



CAPÍTULO 1

Câncer de esôfago

*Bárbara Sodré Figueiredo Ferreira
Eduardo Dias de Moraes
Flora de Moraes Lino da Silva
Luciana Spillari Viola*

1. Introdução

O câncer de esôfago (CE), incluindo a transição esofagogástrica (TEG), constitui relevante problema de saúde pública no mundo, sobretudo em países de baixo e moderado poder econômico. De distribuição geográfica bastante heterogênea, possui maior incidência em países compreendidos no chamado “cinturão asiático do câncer de esôfago”, que se estende do nordeste da China até o litoral do mar Cáspio no Irã, além de regiões do leste e sul da África. Incidências intermediárias são encontradas entre negros americanos, em regiões da França, na Suíça, no Japão e na América Latina, onde se destacam o Brasil, o Uruguai e a Argentina^{1,2}. No Brasil, estimativas do Instituto Nacional do Câncer (Inca) reportam, aproximadamente, 11 mil novos casos em 2023, sendo quase 75% destes no sexo masculino³.

O carcinoma escamoso (CEC) é o subtipo histológico mais comum, responsável por aproximadamente 90% das neoplasias malignas de esôfago no mundo, e apresenta elevada incidência nos países em desenvolvimento. Porém, com o aumento da prevalência da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), do esôfago de Barrett (EB) e da obesidade, principalmente em nações mais desenvolvidas, a

incidência e a mortalidade relacionadas ao adenocarcinoma (AC) vêm aumentando drasticamente, inclusive no Brasil. Tumores de esôfago são raros em indivíduos jovens e sua incidência atinge pico máximo entre a sétima e a oitava décadas de vida. O AC possui prevalência três a quatro vezes maior em homens, enquanto o CEC possui distribuição homogênea entre ambos os sexos⁴.

A significativa heterogeneidade na distribuição geográfica do CE sugere que fatores ambientais estejam fortemente relacionados a sua patogênese. Tabaco e álcool se destacam como os principais fatores envolvidos na carcinogênese do CEC e representam hábitos comuns observados em todas as regiões que possuem alta incidência da doença. Ambos somados possuem efeito sinérgico sobre a lesão epitelial envolvida em sua patogênese, o que aumenta o risco relativo para desenvolvimento do CEC em até 23 vezes, quando comparado à população em geral. Desnutrição, acalasia, consumo de bebidas em altas temperaturas, histórico de ingestão de soda cáustica e deficiência crônica de ferro (síndrome de Plummer-Vinson) são sabidamente fatores de risco para tal neoplasia^{4,5}.

Predisposição genética é rara no CE. Pacientes com tilose palmo-plantar, anemia de Fanconi e síndrome de Bloom possuem risco elevado para CE. A agregação familiar de esôfago de Barrett e adenocarcinoma de esôfago e TEG é conhecida como esôfago de Barrett familiar, que deve ser considerada em pacientes com história familiar significativa da doença^{4,6}.

2. Classificação anatômica

O esôfago pode ser dividido em três diferentes porções: esôfago superior, que está entre 15cm e 24cm a partir da arcada dentária superior (ADS); esôfago médio, entre 25cm e 30cm; e esôfago inferior, entre 30cm e 45cm (tabela 1).

Tabela 1. Classificação anatômica do câncer de esôfago

Porção	Topografia	Limites anatômicos	Medida (cm)*
Superior	Cervical	Hipofaringe ao manúbrio	15 a < 20
	Torácico	Manúbrio até a veia ázigos	20 a < 25
Médio	Torácico	Borda inferior da veia ázigos até a veia pulmonar inferior	25 a < 30
Inferior	Torácico	Borda inferior da veia ázigos até a JEG	30 a < 40
	Abdominal	TEG até 5cm abaixo da TEG	40 a 45

* A partir da arcada dentária superior

Outra importante classificação, descrita pela primeira vez por Siewert *et al* em 1987, divide os tumores localizados na TEG em três subtipos, baseados na localização do seu epicentro e no padrão de drenagem linfática:

Tipo I: localizados no esôfago distal, com o centro localizado entre 1cm e 5cm acima da TEG anatômica;

Tipo II: localizados verdadeiramente na cárdia gástrica;

Tipo III: tumores gástricos subcárdicos, com o centro do tumor entre 2cm e 5cm abaixo da TEG.

