



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 28 • Março 2014

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

O que são na realidade os carcinomas da junção esófago-gástrica à luz do sistema atual da classificação TNM da UICC?

How should esophagogastric junction carcinomas be considered according to the current UICC's TNM classification?

Souto-de-Moura, M¹; Pinto-de-Sousa, J²

¹ Aluna do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina do Porto,

² Professor Associado Convidado, com Agregação, da Faculdade de Medicina do Porto

RESUMO

Até à entrada em vigor da última revisão da classificação TNM da UICC-AJCC, o carcinoma da junção esófago-gástrica tanto podia, para propósitos de estadiamento, ser classificado como esofágico ou gástrico, facto que, por si só, gerava uma série de incoerências na abordagem destas neoplasias. O objetivo deste trabalho é então procurar clarificar o enquadramento do carcinoma da junção esófago-gástrica, no que diz respeito ao estadiamento, pretendendo os autores responder à questão “O que são na realidade os carcinomas da junção esófago-gástrica à luz do sistema atual da classificação TNM da UICC?”. Foi para isso realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed, com seleção dos artigos relevantes para o tema. Segundo a 7ª edição da classificação TNM da UICC-AJCC, neoplasias cujo epicentro se localize no esófago distal / torácico inferior, na junção esófago-gástrica ou mesmo nos cinco cm proximais do estômago e invadam a junção esófago-gástrica, deverão ser classificadas, para propósitos de estadiamento, como adenocarcinomas do esófago. Apesar da nova classificação uniformizar o estadiamento dos carcinomas da junção esófago-gástrica, eliminando potencialmente as divergências relativas a esta entidade, futuras revisões poderão esclarecer se ela é adequada a esta neoplasia ou se, em alternativa, se justifica a criação de um sistema de estadiamento próprio.

Palavras-chave: adenocarcinoma; junção esófago-gástrica; estadiamento das neoplasias; AJCC; 7ª edição.

ABSTRACT

Before the latest UICC-AJCC's revision of the TNM classification, the esophagogastric junction carcinoma could, for staging purposes, be classified as esophageal or gastric. This fact itself generated a number of inconsistencies when addressing these cancers. The aim of this Project is try to clarify the framework of the esophagogastric junction carcinoma, regarding staging, intending the authors to answer the question “How should esophagogastric junction carcinomas be considered according to the new UICC's TNM classification?”. For this purpose, it was made a literature research using PubMed database, selecting relevant articles relating to the topic. According to the 7th edition of the TNM classification of the UICC-AJCC, neoplasms whose epicentre is located in the distal / lower thoracic esophagus, at the esophagogastric junction or even in the proximal five cm of the stomach and invade the esophagogastric junction, should be classified, for purposes of staging, as esophageal adenocarcinomas. Although this new classification standardizes the staging of esophagogastric junction carcinoma, potentially eliminating the relative deviations towards this entity, future revisions might clarify if it is the most appropriate for this neoplasm or, alternatively, if it could benefit from its own staging system.

Key words: esophagogastric junction; adenocarcinoma; neoplasm staging; AJCC; 7th edition.



ABREVIATURAS

AJCC – American Joint Committee on Cancer; DRGE – Doença de refluxo gastroesofágico; EGJ – Esophagogastric junction; IMC – Índice de massa corporal; TNM – Tumor, Node, Metastasis; UICC – Union for International Cancer Control; WECC – Worldwide Esophageal Cancer Collaboration

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas tem-se assistido a um aumento preocupante da incidência e da prevalência do carcinoma da junção esófago-gástrica, predominantemente no Mundo Ocidental^[1, 2]. A taxa de mortalidade permanece ainda bastante elevada, mesmo após ressecção com intenção curativa (R0)^[3, 4].

Até à entrada em vigor da 7ª edição do sistema de estadiamento TNM da UICC-AJCC, estas neoplasias não eram consideradas como uma entidade claramente definida, tanto podendo ser estadiadas como esofágicas ou gástricas, de acordo com as opções dos diversos autores. Esta indefinição gerou uma série de discrepâncias e de controvérsias, por exemplo, no que diz respeito à epidemiologia, ao diagnóstico e ao tratamento destes carcinomas, dificultando, desta forma, a obtenção e comparação de informação dos diversos centros envolvidos no tratamento^[2].

Assim, com a realização deste trabalho, os autores pretendem responder à questão “O que são na realidade os carcinomas da junção esófago-gástrica à luz do sistema atual da classificação TNM da UICC?”.

Com a entrada em vigor da nova edição do sistema de estadiamento TNM da UICC-AJCC, esta potencial fonte de ambiguidade foi eliminada. Os carcinomas da junção esófago-gástrica são agora classificados, para propósitos de estadiamento, como neoplasias esofágicas^[5].

MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho de revisão científica, foi efetuada uma pesquisa na base de dados PubMed, utilizando os seguintes termos MeSH: “esophagogastric junction”; “adenocarcinoma”; “AJCC”; “neoplasm staging”; “7th edition”; “neoplasms”; “sta-

tistics”. Foram excluídos todos os artigos sem interesse particular para o tema, aqueles em que o *fulltext* não estava disponível e os que não se encontravam em língua inglesa. Foram incluídos todos os artigos cujo conteúdo era relevante, dando preferência aos publicados a partir de 2010, mas não tendo sido a data de publicação um critério de exclusão ou inclusão. Foram ainda analisadas as referências citadas nos artigos selecionados, e estudadas as consideradas pertinentes para o tema, o que completou um total de 52 estudos analisados, na sua maioria revisões sistemáticas e meta análises.

Deste modo, o trabalho realizado obedece a princípios gerais da medicina baseada na evidência, refletindo a interpretação e sinopse dos estudos publicados sobre o tema, não se fundamentando na opinião particular e própria dos autores.

