FABIO ALBERTO CASTILLO BUSTAMANTE

Terapias cirúrgicas *versus* endoscópicas para câncer precoce e displasia de alto grau no esôfago: uma revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastrenterologia.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães
Hourneaux de Moura

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bustamante, Fabio Alberto Castillo
Terapias cirúrgicas versus endoscópicas para
câncer precoce e displasia de alto grau no esôfago :
uma revisão sistemática e metanálise / Fabio
Alberto Castillo Bustamante. -- São Paulo, 2018.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Neoplasias esofágicas 2.Câncer do
esôfago 3.Procedimentos cirúrgicos operatórios
4.Endoscopia gastrointestinal 5.Endoscopia do
sistema digestório

USP/FM/DBD-265/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

*Aos meus pais, Amalia Bustamante e Fabio Castillo, que
sempre apoiaram todos meus projetos.
Aos meus avós, Orlando Gaitan e Ramon Gil, que me deram a
força para estudar no Brasil.
À minha família, a quem devo tudo o que eu sou.*

Agradecimentos

Ao renomado endoscopista, Prof. Dr. Paulo Sakai, sempre tão presente e exemplo de incansável motivação.

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, por sua orientação científica, bem como por esta oportunidade profissional, além de sua amizade e apoio nesses últimos anos.

Ao Prof. Dr. Rubens Antônio Aissar Sallum, por ajudar na elaboração desta tese.

Ao Prof. Dr. Wanderley Marques Bernardo, pelos ensinamentos e conselhos e, também, por todo auxílio na confecção deste trabalho.

Ao grande amigo, José Gonçalves Pereira Bravo, meu conselheiro e apoio nos momentos difíceis durante minha estada no Brasil.

Aos assistentes do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), Adriana Vaz Safatle-Ribeiro, Carlos Kiyoshi Furuya Júnior, Christiano Makoto Sakai, Caterina Maria Pia Simioni, Dalton Marques Chaves, Edson Ide, Elisa Ryoka Baba, Eunice Komo Chiba, Everson Luiz Almeida Artifon, Gustavo de Oliveira Luz, Jeane Martins Melo, Kendi Yamazaki, Kengo Toma, Luiz Henrique Mazzonetto Mestieri, Marcelo Magno de Freitas Sousa, Marcos Eduardo Lera dos Santos, Nelson Tomio Miyajima, Renato Baracat, Robson Kiyoshi Ishida, Rogério Kuga, Sérgio Barbosa Marques, Sérgio Eiji Matuguma, Sérgio Shiguetoshi Ueda, Sônia Nádia Fylyk, Spencer Cheng, Thiago Ferreira de Souza, Tomazo Antônio Prince Franzini e Toshiro Tomishige, pelos ensinamentos e companhia profícua.

Aos colegas e amigos de Residência Médica em Endoscopia Gastrointestinal do HCFMUSP, Ana Carolina Strake Navarro, Benilton Batista de Souza, Carolina Eliane Reina Forster, Cíntia Moraes Lima dos Santos, Débora da Costa Vieira Albers, Diogo Turiani Hourneaux de Moura, Eduardo Turiani Hourneaux de Moura, Ernesto Quaresma Mendonça, André Kondo, Felipe Iankelevich Baracat, Flávio Hiroshi Ananias Morita, Hécio Cardoso Gomes, Joel Fernandez de Oliveira, Júlio Cesar Martins Aquino, Leonardo Zorron Cheng Tao Pu, Mariana Iennaco de Siqueira Campos, Marianny Nazareth Sulbaran Nava, Marina Lordello Passos, Maurício Kazuyoshi Minata, Mileine Valente de Matos, Murilo Folharini Catalano, Nádia Korkischko, Priscilla Cavalheiro Bonifácio, Renata Nobre Moura, Rodrigo Silva de Paula Rocha, Sílvia Lúcia Alves de Lima, Gustavo Luís Rodela Silva e Vinícius Leite de Castro, pelo apoio, pelo companheirismo e por grandes momentos em minha trajetória profissional.

À Ana Carolina Candido, Bruna Freitas, Fabiana Renata Soares Bispo, Fernanda Masiero, Maria do Carmo da Silva, Myrtes Freire de Lima, Suzidarley Guimarães Rodrigues e Vilma de Jesus Libeiro, pela assistência em todos os momentos.

Aos pacientes e a todos os profissionais dos diversos institutos do complexo HCFMUSP que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste estudo e para minha formação profissional como cirurgião e endoscopista.

*De eso se trata,
de coincidir con gente que te haga ver cosas que tu no ves.
Que te enseñen a mirar con otros ojos.*

Mario Benedetti

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Agradecimentos	iv
Lista de abreviaturas e siglas	x
Lista de figuras	xiii
Lista de tabelas	xiv
Resumo	xv
Abstract	xvi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Mucosectomia e dissecação submucosa endoscópica	9
1.2 Outras técnicas de tratamento endoscópico	11
1.3 Cirurgia	13
1.4 <i>Rationale</i>	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivos	18
3 MÉTODOS	19
3.1 Protocolo e Registro	20
3.2 Critérios de Elegibilidade	20
3.3 Bases de dados	21
3.4 Pesquisa	22
3.5 Seleção dos estudos	25
3.6 Processo de coleta de dados	26
3.7 Itens dos dados	26
3.8 Risco de vieses nos estudos individuais	27
3.9 Medidas de síntese e análise	27
3.10 Método planejado de análise	28
3.11 Riscos de vieses entre os estudos	29
3.12 Aspectos éticos	30
4 RESULTADOS	31
4.1 Seleção dos estudos	32
4.2 Características dos estudos	35
4.2.1 Métodos	36
4.2.2 Participantes	36
4.2.3 Intervenção	36
4.2.4 Comparação	37

4.2.5	Desfechos.....	37
4.3	Riscos de vieses nos estudos individuais	37
4.3.1	Síntese dos resultados (metanálises) e riscos de vieses entre os estudos 40	
5	DISCUSSÃO.....	52
5.1	Sínteses das evidências.....	53
5.2	Limitações	56
6	CONCLUSÕES.....	58
7	ANEXOS.....	60
8	REFERÊNCIAS	67

Lista de abreviaturas e siglas¹

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
APC	<i>Argon plasma coagulation</i> (em português, coagulação com plasma de argônio)
ARA	Aumento do risco absoluto
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CaE	Câncer de esôfago
CaEP	Câncer de Esôfago Precoce
CAF	Cauterização de alta frequência
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CAT	<i>Critically Appraised Topic</i>
CEBM	<i>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine</i> (em português, Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford)
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CER	<i>Control Event Rate</i> (em português, taxa de eventos de controle)
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
cm	Centímetro
Cochrane	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> (em português, Registro Cochrane de Ensaio Clínicos Controlados)
DFS	<i>Disease free survival</i> (em português, sobrevida livre de doença)
DR	<i>Difference Risk</i> (em português, diferença de risco)
EAC	<i>Adenoid Cystic Carcinoma</i> (em português, adenocarcinoma)
EBSCO	<i>Elton Bryson Stephens Company</i>
EER	<i>Experimental Event Rate</i> (em português, taxa de evento experimental)
EGJ	<i>Esophagogastric Junction</i> (em português, junção gastroesofágica)
EMBASE	Experta Médica dataBASE
EMR	<i>Endoscopic mucosal resection</i> (em português, ressecção endoscópica da mucosa ou mucosetomia)

¹ Algumas abreviaturas e siglas serão mantidas em inglês por serem consagradas pelo uso nas comunidades médica e científica.

EMR-L	<i>Endoscopic mucosal resection with ligation device</i> (em português, mucosectomia com dispositivo de ligadura)
ER	<i>Endoscopic resection</i> (em português, ressecção endoscópica)
ESCC	<i>Esophagel Squamous Cell Carcinoma</i> (em português, câncer de células escamosas do esôfago)
ESD	<i>Endoscopic submucosal dissection</i> (em português, disseção submucosa endoscópica)
EUS	<i>Endoscopic Ultrasound</i> (em português, ultrassom endoscópico)
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HGD	<i>High-grade dysplasia</i> (em português, displasia de alto grau)
IC	Intervalo de confiança
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
m	Metro
M	Mucosa
MAC	Mortalidade associada ao câncer
MAP	Mortalidade associada ao procedimento
MI	Técnicas minimamente invasivas
MoAP	Morbidade associada ao procedimento
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
NNH	<i>Number Nedded to Harm</i> (em português, número necessário para causar dano)
NNT	<i>Number Nedded to Treat</i> (em português, número necessário para tratar)
NOS	<i>Newcastle-Otawa Scale</i>
NS	<i>Not specified</i> (em português, não especificado)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDT	<i>Photodynamic therapy</i> (em português, terapia fotodinâmica)
PET	<i>Positron-emission Tomography</i> (em português, tomografia por emissão de pósitrons)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>

RA	Risco Absoluto
RFA	<i>Radiofrequency Ablation</i> (em português, ablação por radiofrequência)
RRA	Redução do risco absoluto
SCC	<i>Squamous cell carcinoma</i> (em português, carcinoma de células escamosas)
SCOPUS	Base de dados da Elsevier
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SM	Submucosa
TA	Transabdominal
TAs	Terapias ablativas
TC	Tomografia computada
TFD	<i>Photodynamic Therapy</i> (em português, terapia fotodinâmica)
TH	Trans-hiatal
Tis	Displasia de alto grau
TT	Transtorácico

Lista de figuras

Figura 1. Técnica de mucosectomia por injeção salina da submucosa.....	9
Figura 2. Técnica de dissecação submucosa endoscópica.....	10
Figura 3. Diagrama de fluxo da seleção de estudos.....	34
Figura 4. Diferença de risco em 1 ano de sobrevida entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas.....	40
Figura 5. Diferença de risco em 2 anos de sobrevida entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas.....	41
Figura 6. Diferença de risco em 3 anos de sobrevida entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas.....	42
Figura 7. Diferença de risco em 4 anos de sobrevida entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas.....	43
Figura 8. Diferença de risco em 5 anos de sobrevida entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas.....	44
Figura 9a. Diferença de risco na sobrevida livre de doença em 5 anos entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas.....	45
Figura 9b. Diferença de risco na sobrevida livre de doença em 5 anos entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas, sem Ngamruengphong S. (2013).....	46
Figura 10. Diferença de risco de mortalidade associada ao procedimento entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas.....	47
Figura 11a. Diferença de risco de morbidade associada ao procedimento entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas.....	48
Figura 11b. Diferença de risco de morbidade associada ao procedimento entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas que realizam a metanálise em razão de risco....	49
Figura 12. Diferença de risco em 3 anos associados à mortalidade por câncer entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas.....	49
Figura 13a. Diferença de risco em 5 anos associados à mortalidade por câncer entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas.....	50
Figura 13b. Diferença de risco em 5 anos associada à mortalidade por câncer entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas, sem Prasad GA (2007).....	51

Lista de tabelas

Tabela 1.	Seleção de estudos por banco de dados	32
Tabela 2.	Estudos excluídos segundo Newcastle-Ottawa e Methodology Check List: Cohort studies SIGN	33
Tabela 3.	Características dos estudos	35
Tabela 4.	Riscos de vieses nos estudos individuais	39

Resumo

Bustamante FAC. *Terapias cirúrgicas versus endoscópicas para câncer precoce e displasia de alto grau no esôfago: uma revisão sistemática e metanálise* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: O câncer de esôfago (CaE) ocorre em 22% dos casos como doença local, e a minoria dessa doença é limitada à mucosa ou à submucosa (lesões precoces). Ressecção endoscópica da mucosa (EMR), dissecação submucosa endoscópica (ESD), terapia fotodinâmica (PDT), terapia a laser e coagulação com plasma de argônio (APC) têm sido desenvolvidas como alternativas à ressecção cirúrgica de lesões precoces. **Objetivos:** Identificar, por meio de revisão sistemática, estudos que reportem sobrevida, sobrevida livre de doença, morbidade e mortalidade associada ao procedimento e mortalidade associada ao câncer em terapias endoscópicas e cirúrgicas no câncer de esôfago limitado à mucosa ou à submucosa (lesões precoces). **Fontes de dados:** Uma revisão sistemática de artigos em MEDLINE, Registro Cochrane de Ensaio Clínicos Controlados, EMBASE, EBSCO, LILACS, Biblioteca da Universidade de São Paulo e em *sítes* de pesquisa, como BVS e SCOPE ScienceDirect. **Seleção do estudo:** Ensaio Controlado Aleatório, Ensaio Clínico Controlado, Ensaio Clínico e Estudos de Coorte. **Critérios de seleção:** Estudos que comparam estatisticamente a sobrevida e a sobrevida livre de doença, a morbidade e a mortalidade associada ao procedimento e a mortalidade associada ao câncer no tratamento endoscópico e cirúrgico para lesões precoces do câncer de esôfago. **Extração de dados:** Extração independente de dados de artigos por dois autores, incluindo os indicadores de qualidade dos estudos. Na busca, não foi encontrado nenhum tipo de ensaio clínico; portanto, extraímos apenas estudos comparativos retrospectivos e os resultados extraídos foram analisados estatisticamente. **Limitação:** Apenas estudos prospectivos, comparando as terapias endoscópicas e cirúrgicas, bem como as terapias reportadas com heterogeneidade. **Resultados:** Em estudos comparando as terapias cirúrgica e endoscópica na mortalidade relacionada ao procedimento, a diferença não foi significativa; nas taxas de sobrevivência após 1, 2, 3, 4 e 5 anos, foram diferentes e mostraram superioridade da cirurgia ao longo do tempo, estas foram aparentemente influenciadas por vieses na população. Ao suprimir esse viés, a endoscopia é superior no controle da mortalidade relacionada ao câncer com alta taxa de recidiva da doença. Em relação à comorbidade e à mortalidade associada ao procedimento, a endoscopia apresenta melhores resultados. **Conclusões e implicações:** Não existem evidências reportadas de ensaios clínicos. Nesta metanálise, as terapias cirúrgicas mostraram superioridade na sobrevida, e as terapias endoscópicas apresentaram superioridade no controle da mortalidade relacionada ao câncer, mas com alta taxa de recorrência da doença, a comorbidade e a mortalidade associadas à endoscopia é menor. Ensaios controlados com volume amostral expressivo são necessários para confirmar os resultados da metanálise atual. Número de registro de revisão sistemática: CRD42014013170.

