Universidade de São Paulo

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Departamento de Cirurgia e Anatomia

Raphael Camerini Maciel

Análise clínica epidemiológica do câncer esofágico em um hospital de referência no interior do estado de São Paulo

Ribeirão Preto

2023

Raphael Camerini Maciel

Análise clínica epidemiológica do câncer esofágico em um hospital de referência no interior do estado de São Paulo

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Ajith Kumar Sankarankutty

Ribeirão Preto

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Maciel, Raphael Camerini

Análise clínica epidemiológica do câncer esofágico em um hospital de referência no interior do estado de São Paulo. Ribeirão Preto, 2023.
81 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Clínica Cirúrgica.
Orientador: Sankarankutty, Ajith Kumar.

1. Câncer de esôfago. 2. Epidemiologia. 3. Análise de sobrevida.

FICHA DE APROVAÇÃO

Nome: MACIEL, Raphael Camerini

Título: **Análise clínica epidemiológica do câncer esofágico em um hospital de referência no interior do estado de São Paulo**

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr._____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr._____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr._____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, **Rafael Fábio Maciel** e **Maiara Maria Camerini Maciel**, pela dedicação inesgotável e por serem meus maiores exemplos de vida.

À **Ana Flávia Campos Soares de Carvalho** pelo companheirismo, compreensão e incentivo que foram fundamentais para conclusão deste projeto.

Aos amigos que fiz, em especial ao **Lucas Queiroz, Yuri Zamban** e **Victor Avezum**, pois não poderia ter escolhido melhores companheiros para esse desafio.

Ao **Professor Dr. Ajith Kumar Sankarankutty** pela orientação e incentivo neste trabalho e em minha formação como cirurgião. Acredito que na medicina e na cirurgia a transmissão do conhecimento mais genuíno ocorre no modelo mestre e aprendiz. Tive alguns mestres por onde passei e o privilégio de elencar o Prof. Ajith como um deles.

Ao **Professor Dr. José Sebastião dos Santos** pelo ensinamento em cada oportunidade, pelo exemplo de liderança, dedicação e inspiração.

Aos cirurgiões **contratados da Cirurgia Digestiva** responsáveis pelas oportunidades e ensinos diários.

Ao **Departamento de Cirurgia e Anatomia** que me possibilitou aprender e atuar em todos os níveis da cirurgia.

Ao **Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto** por ter me acolhido e permitido através da sua estrutura, funcionários e pacientes crescer como cirurgião e pesquisador.

À **CAPES** – o presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior –Brasil (CAPES) - Código do financiamento 001.

RESUMO

Maciel, R. C. **Análise clínica epidemiológica do câncer esofágico em um hospital de referência no interior do estado de São Paulo.** [Dissertação]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023

Introdução: atualmente o câncer de esôfago (CE) é considerado o 7º câncer mais comum e o 6º câncer que mais causa óbito no mundo, com expectativa de aumento até 2040. Globalmente, o Carcinoma de Células Escamosas (CEC) representa 85% dos casos, no entanto, em 21 países desenvolvidos, o Adenocarcinoma (ACE) é o tipo predominante e vem em aumento progressivo nas últimas décadas. Apresenta-se tardiamente, com mais de 50% dos casos diagnosticados em estágios clínico IIIC e IV. Objetivo e Método: realizou-se uma coorte retrospectiva que avaliou as características clínico epidemiológicas de todos os casos de câncer de esôfago atendidos entre 2014 e 2018 no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, além da sobrevida dos pacientes portadores de CEC e ACE. Foi utilizado um modelo de riscos proporcionais de Cox e análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier. Para todas as comparações adotou-se um nível de significância de 5%. Resultados: dos 249 pacientes atendidos, a maioria chegou ao serviço em estágios avançados da doença. Os estágios clínicos (EC) 0, IA e IB, apresentaram respectivamente 4,35 %, 5,31% e 2,9% dos casos. Os ECs IIA e IIB continham 7,25% e 10,63% dos casos, respectivamente. Nos ECs IIIA, IIIB e IIIC, foram identificados 7,73%, 4,35% e 27,05% casos, na mesma ordem. A maioria dos pacientes (30,43%) chega no EC IV. A análise de sobrevida geral resultou em uma média de 17,71 meses (IC95% 15,21 – 20,2). Em cinco anos, a sobrevida geral foi igual a 13% (IC95% 0,08 – 0,17). Pacientes que concluíram tratamento neoadjuvante com quimioterapia e radioterapia tiveram média de sobrevida maior, de 25,02 meses (IC95% 20,38-29,67) e 24,17 meses (IC95% 20,06-28,27), respectivamente, em comparação aos que não concluíram (médias de 15,74 meses [IC95% 9,92-21,56 – logrank 0,03] e 6,57 meses [IC95% 3,52-9,61 - logrank < 0,01]). O mesmo aconteceu com aqueles que passaram por ressecções, com médias de 27,93 meses (IC95% 22,93-32,93) e sobrevida em 5 ano de 0,32 (IC95% 0,19-0,45), em comparação com os que não foram ressecados, com média de 13,93 meses (IC95%11,54-16,32) e sobrevida em 5 anos de 0,08 (IC95% 0,03-0,12 – logrank

<0,01). As taxas de complicações cirúrgicas grau III, grau IV e grau V foram de 29,27%, 9,76% e 24,39%, respectivamente. Conclusão: o perfil de paciente atendido permanece semelhante aos de outros países em desenvolvimento, com predominância de Carcinoma de Células Escamosa e não houve redução importante da mortalidade. Além disso, nota-se que a maioria dos pacientes chega ao serviço de referência com doença avançada.

Palavras-chave: Câncer de esôfago. Epidemiologia. Análise de sobrevida.

ABSTRACT

Maciel, R. C. **Clinical epidemiological analysis of esophageal cancer in a referral hospital in the interior of the state of São Paulo**. [Dissertation]. Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2023

Introduction: Currently, esophageal cancer (EC) is considered the 7th most common cancer and the 6th leading cause of death worldwide, with an expected increase by 2040. Globally, Squamous Cell Carcinoma (SCC) accounts for 85% of cases. However, in 21 developed countries, Adenocarcinoma (AC) is the predominant type and has been steadily increasing over the past decades. It is often diagnosed at advanced stages, with over 50% of cases diagnosed at clinical stages IIIC and IV. Objective and Method: A retrospective cohort study was conducted to evaluate the clinical and epidemiological characteristics of all esophageal cancer cases treated between 2014 and 2018 at the Hospital das Clínicas in Ribeirão Preto. The survival of patients with SCC and AC was also analyzed. A proportional hazards Cox model and Kaplan-Meier survival analysis were used. A significance level of 5% was adopted for all comparisons. Results: Among the 249 patients treated, the majority presented at advanced stages of the disease. Clinical stages 0, IA, and IB accounted for 4,35%, 5,31%, and 2.9% of cases, respectively. Stages IIA and IIB comprised 7,25% and 10,63% of cases, respectively. Stages IIIA, IIIB, and IIIC accounted for 7,73%, 4,35%, and 27,05% of cases, respectively. The majority of patients (30,43%) presented at stage IV. The overall survival analysis showed a mean survival of 17,71 months (95% CI 15,21-20,2). At five years, the overall survival rate was 13% (95% CI 0,08-0,17). Patients who completed neoadjuvant treatment with chemotherapy and radiation therapy had a longer mean survival of 25.02 months (95% CI 20,38-29,67) and 24,17 months (95% CI 20,06-28,27), respectively, compared to those who did not complete treatment with mean survival of 15,74 months [95% CI 9,92-21,56 - log-rank 0,03] and 6,57 months [95% CI 3,52-9,61 - log-rank <0,01]). The same trend was observed for patients who underwent resections, with mean survival of 27,93 months (95% CI 22,93-32,93) and 5-year survival rate of 0,32 (95% CI 0,19-0,45), compared to those who were not resected (mean survival of 13,93 months [95% CI 11,54-16,32] and 5-year survival rate of 0,08 [95% CI 0,03-0,12 - log-rank <0,01]). The rates of surgical complications of grade III, grade IV, and grade V were 29,27%, 9,76% and 24,39%, respectively. Conclusion: The profile of patients treated remains

similar to that of other developing countries, with a predominance of Squamous Cell Carcinoma, and there has been no significant reduction in mortality. Furthermore, the majority of patients arrive at the referral service with advanced disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Formação da amostra a partir dos bancos de dados 24

Figura 2 - Distribuição das idades ao diagnóstico 25

Figura 3 -Procedência e estimativa de distância 25

Figura 4 - Estadiamento e evolução após tratamento endoscópico 31

Figura 5 - Distribuição do número de linfonodos retirados 33

Figura 6 - Mudanças no estadiamento linfonodal 34

Figura 7 - Sobrevida Global CEC e ACE 36

Figura 8 - Sobrevida por idade 37

Figura 9 - Sobrevida por estadiamento clínico agrupado 38

Figura 10 - Sobrevida por estadiamento clínico estratificado 38

Figura 11 - Sobrevida dos pacientes que concluíram radioterapia 39

Figura 12 - Sobrevida dos pacientes que concluíram quimioterapia neoadjuvante. 40

Figura 13 - Sobrevida dos pacientes que tiveram ressecções..... 41

Figura 14 - CEC com quimioradioterapia exclusiva x com cirurgia 42

Figura 15 - CEC cervical com quimioradioterapia exclusiva x com cirurgia 44

Figura 16 - Diagrama de Sankey 44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipos histológicos raros suas abordagens e evoluções 26

Tabela 2 - Características da população 28

Tabela 3 - Características do tumor 29

Tabela 4 - Causas para não realização de neoadjuvância 32

Tabela 5 - Estadiamento patológico T0 35

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 12

1.1 Incidência e distribuição 12

1.1.1 Mundo 12

1.1.2 Brasil 12

1.1.3 São Paulo 13

1.1.4 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

1.2 Fatores de risco 14

1.3 Diagnóstico e estadiamento 15

1.4 Tratamento 18

1.5 Tratamento paliativo 20

2. OBJETIVOS 21

3. MATERIAL E MÉTODOS 22

3.1 População de interesse 22

3.2 Desenho do estudo 22

3.3 Local e período 22

3.4 Identificação dos casos e obtenção dos dados 22

3.5 Monitoramento e segurança dos dados 22

3.6 Critérios de inclusão e exclusão 22

3.7 Aspectos éticos 23

3.8 Análise estatística 23

4. RESULTADOS 24

4.1 Caracterização da população 24

4.2 Admissão e diagnóstico 26

4.3 Tempos decorrentes 26

4.4 Características do tumor 27

4.5 Avaliação inicial e proposta de tratamento 27

4.6 Tratamento 29

4.6.1 Endoscopia 29

4.6.2 Neoadjuvância 31

4.6.3 Cirurgia 31

4.6.4 Quimioterapia e radioterapia definitivas 34
4.6.5 Cuidados Paliativos 35
4.7 Análise de sobrevida 35
DISCUSSÃO 45
5. CONCLUSÃO 52
6. REFERÊNCIAS 53
7. ANEXOS.....60
8. APÊNDICES 67

1 INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago (CE) é representado em sua maioria pelo Carcinoma de Células Escamosas (CEC) e pelo Adenocarcinoma (ACE) que juntos somam mais de 95% dos casos. Outros tipos histológicos raros são sarcoma, melanoma, tumores carcinoide e linfoma[1].

1.1 Incidência e distribuição

Trata-se de uma doença heterogênea que sofre influência de fatores econômicos e culturais, acometendo regiões geográficas distintas, desenvolvidas e em desenvolvimento, e que apresenta alta letalidade. Em 2020, a incidência foi estimada em 604.100 casos e o número de óbitos em 544.100[2].

1.1.1 Mundo

Atualmente o câncer de esôfago é considerado o 7º câncer mais comum e o 6º câncer que mais causa óbito no mundo, com incidência e mortalidade ajustadas pela idade de 6,3 e 5,2 por 100.000 habitantes, respectivamente. Apresenta incidência mundial de aproximadamente 604.000 casos por ano e estimativa de aumento para 957.000 em 2040[2]. Varia notavelmente entre regiões geográficas distintas, com a maioria dos casos ocorrendo em países em desenvolvimento. As maiores incidências são encontradas no cinturão asiático do câncer de esôfago, território que se estende desde a China até o norte do Irã, além da África subsaariana e norte da Europa. A região com menor incidência é a América Central[3].

Além da grande variação em números absolutos, existe diferença significativa no tipo histológico predominante de cada região. Globalmente, o CEC representa 85% dos casos, no entanto, em 21 países desenvolvidos, o ACE é o tipo predominante e vem em aumento progressivo nas últimas décadas[2]. A variação percentual anual nos Estados Unidos foi de – 3,6 % e + 2,1 % ao ano entre 1998 e 2003 para CEC e ACE[4], respectivamente.

1.1.2 Brasil

Estima-se a ocorrência de 10.990 casos por ano no Brasil até 2025, sendo a grande maioria em homens, com um risco estimado de 5,07 por 100.000 habitantes.

Dentre as neoplasias malignas, excluindo-se tumores de pele não melanoma, o câncer de esôfago ocupa a 13ª posição em incidência[5].

Devido as dimensões continentais, diversidade socioeconômica e cultural, podemos notar diferenças regionais importantes.

A região Sul é a qual apresenta maior incidência no país, com taxas de 13,16 e 4,34 por 100 mil homens e mulheres, respectivamente. O oposto ocorre na região Norte, onde são detectadas baixas taxas de incidência, de 2,92 e 0,91 por 100 mil homens e mulheres, respectivamente[5].

Essa diferença no comportamento está relacionada a fatores genéticos, econômicos e culturais, como o hábito tradicional de ingerir bebidas quentes, sobretudo mate, no sul da américa latina[6].

1.1.3 São Paulo

Um estudo epidemiológico analisou os casos de câncer esofágico em 1975 e encontrou coeficientes de 6,4 e 1,3 por cem mil homens e mulheres, respectivamente. Os homens da capital paulista apresentaram risco maior do que os de Recife, Fortaleza e Rio de Janeiro naquele ano. Não houve diferença entre as mulheres. O CEC foi o principal tipo histológico, correspondendo a 96% dos casos[7].

Uma publicação revisou os casos de câncer de esôfago entre 2009 e 2011 em um hospital de referência da capital de São Paulo, encontrando uma predominância de Carcinoma de Células Escamosas (80%). A predominância do sexo masculino ocorreu nos dois tipos histológicos, sendo este 78,4% dos ACE e 82,9% dos CEC. O tempo médio para início de tratamento foi maior do que 4 meses[8].

1.1.4 Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

O HCFMRP-USP é uma instituição fundada em 1956 e que desde 1988 está integrado ao Sistema Único de Saúde - SUS. Trata-se de um hospital público, universitário, que é o principal campo de ensino e pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – FMRP-USP. Possui

grande porte, alta complexidade, sendo a referência terciária para a região nordeste do Estado de São Paulo, composta de cerca de 3,5 milhões de habitantes. O HCFMRP-USP conta com 756 leitos, 278 consultórios e 30 salas cirúrgicas. Em 2022, foram realizadas 12.708 cirurgias e 21.881 consultas em oncologia.

1.2 Fatores de risco

Os dois tipos histológicos predominantes de câncer de esôfago apresentam diferença importante nos fatores de risco que estão envolvidos na sua ocorrência, o que em parte pode explicar as mudanças na incidência e distribuição nas últimas décadas.

Apresenta-se mais comumente em indivíduos idosos pois necessita de anos de exposição para o seu desenvolvimento. Nos Estados Unidos, entre 2004 e 2015 a média de idade ao diagnóstico foi de 65,7 $\pm$ 10 anos[9]. Globalmente, o risco é 2 a 3 vezes maior em homens do que em mulheres, com 70% dos acometidos sendo do sexo masculino[3].

O carcinoma de células escamosas está relacionado fortemente ao *status* socioeconômico, mesmo quando o risco é ajustado por fatores de confusão como tabagismo e álcool[10,11].

O tabagismo é um importante fator de risco para ambos, principalmente em regiões economicamente desenvolvidas, sendo responsável por uma grande parcela do risco atribuível.[12]

A ingestão de álcool também está relacionada a maior risco de desenvolvimento de carcinoma de células escamosas, além de apresentar efeito sinérgico ao tabagismo[13,14]. Porém, não aumenta o risco de adenocarcinoma[15].

O hábito alimentar nas diferentes regiões do mundo foi estudado à procura de fatores de risco ou proteção da dieta. O papel dos micronutrientes é controverso e conflituoso na literatura, porém, é reconhecido que uma dieta rica em frutas e vegetais seja um fator protetor para o desenvolvimento de câncer de esôfago[16] e demonstrado para ambos os tipos histológicos[17].

O consumo de bebidas em altas temperaturas foi associado com risco aumentado de CEC em muitos estudos[18], costume presente na cultura da américa latina e em regiões do oriente médio[19,20].

Outras diversas condições médicas estão associadas a um aumento de risco para carcinoma de células escamosas do esôfago, entre elas a Acalasia[21,22], a síndrome de Plummer-Vinson[23], a anemia de Falconi[24], a Tilose Palmoplantar[25] e a exposição mediastinal à radioterapia[26].

O adenocarcinoma está fortemente relacionado à obesidade, fato que parece contribuir para o aumento da incidência no ocidente deste tipo histológico[27]. A obesidade pode estar envolvida no risco de câncer devido a alterações metabólicas e inflamatórias sistêmicas, além de alterações do mecanismo antirefluxo secundárias a pressão intrabdominal elevada[28].

