






PADRÃO DE RECIDIVA EM DOENTES COM ADC SIEWERT TIPO I E II

RECURRENCE PATTERN IN PATIENTS WITH ADC, SIEWERT TYPES I AND II

 FLORENTINA MENEZES¹,  PAULO RAMOS²,  CECÍLIA MONTEIRO²,  RUI CASACA³,
 NUNO ABECASIS⁴

¹ Interna de formação específica de Cirurgia Geral do Hospital Central do Funchal

² Assistente hospitalar de Cirurgia Geral do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa, EPE

³ Assistente hospitalar graduado de Cirurgia Geral do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa, EPE

⁴ Diretor de Serviço de Cirurgia Geral do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa, EPE

RESUMO

Objectivo: Com este estudo avaliou-se a recidiva local e à distância em doentes com adenocarcinoma Siewert tipo I e II.

Método: Procedeu-se à análise retrospectiva de dados clínicos de uma base de dados mantida prospectivamente, constituída por 108 doentes submetidos a cirurgia R0 no Instituto Português de Oncologia de Lisboa, por adenocarcinoma da JEG.

Resultados: Verificou-se a ocorrência de recidiva em 20 doentes, sendo a maioria nos tumores do tipo Siewert I/II (n=12, 60%). O tempo mediano até a deteção da recidiva foi de 12 meses. Verificamos recidivas locoregionais em apenas 4 doentes.

Conclusão: A abordagem cirúrgica e a respectiva linfadenectomia utilizadas para o Siewert tipo I, I/II e II parecem adequadas, uma vez que a taxa de recidiva local reportada é baixa (3,7%).

Palavras-chave: *Classificação Siewert, esofagectomia, junção esofagogástrica, linfadenectomia torácica, recidiva local.*

ABSTRACT

Aim: This study sought to determine the recurrence pattern of adenocarcinoma of the esophagogastric junction (AEG) after radical resection. **Patients and Methods:** We retrospectively analyzed the clinical database that was prospectively updated of 108 consecutive patients with Siewert type I, I/II, and II AEGs who underwent curative resection (R0) at the Institute of Portuguese Oncology in Lisbon. **Results:** Recurrence occurred in 20 patients, most of them in type I / II tumors. The median time to recurrence detection was 12 months. We found locoregional recurrences in only 4 patients. **Conclusion:** The surgical approach and respective lymphadenectomy used for type I, I / II and II tumours seems appropriate, since the reported local recurrence rate is low (3,7%).

Key words: *Siewert classification, esophagectomy, esophagogastric junction, thoracic lymphadenectomy, local recurrence.*



INTRODUÇÃO

A incidência de adenocarcinoma da junção esofagogástrica (JEG) tem vindo a aumentar nas últimas duas décadas, tanto nos países Ocidentais como Orientais^{1,2,3,4}.

A classificação de Siewert, proposta em 1987, tem sido internacionalmente usada⁵. Esta classificação divide os adenocarcinomas do cárdia em três subtipos baseando-se na distância do epicentro do tumor à linha de transição anatómica esofagogástrica, localizado nos 5cm proximais ou distais conforme o observado na endoscopia digestiva alta. A importância desta classificação prende-se com as implicações no tratamento pois o comportamento biológico destes tumores é diferente⁶.

Neste estudo temos em conta a classificação de Siewert, porém, damos importância aos limites da lesão e não ao seu epicentro. Por outras palavras, temos em conta as secções de Siewert que são ocupadas. Entendemos como Siewert tipo I uma lesão que se localiza apenas 1 a 5cm acima da JEG; Siewert tipo II uma lesão 1cm acima e 2cm abaixo da JEG e Siewert tipo I/II uma lesão que se estende de até 5cm acima a 2cm abaixo da JEG, ocupando as duas secções de Siewert.

A maioria dos tumores da JEG é diagnosticada em idade avançada. O tratamento é multimodal e multidisciplinar, sendo a cirurgia com linfadenectomia fundamental ao tratamento com intuito curativo^{10,12}. Apesar disso, em grande parte destes doentes a mortalidade ocorre por recidiva da doença^{13,14}.

