

SBOC

SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA

DIRETRIZES DE
TRATAMENTOS
ONCOLÓGICOS

2026

TUMORES DO TRATO GASTROINTESTINAL SUPERIOR

ESÔFAGO

Colaboração

 grupo brasileiro
de tumores
gastrointestinais

Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de esôfago. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores do Trato Gastrointestinal Superior SBOC

Dra. Maria Ignez Freitas Melro Braghioli

Dr. João Fogacci

Dra. Juliana Florinda de Mendonça Rêgo

Dra. Luiza Dib Batista Bugiato Faria

Dr. Paulo Henrique Costa Diniz

Dr. Williams Fernandes Barra

Dra. Marcela Crosara

Colaboração

Grupo Brasileiro de Tumores Gastrointestinais (GTG)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Esôfago" DATA DE PUBLICAÇÃO 25/05/2026 PRESIDENTE Dra. Clarissa Baldotto PRESIDENTE ELEITO Dr. Fábio Franke PRESIDENTE DE HONRA Dra. Angélica Nogueira DIRETORIA Dr. André Sasse, Dra. Daniele Assad, Dra. Danielle Laperche, Dr. Helano Carioca, Dra. Marcela Crosara, Dr. Max Senna Mano, Dr. Rodrigo Guedes, Dr. Romualdo Barroso, Dr. William William CONSELHO FISCAL Dra. Aknar Calabrich, Dra. Ana Amélia Viana e Dr. José Aurílio Rocha ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) PROJETO GRÁFICO Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) CONTATO SBOC Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 - São Paulo/SP TELEFONES (11) 3179.0090, (11) 3192.9284

Lista de abreviaturas

5-FU	5-fluorouracila
Asco	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CDDP	Cisplatina
CLDN18.2	Claudina 18.2
CPS	<i>Combined positive score</i>
DPD	Diidropirimidina desidrogenase
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
Esmo	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EDA	Endoscopia digestiva alta
EV	Endovenoso
FR	Força de recomendação
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> (Receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano)
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICS	Incisivos centrais superiores
JEG	Junção esofagogástrica
IHQ	Imuno-histoquímica
LFN	Linfonodo(s)
MSI	Instabilidade de microssatélites
NE	Nível de evidência
NGS	<i>Next-generation sequencing</i> (Sequenciamento de nova geração)
pCR	<i>Pathological complete response</i> (resposta patológica completa)
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PET/CT	<i>Positron emission tomography/computed tomography</i>
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
VO	Via oral

Estadiamento

Tumor primário

Estádio	Definição
Tx	Tumor primário não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Displasia de alto grau/carcinoma <i>in situ</i>
T1	Invasão da lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa
T1a	Lâmina própria ou muscular da mucosa
T1b	Submucosa
T2	Invasão da muscular própria
T3	Invasão da adventícia
T4	Invasão de estruturas adjacentes
T4a	Ressecável (pleura, pericárdio, diafragma)
T4b	Irressecável (aorta, corpo vertebral, traqueia)

Linfonodos

N	Definição
NX	Não avaliável
N0	Ausência de metástase linfonodal
N1	1–2 LFN positivos
N2	3–6 LFN positivos
N3	7+ LFN positivos

Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Localização anatômica

Categoria	Definição
Cervical	Esôfago cervical
Torácico superior	Terço superior
Torácico médio	Terço médio
Torácico inferior	Terço inferior
Junção esofagogástrica	Região da JEG

Agrupamento TNM

CEC

Clínico

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0-1	M0
II	T2	N0-1	M0
III	T3	N0-1	M0
IVA	T1-3	N2	M0
	T4	N0-2	M0
	Qualquer	N3	M0
IVB	Qualquer	Qualquer	M1

Patológico

Estádio	pT	pN	M	Grau	Localização
0	Tis	N0	M0	N/A	Qualquer
IA	T1a	N0	M0	G1	Qualquer
IB	T1a	N0	M0	G2-3	Qualquer
	T1b	N0	M0	G1	Qualquer
IIA	T1b	N0	M0	G2-3	Qualquer
	T2	N0	M0	G1	Qualquer
	T3	N0	M0	G1	Superior/Médio
IIB	T2	N0	M0	G2-3	Qualquer
	T3	N0	M0	G2-3	Qualquer
	T3	N0	M0	GX	Qualquer
	T3	N0	M0	G1	Inferior
	T1	N1	M0	Qualquer	Qualquer
	T2	N1	M0	Qualquer	Qualquer
IIIA	T1	N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T2	N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T3	N1-2	M0	Qualquer	Qualquer
	T4a	N0-1	M0	Qualquer	Qualquer
IIIB	T4a	N2	M0	Qualquer	Qualquer
	T4b	N0-2	M0	Qualquer	Qualquer
IVA	Qualquer	N3	M0	Qualquer	Qualquer
IVB	Qualquer	Qualquer	M1	Qualquer	Qualquer