A classificação atual agrupa, como parte da classificação e do estadiamento dos tumores esofágicos, os tumores de esôfago e os aqueles classificados por Siewert como I e II. Já as lesões do tipo III são classificadas e agrupadas como câncer gástrico^{8,9}.

3. Manifestações clínicas

Cerca de 70% dos pacientes apresentam sintomas ao diagnóstico. Disfagia progressiva, odinofagia e perda ponderal são os sintomas mais comuns e geralmente motivam a investigação inicial. A falta de programas de rastreamento, o aparecimento tardio de sintomas e a anatomia do órgão (com ausência de serosa e vasta drenagem linfática) favorecem diagnósticos tardios, com presença de doença localmente avançada ou metastática.

4. Diagnóstico e estadiamento

O diagnóstico de CE é realizado por endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia. Devem ser removidos seis ou mais fragmentos para garantir o diagnóstico e uma boa representação da lesão e ter tecido suficiente para análise molecular do tumor. Uma vez confirmado o diagnóstico, tomografias computadorizadas de tórax e de abdômen com contraste venoso devem ser obtidas para estadiamento. A tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) com fluordeoxiglicose (FDG) deve ser realizada, sempre que disponível, nos pacientes sem evidência de metástases, principalmente naqueles com programação de esofagectomia¹⁰.

Apesar da baixa acurácia para linfonodos regionais, sua maior sensibilidade para identificação de metástases pode modificar a conduta em até 40% dos casos. Além de fornecer informação prognóstica, uma vez que elevada captação de FDG está relacionada a piores desfechos, esse exame tem sido cada vez mais utilizado no planejamento do campo de radioterapia e na avaliação de resposta ao tratamento¹¹⁻¹³. A ultrassonografia endoscópica (USE) pode ser utilizada em casos selecionados com suspeita de invasão de estruturas locais ou para avaliar acometimento de linfonodos regionais suspeitos, fora do campo de radioterapia, por meio de biópsia guiada por agulha fina, contribuindo, assim, para um estadiamento locoregional mais fidedigno¹⁴.

Pacientes com tumores de esôfago proximal ou médio, localizados acima da carina, devem ser submetidos a traqueobroncoscopia para exclusão de invasão traqueal. A exemplo dos tumores gástricos, lesões localmente avançadas (T3 e T4) acometendo a TEG devem ter laparoscopia com lavado peritoneal discutida no seu estadiamento inicial¹⁰. Pacientes com CEC de esôfago e história de tabagismo e/ou etilismo devem fazer nasofaringolaringoscopia para afastar CEC de cabeça e pescoço sincrônicos, que ocorrem em até 6,7% dos casos.

O agrupamento por estágio dos tumores de esôfago é feito através do TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ª edição. ACs de TEG do tipo III são estadiados conforme a classificação TNM dedicada aos tumores de estômago¹⁵.

Tabela 2. Classificação TNM da AJCC, 8ª edição¹⁵

Tumor primário (T)	
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1a	Tumor invade lâmina própria ou muscular da mucosa
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade a adventícia
T4a	Tumor invade pleura, pericárdio, veia ázigos, diafragma ou peritônio
T4b	Tumor invade estruturas adjacente, como traqueia, aorta ou corpo vertebral
Linfonodos regionais (N)	
N0	Ausência de metástases linfonodais
N1	Metástase em um a dois linfonodos regionais
N2	Metástase em três a seis linfonodos regionais
N3	Metástase em mais de sete linfonodos regionais
Metástase à distância (M)	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástase à distância

Tabela 3. Classificação TNM da AJCC, 8ª edição, com grupamento clínico para adenocarcinoma¹⁵

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0

III	T3	N0-1	M0
III	T4a	N0-1	M0
IVA	T1-T4a	N2	M0
IVA	T4b	N0-2	M0
IVA	Qualquer T	N3	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 4. Classificação TNM da AJCC, 8ª edição, com agrupamento patológico para adenocarcinoma¹⁵

Estádio	T	N	M	Grau
0	Tis	N0	M0	1
IA	T1a	N0	M0	1
IB	T1a	N0	M0	2
	T1b	N0	M0	1-2
IC	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1-2
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T1	N1	M0	Qualquer
	T3	N0	M0	Qualquer
IIIA	T1	N2	M0	Qualquer
	T2	N1	M0	Qualquer
IIIB	T2	N2	M0	Qualquer
	T3	N1-2	M0	Qualquer
	T4a	N0-1	M0	Qualquer
IVA	T4a	N2	M0	Qualquer
	T4b	N0-2	M0	Qualquer
	Qualquer T	N3	M0	Qualquer
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer

