



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

FRANCISCO ALBERTO RODRIGUES DOS SANTOS

**Impacto prognóstico da margem radial após esofagectomia
por carcinoma**

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professor Doutor JOSÉ GUILHERME LOPES RODRIGUES TRALHÃO

Dr. JOÃO MANUEL MARTINS SIMÕES

Dra. BÁRBARA SEPODES

FEVEREIRO/2022

Impacto prognóstico da margem radial após esofagectomia por carcinoma

TRABALHO FINAL COM VISTA A APROVAÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Autores e Afiliações

Francisco Alberto Rodrigues dos Santos¹

João Manuel Martins Simões^{1,2}

Bárbara Sepodes³

José Guilherme Lopes Rodrigues Tralhão^{1,2,4,5}

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

² Serviço de Cirurgia Geral, CHUC

³ Serviço de Anatomia Patológica, CHUC

⁴ *Coimbra Institute for Clinical and Biomedical Research (iCBR)*

⁵ Unidade de Transplantação Hepática de Adultos, CHUC

Morada Institucional: Serviço de Cirurgia Geral, CHUC. Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561 Coimbra

Email do Autor Correspondente: franciscoarsantos1998@gmail.com

Índice

Resumo	6
<i>Abstract</i>	7
Introdução	8
Materiais e Métodos	12
Resultados.....	16
Discussão	22
Conclusão	27
Agradecimentos	28
Referências Bibliográficas	29
Anexos	33

Acrónimos

ADC: Adenocarcinoma

ADJ: Adjuvante

CAP: *College of American Pathologists*

CEC: Carcinoma espinhocelular

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

DRGE: Doença do refluxo gastroesofágico

ESMO: Sociedade Europeia de Oncologia Médica

G: Grau de diferenciação tumoral

GRT: Grau de regressão tumoral

IPN: Invasão perineural

IVL: Invasão linfovascular

M: Presença de metástases à distância de acordo com sistema de estadiamento TNM

MR: Margem de ressecção radial

N: Presença de metástases ganglionares de acordo com sistema de estadiamento TNM

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NEOAJ: Neoadjuvante

PD-1: Programmed death-1

PD-L1: Programmed death-ligand -1

PET/CT: Tomografia Emissora de positrões/Tomografia computadorizada

RCP: *Royal College of Pathologists*

SG: Sobrevivência Global

SLD: Sobrevivência livre de doença

T: Tamanho local do tumor de acordo com o sistema de estadiamento TNM

TC: Tomografia computadorizada

Índice de tabelas

Tabela 1 – Definição da amostra mediante critérios de exclusão e abordagem cirúrgica ...	13
Tabela 2 – Caracterização da amostra quanto à MR	16
Tabela 3 – Caracterização histopatológica da amostra	16
Tabela 4 – Caracterização da amostra quanto à recidiva global	16
Tabela 5 - Caracterização da amostra quanto à SG	16
Tabela 6 - Caracterização da amostra quanto à abordagem cirúrgica	17
Tabela 7 – Relações estatisticamente significativas de variáveis com a MR	17
Tabela 8 - Relação entre SG e MR sob influência de tratamento neoadjuvante	17

Índice de gráficos

Gráfico 1 – Distribuição da amostra por género	12
Gráfica 2 – Distribuição da amostra pela idade dos doentes no momento da cirurgia	13
Gráfico 3 – SLD da amostra em meses	17
Gráfico 4 – SLD de acordo com o G	18
Gráfico 5 – SG em meses	18
Gráfico 6 – SG em meses de acordo com o T	18
Gráfico 7 – SG em meses de acordo com o GRT	19
Gráfico 8 – SG em meses de acordo com a MR definida pelo RCT	19

Resumo

Introdução: O carcinoma esofágico continua a ser uma das neoplasias mais agressivas e com pior prognóstico relativamente à sobrevivência global (SG) e livre de doença (SLD). Uma panóplia variada de estudos tem sido realizados no âmbito de perceber que fatores permitem inferir acerca do prognóstico destes doentes, sendo que a margem de ressecção radial (MR) continua a ser um dos fatores com resultado controverso. Visto que a esofagectomia continua a ser a modalidade terapêutica *gold-standard*, pretende-se com este estudo perceber o impacto da MR na recidiva, SLD e SG.

Materiais e métodos: Estudo de coorte retrospectivo que incluiu 75 doentes submetidos a esofagectomia por carcinoma num período entre janeiro de 2008 e dezembro de 2020 no CHUC. As peças de esofagectomia foram devidamente analisadas com determinação da MR. O *follow-up* dos doentes e a documentação de recidiva foi feita com base em exames de imagem.

Resultados: Doentes com MR>1mm apresentam melhor SG que os doentes com MR<1mm ($p=0,032$). A realização de terapêutica neoadjuvante influenciou a SG nos doentes com R0 em comparação com os doentes que não realizaram terapêutica neoadjuvante. O tamanho local da neoplasia (T) e o Grau de Regressão Tumoral (GRT) mostraram ser variáveis relacionadas com a MR.

Discussão: Os resultados são congruentes com a maioria da evidência disponível, relatando uma relação estatisticamente significada entre a MR e a SG quando utilizada a definição do *Royal College of Pathologists* (RCP). O GRT e o T influenciam a MR, relação explicada por serem variáveis diretamente relacionadas com a invasão tumoral na parede esofágica e por isso com a obtenção de margens livres de doença. Doentes R0, que realizaram tratamento neoadjuvante, tem melhor SG. O número reduzido de doentes e a variabilidade de outros fatores, como o estadiamento, são potenciais vieses influenciadores dos resultados obtidos.

Conclusão: A definição utilizada pelo RCP para a MR demonstrou superioridade relativamente à do *College of American Pathologists* (CAP), tendo-se verificado uma maior SG em doentes com MR>1mm, confirmando o impacto prognóstico desta variável na vida dos doentes. Não demonstrou impacto na recidiva nem na SLD: É preponderante confirmar os resultados em estudos multicêntricos prospetivos, com uma amostra mais alargada, para um melhor tratamento e *follow-up* adaptado à MR.

Palavras-chave: Margem radial, Carcinoma do esófago, Recidiva, Sobrevida, Esophagectomia, Impacto prognóstico

Abstract

Introduction: Esophageal carcinoma remains as one of the most aggressive and worst prognosis cancers with low global (GS) and disease-free survival (DFS). A huge range of studies have been made to understand which factors may affect patient's prognosis. Radial resection margins (RM) still a controversial one. Since esophagectomy remains the Gold-Standard treatment for patients with locally advanced carcinoma, this project intends to understand RM's impact in disease's relapse, DFS and GS.

Materials and Methods: Retrospective cohort study that included 75 patients after esophagectomy per carcinoma form January 2008 till December 2020 at CHUC. Tumor sample was properly analyzed by specialists, with special focus on RM and staging. Follow-up and relapse documentation was made based on imageology exams. Neoadjuvant and adjuvant therapies were equally weighted.

Results: Patients with RM >1mm showed better GS than those with RM<1mm ($p=0,032$). Other cut-off for RM were tested but didn't seem to have statistic relevance. Apart from the cut-off for RM used, patients R0, who undergone neoadjuvant therapy evidenced better GS rate, compared to those who missed pre-op treatment. Tumor sizer (T) and Tumor resection grade (TRG) seemed to be the main predictors of MR with statistic value.

Discussion: Results were congruent with many of the studies made about this thematic. They showed a clear relation between RM and GS when Royal College of Pathologists' (RCP) definition, with its cut-off of 1mm were used. Same results were not observed when College of American Pathologists' definition or other subgroups were tried. TRG and T demonstrated their influence in RM prediction, a relation explained by the impact of these variables in tumor local invasion and aggressivity and therefore with the chances of getting a free tumor margin. R0 patients, who undergone neoadjuvant therapy evidenced better GS rate, compared to those who missed pre-op treatment, which clearly shows the importance of this non-surgical strategy. However, the short sample of the study and the huge variability of other potential influencing factors are possible biases that must be considered.

Conclusion: RCP's RM definition showed superiority when compared to CAP's. The study verified a better GS in patients with RM>1mm, which confirms the main propose of this trial, the prognostic value of RM in patients' lives. No impact was evidenced on relapse or DFS. Therefore, prospective studies, with a bigger sample are essential to confirm these conclusions and vital to improve treatment and follow-up of patients, after esophagectomy, adapted to RM.

Keywords: radial margin, Esophageal carcinoma, Relapse, Survival, Esophagectomy, Prognostic Impact

Introdução

O carcinoma do esófago é a 6ª causa oncológica de morte mais frequente a nível mundial e o 8º mais incidente, afetando 450.000 pessoas por ano em todo o mundo. (1) Apesar de todos os estudos desenvolvidos no âmbito de uma melhor compreensão desta neoplasia, a sobrevivência global (SG) deste tumor ronda os 15-25% quando o diagnóstico é realizado num indivíduo com doença localmente avançada, sendo mais favorável quando detetado em fases mais precoces. (1)

Há dois subtipos histológicos que merecem especial atenção pelas características particulares que apresentam e pela sua maior incidência. O **carcinoma espinhocelular** (CEC), mais prevalente em sociedades orientais e indivíduos de raça negra, em comparação com os caucasianos, tem como principais fatores de risco: tabagismo, alcoolismo, ingestão de cáusticos, acalásia, antecedentes pessoais de radiação torácica/cervical, fraca higiene dentária, malnutrição, ingestão de compostos com nitrosaminas, entre outros. Surge por isso mais frequentemente a nível do esófago cervical e torácico alto e médio, com claras implicações na sua abordagem terapêutica. (1,2,3) Contrariamente ao anterior, o **adenocarcinoma** (ADC) surge habitualmente em indivíduos de raça caucasiana do sexo masculino, sendo o tipo histológico mais comum nos Estados Unidos da América e sociedades europeias. Incide essencialmente sobre o esófago distal, pela sua relação estreitamente definida com a doença de refluxo gastroesofágico (DRGE), o principal fator de risco para esta entidade, relacionado com o desenvolvimento de esófago de Barrett (metaplasia intestinal na mucosa esofágica). Outros fatores de risco como obesidade, tabagismo, idade avançada e dieta pobre em frutas e vegetais pode ser associada a estes doentes, mas com menor a evidência científica comparativamente à que dispomos para a primeira relação abordada. (1,2,3)

