

ARTIGO DE REVISÃO

# Câncer de esôfago: da radioterapia à terapia trimodal – um “overview”

*Esophageal cancer: from radiotherapy to trimodal therapy - an overview*

Heloisa M. Resende<sup>1</sup>Eliane de Jesus Camargo<sup>2</sup>Luis Felipe Pitzer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médica oncologista da UNACON- Volta Redonda, RJ, <sup>2</sup>Médica cirurgiã do Hospital Munir Rafful-Doutora em Gastroenterologia Cirúrgica (UNIFESP)-Professora do UniFOA, <sup>3</sup>Acadêmico do curso de medicina do UniFOA

UNACON - Volta Redonda, RJ

## ➤ PALAVRA-CHAVE

Câncer de esôfago,  
Quimioterapia,  
Radioterapia, Cirurgia.

## ■ RESUMO

A O câncer de esôfago é uma das neoplasias de maior letalidade com uma estimativa de 482.300 novos casos e cerca de 406.800 mortes em 2008. Ambos os subtipos histológicos, adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas, são de difícil abordagem devido à localização no mediastino e resistência parcial à radioterapia e à quimioterapia. Muitos estudos clínicos randomizados, revisões clássicas e sistemáticas têm investigado qual seria o melhor tratamento. Apesar disso muitos aspectos permanecem não resolvidos. Nós estamos propondo uma discussão sobre o papel da associação de radioterapia, quimioterapia e cirurgia, isto é, se haveria benefício em adicionar cirurgia à radioterapia e quimioterapia ou, o oposto disso, se haveria benefício em adicionar quimioterapia e radioterapia à cirurgia.

## ➤ KEYWORDS

Esophageal cancer,  
Chemoradiation,  
Surgery.

## ■ ABSTRACT

Esophageal cancer is one of the most fatal malignances, with approximately 482.300 cases and 406.800 deaths in 2008. Both histological subtypes, adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, are difficult to approach due to the location in mediastinum and partial resistance to chemoradiation. Many randomized controlled trials, classical and systematic reviews have addressed what would be the best approach to this cancer. In despite of many issues remains unsolved. We are proposing discuss about the role of combination of treatments as chemotherapy, radiotherapy and surgery, if would be worth add surgery to chemoradiation or in the opposite of if would be worth add chemotherapy or chemoradiation to surgery.

## ■ INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, o câncer de esôfago constitui a oitava neoplasia em incidência e a sexta em mortalidade, com uma estimativa de 482.300 novos casos e cerca de 406.800 mortes em 2008. As taxas de incidência variam internacionalmente, sendo as maiores taxas encontradas nas regiões Austral e Oriental da África e na Ásia Oriental enquanto as menores taxas são observadas nas regiões Ocidental e Central da África e na América Central, porém as tendências temporais dessas

taxas variam dentro dos países e entre países.<sup>1,2</sup> No Brasil, as taxas variam entre 9,15 a 18,5 casos por 100.000 habitantes nas regiões Sudeste e Sul, e 1,04 a 2,42 nas regiões Norte e Nordeste, sendo estimados cerca de 10,630 novos casos por ano ocupando também o oitavo lugar no ranking de neoplasias considerando-se homens e mulheres.<sup>3</sup>

Os dois subtipos histológicos mais comuns de câncer de esôfago são o carcinoma escamocelular ou carcinoma de células escamosas (CCE) e o adenocarcinoma (ADC), os quais correspondem por mais de 90% desta neoplasia.<sup>1,4,5</sup>