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é um fator de risco bem definido para o ACE e se torna importante por se tratar de uma doença de alta prevalência[29]. O Esôfago de Barrett (EB), por sua vez, é o fator de risco mais importante para o adenocarcinoma contribuindo com um risco anual de desenvolver câncer de 0.25% na ausência de displasia e até 6% na presença de displasia de alto grau[30]. Portanto, existem recomendações para rastreio nos pacientes com DRGE e com fatores de risco para EB, além de estratégias de vigilância para pacientes com EB estabelecido[31].

A infecção por *Helicobacter pylori* exerce um papel de proteção contra o ACE, provavelmente devido a gastrite atrófica e redução da produção ácida. A erradicação do *H. pylori* no ocidente pode ter um papel na elevação da incidência do CE[32,33].

1.3 Diagnóstico e estadiamento

A maioria dos casos é diagnosticado em pacientes com mais de 55 anos, com disfagia e perda de peso que são submetidos a endoscopia com biópsia. Outros sintomas menos frequentes são odinofagia, vômitos, além de queixas ou achados do exame físico que podem estar relacionados com doença avançada, como dor torácica, tosse, rouquidão, dispneia e linfonodomegalia palpável[34]. Grande parte dos pacientes é diagnosticado com doença localmente avançada ou disseminada[2]. A

sobrevida em 5 anos de um paciente com doença localizada é 47%, já para pacientes com doença regional é igual a 26% e na presença de metástase a distância é de apenas 6%[35]. Portanto, é importante o diagnóstico rápido e estadiamento adequado.

O estadiamento é realizado seguindo o manual de estadiamento do câncer do *American Joint Committee on Cancer (AJCC).* A 7ª edição deste documento, publicada em 2009, iniciou a utilização de técnicas de *machine learning* para avaliar interações complexas entre variáveis e seus efeitos não lineares[36]. **Anexo 1.**

Algumas mudanças foram propostas. Sobre o tumor primário (T), o documento resumiu as lesões epiteliais não invasivas em displasia de alto grau, formando a categoria Tis, além de separar as lesões ressecáveis (T4a) das não ressecáveis (T4b). A avaliação linfonodal (N) passou a considerar qualquer linfonodo paraesofágico desde sua porção cervical até os linfonodos do tronco celíaco, agrupando-os em N0 (0 linfonodos), N1 (1 – 2 linfonodos), N2 (3-6 linfonodos) e N3 ($\geq$ 7 linfonodos). Extinguiu-se as modalidades de metástase (M) M1a ou M1b, considerando-se, a partir desta edição, a presença (M1) ou ausência (M0) de metástases a distância. Foram também encontradas importância no tipo histológico, no grau de diferenciação (G) e na localização do tumor (L). Estes achados geraram classificações de estágio clínico distintas para CEC e ACE, ambas incluindo o grau de diferenciação e a inclusão da localização para os CEC[36].

Em 2017 foi publicada a 8 ª edição do manual com novas mudanças. Para o tumor primário (T) foi incluída a subdivisão do T1, ou seja, T1a (membrana basal e muscular da mucosa) e T1b (submucosa), no estadiamento patológico prognóstico. O estadiamento linfonodal (N) teve o mapa de localização revisado, contendo linfonodos da adventícia (periesofágicos) desde o esfíncter superior até o tronco celíaco, tornando-se mais preciso e excluindo linfonodos que são pulmonares e não periesofágicos. Foi removida a localização do tumor (L) dos CECs T2N0M0 e mantida apenas para o T3N0M0. O grau histológico indiferenciado (G4) também foi excluído. Criou-se uma categoria de estadiamento que avalia os pacientes pós neoadjuvância (yTNM). Revisou-se a definição de neoplasia de junção

esofagogástrica, considerando adenocarcinoma de esôfago lesões com epicentro com invasão da cárdia de até 2 cm, equivalente a uma lesão Siewert II[37].

Para se atingir o estadiamento existe um arsenal diagnóstico variado. Lesões precoces clinicamente, pequenas e sem sintomas obstrutivos, são mais bem avaliadas em relação ao tumor primário (T) com ressecção endoscópica da mucosa (EMR) e ultrassonografia endoscópica (USE). A EMR pode ser realizada com elevação da mucosa ou sucção através de um *cap*. Essa técnica, além de permitir uma avaliação mais precisa da mucosa, pode ser terapêutica, caso confirmada lesão restrita a mucosa com margens livres. Lesões maiores ou de difícil elevação da mucosa, podem ser ressecadas em bloco por dissecção submucosa endoscópica (ESD), um tratamento mais agressivo, que implica em maior risco de sangramento e perfuração.

A USE apresenta alguma variação nos resultados da literatura devido a diferentes *probes*, frequência de ondas e questões técnicas relacionadas ao estreitamento da luz do esôfago e a experiência do executor. Uma meta-análise avaliou a capacidade da ultrassonografia endoscópica em diferenciar as lesões precoces T1a e T1b. Foi encontrada uma acurácia de 0.93 para ambas as camadas. Os resultados mostram sensibilidades de 0.85 (IC95%, 0.82-0.88) e 0,86 (IC95%, 0.82-0.89) para T1a e T1b, respectivamente. As especificidades foram 0,87 (IC95%, 0.84-0.90) e 0,86 (IC95%, 0.83-0.89) para T1a e T1b, respectivamente[38].

No outro extremo, a avaliação da invasão de estruturas adjacentes é mais bem realizada com a Tomografia Computadorizada (CT) com contraste. Os achados sugestivos de invasão são perda do plano gorduroso entre o esôfago e a aorta, a traqueia, os brônquios e o pericárdio, além de espessamento e retração da via aérea e contato maior de 90º com a aorta[39]. Para tumores com suspeita de invasão adjacente e localizados próximos ao nível da carina é fundamental a realização de broncoscopia.

A USE é um bom método para avaliar a presença de linfonodos periesofágico (N), pois, além de detectar o aumento é capaz de realizar uma punção por agulha fina (PAF) e comprovar o comprometimento neoplásico. No entanto, apresenta as

mesmas dificuldades relacionadas a avaliação do tumor primário. Alguns autores têm descrito resultados ruins, com *upstage* linfonodal após a cirurgia de aproximadamente 40% e uma acurácia de 9%[40,41].

A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) apresenta baixa sensibilidade para detecção de linfonodos regionais, principalmente para lesões pequenas dos terços médio e distal do mediastino. No entanto, tem alta especificidade. Estudos comparando PET com TC demonstram taxas de sensibilidade de 77,8% e 61,7%, respectivamente. Em relação a especificidade, os valores são de 92,9% e 65,6%, na mesma ordem[42].

Já para a detecção de metástase à distância (M), o PET apresenta superioridade. Uma meta-análise que avaliou os métodos investigativos para estadiamento encontrou uma sensibilidade de 0,71 (IC95% 0,62-0,79) e 0,52 (IC95% 0,33-0,71), para PET e CT, respectivamente. A especificidade foi de 0,93 (IC95% 0,89-0,97) e 0,91 (IC95% 0,86-0,96), na mesma ordem[43]. O mesmo estudo ainda concluiu que cada método tem um papel distinto na avaliação do estadiamento, com a USE sendo mais sensível, mas menos específica, na avaliação linfonodal e o PET sendo mais sensível para detecção de metástases.

1.4 Tratamento

As displasias de alto grau / carcinoma in situ (Tis) apresentam risco desprezível de invasão linfática.

Os tumores restritos à mucosa (T1a) apresentam cerca de 5% de risco de invasão linfática[44]. Portanto, são aceitáveis terapias locais ablativas ou ressecções endoscópicas como tratamento definitivo. No entanto, os resultados são variáveis na literatura e geram estudos de estratificação do risco. O grau de diferenciação parece ser importante para ambos os tipos histológicos, assim como o tamanho da lesão[45,46].

A mucosa ainda pode ser dividida histologicamente em M1 (intraepitelial), M2 (lâmina própria) e M3 (muscular da mucosa), assim como a submucosa em SM1 (um terço da submucosa), SM2 (até dois terços da submucosa) e SM3 (mais do que dois terços da submucosa). A partir dessa subdivisão, nota-se que a invasão da M3

também eleva significativamente o risco de recorrência linfonodal após ressecção mucosa[47].

A esofagectomia de primeira linha está indicada nos pacientes com estadiamento clínico T1a (M3 com invasão linfovascular) e T1bN0M0. Estes pacientes apresentam risco elevado de metástase linfonodal devido proximidade ou acometimento da submucosa, rica em ramos linfáticos[47].

Paciente com lesões T2N0M0 apresentam alguma divergência na literatura em relação a neoadjuvância, pois em muitos estudos não é comprovada a superioridade desta em relação a cirurgia *upfront*[48]*.* Alguns *guidelines* indicam esofagectomia para lesões bem diferenciadas e menores do que 3 cm[49].

Porém, devemos levar em conta as dificuldades no estadiamento no mundo real e considerar que muitos pacientes T2N0M0 podem ter o estadiamento subestimado. Alguns estudos que avaliaram pacientes T2N0M0 encontraram 35% de lesões N+[41].

Portanto, é possível considerar que todos os pacientes T2-4 ou N positivo devem ser submetidos a terapia multimodal.

O estudo alemão CROSS teve grande impacto na definição da neoajduvância do câncer de esôfago. Foram comparadas as abordagens com quimioradioterapia neoajuvante e cirurgia isolada. A sobrevida média do grupo neoadjuvância mais cirurgia foi de 48,6 meses (IC95% 32,1 – 65,1) contra 24,0 meses (IC95% 14,2 – 33,7) nos pacientes tratados com cirurgia isolada (HR 0,68 [IC95% 0,53-0,88]; log-rank p=0,003). Notou-se também benefício no controle de recorrência locorregional e a distância. A sobrevida livre de doença foi de 37,7 meses (IC95% 23,7–51,8) no grupo da neoadjuvância e 16,2 meses (IC95% 10,7–21,7) no grupo de cirurgia isolada (HR 0,64 [IC95% 0,49–0,82])[50].

A associação de radioterapia também é tema discutido na literatura. Uma metanálise analisou o papel da neoadjuvância em cânceres de esôfago potencialmente ressecáveis. Foram incluídos 31 estudos randomizados que totalizaram 5496 pacientes. A quimioradioterapia neoajuvante apresentou melhor sobrevida quando comparada com a cirurgia isolada (HR 0,75 [CR95% 0,67-0,85]),

quimioterapia neoadjuvante (HR 0,83 [CR95% 0,70-0,96) e radioterapia neoajuvante (HR 0,82 [CR95% 0,67-0,99)[51].

A esofagectomia pode ser realizada utilizando-se diferentes técnicas, acesso torácico e anastomose intratorácica (Ivor-Lewis), sem acesso torácico (transhiatal) ou em três campos (Mckeown). Potenciais benefícios da técnica de Mckeown são menor recorrência local devido a linfadenectomia possibilitada pelo acesso torácico, ressecção de tumores ao nível ou acima da carina e melhor manejo de fístulas da anastomose realizada na região cervical[52]. Desde a descrição do acesso minimamente invasivo a abordagem através de toracoscopia e laparoscopia vem sendo amplamente utilizada nos centros de referência. Estudos comparando a vídeocirurgia com a cirurgia convencional demonstram menor taxas de complicações sem comprometimento da qualidade da peça operatória[53].

As complicações cirúrgicas em até 30 dias do pós-operatório podem ser classificadas em graus de I a V, conforme classificação de Clavien-Dindo[54]. **Anexo 2.**

1.5 Cuidados paliativos

Os cuidados paliativos podem iniciar desde a primeira consulta, devido a elevada quantidade de pacientes diagnosticados fora de possibilidade curativa ou que não possuem condições para tolerar o tratamento ou até mesmo não o desejam.

Além do tratamento com quimioterapia e radioterapia, dispomos de alternativas para a garantia de uma via alimentar, como a gastrostomia e a prótese esofágica.

No Brasil, o tratamento do câncer de esôfago é realizado seguindo as diretrizes Norte Americanas e Europeias. No entanto, a população brasileira, principalmente aquela atendida no Sistema Único de Saúde, pode apresentar características próprias que podem exigir adaptações dos protocolos desenvolvidos em outras realidades socioculturais e econômicas. Por isso, torna-se essencial conhecer os resultados da aplicação destes tratamentos em nosso contexto.

2 OBJETIVOS

Analisar o perfil epidemiológico, o tratamento oferecido, os resultados em sobrevida e taxa de complicações do câncer de esôfago em um hospital de referência no interior do estado de São Paulo.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 População de interesse

Pacientes com diagnóstico de câncer de esôfago que foram atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), seguindo o protocolo institucional. **Anexo 3.**

3.2 Desenho do estudo

Estudo observacional de um coorte retrospectivo.

3.3 Local e período

O estudo foi realizado no HCFMRP-USP através da coleta de dados de prontuário de pacientes atendidos no período de 01 de janeiro de 2014 a 31 de dezembro de 2018.

3.4 Identificação dos casos e obtenção dos dados

Para a formação do banco de dados inicial foi solicitado um levantamento de todos os pacientes registrados com CID10 C15 nas bases de dados do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) e do Serviço de Arquivo Médico (SAME).

3.5 Monitoramento e segurança dos dados

Foi assegurando o sigilo e a confidencialidade dos pacientes e de todos os dados obtidos, assim como a utilização exclusiva para os fins propostos no presente estudo. Os dados foram coletados diretamente na base de dados do estudo através da plataforma RedCap/FMRP com acesso protegido por senha.

3.6 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão: todos os portadores de câncer de esôfago (CID 10 – C15), maiores de 18 anos, que foram atendidos pelo serviço.

Os critérios de exclusão: foram excluídos casos fora de período do estudo, pacientes sem biópsia confirmando o diagnóstico, pacientes com neoplasia primária de outro sítio, pacientes com doenças não neoplásicas do esôfago, pacientes

encaminhados a outros serviços e que estiveram menos de 24 horas em atendimento.

3.7 Aspectos éticos

O presente estudo segue as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos da Resolução CNS 466/2012 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP, via Plataforma Brasil (CAAE 11191619.7.0000.5440 Número do Parecer: 3.275.434). **Anexo 4.**

3.8 Análise estatística

Inicialmente os dados foram descritos através de frequências absolutas e percentuais (variáveis qualitativas) e por meio de medidas como média, desvio-padrão, mediana, quartil 1 e quartil 3 (variáveis quantitativas).

No banco de dados contendo todos os pacientes com resposta válida para as variáveis de interesse pré-selecionadas, foi utilizado um modelo de riscos proporcionais de Cox, estimando-se o Hazard Ratio (HR). Foram testados dois modelos, um com todas as variáveis de interesse selecionadas e outro com uma seleção do tipo *stepwise* baseada em valores de AIC (Akaike's Information Criteria), sendo que quanto menor, melhor a qualidade do ajuste. Para a escolha do modelo mais adequado, foram comparadas medidas de discriminação e qualidade de ajuste. As análises de sobrevida foram realizadas pelo método Kaplan-Meier e foram realizadas comparações utilizando-se o teste de *log-rank*.

Todas as análise e gráficos apresentados foram realizados com o auxílio do software R, versão 4.1.0. Para todas as comparações adotou-se um nível de significância de 5%.

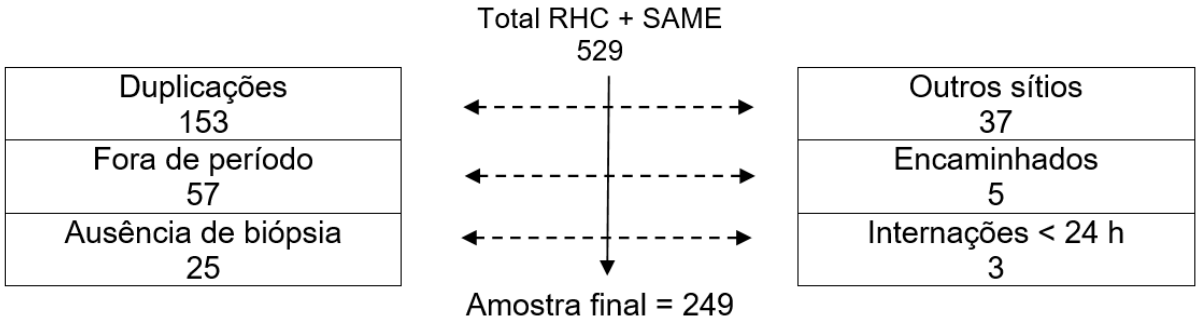
O diagrama de Sankey foi preparado para demonstrar a evolução de todos os pacientes ao longo do período de seguimento.

4 RESULTADOS

Foram encontrados 163 registros no Registro Hospitalar de Câncer e 366 registros no Serviço de Arquivo Médico, totalizando 529 casos.