Deste modo, um elevado número de recidivas locais poderá ser sinónimo de cirurgia inadequada ou pouco radical. Com este estudo pretende-se avaliar a recidiva local e à distância em doentes com adenocarcinoma Siewert tipo I, I/II e II. Apesar de maioritariamente descritivo, a importância deste trabalho prende-se com a quantificação da taxa de recidiva local, medida que permite avaliar a qualidade quer da estratégia cirúrgica/terapêutica quer da própria cirurgia.

MATERIAL E MÉTODOS

Recolha retrospectiva de dados clínicos de uma base de dados mantida prospectivamente e para análise dos dados foi utilizada uma estatística descritiva. Entre Janeiro de 2007 e Setembro de 2017, 108 doentes foram submetidos a cirurgia R0 no Instituto Português de Oncologia de Lisboa, por adenocarcinoma da JEG (Siewert I, I/II e II).

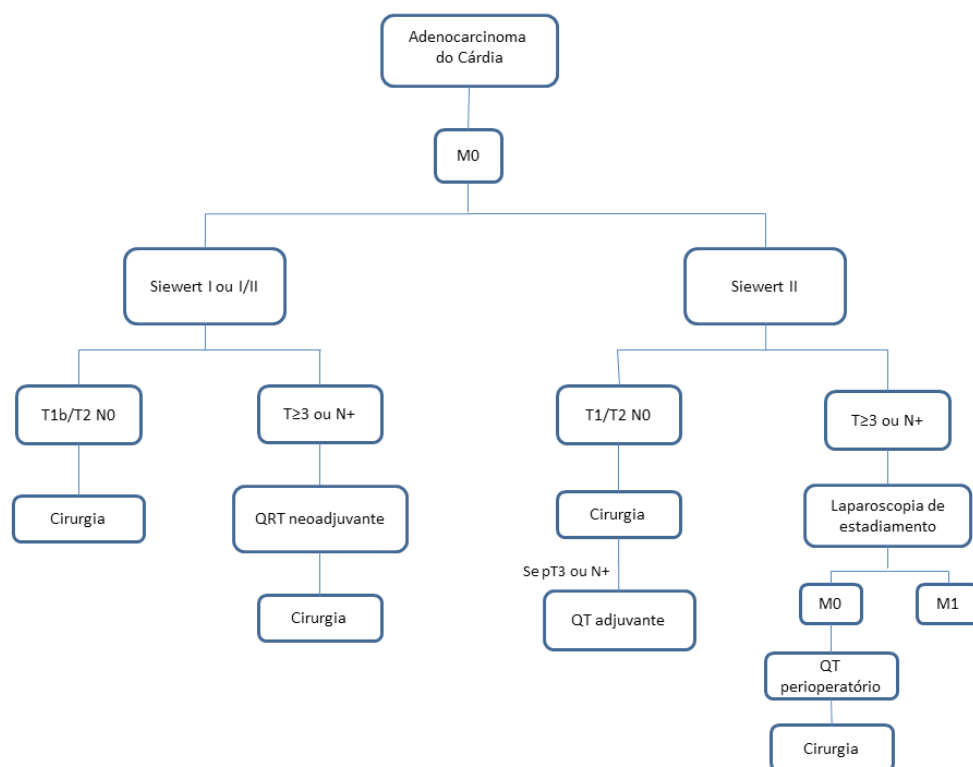
A classificação AJCC/UICC 7ª edição (American Joint Committee on Cancer/Union Internacional Contre le Cancer) foi utilizada para descrição do estadiamento¹⁵.

Pelo nosso protocolo todos os tumores estadiados como cT \geq 3 ou N+ realizam terapêutica neoadjuvante. Os doentes com Siewert I e I/II realizam quimiorradioterapia neoadjuvante⁷ (sendo tratados como carcinoma do esófago), enquanto os doentes com Siewert II foram submetidos na altura do estudo a quimioterapia peri-operatória segundo o esquema MAGIC⁸ (tratados como carcinoma gástrico). A cirurgia é orientada pela classificação de Siewert adaptada aos limites do tumor, de forma a obtermos margens livres e linfadenectomia adequada.