➤ RECEBIDO: 20/06/2011 | ACEITO: 25/06/2012

Nos países em desenvolvimento, o CCE é o subtipo histológico mais freqüente, enquanto nos países industrializados o ADC apresenta maior incidência. Nas últimas décadas, o ADC tem apresentado taxas crescentes em relação ao CCE.<sup>6</sup> O CCE, que geralmente acomete os terços médio e superior do esôfago, está associado a fatores de risco como tabagismo, alcoolismo e pobre ingestão de frutas e vegetais, enquanto o ADC, que pode acometer o terço inferior e/ou a junção gastroesofágica, tem íntima relação com obesidade e refluxo gastroesofágico.<sup>1,2,6</sup> Estes subtipos histológicos têm sido empiricamente tratados da mesma maneira, embora haja indícios de que o comportamento clínico de ambos seja diferente. A análise de 4627 casos de câncer de esôfago tratados com cirurgia mostrou que o prognóstico desta neoplasia depende de uma complexa interação entre estadiamento, localização, grau e subtipo histológico. Demonstrou-se que para tumores em estágios I e II ADC têm melhor prognóstico do que CCE, perdendo-se a influência do subtipo histológico em estágio III. Para CCE em estágios I e II grau histológico e localização também apresentaram influência no prognósticos.<sup>7</sup> Quanto aos estudos que avaliam o papel da radioterapia e da quimioterapia, em sua maioria colocam resposta patológica completa ao tratamento também como fator prognóstico independente, como discutido nos tópicos seguintes. Rohatgi *et al* investigaram a relação entre o subtipo histológico e a resposta ao tratamento, demonstrando que o CCE e o ADC apresentavam taxas semelhantes de resposta patológica completa à radioquimioterapia, mas entre os que responderam ao tratamento houve diferença de comportamento para os portadores de ADC, mas não para os portadores de CCE. Os pacientes com ADC que obtiveram resposta patológica completa apresentaram maior sobrevida em relação aos que obtiveram uma menor resposta. Entre os pacientes com CCE, não houve diferença estatisticamente significativa entre os que obtiveram resposta patológica completa e respostas menores, reforçando a hipótese de que o CCE e o ADC apresentam diferenças em sua biologia tumoral e comportamento clínico.<sup>8</sup>

O tratamento cirúrgico tem sido uma das principais terapêuticas propostas para ambos os subtipos histológicos, obtendo-se taxas de cura de 20 a 25% com 5 a 10% de mortalidade operatória.<sup>9</sup> Estes índices tão desapontadores justificam o interesse pela radioterapia e pela quimioterapia, levando à condução de vários trials na tentativa de esclarecer o real benefício destas associações. Além disso, o fato de que o estadiamento proposto pela Union for International Cancer Control sétima edição considera o adenocarcinoma de junção gastroesofágica como câncer de esôfago, dificulta ainda mais a questão.<sup>10</sup>

A radioterapia isolada já foi considerada no passado uma alternativa de tratamento, mas após a conclusão do

#### ■ ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Email: giuliano\_borges@yahoo.com.br

Fone/fax: (047) 3348.5093 / 3046.0057

estudo do Radiation Therapy Oncology Group Trial 85-01, que comparou radioterapia isolada com radioquimioterapia e encontrou taxa de sobrevida global a 5 anos de 0 vs 26% em favor do tratamento combinado, esta deixou de ser uma opção em pacientes com tumores não metastáticos.<sup>11</sup> A partir deste estudo a combinação de radioterapia e quimioterapia tornou-se uma das opções de tratamento principalmente nos Estados Unidos. A radioterapia isolada é hoje uma opção apenas para palição de sintomas. O mesmo ocorreu em relação à radioterapia e à quimioterapia isoladas ou associadas como terapias adjuvantes, que também já são estratégias não mais utilizadas devido à dificuldade em se instituir tal terapia no pós-operatório e à ausência de benefício.<sup>12</sup>

Portanto as terapias consideradas padrão para os tumores localmente avançados são cirurgia isolada ou radioquimioterapia concomitantes. Outras formas de tratamento são experimentais como a radioquimioterapia seguida de cirurgia e a quimioterapia seguida de cirurgia e estas abordagens serão discutidas neste overview.