A clínica tardia do carcinoma esofágico é um dos motivos do mau prognóstico desta neoplasia. Atendendo à função deste órgão, o principal sintoma descrito nestes doentes é uma disfagia progressiva, inicialmente para alimentos sólidos. Este quadro clássico ocorre quando há uma estenose significativa do lúmen esofágico, com diâmetro inferior a 13 mm. (4) Acompanha-se geralmente de perda ponderal, anorexia e em 20% dos casos de odinofagia. Pode haver focos hemorrágicos em tumores ulcerados, resultando em anemia e astenia. Sintomas de compressão de estruturas adjacentes, tal como dispneia ou disfonia, bem como outros sintomas constitucionais, podem ocorrer e sugerem doença avançada, com pior prognóstico associado. (1,2,3,4)

Em doentes com clínica sugestiva, o exame *gold-standard* é a endoscopia digestiva alta, que permite uma observação direta da mucosa bem como a realização de biópsias para caracterização histológica das lesões identificadas. A conjugação com técnicas como a cromoendoscopia aumentou a sensibilidade do procedimento. (5) Outras técnicas, como o trânsito esofágico com bário têm caído em desuso, devido à incapacidade de realização de biópsia. (1,5)

Após o estabelecimento do diagnóstico, o estadiamento inicia-se pela realização de TC cervico-toraco-abdomino-pélvica. Esta permite a avaliando a extensão tumoral local e à distância. Caso não de identifiquem metástases (estadio IV), exames como a ecoendoscopia, que permite melhor acuidade no estadiamento local, PET/CT e broncofibroscopia, seguem-se nesta abordagem de estadiamento escalonada, sendo o sistema TNM (anexo 1) o mais utilizado. (1,3,4)

Segue-se a definição da terapêutica a instituir. Neste ponto as recomendações e a evidência disponível divergem em inúmeros aspetos. A exceção é a de que todos estes doentes devem ser sempre abordados em contexto multidisciplinar e com base na melhor e mais recente evidência disponível, adequadamente ao estado funcional e reserva do doente e ao estadiamento previamente obtido. (6)

Para carcinomas restritos à mucosa com estadiamento T1a ou T1s, na ausência de adenopatias suspeitas ou de metástases, podem ser abordados com recurso a resseção via endoscópica. (1,3,6,7) No polo exatamente oposto, situam-se os doentes com doença metastizada (estadio IV), cuja abordagem é essencialmente paliativa, existindo inúmeras modalidades, mais ou menos invasivas, que devem ser ajustadas ao doente. (1,2) No entanto, o principal foco deste projeto de investigação é a neoplasia passível de tratamento curativo por esofagectomia. As *guidelines* nacionais e internacionais aprovam a esofagectomia com reconstrução com conduto gástrico como a modalidade de tratamento *standard*, complementada ou não com estratégia neoadjuvante ou adjuvante. (1,2,6,8) A modalidade cirúrgica recomendada depende, em última instância da localização do tumor, da histologia, do estadiamento obtido e do estado funcional do doente. (1,2,3,5)

Nas neoplasias localizadas no esófago cervical, a evidência cirúrgica é controversa, principalmente pela agressividade associada ao tratamento, com a resseção de outras estruturas associada, pelo que a abordagem com radioterapia e quimioterapia é a preferida, relegando a resseção cirúrgica para a 2ª linha em doentes seleccionados. (6) A nível torácico e abdominal o tratamento *gold-standard* é a resseção cirúrgica, podendo variar a técnica utilizada mediante localização, anatomia do doente, estadiamento clínico ganglionar (cN), centro cirúrgico ou experiência do cirurgião. A rica drenagem linfática deste órgão e em

sentido multidirecional, quer longitudinal quer transversal, facilita a disseminação de células neoplásicas ao longo de todo o tubo esofágico, pelo que uma abordagem radical permitirá uma terapêutica mais correta. (6)

A nível torácico superior e médio, onde prevalece o CEC, a abordagem com melhor evidência oncológica é a esofagectomia pela técnica de McKeown, que consiste numa esofagectomia total transtorácica com anastomose esofagogástrica cervical e linfadenectomia radical. Em tumores na junção esofagogástrica, abdominais ou torácicos muito baixos, maioritariamente ADC, muitas vezes abdica-se da abordagem cervical, sendo a esofagectomia descrita por Ivor-Lewis o procedimento mais efetuado na maioria das sociedades ocidentais, com esofagectomia parcial transtorácica e anastomose esofagogástrica intratorácica. (1,3,6) Abordagens transhiatais têm sido preteridas pois, apesar de evitarem um tempo torácico, parecem associam-se a piores resultados oncológicos pela linfadenectomia pouco extensa a que se propõe, o que resulta em maiores taxas de recidiva e conseqüentemente uma pior sobrevida. (6,8). As complicações são muito frequentes, pelo que alguns doentes, com menos reserva funcional, beneficiam de abordagens menos invasivas, por via toracoscópica e laparoscópica, de modo a diminuir ao máximo a morbilidade associada. (9)

A terapêutica do carcinoma do esófago localmente avançado é multimodal. A realização de radioterapia e/ou quimioterapia ajuda no controlo tumoral, podendo reduzir o tamanho e a progressão da doença. Contudo, não são de todo inócuas, associando-se a uma redução da reserva funcional cardiopulmonar, sendo a sua instituição discutida em contexto multidisciplinar com aplicação criteriosamente ponderada. (8)

A quimioterapia pré-operatória foi associada a uma maior percentagem de ressecções R0, podendo ser esse o mecanismo responsável pelo aumento da sobrevida livre de doença em doentes com carcinoma esofágico localmente avançado. (10,11) Outros benefícios prendem-se pela possibilidade de regressão tumoral local, de controlo sistémico da doença, pelo impacto no aumento da MR e por facilitar a abordagem cirúrgica na obtenção de margens livres. (12) Quimiorradioterapia neoadjuvante apresenta melhores resultados comparada a quimioterapia isolada pelo maior controlo tumoral local, aumentando a probabilidade de R0 (3,13). Um procedimento *standard* em doentes com carcinoma potencialmente ressecável é o protocolo CROSS, que consiste na realização de quimiorradioterapia neoadjuvante (carboplatina/paclitaxel e radioterapia externa a 41,1 Gy) seguidos de esofagectomia após seis a oito semanas do término da terapêutica neoadjuvante. Associa-se a um aumento da sobrevivência global em 10-13%, sem aumento significativo das morbilidades pós-

operatórias. (14,15) Esquemas terapêuticos semelhantes ao CROSS são hoje o procedimento de eleição na doença localmente avançada. (1,2,3,15) (anexo 2 – Guidelines ESMO) (15)

Relativamente ao tratamento adjuvante, a evidência disponível não é tão esclarecedora. É utilizada em contextos específicos em que o resultado pós-cirúrgico assim o sugere, nomeadamente margens com focos tumorais (R1), suspeita de adenopatias residuais, invasão linfovascular e margem radial invadida. As terapêuticas imunomoduladoras, como inibidores da PD-1 e PD-L1, têm ganho cada vez com maior relevância. (16)

Após a cirurgia, é importante avaliar fatores preditores de bom e mau prognóstico e de que maneira isso influencia a SLD e a SG. Com base na avaliação anatomopatológica da peça operatória, está recomendada a avaliação do grau de diferenciação tumor, das margens proximais e distal, da margem circunferencial/radial e da presença de invasão linfovascular e invasão ganglionar. Se para a maioria deles a evidência científica aponta toda no mesmo sentido, o impacto prognóstico da margem radial ainda é hoje alvo de controvérsia por parte dos peritos, com vários resultados ambíguos. (17)

Muitos estudos apontam a presença de células neoplásicas na margem de resseção radial (MR) como um dos principais fatores de mau prognóstico relacionado com maiores taxas de recidiva local e à distância e menor sobrevida global. O *Royal College of Pathologists* (RCP) considera R1 (margem positiva) se a distância à margem for inferior a 1mm, ao invés do *College of American Pathologists* (CAP) que considera R0 se $MR > 0$ mm. (18) A maior parte dos estudos concluiu que a definição do *Royal College of Pathologists* oferece uma melhor avaliação do prognóstico do doente, como preditor de recidiva local e à distância e sobrevida dos doentes. (18,19,20,21) Perante esta divergência verificada na evidência que a literatura mais recente apresenta, urgem projetos de investigação para uma melhor perceção da MR ideal a obter na esofagectomia por carcinoma e da sua relação com a recidiva da doença e a SG. Apesar de todos os estudos efetuados no âmbito da avaliação do impacto prognóstico da MR, os mais recentes continuam a obter resultados controversos.

O objetivo deste trabalho tem como intuito principal a avaliação da MR pós esofagectomia por carcinoma (carcinoma espinhocelular ou adenocarcinoma), independentemente da realização de terapêutica neoadjuvante, e perceber o impacto deste parâmetro na sobrevivência global e na sobrevivência livre de doença.

Materiais e Métodos

Desenho do estudo

O presente estudo foi realizado em colaboração com os Serviços de Cirurgia Geral e de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), após aprovação pela Comissão de Ética e Conselho Administrativo do CHUC, com a referência OBS.SF.138/2021. Consiste num estudo de coorte retrospectivo que incluiu doentes submetidos a esofagectomia por carcinoma num período entre janeiro de 2008 e dezembro de 2020 no CHUC, centro de referência a nível nacional para o tratamento do cancro do esófago.