Tabela 5. Classificação TNM da AJCC, 8ª edição, com agrupamento clínico para carcinoma de células escamosas¹⁵

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
II	T2	N0-1	M0
II	T3	N0	M0

III	T3	N1	M0
III	T1-3	N2	M0
IVA	T4	N0-2	M0
IVA	Qualquer T	N3	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Tabela 6. Classificação TNM da AJCC, 8ª edição, com grupamento patológico para carcinoma de células escamosas¹⁵

Estádio	T	N	M	Grau	Localização
0	Tis	N0	M0	N/A	Qualquer
IA	T1a	N0	M0	1	Qualquer
IB	T1a	N0	M0	2-3	Qualquer
	T1b	N0	M0	1-3	Qualquer
	T2	N0	M0	1	Qualquer
IIA	T2	N0	M0	2-3	Qualquer
	T3	N0	M0	Qualquer	Inferior
	T3	N0	M0	1	Médio/Superior
IIB	T3	N0	M0	2-3	Superior/Médio
	T3	N0	M0	Qualquer	Indeterminado
	T1	N1	M0	Qualquer	Qualquer
IIIA	T1	N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T2	N1	M0	Qualquer	Qualquer
IIIB	T2	N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T3	N1-2	M0	Qualquer	Qualquer
	T4a	N0-1	M0	Qualquer	Qualquer
IVA	T4a	N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T4b	Qualquer N	M0	Qualquer	Qualquer
	Qualquer T	N3	M0	Qualquer	Qualquer
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer	Qualquer

Tabela 7. Classificação TNM da AJCC, 8ª edição, com grupamento patológico pós-tratamento neoadjuvante do carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma¹⁵

Estádio	T	N	M
I	T0-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N1	M0

IIIB	T3	N1	M0
IIIB	T0-3	N2	M0
IIIB	T4a	N0	M0
IVA	T4a	N1-2	M0
IVA	T4b	N0-2	M0
IVA	Qualquer T	N3	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

5. Avaliação molecular

Atualmente, a avaliação molecular é indicada nos pacientes com neoplasias de esôfago que serão candidatos ao tratamento paliativo (localmente avançadas ou metastáticas).

Nos ACs, é recomendada pesquisa de:

- Hiperexpressão ou amplificação de HER-2, por imuno-histoquímica (IHQ) ou FISH;
- Instabilidade de microssatélites (MSI-H) ou deficiência de enzimas de reparo (dMMR), por IHQ inicialmente;
- Expressão de PD-L1, por IHQ;
- Fusão dos genes NTRK, por IHQ inicialmente, mas também pode ser testada por FISH, RT-PCR ou sequenciamento genético de última geração (NGS).

Nos casos de CEC, é recomendada a pesquisa de:

- MSI-H/dMMR;
- Expressão de PD-L1;
- Fusão dos genes NTRK.

Os relatos sobre taxas de positividade de HER-2 variam amplamente em diferentes estudos. Em geral, a hiperexpressão de HER-2 em tumores de esôfago é mais comumente encontrada em AC (15% a 30%) do que em CEC (5% a 13%). Levando em consideração apenas os ACs, tal alteração é mais frequentemente encontrada em tumores de TEG do que em lesões que acometem outras porções do estômago^{16,17}.

6. Tratamento

Tratamento endoscópico

As atuais diretrizes para o tratamento do CE inicial recomendam a ressecção endoscópica para tumores Tis e T1a que não apresentam evidência de metástase linfonodal, invasão linfovascular ou baixa diferenciação, independentemente do subtipo histológico. Avaliação retrospectiva envolvendo pacientes com tumores precoces tratados com terapia endoscópica ou cirurgia demonstrou sobrevida câncer-específica semelhante nas duas populações¹⁸.

Levando em consideração a alta morbidade cirúrgica relacionada às esofagectomias (aproximadamente 50%) em comparação à terapia endoscópica (1,5% a 3%), a maior parte das diretrizes tem se posicionado favoravelmente a essa modalidade de tratamento nesse cenário^{6,10}. Outras opções de tratamento local conservador compreendem ablação por radiofrequência, terapia fotodinâmica e braquiterapia associada ou não à radioterapia¹⁹.