#### ■ DISCUSSÃO

##### COMPARANDO AS DUAS MODALIDADES CONSIDERADAS PADRÃO

A cirurgia e a radioquimioterapia ainda não foram comparadas de forma definitiva, e embora estas comparações tenham sido feitas, os estudos identificados incluíram pequenos tamanhos de amostra. Dois destes estudos não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre as taxas de sobrevida global.<sup>13,14</sup> O estudo chinês que incluiu 80 pacientes com CCE demonstrou taxas de sobrevida global e livre de doença equivalentes. As taxas de mortalidade operatória e complicações ao tratamento radioquimioterápico estão em conformidade com outros relatos da literatura (6,8% e 38,6% respectivamente).<sup>13</sup> O *trial* escandinavo incluiu 91 pacientes, sendo 50% portadores de CCE e 50% portadores de ADC e publicado em abstract também não demonstrou diferença em sobrevida global a 4 anos.<sup>14</sup> Este tipo de comparação tem se demonstrado historicamente difícil, pois há o viés trazido por médicos e pacientes que em geral tendem a considerar pacientes mais debilitados para tratamento não cirúrgico e pacientes com melhor performance status para tratamento cirúrgico, o que até o momento inviabiliza uma comparação definitiva, além do fato de que dados históricos corroboram a hipótese de equivalência entre estes tratamentos.

##### QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA NEOADJUVANTES SEGUIDA DE CIRURGIA VERSUS CIRURGIA ISOLADA

Esta é hoje a maior dúvida em relação ao tratamento do câncer de esôfago: há benefício para o acréscimo da cirurgia à radioquimioterapia? Ou ainda, há benefício para o acréscimo de radioquimioterapia à cirurgia? Vários estudos têm sido conduzidos nas últimas duas décadas com pacientes com carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma de esôfago

estágios II a III, randomizados para cirurgia isolada ou radioquimioterapia seguida de cirurgia. Os estudos mostram resultados discrepantes. O desenho destes estudos é semelhante, mas existem diferenças nas doses de radioterapia e protocolos de quimioterapia, além de serem adotados diferentes critérios de resposta ao tratamento clínico. Em alguns destes estudos não houve benefício para a terapia trimodal em detrimento da cirurgia isolada.<sup>15-19</sup> Estes estudos apresentam em comum a quimioterapia baseada em fluorouracil e cisplatina, etapa de tratamento neoadjuvante com radioterapia e quimioterapia e a presença de um braço controle com cirurgia isolada. Um importante estudo, conduzido por Urba et al incluiu 100 pacientes com adenocarcinoma (76% no braço da cirurgia e 74% no braço experimental), que receberam quimioterapia com 5-fluorouracil e cisplatina concomitantes à radioterapia 45 Gy. A sobrevida mediana foi de 17,6 e 16,9 meses para os braços da terapia trimodal e da cirurgia isolada respectivamente, não sendo esta diferença estatisticamente significativa. Os pacientes que obtiveram resposta patológica completa obtiveram sobrevida mediana de 49,7 meses e aqueles com doença residual no espécime cirúrgico tiveram sobrevida global de 12 meses ( $p=0,01$ ), mostrando resposta patológica completa como fator prognóstico. A falência locorregional foi maior no braço da cirurgia isolada (42% vs 19%  $p=0,02$ ), embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa na taxa de recidiva à distância. Este estudo com pequeno tamanho de amostra foi desenhado com poder para detectar uma grande diferença na sobrevida, o que talvez explique o achado negativo.<sup>15</sup> Em relação aos fatores prognósticos este estudo mostra que além da resposta patológica completa, o tamanho do tumor (maior que 5 cm), idade maior que 70 anos e histologia de células escamosas conferiram pior prognóstico em análise multivariada.

Lê Prise avaliou 86 pacientes com carcinoma de células escamosas e também não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os braços experimental e padrão. A dose de Radioterapia foi de 20 Gy, e, portanto menor do que aquela considerada adequada pela maioria dos investigadores, o que pode ser uma explicação para a ausência de benefício.<sup>16</sup> O estudo de Lee et al, que também incluiu apenas pacientes com carcinoma de células escamosas, não encontrou diferença estatisticamente significativa entre as medianas de sobrevida global nos dois braços do estudo. O desenho foi diferente dos demais porque além de radioterapia e quimioterapia pré-operatórias, acrescentou quimioterapia adjuvante, o que corrobora a hipótese de ausência de benefício para este procedimento.<sup>17</sup>