Após o cruzamento dos bancos, foram identificadas 153 duplicações. Ainda foram encontrados 57 casos com diagnóstico fora do período do estudo. Além disso, foram identificados 25 registros onde não foi possível localizar a biópsia. Também haviam sido incluídos pacientes com neoplasia em sítios primários distintos, sendo 26 de estômago, 5 de cabeça e pescoço, 1 de vias biliar, 1 ósseo, 1 ginecológico e 3 com condições benignas do esôfago. Cinco pacientes foram encaminhados a outros serviços por desejarem seguimento mais próximo de suas residências e 3 tiveram internações na urgência por menos de 24 horas e não continham informações sobre estadiamento e planejamento terapêutico. Assim, contabilizou-se 249 registros incluídos no estudo. **Figura 1**

Figura 1 - Formação da amostra a partir dos bancos de dados

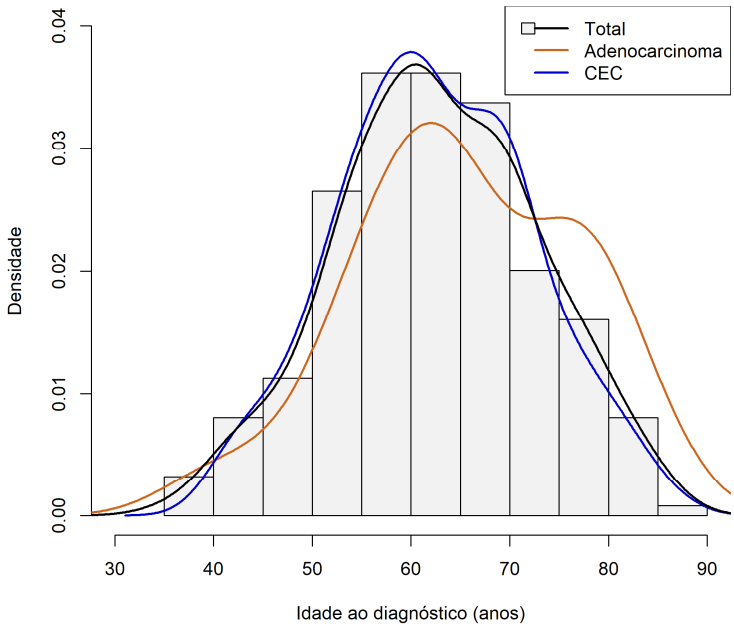


4.1 Caracterização da população

Os pacientes estudados eram em sua maioria do sexo masculino, sendo 201 (80,72%) homens e 48 (19,28%) mulheres. A média de idade foi 62,65 anos. **Figura 2**

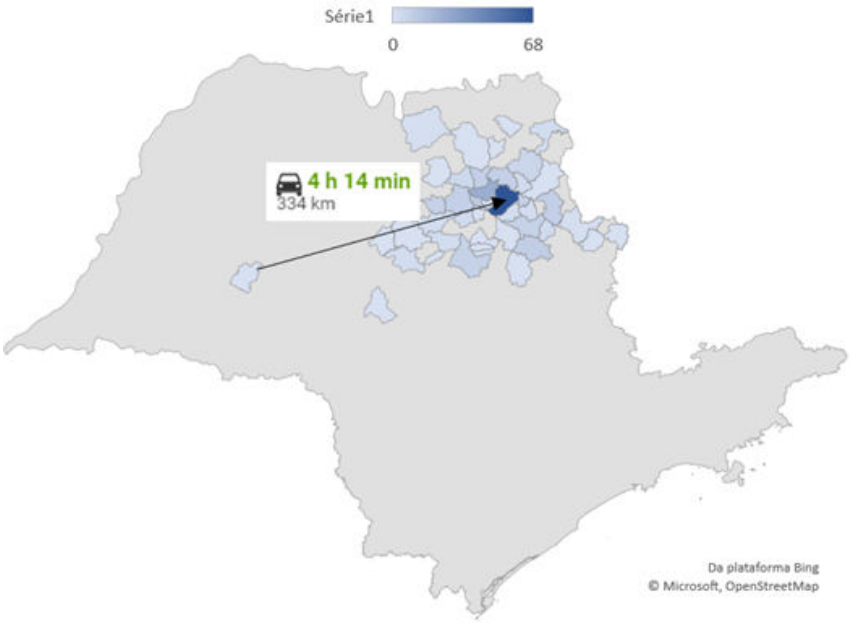
Foi observada baixa escolaridade, distribuída em 47 (19,03%) analfabetos, 96 (38,87%) com ensino fundamental incompleto, 91 (36,84%) com ensino fundamental completo, 7 (2,82%) com ensino médio completo e 6 (2,43%) formados no ensino superior. Não tivemos essa informação para dois pacientes.

Figura 2 - Distribuição das idades ao diagnóstico



A cidade de origem mais comum foi Ribeirão Preto com 68 pacientes (27,3%), outros 140 (56,2%) pacientes foram encaminhados do Departamento Regional de Saúde (DRS) XIII e 41 pacientes (16,46%) vieram de outra DRS.

Figura 3 -Procedência e estimativa de distância



4.2 Admissão e diagnóstico

A maioria dos pacientes chegou ao serviço com diagnóstico estabelecido, porém, sem início de tratamento (59,84%). Uma parcela importante foi encaminhada sem o diagnóstico firmado (38,55%) e apenas 4 pacientes (1,61%) já haviam iniciado algum tipo de tratamento em outro serviço.

Os sintomas mais comuns foram disfagia (75,1%), perda de peso (64,6%), dor (40,96%), vômito (18,8%), achado de rastreio (10,84%). As queixas menos frequentes foram regurgitação (6,4%), hemorragia digestiva alta (3,6%), linfonodomegalia (2,0%), disfonia e soluço em apenas 1 paciente (0,4%). Um paciente foi operado na unidade de emergência por perfuração e teve seu diagnóstico no intraoperatório.

O tipo histológico mais frequente foi o Carcinoma de Células Escamosas, encontrado em 215 (86,5%) exames histopatológicos, seguido do Adenocarcinoma com 30 casos (12,05%). Outros achados, raros, foram 1 leiomioma, 1 tumor estromal (GIST), 1 sarcoma de Kaposi e 1 melanoma (**tabela 1**). As características da população estão apresentadas na **tabela 2**.

Tabela 1 - Tipos histológicos raros, suas abordagens e evoluções

Tipo histológico	Estadiamento	Tratamento	Situação	Tempo de seguimento
Leiomioma	-	Ressecção cirúrgica	Sem sinais de doença	56 meses
GIST	Metástase hepática e peritônial	Imatinib	Doença ativa	76 meses
Sarcoma de Kaposi	-	-	Perdeu Seguimento	45 meses
Melanoma	Metástase em sistema nervoso central	Radioterapia	Óbito	6 meses

4.3 Tempos decorrentes

Os pacientes que foram encaminhados com diagnóstico prévio tiverem uma mediana de 23 dias até chegar no serviço (Q1 = 14; Q3 = 45).

O tempo para o diagnóstico após a chegada no serviço teve mediana de 10 dias (Q1 = 3; Q3 = 29) para aqueles encaminhados sem confirmação de câncer.

4.4 Características do tumor

Considerando a localização do tumor, o terço médio do esôfago foi a localização mais frequente para os CEC, com 57,6 %, seguido do terço proximal, com 28,3 %. Já os ACE, ocorreram mais no terço distal, com 60%, seguido do terço médio, com 20,0 %.

Quanto ao grau de diferenciação, para ambos os tipos histológicos, houve predomínio de lesões de moderado grau de diferenciação (G2). No entanto, os Adenocarcinomas apresentaram maior proporção de tumores bem diferenciados. **Tabela 3**.

4.5 Avaliação inicial e proposta de tratamento

As comorbidades clínicas mais encontradas foram Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) – 36,14%, história pregressa ou atual de câncer de cabeça e pescoço – 15,26%, Diabetes Melito (DM) – 10,84%, Dislipidemia (DLP) – 10,44 %, história pregressa ou atual de outros cânceres – 8,43 %, cardiopatias – 6,43 %, pneumopatias – 5,22 %, cirrose – 4,0 %, acidente vascular cerebral prévio 4%. Pacientes sem outras comorbidades somaram 33%.

A maioria dos pacientes chegam em estados avançados da doença. Os estágios clínicos (EC) 0, IA e IB, apresentaram respectivamente 9 (4,35 %), 11 (5,31%) e 6 (2,9%) casos. Os ECs IIA e IIB continham 15 (7,25%) e 22 (10,63%) casos, respectivamente. Nos ECs IIIA, IIIB e IIIC, foram identificados 16 (7,73%), 9 (4,35%) e 56 (27,05%) pacientes, na mesma ordem. Sessenta e três (30,43%) pacientes foram diagnosticados com metástase clinicamente evidente (EC IV). Trinta e oito pacientes não tiverem estadiamento clínico completo ou registrado no prontuário.

Os pacientes com metástase detectadas durante o diagnóstico e estadiamento do caso, tiveram como órgão mais frequentemente acometido, o pulmão (40 –

16,33%), seguido de fígado (36 – 14,69%), ossos (23 – 9,39%) e outros (47 – 19,18%). **Apêndice 1**

Tabela 2- Características da população

Variável	Total nº = 249	CEC + ACE nº = 245
Idade	62,65 (10,28)	62,77 (10,04)
Sexo		
Masculino	201 (80,7%)	199 (81,2%)
Feminino	48 (19,2%)	46 (18,7%)
Escolaridade		
Analfabeto	47 (19,0%)	47 (19,3%)
Fundamental incompleto	96 (38,8%)	95 (39,0%)
Fundamental completo	91 (36,8%)	90 (37,0%)
Ensino médio completo	7 (2,8%)	6 (2,4%)
Ensino superior completo	6 (2,4%)	5 (2,0%)
Comorbidades		
Diabetes Melito	27 (10,8%)	26 (10,6%)
Hipertensão Arterial	90 (36,1%)	89 (36,3%)
Insuficiência renal	7 (2,8%)	7 (2,8%)
Cirrose	10 (4,0%)	10 (4,0%)
Doença Cerebrovascular	10 (4,0%)	10 (4,0%)
Cardiopatia	16 (6,4%)	16 (6,5%)
Pneumopatia	13 (5,2%)	13 (5,3%)
Dislipidemia	26 (10,4%)	26 (10,6%)
Câncer	21 (8,4%)	21 (8,5%)
Câncer Cabeça e Pescoço	38 (15,2%)	38 (15,5%)
Sem comorbidades	83 (33,3%)	83 (33,8%)
Sintomas		
Disfagia	187 (75,1%)	187 (76,3%)
Perda de peso	161 (64,6%)	161 (65,7%)
Dor	102 (40,9%)	102 (41,6%)
Vômito	47 (18,8%)	46 (18,7%)
Achado de rastreio	27 (10,8%)	27 (11,0%)
Regurgitação	16 (6,4%)	16 (6,5%)
Hemorragia digestiva alta	9 (3,6%)	9 (3,6%)
Linfonodomegalia	5 (2,0%)	5 (2,0%)

Tabela 3 - Características do tumor

Variável	ACE nº = 30 (12,05%)	CEC nº = 215 (86,35%)	Total nº = 249
Grau de diferenciação			
G1	9 (34,6%)	12 (6,3%)	22 (10,2%)
G2	10 (38,4%)	129 (68,6%)	139 (64,6%)
G3	7 (26,9%)	47 (25,0%)	54 (25,1%)
Localização do tumor			
Proximal	2 (6,6%)	61 (28,3%)	64 (25,7%)
Médio	6 (20,0%)	124 (57,6%)	130 (52,2%)
Distal	18 (60,0%)	20 (9,3%)	41 (16,4%)
Extenso	4 (13,3%)	10 (4,6%)	14 (5,6%)
Estágio clínico			
0	-	9 (4,9%)	9 (4,3%)
IA	3 (11,5%)	8 (4,4%)	11 (5,2%)
IB	-	6 (3,3%)	6 (2,8%)
IIA	1 (3,8%)	14 (7,7%)	15 (7,2%)
IIB	3 (11,5%)	19 (10,5%)	22 (10,5%)
IIIA	3 (11,5%)	13 (7,1%)	16 (7,6%)
IIIB	2 (7,6%)	7 (3,8%)	9 (4,3%)
IIIC	3 (11,5%)	53 (29,2%)	56 (26,9%)
IV	11 (42,3%)	52 (28,7%)	64 (30,7%)
Incompleto			41

4.6 Tratamento

A mediana do tempo para início do tratamento foi de 89 dias (Q1 = 69; Q3 = 118).

4.6.1 Endoscopia

Doze (4,89 %) pacientes foram submetidos a procedimento endoscópico em doença inicialmente restrita a mucosa. Dentre eles, 11 eram CEC e 1 ACE.

Clinicamente, 5 apresentavam displasia de alto grau (Tis). O estadiamento patológico elevou o grau de invasão Tis para T1a em dois casos, ambos tiveram boa evolução e não apresentam sinais de doença ativa. Os outros 3 mantiveram o

estadiamento Tis. Dentre estes, o primeiro apresentou recidiva no esôfago proximal, foi submetido a radioterapia e foi a óbito. O segundo foi a óbito por neoplasia de cabeça e pescoço e o terceiro está sem sinais de doença.

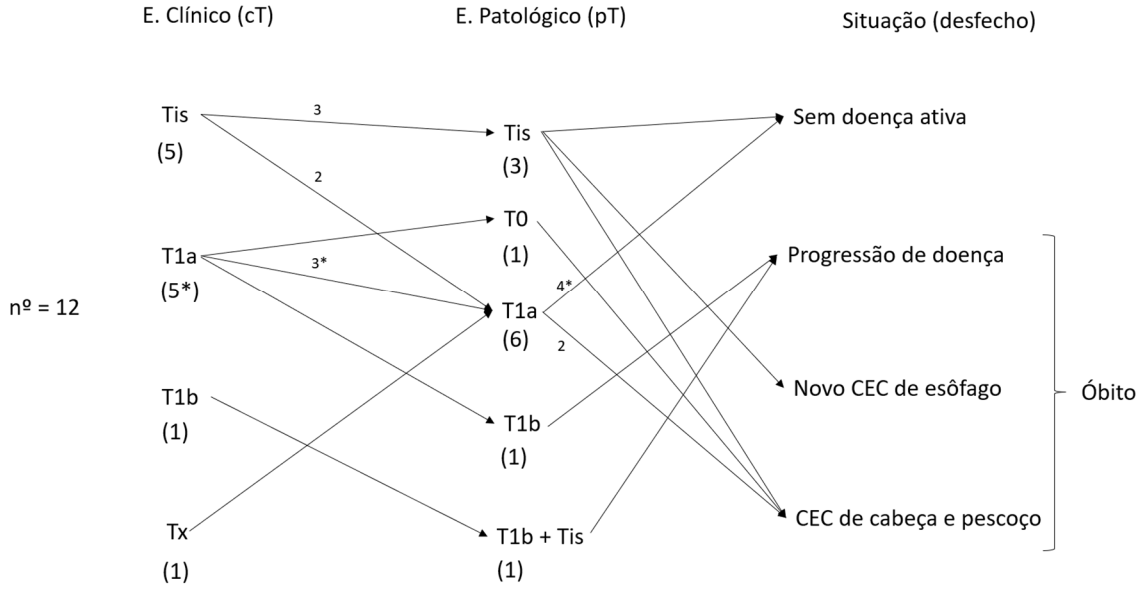
Cinco pacientes eram T1a na avaliação clínica. Um paciente teve estadiamento elevado para T1b e foi indicada esofagectomia de resgate. No entanto, houve progressão de doença com metástase antes da cirurgia, que resultou em óbito. Do restante, 1 modificado para T0 (ausência de doença), porém, teve óbito por neoplasia de cabeça e pescoço. Três pacientes confirmaram tumor T1a na patologia, dentre eles, o único adenocarcinoma. Destes, um foi a óbito por neoplasia de cabeça e pescoço e dois estão livres de doença.

Por fim, o último paciente da série, não continha informação da avaliação clínica, mas, foi confirmado se tratar de um T1a na patologia pós ressecção. Também foi a óbito por neoplasia de cabeça e pescoço.

Em apenas 1 paciente portador de um tumor cT1b foi tentada resseção endoscópica. Trata-se de um paciente com contraindicação a esofagectomia por condição social, etilismo e seguimento irregular. A ressecção confirmou a lesão T1b e ressecou outro sítio com Tis. Houve progressão de doença e óbito após 2 anos e 7 meses. **Figura 4**

Avaliando-se as margens, dois apresentaram margem com comprometimento microscópico (R1). Um está em seguimento sem doença e outro apresentou progressão de doença.

Figura 4 - Estadiamento e evolução após tratamento endoscópico



* representa o único caso de Adenocardinoma

4.6.2 Neoadjuvância

Foram encaminhados para a quimioterapia e radioterapia neoadjuvante um total de 46 pacientes.

Destes pacientes, 25 não foram operados. As razões mais frequentes foram deterioração clínica ou progressão de doença, que ocorreram em 17 casos. Sete pacientes recusaram cirurgia após término da neoadjuvância ou abandonaram o tratamento e um caso foi contraindicado por condições sociais e psicológicas inadequadas.

Além disso, 17 pacientes não concluíram a neoadjuvância. Cinco deles estão contidos no grupo dos que não foram operados. A causa mais comum de perda de ciclos de quimioterapia foi neutropenia (7). Três pacientes perderam consultas ou tiveram atrasos no início de uma das modalidades, dois apresentaram deterioração clínica e dois abandonaram o tratamento. Dois pacientes, portadores de adenocarcinoma, realizaram apenas quimioterapia neoadjuvante. Um paciente realizou apenas radioterapia por suspeita de tuberculose pulmonar.