Tratamento multimodal da doença localmente avançada

A cirurgia segue como método principal para o tratamento curativo do CE. Entretanto, diferentes abordagens para os tumores de esôfago emergiram ao longo dos últimos anos e todas apontam para a necessidade de uma abordagem multidisciplinar. A ausência do resultado dos estudos que comparam as diferentes estratégias torna a individualização da conduta e a discussão terapêutica em grupos multidisciplinares de extrema importância para a escolha do tratamento com maior chance de desfecho positivo.

Localização do tumor, estadiamento locorregional, subtipo histológico, *performance status* do paciente, tempo para acesso ao tratamento, disponibilidade de diferentes modalidades de tratamento (principalmente no sistema público de saúde) e estado nutricional do paciente são variáveis a serem ponderadas na escolha da melhor estratégia. Acompanhamento nutricional deve ser iniciado o mais precocemente possível, visto o alto risco nutricional desses indivíduos, seja pela doença ou pelo próprio tratamento.

Não existe definição de tratamento padrão para tumores iniciais de esôfago. Lesões Tis ou T1a podem ser tratadas com terapias endoscópicas como discutido no tópico anterior ou com esofagectomia. Para pacientes com tumores T1bN0, a esofagectomia aberta passa a ser o tratamento de escolha. Entretanto, o tratamento definitivo com quimiorradioterapia (QTRT) surge como opção, principalmente nos casos de CEC, para pacientes de alto risco cirúrgico ou que não aceitam o

procedimento. Em casos selecionados, a esofagectomia minimamente invasiva (via toracoscopia) pode ser considerada, desde que realizada em centro experiente e seguindo os mesmos princípios oncológicos da cirurgia padrão^{10,20}.

Em tumores localmente avançados (T2-T4 ou N+), a cirurgia exclusiva deixa de ser uma opção devido ao alto risco de ressecções com margens comprometidas. Nesse cenário, tratamento multimodal deve ser considerado, uma vez que, além da possibilidade de *downstaging*, inúmeros estudos demonstraram menores taxas de recidiva de doença e melhores desfechos de sobrevida global (SG). Devido à alta morbidade cirúrgica, indivíduos com CEC de esôfago cervical e/ou tumores T4b ou com *performance status* desfavorável para tratamento cirúrgico devem ser preferencialmente tratados com QTRT definitiva. Segundo as principais diretrizes, pacientes com CEC localmente avançado devem ser tratados preferencialmente com abordagem trimodal (QTRT seguida de cirurgia). Quimioterapia pré-operatória deve ser considerada para pacientes portadores de AC, sobretudo de TEG^{6,10,21}. As principais modalidades de tratamento serão discutidas nos tópicos a seguir.

QTRT definitiva

A QTRT definitiva é definida como o tratamento combinado e concomitante de quimioterapia sistêmica com a radioterapia com intenção curativa. O principal estudo que embasa essa modalidade de tratamento, o RTOG 8501, demonstrou a superioridade do tratamento combinado sobre o tratamento radioterápico exclusivo. Esse estudo comparou radioterapia exclusiva (64Gy) com a associação de quimioterapia (5-fluorouracil – 5-FU e cisplatina) concomitante à radioterapia (50Gy) por cinco semanas consecutivas, seguidas de mais dois ciclos adicionais de quimioterapia. Encerrado precocemente devido a importante superioridade do braço experimental, o estudo demonstrou sobrevida mediana de 12,5 meses para QTRT *versus* 8,9 meses para radioterapia apenas ($p < 0,001$)²². Recentemente, o regime com carboplatina e paclitaxel semanalmente, como utilizado no estudo CROSS, tem sido adotado como esquema de preferência, devido ao melhor perfil de toxicidade. Embora não comparados em estudo de fase III, estudos retrospectivos avaliando essas duas estratégias mostraram resultados semelhantes²¹.

A esofagectomia de resgate deve ser discutida, sempre que factível, para pacientes com recidiva local pós-QTRT definitiva. Uma análise de estudos retrospectivos mostrou que, apesar de a esofagectomia de resgate apresentar taxas de morbimortalidade cirúrgica superiores em relação à cirurgia padrão, taxas de sobrevida em cinco anos podem chegar a 25%²³.

