed that the most important factors influencing survival were: a) N2 and N3 b) bronchopneumonia postoperatively, and c) the presence of tumor recurrence during follow-up (Table 6).

Therefore, the final multivariate analysis shows the influence of the following factors on patient survival: N

Anexo 8.15.4 – Artigo científico em revista científica indexada (inglês) (continuação).

ORIGINAL ARTICLE

TABLE 5 - Results from the Cox regression univariate for survival (ref.=reference for statistical analysis)

Variable	Categories	P-value	H.R.*	IC 95% H.R.*
Group	Surgery (ref.)	---	1.00	---
	Adjuvant	0.106	1.76	0.89 – 3.47
Sex	Male (ref.)	---	1.00	---
	Female	0.220	1.61	0.75 – 3.42
Age	Continuous variable (years)	0.731	0.994	0.963 – 1.027
	White (ref.)	---	1.00	---
Race	Non-white	0.586	1.34	0.47 – 3.78
	1+2 (ref.)	---	1.00	---
T	3	0.015	4.41	1.34 – 14.52
	0 (ref.)	---	1.00	---
	1	0.140	2.55	0.74 – 8.84
N	2	0.051	2.62	0.99 – 6.91
	3	<0.001	6.09	2.45 – 15.12
	1 (ref.)	---	1.00	---
Stage	II	0.168	4.36	0.54 – 35.49
	III	0.020	10.66	1.44 – 78.74
	Well differentiated (ref.)	---	1.00	---
Degree	Moderately differentiated	0.030	3.82	1.14 – 12.81
	Poorly differentiated	0.216	2.36	0.61 – 9.16
	Continuous variable	0.856	0.998	0.974 – 1.022
Number of lymph nodes	No (ref.)	---	1.00	---
	Yes	<0.001	3.47	1.66 – 7.26
Relapse	No (ref.)	---	1.00	---
	Yes	0.316	1.47	0.69 – 3.13
Dysphagia	No (ref.)	---	1.00	---
	Yes	0.340	0.65	0.27 – 1.57
Retrosternal pain	No (ref.)	---	1.00	---
	Yes	0.602	0.84	0.43 – 1.62
Pyrosis	No (ref.)	---	1.00	---
	Yes	0.272	1.64	0.68 – 3.98
Gastrointestinal hemorrhage	No (ref.)	---	1.00	---
	Yes	0.334	1.43	0.69 – 2.98
Weight loss	No (ref.)	---	1.00	---
	Yes	0.184	0.63	0.32 – 1.25
Tabagism	No (ref.)	---	1.00	---
	Yes	0.225	0.65	0.33 – 1.30
Alcoholism	No (ref.)	---	1.00	---
	Yes	0.638	0.83	0.39 – 1.78
Fistula Complication	No (ref.)	---	1.00	---
	Yes	0.534	1.23	0.64 – 2.37
Stenosis Complication	No (ref.)	---	1.00	---
	Yes	0.052	1.95	0.99 – 3.82
Thorax Drainage Complication	No (ref.)	---	1.00	---
	Yes	0.010	3.20	1.32 – 7.76
Bronchopneumonia Complication	Total gastrectomy (ref.)	---	1.00	---
	Esophagectomy transmediastinal	0.424	1.38	0.62 – 3.07
	Others	0.043	5.14	1.06 – 25.00
Surgical Technique	Jejunum (ref.)	---	1.00	---
	Stomach	0.410	1.40	0.63 – 3.09
	Colon	0.183	2.88	0.61 – 13.60

*HR (Hazard Ratio) = hazard ratio for death, (n = 67 censures and n = 36 deaths). IC 95% HR = 95% interval of confidence for the hazard ratio.

TABLE 6 - The multivariate Cox regression results for survival rate (ref.=reference for statistical analysis).

