

NEOPLASIAS DO ESÔFAGO E DA JUNÇÃO ESÔFAGO-GÁSTRICA

A large, stylized white number '7' is positioned on the right side of a teal rectangular background. The number is bold and modern, with a slight shadow effect.

Flávio Sabino

Flora Lino

Alexandre Palladino

Luciana Ribeiro

João Pedro de Araújo Simões Corrêa

Peter França

Isaac Tortelote

Daniel Cesar

1. EPIDEMIOLOGIA

O câncer de esôfago (CE) é uma neoplasia altamente incidente, principalmente entre os homens. Segundo informações publicadas pelo Globocan, projeto que estima os dados epidemiológicos dos principais tipos de câncer no mundo, o CE respondeu pela sétima posição em incidência entre todos os tipos de tumor no ano de 2018, tendo sido responsável por 572.034 novos casos¹. Ao contrário da estimativa de redução do número de casos para diversos tipos de câncer nos próximos anos, a expectativa é de que a incidência mundial do CE aumente nas próximas décadas. Dessa forma, em 2030, são esperados 776.814 novos casos da doença e, em 2040, mais de 953 mil, o que corresponde a uma elevação de 35,8% e 66,7%, respectivamente, em relação ao número de casos observados em 2018^{2,3}.

O CE apresenta acentuada variação geográfica no mundo, com áreas de alta incidência margeando aquelas nas quais a incidência é até 20 vezes menor. Essa ampla variação regional reflete a forte influência de fatores socioambientais em sua etiopatogenia. Assim, a maior parte dos casos se concentra nos países menos desenvolvidos economicamente, notadamente no chamado “cinturão asiático do câncer de esôfago”, área que abrange do nordeste da China até o litoral do mar Cáspio, do Irã, e o leste e o sul da África. Alguns países da América do Sul, tais como Brasil e Uruguai, também apresentam taxas elevadas de incidência da doença¹⁻³.

2. ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A elevada variação nas taxas de incidência da doença, conforme a localização geográfica e a associação dessas taxas com os dois principais subtipos histológicos, o adenocarcinoma (AC) e o carcinoma de células escamosas ou espinocelular (CEC) indicam que fatores ambientais estão envolvidos na gênese da doença⁴. Esses dois subtipos histológicos diferem amplamente, tanto em relação aos fatores de risco socioambientais, quanto em relação às alterações moleculares envolvidas no processo de carcinogênese. O CEC é o subtipo histológico mais comum, responsável por 80% das neoplasias malignas de esôfago no mundo, e apresenta elevada incidência nos países em desenvolvimento. Contudo, nas últimas décadas, em virtude do exponencial aumento da prevalência da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e da obesidade, especialmente nos Estados Unidos e em países do norte da Europa, a incidência do AC aumentou de forma acentuada⁵.

O AC predomina na Europa Ocidental e nos países de língua inglesa, principalmente nos Estados Unidos, sendo atualmente responsável por 50% a 80% dos CE nessas regiões⁶. O tumor se origina nas células glandulares e encontra-se mais frequentemente localizado no terço inferior do esôfago e/ou na junção

esofagogástrica (JEG). Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento desse subtipo histológico são a obesidade, o DRGE e o esôfago de Barrett (EB). O refluxo crônico de ácido gástrico e de bile para a região da JEG e do esôfago inferior e a agressão tecidual por ele provocado são responsáveis pela patogênese da metaplasia de Barrett ou EB. A metaplasia surge quando células colunares secretoras de mucina substituem células escamosas do epitélio esofágico normal. Acredita-se que o DRGE possa causar alterações na expressão de fatores de transcrição nas células escamosas maduras, levando-as a se transformarem em células colunares (transdiferenciação), ou possa induzir células progenitoras esofagianas imaturas a se diferenciarem em células colunares (transcomprometimento)⁷.

O EB é o principal responsável pelo desenvolvimento do AC, podendo aumentar o risco de CE em 50 a 100 vezes, quando comparado ao da população geral. Sabe-se que esse risco é proporcional à extensão da metaplasia. O EB pode ser classificado em longo ($\geq 3\text{cm}$) ou curto ($< 3\text{cm}$), de acordo com a extensão da metaplasia colunar esofagiana medida durante a endoscopia digestiva alta (EDA). Dessa forma, quanto maior o segmento de esôfago afetado, maior o risco de AC. Entretanto, devido ao fato de o EB curto ser mais prevalente que o EB longo, a maioria dos casos de AC ocorre em pacientes com metaplasia de curto segmento. Outros fatores de risco também estão envolvidos na progressão do EB para o AC, dentre os quais podemos destacar o tabagismo, o sexo masculino e, principalmente, a presença de displasia.

Taxas elevadas do índice de massa corpórea (IMC) estão fortemente associadas a um maior risco de AC, especialmente nos pacientes com obesidade de padrão centrípeto⁸. Além de a obesidade estar fortemente associada ao DRGE, outro importante fator de risco para a doença, os adipócitos hipertrofiados e as células inflamatórias com depósitos de gordura criam um ambiente de inflamação crônica e promovem a carcinogênese por meio da liberação de adipocinas e citocinas^{9,10}. Ademais, no microambiente tumoral, os adipócitos são responsáveis pela produção de energia, apoiando o crescimento e a progressão do tumor.