QTRT neoadjuvante (tratamento trimodal)

Inúmeros estudos envolvendo tratamento trimodal com QTRT seguida de cirurgia para o CE foram realizados desde a publicação dos dados de eficácia do RTOG 8501. Em sua maioria constituídos de esquemas quimioterápicos baseados em associação de platina com fluoropirimidinas, esses estudos acabaram por demonstrar ganhos em SLP, SG e taxa de resposta patológica completa (pCR) quando comparados à cirurgia isolada.

O tratamento trimodal no CE localmente avançado foi consolidado a partir do estudo CROSS, que randomizou 366 pacientes entre QTRT neoadjuvante com carboplatina e paclitaxel semanal por cinco semanas associada à radioterapia concomitante com 41,4Gy dividida em 23 frações seguida por cirurgia *versus* cirurgia isolada. Pacientes com AC compreenderam 75% da população analisada pelo estudo e, em 22% e 26% dos pacientes analisados nos grupos experimental e controle, respectivamente, o tumor estava localizado na TEG. Baixa toxicidade e ausência de impacto negativo significativo na qualidade de vida permitiram que 95% dos pacientes do grupo multimodal completassem o tratamento proposto²⁴.

Taxas de ressecção R0 foram significativamente maiores no grupo experimental (92% *versus* 69%) bem como a SG mediana (49 meses *versus* 24 meses, $p = 0,003$) e SG em cinco anos (47% *versus* 34%). As diferenças nas taxas de SG foram mais pronunciadas nos pacientes com CEC (81 meses *versus* 21 meses) do que nos pacientes com AC (43 meses *versus* 27 meses), refletindo as maiores taxas de pCR nesse subtipo histológico. Além disso, o seguimento de longo prazo demonstrou que os pacientes do grupo experimental também tiveram menores taxas de recorrência locorregional e à distância. Dessa forma, esse estudo estabeleceu um novo padrão de tratamento para os pacientes com AC ou CEC de esôfago localmente avançado em grande parte do mundo ocidental, inclusive em nosso meio²⁴.

Quimioterapia perioperatória

O papel da quimioterapia perioperatória vem sendo fortemente estabelecido ao longo dos últimos anos, sobretudo para AC localmente avançado de esôfago distal e TEG. O melhor entendimento sobre a heterogeneidade da doença, principalmente no diz que respeito às diferentes histologias (escamosa e adenocarcinoma), é, em parte, reflexo dos diferentes resultados encontrados em estudos clínicos que tentaram abordar da mesma maneira as diferentes histologias. À luz dos conhecimentos atuais, a maioria dos autores considera o AC de esôfago distal e TEG entidade de comportamento semelhante ao câncer de estômago e, portanto, compartilham a mesma abordagem.

Baseados em tal raciocínio, o estudo de fase III MAGIC incluiu pacientes com AC de esôfago distal (representados por 25% da amostra), TEG e estômago

operáveis para receber três ciclos pré e pós-operatórios do regime quimioterápico ECF (epirrubicina, cisplatina e 5-FU) *versus* cirurgia apenas. Apesar do baixo *compliance* no braço experimental (apenas 42% dos pacientes completaram o tratamento quimioterápico), houve ganho em SLP (HR: 0,66; IC de 95%; 0,53-0,81; $p < 0,001$) e em SG (HR: 0,75; IC de 95%; 0,6-0,93; $p = 0,009$) a favor da quimioterapia.

Ainda nesse cenário, um estudo multicêntrico francês avaliou o tratamento perioperatório com cisplatina e 5-FU *versus* cirurgia apenas em pacientes com tumores de esôfago distal, TEG ou estômago com estágio igual ou superior a II. Apesar da baixa adesão ao tratamento pós-operatório no braço experimental, ganho de SLP (34% *versus* 19%; $p = 0,003$) e SG em cinco anos (38% *versus* 24%; $p = 0,02$) favoreceram a abordagem perioperatória.

Mais recentemente, o estudo alemão de fases II e III FLOT4, incluindo 706 pacientes com AC gástrico ou TEG com tumores $\geq$ cT2 e/ou N+, avaliou superioridade de esquema *triplet* composto por 5-FU, oxaliplatina e docetaxel (FLOT), com quatro ciclos pré-operatórios e quatro ciclos pós-operatórios, em comparação ao ECF/ECX (três ciclos pré e pós-operatórios). O estudo demonstrou superioridade do esquema FLOT com benefício em SG (mediana de 35 meses *versus* 50 meses; HR: 0,77; IC de 95%; 0,63-0,94; $p = 0,012$) e em sobrevida livre de doença – SLD (mediana de 18 meses *versus* 30 meses; HR: 0,75; IC de 95%; 0,62-0,91; $p = 0,004$). Apesar de morbidade cirúrgica semelhante em ambos os braços, maior toxicidade sistêmica foi encontrada no braço do esquema FLOT, com maior incidência de diarreia e neutropenia de graus 3 e 4.