Descritores: Neoplasias esofágicas; Câncer do esôfago; Procedimentos cirúrgicos operatórios; Endoscopia gastrointestinal; Endoscopia do sistema digestório.

Abstract

Bustamante FAC. *Surgery versus endoscopic therapies for early cancer and high-grade dysplasia in the esophagus: a systematic review and meta-analysis* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Esophageal cancer occurs in 22% of cases as a local disease, and a minority of this disease is limited to mucosa or submucosa (early lesions). Endoscopic mucosal resection (EMR), endoscopic submucosal dissection (ESD), photodynamic therapy (PDT), laser therapy, and argon plasma coagulation (APC) have been developed as alternatives to surgical resection for early lesions. **Objectives:** The aim of this systematic review is to identify studies that statistically compare survival, disease-free survival, morbidity and mortality associated with the procedure, and mortality associated to cancer in the endoscopic and surgical therapies. **Data sources:** A systematic review of English and non-English articles using MEDLINE and the Cochrane Controlled Trials Register, EMBASE, EBSCO, LILACS, Library University of São Paulo, Research websites BVS and SCOPE ScienceDirect. **Study selection:** Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, Clinical Trial and Cohort Study. **Criteria:** Studies that statistically compare survival, disease-free survival, morbidity and mortality associated with the procedure, and mortality associated to cancer in the endoscopic and surgical therapies for early lesions of esophageal cancer. **Data extraction:** Independent extraction of articles by two authors using predefined data fields, including study quality indicators. In the search, I did not find any type of clinical trial; therefore, I extracted only retrospective comparative studies and analyzed statistically the results extracted. **Limitation:** Only prospective studies comparing the endoscopy and surgery therapies with heterogeneity. **Results:** Studies comparing surgical and endoscopic therapies showed in the procedure-related mortality, the difference was not significant; in the survival rates after 1, 2, 3, 4 and 5 years were different and showed superiority of surgical therapies over time, these were apparently influenced by biases in selection of population, when this bias is removed, endoscopy is superior in control of mortality related to cancer with a high rate of disease recurrence; in regard to comorbidity and mortality associated with the procedure, endoscopy is superior. **Conclusions and implications:** There is no evidence from clinical trials. In these meta-analyses, surgical therapies showed superiority in survival, and endoscopic therapies showed superiority in control of mortality related to cancer with a high rate of disease recurrence; also, comorbidity and mortality associated with endoscopy are superior. Prospective, controlled trials with large sample sizes are required to confirm the results of this current meta-analysis. Systematic review registration number: CRD42014013170.

Descriptors: Esophageal Neoplasms; Esophageal cancers; Surgical procedures operative; Endoscopy gastrointestinal; Endoscopy digestive system.

1 INTRODUÇÃO

A prevalência de câncer precoce aumentou (invasão menos profunda do que a submucosa) especialmente em países asiáticos, nos quais o rastreamento com endoscopia digestiva é comum (Acosta MM, 1998) (Alexandrou A, 2002). De forma semelhante, nos Estados Unidos da América (EUA), houve um aumento do diagnóstico de lesões precoces a partir do esôfago de Barrett (Baquet CR, 2005) (Bedenne L, 2007). O carcinoma de células escamosas (ESCC) e o adenocarcinoma (EAC) representam mais de 95 por cento dos tumores malignos do esôfago (Fujita H, 2001). Durante a maior parte do século XX, predominou o ESCC. Nos anos 60, o ESCC representou mais de 90% de todos os tumores esofágicos nos EUA, e os adenocarcinomas foram considerados tão incomuns que algumas autoridades questionaram sua existência (Lightdale, 1999) (Schembre DB, 2008) (Prasad GA, 2007) (2009). Nas últimas duas décadas, no entanto, a incidência de adenocarcinoma esofágico aumentou dramaticamente em países ocidentais, de tal forma que o EAC representa agora mais de 60% de todos os cânceres esofágicos nos Estados Unidos (Prasad GA, 2007) (Singh S, 2009) (Gerson LB, 2009) (Das A, 2008) (H., 2008). Em contrapartida, no restante do mundo, o câncer de células escamosas ainda predomina (Chan DS, 2013) (Noguchi H, 2000).

O ESCC e EAC diferem em uma série de características, incluindo a localização do tumor e os fatores predisponentes (Pacífico RJ, 2003). Para o ESCC, tabagismo e alcoolismo são os principais fatores de risco; enquanto que, para o adenocarcinoma, o esôfago de Barrett com metaplasia intestinal (complicação da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)), a obesidade, o tabagismo e, possivelmente, a DRGE são os fatores de risco. Parece haver poucas dúvidas de que os ESCCs e adenocarcinomas esofágicos representam duas doenças distintas com patogênese característica, epidemiologia, biologia tumoral e resultados diferentes (Chirieac LR,

2005) (Hsu PK, 2011) (Rösch, 1995). Em reconhecimento a essas diferenças, o sistema de estadiamento TNM mais recente, de 2010, fornece agrupamentos de estádios separados (mas definições semelhantes para categorias tumorais, nodais e metastáticas) para SCC e adenocarcinoma do esôfago e junção esofagogástrica (Acosta MM, 1998) (Chirieac LR, 2005).

Na prática clínica, há controvérsias sobre como a histologia deve influenciar a abordagem terapêutica (Bedenne L, 2007) (Gerson LB, 2009). Independentemente da histologia, cerca de 50% a 60% dos doentes com câncer esofágico apresentam doença incurável localmente avançada ou metastática. Longa sobrevida livre de progressão é possível em apenas alguns desses pacientes, enquanto o tratamento paliativo é a meta para a maioria (D'Amico, 2007).

Para pacientes com doença localizada, potencialmente ressecável, a sobrevida média se correlaciona fortemente com a fase da doença (Bedenne L, 2007). Uma pequena parcela de pacientes tem a doença limitada à mucosa ou à submucosa (ou seja, T1N0), com alta taxa de cura com terapia cirúrgica (e, para pacientes selecionados, terapia endoscópica sozinha) (Edge SB, 2010) (Kodama M, 1998.). No entanto, a maioria apresenta tumores que invadem a parede esofágica no estágio T3, cujos nódulos são positivos e a sobrevivência, no longo prazo, é pequena. Apenas cerca de 15% desses pacientes podem ser curados com a terapia multimodal. O tratamento ideal para esses pacientes é controverso (Baquet CR, 2005) (Merkow RP, 2014) (Wani S, 2014) (Ngamruengphong S, 2013) (Pech O, 2011) (Zehetner J, 2011). No entanto, em muitas instituições, a quimiorradioterapia inicial ou a quimioterapia perioperatória é preferível à cirurgia prévia para pacientes com estágio de tumor T2 ou superior ou com doença nodal regional (D'Amico, 2007). Assim, a seleção apropriada de pacientes para terapia paliativa, quimiorradioterapia ou cirurgia/terapia

endoscópica isoladamente depende altamente de uma avaliação pré-operatória precisa quanto ao estágio da doença (Edge SB, 2010) (Von Rahden BH, 2006).

O sistema de estadiamento TNM para câncer de esôfago (CaE), do *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, é usado universalmente (Greenstein AJ, 2008). Uma mudança importante entre as edições de 2002 e 2010 foi a evolução de agrupamentos de estádios separados de acordo com a histologia (Tustumi F, 2016). Essa alteração teve como base uma análise de dados mundiais de 4.627 pacientes com câncer de esôfago ou junção gastroesofágica (EGJ) submetidos à cirurgia isolada, o que mostrou que, entre os pacientes com tumores linfáticos negativos, o prognóstico dependia tanto do estágio T como da histologia, bem como quanto do grau e da localização do tumor (Hirst J, 2011)(Barr, 2008).

O tumor na junção gastroesofágica próximo a 5 centímetros (cm) do estômago e que se estende para a EGJ ou para o esôfago é classificado como câncer esofágico (o chamado Siewert III EGJ tumores) (Hirst J, 2011) (Higuchi K, 2007). Todos os outros tumores com um epicentro no estômago maior que (>) 5 centímetros da EGJ ou aqueles dentro de 5 centímetros ou com a EGJ sem extensão no esôfago são classificados como cânceres gástricos (Hsu PK, 2011).

Outra alteração importante do sistema de estadiamento TNM 2010 em comparação com a classificação de 2002 é a definição de nós regionais. Na classificação anterior, os grupos de linfonodos específicos que foram considerados regionais variavam de acordo com o compartimento anatômico e a localização dentro do esôfago (Bedenne L, 2007). Para tumores do esôfago intratorácico, os nódulos regionais incluíam os sítios superior periesofágico (acima da veia azygos), subcarinal e inferior periesofágico (abaixo da veia azygos), enquanto que os tumores do esôfago abdominal eram: esofágico inferior, diafragmático, pericárdico, gástrico esquerdo e

celíaco (Hirst J, 2011). O envolvimento de linfonodos mais distantes (por exemplo, nódulos do eixo cervical ou celíaco para tumores intratorácicos) foi considerado metástase à distância (doença M1) (Hsu PK, 2011).

Uma vez estabelecido o diagnóstico de câncer de esôfago, o estadiamento geralmente começa com uma tomografia computadorizada do tórax e do abdômen superior não apenas para avaliar a região do tumor primário, mas também para procurar a doença metastática distante. Contudo, a TC tem um valor limitado para o estadiamento locorregional do tumor. Embora possa mostrar com precisão nódulos aumentados, a sensibilidade para a doença nodal do eixo celíaco é reduzida (Kanamoto A, 2000). O ultrassom endoscópico (EUS) é mais preciso e substituiu a TC como a modalidade locorregional de estadiamento do tumor. Outra desvantagem da TC é sua limitada sensibilidade para pequenas metástases (particularmente no peritônio). Os exames de PET são mais sensíveis do que os de TC para detectar a doença metastática e, atualmente, são amplamente utilizados para o estadiamento pré-operatório em pacientes que não possuem evidência de doença na TC (Law S, 1997). Em geral, a adição de PET pré-operatório na avaliação de estadiamento resulta em uma mudança que, geralmente, evita cirurgias desnecessárias em até 20% dos pacientes com câncer de esôfago (Lowe VJ, 2005).

O ultrassom endoscópico (EUS) utiliza um transdutor de ultrassom de alta frequência para fornecer imagens detalhadas das massas esofágicas e a sua relação com a estrutura de cinco camadas da parede esofágica (Mariette C, 2005). O EUS é a técnica mais precisa para o estadiamento locorregional de câncer de esôfago invasivo, com uma precisão geral para estadiamento de tumor (T) e nó (N) entre 80% e 90% (Mariette C, 2010). A precisão do estadiamento pode ser menos confiável em pacientes com câncer de esôfago superficial precoce do que naqueles com câncer de

esôfago mais avançado. No entanto, para a maioria dos pacientes, o EUS fornece a estimativa mais precisa da fase locorregional da doença e auxilia na tomada de decisão quanto ao manejo (Peyre CG, 2008).

Em geral, o EUS fornece consistentemente melhor estadiamento tumoral TNM regional do que a TC, a ressonância magnética e a PET, particularmente na detecção do envolvimento dos linfonodos (Rice TW, 2010). A adição de aspiração por agulha fina ao EUS aumenta a precisão do diagnóstico de envolvimento dos linfonodos (Rizk NP, 2010) (Das A, 2008).

A doença confinada ao esôfago, ou doença local, está presente em 22% dos pacientes com câncer de esôfago. Na minoria desses pacientes, a doença está limitada à mucosa ou à submucosa (T1N0M0). Uma esofagectomia é a primeira linha de terapia para pacientes em estágio avançado (Edge SB, 2010). Para pacientes com doença localizada, potencialmente ressecável, a mediana de sobrevida correlaciona-se fortemente com a fase da doença. É aqui que o objetivo da cirurgia é a ressecção curativa R0 (Edge SB, 2010) (Chino O, 1997). Idade avançada e comorbidades aumentam o risco de complicações cardiorrespiratórias pós-operatórias, derrame anastomótico, reoperação, infecções da ferida e morte (Rizk NP, 2007).

Um componente crítico na escolha da estratégia apropriada para o gerenciamento de um câncer superficial do esôfago é avaliar exatamente a extensão da doença (Ide E, 2013). O envolvimento submucoso é determinante para os cânceres esofágicos precoces, uma vez que a presença de vasos linfáticos dentro da submucosa facilita a disseminação de células cancerosas (Rizk NP, 2010). Assim, uma avaliação precisa da extensão do tumor, muitas vezes com a utilização de ultrassom endoscópico de alta frequência, é necessária para direcionar a terapia.

Os cânceres esofágicos precoces são aqueles classificados como displasia de alto grau (Tis), incluindo todos os epitélios neoplásicos não invasivos, anteriormente chamados de carcinoma *in situ*, ou tumores T1, os quais estão divididos em subcategorias T1a e T1b, dependendo da profundidade de invasão (Edge SB, 2010). No entanto, essa classificação por si só é inadequada para distinguir diferenças no envolvimento dos linfonodos entre cânceres esofágicos T1a e T1b (Schwarz RE, 2007) (Acosta MM, 1998).