Seleção da amostra

A amostra de doentes utilizada no estudo foi construída a partir da consulta de base dados da Anatomia Patológica, que congrega o relatório anatomopatológico da peça cirúrgica ressecada. Os dados foram reunidos numa base irreversivelmente anonimizada construída no Serviço de Cirurgia Geral do CHUC, onde constam o tipo de intervenção cirúrgica, a biologia do tumor, a MR da peça operatória (em mm), a presença/ausência de metástases ganglionares e à distância, a realização de terapêutica adjuvante e neoadjuvante, a ocorrência de morbilidade cirúrgica, a sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida global (SG) em meses. Foram submetidos a esofagectomia por carcinoma, neste período, 105 doentes, aos quais foram aplicados os critérios de exclusão: morte no 1º mês (por decorrer de complicações cirúrgicas e não propriamente relacionado com agressividade neoplásica ou recidiva) (n=6), MR não conhecida e impossibilidade de revisão da peça histológica (n=12), doença irressecável (n=3), neoplasias síncronas de outros órgãos (n=2), histopatologia não compatível com carcinoma de células espinhosas, adenocarcinoma ou indiferenciado (n=2) e impossibilidade de acesso a exames complementares de diagnóstico e outros dados do seguimentos do *follow-up* dos doentes (n=5).

Perfez-se uma amostra total de 75 doentes, agrupados em 3 grupos, baseados no conceito de margem radial disponível na literatura. Destes doentes, 63 são do sexo masculino (84%) e 12 do sexo feminino (16%) e a mediana das idades dos doentes foi $63 \pm 8,8$ (36-81) anos.

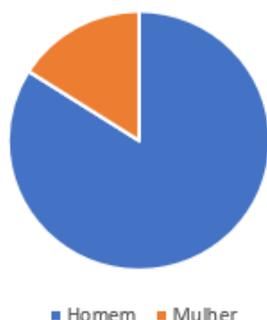


Gráfico 1 – Distribuição da amostra por género

Tabela 1 – Definição da amostra mediante critérios de exclusão e abordagem cirúrgica

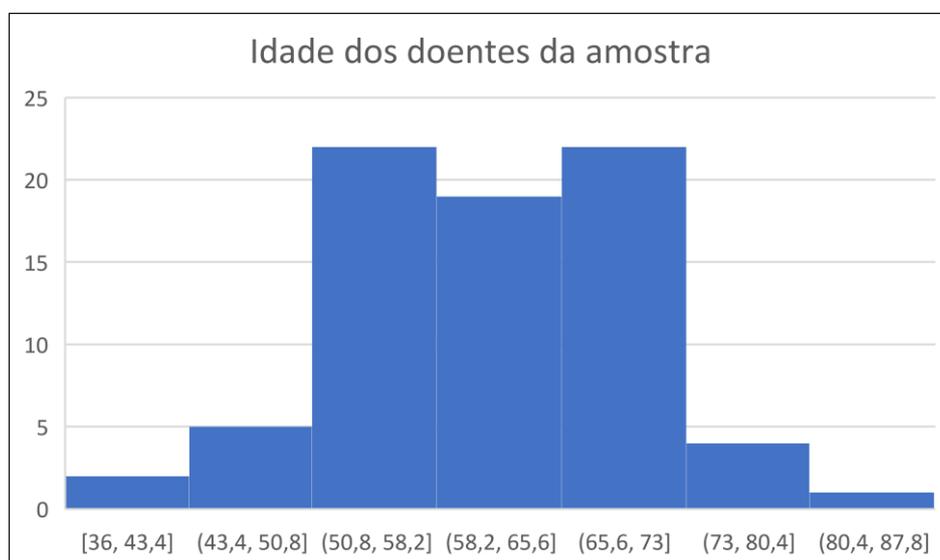
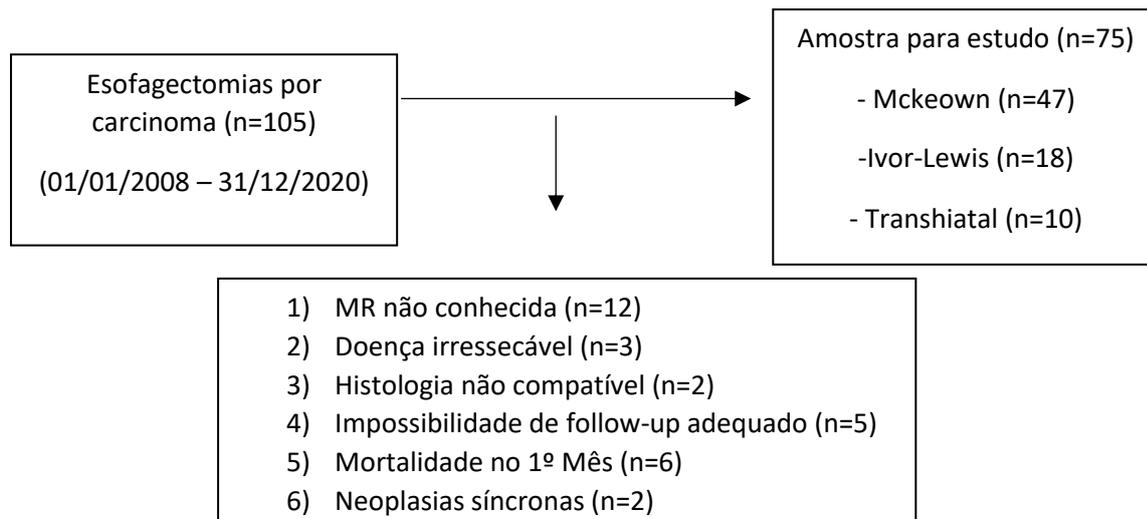


Gráfico 2 – Distribuição da amostra pela idade dos doentes no momento da intervenção cirúrgica

Colheita de dados

Os dados foram colhidos e organizados de acordo com as variáveis: data da intervenção cirúrgica, idade do doente na data da intervenção cirúrgica, género, tipo histológico do tumor, grau de regressão tumoral (GRT), estadiamento patológico (com base no sistema TNM), grau de diferenciação tumoral (G), invasão perineural (IPN), invasão linfovascular (IVL) e margem radial (MR).

Todos os relatórios cirúrgicos foram devidamente analisados, com especial destaque para a técnica adotada, a localização tumoral e a ocorrência de morbidade perioperatória, bem como a consequência na sobrevivência dos doentes.

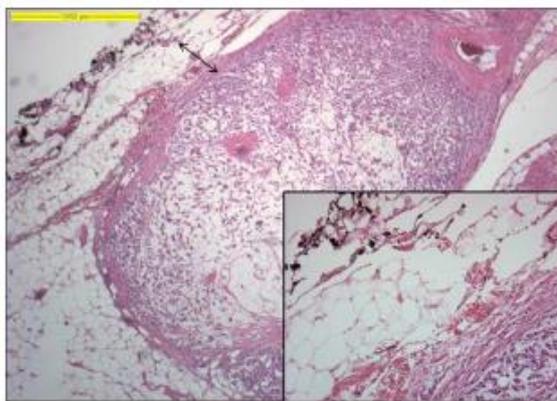
Através da análise dos exames complementares de diagnóstico de *follow-up*, maioritariamente exames de imagem como TC, cintigrafia óssea ou PET/CT, foi identificada a presença de recidiva local e recidiva à distância.

Avaliação Anatomopatológica

Os dados foram colhidos com base no relatório anatomopatológico da peça cirúrgica. As lâminas da peça cirúrgica foram integralmente revistas por anatomopatologistas experientes em patologia esofágica, conferindo uma maior exatidão às informações utilizadas no estudo. O principal foco foi a avaliação precisa da MR, sendo que os restantes parâmetros anteriormente referidos foram, de igual modo, devidamente confirmados e classificados.

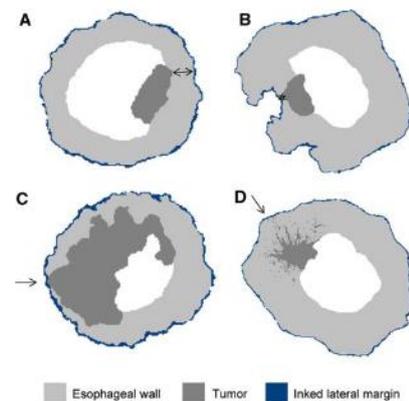
Definiu-se **margem radial (MR)** como a distância livre de doença desde o foco tumoral mais profundo, ao limite da peça cirúrgica no plano transversal. Os doentes foram posteriormente divididos em 3 grupos, mediante a MR obtida: maior que 1mm, > 0 e ≤ 1 mm e com MR invadida (0mm). As figuras abaixo elencadas demonstram de forma esquemática como se procedeu à medição da MR.

Figura 1



1 – Medição da margem radial, desde as células mais laterais ao foco tumoral mais profundo (adaptado de Pultrum BB et al (2010)).

Figura 2



2 – Exemplo esquemático de 4 representações diferentes de margem radial (adaptado de Pultrum BB. et al(2010)).

Seguimento dos doentes e estabelecimento de recidiva

O *follow-up* de todos os doentes foi baseado na análise de exames complementares de diagnóstico, através da consulta do processo clínico. Foram avaliados todo o tipo de exames de seguimento como cintigrafia óssea, ressonância magnética, TC ou PET/CT, até à

data da última consulta caso o doente esteja vivo ou até à data em que se verificou mortalidade.

A recidiva foi definida através da análise dos exames complementares de diagnóstico ou de estudo histopatológico e/ou citológico, tendo como base o primeiro exame imagiológico que relatasse recidiva da doença. O tempo de SLD foi calculado através da diferença em meses entre a data da intervenção cirúrgica e a data do primeiro exame complementar ou estudo histopatológico a constatar recidiva, quer seja local ou à distância.

A SG foi calculada em meses pela diferença entre a data da intervenção cirúrgica e a data do óbito. No caso dos doentes sem mortalidade, definiu-se como limite a data da última consulta realizada.

Análise estatística

Os doentes foram agrupados mediante 3 divisões distintas. Num primeiro grupo, em 3 subgrupos distintos, mediante MR > 1mm, entre 0 e 1 mm e 0mm (ou seja, invade a margem), um segundo grupo, mediante a definição RCP e por fim, um terceiro grupo mediante a CAP, com o objetivo de uma abordagem estatística alargada que atendesse às várias definições de margem de resseção radial.

A análise estatística foi efetuada com recurso ao programa IBM SPSS versão 27.0 para Windows, tendo-se definido significado estatístico para $p < 0.05$. Para a estatística inferencial, foram utilizados testes não paramétricos, como o teste qui-quadrado e o teste de Pearson, devido à distribuição não normal da amostra. A análise da sobrevivência global e da sobrevivência livre de doença foi realizada com recurso às curvas de *Kaplan-Meier*.