Tabela 4 - Causas para não realização de neoadjuvância

Total	Causa	nº
17 casos	Neutropenia	07
	Perda de consulta, atrasos para início da RDT ou QMT	03
	Deterioração clínica	02
	Abandono de tratamento	02
	Quimioterapia exclusiva (ACE)	02
	Radioterapia exclusiva (suspeita de tuberculose pulmonar)	01

4.6.3 Cirurgia

Foram submetidos a tratamento cirúrgico 39 pacientes. Vinte e um haviam feito algum tratamento neoadjuvante e 18 foram submetidos a cirurgia *upfront.*

A cirurgia teve intenção curativa em 37 casos. Um caso foi submetido a procedimento de emergência após perfuração, tendo sido considerado diagnóstico. Um paciente foi operado como tratamento paliativo.

A técnica mais realizada foi a esofagectomia subtotal, em 37 pacientes. Dois pacientes foram submetidos a esofagogastrectomia.

A maioria das cirurgias, isto é, 25 casos, foi realizada em 3 campos (McKeown) com dissecção do esôfago e linfadenectomia transtorácica, mobilização gástrica, preparo para transposição e linfadenectomia via abdominal e incisão cervical a esquerda para anastomose. Quatorze pacientes foram operados pela técnica transhiatal.

Ainda sobre a técnica cirúrgica, na abordagem torácica a cirurgia minimamente invasiva, toracoscopia, foi realizada em 24 pacientes e não houve nenhuma conversão. Apenas 1 paciente foi submetido a toracotomia.

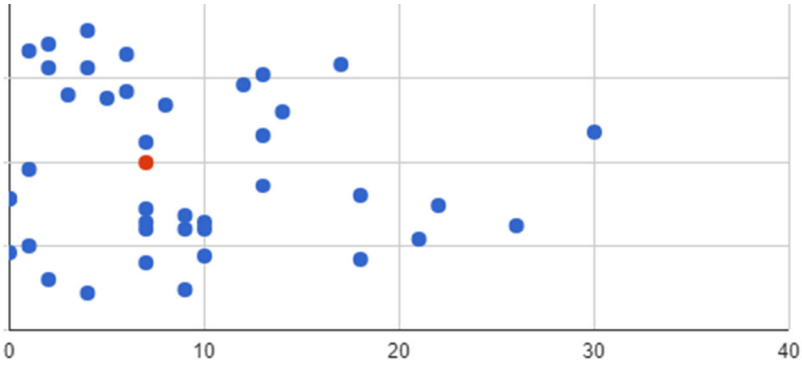
No campo abdominal, foram realizadas 20 cirurgias minimamente invasivas, laparoscopia, e 19 laparotomias. Dentre as 20 laparoscopias realizadas, em 9 houve conversão para laparotomia, sendo que 4 eram cirurgias transhiatais.

A reconstrução do trânsito foi realizada com tubo gástrico em 33 pacientes, com o cólon transverso em 3 casos e em 3 cirurgias não foi reconstruído o trânsito

por condições clínicas desfavoráveis no intraoperatório. O local de anastomose foi quase sempre cervical, com exceção de 1 caso em que foi realizada intratorácica.

No que diz respeito a linfadenectomia, a mediana de linfonodos retirados foi igual a 7 (Q1 = 3,75; Q3 = 13,0).

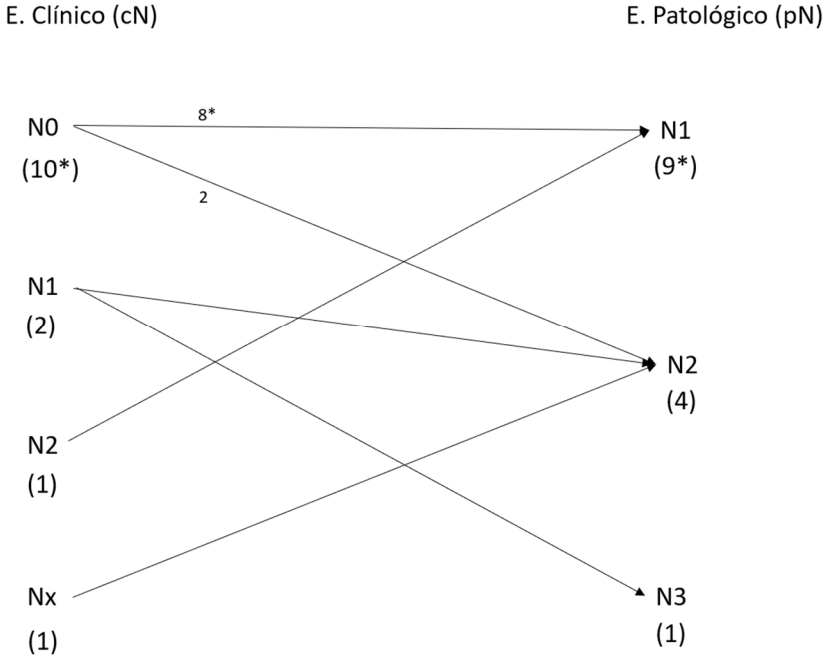
Figura 5 - Distribuição do número de linfonodos retirados



O estadiamento patológico (EP) mostrou na maioria das vezes lesões sem linfonodo comprometido. Os EP 0, IA e IB, apresentaram respectivamente 13 (25,49 %), 11 (21,57 %) e 7 (13,73%) casos. Os EP IIA e IIB continham 3 (5,88 %) e 4 (7,84 %) casos, respectivamente. Nos ECs IIIA, IIIB e IIIC, foram identificados 6 (11,76 %), 4 (7,84%) e 3 (5,88%), na mesma ordem.

Em relação aos 14 pacientes com linfonodo comprometido na peça, 12 sofreram elevação do estágio. Dez pacientes haviam sido considerados N0 clinicamente, dentre estes, 8 foram elevados para N1 e 2 foram elevados para N2. Dois pacientes foram estadiados inicialmente como N1 e foram elevados a N2 e N3. Foi visto uma regressão linfonodal, de N2 a N1. Um paciente não tinha classificação inicial e resultou em N2. Avaliando a realização de neoadjuvância nestes pacientes, notou-se que 6 haviam feito neoadjuvância. Porém, 6 pacientes N0 que foram elevados a N1 não haviam recebido nenhum tipo de neoadjuvância.

Figura 6 - Mudanças no estadiamento linfonodal



* contém 06 pacientes que não realizaram neoadjuvância

Analisando os pacientes operados e que foram submetidos a neoadjuvância em relação ao estadiamento linfonodal (21 casos), notamos que em 19,04 % (4) houve progressão linfonodal, em 33,33 % (7) houve regressão e em 47,61 % (10) foi mantido o estadiamento. Este último grupo, que manteve o estadiamento, é composto em sua totalidade por pacientes N0.

Quanto a ressecção, as margens estavam livres de comprometimento microscópico (R0) em 34 peças, comprometidas microscopicamente (R1) em 4 e comprometidas macroscopicamente (R2) em 1.

Oito pacientes apresentaram ausência de doença no anatomopatológico (T0). Sete haviam realizado neoadjuvância, porém, 4 não concluíram. Um paciente não realizou neoadjuvância por se tratar de um cT1a. Apenas 1 paciente está sem sinais de doença, após o tratamento multimodal. A média de sobrevida foi de 19,31 meses e mediana de 8,09 meses (Q1 = 9,25; Q2 = 394,75). Os óbitos foram em sua maioria (5) decorrentes de complicações operatórias. Em um caso houve recidiva mediastinal, após 581 dias. Houve 1 óbito por progressão de outro CEC primário.

Tabela 5 - Estadiamento patológico T0

Casos pT0	casos	Completou neoadjuvância	Ausência de doença ativa	óbitos
Neoadjuvância	7	3	1	6
Ressecção endoscópica	1	-	0	1

Na avaliação pré-operatória, foram classificados em ASA I 5 pacientes, ASA II 24 pacientes e ASA III 10 pacientes.

A taxa de complicação cirúrgica em 30 dias para os graus I, II, III, IV e V foram de 5 (12,2%), 10 (24,39%), 12 (29,27%), 4 (9,76%) e 10 (24,39%), respectivamente.

4.6.4 Quimioterapia e radioterapia definitiva

Trinta pacientes receberam proposta de terapia definitiva com quimioterapia e radioterapia. Trata-se de uma decisão baseada em múltiplos fatores. Algumas características desses pacientes são a localização proximal da lesão, irradiação cervical prévia, associação com outro câncer avançado, abandono de tratamento e recusa de cirurgia.

4.6.5 Cuidados paliativos

Cento e quarenta e três paciente em algum momento da evolução foram definidos como sem possibilidade de cura e implementados cuidados paliativos. Sessenta e seis porcento deles receberam quimioterapia e 71,6% receberam radioterapia.

A prótese esofágica foi o método mais empregado para via alimentar, em 34 casos (24,1%). Gastrostomia ou jejunostomia foram realizadas em 28 (19,9%) dos casos.

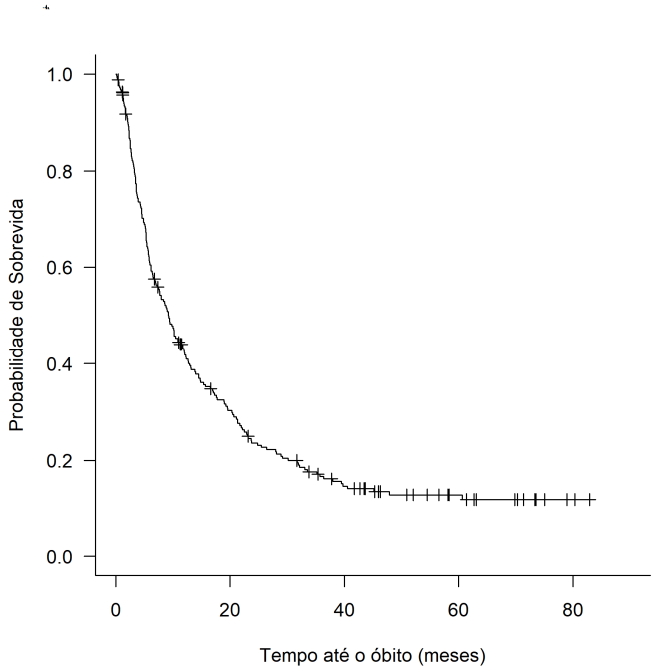
Avaliando a *performance status* dos pacientes no momento da definição de cuidados paliativos, pela escala de Karnofsky (K), temos em ordem ascendente K0, K10 e K20 com nenhum caso, K30 (1, 0,7%), K40 (2, 1,5%), K50 (9, 6,7%), K60 (8, 6,0%), K70 (20, 14,9%), K80 (33, 24,6%), K90 (48, 35,8%) e K100 (13, 9,7%).

4.7 Análise de sobrevida

Analisamos diferentes fatores de interesse na população de pacientes portadores de Carcinoma de Células Escamosas e Adenocarcinoma. A análise de sobrevida geral demonstrou uma média de 17,71 meses (IC95% 15,21 – 20,2). Em cinco anos, a sobrevida geral foi igual 0,13 (IC95% 0,08 – 0,17). **Figura 7**

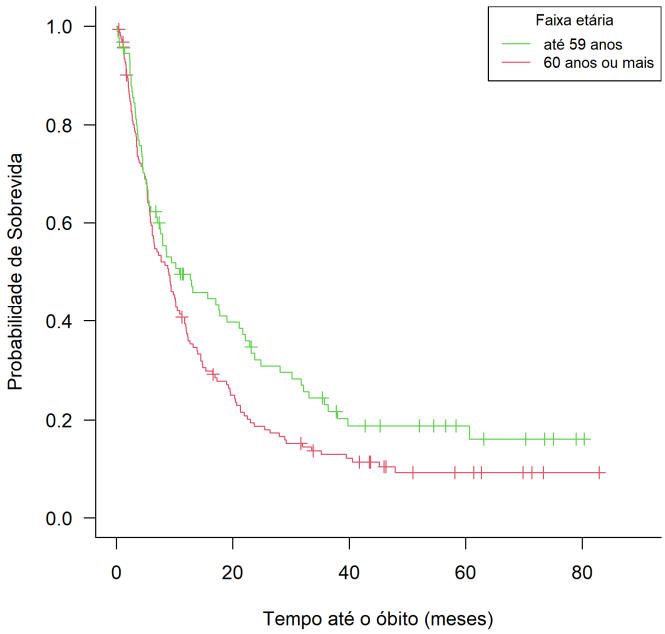
Não houve diferença estatística significativa entre os tipos histológicos (ACE = 0,2 [IC95% 0,06 – 0,34] e CEC = 0,12 [IC95% 0,07-0,16] - logrank 0,37).

Figura 7 - Sobrevida Global CEC e ACE



A faixa etária acima de 60 anos apresentou sobrevida em 5 anos significativamente menor (≥ 60 anos = 0,09 [IC95% 0,04 – 0,14] e < 60 anos 0,19 [IC 95% 0,1 – 0,27] - logrank 0,04) **Figura 8**

Figura 8 - Sobrevida por idade



Quanto as características do tumor, não identificamos diferenças significativas em relação a localização do tumor e a sobrevida em 5 anos (proximal 0,12 [IC95% 0,03-0,21]; médio 0,13 [IC95% 0,06-0,19] e distal 0,16 [IC95% 0,04-0,27] – logrank 0,64). Tampouco o grau de diferenciação demonstrou diferença estatística (G1 0,19 [IC95% 0,02-0,36], G2 0,1 [IC95% 0,05-0,16] e G3 0,12 [IC95% 0,03-0,2] – logrank 0,45).

O estadiamento está diretamente relacionado com a sobrevida. Foram formados quatro perfis de estágio, os EC I-0 36,82 (IC 95% 27,27-46,38), EC II-IIIb 20,28 (IC 95% 16,87-23,69), IIIC 13,36 (IC 95% 10,27-16,45) e EC IV 7,6 (IC 95% 5,85-9,35 – logrank p <0,01). **Figuras 9 e 10.**

Figura 9- Sobrevida por estadiamento clínico agrupado

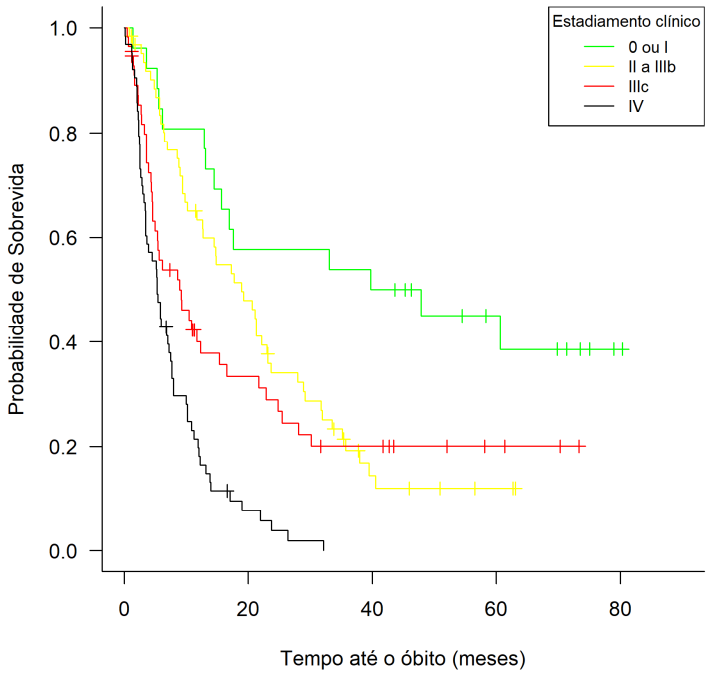
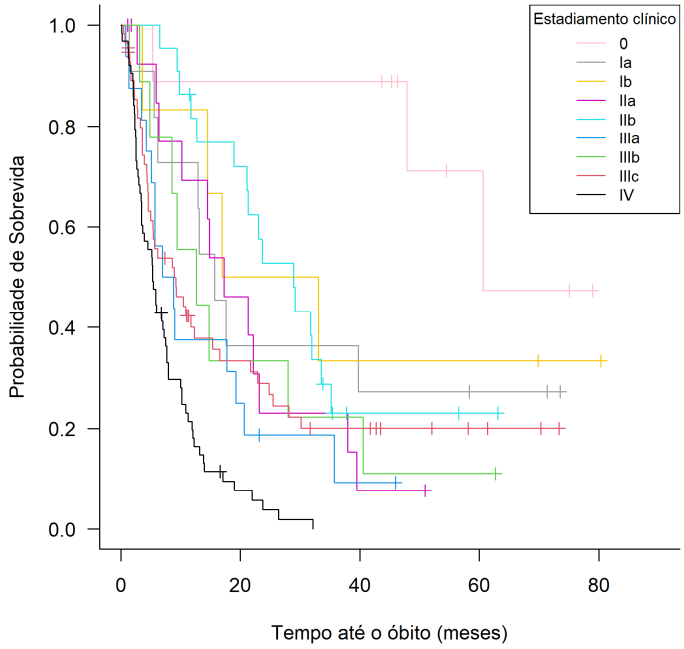


Figura 10 - Sobrevida por estadiamento clínico estratificado



Avaliando os pacientes enviados para terapia neoadjuvante se nota que aqueles que concluíram o tratamento apresentam resultado superior em relação aos

que não conseguiram finalizar o proposto. A sobrevida média dos pacientes que concluíram a quimioterapia e a radioterapia foi de 25,02 meses (IC95% 20,38-29,67) e 24,17 meses (IC95% 20,06-28,27), respectivamente. Já a média dos que não concluíram foi de 15,74 meses (IC95% 9,92-21,56 – logrank 0,03) e 6,57 meses (IC95% 3,52-9,61 - logrank < 0,01), na mesma ordem. **Figuras 11 e 12**