RESULTADOS

Dados epidemiológicos / fatores de risco

As neoplasias do sistema gastrointestinal superior (esófago, junção esófago-gástrica e estômago) constituem atualmente um problema major de saúde pública em todo mundo^[6]. Nos Estados Unidos, estima-se que em 2010 aproximadamente 37 640 novos casos e 25 070 mortes tenham ocorrido por estas causas^[7]. O cancro do esófago é a oitava neoplasia mais comum^[8] e a sexta causa de morte por cancro em todo mundo^[7] estimando-se que, em 2010, 16 640 novos casos e 14 500 mortes tenham ocorrido nos Estados Unidos^[7]. Relativamente a Portugal os dados disponíveis são de 2008 e referem 634 novos casos e 607 mortes nesse ano^[9]. A sobrevivência aos cinco anos depois de uma ressecção com intenção curativa (R0) continua muito baixa^[3, 4].



Atualmente, no Mundo Ocidental, o terço inferior é a localização mais comum do cancro do esófago, envolvendo por isso frequentemente a junção esófago-gástrica^[6].

O carcinoma da junção esófago-gástrica partilha muitos aspetos epidemiológicos com o adenocarcinoma do esófago distal. Não existe, no entanto, informação fidedigna no que diz respeito à sua incidência já que os registos disponíveis apenas distinguem os adenocarcinomas do esófago distal dos gástricos proximais. Sabe-se que é mais comum entre Caucasianos, mais frequente nos doentes do sexo masculino e que aumenta com a idade^[10].

No Mundo Ocidental tem-se assistido, no entanto, a um aumento preocupante da incidência do adenocarcinoma do esófago distal e da junção esófago-gástrica, bem como a uma diminuição da incidência do carcinoma do estômago distal, verificando-se o que tem sido apelidado na literatura médica de migração proximal do carcinoma gástrico^[1, 2]. Embora o carcinoma epidermóide do esófago fosse, até há décadas atrás, o mais comum dos tumores malignos do esófago, nesta zona do globo, hoje em dia verifica-se uma inversão de tendências, com o adenocarcinoma do esófago distal e da junção esófago-gástrica a constituírem mais de metade dos diagnósticos nos países ocidentais^[11]. No que diz respeito a Portugal, não existem dados fiáveis que permitam confirmar esta modificação de padrões. Pensa-se que estas alterações se devem, por um lado, a um decréscimo no número de infeções por *Helicobacter pylori* com conseqüente diminuição da incidência do carcinoma gástrico e, por outro lado, a um aumento na prevalência de doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), com o conseqüente aumento da prevalência de esófago de Barrett^[1], dois dos fatores de risco major para o desenvolvimento de adenocarcinoma do esófago^[12-15]. A DRGE está associada ao elevado Índice de Massa Corporal (IMC), que é também fator de risco para o aparecimento de esófago de Barrett. Nesta lesão, o epitélio pavimentoso estratificado do esófago, em conseqüência do refluxo do ácido gástrico, é substituído por epitélio glandular (metaplasia), cuja predisposição para malignidade

está documentadamente aumentada^[16]. Na verdade, os doentes com esófago de Barrett apresentam um risco de desenvolver adenocarcinoma esofágico 30 a 60 vezes superior em relação ao da população geral^[14]. Alguns fatores como a idade, o género masculino, a DRGE de longa duração, a ocorrência e o tamanho da hérnia de hiato e a extensão do esófago de Barrett estão fortemente associados ao aparecimento de displasia de alto grau do epitélio metaplásico, lesão precursora do adenocarcinoma do esófago distal^[17, 18].

Classificação do carcinoma da junção esófago-gástrica

Ainda persistem na literatura muitas controvérsias em relação à classificação, orientação e tratamento dos carcinomas da junção esófago-gástrica. Enquanto alguns autores os consideram e tratam como carcinomas esofágicos, outros encaram-nos como carcinomas gástricos, ou até como uma entidade distinta das acima citadas^[2, 5, 19, 20]. Como possíveis explicações para esta discordância, estão, em grande parte, a localização anatomicamente incerta da transição entre o esófago e estômago, o uso ambíguo do termo “carcinoma do cárdia” e a incapacidade do sistema TNM de classificação dos tumores malignos da UICC para classificar e estadiar adequadamente estas neoplasias.

Com o objetivo de simplificar e clarificar a definição e a classificação dos carcinomas da junção esófago-gástrica, Siewert e colaboradores^[2] definiram e descreveram estes tumores como sendo aqueles cujo epicentro se localiza dentro dos cinco cm proximais e distais em relação à linha de transição anatómica (cárdia anatómica). A sua classificação, usada na Europa e baseada essencialmente em critérios topográficos e anatómicos, é usada também para subdividir os adenocarcinomas da transição esófago-gástrica^[2, 21]:

Tipo I: adenocarcinoma do esófago distal, também chamado de adenocarcinoma de Barrett, que habitualmente tem origem numa área de metaplasia intestinal espe-



cializada (esófago de Barrett) e pode infiltrar a junção esófago-gástrica, vindo de cima.

Tipo II: juncional, ou verdadeiro carcinoma do cárdia, que tem origem na junção esófago-gástrica.

Tipo III: carcinoma subcárdico, que infiltra a junção esófago-gástrica e o esófago distal, vindo de baixo.

