

TERAPÊUTICA MULTIMODAL DO CARCINOMA DA JUNÇÃO ESÓFAGO-GÁSTRICA

André Tojal¹, João Pinto-de-Sousa¹

RESUMO

Nos países ocidentais tem-se observado um aumento alarmante da incidência do adenocarcinoma da junção esófago-gástrica. Com base em dados epidemiológicos e histopatológicos, estas neoplasias são classificadas em adenocarcinoma do esófago distal, adenocarcinoma juncional, ou verdadeiro carcinoma do cárdia, e adenocarcinoma subcárdico. Geralmente, a sua apresentação clínica ocorre em estádios avançados, logo, uma intervenção terapêutica precoce e ajustada apenas será possível através de um diagnóstico precoce, uma classificação uniformizada e um estadiamento rigoroso.

A estratégia com intenção curativa deve ser multidisciplinar, mas a cirurgia permanece como tratamento de eleição, apesar da percentagem de ressecção R0 estar longe da ideal. Estudos recentes parecem sugerir que um regime peri-operatório de quimioterapia, com ou sem radioterapia, diminui a recorrência loco-regional, melhorando a sobrevida dos doentes com carcinoma da junção esófago-gástrica ressecável. No entanto, perante adenocarcinomas irressecáveis ou com metástases à distância, a quimioterapia sistémica poderá ser a única opção terapêutica possível. Novos agentes quimioterapêuticos estão sob investigação com o intuito de aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade destas combinações.

Este trabalho de revisão tem como objetivo ajudar a clarificar algumas das controvérsias existentes na classificação, estadiamento e tratamento destes carcinomas, com especial destaque para as diferentes opções terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE: JUNÇÃO ESÓFAGO-GÁSTRICA, ADENOCARCINOMA, CÁRDIA, CIRURGIA, QUIMIOTERAPIA, TERAPIA MULTIMODAL

MULTIMODALITY THERAPY FOR GASTROESOPHAGEAL JUNCTION CARCINOMA

ABSTRACT

In Western countries there has been an alarming rise in the incidence of gastroesophageal junction adenocarcinoma. Based on epidemiological and histopathological data, these tumors are classified as adenocarcinoma of the distal esophagus, junctional adenocarcinoma, or true carcinoma of the cardia, and subcardial adenocarcinoma. Commonly, his clinical presentation occurs in advanced stages, thus, an early and adjusted therapeutic intervention is only possible through an early diagnosis, a standardized classification and an accurate staging.

The strategy with curative intent is most often multidisciplinary, but surgical resection remains the treatment of choice, despite the percentage of R0 resection being far from ideal. Recent evidence suggests that a perioperative regimen with chemotherapy, with or without radiotherapy, can reduce locoregional recurrence, improving survival of patients with resectable gastroesophageal junction carcinoma. However, in unresectable adenocarcinomas or with distant metastases, systemic chemotherapy may be the only acceptable treatment option. New chemotherapeutic agents are under investigation in order to increase the efficacy and to reduce the toxicity of these combinations.

This review paper aims to help clarify some of the controversies in the classification, staging and treatment of these carcinomas, with special emphasis on the different therapeutic options.

KEY-WORDS: GASTROESOPHAGEAL JUNCTION, ADENOCARCINOMA, CARDIA, SURGERY, CHEMOTHERAPY, MULTIMODAL THERAPY

DATA DE RECEPÇÃO / RECEPTION DATE: 21/03/2013 - DATA DE APROVAÇÃO / APPROVAL DATE: 26/07/2013

1. DEPARTAMENTO DE CIRURGIA,
FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DO PORTO

INTRODUÇÃO

Nos países ocidentais tem-se observado um aumento alarmante da incidência e prevalência do carcinoma da junção esófago-gástrica (JEG), contrastando com a diminuição da prevalência do carcinoma gástrico.^{1,2} Pensa-se que a doença de refluxo gastro-esofágico, o esófago de Barrett, a obesidade e a diminuição da taxa de infeção por *Helicobacter pylori* nestes países sejam factores que possam estar relacionados com este aumento.^{2,3}

Com um aumento anual da incidência de entre 5% a 10% desde 1970, a nível mundial, estima-se que a cada ano surjam 1,4 milhões de novos casos de carcinomas gástricos ou da JEG, resultando em 1,1 milhões de mortes atribuídas a esta patologia.^{4,5} O carcinoma da JEG é frequentemente diagnosticado em fases avançadas da sua evolução.⁶ Como consequência, o tratamento com intenção curativa já não é possível em mais de 50% dos doentes à data de diagnóstico e o prognóstico é bastante reservado, com uma taxa de sobrevida a 5 anos inferior a 30%.^{7,8}

Na literatura ainda permanece muita controvérsia sobre a etiologia, classificação e abordagem terapêutica deste tipo de tumores: enquanto nuns os tumores que surgem na proximidade da transição esófago-gástrica são classificados como esofágicos, noutros são considerados gástricos, ou como uma entidade individual diferente dos anteriores.¹ Por isso, uma classificação inequívoca e uniformizada para o adenocarcinoma da JEG, aliada a um estadiamento correto da doença, seria um passo fundamental para a escolha adequada do procedimento cirúrgico, permitindo também comparar os dados de diferentes instituições.⁹ Apesar da cirurgia ser o tratamento de eleição com intenção curativa, a percentagem de ressecções R0 é reduzida e as recorrências são frequentes, pelo que vários estudos têm procurado avaliar a influência dos tratamentos adjuvante e/ou neoadjuvante na melhoria do prognóstico.^{4,9}

Não obstante a crescente atenção que tem sido dada a este tipo de tumores, várias questões permanecem ainda por esclarecer, especialmente no que diz respeito à sua classificação, estadiamento e trata-

mento. Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo a revisão da mais recente bibliografia, com especial destaque para as diferentes e novas opções terapêuticas.

MÉTODOS

Foi feita pesquisa *online* nas bases de dados PubMed/MEDLINE e ScienceDirect, usando as seguintes palavras-chave: *gastroesophageal junction; adenocarcinoma; cardia; surgery; chemotherapy; multimodal therapy*.

Foram analisados títulos e/ou abstracts de artigos, com *full text* disponível, limitados ao período de janeiro de 2000 a dezembro de 2012 e às línguas inglesa e portuguesa. Para a escolha das referências para este trabalho foi dada prioridade aos estudos mais relevantes, recentes e importância relativa dos autores, na área considerada.

Posteriormente, foram também incluídos alguns artigos de relevo referenciados nos artigos da primeira pesquisa.

CLASSIFICAÇÃO, ETIOLOGIA E PATOLOGIA

A designação carcinoma da JEG engloba todos os tumores cujo centro de crescimento se encontra 5cm proximal ou distalmente da cárdia anatômica,¹ a qual é definida endoscopicamente como o limite proximal das pregas longitudinais gástricas.⁹

Siewert e colaboradores^{1,8,10} descreveram 3 tipos distintos de adenocarcinoma da JEG, de acordo com a localização anatômica do centro da massa principal do tumor:

- **Tipo I:** Adenocarcinoma do esôfago distal, que surge frequentemente de uma área de metaplasia intestinal especializada do esôfago e que pode invadir a junção esôfago-gástrica vindo de cima.