Para os tumores Siewert I e I/II, a abordagem cirúrgica é transtorácica com linfadenectomia de 2 campos (abdominal e torácica). A linfadenectomia torácica executada neste estudo foi uma linfadenectomia torácica *standard* (a classificação utilizada na linfadenectomia torácica é da ISDE de 1994)⁹. A partir de 2016 realizamos por protocolo linfadenectomia torácica total (que inclui grupos ganglionares 106 recR e L, e +/- 106 pré) a todas as abordagens transtorácicas.

Os tumores Siewert II são tratados como neoplasias do estômago, sendo que tumores estadiados como cT \geq 3 e/ou N+ são submetidos a laparoscopia de estadiamento¹⁰. Quanto à ressecção é habitualmente executada uma gastrectomia total alargada por via transmediastínica (que compreende esofagectomia distal), tendo por vezes que se associar a uma esofagectomia quando a margem proximal no exame extemporâneo realizado na sala operatória é





Fluxograma 1

insuficiente. Em caso de tumores iniciais estadiados como cT1aN0M0 pode ser realizada uma gastrectomia polar superior com esofagectomia distal e interposição de ansa de intestino delgado (operação de Merendino). Na abordagem transmediastínica deve ser feita linfadenectomia abdominal que inclui os grupos 1, 2, 3, 7, 8, 9, 12, 11p, 11d, 19, 20, 110, 111 e 112, eventualmente grupo 10 e 16a2lat, da classificação Japonesa de cancro gástrico¹¹.

Foi utilizada a endoscopia digestiva alta para realização de biópsia e determinação do subtipo de Siewert. Todos os doentes realizaram tomografia computadorizada (TC) cervico-toraco-abdomino-pélvica pré-operatória para estadiamento e avaliação da ressecabilidade.

Após o tratamento o doente foi submetido a vigilância clínica em consulta com periodicidade trimestral nos primeiros dois anos e posteriormente semestral até aos 5 anos. Não foram pedidos exames imagiológicos de seguimento, os quais são solicitados

à descrição do médico sempre que clinicamente justificável.

A recidiva tumoral foi detectada através do exame físico e exames complementares de diagnóstico, nomeadamente ecografia abdominal, cintigrafia óssea, ressonância magnética ou tomografia emissora de positrões, tendo sido por vezes comprovada histologicamente. Apenas a primeira recidiva documentada foi considerada. Classificou-se o padrão de recidiva como sendo loco-regional ou à distância (osso, fígado e sistema nervoso central). Definiu-se como tempo de recidiva o tempo decorrido desde a intervenção cirúrgica até à detecção da primeira recidiva.

RESULTADOS

Dos 108 doentes, 14,8% eram Siewert tipo I, 44,5% Siewert I/II e 40,7% Siewert II como demonstrado



TABELA 1 – Características demográficas e clínicas

	Siewert I (n=16)	Siewert I/II (n=48)	Siewert II (n=44)
Masculino	15	41	37
Feminino	1	7	7
Laparoscopia de estadiamento	-	5	20
Terapêutica inicial			
- Cirurgia	5	12	17
- QRT neoadjuvante	10	31	2
- QT peri-operatória	1	5	25
Abordagem cirúrgica			
- Esofagectomia Ivor Lewis	11	27	13
- Gastrectomia total Y-Roux + esofagectomia distal	-	4	17
- Esofagectomia Mckeown			
- Esofagectomia transmediastínica	3	7	-
- Operação de Merendino	2	5	2
- Esofagectomia + GT + Coloplastia	-	2	6
	-	3	6
pT			
0			
1	7	14	3
1a	2	3	4
1b	-	2	2
2	-	6	3
3	3	10	16
4	4	8	14
4as	1	2	2
	-	3	-
pN			
0			
+	5	8	9
	1	4	8
ypN			
0			
+	9	23	11
	2	13	16
Histologia			
ADC			
ADC tipo intestinal	11	36	32
ADC papilar	5	8	7
ADC células pouco coesas	-	-	1
	1	3	4
Invasão linfática			
	2	6	7
Invasão perineural			
	3	5	6
Invasão vascular			
	4	2	7



na tabela 1. Nos 3 grupos há predomínio do género masculino (n=94, 87.0%), com uma mediana de idade de 69 anos [17 – 84]. O tempo mediano de seguimento dos doentes foi de 18 meses [0 – 109].