Esta classificação tem vindo a servir progressivamente de base para a definição, avaliação e ainda para a orientação do tratamento do carcinoma da junção esófago-gástrica. No entanto, e apesar da maior organização que veio trazer em relação a estes carcinomas, os seus autores não especificam, por exemplo, os critérios de identificação da linha de transição esófago-gástrica. Diferentes critérios são por isso usados por anatomistas, radiologistas, endoscopistas ou cirurgiões, tornando relativamente arbitrária a “escolha” da localização anatómica da transição^[10, 22]. Para além disto, neoplasias volumosas que envolvam a junção esófago-gástrica podem obliterar totalmente esta área de transição, não sendo possível reconhecê-la anatomicamente. Do mesmo modo, o refluxo do ácido gástrico, ao lesar a parede do esófago, pode também tornar difícil a sua localização. Este facto dificulta por exemplo, de certa maneira, o correto uso dos critérios de diagnóstico dos carcinomas da junção esófago-gástrica, não sendo possível muitas vezes distinguir se a sua origem é esofágica ou gástrica^[10].

Pelos diversos motivos apontados, a informação relativa à epidemiologia, ao diagnóstico e ao tratamento destes carcinomas torna-se dificilmente comparável e, conseqüentemente, muita controvérsia ainda persiste, por exemplo, no que diz respeito aos resultados e benefícios do tratamento cirúrgico^[2]. Por isso, para futuras investigações nesta área e melhor compreensão da real situação, importa conseguir uma maior organização e até uma uniformização da informação relativa a esta entidade^[23].

Estadiamento

O estadiamento, isto é, a definição da extensão das neoplasias malignas, é um fator chave na clarificação e avaliação do seu tratamento e prognóstico. Os sistemas utilizados para codificar a extensão das neoplasias, Sistemas de Estadiamento do Cancro, permitem definir o prognóstico e comparar o *outcome* dos carcinomas estágio por estágio, contribuindo assim para melhor compreensão do comportamento biológico da neoplasia. No contexto de ensaios clínicos, estes sistemas de estadiamento possibilitam também a comparação de grupos de doentes entre as várias regiões do globo, avaliando os resultados dos tratamentos e facilitando a troca e comparação de informação^[5].

O sistema de estadiamento mais amplamente usado é o sistema TNM (*tumor, nodes, metastasis*), desenvolvido pelas organizações *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e *International Union for Cancer Control* (UICC). Este sistema de classificação é alvo de atualizações periódicas, com base nos avanços do conhecimento em relação ao prognóstico das diferentes neoplasias, no sentido de se manter atual e relevante no contexto clínico. A mais recente revisão deste sistema é a 7ª edição UICC-AJCC do sistema de estadiamento TNM, que entrou em vigor a partir de Janeiro de 2010 e substituiu a 6ª edição, em uso desde 2003^[24]. Nesta nova edição, é de notar, em primeiro lugar, o crescente recurso a bases de dados internacionais, com o objetivo de tornar as alterações no estadiamento baseadas o mais possível na evidência e, em segundo lugar, o esforço para a introdução de fatores de prognóstico não anatómicos, por forma a complementar a informação proporcionada pela extensão anatómica das neoplasias na definição dos grupos de estadiamento. Esta alteração é muito importante, uma vez que, com o crescente conhecimento do comportamento biológico dos tumores, é possível avançar na melhor definição do prognóstico. Nalguns casos, estas características podem ser mais relevantes do que a mera definição anatómica da extensão do tumor^[5, 24].



Estadiamento do carcinoma da junção esófago-gástrica

Com base na informação acima exposta, o objetivo deste trabalho é então responder à questão “O que são na realidade os carcinomas da junção esófago-gástrica à luz do sistema atual da classificação TNM da UICC?”.

A 7ª edição UICC-AJCC do sistema de estadiamento TNM introduziu alterações significativas nas neoplasias malignas, entre as quais se salientam as que se referem aos carcinomas do esôfago e da junção esófago-gástrica. Até à entrada em vigor desta edição, e em consequência das incoerências já explicadas, um carcinoma localizado predominantemente ou na vizinhança da junção esófago-gástrica poderia ser classificado como esofágico ou gástrico, de acordo com a opinião e julgamento dos diversos autores. Como consequência, o estadiamento era variável e dependente das opções aleatórias tomadas^[19]. Um dos objetivos desta nova edição prendeu-se com a tentativa de eliminar esta fonte de ambiguidade^[19], através da clarificação das regras relativas à classificação de carcinomas com origem na junção esófago-gástrica e sua vizinhança^[25].

Segundo a 7ª edição do sistema de estadiamento TNM, as neoplasias cujo epicentro se localize no esôfago distal / torácico inferior, na junção esófago-gástrica, ou mesmo as que têm origem nos cinco cm proximais do estômago e se estendem à junção esófago-gástrica deverão ser classificadas, para propósitos de estadiamento, como adenocarcinomas do esôfago. Todas as outras neoplasias cujo epicentro se localize abaixo dos cinco cm proximais do estômago ou aquelas cujo epicentro se localize nos cinco cm proximais do estômago mas não invadam a junção esófago-gástrica são classificadas usando o sistema de estadiamento gástrico^[5, 26]. Este tópico continua a ser controverso^[6] merecendo toda a atenção, uma vez que um adequado estadiamento pré-tratamento é um passo indispensável na escolha da abordagem e terapêutica mais adequadas^[6].

Alterações introduzidas na 7ª edição do sistema TNM

Na consequência do exposto torna-se relevante especificar sumariamente as alterações implementadas na nova edição do sistema de estadiamento esofágico.

A 6ª edição do sistema TNM não era uniforme para as lesões neoplásicas ao longo do tubo digestivo. O sistema agora substituído, para além de se basear apenas na classificação T (extensão do tumor), N (gânglios linfáticos metastizados) e M (metástases à distância), ou seja, na mera extensão anatómica do tumor, não tinha em consideração as características não-anatómicas que se demonstraram estar também relacionadas com a sobrevida^[27].