Figura 11 - Sobrevida dos pacientes que concluíram radioterapia

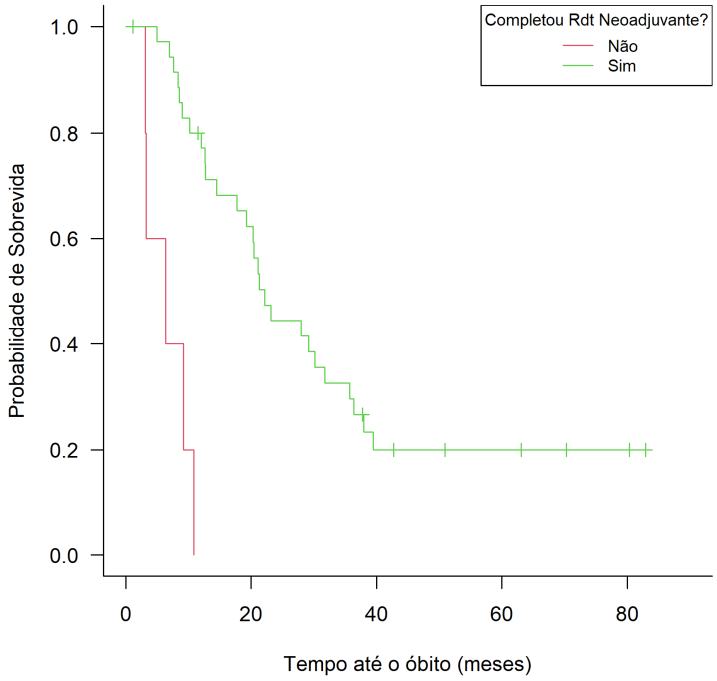
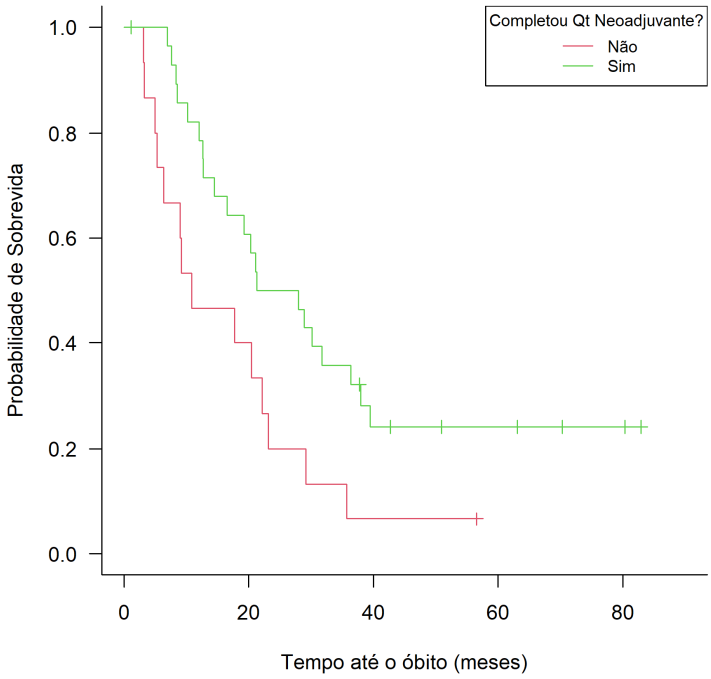
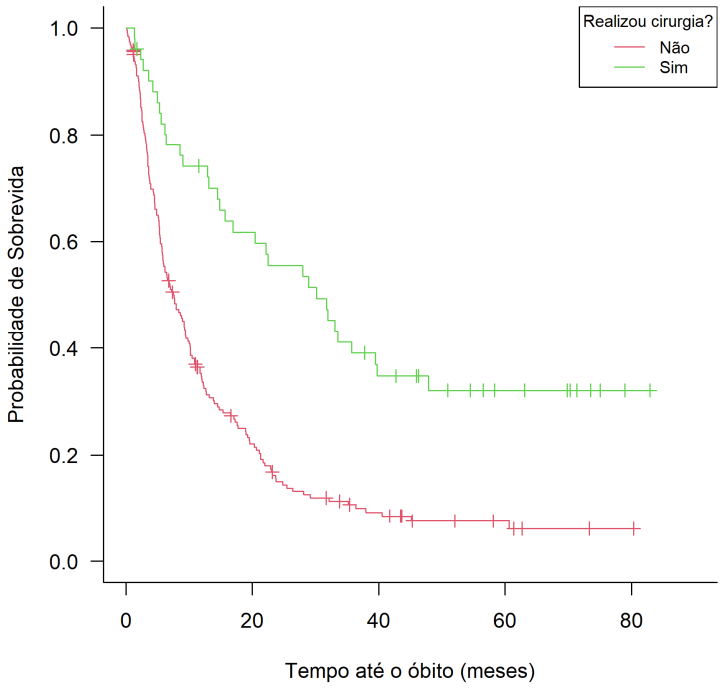


Figura 12 - Sobrevida dos pacientes que concluíram quimioterapia neoadjuvante



Também foi observado que os pacientes que tiveram algum tratamento local, seja endoscópico ou cirúrgico, apresentaram sobrevida maior. Os que realizaram procedimentos tiveram sobrevida média de 27,93 meses (IC95% 22,93-32,93) e sobrevida em 5 ano de 0,32 (IC95% 0,19-0,45). Os que não receberam ressecção tiveram sobrevida média de 13,93 meses (IC95%11,54-16,32) e sobrevida em 5 anos de 0,08 (IC95% 0,03-0,12 – logrank <0,01). **Figura 13**

Figura 13 - Sobrevida dos pacientes que tiveram ressecções

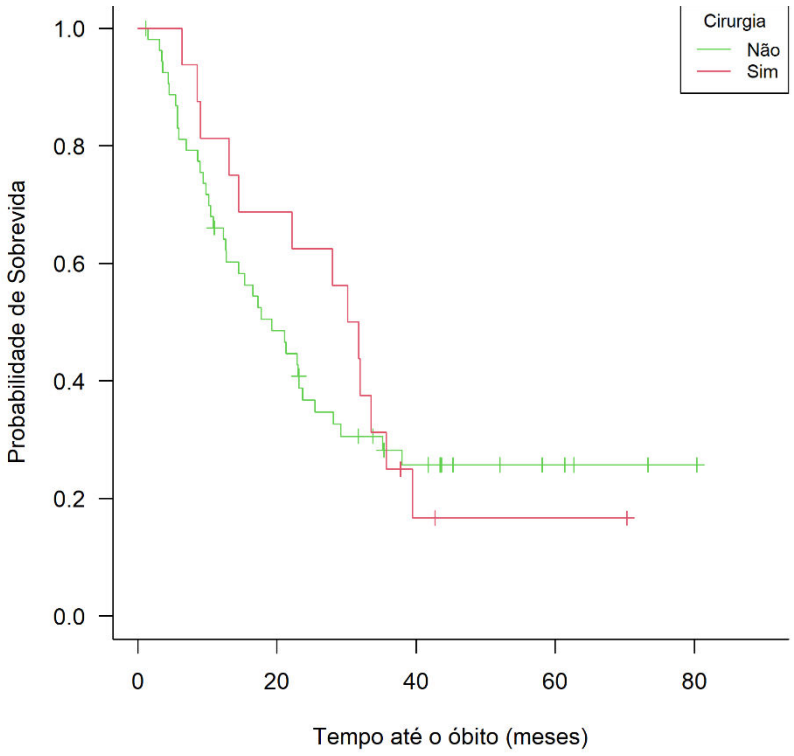


Foram analisados os pacientes com CEC potencialmente ressecáveis, formados pelos estadiamentos clínicos de I a III, que foram submetidos a radioterapia e quimioterapia, dividindo-os em dois grupos que diferem pela realização ou não de cirurgia.

Cinquenta e quatro pacientes não foram submetidos a cirurgia e 16 pacientes foram operados. O primeiro grupo (não operados) inclui aqueles que iniciaram neoadjuvância ou foram encaminhados diretamente para tratamento definitivo.

A sobrevida mediana dos pacientes não operados foi de 19,24 meses (IC95% 12,3-23,65) e a dos pacientes operados foi igual a 30,94 meses (IC95% 13,13-35,72). As sobrevida em 5 anos foram de 0,26 (IC95% 0,13-0,38) e 0,17 (IC95% 0,03-0,36), dos grupos sem cirurgia e com cirurgia, respectivamente (p = 0,64). **Figura 14**

Figura 14 - CEC com quimioradioterapia exclusiva x com cirurgia



Quando restringimos esse grupo aos portadores de CEC cervical, excluindo os casos com estadiamento clínico IV, obtemos 31 casos que receberam quimioradioterpia exclusiva e 7 casos que foram operados, com tempos medianos de sobrevida de 22,95 meses (IC95% 14,3-31,61) e 20,88 meses (IC95% 8,44-33,33), respectivamente. As sobrevida em 3 anos para o grupo da quimioradioterapia exclusiva foi de 0,27 (IC95% 0,1-0,45) e para grupo com cirurgia igual a 0, 29 (IC95% 0,00-0,62), com valor de p = 0,97. **Figura 15**

Com os dados obtidos, analisamos o fluxo de atendimentos do serviço, representando o graficamente através de um diagrama de Sankey. **Figura 16**

Figura 15 - CEC cervical com quimioradioterapia exclusiva x com cirurgia

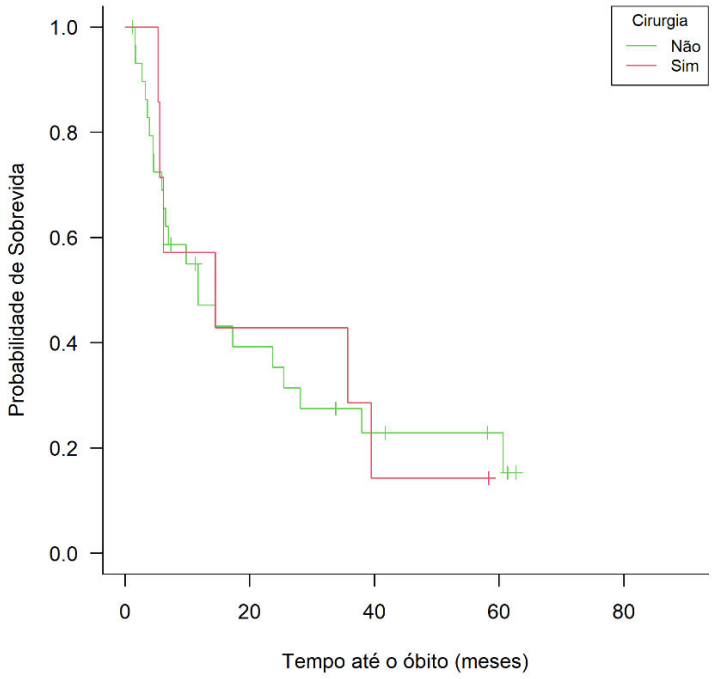


Figura 16 - Diagrama de Sankey

5 DISCUSSÃO

O câncer de esôfago é uma doença de apresentação tardia, que acomete pacientes de baixo nível escolaridade, sobretudo o CEC, de estadiamento complexo e prognóstico ruim.

O tipo histológico predominante foi o Carcinoma de Células Escamosas com 215 (87,36%) casos, comparável com as casuísticas de países em desenvolvimento[4].

A média de idade ao diagnóstico foi 62,5 anos. Nota-se, no mundo, que os países com predominância de Adenocarcinoma tendem a ter doença em idades mais avançadas, como Estados Unidos da América (EUA) e Inglaterra. A média de idade nos EUA em 10 anos foi estimada em 65,7[9] e na Inglaterra, 68 anos para homens e 74 anos para mulheres[55]. Já os países em desenvolvimento e onde predominam os casos de Carcinoma de Células Escamosas, os pacientes são acometidos em uma idade mais precoce, como na China, que possui médias descritas de 61 anos[56] e em países na África que mostram taxas de até 20% de casos diagnosticados abaixo dos 40 anos[57].

O sexo masculino é o mais atingido a nível mundial e foi confirmada essa predominância em nossa população, com 201 (80,72%) indivíduos do sexo masculino. Embora essa disparidade seja conhecida, existem alguns países na África e península da Arabia há predomínio do sexo feminino.

Um estudo que traçou o perfil do câncer de esôfago no Brasil entre 2001 e 2010 identificou uma média de idade de 60,8 anos (± 11,5), predominância do sexo masculino (78,5%) e escolaridade baixa. Os pacientes analfabetos ou com ensino fundamental incompleto somaram (75,2%)[58].

Os resultados do presente estudo demonstraram que a maior parcela da população atendida se encontra na mesma faixa de escolaridade. Somando-se analfabetos e não concluintes do ensino fundamental encontramos 143 (57,9%) casos. Nota-se que a parcela dos que concluíram o ensino fundamental, 96 (38,87%), foi maior do que no levantamento nacional (11,8%). Ribeirão Preto é uma cidade com índice de desenvolvimento humano IDH elevado (0,8) em relação ao

país, sendo colocada na 40ª posição entre os 5565 municípios do Brasil[59]. Porém, ainda são encontradas diferenças importantes entre os municípios na DRS XIII[60].

A portaria nº 876, de 16 de maio de 2013 que dispõe sobre a aplicação da Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012 versa a respeito do primeiro tratamento do paciente com neoplasia maligna comprovada, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). O prazo definido para fins do primeiro tratamento cirúrgico ou quimioterápico ou radioterápico do paciente no SUS, a partir do registro do diagnóstico no prontuário do paciente, é de 60 (sessenta) dias.

O estado de São Paulo apresenta grande desenvolvimento do Sistema Único de Saúde, notavelmente no que diz respeito a integralidade. O Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto é a referência para alta complexidade do Departamento Regional de Saúde XIII. A mediana do tempo entre o diagnóstico e a primeira avaliação no serviço foi de 23 dias, Q1 = 14 e Q3 = 43 dias. A mediana de tempo para início de tratamento após o diagnóstico foi 89 dias, Q1 = 69 e Q3 = 118 dias . Um estudo realizado em hospital quaternário em São Paulo, capital, resultou em um tempo médio para início de tratamento de 4.01 $\pm$ 3.12 meses[8]. Nacionalmente, a média de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de 62 dias ($\pm$ 52) em estudo publicado em 2018[58]. Nota-se que há similaridade entre o estudo atual e o publicado na capital há alguns anos e grande diferença para o estudo nacional. Podemos considerar que não está sendo possível iniciar o tratamento em tempo determinado em parcela significativa da população que sofre de câncer de esôfago.

Em relação a avaliação clínica inicial, os sintomas representaram a descrição geral da literatura. A associação com malignidade merece destaque pois interfere diretamente no planejamento e prognostico do paciente. Houve história pregressa ou atual de câncer de cabeça e pescoço em 15,26% dos casos, 37 CECs (17,21%) e 1 ACE (3,33%). Deste grupo, 14 (36,84%) eram sincrônicos e 24 (63,15%) com história prévia. A sincronicidade torna os casos complexos, pois para um tratamento curativo é preciso uma combinação favorável entre estadiamento e planejamento terapêutico de ambos os locais. Além disso, pacientes com tratamento prévio podem ter a região cervical irradiada o que pode representar risco operatório elevado. Um

estudo de São Paulo, identificou associação entre neoplasia de cabeça e pescoço com CEC e ACE em 7% e 1 %[8], respectivamente.

A maioria dos casos é diagnosticado em estágio avançado, seja localmente ou com metástase a distância[34], o que pode ser reproduzido em diversos estudos populacionais. No presente estudo, 144 (65,56%) dos pacientes foram classificados como EC III ou IV, sendo que 57,46% eram IIIC ou IV. Os dados do *National Cancer Institute's (NCI) Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* sobre distribuição por estadiamento entre 2011 e 2020 apontam que 29,5% entre mulheres e 37,2% entre homens são diagnosticados com metástase a distância[61]. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou a porcentagem de pacientes diagnosticados nos EC III e IV em 41,3% e 26,9%, respectivamente. Em São Paulo, no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo ICESP), mais da metade dos casos de ambos os tipos histológicos, são clinicamente IIIC ou IV[8].

Não foram encontradas diferenças estatísticas em sobrevida do que diz respeito a localização do tumor nem ao grau de diferenciação histopatológico. No entanto, são dois aspectos clínicos que foram incluídos na 7ª edição do ACJJ e modificados na 8ª edição. Existem poucos artigos que analisam sobrevida, grau de diferenciação e localização do tumor. Um estudo publicado no Brasil em 2016 analisou fatores prognósticos e sobrevida no câncer do esôfago em 565 indivíduos. O grau de diferenciação apresentou importância prognóstica no CEC, mas não no ACE. Os tumores localizados no terço distal, apresentaram pior prognóstico no ACE, mas não no CEC[59]. Muito embora a localização não seja considerada no estadiamento dos ACE pela ACJJ.