- **Tipo II:** Carcinoma verdadeiro do cárdia, também designado de carcinoma juncional, proveniente do epitélio cárdico ou de pequenos segmentos de metaplasia intestinal na JEG.

- **Tipo III:** Carcinoma gástrico subcárdico que infiltra a junção esôfago-gástrica e o esôfago distal vindo de baixo.

Segundo a *International Society for Diseases of the Esophagus* e a *International Gastric Cancer Association*, estabeleceu-se que esta classificação seria a base para a definição e abordagem terapêutica/cirúrgica adequada para cada adenocarcinoma da JEG.¹

Os adenocarcinomas de tipo I têm características epidemiológicas e histológicas muito semelhantes

às dos adenocarcinomas esofágicos torácicos distais, incluindo a preponderância pelo gênero masculino, a associação com história crônica de refluxo gastro-esofágico e obesidade, e a predominância de carcinomas do tipo intestinal, provenientes de áreas de metaplasia intestinal especializada de Barrett (80%).^{1,2,8,10}

Os carcinomas da JEG de tipos II e III assemelham-se mais com o carcinoma gástrico do que os de tipo I. Nestes carcinomas, parece haver uma forte associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e a metaplasia intestinal na cárdia anatômica e estômago proximal.^{1,9,10}

ESTADIAMENTO CLÍNICO

O estágio da neoplasia consiste na avaliação do crescimento local e da disseminação sistêmica (ganglionar e à distância), tendo em vista a escolha da terapêutica mais adequada.

A ecoendoscopia é a técnica imagiológica com maior acuidade na avaliação da profundidade de invasão tumoral da parede do órgão – categoria T da classificação TNM (*Tumor, Node, Metastasis*). Permite também avaliar o envolvimento dos gânglios regionais peri-gástricos e mediastínicos.^{9,11}

A tomografia computadorizada tóraco-abdominal permanece como o exame de eleição para a detecção de metástases nos locais mais comuns (fígado, pulmão), sendo também útil na identificação de tumores localmente avançados (T3/T4) e na avaliação do envolvimento ganglionar (N).^{9,11}

A laparoscopia diagnóstica com lavado peritoneal para citologia é, segundo alguns estudos, uma técnica recomendada nos doentes com adenocarcinomas da JEG de tipos II e III, localmente avançados (T3/T4). Esta atitude permite excluir carcinomatose peritoneal ou metástases hepáticas ocultas.⁴

A tomografia de emissão de positrões com uso de 18-flúor-2-desoxi-D-glicose (PET-FDG) permite visualizar áreas de atividade metabólica aumentada nos tecidos, ajudando na exclusão de metástases à distância.⁴ Contudo, segundo alguns autores,^{12,13} a sua principal indicação consiste na avaliação da resposta nos doentes propostos para terapêutica multimodal.

A sétima edição da classificação TNM, desenvolvida pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela *International Union Against Cancer* (UICC), em vigor desde janeiro de 2010, considera que os carcinomas que surgem na JEG, ou no estômago a 5cm ou menos da transição esôfago-gástri-

ca e que a atravessam, são estadiados usando o sistema TNM para o carcinoma esofágico. O esquema de estadiamento revisto para o carcinoma gástrico aplica-se a tumores que surgem no estômago mais distal e àqueles situados nos 5cm proximais, mas que não invadem aquela transição.¹⁴

Nesta sétima edição, demonstrada na Tabela 1, a

categoria N foi subclassificada de acordo com o número de gânglios regionais contendo metástases, tal como acontece no carcinoma gástrico. Foram ainda criados grupos de estádios diferentes para o carcinoma epidermóide e adenocarcinoma do esôfago, com inclusão do grau histológico como requisito para o estadiamento (Tabela 2).^{14,15}

TABELA 1 CLASSIFICAÇÃO TNM (TUMOR, NODE, METASTASIS) PARA ESTADIAMENTO DOS CARCINOMAS ESOFÁGICO E DA JUNÇÃO ESOFÁGO-GÁSTRICA, E GÁSTRICO

	ESÔFAGO E JEG (ADENOCARCINOMA)	ESTÔMAGO
TUMOR PRIMÁRIO (T)	TX: Não se consegue aceder ao tumor primário T0: Sem evidência de tumor primário Tis: Displasia de alto grau* T1: Invasão da lâmina própria, muscular mucosa ou submucosa T1a: Invasão da lâmina própria ou muscular mucosa T1b: Invasão da submucosa T2: Invasão da muscular própria T3: Invasão da adventícia T4: Invasão de estruturas adjacentes T4a: Tumor ressecável invadindo pleura, pericárdio ou diafragma T4b: Tumor irresscável invadindo aorta, corpos vertebrais, traqueia, etc.	TX: Não se consegue aceder ao tumor primário T0: Sem evidência de tumor primário Tis: Carcinoma in situ† T1: Invasão da lâmina própria, muscular mucosa ou submucosa T1a: Invasão da lâmina própria ou muscular mucosa T1b: Invasão da submucosa T2: Invasão da muscular própria T3: Invasão da subserosa T4: Invasão da serosa (peritoneu visceral) ou de estruturas adjacentes T4a: Invasão da serosa T4b: Invasão de estruturas adjacentes
GÂNGLIOS LINFÁTICOS REGIONAIS (N)	NX: Não se consegue aceder aos gânglios linfáticos regionais N0: Sem metástases ganglionares regionais N1: Metástases em 1-2 gânglios linfáticos regionais N2: Metástases em 3-6 gânglios linfáticos regionais N3: Metástases em 7 ou mais gânglios linfáticos regionais	NX: Não se consegue aceder aos gânglios linfáticos regionais N0: Sem metástases ganglionares regionais N1: Metástases em 1-2 gânglios linfáticos regionais N2: Metástases em 3-6 gânglios linfáticos regionais N3: Metástases em 7 ou mais gânglios linfáticos regionais N3a: Metástases em 7-15 gânglios linfáticos regionais N3b: Metástases em 16 ou mais gânglios linfáticos regionais
METÁSTASES À DISTÂNCIA (M)	M0: Sem metástases à distância M1: Metástases à distância	M0: Sem metástases à distância M1: Metástases à distância
GRAU HISTOLÓGICO (G)	GX: Não se consegue definir o grau‡ G1: Bem diferenciado G2: Moderadamente diferenciado G3: Pouco diferenciado G4: Indiferenciado	GX: Não se consegue definir o grau‡ G1: Bem diferenciado G2: Moderadamente diferenciado G3: Pouco diferenciado G4: Indiferenciado

JEG – JUNÇÃO ESÔFAGO-GÁSTRICA;

Tis – TUMOR IN SITU.