Com o objetivo de ultrapassar estes problemas e desenvolver um novo sistema de estadiamento, foi constituída em 2006 a Worldwide Esophageal Cancer Collaboration (WECC), que reuniu, de forma orientada e organizada, informação detalhada de treze instituições de cinco países e três continentes (Ásia, Europa e América do Norte), relativa às neoplasias do esôfago e junção esófago-gástrica. Deste modo foi criada uma base de dados de 4627 doentes submetidos a esofagectomia, sem terapia de indução ou adjuvante e, através de análises estatísticas, foram propostos os diversos grupos para o estadiamento. Estes deveriam refletir uma diminuição da sobrevida com a progressão do estágio, diferenças significativas na sobrevida entre cada estágio e sobrevida semelhante dentro do mesmo estágio^[27, 28]. Como consequência de todo este processo, a classificação dos tumores do esôfago sofreu várias alterações e adições:

- A categoria T (*tumor*) engloba tumores classificados desde Tis até T4, e inclui novas subclassificações. Os casos Tis, anteriormente chamados de carcinoma *in situ*, são agora definidos como displasia de alto grau^[29]. Os tumores T1 e T4 foram subdivididos respetivamente em T1a (envolvimento da lamina própria e *muscularis mucosae*) e T1b (envolvimento da submucosa) e T4a (tumores ressecáveis que invadem estru-



ras como pleura, pericárdio ou diafragma) e T4b (tumores irressecáveis que invadem estruturas como aorta, corpos vertebrais e traqueia), definindo claramente subgrupos homogêneos com diferenças significativas no prognóstico^[20, 29]. Esta reformulação veio diminuir a heterogeneidade e o pouco significado prognóstico registado em alguns subgrupos da anterior edição^[20, 30].

- A categoria N (*node*) passou de uma classificação baseada na simples existência, ou não, de gânglios linfáticos metastizados, para uma baseada no seu número, assemelhando-se assim às classificações de outras neoplasias gastrointestinais, como já sucedia no caso do estômago^[20]. Muitos estudos recentes apoiam esta mudança, sugerindo que o número de gânglios linfáticos afetados, mais do que a presença ou não dos mesmos, é um dos fatores independentes mais importante na previsão da sobrevida em pacientes submetidos a ressecção cirúrgica^[31-35] e terapia neoadjuvante^[36] por adenocarcinomas do esófago. Sendo esta alteração globalmente aceite, outros autores defendem, no entanto, que a localização dos gânglios linfáticos metastizados continua ainda a ser um fator de estadiamento e preditivo de prognóstico tão importante quanto o número de gânglios afetados^[37, 38]. Contrariando a heterogeneidade da anterior classificação^[20], a categoria N é agora dividida em N0 (nenhum gânglio metastizado), N1 (um a dois gânglios metastizados), N2 (três a seis gânglios metastizados) e N3 (sete ou mais gânglios metastizados), estratificando de forma significativa a sobrevida dos doentes. Foi também redefinido o conceito de gânglio linfático regional, passando a ser como tal considerados todos os gânglios paraesofágicos, desde os cervicais até aos celíacos^[5, 29]. No entanto, outros pontos importantes ficaram ainda por esclarecer nesta edição, como a extensão da linfadenectomia durante a ressecção cirúrgica de carcinomas do esófago e junção esófago-gástrica. Não existe ainda um consenso em relação ao número mínimo de gânglios linfáticos necessários para

um correto estadiamento da neoplasia, nem até que ponto a extensão da linfadenectomia influencia o prognóstico e estadiamento do doente. Há, no entanto, alguma evidência de que o número de gânglios linfáticos ressecados depende da progressão do tumor na parede do tubo digestivo. Assim, para que o estadiamento seja mais correto e completo e para que o efeito terapêutico e sobrevida sejam máximos, o número de gânglios linfáticos ressecados deve aumentar em paralelo com a progressão do tumor na parede^[5].

- A metastização à distância (M) passou a ser designada de M0 (ausência de metastização) e M1 (metastização à distância), deixando de existir a classificação MX^[29].

Como consequência destas alterações, os grupos de estadiamento foram também reestruturados, aumentando para nove, por oposição aos seis em vigor na 6ª edição. Estes grupos são puramente anatómicos e são os mesmos para o carcinoma epidermóide e adenocarcinoma. No entanto, segundo alguns autores, os novos grupos de estadiamento e prognóstico tornaram-se demasiado complexos, heterogêneos e sem diminuição significativa da sobrevida em relação ao estágio anterior^[20, 25, 28]. Como exemplo, a dicotomia da classificação T1 (T1a e T1b) não foi adotada na formação dos novos grupos de estadiamento^[20]. A diferenciação entre T4a e T4b é relevante, não apenas tendo em conta o prognóstico dos doentes, mas também o tipo de tratamento (cirúrgico para o primeiro e apenas esquemas complementares para o segundo)^[25]. Segundo a 7ª edição do sistema de estadiamento TNM, os gânglios celíacos e cervicais são agora considerados regionais, já não sendo o seu atingimento uma contraindicação à terapia cirúrgica.

Muitos doentes estudados mudaram o seu estágio de classificação da 6ª para a 7ª edição do sistema de estadiamento TNM, com diferenças significativas na sobrevida entre a maioria. Por exemplo, segundo Gertler e colaboradores^[20], o novo estágio IIB do sistema de estadiamento esofágico (inclui doentes T1/T2 e menos de três gânglios linfáticos metastizados), apre-



senta um prognóstico significativamente melhor do que o anterior estágio IIB do mesmo sistema (inclui doentes T1/T2 e qualquer número de gânglios linfáticos metastizados). Outro estudo demonstrou que doentes anteriormente englobados no estágio IV pelo envolvimento dos gânglios celíacos, foram agora re-classificados em estádios mais precoces^[39], o que possibilita a aplicação de terapia cirúrgica a estes doentes, anteriormente contraindicada.