O estudo de Burmeister et al, que incluiu 128 pacientes em cada braço, demonstrou em análise de subgrupo não planejada uma vantagem em sobrevida livre de progressão para os pacientes com histologia de células escamosas, mas este dado precisa ser confirmado por tratar-se de análise de

subgrupo não planejada. Não houve benefício na sobrevida global para o braço experimental, e as razões para isso podem ser a dose menor de radioterapia (35 Gy) e apenas um ciclo de quimioterapia neoadjuvante, ou simplesmente pode não haver benefício para a terapia trimodal.<sup>18</sup>

Bosset et al randomizaram 282 pacientes com carcinoma de células escamosas para cirurgia ou quimioterapia com cisplatina e radioterapia em 2 cursos de uma semana separados por 2 semanas. Cada curso de radioterapia consistiu de 18,5 Gy. Obteve-se uma mediana de 18,6 meses para ambos os grupos. As razões para esta ausência de benefício neste estudo podem ser os protocolos de radioterapia e quimioterapia empregados, com interrupção da radioterapia e sem a adição de uma fluoropirimidina.<sup>19</sup>

Os estudos que demonstraram vantagem para a terapia trimodal, como os do Câncer And Leukemia Group B (CALGB), Heijl, Peng e Walsh, mantêm viva a discussão. O CALGB desenhou um *trial* para avaliar definitivamente esta questão, planejando incluir 476 pacientes, mas foi fechado precocemente devido à pobre taxa de inclusão com apenas 56 pacientes.<sup>20</sup> A análise de sobrevida foi feita com a ocorrência de menos de 20% dos eventos previstos, e as conclusões foram baseadas no log rank test, o qual não avalia suficientemente o significado do resultado quando o tamanho de amostra é muito menor do que o planejado. Dos 56 pacientes 23% eram portadores de carcinoma de células escamosas no braço da terapia trimodal e 19% no braço da cirurgia. Considerando-se o planejamento inicial, os investigadores esperavam detectar uma diferença na sobrevida global com hazard ratio de 1,4 com 90% de poder com o teste *two-sided*.<sup>20</sup> O intervalo de confiança estimado de 95% para hazard ratio de 1,46 a 5,69 não conteve o valor de 1,4 e esta pode ser a explicação para o achado de significância estatística entre as taxas de sobrevida global a 5 anos que foram de 39% vs 16% ( $p=0,002$ ) em favor da terapia trimodal. Portanto, estas podem ser as explicações para o achado de benefício para a terapia trimodal, o que de fato reflete um estudo sem poder estatístico para responder a tal questão. Resposta patológica completa e subtipo histológico não foram avaliados como fator prognóstico, provavelmente em função do pequeno número de pacientes que obtiveram resposta completa e o desequilíbrio entre os subtipos histológicos com a predominância de ADC. O *trial* conduzido por van Heijl ainda em andamento, utilizou o regime de quimioterapia com carboplatina e paclitaxel semanais concomitantes à radioterapia<sup>21</sup> Como este regime não é o padrão, caso estes resultados sejam positivos ainda não esclarecerão a questão, pois o regime semanal terá que ser comparado diretamente ao regime quimioterápico padrão. O estudo de Peng com 80 pacientes com CCE referiu um benefício para a terapia trimodal, mas também publicado apenas em abstract não permite análise mais detalhada.<sup>22</sup>

O *trial* de Walsh incluiu apenas pacientes com adenocarcinoma, sendo feito um cálculo de amostra de 190 pacientes para detectar uma diferença de 20% em favor da terapia trimodal com erro alfa de 5% e poder de 80%. Este estudo foi fechado precocemente após a inclusão de 113 pacientes porque a análise intermediária demonstrou benefício para a terapia trimodal com sobrevida global mediana a 3 anos de 16 vs 11 meses ( $p=0,01$ ). O dado intrigante deste estudo é a sobrevida global baixa no braço da cirurgia, o que pode explicar a diferença e invalidar o benefício encontrado. No grupo da terapia trimodal obteve-se 25% de resposta patológica completa, e talvez estes pacientes pudessem ser poupados da cirurgia.<sup>23</sup> Este estudo não analisa resposta patológica completa como fator prognóstico. A realização de *Positron Emission Tomography scans* pode ser uma alternativa para este subgrupo de pacientes, que ao terem a remissão clínica completa detectada por método de imagem poderiam completar dose de radioterapia e quimioterapia em detrimento da cirurgia. Entretanto os resultados obtidos com o *Positron Emission Tomography scans* até o momento ainda não permitem tornar esta abordagem o padrão.<sup>24</sup>