*INCLUI TODAS AS NEOPLASIAS EPITELIAIS NÃO INVASIVAS, ANTERIORMENTE DESIGNADAS CARCINOMA IN SITU;

†TUMOR INTRA-EPITELIAL SEM INVASÃO DA LÂMINA PRÓPRIA;

‡ESTADIADO COMO G1.

ADAPTADO DE: EDGE SB, BYRD DR, COMPTON CC, FRITZ AG, GREENE FL, TROTTI A. ESOPHAGUS AND ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION; STOMACH. IN: EDGE SB, EDITOR. AJCC CANCER STAGING MANUAL. 7TH ED. CHICAGO: SPRINGER; 2010. P. 103-26.

TABELA 2 ESTÁDIOS DOS CARCINOMAS ESOFÁGICO E DA JUNÇÃO ESOFÁGO-GÁSTRICA (ADENOCARCINOMA)

ESTÁDIO	T	N	M	G
0	Tis	N0	M0	1, X
IA	T1	N0	M0	1-2, X
IB	T1 T2	N0 N0	M0 M0	3 1-2, X
IIA	T2	N0	M0	3
IIB	T3 T1-2	N0 N1	M0 M0	Qualquer G Qualquer G
IIIA	T1-2 T3 T4a	N2 N1 N0	M0 M0 M0	Qualquer G Qualquer G Qualquer G
IIIB	T3	N2	M0	Qualquer G
IIIC	T4a T4b Qualquer T	N1-2 Qualquer N N3	M0 M0 M0	Qualquer G Qualquer G Qualquer G
IV	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer G

T – TUMOR PRIMÁRIO;

N – GÂNGLIOS LINFÁTICOS REGIONAIS;

M – METÁSTASES À DISTÂNCIA;

G – GRAU HISTOLÓGICO;

Tis – TUMOR IN SITU (DISPLASIA DE ALTO GRAU);

X – GRAU HISTOLÓGICO NÃO DEFINIDO.

ADAPTADO DE: EDGE SB, BYRD DR, COMPTON CC, FRITZ AG, GREENE FL, TROTTI A. ESOPHAGUS AND ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION; STOMACH. IN: EDGE SB, EDITOR. AJCC CANCER STAGING MANUAL. 7TH ED. CHICAGO: SPRINGER; 2010. P. 103-26.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Para o indispensável planeamento multidisciplinar do tratamento dos carcinomas da JEG,

é essencial considerar fatores determinantes na decisão, tais como, o estágio do tumor, o estado geral do doente e o objetivo do tratamento.¹⁶

TRATAMENTO DO CARCINOMA DA JEG EM FASE INICIAL

A ressecção endoscópica da mucosa (REM) é uma técnica endoscópica de excisão do epitélio neoplásico, conferindo uma alternativa terapêutica, minimamente invasiva, para doentes com carcinoma da JEG superficial e displasia de alto grau em esôfago de Barrett (estádio 0).^{17,18} Esta modalidade de tratamento apresenta uma mortalidade nula e baixa morbidade (1%-3%), com consequente melhoria da qualidade de vida, principalmente pela preservação do órgão e pela ausência de complicações decorrentes da intervenção cirúrgica.¹⁹ Adicionalmente, esta técnica permite a obtenção do espécime para diagnóstico histológico definitivo, bem como para estadiamento, avaliando a profundidade de infiltração e o risco de metastização ganglionar regional.^{17,20}

O risco de envolvimento ganglionar está fortemente associado à progressão do tumor na parede, sendo muito reduzido quando o tumor está confinado à mucosa, ocorrendo em 1%-3% em tumores envolvendo o terço superior da submucosa, e sendo tão significativamente mais elevado, na ordem dos 10%-30%, quando a invasão da submucosa é mais profunda.¹⁸ Assim, esta técnica apenas pode ser utilizada em estádios iniciais circunscritos à mucosa se a lesão for bem diferenciada, sem ulceração, não deprimida e de diâmetro inferior a 2cm.^{18,21}

A hemorragia pode ocorrer em 9% a 46% dos doentes e a perfuração em menos de 1%.¹⁷ A incidência de estenose varia de 6% até cerca de 50%.^{22,23}

Várias outras técnicas têm sido avaliadas no tratamento da displasia de alto grau e carcinoma em esôfago de Barrett, tais como a terapia fotodinâmica (TFD), o laser e a ablação por radiofrequência.²⁰ Segundo alguns trabalhos, a TFD teria indicação no tratamento do carcinoma da JEG confinado à mucosa. No entanto, esta técnica acarreta a destruição dos tecidos, não permitindo a obtenção de material para estudo histológico e, por isso, não permite documentar a erradicação do tumor, nem o estadiamento da lesão, porque não permite a avaliação do risco de metastização ganglionar.¹⁶ Paralelamente, a TFD raramente permite erradicação de todas as áreas de esôfago de Barrett, colocando, por isso, os doentes em risco significativo de desenvolver displasia ou adenocarcinoma.¹⁶

ABORDAGEM CIRÚRGICA

A cirurgia ainda é o único tratamento capaz de conseguir a cura de alguns doentes com carcinoma

da JEG. O principal objetivo do tratamento cirúrgico é a ressecção completa (R0) do tumor primário e das áreas de drenagem linfática.¹ A ressecção R0 está associada a sobrevida prolongada e constitui o principal fator prognóstico independente na maioria dos estudos, com taxas de sobrevida a 5 anos de 43% a 49%.^{18,24} Numa revisão recente,¹⁸ esta taxa é de 0%-11% no caso de uma ressecção R1 (microscopicamente incompleta) e 0%-4% na ressecção R2 (macroscopicamente incompleta).

Adicionalmente, o envolvimento ganglionar (N) é reconhecido como fator prognóstico major neste tipo de carcinomas. Desta forma, uma linfadenectomia adequada é necessária para a otimização do estadiamento patológico tumoral, para a redução da recorrência loco-regional e para melhorar a sobrevida.¹⁶

Os procedimentos cirúrgicos indicados para os diferentes tipos de carcinomas da JEG, ainda estão envoltos em alguma controvérsia. As várias opções disponíveis são as seguintes: a esofagectomia subtotal com gastrectomia polar superior, por via abdominal e torácica direita (operação de Ivor-Lewis); a esôfago-gastrectomia em bloco por tóraco-frenolaparotomia esquerda (operação de Lortat-Jacob); a gastrectomia total com ressecção trans-hiatal do esôfago distal; e a ressecção limitada da JEG seguida de reconstrução com jejuno (operação de Merendino).^{1,9}