Por último, como já referido, foram englobadas na formação dos grupos de estadiamento algumas características não-anatómicas, originando grupos de prognóstico diferentes para o carcinoma epidermóide e adenocarcinoma do esófago. O grau histológico (G) faz agora parte obrigatória do estadiamento dos dois tipos de carcinomas e a localização passou a ser considerada no estadiamento do carcinoma epidermóide. Estas características alteram significativamente o prognóstico, essencialmente nos estádios menos avançados^[26, 29]. No entanto, alguns estudos concluíram que estas características não parecem alterar significativamente a sobrevida de doentes, não apoiando, deste modo, a sua inclusão como fatores de prognóstico^[20, 27, 28, 39].

O sistema de estadiamento do cancro gástrico sofreu também algumas alterações importantes:

- A categoria T foi harmonizada com as categorias T dos cancros esofágico e do intestino delgado e grosso^[19].
- Os *cut-offs* do número de gânglios linfáticos metastizados foram também alterados: N1 = um ou dois gânglios positivos, N2 = três a seis gânglios positivos, N3a = sete a quinze gânglios positivos, N3b = mais de quinze gânglios positivos^[26].
- Presença de células malignas na cavidade peritoneal confirmadas por citologia passou a ser considerada metastização à distância (M1).
- Os grupos de estadiamento / prognóstico foram também alterados (de sete para nove grupos)^[5, 19].

Aplicabilidade da nova edição do sistema TNM

Na sequência da publicação da 7ª edição do sistema de estadiamento TNM, têm sido desenvolvidos vários estudos sobre a sua aplicabilidade e adaptabilidade. Pretende-se assim avaliar as alterações feitas, procurar perceber se estas são adequadas ao carcinoma da junção esófago-gástrica e tentar detetar as suas eventuais imperfeições e falhas.

Por exemplo, Rausei e colaboradores^[40] defendem que o propósito de clarificar as tão conhecidas controvérsias clínicas relativas ao carcinoma da junção esófago-gástrica não foi atingido com esta mudança. Estes autores acreditam que o novo modelo de classificação é baseado num vago conceito de “epicentro” do tumor e pode, em alguns casos, levar a que carcinomas do fundo gástrico sejam considerados e tratados como carcinomas esofágicos, não apoiando por isso o recurso à 7ª edição TNM como uma orientação para a seleção do tratamento cirúrgico.

Vários estudos procuraram comparar a 6ª e a 7ª edições do sistema de estadiamento esofágico, investigando qual das duas seria mais adequada para o estadiamento dos tumores do esófago e junção esófago-gástrica. Os resultados revelaram que a última edição reflete uma melhor estratificação dos doentes de acordo com prognóstico comparativamente com a anterior edição, sendo, por isso, um modelo que mais adequadamente reflete e prevê a sobrevida. Estes resultados suportam a teoria de que este modelo pode ser generalizável às várias instituições e aplicável na prática clínica^[39, 41, 42]. Gaur e colaboradores^[42] concluíram que o sistema de estadiamento esofágico da 7ª edição UICC-AJCC se adequa melhor à classificação dos carcinomas da junção esófago-gástrica, em comparação quer com o sistema de estadiamento gástrico quer com o esofágico da edição anterior, uma vez que prevê melhor a sobrevida destes doentes. Estes autores corroboram assim a teoria defendida pelas organizações UICC e AJCC sustentando que, por terem significativamente pior sobrevida do que pacientes com outros carcinomas gástricos, os pacientes com carcinoma tipo II e III da junção esófago-gástrica, seriam



mais corretamente estadiados como adenocarcinomas do esôfago^[27, 29]. Vários outros autores defendem este conceito, acreditando que os carcinomas do cárdia se comportam também de forma semelhante aos do esôfago distal em termos de epidemiologia, base molecular e clinicopatológica e sobrevida^[43-45]. No entanto, as opiniões nesta área não são unânimes. Huang et al.^[37] admitem o contrário, tendo os resultados do seu estudo revelado que, para fins de estadiamento dos carcinomas da junção esôfago-gástrica tipo II e III, a classificação gástrica é a mais adequada, pelas razões apontadas. Por último, outros estudos admitem que nenhuma das classificações se superioriza^[25], ou que não existe evidência clara que apoie o recurso à classificação esofágica para os carcinomas da junção esôfago-gástrica^[46]. Gertler e colaboradores^[25] admitem, por exemplo, que a diferenciação em N3a e N3b faria também sentido para os carcinomas da junção esôfago-gástrica.

A própria origem e comportamento biológico dos três tipos de tumores da junção esôfago-gástrica ainda não estão cabalmente clarificados. Se alguns estudos propõem que os carcinomas tipo I possam ter uma origem e características biológicas diferentes dos tipos II e III^[21, 22], outros sugerem que os carcinomas tipo I e II devem ser considerados e classificados como a mesma entidade^[47, 48]. No entanto, apesar da divisão em carcinomas tipo I, II e III por Siewert e colaboradores, estes autores defendem que o prognóstico destes depende da classificação T,N,M,G e não do tipo, apoiando um único sistema de estadiamento para as três entidades^[5]. Por continuar a ser um tema bastante controverso, são necessários mais estudos que o clarifiquem, uma vez que, apenas entendendo melhor o comportamento de cada grupo de tumores, mais adequado será o estadiamento e a classificação atribuída a cada um, permitindo abordagens terapêuticas individualizadas, que melhorem o *outcome* e sobrevida dos doentes.