Um esquema de subclassificação mais adequado tem sido proposto para câncer de esôfago precoce (CaEP), sendo útil para determinar o prognóstico e selecionar o tratamento (Shimada H, 2006) (Alexandrou A, 2002). De acordo com essa classificação, os tumores mucosos são divididos em três tipos de acordo com a profundidade de invasão:

- M1 - limita-se à camada epitelial.
- M2 - invade a lâmina própria.
- M3 - invade dentro, mas não através da mucosa muscular.

Os tumores do tipo M1 correspondem ao estágio Tis na definição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), enquanto que as classificações M2 e M3 de tumores serão considerados lesões T1a. Os tumores que invadem a submucosa são subclassificados da seguinte forma (Edge SB, 2010):

- SM1 - penetra o terço mais raso da submucosa.
- SM2 - penetra o terço intermediário da submucosa.
- SM3 - penetra o terço mais profundo da submucosa.

Todas essas subcategorias podem ser consideradas doenças do tipo T1b de acordo com as definições do estágio definido pelo AJCC (Edge SB, 2010). Todos os tumores submucosos têm um risco substancial de metástases linfonodais. A ressecção endoscópica da mucosa deve ser evitada nesses pacientes, pois pode expô-los a um risco inaceitavelmente alto de recorrência local de 25% (Shimada H, 2006). A esofagectomia com linfadenectomia terapêutica proporciona maior chance de a terapia ser potencialmente curativa. Além da profundidade de invasão, outras características tumorais que podem afetar o risco de metástases linfonodais são a aparência macroscópica da lesão (elevada, deprimida ou ulcerada) e a presença de invasão linfovascular, mas não o grau histológico de diferenciação (Sjoquist KM, 2011) (Stahl M, 2005). A ressecção endoscópica (ER) é uma alternativa de ressecção cirúrgica das lesões neoplásicas de mucosas e submucosas, cujo benefício é o de não resultar em complicações cirúrgicas maiores. A ressecção endoscópica da mucosa (EMR), a dissecação submucosa endoscópica (ESD), a terapia fotodinâmica (PDT) e a coagulação com plasma de argônio (APC) foram desenvolvidas como uma alternativa à ressecção cirúrgica de lesões precoces. O benefício dessas terapias é óbvio e tem sido demonstrado por meio de diversas publicações de estudos de caso, bem como de revisões sistemáticas sem análise de dados estatísticos. Portanto, os benefícios dessas terapias, embora evidentes, ainda não estão claros (Sjoquist KM, 2011).

1.1 Mucosectomia e dissecação submucosa endoscópica

Na ressecção endoscópica, o epitélio neoplásico é retirado e não destruído por ablação, permitindo, assim, um diagnóstico histológico definitivo. Em geral, existem dois procedimentos disponíveis para ER. O primeiro é a ressecção endoscópica da mucosa (EMR), que envolve a ressecção de lesão displásica (Swanson SJ, 2001). O segundo é a dissecação submucosa endoscópica (ESD), na qual são utilizados instrumentos endoscópicos para dissecar lesões da submucosa (Chaves DM, 2013).

Figura 1. Técnica de mucosectomia por injeção salina da submucosa

(Imagem cedida por: Gustavo Luis Rodela Silva e Andre Kondo)

As lesões maiores que 2 centímetros são difíceis de tratar com EMR, uma vez que a ressecção fragmentária é, muitas vezes, necessária, o que requer um nível de perícia endoscópica maior, aumenta as chances de complicações e, muitas vezes, impossibilita a conclusão total da ressecção das margens laterais (Stahl M, 2005). A

técnica de ESD pode remover lesões maiores intactas, mas o conhecimento dessa técnica no esôfago não está amplamente disponível (Systematic Review Bennett C, 2010).

Figura 2. Técnica de dissecação submucosa endoscópica

(Imagem cedida por: Gustavo Luis Rodela Silva e Andre Kondo)

A compreensão da eficácia da ER para o tratamento do câncer esofágico superficial ainda está em desenvolvimento (Chaves DM, 2010). Os dados disponíveis sugerem que, em pacientes apropriadamente selecionados com câncer esofágico em estágio inicial (doença limitada à mucosa), os resultados no longo prazo com ER são comparáveis aos do tratamento cirúrgico, com menos complicações, mas com taxa de recorrência mais elevada (Systematic Review Green S, 2009). As complicações de ER incluem perfurações agudas, sangramento e estenoses esofágicas tardias. Uma desvantagem da monoterapia com ER para a displasia de alto grau (HGD) ou para câncer esofágico precoce no esôfago de Barrett foi a alta taxa de lesões recorrentes,

embora alguns autores argumentem que a maioria dos pacientes nessa situação possam ser tratados com repetição da ER, sem aumentar a mortalidade pela doença (Systematic Review Bennett C, 2012).

1.2 Outras técnicas de tratamento endoscópico

A terapia fotodinâmica (PDT) depende de uma interação entre medicamento e luz para induzir à morte celular (Siewert JR, 2007). Depois da injeção de um agente fotossensibilizante e de um intervalo de tempo adequado, o tecido tumoral que reteve o agente fotossensibilizante é exposto à luz de um comprimento de onda apropriado, fornecido por meio de uma fibra introduzida pelo endoscópio. Uma reação fototóxica não térmica ocorre, o que leva à morte celular retardada (Systematic Review Sgourakis G, 2013). A PDT é aprovada para o tratamento de HGD em pacientes com esôfago de Barrett. Entre os pacientes com câncer de esôfago superficial, o controle tumoral de longo prazo foi realizado em um pequeno número de pacientes tratados com PDT com ou sem ER, mas a experiência é limitada (Systematic Review Menon D, 2010).

Entre as vantagens da PDT, estão o fato de o tratamento se limitar à mucosa (e, portanto, com pouco risco de perfuração), de uma ampla área do esôfago de Barrett poder ser tratada e de a realização da PDT ser feita em um ambiente ambulatorial. As principais desvantagens são a ausência de um espécime patológico; o potencial de tratamento inadequado, levando à recorrência (Systematic Review Menon D, 2010); o crescimento da mucosa escamosa sobre a metaplasia intestinal, que permanece em

risco de transformação maligna; e a frequente ocorrência de estenoses. Além disso, a PDT é dispendiosa e não está amplamente disponível (Rösch T, 1995)

Quanto à ablação a laser, embora essa técnica tenha sido utilizada principalmente para o tratamento paliativo de câncer avançado, tem havido o ressurgimento do interesse em seu uso para câncer esofágico superficial e HGD (Systematic Review Menon D, 2010). Há três tipos de laser que operam em diferentes comprimentos de onda e essa profundidade de penetração está diretamente relacionada ao comprimento de onda.

No tocante à coagulação de plasma de argônio (APC), um dispositivo de eletrocoagulação sem contato, o qual envolve uma corrente monopolar de alta frequência, é conduzido ao tecido por um fluxo de gás de argônio ionizado. A profundidade de necrose, que pode atingir até 6 milímetros (mm), varia de acordo com a potência do gerador, a distância da ponta da sonda da mucosa, a quantidade de fluxo de gás e a duração da aplicação (Chan DS, 2013). A experiência com APC é limitada em pacientes com câncer esofágico superficial.

A adição de PDT ou da coagulação de plasma de argônio (APC) à ER pode permitir o tratamento de lesões maiores com uma taxa de recorrência mais baixa. Além disso, para pacientes com áreas extensas de mucosa de Barrett, essa técnica permite o tratamento de todo o segmento de Barrett em uma sessão (van Vliet EP, 2008). No entanto, tanto a PDT como a APC apresentam inconvenientes em termos de complicações (principalmente a estenose esofágica). Uma nova técnica ablativa endoscópica usada para tratar o epitélio displásico de Barrett, a ablação por radiofrequência (RFA) com balões, pode superar esse inconveniente, mas a experiência com essa técnica para tratar o câncer de esôfago (Yamamoto S, 2005) é limitada.

Para o tratamento do câncer de esôfago intramucoso precoce, sugere-se a RFA em conjunto com a ER, mas a experiência é limitada.

1.3 Cirurgia

Antes de surgir as técnicas endoscópicas, a esofagectomia era o tratamento escolhido para os cânceres esofágicos superficiais. As principais vantagens da esofagectomia incluíam as informações precisas de estadiamento patológico, a remoção permanente de toda a mucosa de Barrett com risco de desenvolver foco maligno e o tratamento definitivo, sem a necessidade de vigilância pós-tratamento ou de terapia de resgate em caso de recorrência (Bedenne L, 2007). Entre as desvantagens, destacavam-se uma média de dez dias de internação hospitalar, um risco substancial de complicações maiores, um pequeno, mas real, risco de morte perioperatória (cerca de 2% em centros de muito movimento), um período de recuperação que pode levar vários meses e a incidência de problemas de longo prazo com a deglutição (Chirieac LR, 2005).

No passado, a esofagectomia estava associada a taxas de morbidade e mortalidade perioperatórias consideradas as mais altas entre as operações padrão de câncer e outros procedimentos importantes, como as cirurgias cardíaca ou vascular (Wang GQ, 2004). No entanto, pacientes submetidos à esofagectomia por cirurgias experientes em hospitais que realizam um grande número de procedimentos têm menores taxas de mortalidade perioperatória e melhores resultados clínicos iniciais do que aqueles submetidos à ressecção em instituições de menor volume (Alexandrou A, 2002). Há também uma correlação significativa entre o volume hospitalar e a

mortalidade perioperatória quando se faz a comparação com hospitais de menor volume, com menos de dois procedimentos anuais (Santo MA, 2011).

A experiência em técnicas minimamente invasivas, incluindo a cirurgia laparoscópica de preservação do nervo vagal para a ressecção do câncer de esôfago, está se ampliando (Rösch T, 1995). As vantagens potenciais dessa abordagem em relação à esofagectomia aberta incluem incisões menores, menor perda sanguínea intraoperatória, redução de complicações pós-operatórias, diminuição da assistência intensiva e da permanência hospitalar. As áreas de controvérsia englobam a adequação das margens cirúrgicas, a dissecação dos linfonodos e, ainda, se os resultados comparáveis no longo prazo podem ser alcançados em comparação à esofagectomia aberta (Chirieac LR, 2005).

A baixa taxa de positividade nodal entre os pacientes com adenocarcinoma esofágico intramucoso tem levado alguns a preferir uma esofagectomia menos mórbida, como a esofagectomia poupadora vagal em comparação à esofagectomia radical (Wang GQ, 2004). A linfadenectomia não é realizada e os troncos vagais não são divididos durante a esofagectomia. Essa abordagem reduz o impacto fisiológico da esofagectomia, eliminando a necessidade de piloroplastia e minimizando o risco de *dumping* e diarreia pós-vagotomia (Rice TW, 2010). Essa abordagem não é adequada para pacientes com invasão submucosa em razão da necessidade de dissecação de linfonodos. A esofagectomia limitada destina-se a um pequeno subconjunto de pacientes com câncer muito precoce na EGJ, uma vez que a ressecção limitada do esôfago distal e do estômago proximal com interposição jejunal e a linfadenectomia regional podem fornecer uma abordagem menos mórbida à esofagectomia total (Peyre CG, 2008). Contudo, a experiência com essa abordagem

é limitada, sendo importante prestar atenção aos detalhes técnicos para evitar complicações, resultados funcionais desfavoráveis e necessidade de reintervenção.

1.4 Rationale

Como podemos ver, o câncer de esôfago é um tema em evolução, além das novas terapias emergentes em todas as fases do câncer de esôfago, diversas ferramentas inovadoras foram desenvolvidas nos últimos 15 anos para o diagnóstico e o tratamento do câncer de esôfago, como a quimioterapia e radioterapia isoladas ou combinadas, o desenvolvimento de abordagem cirúrgica combinada, a toracoscopia para o tratamento do esôfago intratorácico, talvez, neste momento, a técnica minimamente invasiva mais popular (Alexandrou A, 2002) (D'Amico, 2007) (Chirieac LR, 2005). O EUS é mais preciso para o estadiamento locorregional de câncer esofágico invasivo (Kanamoto A, 2000). No entanto, a mudança mais significativa talvez seja separar o câncer de esôfago com base na histologia do tumor (Siewert JR, 2005) (Shimada H, 2006). A classificação e o tratamento do câncer da junção gastroesofágica (EGJ) também mudaram (Systematic Review Bennett C, 2010). O desenvolvimento das terapias endoscópicas, tema este de nossa revisão sistemática, está em evolução e, talvez, seja o começo de procedimentos cada vez mais radicais realizados por meio endoscópico (cirurgia por orifícios naturais), mas, pelo fato de ser uma terapia nova, a evidência disponível com estudos de qualidade é ainda restrita. Por esse motivo, em meu grupo de pesquisa, decidimos identificar a evidência disponível comparando as terapias cirúrgicas, como as estabelecidas para o câncer de esôfago, com as terapias endoscópicas emergentes na área de câncer precoce de

esôfago. Dessa forma, é possível ajudar na evidência conjunta aplicável dessas terapias, resultado desta revisão sistemática, cujo objetivo é avançar no entendimento desse tema.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos

O objetivo desta revisão sistemática é identificar os estudos que comparam estatisticamente a sobrevida, a sobrevida livre de doença (cancer do esôfago), a morbidade e a mortalidade associadas ao procedimento e a mortalidade associada ao câncer em terapias endoscópicas e cirúrgicas.

3 MÉTODOS

3.1 Protocolo e Registro

Fabio Alberto Castillo Bustamante. Surgery *versus* endoscopic therapies for early cancer and high-grade dysplasia in the esophagus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials. PROSPERO 2014: CRD42014013170 (York, 2014).

http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014013170

3.2 Critérios de Elegibilidade

Tipos de estudos: Ensaio Controlado Aleatório, Ensaio Clínico Controlado, Estudo Comparativo.