De uma forma geral, os doentes com carcinoma da JEG tipo I são candidatos à denominada operação de Ivor-Lewis.²⁴ O estudo randomizado holandês,^{25,26} que incluiu 220 doentes com carcinomas da JEG tipos I e II, aparentemente concluiu pela superioridade da esofagectomia trans-torácica sobre a esofagectomia trans-hiatal. Neste estudo, apenas a via trans-torácica permite a remoção em bloco do esôfago e dos gânglios linfáticos adjacentes. Contudo, a via trans-hiatal parece associar-se a um número mais reduzido de complicações respiratórias e de fístulas quilosas pós-cirúrgicas.^{9,25} Curiosamente, os resultados a longo prazo demonstraram sobrevida global a 5 anos semelhante nas duas abordagens (36% na trans-torácica vs. 34% na trans-hiatal).²⁶ Atualmente, a esofagectomia trans-torácica é recomendada para todos os doentes com disseminação linfática e com menor risco pré-operatório, reservando-se a esofagectomia trans-hiatal para doentes com contra-indicação para toracotomia ou alto risco cirúrgico.^{9,18}

Vários estudos têm concluído que a gastrectomia total com ressecção trans-hiatal do esôfago distal é a operação indicada nos carcinomas da JEG tipos II e III, em detrimento da operação de Lortat-Jacob.^{1,9,18,27}

Um estudo randomizado realizado no Japão com-

parou a gastrectomia total por via trans-hiatal com a tóraco-freno-laparotomia esquerda, em carcinomas da JEG tipos II e III.²⁷ As taxas de ressecção R0 foram semelhantes (76% vs. 75%) e observou-se uma diferença não significativa na sobrevida a 5 anos (52,3% vs. 37,9%, respectivamente). No entanto, a taxa de complicações, nomeadamente as pulmonares, e a taxa de mortalidade intra-hospitalar foram significativamente superiores nos doentes submetidos a tóraco-freno-laparotomia. Segundo este estudo, não está recomendada a tóraco-freno-laparotomia esquerda nos carcinomas da JEG dos tipos II e III.

A qualidade de vida pós-operatória parece também ser influenciada pelo tipo de reconstrução efetuada.

Nos doentes com carcinomas do tipo I, o refluxo gástrico e duodenal pode ser evitado, ou minimizado, através da confecção da anastomose entre o esófago e o tubo gástrico acima da veia ázigos ou ao nível do pescoço.²⁸ Nos carcinomas tipos II e III, podem ser obtidos resultados funcionais favoráveis, após gastrectomia total, com reconstrução em Y de Roux. Em estádios iniciais, a ressecção trans-abdominal limitada da região esófago-gástrica, com linfadenectomia regional e com interposição de jejuno (operação de Merendino), pode ser uma alternativa aceitável, uma vez que, o segmento jejunal protege contra o refluxo, melhorando dessa forma a qualidade de vida.²⁸

No momento do tratamento cirúrgico mais de 2/3 dos doentes com tumores do esófago e do estômago têm metástases ganglionares.²⁹ Os carcinomas da JEG de tipo I apresentam uma disseminação para gânglios linfáticos de todo o mediastino e do tronco celíaco, enquanto que os de tipos II e III, apesar de envolverem habitualmente os gânglios do mediastino inferior, têm predileção pelos gânglios do tronco celíaco, do hilo esplénico e para-aórticos.^{1,30} Com base na literatura existente, uma linfadenectomia de 2 campos, envolvendo os territórios ganglionares de todo o mediastino, até ao bordo superior do arco aórtico, e os abdominais superiores, deve ser realizada nos carcinomas da JEG de tipo I, podendo ser mais alargada com base no estadiamento intra-operatório.^{18,24}

Nos carcinomas da JEG de tipos II e III consideram-se 3 níveis de linfadenectomia⁴:

- **D1:** remoção dos gânglios linfáticos peri-gástricos;
- **D2:** D1 + remoção dos gânglios linfáticos do tronco celíaco e seus ramos (artérias gástrica esquerda, hepática comum e esplénica);
- **D3:** D1 + D2 + remoção dos gânglios linfáticos para-aórticos (ao longo das artérias hepática co-

mun, pré-pancreática, pancreaticoduodenal posterior e mesentérica superior).

Dada a controvérsia existente, vários estudos compararam os vários níveis de linfadenectomia no carcinoma gástrico na tentativa de clarificar a situação. No estudo randomizado elaborado pelo *Dutch Gastric Cancer Group*,³¹ 380 doentes com carcinoma gástrico foram submetidos a disseção D1 e 331 a disseção D2. A mortalidade pós-operatória (4% vs. 10%) e a morbilidade (25% vs. 43%) foram significativamente mais elevadas no grupo submetido a disseção D2. Aos 11 anos de *follow-up*, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na taxa de sobrevida (35% vs. 30%, respectivamente) entre a disseção D2 e D1. O estudo concluiu que a morbilidade e a mortalidade estão amplamente associadas à extensão da linfadenectomia, à realização de pancreatectomia e esplenectomia, e à idade avançada.

Num estudo randomizado, realizado pelo *Japan Clinical Oncology Group*,³² observou-se que a morbilidade da disseção D2+PAN (alargada aos gânglios para-aórticos) (28,1%) foi ligeiramente superior à da linfadenectomia D2 (20,9%), porém, não se verificou uma diferença significativa nas complicações cirúrgicas major e mortalidade intra-hospitalar em ambos os grupos. Contudo, a disseção D2+PAN demorou em média mais 63 minutos, levou a perdas hemáticas superiores, e maior tempo de internamento hospitalar. A linfadenectomia alargada não trouxe benefício de sobrevida em relação à disseção D2, com sobrevida aos 5 anos de 70% e 69%, respectivamente.⁴ A linfadenectomia D2+PAN, ou seja, D3, deve ser considerada como terapêutica experimental integrada em ensaios clínicos.

Atualmente parece ser relativamente consensual que a abordagem cirúrgica dos carcinomas da JEG deve compreender uma linfadenectomia D2. A esplenectomia e pancreatectomia devem ser evitadas para diminuir as taxas de mortalidade e morbilidade.^{28,29,31}

ABORDAGEM MULTIMODAL

Apesar da ressecção cirúrgica ser a modalidade terapêutica com maior potencial de cura dos carcinomas da JEG, os resultados a longo prazo reportados em vários estudos²⁵⁻²⁷ não são satisfatórios, mesmo após uma ressecção R0. Cerca de 40% a 65% dos doentes desenvolvem recorrência loco-regional, o que nos aponta para as limitações da cirurgia como forma exclusiva de tratamento destes doentes.²⁹

Nesse sentido, com o objetivo de melhorar o prog-

nóstico nos doentes com tumores localmente avançados, outras estratégias têm sido avaliadas, em associação ao tratamento cirúrgico, de entre as quais se salientam a quimioterapia e a radioterapia, tanto no pré-operatório como no pós-operatório.

QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Os objetivos da quimioterapia neoadjuvante no tratamento dos carcinomas da JEG localmente avançados (estádios II e III) são: a diminuição do estágio clínico do tumor, aumentando, deste modo, a taxa de ressecção R0 e a erradicação de potenciais micrometástases; a melhoria dos sintomas relacionados com o tumor; a determinação da sensibilidade do tumor à quimioterapia; e desejavelmente, o aumento da sobrevida dos doentes.¹⁸

Na literatura têm sido reportados resultados de estudos randomizados com inclusão de doentes, maioritariamente com carcinomas da JEG, submetidos a esta estratégia terapêutica. Um estudo importante foi realizado pela *Medical Research Council* (MRC) no Reino Unido,³³ com inclusão de 802 doentes com carcinoma esofágico ressecável (66% adenocarcinoma), para serem submetidos a 2 ciclos de cisplatina/5-fluorouracilo (5-FU) seguido de cirurgia (n=400) versus apenas cirurgia (n=402). A sobrevida global foi superior no grupo submetido a quimioterapia pré-operatória (Risco Relativo (RR) 0,79; IC 95% de 0,67-0,93), tal como a sobrevida média (16,8 meses vs. 13,3 meses) e a taxa de sobrevida a 2 anos (43% vs. 34%). A taxa de complicações e o número de mortes foram semelhantes entre os grupos. Uma melhoria significativa de 6% na taxa de ressecção R0 foi obtida nos doentes que receberam quimioterapia e os tumores presentes nos espécimes removidos eram de menores dimensões, tinham menor envolvimento linfático e apresentavam menor grau de extensão nos tecidos circundantes. Dados posteriores,³⁴ após 6 anos de seguimento, confirmaram benefício mantido na sobrevida (RR 0,84; IC 95% de 0,72-0,98) e um aumento na taxa de sobrevida a 5 anos de 6% no grupo da quimioterapia. Perante estes resultados, os autores concordam que o tratamento neoadjuvante com cisplatina/5-FU deve ser considerado para doentes com carcinomas ressecáveis da JEG localmente avançados. Resultados semelhantes foram descritos, num recente estudo francês randomizado,³⁵ com 224 doentes com adenocarcinomas do esófago distal (11%), da JEG (64%) e do estômago (25%), potencialmente ressecáveis, randomizados para receber quimioterapia peri-operatória (cisplatina/5-FU) e cirurgia

ou cirurgia isoladamente. A taxa de ressecção R0 foi 10% superior nos doentes que receberam quimioterapia (84% vs. 74%). Após 5,7 anos de seguimento, a quimioterapia peri-operatória foi associada a uma significativa redução de 35% no risco de recorrência da doença, e a taxa de sobrevida global a 5 anos também superior em 14% neste grupo. Este estudo, em que a maioria dos carcinomas são da JEG, corrobora as conclusões do estudo MRC.³³

O estudo MAGIC (36) testou a eficácia da cirurgia isolada e da quimioterapia peri-operatória (epirrubicina/cisplatina/5-FU) com cirurgia em 503 doentes com adenocarcinomas ressecáveis gástricos (74%), esofágicos distais (14,8%) e da JEG (11,2%). O grupo submetido a quimioterapia peri-operatória sofreu uma redução de 25% no risco relativo de morte (IC 95% de 0,60-0,93), que se traduziu num aumento absoluto de 13% na taxa de sobrevida a 5 anos. Adicionalmente à redução na taxa de metástases à distância de 37% para 24%, a combinação diminuiu as recorrências locais em 7%, comparativamente com a cirurgia isolada. Concluiu-se que, em carcinomas gástricos ou esofágicos inferiores, bem como da JEG, os regimes peri-operatórios com epirrubicina são eficazes.

Uma meta-análise de 2011,³⁷ que incluiu 9 estudos randomizados comparando a quimioterapia neoadjuvante com a cirurgia isolada, em carcinomas esofágicos e da JEG, demonstrou forte evidência da vantagem na sobrevida conferida pela quimioterapia neoadjuvante.

QUIMIORRADIOTERAPIA NEOADJUVANTE

Pensando no benefício das propriedades de radiosensibilização de vários agentes de quimioterapia, alguns ensaios clínicos incluíram a quimiorradioterapia pré-operatória para otimizar o controlo loco-regional e das metástases à distância.^{16,21}

Fiorica e colaboradores³⁸ conduziram uma meta-análise com o objetivo de esclarecer o papel da terapêutica tripla (quimioterapia/radioterapia, seguidas de cirurgia) no carcinoma esofágico. A terapêutica tripla reduzia de modo significativo a taxa de mortalidade aos 3 anos comparada com a cirurgia isolada (RR 0,53; IC 95% de 0,31-0,93), nomeadamente nos adenocarcinomas. Ao exame histopatológico, observou-se uma diminuição substancial do estágio do tumor com o recurso a quimiorradioterapia neoadjuvante.

Mais recentemente, o estudo prospetivo randomizado dirigido pelo *Cancer and Leukemia Group B*³⁹ comparou a ressecção cirúrgica isolada com a terapia

tripla (cisplatina/5-FU/50,4Gy de radiação, seguidos de cirurgia), em 475 doentes. Todavia, o estudo parou precocemente, incluindo apenas 56 doentes (42 com adenocarcinoma esofágico). Após cerca de 6 anos de seguimento, a taxa de sobrevida a 5 anos foi mais elevada nos doentes submetidos a terapia tripla (39%) do que nos tratados apenas por cirurgia (16%). Não se observou aumento da morbimortalidade peri-operatória com o uso da terapia tripla, alcançando uma resposta patológica completa de 40% neste grupo.

Na meta-análise de 2011,³⁷ anteriormente referida, foram incluídos 12 estudos randomizados de doentes com carcinomas esofágicos e da JEG, comparando a quimiorradioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia com a cirurgia isolada. O risco relativo de todas as causas de mortalidade para a quimiorradioterapia neoadjuvante foi 0,78 (IC 95% de 0,70-0,88), correspondendo a um benefício na sobrevida a 2 anos de 8,7%. Um benefício semelhante verificou-se no grupo dos adenocarcinomas (RR 0,75; IC 95% de 0,59-0,95).

A referida meta-análise,³⁷ ao incluir dois estudos,^{40,41} apresentados na tabela 3, que pretenderam determinar as vantagens na sobrevida conferidas pela quimiorradioterapia neoadjuvante comparada com a quimioterapia pré-operatória, determinou uma vantagem não estatisticamente significativa a favor da quimiorradioterapia (RR 0,77; IC 95% de 0,53-1,12), que não é, no entanto, suficiente para garantir a superioridade da quimiorradioterapia neoadjuvante sobre a quimioterapia pré-operatória.

Em síntese, existe forte evidência de um benefício na sobrevida conferido pela quimiorradioterapia ou quimioterapia neoadjuvante em relação à cirurgia isolada. Esta vantagem é principalmente relevante na abordagem terapêutica dos carcinomas da JEG ressecáveis localmente avançados.