Diante de tais achados, a quimioterapia perioperatória com FLOT se tornou uma opção sólida de tratamento para pacientes com AC de esôfago distal e TEG com tumores $\geq$ cT2 e/ou N+. Resultados contraditórios e a pouca representatividade de tumores escamosos em estudos de quimioterapia perioperatória desfavorecem a utilização dessa abordagem para tais tumores.

Quimioterapia adjuvante

Diante do prognóstico ruim e das altas taxas de recidiva local e à distância nesses pacientes, mesmo após tratamento trimodal, há grande interesse no desenvolvimento de tratamentos adjuvantes. O estudo Checkmate-577 demonstrou benefício da adição de tratamento adjuvante com nivolumabe por um ano após QTRT e cirurgia em pacientes com CE e TEG que não alcançaram resposta patológica completa. Nessa análise, a SLD foi duas vezes maior no braço tratado com nivolumabe (22 meses *versus* 11 meses; HR: 0,69; IC de 95%; 0,56-0,86), sem acréscimo significativo de efeitos colaterais graves ou altas taxas de descontinuação por toxicidade. Desde então, essa deve ser considerada a nova prática padrão para casos com tais características²⁵.

QTRT adjuvante

A QTRT adjuvante constitui tema controverso e pouco utilizado na prática clínica. Não existem dados robustos disponíveis para CEC que permitam o emprego dessa modalidade de tratamento adjuvante para tal histologia. Um dos principais ensaios clínicos randomizados de fase III que avaliou QTRT adjuvante em comparação a cirurgia apenas (INT0116) incluiu apenas pacientes com AC de TEG e estômago. Tal estudo avaliou tratamento composto por um ciclo de 5-FU ou leucovorin (LV) isolado, seguidos de QTRT concomitante e finalizado por mais dois ciclos de quimioterapia apenas²⁶.

Após seguimento de três anos, melhores desfechos foram encontrados no braço de pacientes tratados com QTRT, como SLD (48% *versus* 31%) e SG (50% *versus* 41%), porém às custas de maior toxicidade. Apesar do benefício ter se mantido após *follow-up* de dez anos, crítica se faz ao fato de que apenas 10% dos pacientes incluídos no estudo terem recebido tratamento cirúrgico adequado, o que pode ter contribuído significativamente para os piores desfechos encontrados no grupo submetido à cirurgia apenas. Na prática clínica, esse esquema de tratamento tem sido reservado para pacientes com cirurgias R1/R2 ou com linfadenectomia mais limitada²⁶.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico dos pacientes com CE permanece sendo ponto fundamental do tratamento curativo, sendo constituído por esofagectomia buscando ressecção R0 associada à linfadenectomia regional. Devido à elevada complexidade técnica e à alta morbimortalidade, deve ser preferencialmente realizado em centros especializados. Até o momento, não existe consenso na literatura quanto à via de abordagem (transtorácica ou trans-hiatal), à modalidade (aberta, videotoracoscópica ou robótica), à localização preferencial da anastomose (cervical ou intratorácica) e à extensão ideal da linfadenectomia (dois ou três campos). Não há consenso na literatura sobre o número adequado de linfonodos a serem ressecados. Entretanto, algumas evidências relacionam melhor sobrevida a maiores extensões de linfadenectomia. Para adequado estadiamento e avaliação prognóstica, recomenda-se que um mínimo de 15 linfonodos seja avaliado.

Tratamento paliativo

O tratamento do CE metastático tem prognóstico reservado e, historicamente, é menor que 12 meses com quimioterapia isolada à base de 5-FU e platinas (cisplatina ou oxaliplatina). A introdução recente da imunoterapia, em particular os inibidores de PD-L1, e de drogas-alvo moleculares vem mudando esse cenário. Diante das semelhanças moleculares entre os ACs de esôfago distal e TEG e

de estômago, esses tumores acabam por serem tratados como entidade única no contexto paliativo. Baseado nisso, discutiremos, em mais detalhes, o tratamento do AC metastático de esôfago e TEG em conjunto com o tratamento de AC de estômago em outro capítulo.