DISCUSSÃO

Os sistemas de estadiamento das neoplasias são a base para avaliação do prognóstico e da sobrevida dos doentes, escolha de terapêutica específica e até para a obtenção de informação acerca da sua incidência e outras características^[5, 24]. Até à entrada em vigor da última revisão da classificação do sistema TNM pela UICC e AJCC, os carcinomas da junção esôfago-gástrica correspondiam a uma entidade que não estava claramente definida, sendo por isso difícil individualizar terapêuticas e estabelecer fatores de prognóstico. Estes carcinomas tanto eram classificados como esofágicos, como gástricos, ou ainda como uma entidade distinta destas, dependendo da visão e opinião dos diversos autores^[2, 5, 19, 20]. No entanto, e apesar das possíveis semelhanças entre os diferentes carcinomas da junção (tipo I, II ou III), os sistemas de estadiamento esofágico e gástrico diferiam significativamente, nomeadamente no que diz respeito à categorização da metastização ganglionar^[49]. Tornava-se por isso necessária a implementação de um sistema que uniformizasse e regulasse a classificação destes carcinomas. A 7ª edição UICC-AJCC do sistema de estadiamento TNM, na tentativa de eliminar a utilização de diferentes estadiamentos, baseados na localização, nas neoplasias da junção esôfago-gástrica, tentou unificar e uniformizar o seu estadiamento^[19]. Deste modo, poderá ser possível, a longo prazo, uma padronização das decisões terapêuticas e técnicas oncológicas a utilizar, bem como uma possível minimização da importância da localização anatómica precisa destas neoplasias^[22].

As opiniões dos diversos autores dividem-se. Alguns apoiam esta mudança, enquanto outros a vêem como um entrave à tentativa de encarar as neoplasias da junção esôfago-gástrica como uma entidade distinta, separada das neoplasias esofágicas e gástricas, e que, por isso, deveria ter o seu próprio sistema de estadiamento^[40]. Estes autores acreditam que as neoplasias da junção esôfago-gástrica têm um comportamento biológico diferente das verdadeiras neoplasias do esôfago e estômago^[25, 50-52]. Como para todos os estudos,



é necessário também ter em conta certas limitações em alguns dos estudos analisados neste trabalho. Nomeadamente, a análise estatística do estudo Rice e colaboradores^[27], poderá ter sido influenciada pela interação complexa entre determinadas características que influenciam a sobrevida usadas para agrupar os doentes e outros efeitos não lineares. Uma análise retrospectiva com amostra pequena e de um único centro limita também outros estudos^[28, 42]. O estudo de Gaur e colaboradores^[42] teve em conta doentes que tivessem ou não sido submetidos a terapia neoadjuvante, sabendo-se que o novo sistema de estadiamento engloba apenas doentes submetidos a esofagectomia, sem terapia neoadjuvante. Por último, os resultados deste estudo deverão ser validados por um estudo em maior escala, dada a escassez de doentes em determinados subgrupos. Também Huang e colaboradores^[37] usaram uma amostra de doentes limitada, que consistia maioritariamente em neoplasias em estágio III ou IV e com origem no estômago proximal, o que poderá ter influenciado os seus resultados. Os procedimentos cirúrgicos não foram uniformes para todos os doentes, o que poderá ter levado os autores a subestimar o envolvimento ganglionar. Segundo Gertler e colaboradores^[25], estes autores também falharam em apresentar uma justificação estatística válida para as suas conclusões. Whitson e colaboradores^[43] usaram no seu estudo uma base de dados que não incluía variáveis prognósticas importantes como comorbilidades e uso de terapia adjuvante, o que pode também ter influenciado a análise dos seus resultados.

No sentido de clarificar até que ponto estas diferenças justificam a implementação de um sistema de estadiamento próprio, o estudo e recolha de informação nova e atualizada, englobando novas características não anatómicas das lesões, deve continuar^[25].

O crescente conhecimento e compreensão acerca do comportamento biológico dos carcinomas da junção esófago-gástrica possibilitaria perceber melhor a sua patogénese e epidemiologia e facilitaria o desenvolvimento de novas terapêuticas^[22].

No que diz respeito às alterações feitas no sistema de estadiamento esofágico propriamente dito,

importa considerar a existência de algumas limitações. O novo sistema de classificação é apenas baseado no estadiamento patológico das lesões, já que apenas foram incluídos na análise de dados doentes submetidos a esofagectomia. Doentes inoperáveis ou que não foram submetidos a esofagectomia não estão representados nesta classificação^[5, 24]. Deste modo, uma questão pertinente a colocar, será se, um sistema de estadiamento mais adequado, como o recentemente implantado, poderá ter consequências no que diz respeito às decisões pré-operatórias. Segundo Talsma e colaboradores^[39], as decisões médicas relacionadas com a administração de terapia neoadjuvante e escolha da melhor abordagem cirúrgica, são habitualmente baseadas na categoria N do TNM. Assim, a falta de um estadiamento pré-operatório adequado torna-se um problema na escolha da modalidade terapêutica destes doentes. Para Rice e colaboradores^[27], o facto deste novo sistema de estadiamento ser apenas baseado em doentes submetidos a esofagectomia, faz com que não represente de modo confiável a história natural da doença. Por outro lado, Gaur e colaboradores^[42] englobaram no seu estudo doentes submetidos a terapia neoadjuvante, com os mesmos resultados que os doentes no grupo apenas de tratamento cirúrgico, o que na sua opinião, enfatiza a possibilidade de integrar os primeiros no mesmo sistema de estadiamento. Gertler e colaboradores^[25] corroboram também esta hipótese, defendendo que o novo sistema de estadiamento é adequado para ambos os grupos.

Para além disto, os estádios pT4 e pM1 foram sub-representados neste novo sistema de estadiamento^[5].

Segundo Rice e colaboradores, o futuro passará pelo desenvolvimento de um sistema de estadiamento que permita chegar a um prognóstico e esquema de decisão terapêutica personalizados^[27].