O tratamento neoadjuvante, nomeadamente quimiorradioterapia ou quimioterapia peri-operatória, foi realizado em 74 doentes. Destes observou-se metástases ganglionares (pN+) em 31

doentes. Trinta e quatro doentes foram submetidos a cirurgia como primeiro tratamento. O procedimento cirúrgico foi orientado pela classificação de Siewert. Nos doentes com Siewert tipo I e Siewert tipo I/II a esofagectomia de Ivor-Lewis foi a cirurgia mais realizada (67.8%), enquanto nos doentes com Siewert tipo II o procedimento de eleição foi a gastrectomia total alargada transmediastínica.

TABELA 2 – Doentes com recidiva que foram submetidos a neoadjuvância

Sexo	I	Siewert	Cirurgia	Ano da Cirurgia	ypT	ypN	IV	IPN	IL	Local recidiva	SLD (meses)	FU (meses)
M	53	I	Esofagectomia Mckeown	2008	3	0	Não	Sim	Não	Óssea	31	39
M	67	II	Gastrectomia total Y-Roux	2009	2	2	Não	Não	Não	Fígado + Pulmão	15	20
M	58	I/II	Esofagectomia Mckeown	2009	2	0	Não	Não	Não	Cervical	12	18
F	50	I/II	Esofagectomia + GT + Coloplastia	2010	3	2	Sim	Não	Sim	Cervical	5	7
M	58	II	Gastrectomia total Y-Roux + esofagectomia distal	2010	3	2	Não	Não	Não	Carcinomatose meníngea	9	10
M	58	I/II	Esofagectomia Ivor Lewis	2014	0	1	Não	Não	Não	Cerebral	18	19
M	58	I/II	Esofagectomia Mckeown	2011	2	0	Não	Não	Não	Mediastino	26	74
M	57	II	Esofagectomia McKeown	2011	3	1	Não	Sim	Não	Pulmonar	20	26
M	20	II	Gastrectomia total Y-Roux	2012	3	1	Não	Não	Não	Peritoneu	11	18
M	59	I	Esofagectomia Ivor Lewis	2013	4	2	Sim	Sim	Sim	Óssea	11	13
M	51	I/II	Esofagectomia Mckeown	2013	0	3	Não	Não	Não	Mediastino	13	14
M	36	I/II	Esofagectomia Ivor Lewis	2013	2	0	Não	Não	Não	Fígado	13	15
M	55	I/II	Esofagectomia Ivor Lewis	2013	1b	2	Não	Não	Sim	Peritoneu	4	4
M	36	I/II	Esofagectomia Ivor Lewis	2013	4a	1	Não	Não	Não	Fígado	11	22
M	62	I/II	Esofagectomia Ivor Lewis	2014	4	2	Não	Não	Não	Óssea	29	30
M	72	I/II	Esofagectomia Ivor Lewis	2014	1	0	Não	Não	Não	Peritoneu	6	7
M	76	I/II	Esofagectomia Ivor Lewis	2016	1b	0	Não	Não	Não	Osso	6	8

LEGENDA: I – Idade; IV – Invasão vascular; IPN – Invasão perineural; IL – Invasão linfática; SLD – Sobrevida livre de doença; FU – Follow-up



TABELA 3 – Doentes com recidiva que foram submetidos a cirurgia imediata

Sexo	I	Siewert	Cirurgia	Ano da Cirurgia	pT	pN	IV	IP	IL	Local recidiva	SLD (em meses)	FU (em meses)
M	68	II	Esofagectomia Ivor Lewis	2008	2	3	SIM	SIM	SIM	Fígado	22	12
M	81	I/II	Esofagectomia Ivor Lewis	2015	3	1	NÃO	NÃO	NÃO	Pulmão	14	17
M	61	II	Esofagectomia + GT + Coloplastia	2017	2	2	SIM	NÃO	SIM	Fígado	1	15

Verificou-se a ocorrência de recidiva em 20 doentes com idade mediana de 58 anos [20 – 81]. A maioria das recidivas ocorreu nos tumores do tipo Siewert I/II (n=12, 60%), e a cirurgia mais realizada foi a esofagectomia Ivor-Lewis (n=7), como se verifica na tabela 2. Apenas 4 doentes apresentaram invasão vascular e perineural e somente 5 tinham invasão linfática.