Pós-neoadjuvância

Estádio	ypT	ypN	M
I	T0-2	N0	M0
II	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N1	M0
IIIB	T3	N1	M0
IVA	T0-3	N2	M0
	T4a	N0-2	M0
	Qualquer T	N3	M0
	T4b	N0-2	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Adenocarcinoma

Clínico

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N0	M0
III	T2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
	T4a	N0-1	M0
IVA	T1-4a	N2	M0
	T4b	N0-2	M0
	Qualquer T	N3	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Patológico

Estádio	pT	pN	M	Grau
0	Tis	N0	M0	N/A
IA	T1a	N0	M0	G1
IB	T1a	N0	M0	G2
	T1b	N0	M0	G1-2
	T1a	N0	M0	GX
IC	T1a-b	N0	M0	G3
	T2	N0	M0	G1-2
IIA	T2	N0	M0	G3 / GX
	T3	N0	M0	Qualquer
IIB	T1	N1	M0	Qualquer
IIIA	T1	N2	M0	Qualquer
	T2	N1	M0	Qualquer
IIIB	T2	N2	M0	Qualquer
	T3	N1-2	M0	Qualquer
	T4a	N0-1	M0	Qualquer
IVA	T4a	N2	M0	Qualquer
	T4b	N0-2	M0	Qualquer
	Qualquer	N3	M0	Qualquer
IVB	Qualquer	Qualquer	M1	Qualquer

Pós-neoadjuvância

Estádio	ypT	ypN	M
I	T0-2	N0	M0
II	T1	N1	M0
IIIA	T0-2	N2	M0
	T3	N0	M0
IIIB	T3	N1-2	M0
	T4a	N0-2	M0
IVA	Qualquer T	N3	M0
	T4b	N0-2	M0
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

Avaliação inicial e exames para estadiamento

Localização

O esôfago é dividido em 4 áreas anatômicas de acordo com a distância estimada desde os dentes incisivos centrais superiores (ICS) (Figura 1):

- Terço superior ou esôfago cervical (15-20 cm dos ICS);
- Terço médio ou esôfago médio ou torácico superior/médio (20-30 cm dos ICS);
- Terço inferior ou esôfago distal ou torácico inferior (30-40 cm dos ICS);
- Junção esofagogástrica (JEG) (40-42 cm do ICS).