QUIMIORRADIOTERAPIA ADJUVANTE

Atendendo aos elevados índices de recidiva loco-regional, que podem atingir metade dos doentes submetidos a cirurgia, incluindo os de ressecção R0,²⁹ e dada a sempre presente possibilidade de metastização à distância, o papel da quimioterapia pós-operatória tem sido avaliado no sentido de diminuir o número de recidivas. Uma meta-análise que incluiu 23 estudos randomizados controlados procurou avaliar a eficácia da quimioterapia adjuvante após ressecção cirúrgica de carcinoma gástrico.⁴² Esta meta-análise demonstrou melhor taxa de sobrevida nos doentes que receberam terapia adjuvante (RR

0,85; IC 95% de 0,80-0,90), bem como menor taxa de recidiva (RR 0,78; IC 95% de 0,71-0,86). Porém, no grupo submetido a quimioterapia observou-se um aumento da toxicidade hematológica (leucocitopenia e trombocitopenia) e gastrointestinal de graus 3 e 4.

Macdonald e colaboradores,⁴³ num ensaio randomizado de 556 doentes com adenocarcinoma gástrico ou da JEG ressecável, observaram um significativo aumento na sobrevida média de 9 meses no grupo submetido a quimiorradioterapia adjuvante (5-FU/leucovorina/45Gy de radiação) após cirurgia, comparativamente à conseguida com cirurgia isolada, bem como uma vantagem na sobrevida a 3 anos de 9% (50% vs. 41%) e maior tempo de sobrevida sem recorrência. Porém, apenas 10% dos doentes foram submetidos a linfadenectomia D2, ou seja, a quimiorradioterapia poderá ter compensado a cirurgia subótima, sobrestimando o seu benefício na sobrevida, o que não tem impedido o uso deste regime na prática clínica.

São escassos os estudos randomizados que avaliam as eventuais vantagens da quimioterapia adjuvante em doentes com adenocarcinoma esofágico ou da JEG. O benefício da quimioterapia adjuvante (cisplatina/paclitaxel) foi sugerido num estudo não controlado de fase II,⁴⁴ que incluiu doentes com adenocarcinoma do esôfago distal (n=9), da JEG (n=34) e do cárdia gástrico (n=12). Os doentes elegíveis tinham adenocarcinomas com estadiamento patológico T2N+ a T3-T4N0-3, com margens negativas. A toxicidade de graus 3 ou 4, nomeadamente hematológica e gastrointestinal, ocorreu em 56% dos doentes. A taxa de sobrevida aos 2 anos foi de 60% (p=0,0008). As metástases à distancia foram a forma predominante de recorrência. A ausência de um grupo de controlo com cirurgia isolada impede a interpretação definitiva destes dados.

QUIMIORRADIOTERAPIA DEFINITIVA

Os resultados positivos da quimiorradioterapia neoadjuvante motivaram alguns autores a avaliar os resultados da quimiorradioterapia como único meio de tratamento dos carcinomas esofágicos e gástricos. Num estudo randomizado, realizado pela *Fédération Francophone de Cancérologie Digestive*,⁴⁵ dos 444 elegíveis, apenas os doentes com carcinomas esofágicos ressecáveis que responderam à terapia inicial (cisplatina/5-FU/46Gy de radiação) (n=259), foram aleatoriamente submetidos a cirurgia (n=129) ou a continuação da quimiorradioterapia (n=130). De referir que, apenas 11,2% tinham

adenocarcinoma. A taxa de sobrevida aos 2 anos foi de 34% no grupo que recebeu cirurgia e 40% no da quimiorradioterapia isolada. A quimiorradioterapia associou-se a menor mortalidade precoce e a menor tempo de permanência no hospital (52 vs. 68 dias). Porém, a ressecção cirúrgica proporcionou menos recorrências loco-regionais (33,6% vs. 43,0%) e foi superior na melhoria do grau de disfagia, com menor necessidade de colocação de *stents* (5% vs. 32%). Apesar de parecer haver benefício na continuação da quimiorradioterapia, a quimiorradioterapia definitiva não deve ser considerada no tratamento do carcinoma esofágico ressecável, com exceção dos casos de doentes com comorbidades que contraindicam a cirurgia.¹⁸

QUIMIOTERAPIA PALIATIVA

O tratamento paliativo, incluindo quimioterapia sistêmica e tratamento de suporte, é a base da abordagem dos doentes com carcinomas irresssecáveis ou metastizados à distância (estádio IV). A quimioterapia paliativa mais frequentemente aceita consiste na combinação dos derivados do 5-FU com cisplatina.¹⁹

Uma meta-análise comparou vários estudos randomizados de fase II e III,⁴⁶ com o intuito de avaliar a eficácia e tolerabilidade da quimioterapia de primeira linha no adenocarcinoma gástrico metastático. Nesta meta-análise observaram-se taxas de resposta mais elevadas e melhor sobrevida nos doentes submetidos a um regime combinado de três fármacos composto por 5-FU, cisplatina, e uma antracídica (ex. epirrubina).

A adição de novos fármacos anti-tumorais, tais como taxanos (paclitaxel; docetaxel), oxaliplatina, irinotecano e fluoropirimidinas, ao regime de cisplatina/5-FU, revelou-se eficaz no tratamento paliativo de carcinomas esofágicos, gástricos e da JEG.^{4,19}

O estudo V-325 (47), um dos ensaios clínicos randomizados de fase III importantes realizados no carcinoma gástrico metastizado, pretendeu avaliar a eficácia e a tolerabilidade do docetaxel associado a cisplatina/5-FU (n=221) comparando com o regime padrão de cisplatina/5-FU (n=224). Com a adição de docetaxel, a sobrevida global foi superior, apresentando melhores taxas de resposta e de sobrevida a 2 anos (18% vs. 9%). No entanto, o regime docetaxel/cisplatina/5-FU associou-se a maior toxicidade comparado com o de cisplatina/5-FU, especialmente no que se refere à ocorrência de neutropenia (82% vs. 57%) e diarreia (19% vs. 8%).

Algumas modificações ao regime padrão têm sido investigadas, numa tentativa de manter ou aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade destas combinações. Num estudo de Cunningham e colaboradores,⁴⁸ a capecitabina e a oxaliplatina mostraram ser tão eficazes como 5-FU e cisplatina, respetivamente, em doentes com carcinoma da JEG avançado. A capecitabina, uma fluoropirimidina oral, permitiu diminuir o incómodo da infusão de 5-FU via cateter venoso central, não raramente associada a infeção e trombose. Comparada com a cisplatina, a oxaliplatina associou-se a menor incidência de neutropenia, alopecia e toxicidade renal, mas com ligeiramente maior incidência de diarreia e neuropatia.

Um estudo randomizado de fase III⁴⁹ procurou avaliar as vantagens da combinação irinotecano/5-FU/ácido fólico sobre o regime cisplatina/5-FU, em 333 doentes com adenocarcinoma gástrico ou da JEG metastático. Esta combinação não demonstrou superioridade significativa na sobrevida global comparativamente ao regime padrão, no entanto, foi ligeiramente melhor tolerada pelos doentes. Assim, apesar desta associação poder conferir uma razoável alternativa, estas e outras opções terapêuticas devem ser rigorosamente ponderadas em cada doente, perante as toxicidades substanciais de cada regime.