Resultados

A análise histológica da peça cirúrgica revelou que 60 casos eram CEC (80%), 13 ADC (17,3%) e 2 casos de carcinomas indiferenciados (2,7%), sendo que 60% dos doentes foram submetidos a quimiorradioterapia neoadjuvante (n=45). Verificou-se recidiva da doença em 30 doentes (40%), sendo que 40 dos 75 faleceram ao longo do follow-up.

Tabela 2 – Caracterização da amostra quanto à margem radial

Grupo	N
Grupo 1 (MR 0mm)	8
Grupo 2 (MR 0-1mm)	34
Grupo 3 (MR > 1mm)	37
Total	75

Tabela 3 – Caracterização histopatológica da amostra

Tipo histopatológico	Grupo MR			TOTAL
	0 mm	0-1 mm	>1 mm	
Carcinoma espinhocelular	7	26	27	60
Adenocarcinoma	1	6	6	13
Carcinoma indiferenciado	0	2	0	2
Total	8	34	33	75

Tabela 4 – Caracterização da amostra quanto à recidiva de doença

Status de recidiva	Grupo MR			TOTAL
	0 mm	0-1 mm	>1 mm	
Ausência de recidiva	4	19	22	45
Presença de recidiva	4	15	11	30
Total	8	34	33	75

Tabela 5 – Caracterização da amostra quanto à sobrevida global

Status de SG	Grupo MR			TOTAL
	0 mm	0-1 mm	>1 mm	
Sem mortalidade	2	13	20	35
Com mortalidade	6	21	13	40
Total	8	34	33	75

RESULTADOS: Intervenção cirúrgica e complicações pós-operatórias

Todos os doentes do presente estudo foram submetidos a esofagectomia com intuito curativo no CHUC, realizada por cirurgiões com experiência na área. De entre as técnicas cirúrgicas utilizadas, 62,7% dos doentes foram submetidos a esofagectomia por técnica de McKeown (n=47), 24% à técnica de Ivor-Lewis (n=18) e 13,3% a uma abordagem transhiatal (n=10). A morbilidade foi igualmente registada, com identificação de estenose de anastomose (n = 20, 26,6%) e fístula da anastomose (n = 22, 29,3%). Outras complicações como lesão do nervo laríngeo recorrente, hemotórax, pneumotórax, pneumonia, entre outros, foram também observadas, mas em menor escala.

Tabela 6 – Caracterização da amostra quanto à abordagem cirúrgica

Técnica cirúrgica	Grupo MR			TOTAL
	0 mm	0-1 mm	>1 mm	
Esofagectomia McKeown	6	24	17	47
Esofagectomia Ivor-Lewis	2	7	9	18
Esofagectomia transhiatal	0	3	7	10
Total	8	34	33	75

Tabela 7 - Relações estatisticamente significativas de variáveis com a MR mediante definição

Variável	Grupo 1 (subdivisão em 3 subgrupos)	Grupo 2 (Classificação RCP)	Grupo 3 (Classificação CAP)
SG	p= 0,080	p=0,032	p=0,194
GRT	p= 0,017	p=0,003	p= 0,518
T	p < 0,01	p < 0,01	p=0,003

Tabela 8 – Relação entre SG e MR sob influência de tratamento neoadjuvante

Variável	Grupo 1 (subdivisão em 3 subgrupos)	Grupo 2 (Classificação RCP)	Grupo 3 (Classificação CAP)
Sem terapêutica neoadjuvante			
SG	p= 0,310	p= 0,225	p=0,773
Com terapêutica neoadjuvante			
SG	p= 0,037	p= 0,048	p=0,040

Os gráficos e tabelas apresentados representam os resultados obtidos nesta investigação com significado estatístico relevante e por isso, alvo de maior interesse prático e clínico. Relativamente ao estudo da **SLD** (Gráfico 3), (mediana 12,00 (3-46) meses), o estudo evidenciou que a recidiva quer local, quer à distância, surge habitualmente nos primeiros meses a seguir à esofagectomia, não tendo surgido nenhum caso após as 46 semanas pós-operatório, nos 30 doentes onde a recidiva foi notificada. Um dos fatores que demonstrou influenciar positivamente a SLD foi o G ($p=0,046$) (Gráfico 4), sendo que os doentes com neoplasia diferenciada (G1) apresentam não só uma maior SLD como uma menor taxa de recidiva comparativamente aos doentes com neoplasia moderadamente diferenciada (G2) e indiferenciada (G3), 29% em G1 comparativamente aos 75% em G3.

Relativamente à **SG** (Gráfico 5), (mediana 36 (2-164) meses), os resultados demonstraram que a mortalidade pela doença, à semelhança da recidiva, ocorre essencialmente nos primeiros meses após a cirurgia de intenção curativa, sendo que a partir dos 70 meses não se verificou mortalidade associada à doença. Estudados os fatores que passíveis de ter implicações sobre a SG, verificou-se que a MR influencia positivamente a SG (Tabela 7) (Gráfico 8), com evidência estatisticamente significativa quando os doentes foram divididos de acordo com a definição da RCP ($p = 0,032$), algo não verificado com os restantes grupos de definição de RM testados. Avaliado este impacto da MR na SG, mas acrescentando a influência da terapêutica neoadjuvante, os resultados penderam todos no mesmo sentido, com a MR a influenciar positivamente a SG em todos os doentes submetidos a tratamento neoadjuvante, independentemente da divisão em estudo (Tabela 8). A realização de terapêutica neoadjuvante influenciou a SG nos doentes com MR não invadida em comparação com os doentes que não realizaram terapêutica neoadjuvante ($p = 0,04$), de acordo com a definição da CAP, nos grupos de MR utilizados neste estudo ($p 0,037$), e nos grupos de MR da RCP ($p = 0,048$). Apesar de não ser estatisticamente significativo, a terapêutica neoadjuvante esteve perto de demonstrar impacto estatisticamente significativo relativamente à recidiva à distância nos doentes com MR de acordo com os grupos definidos no estudo ($p = 0,073$) e nos grupos do RCP ($p = 0,051$).

Foram igualmente avaliadas quais as variáveis com impacto sobre a MR (Tabela 7). De acordo com a divisão nos três grupos previamente descritos (MR 0mm, MR 0-1mm, MR > 1mm), encontrara-se como variável com impacto estatisticamente significativo o GRT ($p = 0,017$) e o T ($p < 0,01$). No grupo entre MR negativa (0mm) ou positiva (> 0mm), identificou-se como variável com impacto estatisticamente significativo o T ($p < 0,01$). Por fim, na definição da RCP, que define grupo com margem até 1mm ou superior a 1mm, observaram-se como variáveis com impacto estatisticamente significativo na MR: T ($p < 0,01$) e o GRT ($p = 0,03$). A influência do T e do GRT está espelhada de forma indireta nos gráficos 6 e 7

respetivamente, pela associação com a MR, que por sua vez influencia a SG. Neste estudo, as variáveis: género, histologia da peça operatória, técnica operatória, localização do tumor, N, número de gânglios excisados, G, IVL ou IPN não mostraram impacto na MR pós-esofagectomia em nenhum dos grupos.

A MR não mostrou, neste estudo, ter impacto estatisticamente significativo na recidiva local, na recidiva à distância ou na recidiva global da doença. Contudo, doentes R0 acordo com a classificação da *Royal College of Pathologists*, ou seja, com MR>1mm, associam-se a uma maior SG ($p = 0,032$) (Tabela 7), sugerindo o impacto prognóstico desta variável. O gráfico 8 é esclarecedor dessa relação.