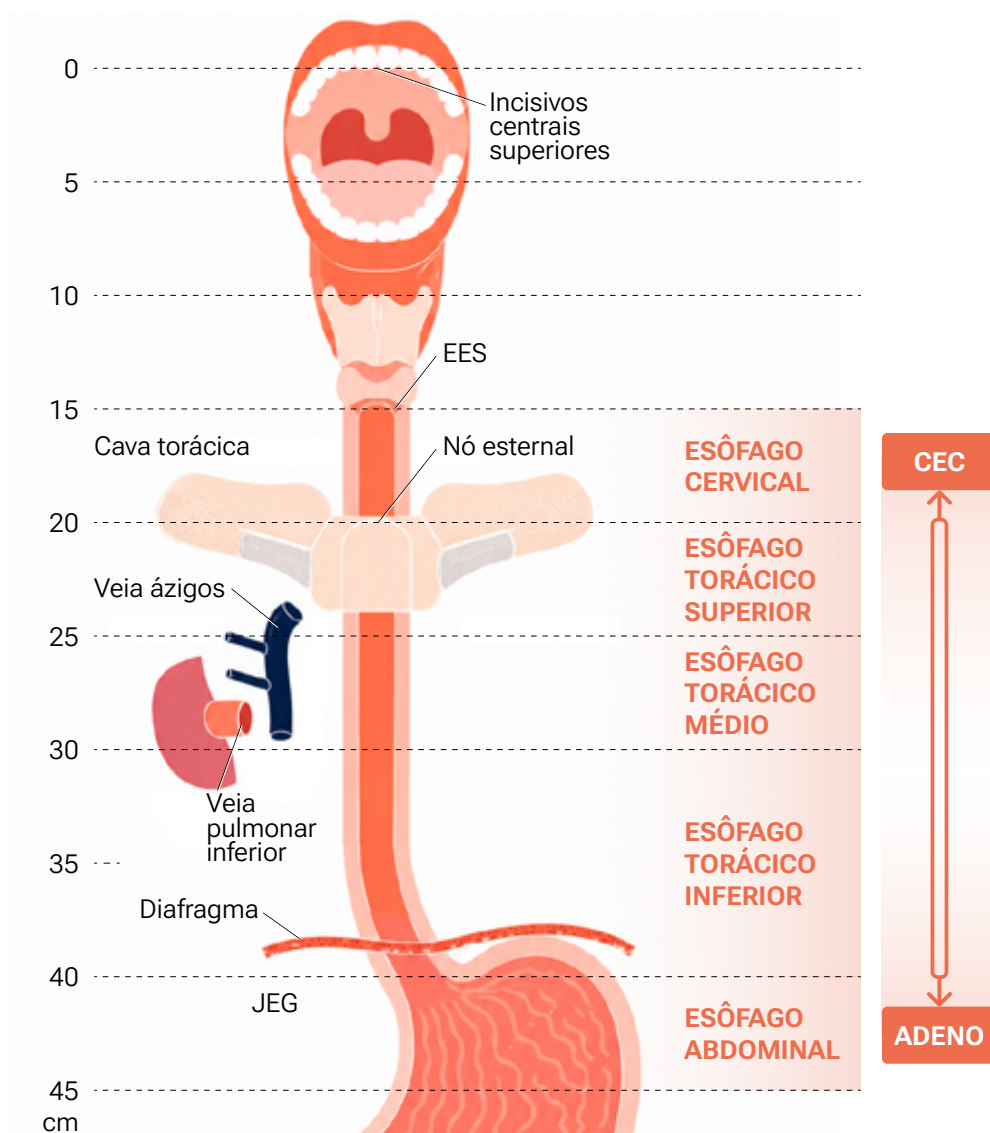


Figura 1: Subdivisões anatômicas do câncer de esôfago

Junção esofagogástrica (JEG)

Classificação de Siewert (Figura 2)

- Siewert I (esôfago distal): epicentro do tumor a 1-5 cm da JEG;
- Siewert II (cárdia): epicentro do tumor de 1 cm acima até 2 cm abaixo da JEG;
- Siewert III (subcárdia ou gástrica): epicentro do tumor a 2-5 cm abaixo da JEG.

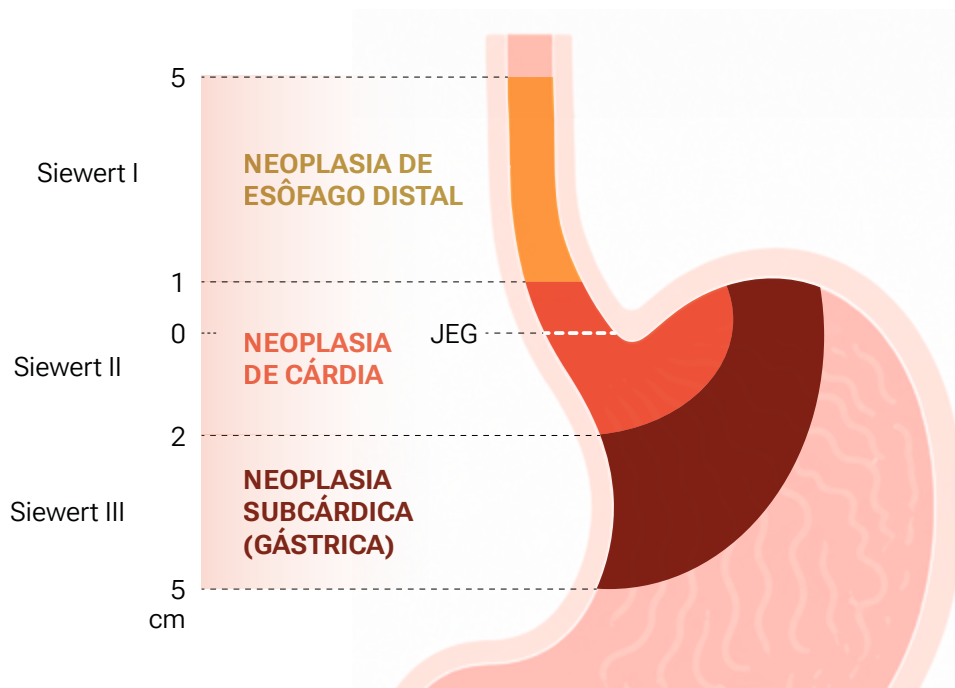


Figura 2: Classificação de Siewert

Exames para estadiamento

Anamnese e exame físico completos;