Tipos de participantes: câncer esofágico precoce, classificado como displasia de alto grau (Tis), o qual inclui todos os epitélios neoplásicos não invasivos, anteriormente denominados carcinoma *in situ*, e os tumores T1, divididos em subcategorias T1a e T1b, dependendo da profundidade da invasão.

- M1 - limita-se à camada epitelial.
- M2 - invade a lâmina própria.
- M3 - invade dentro, mas não através da mucosa muscular.

Os tumores M1 correspondem ao estágio Tis na definição do AJCC, enquanto que os tumores M2 e M3 são considerados lesões T1a. Os tumores que invadem a submucosa são subclassificados conforme a seguir:

- SM1 - penetra o terço mais raso da submucosa.

- SM2 - penetra o terço intermediário da submucosa.
- SM3 - penetra o terço mais profundo da submucosa.

Todas essas subcategorias seriam consideradas doença T1b de acordo com as definições do estágio do AJCC (Edge SB B. D., 2010). O câncer esofágico precoce é considerado como T1b SM1 (200µ invasão à submucosa).

Tipos de intervenção: esofagectomia qualquer abordagem comparada com ressecção endoscópica da mucosa (EMR), dissecação submucosa endoscópica (ESD), terapia fotodinâmica (PDT), terapia a laser e coagulação com plasma de argônio (APC).

Tipos de medidas de resultado: comparar estatisticamente a sobrevivência, a sobrevida livre de doença, a complicação associada ao procedimento (morbidade e mortalidade) e a mortalidade associada ao câncer.

Esta revisão não está limitada pelo ano de publicação, os estudos selecionados foram recuperados em texto completo.

3.3 Bases de dados

Fontes de informação: uma revisão sistemática de artigos usando MEDLINE, Registro Cochrane de Ensaio Clínicos, EMBASE, EBSCO, LILACS, Biblioteca da Universidade de São Paulo, BVS e SCOPE ScienceDirect.

3.4 Pesquisa

MEDLINE

(((((Esophageal Neoplasms OR Esophageal Neoplasm OR Neoplasm Esophageal OR Neoplasms Esophageal OR Esophagus Neoplasm OR Esophagus Neoplasms OR Neoplasm Esophagus OR Neoplasms Esophagus OR Cancer of Esophagus OR Cancer of the Esophagus OR Esophagus Cancer OR Cancer Esophagus OR Cancers Esophagus OR Esophagus Cancers OR Esophageal Cancer OR Cancer Esophageal OR Cancers Esophageal OR Esophageal Cancers OR Superficial esophageal cancer OR Early esophageal cancer OR Esophageal dysplasia) OR (High grade dysplasia OR low grade dysplasia OR intraepithelial neoplasia OR Mucosal infiltration OR Submucosal involvement OR Recurrent tumor Squamous cell carcinoma OR Submucosal layer OR Superficial submucosal layer OR Middle third submucosal layer OR Deep third submucosal layer OR Submucosal esophageal cancer AND ESOPHAG*)))) AND ((Surgical Procedures, Operative OR Operative Surgical Procedure OR Procedures, Operative Surgical OR Surgical Procedure, Operative OR Operative Procedures OR Operative Procedure OR Procedure, Operative OR Procedures, Operative OR Procedure, Operative Surgical OR Surgery, Ghost OR Ghost Surgery OR Digestive System Surgical Procedures OR Procedure, Digestive System Surgical OR Surgical Procedure, Digestive System OR Surgical Procedures, Digestive System OR Digestive System Surgical Procedure OR Procedures, Digestive System Surgical OR Gastrointestinal Surgical Procedure OR Gastrointestinal Surgical Procedures OR Surgical Procedure, Gastrointestinal OR Surgical Procedures, Gastrointestinal OR Procedure, Gastrointestinal Surgical OR Procedures, Gastrointestinal Surgical OR surgery OR operative therapy OR operative

procedures OR invasive procedures OR operations OR perioperative procedures OR perioperative procedures OR preoperative procedures OR intraoperative procedures OR Esophagectomy OR Esophagectomies) AND (Endoscopy OR Surgical Procedures, Endoscopic OR Procedure, Endoscopic Surgical OR Procedures, Endoscopic Surgical OR Surgical Procedure, Endoscopic OR Endoscopy, Surgical OR Surgical Endoscopy OR Endoscopic Surgical Procedure OR Endoscopic Surgical Procedures OR Endoscopic resection OR Endoscopy, Gastrointestinal OR Endoscopies, Gastrointestinal OR Gastrointestinal Endoscopies OR Gastrointestinal Endoscopy OR Surgical Procedures, Endoscopic Gastrointestinal OR Gastrointestinal Endoscopic Surgical Procedures OR Surgical Procedure, Endoscopic Gastrointestinal OR Procedure, Gastrointestinal Endoscopic Surgical OR Procedures, Endoscopic Gastrointestinal, Surgical OR Procedures, Gastrointestinal Endoscopic Surgical OR Endoscopic Gastrointestinal Surgery OR Endoscopic Gastrointestinal Surgeries OR Gastrointestinal Surgeries, Endoscopic OR Gastrointestinal Surgery, Endoscopic OR Surgeries, Endoscopic Gastrointestinal OR Surgery, Endoscopic Gastrointestinal OR Procedure, Endoscopic Gastrointestinal OR Surgical Digestive System Endoscopies OR Endoscopy, Digestive System OR Digestive System Endoscopy OR Endoscopies, Digestive System OR Digestive System Endoscopic Surgical Procedures OR Endoscopic, Digestive System, Surgery OR Endoscopic, Digestive System, Surgical Procedure OR Procedure, Digestive System, Endoscopic, Surgical OR Surgical Procedures, Endoscopic, Digestive System OR Procedures, Digestive System, Endoscopic, Surgical OR Procedures, Endoscopic, Digestive System, Surgical OR Surgery, Digestive System Endoscopic OR Surgery, Endoscopic, Digestive System OR Surgical Procedure, Endoscopic, Digestive System OR Digestive System Endoscopic Surgery OR Procedure, Endoscopic, Digestive System, Surgical OR

Esophagogastroduodenoscopy OR Esophagogastroduodenoscopies)))) AND
(comparative study OR THERAPY/BROAD[filter]).

EMBASE

'esophageal neoplasms' OR 'esophageal neoplasm' OR 'neoplasm esophageal'
OR 'neoplasms esophageal' OR 'esophagus neoplasm' OR 'esophagus neoplasms' OR
'neoplasm esophagus' OR 'neoplasms esophagus' OR 'cancer of esophagus' OR
'cancer of the esophagus' OR 'esophagus cancer' OR 'cancer esophagus' OR 'cancers
esophagus' OR 'esophagus cancers' OR 'esophageal cancer' OR 'cancer esophageal'
OR 'cancers esophageal' OR 'esophageal cancers' OR 'superficial esophageal cancer'
OR 'early esophageal cancer' OR 'esophageal dysplasia' AND ('surgical procedures,
operative' OR 'operative surgical procedure' OR 'procedures, operative surgical' OR
'surgical procedure, operative' OR 'operative procedure' OR 'procedure, operative' OR
'procedures, operative' OR 'procedure, operative surgical' OR 'digestive system surgical
procedures' OR 'procedure, digestive system surgical' OR 'surgical procedure, digestive
system' OR 'surgical procedures, digestive system' OR 'digestive system surgical
procedure' OR 'procedures, digestive system surgical' OR 'gastrointestinal surgical
procedure' OR 'gastrointestinal surgical procedures' OR 'surgical procedure,
gastrointestinal' OR 'surgical procedures, gastrointestinal' OR 'procedure,
gastrointestinal surgical' OR 'procedures, gastrointestinal surgical' OR 'surgery' OR
'operative therapy' OR 'operative procedures' OR 'invasive procedures' OR 'operations')
AND ('endoscopy' OR 'endoscopy, gastrointestinal' OR 'endoscopies, gastrointestinal'
OR 'gastrointestinal endoscopies' OR 'gastrointestinal endoscopy' OR 'endoscopy,
digestive system' OR 'digestive system endoscopy' OR 'endoscopies, digestive system'
OR 'esophagogastroduodenoscopy' OR 'esophagogastroduodenoscopies') AND

([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [1990-2014]/py.

EBSCO

Esophagus cancer AND early AND endoscopy AND surgery.

LILACS

Esophagus cancer AND early AND endoscopy AND surgery.

COCHRANE

Esophagus cancer AND early AND endoscopy AND surgery.

LIBRARY UNIVERSITY OF SAO PAULO

Esophagus cancer AND early AND endoscopy AND surgery.

Esophagus cancer AND digestive system endoscopy AND surgery.

SCOPE Science Direct

Esophagus cancer AND early AND endoscopy AND surgery LIMIT-TO (topics, "esophageal cancer") AND LIMIT-TO (contenttype, "1,2","Journal").

3.5 Seleção dos estudos

A avaliação de elegibilidade foi realizada de forma independente, cega e padronizada, por dois revisores, segundo critérios PRISMA (Liberati A, 2009). Cada revisor completou uma leitura completa do resumo para identificar estudos, comparando as técnicas endoscópicas com as cirúrgicas. Os estudos selecionados foram lidos em sua totalidade e foram excluídos de acordo com os critérios Newcastle-

Ottawa (GA Wells, 2015) e Methodology Check: Cohort studies SIGN (Scotland, 2015). Foram excluídos os estudos que não relataram os resultados em números absolutos e os estudos que não foram escritos em inglês, espanhol ou português. Os desentendimentos entre os revisores foram resolvidos por consenso.

3.6 Processo de coleta de dados

Foram extraídos dados por meio de uma leitura detalhada dos resultados de cada estudo, incluindo informações sobre mortalidade em 1, 2, 3, 4 e 5 anos, sobrevida livre de doença aos 5 anos, complicação associada ao procedimento (mortalidade e morbidade) e mortalidade associada ao câncer. Incluímos apenas os números absolutos relatados no texto do artigo ou associado à análise de gráficos. Um dos autores da revisão extraiu os dados dos estudos incluídos e o segundo autor verificou os dados extraídos.

As discordâncias foram resolvidas por discussão entre os dois autores da revisão. Não houve contato com os autores dos estudos para obter mais informações.

3.7 Itens dos dados

Selecionamos itens com populações com adenocarcinoma precoce (EAC) ou câncer de células escamosas do esôfago (ESCC), considerando estas lesões das mucosas e submucosas M1, M2, M3, SM1, SM2, SM3. As lesões SM foram incluídas porque aparecem em muitos estudos na análise estatística.

Comparamos a dissecação submucosa endoscópica (ESD), a ressecção endoscópica da mucosa (EMR), a terapia fotodinâmica (PDT) e as terapias ablativas (TAs) com esofagectomias por abordagem trans-hiatal (TH) ou transtorácica (TT) e técnicas minimamente invasivas (MI).

3.8 Risco de vieses nos estudos individuais

A primeira abordagem para identificar o risco de viés foi a utilização de Newcastle-Ottawa e a Metodologia Check List: Cohort studies SIGN (ver Tabela 2).

Extraímos dados de uma tabela referente aos estudos com a identificação de todo o viés potencial de cada um. Foram identificados diferentes fatores, como geradores individuais de preconceitos, incluindo idade; comorbidades; técnicas utilizadas; prevalência e experiência em diversas técnicas influenciadas pelo ano de estudo; interpretação do câncer esofágico precoce para cada estudo; e resultado patológico em relação à profundidade, ao tamanho e à característica histopatológica (ver Tabela 5).

3.9 Medidas de síntese e análise

A análise individual para cada estudo incluiu a taxa de eventos experimentais (EER), taxa de eventos de controle (CER), número necessário para tratar (NNT) e risco absoluto (RA) (ver Anexo 2).

3.10 Método planejado de análise

Realizou-se uma metanálise com o *software* disponível RevMan5 (Department, 2014) com as seguintes características: tipo de dados dicotômicos, método estatístico de Mantel-Haenszel, análise de modelo de efeito fixo, diferença de risco como medida de efeito, intervalo de confiança (IC) de 95% e organização por ano de estudo.

Computaram-se as diferenças de risco (DR) das variáveis dicotômicas ou categóricas, aplicando-se o modelo de efeito fixo, o qual pressupõe que o efeito de interesse é o mesmo em todos os estudos e que as diferenças observadas entre eles são devidas apenas a erros amostrais, e obtendo-se os respectivos gráficos (*forest* e *funnel plots*). Em algumas situações, utilizou-se o modelo de efeito aleatório ou randômico, que pressupõe que o efeito de interesse não seja o mesmo em todos os estudos (considera-se que os estudos que fazem parte da metanálise foram uma mostra aleatória de uma população hipotética de estudos, sendo os efeitos conectados por meio de uma distribuição de probabilidade, em geral supostamente normal).

As informações relacionadas às diferenças de risco e ao IC de 95% para cada desfecho foram calculadas aplicando-se o teste de Mantel-Haenszel, útil para avaliar as consequências de uma exposição (no caso, cirurgia ou endoscopia) e fornecer uma medida global de risco entre as abordagens avaliadas.

A heterogeneidade ou inconsistência considera a variabilidade ou a diferença entre os estudos em relação à estimativa de efeitos e foi qualificada e reportada em qui-quadrado (X^2) e pelo método de Higgins, denominado I^2 . O teste do X^2 avalia se as diferenças observadas nos resultados são compatíveis apenas com chance, comparando a distribuição de diversos acontecimentos em diferentes amostras, a fim

de avaliar se as proporções observadas desses eventos apresentam ou não diferenças significativas ou se as amostras diferem significativamente quanto às proporções desses acontecimentos. Esse teste é uma medida útil para determinar a heterogeneidade, porém de maneira não graduada.