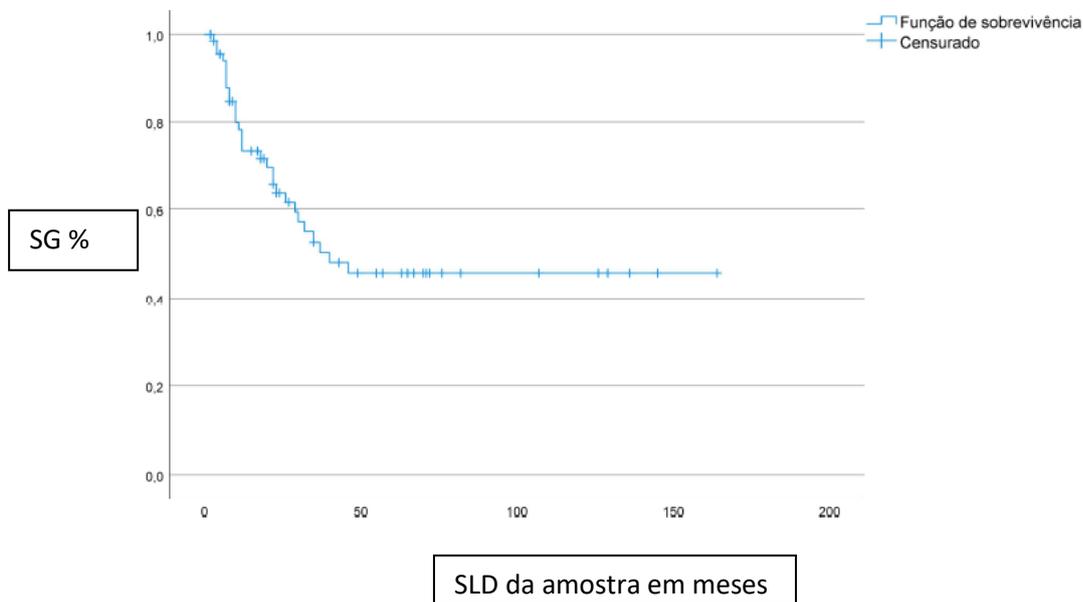


Gráfico 3 – SLD da amostra em meses, com mediana 12 (4-46) meses

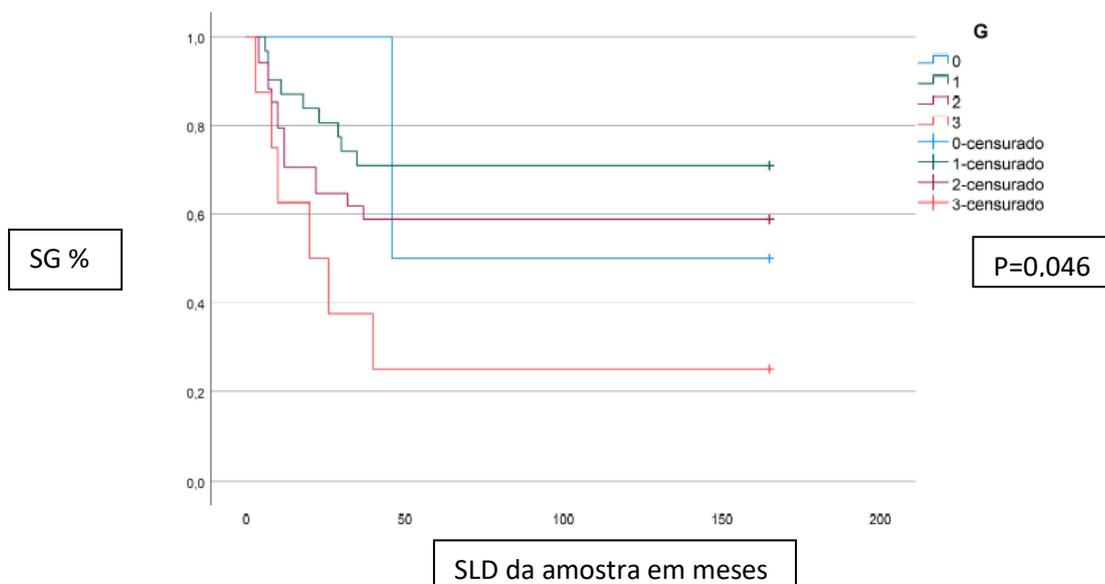


Gráfico 4 – SLD de acordo com o G

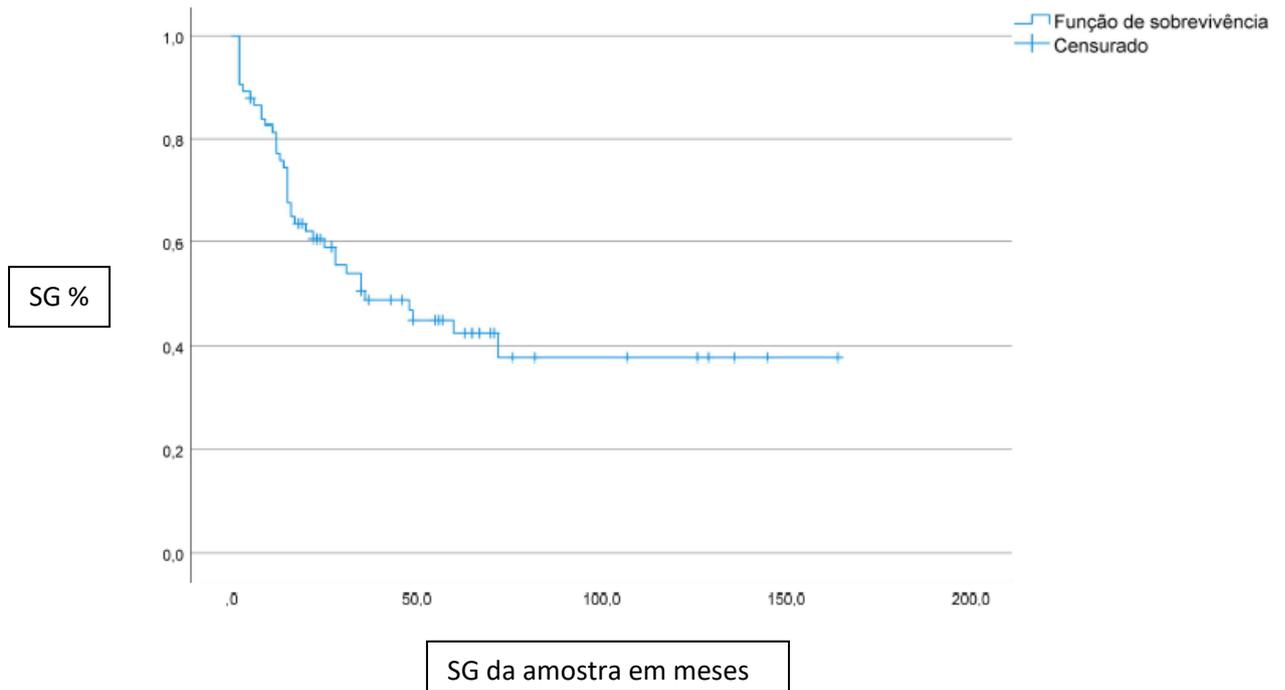


Gráfico 5 – SG em meses, com mediana 36 (2-164) meses

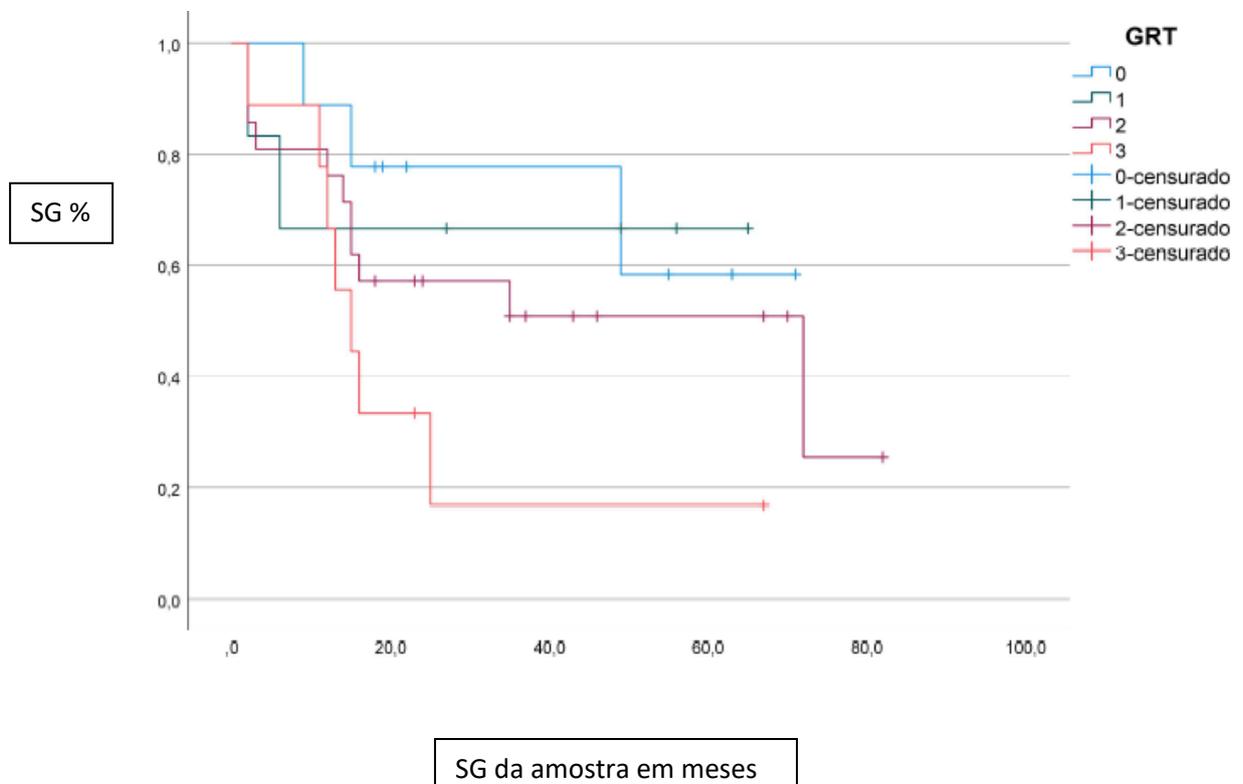


Gráfico 6 – SG em meses de acordo com o pT

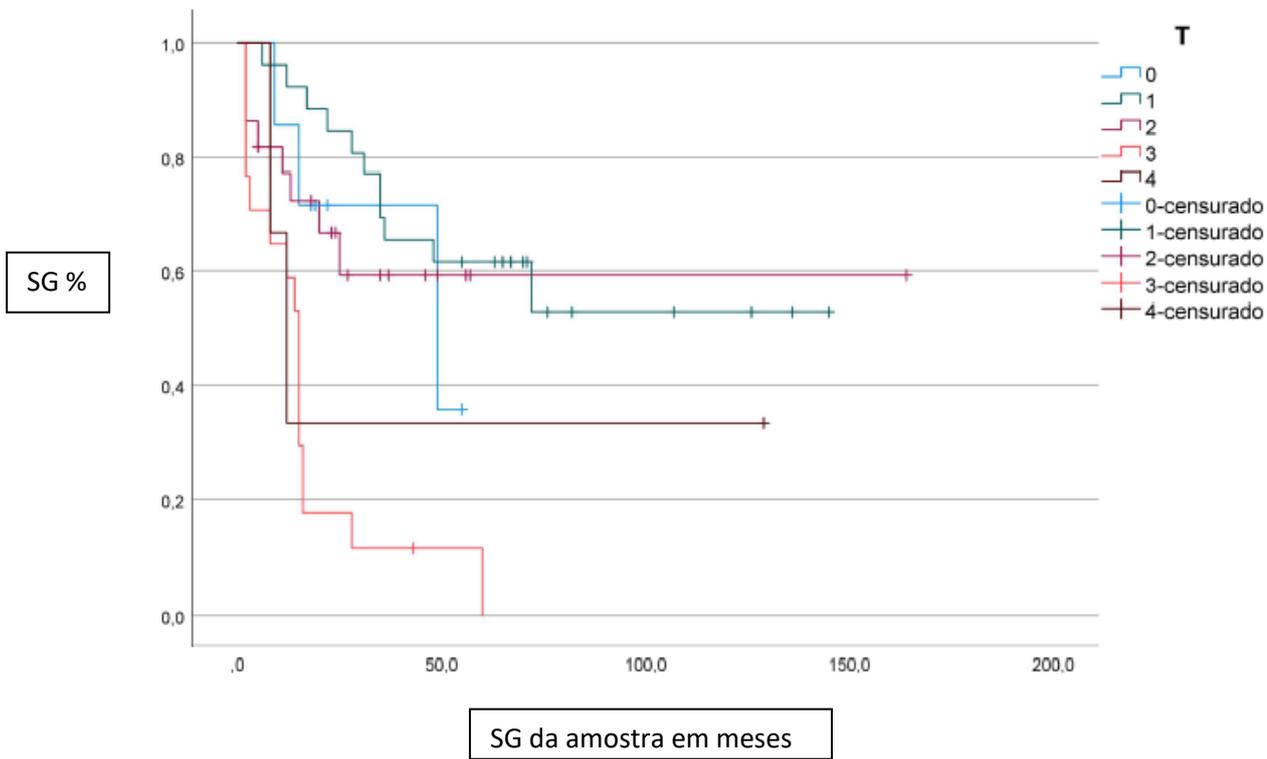


Gráfico 7 – SG em meses de acordo com o GRT

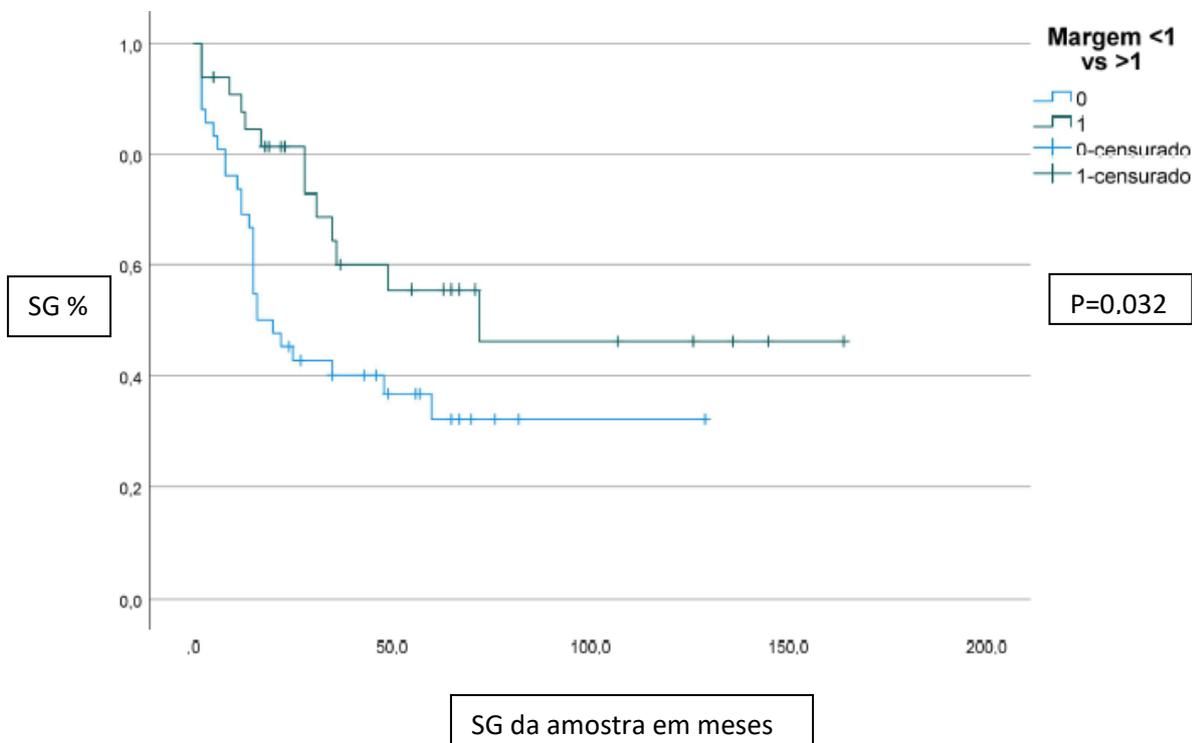


Gráfico 8 – SG em meses de acordo com a MR definida pelo RCT

Discussão

A neoplasia esofágica continua a ser alvo de imensos projetos de investigação cuja finalidade se prende com uma melhor compreensão dos fatores risco para o seu desenvolvimento e dos fatores de impacto prognóstico no *follow-up* dos doentes. A MR é um desses parâmetros que carece de clarificação e mais estudos com vista a uma melhor perceção da verdadeira importância deste parâmetro. A evidência disponível até hoje, contudo, é bastante divergente. (18)

A controvérsia começa, *ab initio*, com a definição de MR positiva. O *Royal College of Pathologists* (RCP) considera R1 (margem positiva, invadida por neoplasia) se a distância à margem for inferior a 1mm, ao invés do *College of American Pathologists* (CAP) que considera presença de MR não invadida se > 0 mm. (18) Com base na evidência já disponível, este estudo foi dividido em 3 partes fundamentais, de forma a torná-lo o mais completo e abrangente possível. Os doentes foram divididos em 3 grupos, o primeiro com MR superior a 1mm, outro com MR entre 0 e 1 mm e um terceiro com MR 0 mm (invasão tumoral). Com base nesta divisão foi avaliado o impacto na SG e na SLD. O mesmo foi feito posteriormente para uma divisão de 2 grupos, de acordo com as definições da CAP ou da RCP. Agrupando os doentes com MR negativa num grupo único, separando-os dos doentes com margem invadida e indo de encontro à definição da CAP estudos semelhantes foram efetuados. Ensaios semelhantes foram realizados partindo da definição da RCP. Desta vez com os doentes com margem invadida e margem entre 0 e 1 mm agrupados num só.

A maior parte dos estudos publicados concluiu que a definição do *Royal College of Pathologists* oferece uma melhor avaliação do prognóstico do doente, como preditor de recidiva local e à distância e sobrevida dos doentes. (18,19,20,21) Outros autores, que defendem a aplicação da definição da RCP com o *cut-off* situado em 1mm (22,23), verificaram uma maior sobrevida livre de doença quando a margem é superior a 2mm comparativamente a margens entre 1-1,9mm (23). Neste estudo, os resultados são congruentes com a maioria da evidência disponível, relatando uma relação estatisticamente significada entre a MR e a SG quando utilizada a definição da RCP ($p = 0,032$), algo que não se verificou com quando aplicada a definição da CAP ou a subdivisão em 3 grupos testada no estudo. Apesar dessa relação estatística, em variáveis como a recidiva e SLD, os resultados não revelaram significado estatístico relevante em nenhuma das 3 apreciações.

De forma contraditória ao verificado noutros estudos, uma meta análise, que congregou 133 estudos diferentes, concluiu que R1 se associa a pior prognóstico com maior risco de recidiva local e à distância e menor sobrevida quer se aplique o sistema CAP ou RCP. (24) Independentemente do estadiamento da neoplasia, do T, do tipo histológico ou da