Selected variables	Categories	P-value	H.R.*	IC 95% H.R.*
1. N	0 (ref.)	---	1.00	---
	1	0.191	2.39	0.65 – 8.85
	2	0.019	3.38	1.22 – 9.36
	3	<0.001	5.94	2.14 – 16.45
2. Complication Bronchopneumonia	No (ref.)	---	1.00	---
	Yes	<0.001	11.38	3.90 – 33.24
3. Tumoral recurrence	No (ref.)	---	1.00	---
	Yes	0.002	3.83	1.62 – 9.06

*HR (Hazard Ratio) = hazard ratio for death; (n=67 censures and n=36 deaths). IC 95% HR = 95% interval of confidence for the hazard ratio. Stepwise criterion for the variables selection.

(N2 have death risk 3.4 times greater than N0, N3 and has risk of death 5.9 times higher), bronchopneumonia postoperatively (11.4 times higher risk) and tumor recurrence during follow-up (3.8 times greater risk).

Comparing the groups without adjuvant (78 patients) and adjuvant (25 patients) the most important factors associated with worsening of survival in patients not undergoing adjuvant therapy were: lymph node invasion (p = 0.007 N1, N2 p = 0.006, N3 <0.001), pneumonia (p <0.001) and gastrointestinal bleeding (p = 0.030). In the patients undergoing adjuvant therapy was tumor recurrence (p = 0.008).

DISCUSSION

The literature has shown a gradual increase in the frequency of esophageal adenocarcinoma, not only in the west^{2,8,17} but also in some Eastern countries^{10,27}. Devessa et al.⁴, reported that among U.S. males, since 1976, have occurred an annual increase of 8-10% in the incidence of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma, a higher growth rate compared to other types of tumors. Blot et al.² confirmed the previous data, adding that, in contrast to the increase in adenocarcinoma of the esophagus and cardia, there is a stability trend in the incidence of epidermoid carcinoma during the same period and a slight decline in the incidence of the stomach distal. However, the increased incidence of this type of tumor was not accompanied by a significant improvement of its prognosis, and esophageal cancer is considered a poor prognosis disease²⁸.

Pera et al.¹⁷, in the U.S.A., reported an increase of five to six times the incidence of esophageal adenocarcinoma from 1971 to 1974, comparing the results from 1935-1971 to 1974-1981.

In Japan, Kusano et al.¹⁰ in a review of 6,953 patients with advanced gastric adenocarcinoma operated at Tokyo's National Cancer Center Hospital, during the period of 1962 to 2005, including 520 patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction. They observed a 2.3% incidence of esophagogastric junction adenocarcinoma during the 1962-1965 period, and a 10% increase during the 2001-2005 period. The authors also noticed an increase to the proportion of Siewert type II tumors from 28.5% (1962-1965) to 57.3% (2001-2005), while the Siewert type I tumors remained around to 1.0 %.

However, the increased incidence of this tumor was not accompanied by a significant improvement of its prognosis, and esophageal cancer is still considered a poor prognosis disease²⁸.

The immediate postoperative complications reported in the review of 300 total gastrectomies performed at the same University Hospital¹ were: incision infection (7.3%), fistula of the esophagojejunal anastomosis (6%), abdominal abscess (3%), pancreatic fistula (2.6%) and

Anexo 8.15.5 – Artigo científico em revista científica indexada (inglês) (continuação).

ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION ADENOCARCINOMA: MULTIVARIATE ANALYSES OF SURGICAL MORBI-MORTALITY AND ADJUVANT THERAPY

duodenal fistula (2.3%), respectively. This total, 40 total gastrectomies (13.3%) were because of cardia adenocarcinoma. Grotenhuis et al.⁷, in 2010, while reviewing several studies with patients who underwent esophagectomy, highlighted the age, the cardio-pulmonary conditions and the nutritional status as being risk factors during the preoperative stage.

Gagliardi et al.⁵, in 2004, evaluated the variables that can influence the immediate postoperative complications, and the hospital mortality of patients with esophageal cancer, who underwent radical surgical treatment and palliative. They also analysed retrospective data from 60 patients, mostly with histologic epidermoidal carcinoma. The authors found that, the pleuropulmonary complications, the sepsis, the cervical anastomotic dehiscence, the mediastinitis, and the death, significantly correlated with the palliative surgery, the mediastinitis, and the tumor localized in the upper thoracic and the sepsis. These variables interdependence allows for the statement, that in patients with esophageal cancer undergoing palliative surgery who developed the pleuropulmonary complications were 13.8 times more frequent.