No método de I^2 , a principal vantagem decorre de este não depender inteiramente do número de estudos analisados, além de ser uma expressão intuitiva e simples da inconsistência entre as pesquisas analisadas. Higgins e colaboradores sugerem uma escala em que o valor de I^2 próximo a 0% indique não heterogeneidade entre os estudos, próximo de 25% indique baixa heterogeneidade, próximo de 50% indique heterogeneidade moderada e próximo de 75% indique alta heterogeneidade entre os estudos.

3.11 Riscos de vieses entre os estudos

Para identificar a heterogeneidade verdadeira que causa o viés de publicação entre os estudos, foram realizados o gráfico funil e a análise do I^2 . Observou-se um valor de I^2 maior que 50% como alta heterogeneidade e, se o estudo estivesse fora do funil, este foi considerado como viés de publicação, mas, se estivesse dentro do funil, este foi considerado verdadeira heterogeneidade.

3.12 Aspectos éticos

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), em 6 de fevereiro de 2015, tomou ciência dos documentos referentes ao Projeto no. 038/15, intitulado *TERAPIAS ENDOSCÓPICAS COMPARADAS COM CIRÚRGICAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER PRECOCE E DISPLASIA DE ALTO GRAU DE ESÔFAGO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE*, apresentado pelo Departamento de Gastrenterologia e, por não haver nenhum óbice ético, a proposta foi aprovada (Anexo 2).

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos estudos

Tabela 1. Seleção de estudos por banco de dados

Base de dados	Estudos recuperados	Estudos selecionados
MEDLINE	9.859	70
EMBASE	7.756	5
EBSCO	115	3
LILACS	437	1
COCHRANE	1	1
BIBLIOTECA DA USP	381	1
BVS	437	1
SCOPE	400	1
TOTAL	19.386	83
<i>EXCLUINDO AS REPETIDAS</i>	16.699	74

Foram identificados 9.859 estudos por meio de PUBMED, 9.527 estudos do Registro Cochrane de Ensaio Clínico Controlado, EMBASE, EBSCO, LILACS, Biblioteca da Universidade de São Paulo, BVS e do SCOPE ScienceDirect. Eliminando os estudos repetidos, encontramos 16.699 estudos no total. Foram excluídos os que não possuíam informações sobre o câncer precoce do esôfago. Nenhum estudo clínico prospectivo foi encontrado (ver Tabela 1).

Foram selecionados 74 estudos, dos quais excluímos aqueles que não comparavam a terapia endoscópica com a cirúrgica e que não relataram os resultados que buscávamos (ver Anexo 1). Escolhemos 20 estudos, os quais foram analisados com Newcastle-Ottawa e a Methodology Check List: Cohort studies SIGN. Destes, seis foram excluídos (ver Tabela 2). Além disso, excluímos um estudo que foi escrito em alemão. Foram incluídos 13 estudos para análise qualitativa e 12 estudos para análise quantitativa (ver Figura 1).

Tabela 2. Estudos excluídos segundo Newcastle-Ottawa e Methodology Check List: Cohort studies SIGN

Estudo	SIGN	NEWCASTLE
Merkow RP J Natl Cancer Inst. 2014 Jul 16	Aceitável	8
Wani S Gastrointest Endosc. 2014	Aceitável	9
Ngamruengphong S Clin Gastroenterol Hepatol. 2013	Aceitável	9
Tian J Gastrointest Endosc. 2011	Aceitável	9
Pech O Ann Surg. 2011	Aceitável	8
Zehetner J J Thorac Cardiovasc Surg. 2011	Aceitável	9
Prasad GA Gastroenterology. 2009	Aceitável	8
Singh S Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2009	Rejeitado	0
Gerson LB. Gastroenterology. 2009	Rejeitado	0
Das A Am J Gastroenterol. 2008	Aceitável	8
Barr H. Am J Gastroenterol. 2008	Rejeitado	0
Schembre DB Gastrointest Endosc. 2008	Aceitável	9
Prasad GA Gastroenterology. 2007	Aceitável	9
Higuchi K Endoscopy. 2007	Rejeitado por resultados	
Von Rahden BH Zentralbl Chir. 2006	Rejeitado por língua	
Pacifico RJ Clin Gastroenterol Hepatol. 2003	Aceitável	8
Fujita H World J Surg. 2001	Aceitável	8
Noguchi H Surg Laparosc Endosc PercutanTech. 2000	Rejeitado	0
Kodama M Surgery. 1998	Rejeitado	0
Chino O Surg Today. 1997	Rejeitado	0

Figura 3. Diagrama de fluxo da seleção de estudos

4.2 Características dos estudos

Tabela 3. Características dos estudos

Estudo	População	Intervenção	MAP (MoAP)	Sobrevida 1 ano (MAC)	Sobrevida 2 anos (MAC)	Sobrevida 3 anos (MAC)	Sobrevida 4 anos (MAC)	Sobrevida 5 anos (MAC)	DFS
Merkow RP J Natl Cancer Inst. 2014 Jul 16	M1-2-3 SM1-2-3 EAC ESCC 04-10	E 1428 (EMR, ESD e TA) S 3962 (NS)	7 139					1092 3470	
Wani S Gastrointest Endosc. 2014	M1-2-3 SM1-2-3 EAC ESCC 98-09	E 430 (NS) S 1586 (NS)		391 1443	352 1332 (202)	318 1237	292 1173	266 1110	
Ngamruengphong S Clin Gastroenterol Hepatol. 2013	M1-2-3 SM1-2-3 EAC 98-09	E 306 (NS) S 1312 (NS)		269 1194	245 1115	223 1023	201 958	177 (56) 918 (289)	248 5y 1023 5y
Tian J Gastrointest Endosc. 2011	SM1-2-3 EAC 95-10	E29 (EMR) S39 (TT e TH)		27 38	24 35	19 35	19 33	17 31	
Pech O Ann Surg. 2011	M1-2-3 EAC 96-09	E 76 (NS) S 38 (TT)	0 1	76 37	74 36	73 35	72 35	68 35	69-5y 38-5y
Zehetner J J Thorac Cardiovasc Surg. 2011	M1-2-3 EAC 01/out	E 40 (EMR e PDT) S 61 (TH, TT, MI e VSR)	0 (0) 0 (16)			38 (0) 57 (0)		0 7	
Prasad GA Gastroenterology. 2009	M1-2-3 EAC 98-07	E 132 (EMR e PDT) S 46 (TH e TT)	0(18) 1(17)					109 (1) 43 (1)	105-5y 45-5y
Das A Am J Gastroenterol. 2008	M1-2-3 SM1-2-3 EAC ESCC 98-03	E 99 (EMR, PDT e TA) S 643 (NS)		87 595	78 556	76 521	76 507	76 502	
Schembre DB Gastrointest Endosc. 2008	M1-2-3 EAC 98-05	E 62 (EMR, APC e PDT) S 32 (NS)	1 0			55 (0) 30 (0)			
Prasad GA Gastroenterology. 2007	M1 EAC 94-04	E 129 (EMR e PDT) S 70 (TT e TH)	0 1 (27)	128 68	125 67	122 67	120 66	118 (0) 64 (0)	110-5y 66-5y
Higuchi K Endoscopy. 2007	M3 SM1 ESCC 87-04	E 20 S 23				16 (0)		20 (0)	
Pacifico RJ Clin Gastroenterol Hepatol. 2003	M1-2-3 SM1-2-3 EAC 96-01	E 24 (EMR e PDT) S 64 (NS)	0(4) 1(34)	24 62(0)					20-1y 64-1y
Fujita H World J Surg. 2001	M1-2-3 ESCC 81-97	E 37 (EMR) S 35 (TT e TH)	0 (2) 5 (24)	36 29	30 28	26(0) 26(0)	23 25	22 (0) 24 (0)	
MAP: Mortalidade associada ao procedimento MoAP: Morbidade associada ao procedimento MAC: Mortalidade associada ao câncer DFS: Disease free survival (sobrevida livre de doença) NS: Não específico EAC: Adenoid Cystic Carcinoma (em português, adenocarcinoma) ESCC: Esophagel Squamous Cell Carcinoma (em português, câncer de células escamosas do esôfago) EMR: Endoscopic mucosal resection (em português, ressecção endoscópica da mucosa ou mucosectomia)				ESD: Endoscopic submucosal dissection (em português, disseção submucosa endoscópica) PDT: Photodynamic therapy (em português, terapia fotodinâmica) APC: Argon plasma coagulation (em português, coagulação com plasma de argônio) TT: Transtorácico TH: Trans-hiatal NE: Não específica E: Endoscopia C: Cirurgia					

As características dos estudos estão resumidas na Tabela 3 e descrevem o diagnóstico oncológico analisado, o número de intervenções para cada grupo de tratamento e, ainda, o relatório, em números absolutos de cada resultado de interesse, extraído.

4.2.1 Métodos

Os 12 estudos selecionados para a revisão são coortes retrospectivas, todas publicadas em inglês. Não foram identificados ensaios clínicos randomizados controlados nem retrospectivos.

4.2.2 Participantes

Os registros obtidos envolviam 2.756 pacientes. Os critérios de inclusão para este trabalho compreendiam adultos com diagnóstico de câncer de esôfago precoce (CaEP) que preenchiam os preceitos de ressecção endoscópica.

4.2.3 Intervenção

Diferentes modalidades de tratamento endoscópico foram analisadas, principalmente, as que se referiam a procedimentos de ressecção endoscópica, como mucosectomia e dissecação submucosa endoscópica. Observou-se, também, a realização da terapia fotodinâmica, a coagulação com plasma de argônio e a coagulação com laser.

4.2.4 Comparação

Diversas modalidades adaptadas de tratamento cirúrgico para cada tipo de CEP foram comparadas com abordagem endoscópica. Os procedimentos compreendiam a esofagectomia, associada ou não à linfadenectomia com diferentes tipos de abordagem das técnicas minimamente invasivas, e as técnicas abertas.

4.2.5 Desfechos

Os desfechos primários avaliados foram as taxas de sobrevida de curto e longo prazos: 1, 2, 3, 4, 5 anos.

Os desfechos secundários e adicionais consideraram taxas de complicações e mortalidade associada ao procedimento, sobrevida livre de doença e mortalidade associada ao câncer.

4.3 Riscos de vieses nos estudos individuais

Determinou-se que a primeira abordagem para identificar o risco de viés seria usar Newcastle-Ottawa (29) e Methodology Check List: Cohort studies SIGN (30) (ver Tabela 2). Como todos os estudos eram coortes retrospectivas com base em redes de dados hospitalares, a taxa era geralmente boa. Na análise, identificamos heterogeneidade, principalmente entre as populações, uma vez que as terapias endoscópicas (especialmente no início da última década) não foram utilizadas como

padrão. Nas populações em que essas terapias foram inicialmente aplicadas, havia contraindicações à cirurgia, geralmente por idade e comorbidades associadas. Isso levou as populações a gerar heterogeneidade significativa. Também é importante notar que vários estudos não incluíram todos os subtipos de câncer precoce, por exemplo, apenas o M1 ou apenas o SM1. Outro risco de viés em relação à população é o fato de que vários estudos apenas analisaram o câncer de células escamosas ou o adenocarcinoma. Outro viés populacional identificado na extração dos dados foi que, nos pacientes submetidos à cirurgia, o tamanho do tumor e o nível de infiltração eram geralmente mais altos em comparação com os pacientes submetidos a terapias endoscópicas (ver Tabela 4).