realização prévia de quimioterapia neoadjuvante, a positividade da margem de ressecção associa-se sempre a pior prognóstico e diminuição da sobrevida, qualquer que seja a definição de R1. (24)

Numa abordagem comparativa com o tumor do reto, no qual o estudo da MR está amplamente documentado, concluiu-se que o valor prognóstico da MR é superior no carcinoma do reto, o que é explicado pela possibilidade cirúrgica de uma ressecção mais alargada do mesorreto, um tecido envolvente essencialmente adiposo e de suporte. No esófago não existe uma verdadeira barreira anatómica bem definida com estruturas vitais como vias aéreas e vasos sanguíneos vitais, impedindo assim uma ressecção mais alargada num carcinoma mais invasivo localmente. (25) Este projeto debruçou-se sobre o impacto prognóstico da margem radial pós-esofagectomia em doentes sem submissão prévia a terapêutica neoadjuvante, com tumores T3. Após esofagectomia transtorácica com linfadenectomia radical, inferiu-se a ausência de valor prognóstico isolado deste fator, suportando a ideia de que apenas permite avaliar risco de recidiva quando associado a outros indicadores como a invasão linfovascular, presença de adenopatias e o tipo de abordagem cirúrgica, contrariando um pouco o verificado neste estudo, no que concerne à SG. (25)

Um ponto importante é a distinção histológica do cancro do esófago. O CEC e ADC são entidades neoplásicas diferentes entre si, quer em fatores de risco, localização, incidência, mas também nas estratégias de obtenção de MR considerável. (24) Um estudo nesse âmbito, propõe um *cut-off* de 100 μm no CEC e de 200 μm no ADC como valor mínimo de MR de forma a estar associada a maior sobrevida dos doentes. Apesar destes valores, o objetivo do cirurgião passará sempre pela obtenção da maior margem livre de carcinoma possível com uma linfadenectomia radical associada, de modo a eliminar o máximo de focos tumorais possível. (19)

Neste estudo, não se verificou uma associação forte da MR a algumas variáveis. Na relação estabelecida entre a MR e o tipo histológico ($p=0,617$), localização ($p=0,309$) ou a abordagem cirúrgica ($p=0,352$), os resultados não se revelaram estatisticamente significativos. Um dos possíveis vieses que podem justificar esta ausência de relação estatisticamente significativa pode ser o grande diferencial existente entre o número de doentes da amostra com CEC (80%) relativamente aos restantes e consequentemente uma maioria dos doentes (60%) submetidos à cirurgia descrita por McKeown. Esta assimetria na amostra deve-se essencialmente a uma maior prevalência de CEC na população em estudo, com possível compromisso dos resultados.

Foi importante perceber que variáveis permitem inferir acerca da probabilidade da invasão da MR. Os resultados neste ponto foram bastante coerentes, sendo que

independentemente da definição de R1 utilizada os dois parâmetros que demonstraram influenciar positivamente a MR foram o GRT e o T, sendo que quanto maior o T, maior a probabilidade da invasão da MR, verificando-se o inverso com o GRT, no qual 0 implica regressão total da neoplasia e por isso um $T=0$ e $GRT=3$, que significa uma regressão total baixa/inexistente, correspondendo por isso a T mais elevados. Como se percebeu no estudo e nos gráficos 6 e 7, estas duas variáveis não só têm uma relação bem definida entre si, como influenciam a MR e por isso, acabam por ter um impacto importante na SG dos doentes. Estes resultados são concordantes com a evidência disponível (26).