O estadiamento clínico impactou diretamente na sobrevida dos pacientes, com médias nos estágios II a IIIB de 20,28 meses (IC95% 16,87-23,69), enquanto nos estágios IIIC e IV, de apenas 13,36 meses (IC95% 10,27-16,45) e 7,6 meses (5,85-9,35), $p < 0,01$. A sobrevida geral em 5 anos para CEC e ACE foi de 13% (IC95% 0,08 – 0,17), um pouco abaixo da estimativa da literatura, que varia de 15 a 25%[60]

Em nosso estudo, a conclusão da quimioradioterapia neoadjuvante teve impacto estatisticamente significativa na sobrevida. Pacientes que concluíram a quimioterapia e a radioterapia viveram em média 25,02 meses (IC95% 20,38-29,67) e 24,17 meses (IC95% 20,06-28,27), respectivamente. Já a média dos que não concluíram foi de 15,74 meses (IC95% 9,92-21,56 – logrank 0,03) e 6,57 meses (IC95% 3,52-9,61 - logrank < 0,01), na mesma ordem. O ganho de sobrevida da terapia neoajduvante foi avaliado em múltiplos estudos e confirmado em metánalises posteriores. Uma metanálise que incluíu 31 estudos randomizados demonstrou que quimioradioterapia neoajuvante apresentou melhor sobrevida quando comparada com a cirurgia isolada (HR 0,75, CR95% 0,67-0,85), quimioterapia neoadjuvante (HR 0,83; CR95% 0,70-0,96) e radioterapia neoajuvante (HR 0,82; CR95% 0,67-0,99)[51]. O impacto das terapias neoadjuvantes é muito relevante, motivo pelo qual deve-se insistir na sua realização e, quando possível, na conclusão do tratamento proposto antes de se encaminhar o paciente a cirurgia.

Neste estudo, os pacientes que realizaram procedimentos endoscópicos ou cirúrgicos tiveram sobrevida média de 27,93 meses (IC95% 22,93-32,93) e sobrevida em 5 ano de 32 % (IC95% 0,19-0,45). Os que não receberam ressecção tiveram sobrevida média de 13,93 meses (IC95%11,54-16,32) e sobrevida em 5 anos de 8% (IC95% 0,03-0,12 – logrank <0,01). De modo geral, há um viés de seleção, pois, para ser candidato a ressecção é necessário doença estritamente local e sem invasão de estruturas adjacentes. O benefício de incluir alguma modalidade de ressecção curativa também foi demonstrado em outro centro de referência em São Paulo, onde a sobrevida em cinco anos para pacientes operados por ACE e CEC foi de 58% e 56,6% em 5 anos, respectivamente, e foi associada a melhora da sobrevida (p<0,001)[62].

O tratamento definitivo com quimioterapia e radioterapia para o câncer de esôfago, especialmente o carcinoma de células escamosas vem sendo estudado nos últimos anos. Em nosso estudo, comparamos os pacientes com CEC potencialmente ressecáveis que receberam quimioradioterapia e foram submetidos a esofagectomia com aqueles que não foram operados.

Devido ao caráter retrospectivo do estudo, incluímos todos os pacientes que receberam quimioradioterapia, seja com proposta neoadjuvante ou definitiva, inicialmente sem restringir localização do tumor e excluindo apenas os pacientes com doença sistêmica (EC IV). Observamos que a sobrevida mediana dos pacientes não operados foi de 19,24 meses (IC95% 12,3-23,65) e a dos pacientes operados foi igual a 30,94 meses (IC95% 13,13-35,72). As sobrevida em 5 anos foram de 0,26 (IC95% 0,13-0,38) e 0,17 (IC95%% 0,03-0,36), dos grupos sem cirurgia e com cirurgia, respectivamente (valor p = 0,64). Trata-se de um grupo heterogêneo, com pacientes que não foram operados por motivos diversos, como contraindicação clínica, opção do paciente ou progressão da doença.

Quando analisamos esse tema na literatura, são poucos os estudos prospectivos. Um estudo japonês envolvendo 8 centros, analisou o resultado 30 de pacientes candidatos a laringoesofagectomia por CEC cervical, não tratáveis por endoscopia, submetidos a quimioradioterapia, quanto a sobrevida em 3 anos. A sobrevida global em 3 anos foi de 66,5%, com taxa de resposta completa de 73%. Entre os pacientes com estadiamento tumoral T4, a sobrevida em 3 anos foi de 58,3%.[63] Destaca-se que foram excluídos os casos T1 candidatos a ressecção endoscópica e foram incluídos apenas os pacientes com condições adequadas para uma laringoesofagectomia. Dos 13 pacientes com recorrência local, 5 foram submetidos a cirurgia de resgate, resultando em uma sobrevida sem laringectomia de 52,5% em 3 anos[63]. Em nosso estudo, a sobrevida em 3 anos dos pacientes com CEC cervical, excluindo os estágios IV, que receberam quimioradioterapia exclusiva foi de 0,27 (IC95% 0,1-0,45). Mais estudos são necessários para confirmação do papel da quimioradioterapia definitiva no CEC de esôfago proximal e se há possibilidade de ampliação dessa modalidade para os CECs de esôfago torácico.

Os pacientes submetidos a esofagectomia apresentam morbidade elevada, mesmo com a implementação da cirurgia minimamente invasiva. Em nosso estudo, a taxa de complicações que necessitaram algum tipo de reintervenção (III) foi de 29,27%. Em 9,76% houve risco de vida (IV) e 24,39% dos pacientes tiveram óbito na internação ou em 30 dias (V). Ao dividir os casos em dois grupos, sendo eles formados pelos 20 primeiros casos (2014, 2015, 2016) e os últimos 19 casos (2016,

2017, 2018, 2019), notamos que 80% das complicações grau V ocorreram nos casos mais antigos, assim como 75% das complicações grau IV. Essa evolução ocorreu em paralelo com a evolução e consolidação das técnicas minimamente invasivas. Um estudo de nível nacional americano analisou a mortalidade e volume cirúrgico dos hospitais e encontrou grande discrepância na taxa de óbito cirúrgico das esofagectomias. A diferença entre os hospitais de muito alto volume e de muito pouco volume foi de 15%, sendo de 8,1 % naqueles e 23.1 % nos últimos[64]. Outro estudo, que revisou 30 anos de experiência em esofagectomias transhiatais, com mais de 2.000 pacientes demonstrou uma redução de mortalidade de 10 % para 1% e de outras complicações, como lesão renal aguda, de 32% para 1-2%[65]. Destaca-se que o volume da instituição e do cirurgião são fundamentais no bom resultado de cirurgias desse porte.

As limitações deste estudo estão no fato de se tratar de uma análise retrospectiva, devido à dificuldade de acesso a informações precisas em muitos aspectos. Além disso, o reduzido número de pacientes que são candidatos e que efetivamente são submetidos a procedimentos endoscópicos e cirúrgicos não permitiu análises estatísticas mais robustas.

Pode-se ressaltar também que a população encontrada ainda é predominantemente portadora de CEC, composta idosos, com múltiplas comorbidades (CEC de outro sítio primário, doença neurovasculares, cirrose, DPOC) com baixa escolaridade e fragilidade socioeconômica, sendo muito diferente das populações dos países desenvolvidos. Percebemos na literatura que a tomada de decisões é muitas vezes baseada em estudos feitos em populações com características opostas à nossa e que a tomada de decisão leva em conta características da neoplasia esofágica e o risco de recidiva e não considera essa elevada prevalência de outras doenças. A possível influência dessas importantes condições fica evidente quando observamos os pacientes portadores de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (ex.: cavidade oral, faringe, laringe). No presente estudo, este tipo de neoplasia esteve presente em 38 casos (15,51%), sendo a causa do óbito em 6 pacientes dos 52 submetidos a ressecção (11,53%).

Dados do mundo real como os obtidos no presente estudo são importantes para conhecer a aplicação das diretrizes, seus resultados e eventuais ajustes necessários.

6 CONCLUSÃO

Encontramos uma população idosa e de baixo nível socioeconômico, predominantemente masculina, composta em sua maioria de portadores de Carcinoma de Células Escamosas, seguindo o padrão de países em desenvolvimento. A prevalência de comorbidades importantes nessa é população é elevada, incluindo outros cânceres primários. Além disso, os pacientes obtêm acesso aos centros de referência tardiamente, com mais de 50% dos casos sem possibilidade de cura ao diagnóstico (estágio clínico IIIC e IV).

Poucos pacientes são beneficiados pela terapia multimodal completa e uma parcela menor ainda de ressecções precoces, cirúrgicas ou endoscópicas. É preciso garantir que mais pacientes consigam realizar o tratamento multimodal, pois sua realização impacta na sobrevida - quimioterapia e radioterapia completas = sobrevida média 25,02 meses (IC95% 20,38-29,67) e 24,17 meses (IC95% 20,06-28,27), respectivamente. Quimioterapia e radioterapia incompletas = sobrevida média de 15,74 meses (IC95% 9,92-21,56 – logrank 0,03) e 6,57 meses (IC95% 3,52-9,61 - logrank < 0,01).

A sobrevida geral em 5 anos foi de 13% (IC95% 0,08 – 0,17). A sobrevida média em 5 anos dos pacientes que passaram por ressecção é de 32% (IC95% 0,19-0,45). Os pacientes admitidos com estadiamento clínico IIIC apresentaram sobrevida em 5 anos de 20% (IC95% 0,09-0,31) e os EC IV viveram em média 7,6 meses (IC95% 5,85-9,35)

Concluímos que apesar de dispormos de instituições com arsenal diagnóstico e terapêutico completo, recursos humanos capacitados e centros que realizam todas as modalidades de tratamento em qualquer estágio da doença, ainda não conseguimos reduzir significativamente a mortalidade pelo câncer de esôfago. Apontamos como principais fatores envolvidos nesses resultados o acesso tardio à centros de referência em oncologia e em estágios avançados da doença. As causas possíveis são a dificuldade no diagnóstico precoce ou a demora para chegar ao centro de referência após encaminhamento.

REFERÊNCIAS

1. Kumar, V., Abbas, A. and Aster, J. Robbins and Cotran **Pathologic Basis of Diseases**. 10th Edition, Elsevier, Philadelphia, PA, 2020.

2. Morgan E, Soerjomataram I, Rumgay H, Coleman HG, Thrift AP, Vignat J, Laversanne M, Ferlay J, Arnold M. **The Global Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma Incidence and Mortality in 2020 and Projections to 2040**: New Estimates From GLOBOCAN 2020. Gastroenterology. 2022 Sep;163(3):649-658.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.054. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35671803.

3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. **Global Cancer Statistics 2020**: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.

4. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F**. Predicting the Future Burden of Esophageal Cancer by Histological Subtype:** International Trends in Incidence up to 2030. Am J Gastroenterol. 2017 Aug;112(8):1247-1255. doi: 10.1038/ajg.2017.155. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28585555.

5. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). **Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022. ISBN 978-65-88517-10-9 (versão eletrônica)

6. Dietz J, Pardo S, Furtado C, Harzheim E, Furtado A. **Fatores de risco relacionados ao câncer de esôfago no Rio Grande do Sul**. Rev Assoc Med Bras. 1998;44(4):269-72.

7. Mirra AP, Souza JMPd, Gotlieb SLD, Pastorelo EF, Bussacos MA, Corrêa MCMdM, et al. **Epidemiologia do câncer do esôfago em São Paulo**, Brasil. Revista de saude publica. 1982;16:54-65.

8. TUSTUMI F, TAKEDA FR, KIMURA CMS, SALLUM RAA, RIBEIRO JUNIOR U, CECCONELLO I**. Esophageal carcinoma: Is Squamous Cell Carcinoma different disease compared to adenocarcinoma**? A transversal Study in a Quaternary High volume Hospital in Brazil. Arquivos de gastroenterologia. 2016;53(1):44-8.

9. Then EO, Lopez M, Saleem S, Gayam V, Sunkara T, Culliford A, Gaduputi V. **Esophageal Cancer**: An Updated Surveillance Epidemiology and End Results Database Analysis. World J Oncol. 2020 Apr;11(2):55-64. doi: 10.14740/wjon1254. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32284773; PMCID: PMC7141161

10. Ferraroni M, Negri E, La Vecchia C, D'Avanzo B, Franceschi S. **Socioeconomic indicators, tobacco and alcohol in the aetiology of digestive tract neoplasms.** Int J Epidemiol. 1989 Sep;18(3):556-62. doi: 10.1093/ije/18.3.556. PMID: 2807657.

11. L M Brown , R Hoover, D Silverman, D Baris, R Hayes, G M Swanson, J Schoenberg, R Greenberg, J Liff, A Schwartz, M Dosemeci, L Pottern, J F Fraumeni JrExcess **Incidence of Squamous Cell Esophageal Cancer among US Black Men:** Role of Social Class and Other Risk Factors, American Journal of

Epidemiology, Volume 153, Issue 2, 15 January 2001, Pages 114–122, https://doi.org/10.1093/aje/153.2.114

12. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, Schoenberg JB, Mayne ST, Dubrow R, Rotterdam H, West AB, Blaser M, Blot WJ, Gail MH, Fraumeni JF Jr. **Population attributable risks of esophageal and gastric cancers**. J Natl Cancer Inst. 2003 Sep 17;95(18):1404-13. doi: 10.1093/jnci/djg047. PMID: 13130116.

13. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. **The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma**: a meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2014 Jun;109(6):822-7. doi: 10.1038/ajg.2014.71. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24751582.

14. Neal D. Freedman, Christian C. Abnet, Michael F. Leitzmann, Traci Mouw, Amy F. Subar, Albert R. Hollenbeck, Arthur Schatzkin, **A Prospective Study of Tobacco, Alcohol, and the Risk of Esophageal and Gastric Cancer Subtypes**, American Journal of Epidemiology, Volume 165, Issue 12, 15 June 2007, Pages 1424–1433, https://doi.org/10.1093/aje/kwm051

15. Anderson LA, Cantwell MM, Watson RG, Johnston BT, Murphy SJ, Ferguson HR, McGuigan J, Comber H, Reynolds JV, Murray LJ. **The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma**. Gastroenterology. 2009 Mar;136(3):799-805. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.005. Epub 2008 Dec 3. PMID: 19162028.

16. Liu J, Wang J, Leng Y, Lv C. **Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma**: a meta-analysis of observational studies. Int J Cancer. 2013 Jul 15;133(2):473-85. doi: 10.1002/ijc.28024. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23319052.

17. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. **Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer:** a Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018. Available at https://dietandcancerreport.org. Acessado em 24 de agosto 2020.

18. Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F**. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--**a systematic review. Int J Cancer. 2009 Aug 1;125(3):491-524. doi: 10.1002/ijc.24445. PMID: 19415743; PMCID: PMC2773211

19. Loria D, Barrios E, Zanetti R. **Cancer and yerba mate consumption: a review of possible associations.** Rev Panam Salud Publica. 2009 Jun;25(6):530-9. doi: 10.1590/s1020-49892009000600010. PMID: 19695149.

20. Islami F, Pourshams A, Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Fahimi S, Shakeri R, Abedi-Ardekani B, Merat S, Vahedi H, Semnani S, Abnet CC, Brennan P, Møller H, Saidi F, Dawsey SM, Malekzadeh R, Boffetta P. **Tea drinking habits and oesophageal cancer in a high risk area in northern Iran**: population based case-control study. BMJ. 2009 Mar 26;338:b929. doi: 10.1136/bmj.b929. PMID: 19325180; PMCID: PMC3269898.

21. Dunaway PM, Wong RK. **Risk and surveillance intervals for squamous cell carcinoma in achalasia**. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2001 Apr;11(2):425-34, ix. PMID: 11319071.

22. Leeuwenburgh I, Scholten P, Alderliesten J, Tilanus HW, Looman CW, Steijerberg EW, Kuipers EJ. **Long-term esophageal cancer risk in patients with primary achalasia**: a prospective study. Am J Gastroenterol. 2010 Oct;105(10):2144-9. doi: 10.1038/ajg.2010.263. Epub 2010 Jun 29. PMID: 20588263.

23. WYNDER EL, HULTBERG S, JACOBSSON F, BROSS IJ. **Environmental factors in cancer of the upper alimentary tract;** a Swedish study with special reference to Plummer-Vinson (Paterson-Kelly) syndrome. Cancer. 1957 May-Jun;10(3):470-87. doi: 10.1002/1097-0142(195705/06)10:3<470::aid-cncr2820100309>3.0.co;2-7. PMID: 13460941.

24. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. **Cancer risks in Fanconi anemia**: findings from the German Fanconi Anemia Registry. Haematologica. 2008 Apr;93(4):511-7. doi: 10.3324/haematol.12234. Epub 2008 Mar 5. PMID: 18322251.

25. Blaydon DC, Etheridge SL, Risk JM, Hennies HC, Gay LJ, Carroll R, Plagnol V, McRonald FE, Stevens HP, Spurr NK, Bishop DT, Ellis A, Jankowski J, Field JK, Leigh IM, South AP, Kelsell DP. **RHBDF2 mutations are associated with tylosis, a familial esophageal cancer syndrome**. Am J Hum Genet. 2012 Feb 10;90(2):340-6. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.12.008. Epub 2012 Jan 19. PMID: 22265016; PMCID: PMC3276661.

26. Morton LM, Gilbert ES, Hall P, Andersson M, Joensuu H, Vaalavirta L, Dores GM, Stovall M, Holowaty EJ, Lynch CF, Curtis RE, Smith SA, Kleinerman RA, Kaijser M, Storm HH, Pukkala E, Weathers RE, Linet MS, Rajaraman P, Fraumeni JF Jr, Brown LM, van Leeuwen FE, Fossa SD, Johannesen TB, Langmark F, Lamart S, Travis LB, Aleman BMP. **Risk of treatment-related esophageal cancer among breast cancer survivors**. Ann Oncol. 2012 Dec;23(12):3081-3091. doi: 10.1093/annonc/mds144. Epub 2012 Jun 27. PMID: 22745217; PMCID: PMC3501231.

27. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. **A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma.** Ann Oncol. 2013 Mar;24(3):609-17. doi: 10.1093/annonc/mds244. Epub 2012 Aug 16. PMID: 22898040.

28. Lagergren J. **Influence of obesity on the risk of esophageal disorders**. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011 Jun;8(6):340-7. doi: 10.1038/nrgastro.2011.73. PMID: 21643038.

29. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. **Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma**. N Engl J Med. 1999 Mar 18;340(11):825-31. doi: 10.1056/NEJM199903183401101. PMID: 10080844.

30. Spechler SJ. **Barrett esophagus and risk of esophageal cancer**: a clinical review. JAMA. 2013 Aug 14;310(6):627-36. doi: 10.1001/jama.2013.226450. PMID: 23942681.

31. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Souza RF, Yadlapati RH, Sauer BG, Wani S. **Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus**: An Updated ACG Guideline. Am J Gastroenterol. 2022 Apr 1;117(4):559-587. doi: 10.14309/ajg.0000000000001680. PMID: 35354777.

32. Islami F, Kamangar F. **Helicobacter pylori and esophageal cancer risk**: a meta-analysis. Cancer Prev Res (Phila). 2008 Oct;1(5):329-38. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0109. PMID: 19138977; PMCID: PMC3501739.

33. Nie S, Chen T, Yang X, Huai P, Lu M. **Association of Helicobacter pylori infection with esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma**: a meta-analysis. Dis Esophagus. 2014 Sep-Oct;27(7):645-53. doi: 10.1111/dote.12194. Epub 2014 Mar 17. PMID: 24635571

34. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. N Engl J Med. 2003 Dec 4;349(23):2241-52. doi: 10.1056/NEJMra035010. PMID: 14657432.

35. **American Cancer Society - Survival Rates for Esophageal Cancer** https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8616.00.pdf Last Revised: March 1, 2023

36. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. **7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual:** esophagus and esophagogastric junction. Ann Surg Oncol. 2010 Jul;17(7):1721-4. doi: 10.1245/s10434-010-1024-1. PMID: 20369299.

37. Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH, Goldstraw P. **Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction**: An Eighth Edition Staging Primer. J Thorac Oncol. 2017 Jan;12(1):36-42. doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.016. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27810391; PMCID: PMC5591443.

38. Thosani N, Singh H, Kapadia A, Ochi N, Lee JH, Ajani J, Swisher SG, Hofstetter WL, Guha S, Bhutani MS. **Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers**: a systematic review and meta-analysis. Gastrointest Endosc. 2012 Feb;75(2):242-53. doi: 10.1016/j.gie.2011.09.016. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22115605.

39. Jayaprakasam VS, Yeh R, Ku GY, Petkovska I, Fuqua JL 3rd, Gollub M, Paroder V. **Role of Imaging in Esophageal Cancer Management in 2020**: Update for Radiologists. AJR Am J Roentgenol. 2020 Nov;215(5):1072-1084. doi: 10.2214/AJR.20.22791. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32901568.

40. Hardacker TJ, Ceppa D, Okereke I, Rieger KM, Jalal SI, LeBlanc JK, DeWitt JM, Kesler KA, Birdas TJ**. Treatment of clinical T2N0M0 esophageal cancer**. Ann Surg Oncol. 2014 Nov;21(12):3739-43. doi: 10.1245/s10434-014-3929-6. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25047477.

41. Barbetta A, Schlottmann F, Nobel T, Sewell DB, Hsu M, Tan KS, Gerdes H, Shah P, Bains MS, Bott M, Isbell JM, Jones DR, Molena D. **Predictors of Nodal Metastases for Clinical T2N0 Esophageal Adenocarcinoma.** Ann Thorac Surg. 2018 Jul;106(1):172-177. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.02.087. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29627387; PMCID: PMC6136647.

42. Kato H, Kuwano H, Nakajima M, Miyazaki T, Yoshikawa M, Ojima H, Tsukada K, Oriuchi N, Inoue T, Endo K. **Comparison between positron emission tomography and computed tomography in the use of the assessment of esophageal carcinoma.** Cancer. 2002 Feb 15;94(4):921-8. PMID: 11920459.

43. 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. doi: 10.1038/sj.bjc.6604200. Epub 2008 Jan 22. PMID: 18212745; PMCID: PMC2243147.

44. Fedorova E, Watson TJ. **Antireflux and Endoscopic Therapies for Barrett Esophagus and Superficial Esophageal Neoplasia**. Surg Clin North Am. 2021 Jun;101(3):391-403. doi: 10.1016/j.suc.2021.03.002. PMID: 34048760.

45. Lee L, Ronellenfitsch U, Hofstetter WL, Darling G, Gaiser T, Lippert C, Gilbert S, Seely AJ, Mulder DS, Ferri LE. **Predicting lymph node metastases in early esophageal adenocarcinoma using a simple scoring system**. J Am Coll Surg. 2013 Aug;217(2):191-9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.015. Epub 2013 May 6. PMID: 23659947.

46. Duan X, Shang X, Yue J, Ma Z, Chen C, Tang P, Jiang H, Yu Z**. A nomogram to predict lymph node metastasis risk for early esophageal squamous cell carcinoma**. BMC Cancer. 2021 Apr 20;21(1):431. doi: 10.1186/s12885-021-08077-z. PMID: 33879102; PMCID: PMC8056635.

47. Eguchi T, Nakanishi Y, Shimoda T, Iwasaki M, Igaki H, Tachimori Y, Kato H, Yamaguchi H, Saito D, Umemura S**. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer**: analysis of 464 surgically resected cases. Mod Pathol. 2006 Mar;19(3):475-80. doi: 10.1038/modpathol.3800557. PMID: 16444191.

48. Mota FC, Cecconello I, Takeda FR, et al**. Neoadjuvant therapy or upfront surgery?** A systematic review and meta-analysis of T2N0 esophageal cancer treatment options. Int J Surg 2018;54:176–81.

49. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** NCCN clinical practice guidelines in oncology. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf Acessado em 17 de Abril de 2023.

50. Shapiro J, Van Lanschot JJB, Hulshof MC, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. **Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS):** long-term results of a randomised controlled trial. The lancet oncology. 2015;16(9):1090-8.

51. Chan KK, Saluja R, Delos Santos K, Lien K, Shah K, Cramarossa G, et al. **Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer**: A network meta-analysis. International journal of cancer. 2018.

52. van Workum F, Berkelmans GH, Klarenbeek BR, Nieuwenhuijzen GAP, Luyer MDP, Rosman C. **McKeown or Ivor Lewis totally minimally invasive**

esophagectomy for cancer of the esophagus and gastroesophageal junction: systematic review and meta-analysis. J Thorac Dis. 2017;9(Suppl 8):S826–S33

53. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, Bonavina L, Rosman C, Garcia JR, et al. **Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer**: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2012;379(9829):1887–92.

54. Moreira LF, Pessôa MC, Mattana DS, Schmitz FF, Volkweis BS, Antoniazzi JL, Ribeiro L. **Cultural adaptation and the Clavien-Dindo surgical complications classification translated to Brazilian Portuguese**. Rev Col Bras Cir. 2016 May-Jun;43(3):141-8. English, Portuguese. doi: 10.1590/0100-69912016003001. PMID: 27556536.

55. Chung CS, Lee YC, Wu MS. **Prevention strategies for esophageal cancer**: perspectives of the East vs West. Best Pract Res ClinGastroenterol. 2015;29:869

56. Guo LW, Huang HY, Shi JF, et al. **Medical expenditure for esophageal cancer in China**: a 10-year multicenter retrospective survey (2002–2011). Chin J Cancer. 2017;36:73

57. Van Loon K, Mwachiro MM, Abnet CC, et al. **The African esophageal cancer consortium**: a call to action. J Glob Oncol. 2018;4:1–9.

58 **Instituto Nacional do Câncer** https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/195 Acessado em 30/04/2023

59 **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística** https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/ribeirao-preto/pesquisa/37/0?tipo=ranking. Acessado em 30/04/2023

60 **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística** https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/serra-azul/pesquisa/37/0 Acessado em 30/04/2023

61 ***National Cancer Institute's (NCI) Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*** https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=17&data_type=1&graph_type=4&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&race=1&age_range=1&advopt_precision=1&hdn_view=1#resultsRegion1 Acessado em 30/04/2023

62 Francisco TUSTUMI, Cintia Mayumi Sakurai KIMURA, Flavio Roberto TAKEDA, Rodrigo Hideki UEMA,Rubens Antônio Aissar SALUM, Ulysses RIBEIRO-JUNIOR, Ivan CECCONELLO **Fatores prognósticos e análise de sobrevida no carcinoma esofágico** ABCD Arq Bras Cir Dig Artigo Original 2016;29(3):138-141

63 Zenda S, Kojima T, Kato K, et al. **Multicenter Phase 2 Study of Cisplatin and 5-Fluorouracil With Concurrent Radiation Therapy as an Organ Preservation Approach in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Cervical**

Esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2016;96:976-84. 10.1016/j.ijrobp.2016.08.045.

64 Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE. **Hospital volume and surgical mortality in the United States**. N Engl J Med. 2002 Apr 11;346(15):1128-37. doi: 10.1056/NEJMsa012337. PMID: 11948273.

65. Orringer MB, Marshall B, Chang AC, Lee J, Pickens A, Lau CL. **Two thousand transhiatal esophagectomies:** changing trends, lessons learned. Ann Surg. 2007 Sep;246(3):363-72; discussion 372-4. doi: 10.1097/SLA.0b013e31814697f2. PMID: 17717440; PMCID: PMC1959358.

_____

* De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT NBR 6023)

ANEXOS

ANEXO 1 – AJCC 7ª edição

ESOPHAGUS STAGING FORM

CLINICAL *Extent of disease before any treatment*	STAGE CATEGORY DEFINITIONS	PATHOLOGIC *Extent of disease through completion of definitive surgery*
❑ y clinical– staging completed after neoadjuvant therapy but before subsequent surgery	TUMOR SIZE: _____ LATERALITY: ☐ left ☐ right ☐ bilateral	❑ y pathologic – staging completed after neoadjuvant therapy AND subsequent surgery
	PRIMARY TUMOR (T)	
❑ TX	Primary tumor cannot be assessed	❑ TX
❑ T0	No evidence of primary tumor	❑ T0
❑ Tis	High-grade dysplasia *	❑ Tis
❑ T1	Tumor invades lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa	❑ T1
❑ T1a	Tumor invades lamina propria or muscularis mucosae	❑ T1a
❑ T1b	Tumor invades submucosa	❑ T1b
❑ T2	Tumor invades muscularis propria	❑ T2
❑ T3	Tumor invades adventitia	❑ T3
❑ T4	Tumor invades adjacent structures	❑ T4
❑ T4a	Resectable tumor invading pleura, pericardium, or diaphragm	❑ T4a
❑ T4b	Unresectable tumor invading other adjacent structures, such as aorta, vertebral body, trachea, etc.	❑ T4b
	*High-grade dysplasia includes all non-invasive neoplastic epithelium that was formerly called carcinoma *in situ*, a diagnosis that is no longer used for columnar mucosae anywhere in the gastrointestinal tract.	
	REGIONAL LYMPH NODES (N)	
❑ NX	Regional lymph nodes cannot be assessed	❑ NX
❑ N0	No regional lymph node metastasis	❑ N0
❑ N1	Regional lymph node metastases involving 1 to 2 nodes	❑ N1
❑ N2	Regional lymph node metastases involving 3 to 6 nodes	❑ N2
❑ N3	Regional lymph node metastases involving 7 or more nodes	❑ N3
	DISTANT METASTASIS (M)	
❑ M0	No distant metastasis (no pathologic M0; use clinical M to complete stage group)	
❑ M1	Distant metastasis	❑ M1

ANATOMIC STAGE • PROGNOSTIC GROUPS

CLINICAL *Squamous Cell Carcinoma**						PATHOLOGIC *Squamous Cell Carcinoma**					
GROUP	T	N	M	Grade	Tumor Location**	GROUP	T	N	M	Grade	Tumor Location**
❑ 0	Tis (HGD)	N0	M0	1	Any	❑ 0	Tis (HGD)	N0	M0	1	Any
❑ IA	T1	N0	M0	1, X	Any	❑ IA	T1	N0	M0	1, X	Any
❑ IB	T1	N0	M0	2-3	Any	❑ IB	T1	N0	M0	2-3	Any
	T2-3	N0	M0	1, X	Lower, X		T2-3	N0	M0	1, X	Lower, X
❑ IIA	T2-3	N0	M0	1, X	Upper, middle	❑ IIA	T2-3	N0	M0	1, X	Upper, middle
	T2-3	N0	M0	2-3	Lower, X		T2-3	N0	M0	2-3	Lower, X
❑ IIB	T2-3	N0	M0	2-3	Upper, middle	❑ IIB	T2-3	N0	M0	2-3	Upper, middle
	T1-2	N1	M0	Any	Any		T1-2	N1	M0	Any	Any
❑ IIIA	T1-2	N2	M0	Any	Any	❑ IIIA	T1-2	N2	M0	Any	Any
	T3	N1	M0	Any	Any		T3	N1	M0	Any	Any
	T4a	N0	M0	Any	Any		T4a	N0	M0	Any	Any
❑ IIIB	T3	N2	M0	Any	Any	❑ IIIB	T3	N2	M0	Any	Any
❑ IIIC	T4a	N1-2	M0	Any	Any	❑ IIIC	T4a	N1-2	M0	Any	Any
	T4b	Any	M0	Any	Any		T4b	Any	M0	Any	Any
	Any	N3	M0	Any	Any		Any	N3	M0	Any	Any
❑ IV	Any	Any	M1	Any	Any	❑ IV	Any	Any	M1	Any	Any

ANEXO 2 – Classificação de Clavien-Dindo

Grau I	Qualquer desvio do curso pós-operatório ideal sem necessidade de tratamento farmacológico ou de intervenções cirúrgicas, endoscópicas, e radiológicas. Regimes terapêuticos permitidos são: drogas antieméticas, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos, e fisioterapia. Esta categoria também inclui feridas operatórias drenadas à beira do leito.
Grau II	Requer tratamento farmacológico com drogas diferentes daquelas permitidas para complicações grau I; - Transfusão sanguínea e nutrição parenteral total também estão incluídas.
Grau III	Exige intervenção cirúrgica, endoscópica ou intervenção radiológica.
Grau IV	Complicação com Risco de vida (incluindo SNC);
IV a	Disfunção de um só órgão (incluindo diálise);
IV b	Disfunção de múltiplos órgãos.
Grau V	Morte do Paciente

ANEXO 3 – Protocolo de abordagem do câncer de esôfago do HCFMRP-USP

I. Do momento que chega ao DCD até o tratamento:

1. Primeira consulta – Caso novo
    a. EDA com biópsia
    b. Seriografia
    c. CT de tórax
    d. CT de abdome superior
    e. Avaliação da CCP
    f. Broncoscopia
    g. Exames bioquímicos
        i. Hemograma
        ii. Glicemia
        iii. Ureia
        iv. Creatinina
        v. Albumina

2. Segunda consulta - primeiro retorno após Caso novo, dentro de 2 semanas com todas as avaliações completas:
    Definir conduta e iniciar terapêutica dentro de 2 semanas –
    a. Estadio I – cirurgia
    b. Estadio II ou III – Neoadjuvância
    c. Estadio IV - Paliação
    d. Avaliação pré-anestésica (APA)
        i. R-X tórax
        ii. ECG

3. Terceira consulta – portanto o paciente deve receber o tratamento para a neoplasia em 1 mês do momento que chegou ao hospital.