Tabela 4. Riscos de vieses nos estudos individuais

Estudo e ano	Histologia Tempo	Quantidade Intervenção	Outros Vieses
Merkow RP J Natl Cancer Inst. 2014 Jul 16	EAC ESCC 2004-10	E 1428 (EMR e ESD) C 3962 (NE)	Idade 75 anos. Lesão M1-2-3 Lesão SM1-2-3
Wani S Gastrointest Endosc. 2014	EAC ESCC 1998-09	E 430 M1-2-3 374 (NE) C 1586 M1-2-3 918 (NE)	Idade 70 anos. Lesão M1-2-3, T1a T1b Idade 63 anos, tumor maior que 1,5 cm moderadamente diferenciado. Lesão SM1-2-3 T1a T1b
Ngamruengphong S Clin Gastroenterol Hepatol. 2013	EAC 1998-09	E 306 (NE) C 1312 (NE)	Idade 71 anos. Lesão M1-2-3, T1a T1b Idade 63 anos, tumor maior que 1,5 cm moderadamente diferenciado. Lesão SM1-2-3 T1a T1b
Tian J Gastrointest Endosc. 2011	EAC 1995-10	E 29 (EMR) C 39 (TT e TH)	Lesão M1-2-3 Lesão SM1-2-3
Pech O Ann Surg. 2011	EAC 1996-09	E 76 (NE) C 38 (TT)	Acompanhamento por 4,1 anos. Lesão M1-2-3 Acompanhamento 3,7 anos. Doze pacientes da endoscopia foram levados à cirurgia. Lesão M1-2-3
Zehetner J J Thorac Cardiovasc Surg. 2011	EAC 2001-10	E 40 (EMR e PDT) C 61 (TH, TT e MI)	Acompanhamento 17 meses. Três pacientes da endoscopia foram levados à cirurgia. Lesão M1-2-3 Acompanhamento 34 meses. Lesão M1-2-3
Prasad GA Gastroenterology. 2009	EAC 1998-07	E 132 (EMR e PDT) C 46 (TH e TT)	Idade 71,2 anos. Acompanhamento 43 meses. Oito pacientes da endoscopia foram levados à cirurgia. Lesão M1-2-3 Idade 67,7 anos. Acompanhamento 64 meses. Lesão M1-2-3
Das A Am J Gastroenterol. 2008	EAC ESCC 1998-03	E 99 (EMR, PDT e TA) C 643 (NE)	Lesão M1-2-3 Lesão SM1-2-3
Schembre DB Gastrointest Endosc. 2008	EAC 1998-05	E 62 (EMR, APC e PDT) C 32 (NE)	Idade 70 anos. Acompanhamento 20 meses. Quatro pacientes da endoscopia foram levados à cirurgia. Tumor 5,1 cm. Lesão M1-2-3 Idade 64 anos. Acompanhamento 48 meses. Tumor 7,2 cm. Lesão SM1-2-3
Prasad GA Gastroenterology. 2007	EAC 1994-04	E 129 (EMR e PDT) C 70 (TT e TH)	Idade 64 anos. Acompanhamento 59 meses. Quatro pacientes da endoscopia foram levados à cirurgia. Tumor 5 cm. Lesão M1-2-3 Idade 60 anos. Acompanhamento 61 meses. Tumor 7 cm. Lesão SM1-2-3
Higuchi K Endoscopy. 2007	ESCC 1987-04	E 20 C 23	Acompanhamento 39,4 meses. Lesão M1-2-3 Acompanhamento 81,1 m. Tumor maior que 1,5 cm o moderadamente diferenciado. Lesão SM1-2-3 Não foram relatados resultados em números absolutos.
Pacifico RJ Clin Gastroenterol Hepatol. 2003	EAC 1996-01	E 24 (EMR e PDT) C 64 (NE)	Idade 68 anos. Acompanhamento 12 meses. Tumor 5,6 cm. Lesão M1-2-3 Idade 67 anos. Acompanhamento 19 meses. Tumor 6,5 cm. Lesão SM1-2-3
Fujita H World J Surg. 2001	ESCC 1981-97	E 37 (EMR) C 35 (TT e TH)	Acompanhamento 45 meses. Quatro pacientes da endoscopia foram levados à cirurgia. Lesão M1-2-3 Acompanhamento 45 meses. Lesão SM1-2-3
EAC: <i>Adenoid Cystic Carcinoma</i> (em português adenocarcinoma). ESCC: <i>Esophagel Squamous Cell Carcinoma</i> (em português, câncer de células escamosas do esôfago) EMR: <i>Endoscopic mucosal resection</i> (em português, ressecção endoscópica da mucosa ou mucosetomia) ESD: <i>Endoscopic submucosal dissection</i> (em português, disseção submucosa endoscópica) PDT: <i>Photodynamic therapy</i> (em português, terapia fotodinâmica)			APC: <i>Argon plasma coagulation</i> (em português, coagulação com plasma de argônio) TT: Transtorácico TH: Trans-hiatal NE: Não específica E: Endoscopia C: Cirurgia

4.3.1 Síntese dos resultados (metanálises) e riscos de vieses entre os estudos

Um ano de sobrevida

Figura 4. Diferença de risco em 1 ano de sobrevida entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas

Um ano de sobrevida: oito estudos relataram sobrevida de 1 ano, o teste de heterogeneidade indicou $X^2 = 12,54$ e $I^2 = 44\%$ ou baixa heterogeneidade. O modelo de efeitos fixos foi adotado, e o RD foi -0,01 (IC 95%: -0,03, 0,01) (Figura 2). A análise dos dados agrupados não revelou diferenças na sobrevivência entre as duas terapias no primeiro ano. Esta não foi estatisticamente significativa por conta do nível de heterogeneidade.

Dois anos de sobrevida

Figura 5. Diferença de risco em 2 anos de sobrevida entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas

Dois anos de sobrevida: sete estudos relataram sobrevida de 2 anos. O teste de heterogeneidade indicou $\chi^2 = 6,78$ e $I^2 = 12\%$, demonstrando heterogeneidade insignificante. O modelo de efeitos fixos foi adotado, e o RD foi -0,03 (IC 95%: -0,06, -0,01) (Figura 3). A análise dos dados agrupados revelou diferenças entre as duas terapias com aumento de sobrevida com a terapia cirúrgica, a qual apresentou resultados estatisticamente significativos.

Três anos de sobrevida

Figura 6. Diferença de risco em 3 anos de sobrevida entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas

Três anos de sobrevida: nove estudos relataram sobrevida de 3 anos, o teste de heterogeneidade indicou $X^2 = 9,35$ e $I^2 = 14\%$, demonstrando heterogeneidade insignificante. O modelo de efeitos fixos foi adotado, e o RD foi -0,04 (IC 95%: -0,07, -0,01) (Figura 4). A análise dos dados agrupados revelou diferenças entre as duas terapias com aumento da sobrevida com a terapia cirúrgica, a qual apresentou resultados estatisticamente significativos.

Quatro anos de sobrevida

Figura 7. Diferença de risco em 4 anos de sobrevida entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas

Quatro anos de sobrevida: oito estudos relataram sobrevida de 4 anos, o teste de heterogeneidade indicou $X^2 = 7,03$ e $I^2 = 15\%$, demonstrando heterogeneidade insignificante. O modelo de efeitos fixos foi adotado, e o RD foi -0,06 (IC 95%: -0,09, -0,03) (Figura 5). A análise dos dados agrupados revelou diferenças entre as duas terapias com aumento da sobrevida com a terapia cirúrgica, a qual apresentou resultados estatisticamente significativos.

Cinco anos de sobrevida

Figura 8. Diferença de risco em 5 anos de sobrevida entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas

Cinco anos de sobrevida: dez estudos relataram sobrevida de 5 anos, o teste de heterogeneidade indicou $X^2 = 14,08$ e $I^2 = 36\%$, demonstrando baixa heterogeneidade. O modelo de efeitos fixos foi adotado, e o RD foi de -0,10 (IC 95%: -0,12, -0,08) (Figura 6). A análise dos dados agrupados revelou diferenças entre as duas terapias com aumento da sobrevida com a terapia cirúrgica, a qual apresentou resultados estatisticamente significativos.

Sobrevida livre de doença por 5 anos

Figura 9a. Diferença de risco na sobrevida livre de doença em 5 anos entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas

Cinco anos de sobrevida livre de doença: cinco estudos relataram sobrevida livre de doença em 5 anos, o teste de heterogeneidade indicou $\chi^2 = 29,28$ e $I^2 = 86\%$, demonstrando alta heterogeneidade. O modelo de efeitos fixos foi adotado, e o RD foi de -0,02 (IC 95%: -0,06, -0,02) (Figura 7a). A análise dos dados agrupados não revelou diferenças para a sobrevivência livre de doença no quinto ano com risco significativo de viés para essa afirmação. Na análise do funil, o estudo de Ngamruengphong S. (2013) foi identificado como uma fonte de heterogeneidade; por consenso, os revisores optaram por retirar esse trabalho para metanalisar a sobrevida livre de doença no período de 5 anos (Figura 7b).

Figura 9b. Diferença de risco na sobrevida livre de doença em 5 anos entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas, sem Ngamruengphong S. (2013)

Sobrevida livre de doença em 5 anos: quatro estudos relataram sobrevida livre de doença em 5 anos, o teste de heterogeneidade indicou $X^2 = 3,71$ e $I^2 = 19\%$, demonstrando um baixo nível de heterogeneidade. O modelo de efeitos fixos foi adotado, e o RD foi -0,13 (IC 95%: -0,17, -0,08) (Figura 7b). A análise dos dados agrupados revelou diferenças na sobrevivência livre de doença no quinto ano, mostrando melhores resultados para a terapia cirúrgica.

Mortalidade associada ao procedimento

Figura 10. Diferença de risco de mortalidade associada ao procedimento entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas

Mortalidade associada ao procedimento: oito estudos relataram mortalidade associada ao procedimento, o teste de heterogeneidade indicou $X^2 = 8,85$ e $I^2 = 21\%$, demonstrando heterogeneidade insignificante. O modelo de efeitos fixos foi adotado, e o RD foi -0,03 (IC 95%: -0,04, -0,02) (Figura 8). A análise dos dados agrupados revelou diferenças entre as duas terapias com aumento da mortalidade na terapia cirúrgica, a qual apresenta resultados estatisticamente significativos.

Morbidade associada ao procedimento

Figura 11a. Diferença de risco de morbidade associada ao procedimento entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas

Morbidade associada ao procedimento: quatro estudos relataram morbidade associada ao procedimento, o teste de heterogeneidade indicou $\chi^2 = 6,38$ e $I^2 = 53\%$, demonstrando um nível moderadamente elevado de heterogeneidade. O modelo de efeitos fixos foi adotado e a diferença de risco foi de -0,24 (IC 95%: -0,31, -0,16) (Figura 9a). A análise dos dados agrupados revelou diferenças entre as duas terapias com maior morbidade associada ao procedimento cirúrgico. Na análise do funil, identificamos heterogeneidade verdadeira e os revisores optaram por realizar a metanálise em razão do risco.

Figura 11b. Diferença de risco de morbidade associada ao procedimento entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas que realizam a metanálise em razão de risco

Morbidade associada ao procedimento: quatro estudos relataram morbidade associada ao procedimento, a análise do teste de heterogeneidade indicou $X^2 = 2,61$ e $I^2 = 0\%$ de baixa heterogeneidade. Portanto, o modelo de efeitos fixos foi adotado, e a razão de risco foi de 0,28 (IC 95%: 0,18, 0,46) (Figura 9b). A análise dos dados agrupados revelou diferenças entre as duas terapias com aumento da morbidade associada ao procedimento cirúrgico com resultados estatisticamente significativos.

Três anos associados à mortalidade por câncer

Figura 12. Diferença de risco em 3 anos associados à mortalidade por câncer entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas

Três anos associados à mortalidade por câncer: dois estudos relataram 3 anos associados à mortalidade por câncer, o teste de heterogeneidade indicou $X^2 = 0,00$ e $I^2 = 0\%$, demonstrando homogeneidade total. Portanto, o modelo de efeitos fixos foi adotado, e o RD foi de 0,00 (IC 95%: -0,03, 0,03, $P = 1,00$) (Figura 10). A análise dos

dados agrupados não revelou diferenças entre as duas terapias em 3 anos associados à mortalidade por câncer sem resultados estatisticamente significativos.

Cinco anos associados à mortalidade por câncer

Figura 13a. Diferença de risco em 5 anos associados à mortalidade por câncer entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas

Cinco anos associados à mortalidade por câncer: cinco estudos relataram 5 anos associados à mortalidade por câncer, o teste de heterogeneidade indicou $X^2 = 16,57$ e $I^2 = 76\%$, demonstrando alta heterogeneidade. Por isso, adotou-se o modelo de efeitos fixos, e o RD foi -0,04 (IC 95%: -0,06, 0,02, $P = 0,0004$) (Figura 11a). A análise dos dados agrupados não revelou diferenças para a sobrevivência livre de doença no quinto ano, com significativo risco de viés nessa afirmação. Na análise do funil, o estudo Prasad GA (2007) foi identificado como uma fonte de heterogeneidade. Por consenso, os revisores optaram por retirar esse trabalho para a metanálise de 5 anos associados à mortalidade por câncer (Figura 11b).

Figura 13b. Diferença de risco em 5 anos associados à mortalidade por câncer entre as terapias endoscópicas e cirúrgicas, sem Prasad GA (2007)

Cinco anos associados à mortalidade por câncer: quatro estudos relataram 5 anos associados à mortalidade por câncer, o teste de heterogeneidade indicou $X^2 = 4,57$ e $I^2 = 34\%$, demonstrando baixa heterogeneidade. Portanto, adotou-se o modelo de efeitos fixos, e o RD foi -0,04 (IC 95%: -0,07, -0,02) (Figura 11b). A análise dos dados agrupados revelou diferenças entre as duas terapias com aumento em 5 anos associados à mortalidade por câncer em procedimento cirúrgico com resultados estatisticamente significativos.

5 DISCUSSÃO

5.1 Sínteses das evidências

A esofagectomia é o tratamento tradicional para neoplasia precoce no esôfago. Essa técnica está associada a uma taxa de morbidade e mortalidade considerável, e o manejo endoscópico é uma modalidade importante nesses pacientes. Revisamos a literatura para comparar as duas terapias, não encontramos estudos randomizados que comparassem as terapias endoscópicas e as cirúrgicas, todos os estudos incluídos nesta metanálise foram retrospectivos.

Determinadas características dos pacientes não eram comparáveis em alguns estudos e os pacientes tratados endoscopicamente eram mais velhos e tinham mais comorbidades médicas do que aqueles tratados cirurgicamente, o que pode levar a um viés significativo nos resultados. Em relação à heterogeneidade entre os estudos, uma vez que os protocolos de tratamento endoscópico e cirúrgico são diferentes em várias partes do mundo, as terapias descritas em cada estudo foram diferentes. É comum encontrar terapias de combinação, incluindo EMR, ESD e PDT, ou terapias ablativas em uma ou mais sessões. As técnicas cirúrgicas descritas também são diferentes em cada estudo. Existem abordagens predominantemente abertas (TT e TH) em estudos mais antigos e, em estudos mais recentes, abordagens minimamente invasivas (IM). Em relação às metanálises, avaliamos a possibilidade de viés de publicação e heterogeneidade verdadeira, com funil e I^2 explicando, dessa forma, a verdadeira heterogeneidade e identificando as diferenças sintetizadas na Tabela 4.