Dos doentes submetidos a neoadjuvância verifica-se uma taxa de recidiva de 23% (n=17), enquanto nos doentes orientados para cirurgia directa a taxa de recidiva é de 8,8% (n=3). No grupo de doentes que foram submetidos a tratamento neoadjuvante (tabela 2), 64,7% apresentaram metástases ganglionares (ypN+).

O tempo mediano de seguimento foi de 18 meses [4 – 74]; o tempo mediano até a detecção da recidiva foi de 12 meses [4 – 31]. A maioria dos doentes teve recidiva à distância (n=16/14,8%). No entanto verificamos 4 doentes com recidivas que poderão ser classificadas como loco-regionais, visto terem ocorrido em territórios ganglionares na dependência directa da localização dos tumores originais. Nestes 4 doentes, registam-se 2 recidivas cervicais e 2 recidivas mediastínicas (n=4/3,7%).

Se analisarmos de acordo com classificação de Siewert verificamos que todos os doentes SI e SII só tiveram recidivas à distância. As 4 recidivas loco-regionais ocorreram em doentes com tumores SI/II, submetidos a esofagectomia.

DISCUSSÃO

A classificação de Siewert para adenocarcinoma da JEG é mundialmente utilizada, porém apresenta algumas limitações como a identificação do epicentro em tumores com grandes dimensões e que ocupem mais do que uma secção na classificação²⁰. Curtis *et al.*²¹ demonstraram uma incongruência de 42% entre a determinação endoscópica e patológica do epicentro do tumor.

Numa outra abordagem, em 1973 a classificação de Nishi foi publicada pela sociedade japonesa¹⁶, esta dividia os tumores 2cm acima e abaixo da JEG, classificando segundo a maior massa tumoral. Porém esta classificação apresenta alguns problemas, nomeadamente, abrange uma pequena área (≤ 4 cm), não apresenta uma definição clara da cárdia, inclui tanto adenocarcinomas como carcinomas pavimentocelulares e não há diferenciação na escolha terapêutica a partir da classificação¹⁷.

Na edição actual (8^a) da classificação TNM¹⁸ para tumores malignos, os adenocarcinomas da JEG foram redefinidos, abrangendo os tumores 2cm acima e abaixo da JEG. Esta classificação engloba os Siewert II e alguns Siewert I, sendo que os restantes Siewert I serão adenocarcinomas do esófago e os Siewert III adenocarcinomas gástricos¹⁹. Porém continua a dar mais importância à maior massa tumoral e não apenas à extensão tumoral, o que na nossa opinião é limitativo pois colocamos o foco na extensão de envolvimento do órgão.



Neste estudo consideramos uma adaptação da classificação de Siewert onde interessa os limites do tumor e não o seu epicentro, sendo a abordagem terapêutica de acordo com as secções ocupadas. Conforme as secções ocupadas define-se a terapêutica neoadjuvante, a cirurgia para obtenção de margens livres e a linfadenectomia necessária.

A esta alteração importa não só as margens cirúrgicas como igualmente a drenagem linfática. A drenagem linfática varia conforme a classificação topográfica do adenocarcinoma da JEG, sendo diferente conforme a topografia da lesão tumoral. Nos doentes com adenocarcinoma da JEG Siewert tipo I a drenagem faz-se predominantemente na transição toraco-abdominal e mediastino inferior, enquanto no Siewert tipo II é predominantemente paracárdico, pequena curvatura e mediastino inferior^{22,23}. Se um tumor ocupa pelos seus limites duas secções de Siewert (I/II) é importante garantir uma margem cirúrgica proximal mais extensa e uma linfadenectomia mais radical.

A importância desta alteração prende-se sobretudo em relação aos tumores classificados como Siewert I/II, que ocupam pelos seus limites as duas secções de Siewert, e que pela classificação de acordo com o seu epicentro seriam apenas Siewert II. Ora neste exemplo, pela classificação de Siewert original trataríamos o doente com quimioterapia neoadjuvante peri-operatória e gastrectomia total alargada transmediastínica, enquanto pela nova classificação utilizada por nós o tratamos com quimiorradioterapia neoadjuvante e esofagectomia transtorácica com linfadenectomia torácica e abdominal.