Morita et al.¹⁴, in 2011, reviewed the factors associated with hospital mortality rates of 1,106 patients, who underwent esophagectomy for esophageal cancer in the period from 1969 to 2009. The multivariate analysis revealed that both the esophagectomy before 1979, as well as the patients' age (odds ratio 1.070 for each one year age increase), and the incomplete resection (odds ratio 2.265) were unrelated factors associated with the hospital mortality rate. At the beginning of the casuistic, the most common causes of hospital deaths were pulmonary complications, however, the tumoral recurrence recently became the most common cause.

The univariate analysis with the Cox regression performed in this casuistic, records factors associated with significant worsening of the survival rate. Among these factors, are highlighted, the data inherent to the tumor; such as the stage T3, the stage N3, the staging III, the moderately differentiated degree, which confirms that the larger tumors, more advanced and less differentiated have the worst prognoses.

In addition, two clinical conditions were associated with poor prognosis in both univariate and multivariate analyzes, respectively, the presence of bronchopneumonia in the postoperative and the tumoral recurrence. The occurrence of bronchopneumonia may be associated with these patients' poor general health and nutrition, compared to patients without this kind of complication.

The transthoracic esophagectomy and total esophagogastrectomy were associated with poor prognosis in the univariate analysis, however, they went unconfirmed in the multivariate analysis. They are major surgeries that had an expectation of increased surgical morbidity and mortality.

CONCLUSION

In conclusion, the presence of tumoral recurrence and lymph node invasion (stages N2 and N3) are factors in the worsening survival prognosis. Conversely, the extent of the neoplastic disease at diagnosis is an important intrinsic factor, reflecting the disseminated disease in which surgery is the last therapeutic resource. Furthermore, the poor prognosis factors emphasize the need for the development of new therapeutic strategies for an advanced systemic disease.

REFERENCES

1. Andreollo NA, Lopes LR, Coelho Neto JS. Postoperative complications after total gastrectomy in the gastric cancer: analysis of 300 patients. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2011;24:126-30.
2. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus and nGastric Cardia. *JAMA.* 1991;265(10):1287-9.
3. Crew KD, Neugut AL. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Sem Oncol.* 2004;31(4):450-64.
4. Devesa SS, Fraumeni JF. The Rising Incidence of Gastric Cardia Cancer. *J Natl Cancer I.* 1999;91(9):747-9.
5. Gagliardi D, Corsi PR, Frimm CE, Fava J. Esophageal cancer: immediate postoperative complications and hospital mortality. *Rev Col Bras Cir.* 2004;31(1):2-9.
6. Globocan 2008 [database on the Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2008. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/Oesophagus.pdf>.
7. Grotenhuis BA, Wijnhoven BPL, Grüne F, Bommel JW, Tilanus HW, Lanschot JJB. Preoperative risk assessment and prevention of complications in patients with esophageal cancer. *J Surg Oncol.* 2010(101):270-8.
8. Hansson L-E, Sparén P, Nyrén O. Increasing incidence of both major histological types of esophageal carcinomas among men in Sweden. *Int J Cancer.* 1993;54(3):402-7.
9. Kleinberg L; Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:4410-7.
10. Kusano C, Gotoda T, Khor CJ, Katai H, Kato H, Taniguchi H, et al. Changing trends in the proportion of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in a large tertiary referral center in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(11):1662-5.
11. Law S, Wong J. The Current Management of Esophageal Cancer. *Adv Surg.* 2007;41:93-119.
12. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-30.
13. Macdonald JS. Gastric Cancer — New Therapeutic Options. *N Engl J Med.* 2006;355(1):76-7.
14. Morita M, Nakanoko T, Fujinaka Y, Kubo N, Yamashita N, Yoshinaga K, Saeki H, Emi Y, Kakeji Y, Shirabe K, Maehara Y. In-hospital mortality after a surgical resection for esophageal cancer: analyses of the associated factors and historical changes. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(6):1757-65.