As taxas de sobrevida após 1, 2, 3, 4 e 5 anos foram semelhantes e mostraram superioridade das terapias cirúrgicas ao longo do tempo. Pacientes idosos com maior comorbidade foram incluídos no grupo de endoterapia e responderam pela maior taxa de mortalidade. Oito estudos relataram uma sobrevida de 1 ano, e a análise não

revelou diferenças na sobrevivência entre as duas terapias (o RD foi -0,01); sete estudos relataram sobrevida de 2 anos, e a análise revelou diferenças entre as duas terapias em favor da terapia cirúrgica (o RD foi -0,03); nove estudos relataram sobrevida de 3 anos, e a análise revelou diferenças entre as duas terapias a favor da terapia cirúrgica (o RD foi -0,04); oito estudos relataram sobrevida de 4 anos, e a análise revelou diferenças entre as duas terapias a favor da terapia cirúrgica (o RD foi de -0,06); dez estudos relataram sobrevida de 5 anos, e a análise revelou diferenças entre as duas terapias a favor da terapia cirúrgica (o RD foi de -0,10). É importante notar que a diferença de sobrevivência entre as duas terapias aumenta ao longo do tempo, favorecendo os resultados para a terapia cirúrgica. Entendemos que esse fenômeno pode ser influenciado por vieses em relação à população, composta por pacientes mais idosos com maior comorbidade e menor expectativa de vida no grupo de endoscopia.

O viés acima foi identificado por vários autores dos estudos, os quais realizaram análise de mortalidade relacionada ao câncer: dois estudos relataram 3 anos associados à mortalidade por câncer, e a análise não revelou diferenças (o RD foi 0,00); quatro estudos relataram 5 anos associados à mortalidade por câncer, e a análise revelou diferenças entre as duas terapias com aumento da mortalidade no procedimento cirúrgico (o RD foi -0,04). Essa nova análise de dados, eliminando a seleção tendenciosa da população, mostra superioridade de terapias endoscópicas no controle de mortalidade relacionada ao câncer, especialmente em 5 anos. Na metanálise de 5 anos associada à mortalidade por câncer, o gráfico funil e a análise I^2 identificaram viés de publicação no estudo por Prasad (2007). Por consenso, os revisores optaram por remover esse estudo e, portanto, reduziram a heterogeneidade na metanálise dos 5 anos associada à mortalidade por câncer. Após a exclusão desse

estudo, observou-se uma tendência para obter melhores resultados com terapias endoscópicas e houve aumento da mortalidade associada ao câncer em 5 anos com terapias cirúrgicas (Figuras 11a e 11b). As publicações recentes desse mesmo autor mostraram resultados mais homogêneos em relação aos demais estudos. Além disso, o viés foi aparentemente dado por diferenças populacionais e pode ter sido determinado pelo tempo no qual o estudo foi conduzido.

Embora a taxa de recorrência seja maior do que a das terapias endoscópicas, como demonstrado pela metanálise de 5 anos de sobrevida livre de doença, aparentemente o controle da doença pode ser alcançado com monitoramento, identificação e tratamento efetivo dessas recorrências relacionadas com a terapia endoscópica. A metanálise revelou diferenças para a sobrevivência livre de doença no quinto ano. Melhores resultados foram encontrados para a terapia cirúrgica e, no gráfico funil e na análise I^2 , o estudo identificou viés de publicação em Ngamruengphong (2013). Por consenso, os revisores optaram por remover esse estudo e, portanto, reduziram a heterogeneidade na metanálise da sobrevida livre de doença aos 5 anos. Após a exclusão desse estudo, observou-se uma tendência para obter melhores resultados com as terapias cirúrgicas quanto à sobrevida livre de doença aos 5 anos (Figuras 7a-7b). No entanto, é importante considerar que o estudo excluído foi o mais recente e que, também, apresentou a maior amostra de população; portanto, com mais homogeneidade populacional. Isso poderia explicar uma melhora nos resultados da sobrevida livre de doença nesse estudo.

A esofagectomia está associada a eventos adversos mais frequentes, que incluem sangramento, estenose, fuga anastomótica e outros, que causam hospitalização prolongada, despesas elevadas e morte. Na morbidade relacionada ao procedimento, a diferença foi significativa e favorece a terapia endoscópica, resultado

igualmente encontrado na mortalidade relacionada com o procedimento. Na metanálise da morbidade associada ao procedimento, o gráfico funil e a análise I^2 identificaram heterogeneidade verdadeira. Por consenso, os revisores optaram por calcular a razão de risco, com baixa heterogeneidade. A análise dos dados agrupados revelou diferenças entre as duas terapias, apresentando aumento da morbidade associada ao procedimento cirúrgico com resultados estatisticamente significativos. Essa verdadeira heterogeneidade é determinada pelas diferenças populacionais e, principalmente, pelas intervenções (ver Tabela 4).

Portanto, nesta metanálise, a superioridade das terapias cirúrgicas em relação à sobrevida é evidente, pois aumenta ao longo do tempo, mas é aparentemente influenciada por vieses na seleção da população. Quando esse viés é removido, a endoscopia mostra superioridade no controle da mortalidade relacionada ao câncer, mas apresenta uma alta taxa de recorrência da doença, aparentemente controlável. Em relação à comorbidade e à mortalidade associadas ao procedimento, a endoscopia mostra-se superior. Para confirmar os resultados da metanálise atual, são necessários estudos prospectivos, controlados, com volume amostral expressivo.

5.2 Limitações

Esta metanálise é limitada pela disponibilidade de apenas estudos retrospectivos. Os dados de todos os estudos foram incluídos em uma tabela com a identificação de todos os vieses possíveis referentes a cada estudo. Em seguida, os vieses gerais poderiam explicar a heterogeneidade mostrada na análise, incluindo idade e comorbidades: diferença entre os grupos de tratamento; diferença entre as

técnicas utilizadas tanto no grupo endoscópico quanto no cirúrgico, bem como a prevalência e experiência em várias técnicas influenciadas por ano de estudo; diferença na interpretação do câncer esofágico precoce para cada estudo; e diferença no resultado patológico em relação à profundidade, ao tamanho e à característica histopatológica da lesão (ver Tabela 5).

Nesta metanálise, incluímos o câncer de esôfago precoce, o adenocarcinoma e o câncer de células escamosas, especificados como M1, M2, M3 ou SM1, de acordo com a classificação de Paris. No entanto, incluímos SM2 e SM3 pelo fato de vários estudos os incluírem na análise. Nesta metanálise, foram utilizados vários tratamentos endoscópicos, como ressecção endoscópica da mucosa (EMR), dissecação endoscópica submucosa (ESD), terapia fotodinâmica (PDT), ablação de frequência de proporção (RFA) e coagulação plasmática de argônio (APC). Várias técnicas cirúrgicas também foram utilizadas nesta metanálise.

6 CONCLUSÕES

A esofagectomia é o tratamento tradicional para neoplasia precoce no esôfago, o manejo endoscópico é uma modalidade importante nesses pacientes. Revisamos sistematicamente a literatura para comparar as duas terapias.

As taxas de sobrevida após 1, 2, 3, 4 e 5 anos foram semelhantes e mostraram superioridade das terapias cirúrgicas ao longo do tempo. Pacientes idosos com maior comorbidade foram incluídos no grupo de terapias endoscópicas e responderam pela menor taxa de sobrevida.

Na morbidade relacionada ao procedimento, a diferença foi significativa e favorece a terapia endoscópica, resultado igualmente encontrado na mortalidade relacionada com o procedimento.

A diferença na morte relacionada à neoplasia esofágica entre os dois tratamentos foi significativa, e as terapias endoscópicas foram superiores no tocante à análise da mortalidade associada ao câncer.

Embora a taxa de recorrência seja maior do que a das terapias endoscópicas, aparentemente o controle da doença pode ser alcançado com monitoramento, identificação e tratamento efetivo dessas recorrências relacionadas com a terapia endoscópica.

Para confirmar os resultados da metanálise atual, são necessários estudos prospectivos, controlados, com volume amostral expressivo.

Anexo 1. Critérios de seleção de estudos comparativos		
Estudos	Seleção	Por quê?
<u>Merkow RP J Natl Cancer Inst.</u> 2014 Jul 16	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Pech O Gastroenterology.</u> 2014	☐	Displasia de alto grau e câncer submucoso ou mais avançado foram excluídos.
<u>Wani S Gastrointest Endosc.</u> 2014	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Ngamruengphong S Clin Gastroenterol Hepatol.</u> 2013	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Yoshii T Dis Esophagus.</u> 2013	☐	Relatório da série de casos.
<u>Sgourakis G World J Gastroenterol.</u> 2013	☐	Revisão sistemática.
<u>González Tallón AI Med Clin (Barc).</u> 2012	☐	Estudo de revisão.
<u>Bennett C Cochrane Database Syst Rev.</u> 2012	☐	Revisão sistemática.
<u>Usami S Dis Esophagus.</u> 2012	☐	Estudo de revisão.
<u>Fovos A Int J Surg.</u> 2012	☐	Estudo de revisão.
<u>Tian J Gastrointest Endosc.</u> 2011	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Pech O Ann Surg.</u> 2011	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>O'Connell K Surg Endosc.</u> 2011	☐	Relatório da série de casos.
<u>Zehetner J J Thorac Cardiovasc Surg.</u> 2011	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Sánchez A Dis Esophagus.</u> 2010	☐	Analisa a eficácia, a segurança e a relação custo-eficácia.
<u>Menon D BMC Gastroenterol.</u> 2010	☐	Nenhuma análise estatística realizada na revisão sistemática.
<u>Rosmolen WD Endoscopy.</u> 2010	☐	Avalia qualidade de vida.
<u>Moss A Am J Gastroenterol.</u> 2010	☐	Relatório da série de casos.

<u>Bennett C</u> <u>Cochrane Database Syst Rev.</u> 2010	☐	Revisão sistemática.
<u>Dubecz A</u> <u>Gastrointest Endosc.</u> 2009	☐	Compara a relação custo-efetividade da esofagectomia e da terapia endoscópica no tratamento do adenocarcinoma esofágico precoce.
<u>Pohl H</u> <u>Gastrointest Endosc.</u> 2009	☐	Compara a relação custo-efetividade da esofagectomia e da terapia endoscópica no tratamento do adenocarcinoma esofágico precoce.
<u>Prasad GA</u> <u>Gastroenterology.</u> 2009	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Oelschlager BK.</u> <u>J Gastrointest Surg.</u> 2009	☐	Estudo de revisão.
<u>Peters JH.</u> <u>J Gastrointest Surg.</u> 2009	☐	Estudo de revisão.
<u>Green S</u> <u>Cochrane Database Syst Rev.</u> 2009	☐	Revisão sistemática.
<u>Pennathur A</u> <u>Ann Thorac Surg.</u> 2009	☐	Estudo de revisão.
<u>Singh S</u> <u>Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.</u> 2009	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Horváth OP</u> <u>Dig Dis.</u> 2009	☐	Estudo de revisão.
<u>Gerson LB.</u> <u>Gastroenterology.</u> 2009	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Das A</u> <u>Am J Gastroenterol.</u> 2008	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Barr H.</u> <u>Am J Gastroenterol.</u> 2008	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Schembre DB</u> <u>Gastrointest Endosc.</u> 2008	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Altorki NK</u> <u>Ann Surg.</u> 2008	☐	Estudo de revisão.
<u>Cen P</u> <u>Cancer.</u> 2008 Mar	☐	Estudo de revisão.
<u>Luketich JD</u> <u>Ann Thorac Surg.</u> 2008	☐	Estudo de revisão.
<u>DeMeester SR.</u> <u>Ann Thorac Surg.</u> 2008	☐	Estudo de revisão.
<u>Von Rahden BH</u> <u>Endoscopy.</u> 2008	☐	Estudo de revisão.

<u>Katada C Endoscopy. 2007</u>	☐	Esofagectomia após EMR.
<u>Fu K Endoscopy. 2007</u>	☐	Esofagectomia após EMR.
<u>Comay D Can J Gastroenterol. 2007</u>	☐	Avalia a qualidade de vida.
<u>Prasad GA Gastroenterology. 2007</u>	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Hölscher AH. Endoscopy. 2007</u>	☐	Estudo de revisão.
<u>Higuchi K Endoscopy. 2007</u>	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Oh DS J Am Coll Surg. 2006</u>	☐	Ressecções cirúrgicas menos extensas.
<u>Von Rahden BH Zentralbl Chir. 2006</u>	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Eguchi T Mod Pathol. 2006</u>	☐	Fatores histopatológicos para determinar quais pacientes necessitam de tratamento adicional após EMR.
<u>Jung M. Chirurg. 2005</u>	☐	Estudo de revisão.
<u>Johnston MH. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2005</u>	☐	Estudo de revisão.
<u>Peters FP Gastrointest Endosc. 2005</u>	☐	Esofagectomia após EMR.
<u>Shaheen NJ Gut. 2004</u>	☐	Compara a relação custo-efetividade da esofagectomia e da terapia endoscópica no tratamento do adenocarcinoma esofágico precoce.
<u>Vij R Gastrointest Endosc. 2004</u>	☐	Compara a relação custo-efetividade da esofagectomia e da terapia endoscópica no tratamento do adenocarcinoma esofágico precoce.
<u>Pacifico RJ Clin Gastroenterol Hepatol. 2003</u>	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Hur C Dig Dis Sci. 2003</u>	☐	Compara a relação custo-efetividade da esofagectomia e da terapia endoscópica no tratamento do adenocarcinoma esofágico precoce.