Neste estudo em relação à neoadjuvância, quando a lesão da JEG era classificada como SII os doentes foram submetidos a quimioterapia peri-operatória conforme o esquema MAGIC⁸, estudo que comparou cirurgia exclusiva com doentes submetidos a quimioterapia peri-operatória (epirrubicina, cisplatina e 5-fluoracil), mostrando uma melhoria de sobrevida de 13% no grupo submetido a quimioterapia peri-operatória. Nos doentes com adenocarcinoma da JEG classificada como SI ou SI/II foi realizada quimiorradioterapia

segundo protocolo CROSS⁷, estudo publicado em 2012 pelo grupo holandês que observou um aumento na ressecabilidade de 23%, aumento na sobrevida global de 13% e resposta patológica completa de 29% quando realizado quimioterapia (carboplatina e placlitaxel) com radioterapia concomitante.

Em relação à extensão da linfadenectomia, nas abordagens transtorácicas a linfadenectomia realizada foi *standard* (mediastino inferior e infracarínais – 107 e 109 R e L) na quase totalidade dos doentes.

Neste presente estudo observou-se que os doentes apresentaram recidiva maioritariamente à distância, pelas vias de metastização linfáticas e hematogénicas, tal como observado por Hosokawa *et al*²⁴.

Conseguimos igualmente observar a relação entre probabilidade de recidiva e terapêutica instituída (cirurgia directa ou neoadjuvância), e a relação entre probabilidade de recidiva e as diferentes categorias de Siewert. Desta forma os doentes submetidos a neoadjuvância e os doentes com tumores SI/II apresentam maior risco de recidiva, derivado provavelmente de um pior prognóstico dos seus tumores originais.

Salientamos sobretudo os 4 doentes com recidivas cervicais e mediastínicas, em adenocarcinomas da JEG SI/II, todos operados antes de 2016, todos submetidos a esofagectomia. Embora para o tratamento de tumores Siewert I e I/II alguns grupos façam apenas linfadenectomia torácica *standard*, a partir de 2016 passámos a realizar linfadenectomia torácica total (*standard* e grupos 106 recR e L) a todos os doentes com abordagem transtorácica. A recidiva registada nestes locais poderá revelar uma linfadenectomia subótima (*standard*), o que nos leva a classificá-la como loco-regional. Assim sendo, a taxa de recidiva local registada neste estudo foi de 3,7%.

Tal resultado não difere do já reportado por Kurokawa *et al*²⁵ que demonstrou que nos tumores Siewert II submetidos tanto a abordagem cirúrgica transtorácica como transabdominal apresentavam a taxa de recidiva ganglionar mediastínica de 4%.



No entanto, uma nova análise se impõe assim que se obtenha follow-up suficiente, com o objectivo de verificar se após 2016 se reporta uma taxa de recidiva local mais baixa, e que justifique uma linfadenectomia mais agressiva.

CONCLUSÃO

A abordagem cirúrgica e a respectiva linfadenectomia utilizadas para o Siewert I, I/II e II parecem adequadas, uma vez que a taxa de recidiva local reportada é baixa (3,7%). No entanto, são necessários novos estudos de forma a validar se uma

linfadenectomia torácica mais agressiva é útil no tratamento destes doentes.

O nosso trabalho também parece favorecer a necessidade de uma nova reflexão sobre a classificação de Siewert e sobre as orientações que dela derivam. Julgamos que é necessária uma abordagem mais objectiva no diagnóstico, não dependente do observador, para melhor definição de toda a estratégia terapêutica.

COMENTÁRIOS FINAIS

Os autores negam qualquer conflito de interesses.