Felizmente, novas evidências surgiram nos últimos anos em relação ao tratamento do CEC de esôfago. Os resultados do estudo de fase III KEYNOTE-590 culminaram na mudança do tratamento padrão de primeira linha metastática dos tumores de esôfago, independentemente de sua histologia. Esse estudo randomizou 749 pacientes com CEC ou AC de TEG tipo I para receberem quimioterapia com 5-FU e cisplatina acrescida de pembrolizumabe *versus* a mesma quimioterapia com placebo. O estudo atingiu seus três objetivos primários. A SG mediana foi de 12,6 meses *versus* 9,8 meses para os pacientes com CE que receberam pembrolizumabe e placebo, respectivamente (HR: 0,72; $p = 0,0006$) e de 13,9 meses *versus* 8,8 meses para os pacientes com CE hiperexpressores de PD-L1 (CPS ≥ 10 ; HR: 0,57; $p < 0,0001$)²⁷.

A população global do estudo também se beneficiou da adição de pembrolizumabe (SG mediana de 12,4 meses *versus* 9,8 meses; HR: 0,73; $p < 0,0001$). Entretanto, pacientes com hiperexpressão de PD-L1 (CPS ≥ 10) obtiveram melhores desfechos de SG e SLP. Nesse estudo, a adição de anti-PD1 ao tratamento quimioterápico apresentou um incremento de aproximadamente 15% na taxa de resposta²⁷.

Recentemente, o estudo fase III CheckMate-648 randomizou 970 pacientes com CEC de esôfago em três braços para receber tratamento de primeira linha metastática: nivolumabe combinado à quimioterapia (cisplatina e 5-fluorouracil); nivolumabe combinado ao ipilimumabe; ou quimioterapia isolada. Na comparação de nivolumabe e quimioterapia *versus* quimioterapia, o braço contendo nivolumabe mostrou ganho de SG (13,2 meses *versus* 10,7 meses; HR: 0,74; IC de 95%; 0,58-0,96). Nos pacientes com expressão de PD-L1, esse ganho foi mais expressivo (15,4 meses *versus* 9,1 meses; HR: 0,54; IC de 95%; 0,37-0,8). O braço de nivolumabe e ipilimumabe também evidenciou aumento de SG, reduzindo o risco de morte em 36% nos pacientes com expressão de PD-L1 e de 22% na população em geral. Esse estudo coloca a imunoterapia isolada como uma opção de tratamento aceitável para pacientes com CEC de esôfago²⁷.

O estudo ESCORT-1 avaliou o uso de canrelizumabe, uma droga anti-PD-1, combinada à quimioterapia em pacientes com CEC de esôfago metastáticos ou localmente avançados. O regime de quimioterapia utilizado foi a combinação de cisplatina e paclitaxel por seis ciclos, seguidos de canrelizumabe ou placebo. A SG dos pacientes foi maior nos pacientes que usaram imunoterapia (mediana de 15,3 meses *versus* 12 meses; HR: 0,7; $p = 0,001$).

O estudo ATTRACTION-3 comparou o nivolumabe a um taxano em pacientes com CEC recorrente ou metastático que falharam a pelo menos uma linha

de tratamento sistêmico. A SG foi superior no braço experimental (HR: 0,77; IC de 95%; 0,62-0,96; $p = 0,0189$), mas sem diferença em SLP e em taxa de resposta (19% *versus* 21%). O perfil de toxicidade favoreceu o grupo que recebeu imunoterapia e o benefício clínico se manteve independentemente da expressão de PD-L1²⁸. O pembrolizumabe também demonstrou benefício em tratamento de segunda linha em pacientes com CPS > 10, com melhor perfil de tolerância e maior taxa de resposta, podendo, portanto, ser considerado também uma opção nesse cenário²⁹.