Imagem:

- EDA com biópsias múltiplas (idealmente $\geq 6-8$ amostras representativas);
- Classificação da topografia tumoral e categoria de Siewert: tumores da JEG;
- TC de tórax e abdome com contraste oral e endovenoso;
- Ecoendoscopia: indicada na ausência de doença metastática M1 e, preferencialmente, na suspeita de T1 ou T2;
- Broncoscopia: indicada para tumores localizados no esôfago médio e proximal (acima da carina), visando excluir invasão brônquica, na ausência de doença M1 evidente;
- PET/CT: recomendado em casos não metastáticos, com papel relevante no estadiamento, planejamento terapêutico e avaliação de resposta;
- Laparoscopia diagnóstica: indicada em adenocarcinomas localmente avançados (cT3/cT4 ou cN+) de tumores de JEG, sem M1 nas tomografias, para investigação de doença peritoneal oculta.

Anatomopatológico:

- Carcinoma de células escamosas (CEC) (85%): terço superior e médio do esôfago, principalmente relacionado ao tabagismo e consumo de álcool;
- Adenocarcinoma (15%): terço inferior do esôfago e JEG, relacionado a DRGE, metaplasia de Barrett e obesidade.

Laboratoriais:

- Hemograma completo (avaliar propedêutica para anemia ferropriva);
- Função hepática;
- Função renal.

Testes moleculares:

- Testagem, em todos os pacientes, de instabilidade de microssatélites (MSI) por imuno-histoquímica (IHQ) para proteínas de reparo de DNA ou por PCR ou por sequenciamento de nova geração (NGS);
- IHQ para PD-L1 em casos com suspeita ou confirmação de doença avançada/metastática;
- Teste de HER2 e Claudina 18.2 (CLDN18.2) em pacientes com adenocarcinoma avançado ou metastático suspeito/documentado.

Avaliação nutricional

Avaliação e aconselhamento nutricional individualizados (visto histórico correlacionado de anorexia, disfagia e/ou desnutrição, avaliar gastrostomia ou jejunostomia a depender do tratamento proposto).

Cessaçãõ do tabagismo

Intervenção para cessação do tabagismo, com apoio farmacológico conforme necessário.

Hereditariedade

Investigação de histórico familiar de neoplasias, visando identificação de síndromes hereditárias.

Discussão em equipe interdisciplinar, preferencialmente.

Tratamento

Doença inicial (cT1 cN0 M0)

cT1s ou cT1a de baixo risco:

Ressecção endoscópica em bloco

cT1a de alto risco ou cT1b (invasão submucosa):

Esofagectomia com linfadenectomia

Tumores esôfago cervical (cT1a de alto risco ou cT1b) ou inelegíveis para cirurgia:

RT/QT definitivas

Fatores de alto risco

Invasão linfovascular

Histologia pouco diferenciada

Margem positiva

Tamanho > 2 cm

Esquemas de tratamento definitivo com RT/QT (considerando RT com dose de 5.040 cGy, 1,8 Gy/fração)

<p>Paclitaxel + Carboplatina</p> <p><small>NE ALTO/FR FORTE</small></p>	<p>Paclitaxel 50 mg/m² EV D1</p> <p>Carboplatina AUC 2 EV D1</p>	<p>Semanalmente durante a RT</p>
<p>CDDP + 5FU</p> <p><small>NE ALTO/FR FORTE</small></p>	<p>Cisplatina 75 mg/m² EV D1</p> <p>5-FU 1.000 mg/m²/dia EV D1 ao D4 (infusão contínua)</p>	<p>Semanas 1 e 5 da RT</p>
<p>mFOLFOX4</p> <p><small>NE MODERADO/FR FORTE</small></p>	<p>Oxaliplatina 85 mg/m² EV D1</p> <p>Folinato de cálcio 200 mg/m² EV D1</p> <p>5-FU 400 mg/m² EV D1</p> <p>5-FU 1.600 mg/m² EV D1 (infusão contínua de 46h)</p>	<p>A cada 2 semanas concomitantes à RT, seguidos de 3 ciclos após a RT (total 6 ciclos)</p>

Considerações e bases científicas para recomendações

A ressecção endoscópica (RE) em bloco é o tratamento de escolha para lesões com displasia intraepitelial de alto grau e para tumores T1a (tumores restritos a mucosa). A RE permite estadiamento patológico preciso e, na ausência de margens comprometidas e de fatores de alto risco para metástase linfonodal, pode ser considerada como terapêutica definitiva.