Relativamente ao impacto prognóstico, tal como referido anteriormente, os resultados foram de encontro à definição da RCP, tal como a grande maioria da evidência disponível. Quando os doentes foram divididos em 2 grupos com MR superior e outro inferior a 1mm e foi avaliado o impacto isolado deste fator na SG, os resultados obtidos foram estatisticamente significativos ($p = 0,032$), demonstrando que doentes com uma MR superior a 1 mm apresentam maior sobrevida global que os doentes com MR invadida ou inferior a 1mm, o que parece sugerir que a definição de R1 proposta pela RCP, com maior acuidade no prognóstico. Esta relação está igualmente espelhada no gráfico 8, no qual é perceptível pelo traçado apresentado que os doentes com MR superior a 1mm, apresentam uma SG consideravelmente superior.

O mesmo resultado não foi obtido quando a divisão se realizou mediante a definição da CAP ($p = 0,194$) ou com os 3 grupos originalmente definidos ($p = 0,80$). Um dos vieses a considerar na avaliação destes resultados é o número diminuto de doentes com margem invadida pelo carcinoma ($=0$), apenas 8, comparativamente aos mais de 30 que compõe as outras duas classes. Outro fator possivelmente influenciador é o facto de que cada grupo da amostra contém doentes com diversos graus de estadiamento patológico diferentes (pTNM), quer a nível do tamanho (pT), quer a nível da invasão ganglionar (pN). Tal como a correlação evidenciou, o pT influencia positivamente a MR, sendo que no caso do pN, a evidência também tende nesse sentido. A única maneira de controlar esse viés, seria contruir uma amostra com todos os doentes com estadiamento semelhante entre os vários grupos de margem radial. No entanto, a amostra de doentes disponível demonstrou-se insuficiente em número para que essa profundidade de estudo fosse adotada neste projeto. Contudo, os resultados permitem afirmar com confiança estatística que uma margem de ressecção radial superior a 1mm tem um impacto prognóstico positivo na sobrevida global.

A influência da terapêutica neoadjuvante na sobrevida dos doentes também foi avaliada. Um estudo chegou à conclusão de que a MR pós-terapêutica neoadjuvante tinha valor prognóstico apenas na taxa de recidiva local por 2 anos ao invés do efeito na cirurgia

isolada se aplicar tanto na recidiva local como na sobrevida local por 2 anos; aponta-se como limitação ser um estudo retrospectivo. (27) Nesta investigação, porém, os resultados não são concordantes com este estudo. Por um lado, não evidenciaram uma relação estatisticamente significativa entre tratamento neoadjuvante e recidiva da doença, SLD ou SG. Contudo quando avaliado o impacto da MR na SG comparando doentes sob o efeito de tratamento neoadjuvante vs doentes apenas tratados cirurgicamente, os resultados revelaram significado estatístico e penderam todos no mesmo sentido, concluindo que doentes R0 sob o efeito de quimioterapia e/ou radioterapia pré-cirúrgica apresentam uma melhor SG comparativamente a doentes R0 sem neoadjuvância e R1, nas 3 divisões estudadas, quer segundo a definição da CAP, RCP ou a divisão em 3 grupos utilizada no estudo. Este resultado evidencia o papel desta modalidade terapêutica no controlo local e sistémico da doença, como um fator preponderante para a obtenção de MR sem focos neoplásicos e por isso um aumento da sobrevida dos doentes.

Outros fatores importantes na avaliação de um doente pós-esofagectomia por carcinoma são as margens longitudinais, proximal e distal. Um estudo que se debruçou sobre o impacto prognóstico de uma margem proximal positiva concluiu que aos dias de hoje, com a evolução da terapêutica adjuvante, doentes com margens positivas mas complementados com quimiorradioterapia adjuvante adequada em carcinomas localizados têm sobrevida semelhante a doentes com margem proximal negativa, o que confirma o impacto das modalidades não cirúrgicas na abordagem dos doentes com carcinoma do esófago, mesmo estando estas terapêuticas associadas a morbilidade e agressividade. (28) Este ponto é particularmente importante, se uma inferência semelhante for realizada para uma MR positiva. Segundo as *guidelines* da NCCN e da ESMO, doentes com R1 têm indicação para terapêutica adjuvante, quer seja por invasão das margens longitudinal ou radial, com impacto direto documentado numa maior sobrevida global dos doentes, demonstrando a preponderância de uma definição universal e concordante de margem radial positiva.

Posto isto, fica patente a importância de vários fatores que podem ser preponderantes no prognóstico dos doentes após a esofagectomia por carcinoma. Por um lado, é fundamental que durante a abordagem cirúrgica um esforço adicional seja feito para uma resseção alargada e adaptada ao status funcional e estadiamento pré-operatório obtido. Só assim MR satisfatórias poderão ser obtidas. Por outro, a importância de um bom relatório anatomopatológico da peça cirúrgica, com referência à MR, medida com precisão, bem como de todas as outras variáveis influenciadoras de prognóstico, já amplamente estudadas e em que a evidência se manifesta congruente. Por fim, é fundamental que se defina com clareza qual o ponto de corte para uma MR positiva (R1), pela forma como esta pode influenciar a SG

e as implicações desse pressuposto no estabelecimento de medidas terapêuticas adjuvantes e num *follow-up* mais apertado e rigoroso.

Contudo, e apesar dos resultados obtidos apresentarem significado estatístico, devem ser confirmados e validados por estudos multicêntricos prospectivos que compilem doentes com o mesmo estadiamento, além da avaliação do estadiamento clínico, com uma amostra superior à obtida neste estudo e com um grupo mais homogêneo de doentes no que concerne ao número de doentes em cada grupo de MR definido. Estes três parâmetros são possíveis vieses deste projeto de investigação que podem ter influenciado os resultados e conclusões logradas. A relevância do tema, merece que essas inferências sejam finalmente confirmadas num estudo prospectivo em grande escala, para que o tratamento da neoplasia do esôfago seja o mais adequado possível, sempre com um intuito final de reverter as baixas taxas de sobrevivência a 5 anos, que ainda hoje, com todo o avanço científico e tecnológico alcançado nos últimos anos, se continuam a verificar em doentes com carcinoma do esôfago localmente avançado.

Conclusão

Este estudo permitiu concluir, com significado estatístico relevante, que a MR tem impacto prognóstico nos doentes submetidos a esofagectomia por carcinoma, na medida em que $MR > 1\text{mm}$ se associa a um aumento da SG, resultados congruentes com uma boa parte da evidência disponível, que aponta a definição de R1 da RCP ($MR < 1\text{mm}$). Não evidenciou influência na SLD e na recidiva local ou à distância.

Verificou-se ainda que os principais fatores relacionados com MR são o pT e o GRT, diretamente relacionados com a profundidade da invasão tumoral da parede esofágica. O tratamento neoadjuvante não demonstrou impacto prognóstico isoladamente, no entanto, doentes submetidos a tratamento pré-operatório com MR negativa (R0) têm melhor SG, o que permite indagar acerca do efeito positivo desta terapêutica.

Por fim, é fundamental e necessário concluir que estes resultados, apesar do seu elevado interesse e impacto clínico, carecem de confirmação por estudos multicêntricos prospetivos, com uma amostra superior, de maneira a definir-se com clareza qual o conceito de MR a adotar, para que o melhor tratamento e acompanhamento seja prestado aos doentes com carcinoma esofágico após esofagectomia.

Agradecimentos

Um agradecimento especial ao Dr. João Simões, pela ajuda incansável que me prestou ao longo dos últimos meses, durante a realização deste projeto. Agradecer-lhe também a forma didática e apaixonada com que foi assistente na unidade curricular de Patologia do Sistema Digestivo, referente ao 4º ano, com a qual fomentou a minha paixão pela cirurgia e me motivou a escolher esta especialidade para fazer este trabalho.

À Dra. Bárbara Sepodes, pela paciência e persistência com que reviu cada uma das 75 lâminas, base essencial para este trabalho, tendo contribuído imenso para os resultados obtidos, o meu sincero obrigado.

Agradeço também ao Professor Doutor José Guilherme Tralhão, pela forma exímia com que dirige o Serviço de Cirurgia Geral do CHUC, transformando-o numa referência da especialidade a nível nacional, e pela mestria com a qual rege as Unidades Curriculares de Propedêutica Cirúrgica, Patologia do Sistema Digestivo e Estágio de Cirurgia de 6º ano, que tantos alunos continuam a cativar para esta especialidade tão bela.

Um obrigado muito especial aos meus pais, irmã e à Mariana, sempre presentes nos bons e maus momentos, sempre prontos a motivar-me a trabalhar mesmo quando as forças escasseiam.

Por fim, agradeço à minha família, a todos os meus amigos e amigas e à Associação Desportiva de Sátão que me têm acompanhado sempre ao longo destes 6 anos com interesse por esta paixão que é a Medicina como arte de colocar a vida das pessoas sempre em 1º lugar.