7. Seguimento

Não existe consenso sobre o melhor seguimento para os pacientes com CE, uma vez que não há evidências de que acompanhamentos mais estreitos modifiquem a sobrevida desses pacientes. Especial atenção deve ser dada a pacientes submetidos a tratamentos endoscópicos ou QTRT, situação na qual tratamentos de resgate poderiam ser empregados. Levando-se em consideração que aproximadamente 90% das recidivas ocorrem nos primeiros dois anos de seguimento, as diretrizes do NCCN sugerem acompanhamento endoscópico a cada três a seis meses nos primeiros dois anos, semestralmente no terceiro ano e com intervalos individualizados após esse período. Para pacientes com estádios II a III, sugere-se acompanhamento radiológico com tomografias semestrais também nos primeiros dois anos⁶.

Referências

1. Corley DA, Buffler PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents database. *Int J Epidemiol*. 2001;30(6):1415-25.
2. Torre LA, Siegel RL, Ward EM et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends: an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16-27.
3. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2023 – Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2022.
4. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2499-509.
5. Mao W-M, Zheng W-H, Ling Z-Q. Epidemiologic risk factors for oesophageal cancer development. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(10):2461-6.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Esophageal and esophagogastric junction cancers – version 3.2024. 26 abr 2024. [Internet] Acesso em: 14 jul 2024. Disponível em <www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf>.
7. Kim J, Bowlby R, Mungall AJ et al. Integrated genomic characterization of esophageal carcinoma. *Nature*. 2017;541(7636):169-75.
8. Ajani JA, Barthel JS, Bentrem DJ et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(8):830-87.
9. Rüdiger Siewert J, Feith M, Werner M et al. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Ann Surg*. 2000;232(3):353-61.
10. Lordick F, Mariette C, Haustermans K et al. Esophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27:v50-v57.
11. Schreurs LMA, Busz DM, Paardekooper GMRM et al. Impact of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography on computed tomography defined target volumes in radiation treatment planning of esophageal cancer: reduction in geographic misses with equal inter-observer variability: PET/CT improves esophageal target definition. *Dis Esophagus*. 2010;23(6):493-501.

12. Barber TW, Duong CP, Leong T et al. 18F-FDG PET/CT has a high impact on patient management and provides powerful prognostic stratification in the primary staging of esophageal cancer: a prospective study with mature survival data. *J Nuclear Med.* 2012;53(6):864-71.
13. Cheze-Le Rest C, Metges J-P, Teyton P et al. Prognostic value of initial fluorodeoxyglucose-PET in esophageal cancer: a prospective study. *Nucl Med Commun.* 2008;29(7):628-35.
14. Shimodaira Y, Slack RS, Harada K et al. Utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of regional lymph nodes that are proximal to and far from the primary distal esophageal carcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(45):79356-65.
15. Amin MB, Edge SB, Gress DM et al; American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society (eds.). *AJCC cancer staging manual.* 8^a ed. Chicago (IL): American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.
16. Dreilich M, Wanders A, Brattström D et al. HER-2 overexpression (3+) in patients with squamous cell esophageal carcinoma correlates with poorer survival. *Dis Esophagus.* 2006;19(4):224-31.
17. Schoppmann SF, Jesch B, Friedrich J et al. Expression of HER-2 in carcinomas of the esophagus. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(12):1868-73.
18. Das A, Singh V, Fleischer DE et al. A comparison of endoscopic treatment and surgery in early esophageal cancer: an analysis of surveillance epidemiology and end results data. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1340-5.
19. Akagi Y, Hirokawa Y, Kagemoto M et al. Optimum fractionation for high-dose-rate endoesophageal brachytherapy following external irradiation of early stage esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(3):525-30.
20. Straatman J, van der Wielen N, Cuesta MA et al. Minimally invasive versus open esophageal resection: three-year follow-up of the previously reported randomized controlled trial: the TIME trial. *Ann Surg.* 2017;266(2):232-6.
21. de Vos-Geelen J, Hoebers FJP, Geurts SME et al. A national study to assess outcomes of definitive chemoradiation regimens in proximal esophageal cancer. *Acta Oncol.* 2020;59(8):895-903.
22. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al; Radiation Therapy Oncology Group. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA.* 1999;281(17):1623-7.
23. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surgery.* 2004;240(4):644-58.
24. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-84.
25. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(13):1191-203.
26. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol.* 2012;30(19):2327-33.
27. Kato K, Sun J-M, Shah MA et al. LBA8_PR pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase 3 KEYNOTE-590 study. *Ann Oncol.* 2020;31:S1192-S1193.
28. Kato K, Cho BC, Takahashi M et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1506-17.
29. Kojima T, Shah MA, Muro K et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(35):4138-48.