Anexo 8.15.6 – Artigo científico em revista científica indexada (inglês) (continuação).

ORIGINAL ARTICLE

15. National Cancer Institute. Ministry of Health. Estimate 2010: Incidence of cancer in Brazil. National Cancer Institute, Rio de Janeiro, 2009.
16. Navarro Silvera SA, Mayne ST, Risch HA, Gammon MD, Vaughan T, Chow W-H, et al. Principal component analysis of dietary and lifestyle patterns in relation to risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Ann Epidemiol.* 2011;21(7):543-50.
17. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology.* 1993;104(2):510-3.
18. Pinotti HW. Subtotal esophagectomy by transmediastinal tunnel without thoracotomy. *Rev Assoc Med Bras.* 1977;23(11):395-8.
19. Queiroga RC; Pernambuco AP. Esophageal cancer: epidemiology, diagnosis and treatment. *Rev Bras Cancerol.* 2006;52(2):173-8.
20. Siewert JR, Höltscher AH, Becker K, Gössner W. Kardiakarzinom: Versuch einer therapeutisch relevanten Klassifikation. *Chirurg.* 1987;58:25-34.
21. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg.* 2006;95:260-9.
22. Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the cardia: carcinoma of the gastroesophageal junction - classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus.* 1996;9:173-82.
23. Suh YS, Han DS, Kong SH, Lee HJ, Kim YT, Kim WH, Lee KU, Yang HK. Should adenocarcinoma of the esophagogastric junction be classified as esophageal cancer? A comparative analysis according to the seventh AJCC TNM classification. *Ann Surg.* 2012;255(5):908-15.
24. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho Neto JS, Andreollo NA. Does neoadjuvant therapy increase postoperative complications of esophagectomy? *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2010;23:168-72.
25. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho Neto JS, Andreollo NA. New aspects of the neo-adjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of medical literature. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2009;22:33-40.
26. Thomas T, Abrams KR, Caestecker JS, Robinson RJ. Meta-analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1464-77.
27. Tony J, Kumar S, Thomas V. Time trends and pathological profile of carcinoma lower oesophagus and gastro-oesophageal junction over the last 20 years - an experience from South India. *Trop Gastroenterol.* 2007;28(3):113-6.
28. Tytgat GNJ, Bartelink H, Bernards R, Giaccone G, Lanschot JJB, Offerhaus GJA. Cancer of the esophagus and gastric cardia: recent advances. *Dis Esophagus.* 2004;17:10-26.

Anexo 8.16 – Prêmio 1º lugar – tema –livre – congresso internacional.



Prezado, Valdir Terciotti Junior

Temos o prazer de informar que seu trabalho citado abaixo recebeu o prêmio de primeiro lugar na modalidade Temas Livres **no I Congresso Pan-Americano de Câncer Gástrico**, ocorrido de 06 a 08 de setembro de 2012, no Centro de Eventos do Hotel Plaza São Rafael, em Porto Alegre/RS.

Trabalho Científicos

**ADENOCARCINOMA DA TRANSIÇÃO ESÔFAGO-GÁSTRICA:
ANÁLISE MULTIVARIADA DA MORBI-MORTALIDADE
CIRÚRGICA E TERAPIA ADJUVANTE**

dos autores,

Valdir Terciotti Junior; Luiz Roberto Lopes; João de Souza Coelho Neto; José Barreto Campello Carvalheira; Nelson Adami Andreollo

Porto Alegre, 08 de setembro de 2012

Atenciosamente,

Flávia Hernandes
Trabalhos

CCM WORLDWIDE
Medical Congresses
+55 51 30869130
www.ccmeventos.com.br

CURITIBA PR
55 41 3030 1481

PORTO ALEGRE RS
55 51 3028 3878

SÃO PAULO SP
55 11 3509 2969

WWW.CCMEVENTOS.COM.BR