A incidência global do CEC aumenta com a idade, atingindo o pico na sétima década de vida. Esse subtipo histológico é proveniente de alterações das células escamosas do órgão e localiza-se mais frequentemente nos dois terços superiores do esôfago. Diversos estudos epidemiológicos identificaram o tabagismo e o etilismo como os principais fatores de risco para o desenvolvimento do CEC¹¹. Sabe-se que a combinação desses dois agentes carcinogênicos tem efeito sinérgico, aumentando sobremaneira o risco relativo de desenvolvimento da doença. O mecanismo pelo qual o tabaco e o álcool combinados atuam para aumentar o risco de CE foi extensamente estudado. A composição do tabaco e as substâncias envolvidas no processo de tumorigênese apresentam diferenças em função da forma como o produto é consumido, se *in natura* ou a partir de sua combustão¹². No primeiro caso, os únicos carcinógenos potentes envolvidos são as nitrosaminas, enquanto a combustão do tabaco, como no caso do cigarro, pode gerar mais de

70 carcinógenos, dentre os quais se destacam as nitrosaminas, os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e as aminas aromáticas. Já foi demonstrado que o etanol é capaz de inibir o efeito de primeira passagem das nitrosaminas pelo fígado, o que aumenta a exposição do esôfago a esses agentes. As nitrosaminas também podem ser encontradas em alimentos conservados no sal ou enlatados, e são apontadas como principal fator etiológico do CE no norte da China¹³. A desnutrição e o consumo de bebidas em altas temperaturas também estão envolvidos na etiologia do CEC, principalmente na China e na Índia^{11,13}. A acalásia e a ingestão de substâncias cáusticas também são apontadas como fatores de risco para a doença, pois promovem dano epitelial na mucosa esofágica.

3. CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR

Em 2017, foi publicada, pelo The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA), uma abrangente análise molecular de tumores esofágicos¹⁴. A partir da avaliação desses dados, foram definidos subgrupos com características moleculares comuns e estabelecida uma classificação molecular da doença. Foram analisados 164 carcinomas de esôfago por meio de quatro plataformas moleculares distintas e observada clara diferença nos padrões das alterações moleculares presentes nos subtipos CEC e AC. Com relação à expressão gênica, observou-se que os ACs apresentaram aumento da sinalização de E-caderina (CDH1), enquanto os CECs apresentaram superregulação das vias de Wnt, syndecan e p63.

De forma sucinta, podemos dizer que o CEC de esôfago se assemelha molecularmente aos carcinomas espinocelulares de outras topografias anatômicas, como os tumores de cabeça e pescoço. Já o AC esofágico apresenta características moleculares muito próximas às do câncer gástrico do subtipo de instabilidade cromossômica. Tratam-se, portanto, de tumores diametralmente distintos do ponto de vista molecular, embora estejam localizados na mesma região anatômica.

4. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Em nosso meio, os pacientes com CE frequentemente se apresentam com sintomas que denotam doença localmente avançada. As principais manifestações clínicas tanto para o CEC quanto para o AC são a disfagia progressiva, a odinofagia, o emagrecimento e a anemia. Em geral, o primeiro exame diagnóstico a ser feito é a endoscopia digestiva alta (EDA). Esse exame é de fundamental importância, pois é capaz de caracterizar a lesão, aferir sua extensão circunferencial, localizar suas margens e avaliar a função da laringe e das cordas vocais. As biópsias podem ser realizadas sob visão direta e, se necessário, uma sonda de nutrição nasoenteral (SNE) pode ser posicionada em situação distal ao tumor, a fim de estabelecer uma via de nutrição. Após a confirmação diagnóstica, deverão ser realizados exames de

estadiamento que fornecerão subsídios para a definição da estratégia terapêutica (tratamento endoscópico, cirurgia, tratamento neoadjuvante seguido por cirurgia, quimio e/ou radioterapias definitivas ou tratamento paliativo). Os métodos mais utilizados são a ultrassonografia endoscópica (UE), a tomografia computadorizada (TC), a tomografia por emissão de pósitrons associada à TC (PET/CT), a ressonância nuclear magnética (RNM) e a traqueobroncoscopia. Uma vez que as diferentes modalidades possuem pontos fracos e fortes para avaliação dos diferentes parâmetros (T, N e M), faz-se necessária uma abordagem multimodal para que se alcance um estadiamento mais acurado.

A TC de pescoço, tórax, abdômen e pelve é o principal exame de estadiamento, pois fornece informações sobre o tamanho, a localização e a extensão do tumor primário, a presença e a extensão do envolvimento linfonodal e de metástases a distância. A técnica padrão envolve a obtenção de imagens nas fases arterial e venosa após a injeção intravenosa de um meio de contraste iodado. O contraste venoso proporciona melhor definição tecidual e maior chance de detecção de metástases hepáticas. Também é necessária a ingestão de contraste oral ou água para que seja obtida a distensão adequada do esôfago, um pré-requisito para a correta avaliação da parede do órgão. A espessura normal do esôfago distendido é menor que 3mm. Qualquer espessamento assimétrico ou > 5mm de sua parede deve ser considerado suspeito para neoplasia¹⁵. Apesar de mostrar o espessamento da parede, a TC não é capaz de estratificar o grau de invasão do tumor, ou seja, de diferenciar T1, T2 e T3. Sua principal utilidade em relação ao parâmetro T é para a avaliação da invasão de órgãos adjacentes (doença T4), cujos critérios principais são a perda dos planos gordurosos entre o tumor e as estruturas adjacentes e/ou o deslocamento das estruturas mediastinais por efeito de massa¹⁶. Entretanto, essa avaliação pode ser prejudicada por causa da perda de peso corporal e/ou pelo efeito da radioterapia. O estadiamento do *status* N pela TC é muito falho e pode ser dificultado ainda mais por grandes tumores primários, que podem ocultar linfonodos metastáticos adjacentes.

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA
ÍNTEGRA ACESSANDO A OC
ACADEMIA:
[HTTP://OCACADEMIA.COM](http://ocacademia.com)**