II. Ao ser encaminhado para Neoadjuvância:

1. Primeira consulta na GAOC, em 1 semana
2. Retorno na GAC com exames de re-estadiamento
    a. EDA com biópsia
    b. Seriografia
    c. CT de tórax
    d. CT de abdome superior

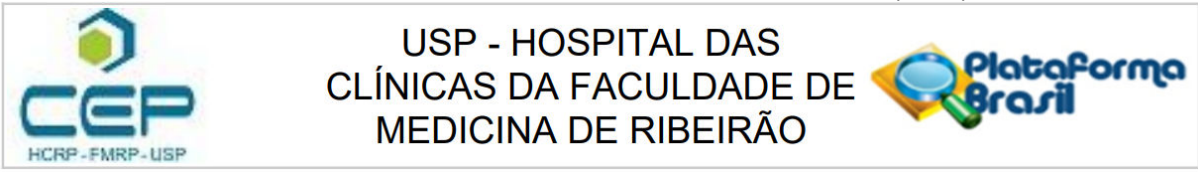
III. Cirurgia:

1. Preparo do cólon
2. Deixar SNE para alimentação
3. Teste de Azul de metileno no 6°PO
4. Seriografia controle da reconstrução do TGI no 7°PO
5. Primeiro retorno no GAC (6-feira) entre o 30° - 37°PO

IV. Seguimento

1. Primeiro retorno na GAC (6-feira) entre o 30° - 37°PO
2. Encaminhar para GAOC, para complementação do tratamento
3. Retorno da GAC
    a. Cada 3 meses para avaliação clínica por 2 anos. Depois, cada 6 meses até completar 5 anos. Anualmente até completar 7 anos.
    b. Cada 6 meses avaliação com exames complementares (CT tórax e abdome superior, EDA) por 2 anos. Depois, cada 1 ano até completar 5 anos.
4. “Carimbo” de seguimento
    a. Meses PO (Ex: 3° mes PO, 12° mes PO, 30° mes PO....)
    b. Estadiamento patológico
    c. Performance Status – Karnofsky, ECOG
    d. Atividade da doença
    e. Presença de complicações (Classificação Clavien-Dindo e Visick)

ANEXO 4 - Parecer consubstanciado do comitê de ética e pesquisa (CEP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise clínica epidemiológica do Câncer Esofágico em um hospital de referência no interior do estado de São Paulo. **Pesquisador:** Raphael Camerini Maciel **Área Temática:**

Versão: 1

CAAE: 11191619.7.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP **Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.275.434

Apresentação do Projeto:

O Câncer de esôfago é representado em sua maioria pelo Carcinoma de Células Escamosas (CCE) e pelo Adenocarcinoma (ACE) que juntos somam mais de 95% dos casos. Apresenta incidência mundial estimada em 450.000 casos por ano, sendo 80 % dos casos em países

em desenvolvimento, em uma região geográfica denominada cinturão asiático do câncer esofágico. Além de apresentar grande variação de incidência, também apresenta diferente predomínio histopatológico entre as regiões geográficas. Diferentes fatores podem explicar essas variações, como condição socioeconômica, fatores culturais e exposições a diferentes fatores de risco. Assim como no mundo, há grande diferença entre a distribuição do câncer de esôfago no Brasil, embora não haja estudo atual sobre a epidemiologia do câncer de esôfago a nível nacional. O tratamento multimodal do câncer de esôfago é realizado seguindo-se protocolos importados de países desenvolvidos. No entanto, a população brasileira, principalmente aquela atendida no Sistema Único de Saúde, pode apresentar características próprias que podem exigir adaptações dos protocolos importados de outras realidades socioculturais e econômicas.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar o perfil epidemiológico, o tratamento oferecido, os resultados em sobrevida e taxa de complicações do câncer de esôfago em um hospital de referência no interior do estado de São Paulo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos e benefício para os participantes da pesquisa. O Pesquisador garante o monitoramento e segurança dos dados, reiterando o compromisso com a resolução 466/12 e suas complementares do CNS, assegurando o sigilo e a confidencialidade do paciente e que os dados obtidos serão utilizados somente para os fins propostos no estudo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo individuado, observacional e descritivo. Trata-se de levantamento de dados coletados nos Registros Hospitalares de Câncer e nos prontuários médicos físicos e eletrônicos no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, considerando que não haverá nenhuma intervenção ou mesmo risco aos pacientes, assim como a inclusão de pacientes que foram ao óbito. Será realizada análise retrospectiva dos prontuários e realizado um estudo descritivo.Trata-se de levantamento de dados coletados nos Registros Hospitalares de Câncer e nos prontuários médicos físicos e eletrônicos no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	05/04/2019		Aceito

Básicas do Projeto	ETO_1295242.pdf	14:16:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	05/04/2019 14:15:49	Raphael Camerini Maciel	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	03/04/2019 01:00:49	Raphael Camerini Maciel	Aceito
Outros	UPC.pdf	01/04/2019 00:38:59	Raphael Camerini Maciel	Aceito
Folha de Rosto	FRRaphaelMaciel.pdf	13/03/2019 21:58:33	Raphael Camerini Maciel	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensaTCLE.pdf	10/03/2019 09:52:54	Raphael Camerini Maciel	Aceito
Outros	Instrumentodecoleta.docx	25/02/2019 21:02:02	Raphael Camerini Maciel	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	25/02/2019 21:01:37	Raphael Camerini Maciel	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 22 de Abril de 2019

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - Outros locais de metástase

Local	**número**
Sistema linfático	39
Sistema nervoso central	4
Adrenal	4
Rim	1
Baço	1

APÊNDICE 2 – Instrumento de coleta

Sociodemográfico

Codigo ID	_____
Registro	_____ (Ex: 085216-C)
Nome	_____
Sexo	◯ Masculino ◯ Feminino
Data de nascimento	_____ (Ex: 17-12-1979)
Procedência	◯ Ribeirão Preto ◯ DRS-XIII ◯ Outras cidades do estado de SP ◯ Outros estados ◯ Não informado
Selecione o Estado	◯ Acre ◯ Alagoas ◯ Amapá ◯ Amazonas ◯ Bahia ◯ Ceará ◯ Distrito Federal ◯ Espírito Santo ◯ Goiás ◯ Maranhão ◯ Mato Grosso ◯ Mato Grosso do Sul ◯ Minas Gerais ◯ Paraná ◯ Paraíba ◯ Pará ◯ Pernambuco ◯ Piauí ◯ Rio de Janeiro ◯ Rio Grande do Norte ◯ Rio Grande do Sul ◯ Rondônia ◯ Roraima ◯ Santa Catarina ◯ Sergipe ◯ Tocantins
Cidade	_____ (Ex: Altamira)

Escolaridade	◯ Analfabeto ◯ Fundamental Incompleto ◯ Fundamental Completo ◯ Médio ◯ Superior ◯ Não Informado

Clínico

Situação do paciente na admissão (diagnóstico tratado anteriormente em outro serviço)	◯ sem diagnóstico / sem tratamento ◯ com diagnóstico / sem tratamento ◯ com diagnóstico / com tratamento ◯ outros
Manifestações clínicas	☐ achado em exame rotina ☐ disfagia ☐ dor ☐ HDA ☐ perda de peso ☐ perfuração ☐ outro
Outra manifestação	_____
Patologia(s) associada(s)	☐ câncer de cabeça e pescoço ☐ outro câncer ☐ cardiopatia ☐ DM ☐ Dislipidemia ☐ HAS ☐ pneumopatia ☐ sem patologia ☐ outra
Outra(s) patologia(s)	_____
Data do diagnóstico da doença	_____
Idade no diagnóstico	_____
Local do tumor (TERÇO)	◯ proximal (até 25cm) ◯ médio ◯ distal (a partir de 5cm da ADS) ◯ extenso
Estadiamento clínico	◯ 0 ◯ IA ◯ IB ◯ IIA ◯ IIB ◯ IIIA ◯ IIIB ◯ IIIC ◯ IV ◯ Não informado
TNM clínico - Tumor primário	◯ T0 ◯ Tis ◯ T1a ◯ T1b ◯ T2 ◯ T3 ◯ T4a ◯ T4b ◯ Não informado
TNM clínico - Linfonodos regionais	◯ Nx ◯ N0 ◯ N1 ◯ N2 ◯ N3 ◯ Não informado
TNM clínico - Metástase a distância	◯ M0 ◯ M1 ◯ Mx ◯ Não informado

Tipo histológico	◯ Adenocarcinoma ◯ Carcinoma de Células Escamosas ◯ Linfoma ◯ Leiomiossarcoma ◯ GIST ◯ Tumor Neuroendócrino ◯ Outros ◯ Não informado
Número de biopsia	_____ (Ex: 2)
Outro(s) tipo(s) histológico(s)	_____
Grau de diferenciação Legenda: GX -O grau de diferenciação não pode ser avaliado G1 Bem diferenciado G2 Moderadamente diferenciado G3 Pouco diferenciado G4 Indiferenciado	◯ Gx ◯ G1 ◯ G2 ◯ G3 ◯ G4
Recidiva	◯ Não ◯ Sim ◯ Não informado
Data da Recidiva	_____
Metástase (local)	☐ Pulmão ☐ Hepático ☐ Peritônio ☐ Ósseo ☐ Sem metástase ☐ Outro(s) ☐ Não informado
Outro local - Metástase	_____

Tratamento

Realizou cirurgia	◯ Não ◯ Sim ◯ Não informado
Pré operatório	
Hb	_____
Ht	_____
Albumina	_____
Creatinina	_____
ASA	◯ I ◯ II ◯ III ◯ IV ◯ V ◯ VI
Uso de dieta enteral (SNE) pré operatória?	◯ Sim ◯ Não
Nº de dias de uso da dieta SNE	_____
Data cirurgia	_____
Intenção da Cirurgia	◯ curativa ◯ paliativa ◯ diagnóstica
Modalidade	◯ Cirúrgica ◯ Endoscópica ◯ Ablativa
Tipo de cirurgia	◯ Esofagectomia subtotal ◯ Esofagogastrectomia
Via de acesso	☐ Toracoscopia ☐ Laparoscopia ☐ Toracotomia ☐ Laparotomia
Local Anastomose	◯ Cervical ◯ Intratorácica
Ressecção Ampliada	◯ Pleura ◯ Pericárdio ◯ Diafragma ◯ N/A

Reconstrução	☐ tubo gástrico ☐ cólon ascendente ☐ cólon transverso ☐ cólon descendente
Ressecção	◯ R0 ◯ R1 ◯ R2 ◯ Sem ressecção ◯ Não Informado
Conversão	◯ Não ◯ Sim
N linfonodos retirados	_____
N linfonodos comprometidos	_____
Estadiamento Patológico Legenda: ◯ 0 ◯ IA ◯ IB ◯ IIA ◯ IIB ◯ IIIA ◯ IIIB ◯ IIIC ◯ IV ◯ Não informado	
TNM patológico - Tumor primário	◯ pT0 ◯ pTis ◯ pT1a ◯ pT1b ◯ pT2 ◯ pT3 ◯ pT4a ◯ pT4b ◯ Não informado
TNM patológico - Linfonodos regionais	◯ N0 ◯ N1 ◯ N2 ◯ N3 ◯ Não informado
TNM patológico - Metástase a distância	◯ M0 ◯ M1 ◯ Não informado
Data da internação para cirurgia	_____
Data da alta	_____
Tempo de internação em dias	_____

Complicações cirúrgicas < = 30 dias:

Grau I- Qualquer desvio do curso pós-operatório ideal sem necessidade de tratamento farmacológico ou de intervenções cirúrgicas, endoscópicas, e radiológicas. Regimes terapêuticos permitidos são: drogas antieméticas, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos, e fisioterapia. Esta categoria também inclui feridas operatórias drenadas à beira do leito.

Grau II- Requer tratamento farmacológico com drogas diferentes daquelas permitidas para complicações grau I; - Transfusão sanguínea e nutrição parenteral total também estão incluídas.

Grau III- Exige intervenção cirúrgica, endoscópica ou intervenção radiológica.

Grau IV- Complicação com Risco de vida (incluindo SNC); IV a. Disfunção de um só órgão (incluindo diálise); IV b. Disfunção de múltiplos órgãos.

Grau V- Morte do Paciente

◯ Grau I ◯ Grau II ◯ Grau III ◯ Grau IV ◯ Grau V ◯ Sem complicação

Quimioterapia neoadjuvante	◯ Sim ◯ Não
Tempo (dias) para início da QT	_____
Data de início - neoadj	_____
Data de término - neoadj	_____
Tempo QT neoadjuvante em dias (tratamento)	_____
Completou neoadjuvante	◯ Sim ◯ Não
Complicações neoadjuvante	☐ ANEMIA G1 ☐ ANEMIA G2 ☐ ANEMIA G3 ☐ ANEMIA G4 ☐ NEUTROPENIA G1 ☐ NEUTROPENIA G2 ☐ NEUTROPENIA G3 ☐ NEUTROPENIA G4 ☐ PLAQUETOPENIA G1 ☐ PLAQUETOPENIA G2 ☐ PLAQUETOPENIA G3 ☐ PLAQUETOPENIA G4 ☐ VÔMITO G1 ☐ VÔMITO G2 ☐ VÔMITO G3 ☐ VÔMITO G4 ☐ DIARREIA G1 ☐ DIARREIA G2 ☐ DIARREIA G3 ☐ DIARREIA G4 ☐ OUTRA
Outra(s) complicação na QT neoadjuvante	_____

RDT neo	◯ Sim ◯ Não
Tempo (dias) para início da RDT	_____
Data de início - RDT neo	_____
Data de término- RDT neo	_____
Tempo RDT neo em dias (tratamento)	_____
Completou a RDT neo	◯ Sim ◯ Não
Complicações RDT neo	☐ ANEMIA G1 ☐ ANEMIA G2 ☐ ANEMIA G3 ☐ ANEMIA G4 ☐ NEUTROPENIA G1 ☐ NEUTROPENIA G2 ☐ NEUTROPENIA G3 ☐ NEUTROPENIA G4 ☐ PLAQUETOPENIA G1 ☐ PLAQUETOPENIA G2 ☐ PLAQUETOPENIA G3 ☐ PLAQUETOPENIA G4 ☐ VÔMITO G1 ☐ VÔMITO G2 ☐ VÔMITO G3 ☐ VÔMITO G4 ☐ DIARREIA G1 ☐ DIARREIA G2 ☐ DIARREIA G3 ☐ DIARREIA G4 ☐ OUTRA
Outra(s) complicação na RDT neo	_____

Exames Pré NEO

Hb	_____ (Ex: 1.5. Usar ponto "." como separador decimal)
Ht	_____
Albumina	_____
Creatinina	_____
Quimioterapia adjuvante	◯ Sim ◯ Não

Tempo (dias) para início da QMT adjuvante	_____
Data de início - adj	_____
Data de término - adj	_____
Tempo QT adjuvante	_____
Completou QT adjuvante?	◯ Sim ◯ Não
Complicações QT adjuvante	☐ ANEMIA G1 ☐ ANEMIA G2 ☐ ANEMIA G3 ☐ ANEMIA G4 ☐ NEUTROPENIA G1 ☐ NEUTROPENIA G2 ☐ NEUTROPENIA G3 ☐ NEUTROPENIA G4 ☐ PLAQUETOPENIA G1 ☐ PLAQUETOPENIA G2 ☐ PLAQUETOPENIA G3 ☐ PLAQUETOPENIA G4 ☐ VÔMITO G1 ☐ VÔMITO G2 ☐ VÔMITO G3 ☐ VÔMITO G4 ☐ DIARREIA G1 ☐ DIARREIA G2 ☐ DIARREIA G3 ☐ DIARREIA G4 ☐ OUTRA
Outra(s) complicação na QT adjuvante	_____
RDT adjuvante	◯ Sim ◯ Não
Tempo (dias) para início da RDT adjuvante	_____
Data de início - RDT adj	_____
Data de término - adj	_____
Tempo QT adjuvante	_____
Completou RDT adjuvante?	◯ Sim ◯ Não

Complicações RDT adjuvante

- ☐ ANEMIA G1
- ☐ ANEMIA G2
- ☐ ANEMIA G3
- ☐ ANEMIA G4
- ☐ NEUTROPENIA G1
- ☐ NEUTROPENIA G2
- ☐ NEUTROPENIA G3
- ☐ NEUTROPENIA G4
- ☐ PLAQUETOPENIA G1
- ☐ PLAQUETOPENIA G2
- ☐ PLAQUETOPENIA G3
- ☐ PLAQUETOPENIA G4
- ☐ VÔMITO G1
- ☐ VÔMITO G2
- ☐ VÔMITO G3
- ☐ VÔMITO G4
- ☐ DIARREIA G1
- ☐ DIARREIA G2
- ☐ DIARREIA G3
- ☐ DIARREIA G4
- ☐ OUTRA

Outra(s) complicação na RDT adjuvante

_____

Tratamento paliativo

◯ Sim ◯ Não ◯ Não informado

O que foi realizado?

- ☐ Quimioterapia
- ☐ Radioterapia
- ☐ Cirurgia
- ☐ Gastrostomia/Jejunostomia
- ☐ Prótese

Escala de Karnofsky para paciente paliativo:

* Utilizar a escala somente no momento que definir a paliação *

100% - normal, sem queixas, sem sinais de doença
90% - capaz de atividade normal, poucos sinais ou sintomas de doença
80% - atividade normal com alguma dificuldade, alguns sinais e sintomas
70% - capaz de cuidar de si próprio, incapaz de atividade normal ou trabalho
60% - necessidade de alguma ajuda, capaz de cuidar da maioria das necessidades próprias
50% - frequentemente necessita de ajuda, necessita de atenção médica frequente
40% - incapaz, necessita de cuidado especial e ajuda
30% - gravemente incapaz, admissão hospitalar indicada mas sem risco de morte
20% - muito doente, necessidade de admissão imediata e medidas de suporte ou tratamento
10% - moribundo, rápida progressão para doença fatal
0% - morte

◯ 0 ◯ 10 ◯ 20 ◯ 30 ◯ 40 ◯ 50 ◯ 60 ◯ 70 ◯ 80 ◯ 90 ◯ 100

Linha de tratamento 1

_____

Linha de tratamento 2

_____

Linha de tratamento 3

_____

Outros tratamentos	
Razão por não realização do tratamento:	◯ recusa do tratamento ◯ doença avançada - falta de condições clíncas ◯ outras doenças associadas ◯ abandono do tratamento ◯ óbito ◯ outra ◯ sem informação
Outras considerações	

Situação Paciente

Data de entrada no Hospital	_____
Data da última vez no Hospital	_____
Tempo Hospital em meses	_____
Situação do paciente	◯ alta ◯ sem sinais de doença ativa ◯ óbito ◯ perdeu seguimento ◯ doença ativa
Data do óbito	_____