Os ensaios clínicos randomizados apresentam resultados discrepantes como discutido acima e a questão permanece em aberto. Apesar da revisão sistemática conduzida por Gebiski apontar benefício para a terapia trimodal, com 13% de redução de mortalidade a 2 anos, permanece a dúvida sobre esta conclusão em função da heterogeneidade entre os estudos.<sup>25</sup> Este fato é corroborado pela existência de um protocolo na base de dados Cochrane, que continua investigando o assunto.<sup>26</sup> Além disso, permanece também em aberto a questão sobre a melhor duração, forma de administração e número de ciclos de quimioterapia, bem como a melhor dose de radioterapia que não foram diretamente avaliados. Seriam necessários novos estudos com a inclusão de um maior número de pacientes e com análise de subgrupo planejada para os dois subtipos histológicos para esclarecer se há benefício da terapia trimodal sobre uma das modalidades isoladas. Entretanto, ressalta-se a dúvida sobre a viabilidade destes estudos com maiores amostras, a exemplo da dificuldade de inclusão que ocorreu no *trial* conduzido pelo *CALGB*.<sup>20</sup>

#### QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE SEGUIDA DE CIRURGIA VERSUS CIRURGIA ISOLADA

Vários estudos foram publicados na década de 90 e início dos anos 2000, obtendo-se também resultados conflitantes. O racional para esta abordagem é a redução da toxicidade com a ausência da radioterapia, mantendo a possibilidade de erradicação de micro metástases com a quimioterapia neoadjuvante e a excelência do controle local com a cirurgia, entretanto os dados de sobrevida global obtidos não confirmaram esta hipótese. Os dois maiores estudos foram o do intergrupo americano *USA INTERGROUP 113* e o estudo do *Medical Research Council (MRC) "OEO2"*.<sup>27,28</sup> O estudo do

intergrupo americano incluiu 440 pacientes com CCE e ADC randomizados para 3 ciclos de quimioterapia com cisplatina e fluorouracil seguidos de cirurgia ou cirurgia isolada. Para os pacientes que apresentaram doença estável ou resposta à quimioterapia no pré-operatório foram feitos mais 2 ciclos de quimioterapia adjuvante. A toxicidade à quimioterapia não aumentou a morbidade operatória e a sobrevida mediana foi de 14,9 para o braço experimental vs 16,1 meses para a cirurgia isolada ( $p=0,53$ ).<sup>27</sup> Este estudo demonstrou resposta patológica completa como fator prognóstico determinante de maior sobrevida global. O outro importante estudo foi conduzido pelo *MRC* e incluiu pacientes com CCE e ADC, comparando 2 ciclos de quimioterapia seguida de cirurgia com cirurgia isolada. Incluídos 400 pacientes em cada braço, encontrando-se sobrevida global mediana de 17 vs 13 meses ( $p=0,004$ ) em favor do braço experimental.<sup>28</sup> Este estudo analisou a ressecção cirúrgica completa do tumor como fator prognóstico, com maiores taxas de sobrevida global para os pacientes que obtiveram ressecção completa. Para os pacientes com ressecção completa do tumor obteve-se mediana de sobrevida global de 2,1 anos; pacientes com ressecção macroscopicamente completa e margens microscopicamente positivas a mediana de sobrevida global foi de 1,1 anos; pacientes com tumor irressecável tiveram mediana de sobrevida global de dois meses. Obtiveram-se maiores taxas de ressecção completa no braço experimental em relação ao braço da cirurgia isolada, sendo 26,4% vs 14,3% respectivamente ( $p<0,001$ ). Os autores discutem este dado como um benefício indireto da quimioterapia neoadjuvante.