Referências Bibliográficas

1. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. In: The Lancet. Elsevier B.V.; 2013. p. 400–12
2. Short MW. Esophageal Cancer. Vol. 95 Am Fam Physician. 2017. Available from: <https://www.aafp.org/afpsort>
3. Brandt M, Brunnicardi F, Schwartz S. Schwartzs Principles of Surgery, Ninth Edition, ABSITE and Board Review. New York: McGraw-Hill Medical; 2011
4. Saltzman JR, Gibson MK, Editores de Seção F, Howell DA, Goldberg RM. Manifestações clínicas, diagnóstico e estadiamento do câncer de esôfago – UpToDate
5. Singh R, Chiam KH, Leiria F, Pu LZCT, Choi KC, Militz M. Chromoendoscopy: Role in modern endoscopic imaging. Vol. 5, Translational Gastroenterology and Hepatology. AME Publishing Company; 2020
6. Surgical management of resectable esophageal and esophagogastric junction cancers - UpToDate
7. Kato H, Nakajima M. Treatments for esophageal cancer: a review. General Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2013;61(6):330–5
8. Schröder W, Gisbertz SS, Voeten DM, Gutschow CA, Fuchs HF, van Berge Henegouwen MI. Surgical Therapy of Esophageal Adenocarcinoma—Current Standards and Future Perspectives. Cancers. 2021 Nov 21;13(22):5834
9. Bundred JR, Hollis AC, Evans R, Hodson J, Whiting JL, Griffiths EA. Impact of postoperative complications on survival after oesophagectomy for oesophageal cancer. BJS open. 2020 Jun 1;4(3):405–15
10. Kidane B, Coughlin S, Vogt K, Malthaner R. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. Vol. 2015, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2015

11. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. 2012

12. Harvin JA, Lahat G, Correa AM, Lee J, Maru D, Ajani J, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for esophageal adenocarcinoma: Significance of microscopically positive circumferential radial margins. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2012 Feb;143(2):412–20

13. Xu Y, Yu X, Chen Q, Mao W. Neoadjuvant versus adjuvant treatment: which one is better for resectable esophageal squamous cell carcinoma? Vol. 10, *World Journal of Surgical Oncology*. 2012

14. de Heer EC, Hulshoff JB, Klerk D, Burgerhof JGM, de Groot DJA, Plukker JTM, et al. Effect of Extending the Original Eligibility Criteria for the CROSS Neoadjuvant Chemoradiotherapy on Toxicity and Survival in Esophageal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2017 Jul 1;24(7):1811–20

15. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D, on behalf of the ESMO Guidelines Committee clinicalguidelines@esmo.org. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27:v50–7

16. Chai T, Shen Z, Zhang P, Lin Y, Chen S, Zhang Z, et al. Postoperative adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: A protocol of a systematic review and meta-analysis. Vol.98, *Medicine (United States)* Lippincott Williams and Wilkins; 2019

17. Yang Y-S, Wang Y-C, Deng H-Y, Yuan Y, Wang Z-Q, He D, et al. Prognostic value of circumferential resection margin in T3N0M0 esophageal squamous cell carcinoma. *Annals of Translational Medicine*. 2018 Aug;6(15):303–303

18. St-Amour P, Winiker M, Sempoux C, Fasquelle F, Demartines N, Schäfer M, et al. The “Real R0”: A Resection Margin Smaller Than 0.1 cm is Associated with a Poor Prognosis After Oncologic Esophagectomy

19. Kemper M, Izbicki JR, Reeh M. Is There an Optimal Definition for a Positive Circumferential Resection Margin in Locally Advanced Esophageal Cancer? Vol. 28, *Annals of Surgical Oncology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 8020–1

20. Karstens KF, Izbicki JR, Reeh M. Does the Margin Matter in Esophageal Cancer? Vol. 35, Digestive Surgery. S. Karger AG; 2018. p. 196–203
21. Depypere L, Moons J, Lerut T, de Hertogh G, Peters C, Sagaert X, et al. Prognostic value of the circumferential resection margin and its definitions in esophageal cancer patients after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Diseases of the Esophagus*. 2018 Feb 1;31(2):1–8
22. Pultrum BB, Honing J, Smit JK, van Dullemen HM, van Dam GM, Groen H, et al. A Critical appraisal of circumferential resection margins in esophageal carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2010 Mar;17(3):812–20
23. Knight WRC, Zylstra J, Wulaningsih W, van Hemelrijck M, Landau D, Maisey N, et al. Impact of incremental circumferential resection margin distance on overall survival and recurrence in oesophageal adenocarcinoma. *BJS Open*. 2018 Aug 23;2(4):229–37
24. Evans R, Bundred JR, Kaur P, Hodson J, Griffiths EA. Meta-analysis of the influence of a positive circumferential resection margin in oesophageal cancer. *BJS open*. 2019 Oct 1;3(5):595–60
25. Ghadban T, Reeh M, Koenig AM, Nentwich MF, Bellon E, Izbicki JR, et al. Prognostic Significant or Not? the Positive Circumferential Resection Margin in Esophageal Cancer. *Annals of Surgery*. 2017 Dec 1;266(6):988–94
26. Knight WRC, Yip C, Wulaningsih W, Jacques A, Griffin N, Zylstra J, et al. Prediction of a positive circumferential resection margin at surgery following neoadjuvant chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus. *BJS open*. 2019 Dec 1;3(6):767–76
27. Hulshoff JB, Faiz Z, Karrenbeld A, Kats-Ugurlu G, Burgerhof JGM, Smit JK, et al. Prognostic Value of the Circumferential Resection Margin in Esophageal Cancer Patients After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2015 Dec 1;22:1301–9
28. Wang YC, Deng HY, Wang WP, He D, Ni PZ, Hu WP, et al. Positive esophageal proximal resection margin: An important prognostic factor for esophageal cancer that warrants adjuvant therapy. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(9):2512–89

Anexos

	Tumour status	Nodal status	Metastatic status	Grade	Tumour location
Squamous-cell carcinoma					
0	Tis (HGD)	No	Mo	1, X	Any
IA	T1	No	Mo	1, X	Any
IB	T1	No	Mo	2-3	Any
	T2-3	No	Mo	1, X	Lower, X
IIA	T2-3	No	Mo	1, X	Upper, middle
	T2-3	No	Mo	2-3	Lower, X
IIB	T2-3	NO	Mo	2-3	Upper, middle
	T1-2	N1	Mo	Any	Any
IIIA	T1-2	N2	Mo	Any	Any
	T3	N1	Mo	Any	Any
	T4a	No	Mo	Any	Any
IIIB	T3	N2	Mo	Any	Any
IIIC	T4a	N1-2	Mo	Any	Any
	T4b	Any	Mo	Any	Any
	Any	N3	Mo	Any	Any
IV	Any	Any	M1	Any	Any
Adenocarcinoma					
0	Tis (HGD)	No	Mo	1, X	NA
IA	T1	No	Mo	1-2, X	NA
IB	T1	No	Mo	3	NA
	T2	No	Mo	1-2, X	NA
IIA	T2	No	Mo	3	NA
IIB	T3	No	Mo	Any	NA
	T1-2	N1	Mo	Any	NA
IIIA	T1-2	N2	Mo	Any	NA
	T3	N1	Mo	Any	NA
	T4a	No	Mo	Any	NA
IIIB	T3	N2	Mo	Any	NA
IIIC	T4a	N1-2	Mo	Any	NA
	T4b	Any	Mo	Any	NA
	Any	N3	Mo	Any	NA
IV	Any	Any	M1	Any	NA

Tis=Intraepithelial neoplasia. HGD=high-grade dysplasia. NA=not applicable.
 Reproduced from reference 58 by permission of American Joint Cancer Committee on Cancer.

Anexo 1: Sistema TNM adotado para estadiamento da neoplasia esofágica mediante o tipo histológico

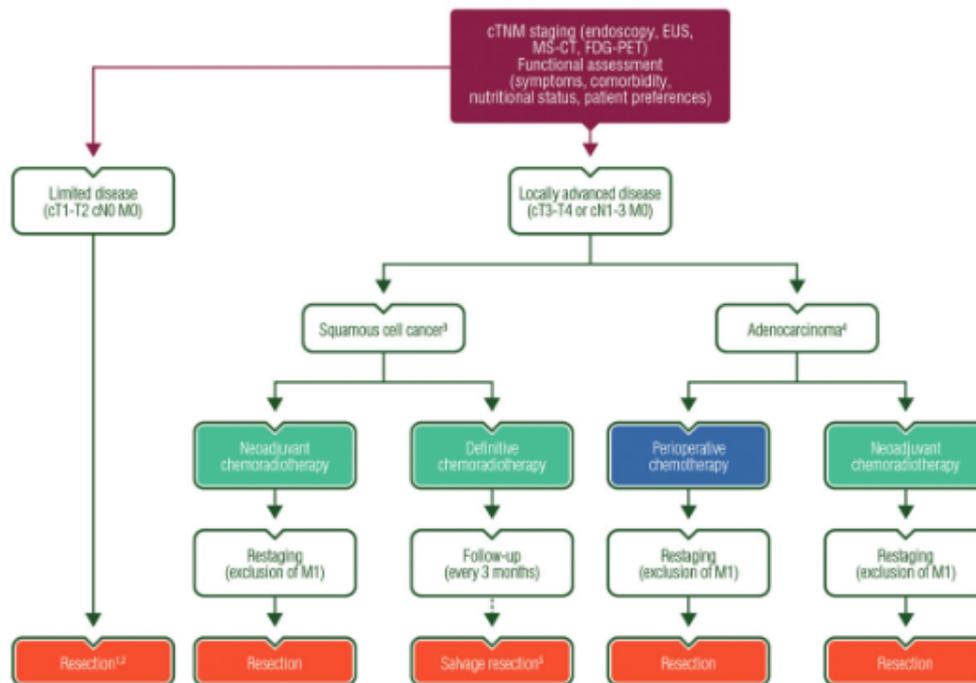


Figure 1. Algorithm for the treatment of local/locoregional resectable thoracic oesophageal cancer. EUS, endoscopic ultrasound; FDG-PET, fluorodeoxyglucose-positron emission tomography; MS-CT, multislice-computed tomography; cTNM, clinical tumour, node, metastases classification according to AJCC/UICC [8]; CRT, chemoradiotherapy; OS, overall survival. ¹Criteria for endoscopic instead of surgical resection are specified in the text. ²For patients unable or unwilling to undergo surgery, combined CRT is superior to radiotherapy alone. ³Evidence suggests that neoadjuvant CRT followed by surgery and definitive CRT are equally effective with regard to overall survival. Oesophageal surgery should be carried out in experienced (high volume) centres only. For patients not willing to undergo oesophageal surgery or who are medically unfit for major surgery, definitive chemoradiotherapy should be preferred. Even many experienced centres prefer definitive CRT for oesophageal tumours with a very proximal/cervical location. ⁴Sufficient evidence supports the use of perioperative chemotherapy as well as neoadjuvant CRT. Both standards can be recommended with an equal level of evidence/grade of recommendation [1, A]. Several ongoing studies in Europe are comparing both modalities. Inclusion of patients in one of these studies is encouraged. Some centres prefer neoadjuvant CRT for tumours of the oesophagus and AEG type I or II according to the Siewert's classification, while they use perioperative chemotherapy for AEG type III or II, but this is only a pragmatic solution not currently supported by scientific evidence. ⁵This is optional in the case of incomplete response to CRT or local relapse. This should be carried out only in selected patients and experienced centres.