Para tumores T1b (invasão submucosa) e/ou T1a com a presença de fatores de alto risco (por exemplo, invasão linfovascular, histologia pouco diferenciada, margem positiva, tamanho > 2 cm), recomenda-se tratamento com intenção curativa por esofagectomia com linfadenectomia em pacientes elegíveis.

Em tumores do esôfago cervical e/ou em pacientes inelegíveis para cirurgia (comorbidades relevantes, risco operatório proibitivo) ou que recusam esofagectomia, pode-se considerar QT/RT definitiva.

Doença ressecável localmente avançada (cT2-T4 ou cN1-3 cM0)

CEC:

- Tumores de esôfago cervical ou inelegíveis para cirurgia: QT/RT definitivas;
- Tumores de esôfago médio/inferior: QT/RT neoadjuvante seguido de esofagectomia e avaliar adjuvância se doença residual.

Adenocarcinoma:

- Pacientes com bom *performance status* (PS 0 ou 1): QT neoadjuvante (Flot + Durvalumabe) seguida de cirurgia e QT adjuvante (Flot + Durvalumabe);

Considerações e bases científicas para recomendações

A terapia de modalidade combinada (QT ou QT/RT) demonstrou aumentar significativamente a sobrevida em pacientes com câncer de esôfago e JEG com doença locoregional em comparação com à ressecção isolada, devendo ser considerada em todos os pacientes clinicamente elegíveis.

A QT/RT pré-operatória é a abordagem preferida para pacientes com CEC com doença ressecável localmente avançada. Por sua vez, a quimioterapia (QT) perioperatória é a opção padrão para adenocarcinoma do esôfago ou JEG. A QT/RT definitiva deve ser reservada para pacientes com doença irresssecável ou aqueles que recusam a cirurgia.

QT/RT pré-operatória

Diversos estudos demonstraram superioridade da QT/RT pré-operatória em comparação com cirurgia isolada. Estudos recentes compararam a QT/RT com a QT neoadjuvante exclusiva (Neo-AEGIS e Esopec) em pacientes com doença potencialmente ressecável.

Uma combinação possível no contexto neoadjuvante é fluorouracil com cisplatina. No estudo CALGB 9781, 56 pacientes com tumores de esôfago e JEG em estágios I a III foram randomizados para cirurgia isolada ou QT/RT seguida de cirurgia. O braço combinado apresentou mediana de SG de 4,5 anos *versus* 1,8 anos no grupo controle ($p=0,002$), com taxa de SG em 5 anos de 39% *versus* 16%.

O estudo Prodiges5/Accord17 avaliou a eficácia e tolerância do regime Folfox4 modificado *versus* 5-FU + cisplatina (1:1) em pacientes com câncer de esôfago localizado submetidos a QT/RT. Foi um estudo fase 2/3, multicêntrico, randomizado, aberto, conduzido em 24 centros franceses. Os pacientes foram randomizados para 6 ciclos de Folfox4 modificado ou 4 ciclos de 5-FU 1000 mg/m²/dia por 4 dias e cisplatina 75 mg/m² D1. Ambos os grupos receberam RT com a dose de 50 Gy em 25 frações. O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP). Após seguimento mediano de 25,3 meses, a SLP foi de 9,7 *versus* 9,4 meses (HR 0,93; IC 95% 0,70-1,24; $p=0,64$) nos grupos mFOLFOX4 e 5-FU + cisplatina, respectivamente. A taxa de resposta (67% *versus* 65%) e resposta completa (44% *versus* 43%) foram semelhantes, respectivamente entre Folfox *versus* 5-FU + cisplatina. Não houve diferenças significantes nas taxas de eventos adversos grau 3 ou 4 entre os grupos, embora tenham ocorrido 1 morte por toxicidade no grupo Folfox e 6 no grupo 5-FU + cisplatina ($p=0,066$).