É difícil explicar a discrepância de resultados entre os dois estudos acima e algumas hipóteses postuladas são a maior proporção de pacientes com carcinoma de célula escamosas no estudo americano em relação ao estudo europeu, embora no estudo americano também predominasse o adenocarcinoma e a análise de sobrevida por subtipo histológico não foi diferente em ambos os estudos. Outra hipótese é a menor duração da quimioterapia no estudo do *MRC* (2 ciclos em detrimento de 3 ciclos no estudo americano), com migração de não respondedores para o braço da cirurgia, retirando da análise do braço experimental os não respondedores. Esta nos parece a principal razão para a discrepância dos resultados. Embora a meta-análise conduzida por Gebiski tenha demonstrado benefício de 7% na sobrevida para pacientes tratados com quimioterapia neoadjuvante em detrimento da cirurgia isolada, este resultado baseia-se exclusivamente no *trial* do *MRC*, refletindo tão somente este estudo.<sup>25</sup> Além disto, o benefício foi restrito a pacientes com adenocarcinoma. Outra hipótese colocada pelos próprios autores do intergrupo americano foi a de maior toxicidade à quimioterapia sendo usadas doses maiores de cisplatina e fluorouracil em relação ao estudo do *MRC*. Nenhuma destas hipóteses explica definitivamente a divergência de resultados. Outros estudos com quimioterapia baseada em fluoropirimidina e platina também

não demonstraram benefício para o braço experimental.<sup>29-31</sup> Portanto, no Reino Unido, a quimioterapia neoadjuvante é aceita como padrão para adenocarcinoma e nos Estados Unidos a abordagem neoadjuvante preferida é a quimioterapia concomitante à radioterapia. Para o carcinoma de células escamosas quimioterapia neoadjuvante não tem sido indicada, prevalecendo o tratamento combinado, seja de forma definitiva ou neoadjuvante.

#### QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA DEFINITIVAS VERSUS QUIMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA SEGUIDA DE CIRURGIA

Dois grandes estudos compararam estas modalidades de tratamento e, embora apresentem desenhos diferentes, compararam principalmente radioterapia e quimioterapia definitivas com radioterapia e quimioterapia neoadjuvantes seguidas de cirurgia para pacientes com carcinoma de células escamosas.

No estudo francês 444 pacientes foram elegíveis, sendo 88% com carcinoma de células escamosas que receberam 2 ciclos de quimioterapia e radioterapia. Ao final desta etapa aqueles pacientes que apresentaram resposta e não apresentavam contra indicação à cirurgia eram randomizados para mais um ciclo de quimioterapia e radioterapia ou cirurgia, sendo que dos 444 elegíveis apenas 259 pacientes foram randomizados. A radioterapia foi administrada de duas maneiras: uma maneira convencional com 46 Gy e a outra em split course com 2 cursos de 15 Gy nos dias 1-5 e 22-26 seguidos de cirurgia (braço A) ou mais um ciclo de radioterapia (convencional ou split course) e quimioterapia (braço B). A sobrevida global mediana foi de 17,7 e 19,3 meses para os braços da terapia trimodal e da radioterapia e quimioterapia respectivamente e esta diferença não foi estatisticamente significativa. Este estudo além da comparação principal também comparou radioterapia convencional com radioterapia split course.<sup>32</sup> O período de recrutamento deste *trial* foi de 1993 a 2000, e em 1999 Jacob demonstrou inferioridade da radioterapia split course, ficando a dúvida sobre o impacto da radioterapia split course no *trial* em questão 33. Para os 192 pacientes não randomizados (não respondedores), a sobrevida global foi de 11,5 meses, e, portanto inferior quando comparada aos respondedores (18,9 meses). Entretanto a sobrevida global dos 112 pacientes que foram operados foi de 17,3 meses e, portanto, comparável à sobrevida dos respondedores também operados que foi de 17,7 meses. Esta comparação confirma a importância do resgate cirúrgico em não respondedores. No *trial* alemão todos os pacientes foram submetidos à quimioterapia de indução e a seguir randomizados para radioquimioterapia (40 Gy) seguida de cirurgia ou radioquimioterapia definitivas (65 Gy). Além deste desenho diferente, a quimioterapia também foi diferente, sendo usado um regime de fluorouracil em bolus, leucovorim, cisplatina e etoposide. Não houve diferença estatisticamente significativa para a sobrevida global mediana encontrada que foi de 16,4 meses