CONCLUSÃO

De acordo com a nova edição do sistema de estadiamento TNM, a 7ª edição, as neoplasias cujo epicentro se localize no esófago distal / torácico inferior, na



junção esófago-gástrica, ou mesmo as que têm origem nos cinco cm proximais do estômago e se estendem à junção esófago-gástrica deverão ser classificadas, para propósitos de estadiamento, como adenocarcinomas do esófago. Todas as outras neoplasias cujo epicentro se localize abaixo dos cinco cm proximais do estômago ou aquelas cujo epicentro se localize nos cinco cm proximais do estômago mas não invadam a junção esófago-gástrica são classificadas usando o sistema de estadiamento gástrico^[5, 26].

Com o principal objetivo deste trabalho atingido, outras questões merecerão ainda ser alvo de estudos aprofundados e novas revisões no futuro. Apesar da 7ª edição TNM ter trazido avanços no estadiamento das neoplasias da junção esófago-gástrica, a sua aplicação prática ainda não é consensual. O objetivo é perceber se é adequada ao carcinoma da junção esófago-gástrica ou se este não beneficiaria de um sistema de estadiamento próprio.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kusano C, Gotoda T, Khor CJ, Katai H, Kato H, Taniguchi H, et al. Changing trends in the proportion of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in a large tertiary referral center in Japan. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(11):1662-5. Epub 2009/01/06.
2. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *British journal of surgery*. 1998;85(11):1457-9. Epub 1998/11/21.
3. Rice TW, Rusch VW, Apperson-Hansen C, Allen MS, Chen LQ, Hunter JG, et al. Worldwide esophageal cancer collaboration. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2009;22(1):1-8. Epub 2009/02/07.
4. Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM, Hess K, Putnam JB, Jr., Ajani JA, et al. Treatment outcomes of resected esophageal cancer. *Annals of surgery*. 2002;236(3):376-84; discussion 84-5. Epub 2002/08/23.
5. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. New York: Springer; 2010.
6. Ajani JA, Barthel JS, Bentrem DJ, D'Amico TA, Das P, Denlinger CS, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2011;9(8):830-87. Epub 2011/09/09.
7. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2010;60(5):277-300. Epub 2010/07/09.
8. 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. *Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(14):2137-50. Epub 2006/05/10.
9. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, DM P. *GLOBOCAN 2008*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008 [cited 2010].
10. *Cancer IAFRo. WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Bosman FT, Jaffe ES, Jakhani SR, Ohgaki H, editors. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
11. Keeney S, Bauer TL. Epidemiology of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surgical oncology clinics of North America*. 2006;15(4):687-96. Epub 2006/10/13.
12. Chow WH, Finkle WD, McLaughlin JK, Frankl H, Ziel HK, Fraumeni JF, Jr. The relation of gastroesophageal reflux disease and its treatment to adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *Journal of the American Medical Association*. 1995;274(6):474-7. Epub 1995/08/09.
13. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *New England journal of medicine*. 1999;340(11):825-31. Epub 1999/03/18.
14. Cossentino MJ, Wong RK. Barrett's esophagus and risk of esophageal adenocarcinoma. *Seminars in gastrointestinal disease*. 2003;14(3):128-35. Epub 2003/12/05.
15. Cameron AJ, Romero Y. Symptomatic gastro-oesophageal reflux as a risk factor for oesophageal adenocarcinoma. *Gut*. 2000;46(6):754-5. Epub 2000/05/16.
16. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *New England journal of medicine*. 2009;361(26):2548-56. Epub 2009/12/25.
17. Anandasabapathy S, Jhamb J, Davila M, Wei C, Morris J, Bresalier R. Clinical and endoscopic factors predict higher pathologic grades of Barrett dysplasia. *Cancer*. 2007;109(4):668-74. Epub 2007/01/11.
18. Gopal DV, Lieberman DA, Magaret N, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS, et al. Risk factors for dysplasia in patients with Barrett's esophagus (BE): results from a multicenter consortium. *Digestive diseases and sciences*. 2003;48(8):1537-41. Epub 2003/08/20.
19. Washington K. 7th edition of the AJCC cancer staging manual: stomach. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(12):3077-9. Epub 2010/10/01.