BIBLIOGRAFIA

1. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*. 1998; 83: 2049-2053
2. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 142-146
3. Kusano C, Gotoda T, Khor CJ, Katai H, Kato H, Taniguchi H, Shimoda T. Changing trends in proportion of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in a large tertiary referral center in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:1662-1665
4. Blaser MJ, Saito D. Trends in reported adenocarcinomas of the oesophagus and gastric cardia in Japan. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:107-113
5. Hölscher AH, Siewert JR, Bottcher K, et al. Surgical Classification for Adenocarcinomas of the Gastroesophageal Junction. In: Siewert J.R., Hölscher A.H. (eds) *Diseases of the Esophagus*. Springer, Berlin, Heidelberg. 1988
6. Reeh M, Mina S, Bockhorn M, et al.: Staging and outcome depending on surgical treatment in adenocarcinomas of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 2012; 99:1406-1414
7. Van Hagen van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-84
8. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Delde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ; MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20
9. Bumm R, Wong J. More or less surgery for esophageal cancer: extent of lymphadenectomy in esophagectomy for squamous cell esophageal carcinoma: How much is necessary? *Dis. Esoph.* 1994;7:151-155
10. Mariette, C., Piessen, G., Briez, N., Gronnier, C., & Triboulet, J. P. (2011). Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *The Lancet Oncology*, 12(3), 296-305.
11. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* (2011) 14:101-112
12. Haverkamp L, Seesing M.F.J, Ruurda J.P, Boone J, v. Hillegersberg R. Worldwide trends in surgical techniques in the treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer. *Diseases of Esophagus* 2017; 30: 1-7
13. Tajima Y, Yamazaki K, Makino R, Nishino N, Masuda Y, Aok S, Kato M, Morohara K, Kusano M. Differences in the histological findings, phenotypic marker expressions and genetic alterations between adenocarcinoma of the gastric cardia and distal stomach. *Br J Cancer* 2007;96:631-8.
14. Li-Chang HH, Kasaian K, Ng Y, Lum A, Kong E, Lim H, Jones SJ, Huntsman DG, Schaeffer DF, Yip S. Retrospective review using targeted deep sequencing reveals mutational differences between gastroesophageal junction and gastric carcinomas. *BMC Cancer* 2015; 15:32.



15. American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging Classification for Carcinoma of the Stomach (7th Edition – 2010). AJCC Staging Manual 7th Edition, 2010.
16. Nishi MKT, Akune T, et al. Cardia cancer-proposal of cancer in the esophagogastric junction (in Japanese). Geka Shinryo (Surg Diagn Treat). 1973;15:1328–38.
17. Berlth F, Hoelscher AH. History of esophagogastric junction cancer treatment and current surgical management in western countries. Journal of Gastric Cancer. 2019;19(2):139-147
18. American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging Classification for Carcinoma of the Esophagus and Esophagogastric Junction (8th Edition – 201). AJCC Staging Manual 7th Edition, 2017.
19. Zhang S, Orita H, Fukunaga T. Current surgical treatment of esophagogastric junction adenocarcinoma. WJGO 2019; 11(8): 567-578
20. Nobel T, Molena D. Surgical principles for optimal treatment of esophagogastric junction adenocarcinoma. AGSurg. 2019;3:390-395
21. Curtis NJ, Noble F, Bailey IS, Kelly JJ, Byrne JP, Underwood TJ. The relevance of the Siewert classification in the era of multimodal therapy for adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. J Surg Oncol. 2014;109(3):202-7.
22. Siewert JR, Feith M, Werner M, Stein HJ. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: results of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1002 consecutive patients. Ann Surg 2000; 232: 353–61.
23. Feith M, Stein HJ, Siewert JR. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: surgical therapy based on 1602 consecutive resected patients. Surg Oncol Clin N Am 2006; 15: 751–64
24. Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, et al. Recurrence patterns of esophagogastric junction adenocarcinoma according to Siewert's classification after radical resection. Anticancer Res. 2014;34:4391–7
25. Kurokawa Y, Hiki N, Yoshikawa T, Kishi K, Ito Y, Ohi M, Wada N, Takiguchi S, Mine S, Hasegawa S, Matsuda T, Takeuchi H. Mediastinal Lymph node metastasis and recurrence in adenocarcinoma of esophagogastric junction. Esophagus Surgery. 2015;157;551-555

Correspondência:

FLORENTINA MENEZES

e-mail: menezes.florentina@gmail.com

Data de recepção do artigo:

22/01/2020

Data de aceitação do artigo:

05/09/2020