para o braço da terapia trimodal e 14,9 meses para o braço do tratamento clínico exclusivo. A resposta à quimioterapia de indução foi o único fator prognóstico independente.<sup>34,35</sup> Estes estudos apresentam diferenças em relação ao momento da randomização, pela adição de radioterapia à fase de indução e pela variação no modelo de aplicação da radioterapia no estudo francês, e ainda pelos diferentes protocolos de quimioterapia utilizados. Estas diferenças impossibilitam a condução de uma revisão sistemática destes dois estudos. Apesar destas diferenças o achado de equivalência entre as duas modalidades foi consistente, estabelecendo radioterapia e quimioterapia definitivas como uma alternativa para tratamento deste subtipo histológico para pacientes que apresentam resposta in vivo a este tratamento. Além disto, apontam a resposta ao tratamento com radioterapia e ou quimioterapia como único fator prognóstico independente.

#### ■ CONCLUSÃO

Apesar de vários estudos investigando o papel da terapia trimodal, os resultados continuam conflitantes e a provável explicação para isso é a heterogeneidade dos estudos, com protocolos de quimioterapias e doses de radioterapia diferentes, além de sequências diferentes de tratamento. Estes dados criam a oportunidade para uma marcada variação geográfica com predomínio de tratamento quimioterápico neoadjuvante para adenocarcinoma no Reino Unido e radioterapia e quimioterapia neoadjuvantes para adenocarcinoma nos Estados Unidos. Para o carcinoma de células escamosas, radioquimioterapia definitivas são um padrão, bem como a cirurgia, e permanece sob investigação o papel da terapia trimodal. A condução de estudos com desenhos equivalentes conduzidos simultaneamente ou estudos multicêntricos com amostras de tamanho adequado é a única maneira de responder a questão da importância da terapia trimodal. Esperamos os novos estudos contemplando novos protocolos de quimioterapia contendo drogas como taxanes, irinotecam, oxaliplatina, e a inclusão de novos agentes como cetuximabe e bevacizumabe, como apresentado em abstracts no annual meeting of the American Society of Clinical Oncology 2011.<sup>36,37</sup> Acreditamos que estes estudos além de investigar o benefício destes agentes, também contribuam para esclarecer a esta antiga questão.

#### ■ REFERÊNCIAS

1. Campbell NP, Villafior VM. Neoadjuvant treatment of esophageal cancer. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(30): 3793-3803.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2011; 61(2): 69-90.
3. Instituto Nacional de Câncer; Ministério da Saúde. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/>