20. Gertler R, Stein HJ, Langer R, Nettelmann M, Schuster T, Hoefler H, et al. Long-term outcome of 2920 patients with cancers of the esophagus and esophagogastric junction: evaluation of the New Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Cancer Committee staging system. *Annals of surgery*. 2011;253(4):689-98. Epub 2011/04/09.
21. Rudiger Siewert J, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1,002 consecutive patients. *Annals of surgery*. 2000;232(3):353-61. Epub 2000/09/06.
22. Reynolds JV, Ravi N, Muldoon C, Larkin JO, Rowley S, O'Byrne K, et al. Differential pathologic variables and outcomes across the spectrum of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *World journal of surgery*. 2010;34(12):2821-9. Epub 2010/09/10.
23. Yee YK, Wong BC. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: do we see more or less? *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(11):1627-8. Epub 2009/01/06.
24. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4. Epub 2010/02/25.
25. Gertler R, Stein HJ, Loos M, Langer R, Friess H, Feith M. How to classify adenocarcinomas of the esophagogastric junction: as esophageal or gastric cancer? *American journal of surgical pathology*. 2011;35(10):1512-22. Epub 2011/09/22.
26. The TNM Classification of Malignant Tumours 7th edition. [Internet] 2009; Available from: <http://www.uicc.org/resources/tnm/publications>.
27. Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, Blackstone EH. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Cancer Staging Manuals. *Cancer*. 2010;116(16):3763-73. Epub 2010/06/22.
28. Reeh M, Nentwich MF, von Loga K, Schade J, Uzunoglu FG, Koenig AM, et al. An attempt at validation of the Seventh edition of the classification by the International Union Against Cancer for esophageal carcinoma. *Annals of thoracic surgery*. 2012;93(3):890-6. Epub 2012/02/01.
29. Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. 7th edition of the AJCC Cancer Staging Manual: esophagus and esophagogastric junction. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(7):1721-4. Epub 2010/04/07.
30. Rice TW, Blackstone EH, Rybicki LA, Adelstein DJ, Murthy SC, DeCamp MM, et al. Refining esophageal cancer staging. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2003;125(5):1103-13. Epub 2003/05/29.
31. Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Iizuka T. Evaluation of the new (1987) TNM classification for thoracic esophageal tumors. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1993;53(2):220-3. Epub 1993/01/21.
32. Thompson SK, Ruzskiewicz AR, Jamieson GG, Esterman A, Watson DI, Wijnhoven BP, et al. Improving the accuracy of TNM staging in esophageal cancer: a pathological review of resected specimens. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(12):3447-58. Epub 2008/10/03.
33. Bogoevski D, Onken F, Koenig A, Kaifi JT, Schurr P, Sauter G, et al. Is it time for a new TNM classification in esophageal carcinoma? *Annals of surgery*. 2008;247(4):633-41. Epub 2008/03/26.
34. Altorki NK, Zhou XK, Stiles B, Port JL, Paul S, Lee PC, et al. Total number of resected lymph nodes predicts survival in esophageal cancer. *Annals of surgery*. 2008;248(2):221-6. Epub 2008/07/25.
35. Jamieson GG, Lamb PJ, Thompson SK. The role of lymphadenectomy in esophageal cancer. *Annals of surgery*. 2009;250(2):206-9. Epub 2009/07/30.
36. Stiles BM, Christos P, Port JL, Lee PC, Paul S, Saunders J, et al. Predictors of survival in patients with persistent nodal metastases after preoperative chemotherapy for esophageal cancer. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2010;139(2):387-94. Epub 2009/12/17.
37. Huang Q, Shi J, Feng A, Fan X, Zhang L, Mashimo H, et al. Gastric cardiac carcinomas involving the esophagus are more adequately staged as gastric cancers by the 7th edition of the American Joint Commission on Cancer Staging System. *Modern pathology*. 2011;24(1):138-46. Epub 2010/09/21.
38. Peters CJ, Hardwick RH, Vowler SL, Fitzgerald RC. Generation and validation of a revised classification for oesophageal and junctional adenocarcinoma. *British journal of surgery*. 2009;96(7):724-33. Epub 2009/06/16.
39. Talsma K, van Hagen P, Grotenhuis BA, Steyerberg EW, Tilanus HW, van Lanschot JJ, et al. Comparison of the 6th and 7th Editions of the UICC-AJCC TNM Classification for Esophageal Cancer. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(7):2142-8. Epub 2012/03/08.
40. Rausei S, Dionigi G, Boni L, Rovera F, Dionigi R. How does the 7th TNM edition fit in gastric cancer management? *Annals of surgical oncology*. 2011;18(5):1219-21. Epub 2010/09/30.
41. Hsu PK, Wu YC, Chou TY, Huang CS, Hsu WH. Comparison of the 6th and 7th editions of the American Joint Committee on Cancer tumor-node-metastasis staging system in patients with resected esophageal carcinoma. *Annals of thoracic surgery*. 2010;89(4):1024-31. Epub 2010/03/27.
42. Gaur P, Hofstetter WL, Bekele BN, Correa AM, Mehran RJ, Rice DC, et al. Comparison between established and the Worldwide Esophageal Cancer Collaboration staging systems. *Annals of thoracic surgery*. 2010;89(6):1797-803, 804 e1-3; discussion 803-4. Epub 2010/05/25.
43. Whitson BA, Groth SS, Li Z, Kratzke RA, Maddaus MA. Survival of patients with distal esophageal and gastric cardia tumors: a population-based analysis of gastroesophageal junction carcinomas. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2010;139(1):43-8. Epub 2009/08/08.
44. Demeester SR. Epidemiology and biology of esophageal cancer. *Gastrointestinal cancer research : GCR*. 2009;3(2 Suppl):S2-5. Epub 2009/05/23.
45. Wijnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, van Dekken H, Tilanus HW. Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. *Rotterdam Oesophageal Tumour Study Group. British journal of surgery*. 1999;86(4):529-35. Epub 1999/04/24.



46. Kwon SJ. Evaluation of the 7th UICC TNM Staging System of Gastric Cancer. *Journal of gastric cancer*. 2011;11(2):78-85. Epub 2011/11/15.
47. Clark GW, Smyrk TC, Burdiles P, Hoeft SE, Peters JH, Kiyabu M, et al. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia? *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1994;129(6):609-14. Epub 1994/06/01.
48. Dolan K, Sutton R, Walker SJ, Morris AI, Campbell F, Williams EM. New classification of oesophageal and gastric carcinomas derived from changing patterns in epidemiology. *British journal of cancer*. 1999;80(5-6):834-42. Epub 1999/06/09.
49. Cancer AJCo. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 6th ed. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch C, M. , Haller DG, et al., editors. New York: Springer-Verlag 2002.
50. Siewert JR, Feith M, Stein HJ. Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *Journal of surgical oncology*. 2005;90(3):139-46; discussion 46. Epub 2005/05/17.
51. Siewert JR, Stein HJ, Sendler A, Fink U. Surgical resection for cancer of the cardia. *Seminars in surgical oncology*. 1999;17(2):125-31. Epub 1999/08/17.
52. von Rahden BH, Feith M, Stein HJ. Carcinoma of the cardia: classification as esophageal or gastric cancer? *International journal of colorectal disease*. 2005;20(2):89-93. Epub 2005/02/03.

Correspondência:

MADALENA SOUTO DE MOURA
e-mail: madalena_sm@hotmail.com

Data de recepção do artigo:

01-04-2013

Data de aceitação do artigo:

29-01-2014