<u>Momma K Gan To Kagaku Ryoho.</u> 2003	☐	Esofagectomia após EMR.
<u>Pagani M Dis Esophagus.</u> 2003	☐	Tratamento do esôfago de Barrett.
<u>Bowers SP Surg Endosc.</u> 2003	☐	Tratamento do esôfago de Barrett.
<u>Ell C. Internist (Berl).</u> 2002	☐	Estudo de revisão.
<u>Shimizu Y Gastrointest Endosc.</u> 2002	☐	Esofagectomia após EMR.
<u>Csendes A J Gastrointest Surg.</u> 2002	☐	Tratamento do esôfago de Barrett.
<u>Wajed SA Surg Oncol Clin N Am.</u> 2001	☐	Estudo de revisão.
<u>Tigges H J Gastrointest Surg.</u> 2001	☐	Tratamento do esôfago de Barrett.
<u>Fujita H World J Surg.</u> 2001	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Noguchi H Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.</u> 2000	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Haag S Gastrointest Endosc.</u> 1999	☐	Tratamento do esôfago de Barrett.
<u>Castell DO Gastrointest Endosc.</u> 1999	☐	Tratamento do esôfago de Barrett.
<u>McCarthy M Gastrointest Endosc.</u> 1999	☐	Tratamento do esôfago de Barrett.
<u>Kodama M Surgery.</u> 1998	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Ruol A Dis Esophagus.</u> 1997	☐	Apenas cirurgia de ressecção.
<u>Chino O Surg Today.</u> 1997	☒	O resultado selecionado foi avaliado.
<u>Heitmiller RF Ann Surg.</u> 1996	☐	Apenas cirurgia de ressecção.
<u>Shimao H Gan To Kagaku Ryoho.</u> 1996	☐	Estudo de revisão.
<u>Yoshida M Gan To Kagaku Ryoho.</u> 1995	☐	Resultados clínico-patológicos.
<u>Tamames Escobar S. An R Acad Nac Med (Madr).</u> 1995	☐	Estudo de revisão.
<u>Yoshida K Gan To Kagaku Ryoho.</u> 1993	☐	Estudo de revisão.

Anexo 2.

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **06.02.15** tomou ciência dos documentos apresentados ao Projeto nº **038/15** intitulado **TERAPIAS ENDOSCÓPICAS COMPARADAS COM CIRÚRGICAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER PRECOCE E DISPLASIA DE ALTO GRAU DE ESÔFAGO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANALISE..**”, apresentado pelo Departamento de Gastroenterologia , e por não haver nenhum óbice ético , **a proposta foi aprovada.**

Pesquisador(a) Responsável: Eduardo Guimaraes H. de Moura

Pesquisador(a) Executante : Fabio Alberto Castillo Bustamante

CEP-FMUSP, 06 de fevereiro 2015.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

8 REFERÊNCIAS

Acosta MM, Boyce HW Jr. Chromoendoscopy--where is it useful? *J Clin Gastroenterol*. 1998 Jul;27(1):13-20.

Alexandrou A, Davis PA, Law S, Murthy S, Whooley BP, Wong J. Squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lower third of the esophagus and gastric cardia: similarities and differences. *Dis Esophagus*. 2002;15(4):290-5.

Baquet CR, Commiskey P, Mack K, Meltzer S, Mishra SI. Esophageal cancer epidemiology in blacks and whites: racial and gender disparities in incidence, mortality, survival rates and histology. *J Natl Med Assoc*. 2005 Nov;97(11):1471-8.

Barr H. Surgical efficiency or eradication sufficiency. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jun;103(6):1346-8.

Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 1;25(10):1160-8.

Chan DS, Reid TD, Howell I, Lewis WG. Systematic review and meta-analysis of the influence of circumferential resection margin involvement on survival in patients with operable oesophageal cancer. *Br J Surg*. 2013 Mar;100(4):456-64.

Chaves DM, Maluf Filho F, de Moura EG, Santos ME, Arrais LR, Kawaguti F, et al. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of early esophageal and gastric cancer--initial experience of a western center. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010 Apr;65(4):377-82.

Chaves DM, Moura EG, Milhomem D, Arantes VN, Yamazaki K, Maluf F, et al. Initial experience of endoscopic submucosal dissection in Brazil to treat early gastric and esophageal cancer: a multi-institutional analysis. *Arq Gastroenterol*. 2013 Apr;50(2):148-52.

Chino O, Makuuchi H, Machimura T, Mizutani K, Shimada H, Kanno K, et al. Treatment of esophageal cancer in patients over 80 years old. *Surg Today*. 1997;27(1):9-16.

Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, Komaki RR, Correa AM, Morris JS, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2005 Apr 1;103(7):1347-55.

D'Amico TA. Outcomes after surgery for esophageal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2007 Sep;1(5):188-96.

Das A, Singh V, Fleischer DE, Sharma VK. A comparison of endoscopic treatment and surgery in early esophageal cancer: an analysis of surveillance epidemiology and end results data. *Am J Gastroenterol*. 2008 Jun;103(6):1340-5.

Department CI. (2014). Retrieved 10 5, 2014, from Cochrane Informatics and Knowledge Management Department: <http://tech.cochrane.org/revman/download>.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A III. *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*. 7th. New York: Springer, 2010, 103.

Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, Shinozaki K, Toh U, Tanaka Y, et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. *World J Surg*. 2001 Apr;25(4):424-31.

Gerson LB. Endoscopic mucosal resection for early esophageal cancer--replacement for esophagectomy? *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):359-60.

Greenstein AJ, Litle VR, Swanson SJ, Divino CM, Packer S, Wisnivesky JP. Effect of the number of lymph nodes sampled on postoperative survival of lymph node-negative esophageal cancer. *Cancer*. 2008 Mar 15;112(6):1239-46.

Higuchi K, Tanabe S, Koizumi W, Sasaki T, Nakatani K, Saigenji K, et al. Expansion of the indications for endoscopic mucosal resection in patients with superficial esophageal carcinoma. *Endoscopy*. 2007 Jan;39(1):36-40.

Hirst J, Smithers BM, Gotley DC, Thomas J, Barbour A. Defining cure for esophageal cancer: analysis of actual 5-year survivors following esophagectomy. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jun;18(6):1766-74.

Hsu PK, Wang BY, Chou TY, Huang CS, Wu YC, Hsu WH. The total number of resected lymph node is not a prognostic factor for recurrence in esophageal squamous cell carcinoma patients undergone transthoracic esophagectomy. *J Surg Oncol*. 2011 Apr;103(5):416-20.

Ide E, Carneiro FO, Frazão MS, Chaves DM, Sallum RA, de Moura EG, et al. Endoscopic Detection of Early Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Patients with Achalasia: Narrow-Band Imaging versus Lugol's Staining. *J Oncol*. 2013 Jul;73(6):75-6

Kanamoto A, Yamaguchi H, Nakanishi Y, Tachimori Y, Kato H, Watanabe H. Clinicopathological study of multiple superficial oesophageal carcinoma. *Br J Surg*. 2000 Dec;87(12):1712-5.

Kodama M, Kakegawa T. Treatment of superficial cancer of the esophagus: a summary of responses to a questionnaire on superficial cancer of the esophagus in Japan. *Surgery*. 1998 Apr;123(4):432-9.

Law S, Fok M, Chu KM, Wong J. Thoracoscopic esophagectomy for esophageal cancer. *Surgery*. 1997 Jul;122(1):8-14.

Lightdale CJ. Esophageal cancer. American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 1999 Jan;94(1):20-9.

Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, Nathan M, Jensen E, Mullan B, et al. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol*. 2005 Nov-Dec;7(6):422-30.

Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for localized esophageal cancer: Analysis of a randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;32(23):2416-22.

Mariette C, Finzi L, Piessen G, Van Seuning I, Triboulet JP. Esophageal carcinoma: prognostic differences between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *World J Surg*. 2005 Jan;29(1):39-45.

Merkow RP, Bilimoria KY, Keswani RN, Chung J, Sherman KL, Knab LM, et al. Treatment trends, risk of lymph node metastasis, and outcomes for localized esophageal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Jul 16;106(7).

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):264-9, W64.

Ngamruengphong S, Wolfsen HC, Wallace MB. Survival of patients with superficial esophageal adenocarcinoma after endoscopic treatment vs surgery. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;11(11):1424-9.e-2.

Noguchi H, Naomoto Y, Kondo H, Haisa M, Yamatsuji T, Shigemitsu K, et al. Evaluation of endoscopic mucosal resection for superficial esophageal carcinoma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2000 Dec;10(6):343-50.

Pacifico RJ, Wang KK, Wongkeesong LM, Buttar NS, Lutzke LS. Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy versus esophagectomy for management of early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003 Jul;1(4):252-7.

Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Hölscher AH. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg*. 2011 Jul;254(1):67-72.

Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an

international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg.* 2008 Oct;248(4):549-56.

Prasad GA, Wang KK, Buttar NS, Wongkeesong LM, Krishnadath KK, Nichols FC 3rd, et al. Long-term survival following endoscopic and surgical treatment of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2007 Apr;132(4):1226-33.

Prasad GA, Wu TT, Wigle DA, Buttar NS, Wongkeesong LM, Dunagan KT, et al. Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 2009 Sep;137(3):815-23.

Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, Blackstone EH; Worldwide Esophageal Cancer Collaboration. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer. International Union Against Cancer Cancer Staging Manuals. *Cancer.* 2010 Aug 15;116(16):3763-73.

Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, Chen LQ, Schipper PH, Kesler KA, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg.* 2010 Jan;251(1):46-50.

Rizk NP, Venkatraman E, Bains MS, Park B, Flores R, Tang L, Ilson DH, Minsky BD, Rusch VW; American Joint Committee on Cancer. VenkatAmerican Joint Committee on Cancer staging system does not accurately predict survival in

patients receiving multimodality therapy for esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):507-12.

Rösch T. Endosonographic staging of esophageal cancer: a review of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1995 Jul;5(3):537-47.

Schembre DB, Huang JL, Lin OS, Cantone N, Low DE. Treatment of Barrett's esophagus with early neoplasia: a comparison of endoscopic therapy and esophagectomy. *Gastrointest Endosc*. 2008 Apr;67(4):595-601.

Schwarz RE, Smith DD. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable esophageal cancer. *J Gastrointest Surg*. 2007 Nov;11(11):1384-93.

Scotland, H. i. (2015). Retrieved 08 4, 2014, from SIGN:
<http://www.sign.ac.uk/guidelines>

Shimada H, Nabeya Y, Matsubara H, Okazumi S, Shiratori T, Shimizu T, et al. Prediction of lymph node status in patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 160 surgically resected cancers. *Am J Surg*. 2006 Feb;191(2):250-4.

Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol*. 2005 Jun 1;90(3):139-46.

Siewert JR, Ott K. Are squamous and adenocarcinomas of the esophagus the same disease? *Semin Radiat Oncol*. 2007 Jan;17(1):38-44.

Singh S, Sharma P. How effective is endoscopic therapy in the treatment of patients with early esophageal cancer? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2009 Feb;6(2):70-1.

Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, Gebiski V; Australasian Gastro-Intestinal Trials Group. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011 Jul;12(7):681-92.

Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 1;23(10):2310-7.

Swanson SJ, Batirel HF, Bueno R, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Allred E, et al. Transthoracic esophagectomy with radical mediastinal and abdominal lymph node dissection and cervical esophagogastrostomy for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2001 Dec;72(6):1918-24.

Santo MA, Takeda FR, Sallum RA. Staplers in digestive surgery: technological advancement in surgeons' own hands. *Arq Gastroenterol*. 2011 Jan-Mar;48(1):1-2.

Systematic Review Bennett C, Green S, Barr H, Bhandari P, Decaestecker J, Ragunath K, et al. Surgery versus radical endotherapies for early cancer and high grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 May 12;(5):CD007334.

Systematic Review Bennett C, Green S, Decaestecker J, Almond M, Barr H, Bhandari P, et al. Surgery versus radical endotherapies for early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD007334.

Systematic Review Green S, Tawil A, Barr H, Bennett C, Bhandari P, Decaestecker J, et al. Surgery versus radical endotherapies for early cancer and high grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD007334.

Systematic Review Menon D, Stafinski T, Wu H, Lau D, Wong C. Endoscopic treatments for Barrett's esophagus: a systematic review of safety and effectiveness compared to esophagectomy. *BMC Gastroenterol*. 2010 Sep 27;10:111.

Systematic Review Sgourakis G, Gockel I, Lang H. Endoscopic and surgical resection of T1a/T1b esophageal neoplasms: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 7;19(9):1424-37.

Tian J, Prasad GA, Lutzke LS, Lewis JT, Wang KK. Outcomes of T1b esophageal adenocarcinoma patients. *Gastrointest Endosc*. 2011 Dec;74(6):1201-6.

Tustumi F, Takeda FR, Kimura CM, Sallum RA, Ribeiro U Junior, Cecconello I. Esophageal carcinoma: is squamous cell carcinoma different disease compared to adenocarcinoma? A transversal study in a quaternary high-volume hospital in Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2016 Jan-Mar;53(1):44-8.

Van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008 Feb 12;98(3):547-57.

Von Rahden BH, Feith M, Stein HJ. Limited surgical resection versus local endoscopic therapy of early cancers of the esophagogastric junction. *Zentralbl Chir*. 2006 Apr;131(2):97-104.

Wang GQ, Jiao GG, Chang FB, Fang WH, Song JX, Lu N, et al. Long-term results of operation for 420 patients with early squamous cell esophageal carcinoma discovered by screening. *Ann Thorac Surg*. 2004 May;77(5):1740-4.

Wani S, Drahos J, Cook MB, Rastogi A, Bansal A, Yen R, et al. Comparison of endoscopic therapies and surgical resection in patients with early esophageal cancer: a population-based study. *Gastrointest Endosc*. 2014 Feb;79(2):224-232.e1.

Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. (2015). Retrieved 08 03, 2014, from The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses OTTAWA HOSPITAL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

Yamamoto S, Kawahara K, Maekawa T, Shiraishi T, Shirakusa T. Minimally invasive esophagectomy for stage I and II esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005 Dec;80(6):2070-5.

York, U. o. (2014). Retrieved 08 11, 2014, from PROSPERO - International prospective register of systematic reviews: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42014013170.

Zehetner J, DeMeester SR, Hagen JA, Ayazi S, Augustin F, Lipham JC, et al. Endoscopic resection and ablation versus esophagectomy for high-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Jan;141(1):39-47.