4. Herbelli FAM, Patti MG, Harris JE. Esophageal Cancer. Medscape, 8 de Março de 2011. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/277930-overview>
5. Power D, Ilson DH, Govindan R. Oncology - Esophageal Cancer. Clinical Care Options (CCO): inPractice, 2 de Dezembro de 2010. Disponível em: [http://www.clinicaloptions.com/inPractice/Oncology/Gastrointestinal\\_Cancer/ch7\\_GI-Esophagus.aspx](http://www.clinicaloptions.com/inPractice/Oncology/Gastrointestinal_Cancer/ch7_GI-Esophagus.aspx)
6. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Across Five Continents: Defining Priorities to Reduce Cancer Disparities in Different Geographic Regions of the World. *J Clin Oncol.* 2006; 24(14): 2137-2150.
7. Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H. Cancer of the esophagus and esophago-gastric junction: data driven staging for seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Staging Manuals. *Cancer* 2010; 116(16):3763-3773.
8. Rohatgi PR, Swisher SG, Correa AM. Histologic subtypes as determinants of outcome in esophageal carcinoma patients with pathologic complete response after preoperative chemoradiotherapy. *Cancer.* 2006; 106(3): 552-558.
9. Kleinberg L, Forastiere AA. Chemoradiation in the management of esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4110-4117.
10. UICC. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds): TNM classification of Malignant Tumours, 7th ed. Oxford: Wiley-Blackwell 2009.
11. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A. Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer: Long-term Follow-up of a Prospective Randomized Trial (RTOG 85-01). *JAMA.* 1999;281(17):1663-1664.
12. Chang AE, Ganz PA, Hayes DF, Kinsella TJ, Pass HI, Schiller JH, Stone RM, Strecher VJ: Oncology an evidence-based approach, IN; Esophageal cancer. Springer 2006; 664-679.
13. Chiu PW, Chan AC, Leung SF. Multicenter prospective randomized trial comparing standard esophagectomy with chemoradiotherapy for treatment of squamous esophageal cancer: early results from the Chinese University Research Group for Esophageal Cancer (CURE). *J Gastrointest Surg.* 2005; 9(6): 794-802.
14. Carstens H, Albertson M, Friesland S, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy vs surgery alone in patients with respectable esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25:205s.(abstr 4530).
15. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A. Randomized trial of preoperative chemoradiation vs surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001; 19(2): 305-13.
16. Le Prise E, Etienne PL, Meunier B. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy, and surgery vs surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer.* 1994; 73(7): 1779-84.
17. Lee JL, Park SI, Kim SB. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery vs surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2004; 15(6): 947-954.
18. Burmeister BH, Smithers BM, GebSKI V. Surgery alone vs chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6(9): 659-68.
19. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1997; 337:161-167.
20. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol.* 2008; 26(7): 1086-1092.
21. van Heijl M, van Lanschot JJ, Koppert LB. Neoadjuvant chemoradiation followed by surgery vs surgery alone for patients with adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus (CROSS). *BMC Surg.* 2008; 8:21.
22. Peng L, Xie TP, Han YT. Randomized controlled study on preoperative concurrent chemoradiotherapy vs surgery alone for esophageal squamous cell carcinoma. *The Cochrane Library.* Issue 7, 2008
23. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1996; 335:462-467.
24. Monjazebe AM, Riedlinger G, Aklilu M, et al. Outcomes of patients with esophageal cancer staged with [18F] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET): can postchemoradiotherapy FDG-PET predict the utility of resection? *J Clin Oncol.* 2010; 28: 4714-4721.
25. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, et al: Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: A meta-analysis. *Lancet Oncol* 8 2007; 226-234.
26. Wong Rebeca KS, Crellin A, Malthaner R. Preoperative radiotherapy chemotherapy and surgery vs surgery alone for esophageal cancer (protocol for a Cochrane review). In: *The Cochrane library*, issue 03, 2011.
27. Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2007; 25(24): 3719-25.
28. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group: Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727-1733.
29. Law S, Fok M, Chow S, et al. Preoperative chemotherapy vs surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114-210-217.
30. Ancona E, Ruol A, Santi S, et al. Only pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy improves significantly the long term survival of patients with respectable esophageal squamous cell carcinoma: final report of a randomized controlled trial of preoperative chemotherapy vs surgery alone. *Cancer (Phila)* 2001; 91: 2165-2174.
31. Schlag PM. Randomized trial of preoperative chemotherapy for squamous cell cancer of the esophagus. *The Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Fuer Onkologie der Deutschen Gesellschaft Fuer Chirurgie Study Group. Arch Surg.* 1992; 127(12): 1446-50.
32. Bedenne L, Michel P, Bouché O. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFC9102. *J Clin Oncol.* 2007; 25(10): 1160-8.
33. Jacob J, Seitz J, Langlois C, et al. Definitive concurrent chemoradiation therapy in squamous cell carcinoma of the esophagus: Preliminary results of a French randomized trial comparing standard vs split-course irradiation (FNCLCC-FFCD 9305). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999; 18:270a (abstr 1035).
34. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 2005; 23(10): 2310-7.
35. Stahl M. Is there any role for surgery in the multidisciplinary treatment of esophageal cancer? *Ann Oncol.* 2010; 21(7): vii283-vii285.
36. Richards DA. Results of docetaxel plus oxaliplatin (DOCOX) with or without cetuximab in patients with metastatic gastric and/or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results of a randomized phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2011;29:259s (abstr 4015).