TERAPÊUTICA DIRIGIDA

Um alvo bem definido é o recetor tirosina cinase HER2, ou *c-erb B-2*, envolvido no crescimento celular, e que, quando mutado, pode levar a tumorigénese e metastização.^{50,51} Num estudo retrospectivo de Pinto-de-Sousa e colaboradores,⁵¹ os espécimes de carcinoma gástrico ressecado de 157 doentes foram avaliados quanto à expressão de *c-erb B-2*. Este oncogene estava amplificado em 15,3% dos carcinomas gástricos, nomeadamente nos carcinomas mais proximais, ao nível do cárdia (23,8%) e do fundo/corpo (25,0%). A sobre-expressão de *c-erb B-2* foi ainda significativamente associada a carcinomas com invasão venosa, contribuindo ambos os fatores para uma maior diminuição da sobrevida destes doentes.

O trastuzumab, um anticorpo monoclonal, inibe a via de sinalização do recetor HER2.⁵² Esta constatação levou, recentemente, à realização de um estudo internacional randomizado de fase III,⁵⁰ com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da combinação trastuzumab/quimioterapia, para tratamento de primeira linha de doentes com carcinoma gástrico ou da JEG metastático, com sobre-expressão de HER2. A adição de trastuzumab à quimioterapia

(capecitabina ou 5-FU, com cisplatina) melhorou significativamente a sobrevida destes doentes comparado com a quimioterapia isolada (RR 0,74; IC 95% de 0,60-0,91), correspondendo a uma redução de 26% na taxa de mortalidade. O trastuzumab não aumentou os efeitos tóxicos associados à quimioterapia utilizada, demonstrando não afetar o perfil global de segurança.

De acordo com estes resultados, esta combinação (fluoropirimidina/cisplatina/trastuzumab) tornou-se uma opção de tratamento de primeira linha, em doentes com carcinoma da JEG, HER2 positivo, metastizado à altura do diagnóstico. No entanto, muitos destes doentes apresentam resistência primária ao trastuzumab e os restantes poderão vir a adquirir resistência ao anticorpo.⁵²

JEG – JUNÇÃO ESÓFAGO-GÁSTRICA;
QT – QUIMIOTERAPIA; CFL – CISPLATINA/5-FLUOROURACILO/LEUCOVIRINA;
Cx – CIRURGIA; QRT – QUIMIORRADIOTERAPIA; CE – CISPLATINA/ETOPOSÍDEO; CF – CISPLATINA/5-FLUOROURACILO; RHC – RESPOSTA HISTOPATOLÓGICA COMPLETA.
*ENCERRAMENTO PREMATURO DO ESTUDO;
*COMPARAÇÃO DO GRUPO A VERSUS GRUPO B, RESPECTIVAMENTE.
ADAPTADO DE:
• STAHL M, WALZ MK, STUSCHKE M, LEHMANN N, MEYER HJ, RIERA-KNORRENSCHILD J, ET AL. PHASE III COMPARISON OF PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY COMPARED WITH CHEMORADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED ADENOCARCINOMA OF THE ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION. J CLIN ONCOL. 2009;27(6):851-6.
• BURMEISTER BH, THOMAS JM, BURMEISTER EA, WALPOLE ET, HARVEY JA, THOMSON DB, ET AL. IS CONCURRENT RADIATION THERAPY REQUIRED IN PATIENTS RECEIVING PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY FOR ADENOCARCINOMA OF THE OESOPHAGUS? A RANDOMISED PHASE II TRIAL. EUR J CANCER. 2011;47(3):354-60

TABELA 3 ESTUDOS REALIZADOS COM O OBJETIVO DE DETERMINAR AS VANTAGENS NA SOBREVIDA CONFERIDAS PELA QUIMIORRADIOTERAPIA NEOADJUVANTE COMPARADA COM A QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE

ESTUDO	STAHL, 2009 (ALEMANHA)	BURMEISTER, 2011 (AUSTRÁLIA)
TIPO DE ESTUDO	Estudo prospetivo randomizado de fase III	Estudo randomizado de fase II
SEGUIMENTO MEDIANO	45,6 meses	94 meses
N.º DE DOENTES	126 incluídos de 354 previstos*	75
CARACTERÍSTICAS DOS TUMORES	Adenocarcinoma da JEG (100%); estádios II e III	Adenocarcinomas esofágico e da JEG; estádios II e III
REGIME DE TRATAMENTO	Grupo A (64 doentes): QT (15 semanas; CFL) seguida de Cx Grupo B (62 doentes): QT (12 semanas; CFL) seguida de QRT (3 semanas; CE + 30Gy de radiação) seguida de Cx	Grupo A (36 doentes): QT (CF) seguida de Cx Grupo B (39 doentes): QRT (CF + 35Gy de radiação) seguida de Cx
RESSEÇÃO R0 (%)†	70% vs. 72%	80,5% vs. 84,6%; p=0,61
RESSEÇÃO R1 (%)†	14% vs. 3%	11% vs. 0%; p=0,04
RHC (%)†	2,0% vs. 15,6%; p=0,03	8% vs. 31%; p=0,01
TAXA DE SOBREVIDA AOS 3 ANOS (%)†	27,7% vs. 47,4%; p=0,07	49% vs. 52%; p=0,97
OUTROS RESULTADOS†	Taxa de gânglios linfáticos livres de tumor: 36,7% vs. 64,4%; p=0,01 Taxa de mortalidade pós-operatória: 3,8% vs. 10,2%; p=0,26	Toxicidade semelhante entre QT e QRT.

CONCLUSÃO

A classificação do adenocarcinoma da JEG em tipos I, II e III, inicialmente definida por Siewert e colaboradores tem sido aceite como a base para a escolha da intervenção cirúrgica. Os carcinomas de tipo I parecem comportar-se biologicamente como adenocarcinomas esofágicos, enquanto que os de tipos II e III se assemelham mais com o adenocarcinoma gástrico.

Nos doentes com carcinomas da JEG ressecáveis, sem evidência de metástases à distância e aptos para cirurgia, a ressecção cirúrgica com linfadenectomia D2 é a opção terapêutica considerada. Vários estudos comprovaram que a quimiorradioterapia neoadjuvante aumenta a taxa de resposta patológica, conferindo melhor sobrevida pós-operatória e melhor controlo local da doença. Um esquema de quimioterapia peri-operatória, após demonstrar ótimos resultados na sobrevida, é considerado

uma referência nos carcinomas da JEG localmente avançados (estádios II e III). Em relação à eficácia da quimiorradioterapia adjuvante na diminuição da recorrência loco-regional, os resultados são ainda inconclusivos, necessitando de mais estudos.

Para tumores em estágio IV, as opções terapêuticas limitam-se a quimioterapia sistémica, que inclui frequentemente os derivados do 5-FU e cisplatina, ou tratamento paliativo. Estudos recentes suportam a incorporação de novos agentes, tais como epirrubina, docetaxel, oxaliplatina e irinotecano, numa tentativa de aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade dos regimes de quimioterapia.

A grande limitação à aplicação dos resultados dos estudos realizados relaciona-se com a inclusão de um muito reduzido número de doentes com carcinomas da JEG. Novos estudos especificamente dirigidos a esta entidade são necessários para melhor definir respostas e padrões de falência terapêuticas, melhorar o controlo loco-regional e a sobrevida a longo prazo.

CORRESPONDÊNCIA:

ANDRÉ FILIPE SILVA TOJAL
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DO PORTO
ALAMEDA PROF. HERNANI
MONTEIRO, 4200-319 PORTO
ANDRE.TOJAL@GMAIL.COM

REFERÊNCIAS

1. Stein HJ, Feith M, Siewert JR. Cancer of the esophagogastric junction. *Surgical Oncology* 2000;9(1):35-41.
2. Vial M, Grande L, Pera M. Epidemiology of adenocarcinoma of the esophagus, gastric cardia, and upper gastric third. *Recent Results Cancer Res* 2010;182:1-17.
3. Khushalani N. Cancer of the esophagus and stomach. *Mayo Clin Proc* 2008;83(6):712-22.
4. Van Cutsem E, Van de Velde C, Roth A, Lordick F, Kohne CH, Cascinu S, et al. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. *Eur J Cancer* 2008;44(2):182-94.
5. Power DG, Reynolds JV. Localized adenocarcinoma of the esophagogastric junction - Is there a standard of care? *Cancer Treatment Reviews* 2010;36(5):400-9.
6. Dobrucali A, Caglar E. Palliation of malignant esophageal obstruction and fistulas with self expandable metallic stents. *World J Gastroenterol* 2010;16(45):5739-45.
7. Burstow M, Kelly T, Panchani S, Khan IM, Meek D, Memon B, et al. Outcome of palliative esophageal stenting for malignant dysphagia: a retrospective analysis. *Dis Esophagus* 2009;22(6):519-25.
8. Hasegawa S, Yoshikawa T. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: incidence, characteristics, and treatment strategies. *Gastric Cancer* 2010;13(2):63-73.
9. von Rahden BH, Stein HJ, Siewert JR. Surgical management of esophagogastric junction tumors. *World J Gastroenterol* 2006;12(41):6608-13.
10. Griffiths EA, Pritchard SA, Mapstone NP, Welch IM. Emerging aspects of oesophageal and gastro-oesophageal junction cancer histopathology - an update for the surgical oncologist. *World J Surg Oncol* 2006;4:82.
11. Cordin J, Lehmann K, Schneider PM. Clinical staging of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Recent Results Cancer Res* 2010;182:73-83.
12. Swisher SG, Maish M, Erasmus JJ, Correa AM, Ajani JA, Bresalier R, et al. Utility of PET, CT, and EUS to identify pathologic responders in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78(4):1152-60.
13. Lordick F, Ott K, Krause B-J, Weber WA, Becker K, Stein HJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: the MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol* 2007;8(9):797-805.
14. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Esophagus and Esophagogastric Junction; Stomach. In: Edge SB, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Chicago: Springer; 2010. p. 103-26.
15. Talsma K, van Hagen P, Grotenhuis BA, Steyerberg EW, Tilanus HW, van Lanschot JJ, et al. Comparison of the 6th and 7th Editions of the UI CC-AJCC TNM Classification for Esophageal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19(7):2142-8.
16. DeMeester SR. Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment. *Ann Surg Oncol* 2006;13(1):12-30.
17. Espinel J, Pinedo E, Rascarachi G. Endoscopic mucosal resection with a multiband ligator for the treatment of Barrett's high-grade dysplasia and early gastric cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101(6):403-7.
18. Mariette C, Piessen G, Briez N, Gronnier C, Triboulet JP. Oesophagogastric junction adenocarcinoma: which therapeutic approach? *Lancet Oncol* 2011;12(3):296-305.
19. Moehler M, Lyros O, Gockel I, Galle PR, Lang H. Multidisciplinary management of gastric and gastroesophageal cancers. *World J Gastroenterol* 2008;14(24):3773-80.
20. Ahmadi A, Draganov P. Endoscopic mucosal resection in the upper gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2008;14(13):1984-9.
21. Gronnier C, Piessen G, Mariette C. Diagnosis and treatment of non-metastatic esophagogastric junction adenocarcinoma: What are the current options? *J Visc Surg* 2012;149(1):e23-e33.
22. Chennat J, Waxman I. Endoscopic treatment of Barrett's esophagus: From metaplasia to intramucosal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16(30):3780-5.
23. Katada C, Muto M, Manabe T, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection of superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 2003;57(2):165-9.
24. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg* 2006;95(4):260-9.
25. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002;347(21):1662-9.
26. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;246(6):992-1000.
27. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Sairenji M, Arai K, Kinoshita T, et al. Left thoracoabdominal approach versus abdominal-transhiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7(8):644-51.
28. Stein HJ, Siewert JR. Surgical approach to adenocarcinoma of the gastric cardia. *Operative Techniques in General Surgery* 2003;5(1):14-22.
29. Gee DW, Rattner DW. Management of gastroesophageal tumors. *Oncologist* 2007;12(2):175-85.
30. Hosokawa Y, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, et al. Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: experiences at a single institution in Japan. *Ann Surg Oncol* 2012;19(2):677-83.
31. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenburg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004;22(11):2069-77.
32. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2767-73.
33. Party MRCOCW. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359(9319):1727-33.
34. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(30):5062-7.
35. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(13):1715-21.
36. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
37. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12(7):681-92.
38. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004;53(7):925-30.
39. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1086-92.
40. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27(6):851-6.
41. Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer* 2011;47(3):354-60.
42. Liu TS, Wang Y, Chen SY, Sun YH. An updated meta-analysis of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(11):1208-16.
43. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725-30.
44. Armanios M, Xu R, Forastiere AA, Haller DG, Kugler JW, Benson AB, 3rd. Adjuvant chemotherapy for resected adenocarcinoma of the esophagus, gastro-esophageal junction, and cardia: phase II trial (E8296) of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2004;22(22):4495-9.
45. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007;25(10):1160-8.
46. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2903-9.
47. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991-7.
48. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36-46.
49. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere Y, Yalcin S, Peschel C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19(8):1450-7.
50. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687-97.
51. Pinto-de-Sousa J, David L, Almeida R, Leitao D, Preto JR, Seixas M, et al. c-erb B-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2002;10(4):247-56.
52. Okines AF, Cunningham D. Trastuzumab: a novel standard option for patients with HER-2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5(5):301-18.