O estudo Cross, ensaio clínico randomizado de fase III, avaliou a combinação de carboplatina e paclitaxel com RT (41,4 Gy) em pacientes com tumores esofágicos ou de JEG em estágios T2–T3, N0–1, M0. A intervenção foi associada a benefício significativo em SG e SLP em relação à cirurgia como tratamento único. A mediana de SG foi de 49 meses no grupo tratado com QT/RT, comparada a 24 meses no grupo submetido apenas à cirurgia (HR 0,66; IC 95%: 0,50–0,87; $p=0,003$). A taxa de ressecção R0 também foi superior com o tratamento combinado (92% *versus* 69%; $p < 0,001$). Os benefícios foram observados em ambos os subtipos histológicos, embora a taxa de pCR tenha sido maior nos pacientes com CEC em comparação ao adenocarcinoma (49% *versus* 23%).

O estudo CheckMate 577 avaliou nivolumabe adjuvante em pacientes com câncer de esôfago ou JEG com doença residual patológica após QT/RT neoadjuvante seguida de esofagectomia. Foram randomizados 794 pacientes (2:1) para nivolumabe ou placebo por até 1 ano. Após um seguimento de 24,4 meses, foi demonstrado ganho significativo em SLD (22,4 *versus* 11,0 meses; HR 0,69). Os dados de SG do CheckMate 577 não demonstraram um ganho estatisticamente significativo, embora o grupo que usou nivolumabe tenha apresentado sobrevida mediana numericamente superior comparado ao placebo (51,7 *versus* 35,3 meses; HR 0,85; IC 95,87% 0,70–1,04; $p=0,1064$). É interessante destacar que em análise exploratória não previamente planejada, os pacientes com PD-L1 CPS ≥ 1 foram os que se beneficiaram do tratamento comparado aos não expressores de PD-L1 (HR 0,79; IC 95% 0,64-0,99).

O estudo Sano, fase III, randomizado, de não-inferioridade, investigou se a vigilância ativa poderia ser uma alternativa segura à esofagectomia em pacientes com câncer de esôfago localmente avançado que apresentaram pCR após QT/RT neoadjuvante. A SG em 2 anos foi de 74% no grupo de vigilância ativa *versus* 71% no grupo de cirurgia padrão, demonstrando não inferioridade da vigilância ativa (HR 1,14; IC 95% 0,74–1,78; $p=0,55$) conforme os dados pré-calculados para este desfecho. Assim, em pacientes cuidadosamente selecionados, a vigilância ativa pode ser considerada como alternativa à esofagectomia em centros com protocolo estruturado e equipe experiente, com avaliação rigorosa de resposta clínica completa e disponibilidade de cirurgia de resgate quando indicada, dentro de decisão compartilhada com o paciente.

QT peri-operatória

O estudo Flot4 foi um ensaio clínico fase II/III que comparou dois regimes de QT perioperatória para adenocarcinomas gástricos e da JEG, incluindo também pacientes com envolvimento esofágico distal, com estágio clínico avançado (cT2 ou superior e/ou cN+), tumor ressecável e sem evidência de metástases à distância, com objetivo primário de SG. O grupo experimental recebeu o esquema Flot (fluorouracil, leucovorina, oxaliplatina e docetaxel), enquanto o grupo controle recebeu o regime padrão ECF/ECX (epirrubicina, cisplatina e fluorouracil ou capecitabina) aos moldes do Magic Trial. A análise final da fase III incluiu 716 pacientes. O regime Flot demonstrou superioridade em SG 50 *versus* 35 meses no grupo ECF/ECX (HR 0,77; IC 95% 0,63–0,94; $p=0,012$). Também foi observada maior pCR e maior número de ressecções R0 no braço Flot.

O estudo de fase III Neo-Aegis comparou a QT/RT com protocolo Cross *versus* QT perioperatória (ECT ou Flot) em pacientes com adenocarcinoma ressecável e localmente avançado do esôfago e da JEG. A maioria dos pacientes do grupo QT (85%) foi tratado com ECF, esquema comprovadamente menos ativo que o Flot. A QT/RT foi associada com maior taxa de regressão tumoral e resposta patológica completa comparado a QT, mas a QT isolada foi não-inferior à QT/RT em termos de SG e SLD.

O estudo Esopec, um ensaio clínico fase III, multicêntrico, investigou duas abordagens neoadjuvantes para o tratamento de adenocarcinoma ressecável de esôfago ou da JEG: a quimioterapia perioperatória com o regime Flot e a QT/RT pré-operatória baseada no protocolo Cross. Ao todo, 438 pacientes foram randomizados – 221 para o braço Flot e 217 para o Cross – com SG definida como desfecho primário. Após um seguimento mediano de 55 meses, a taxa de SG em 3 anos foi maior no grupo Flot (57,4%; IC 95% 50,1–64,0) em comparação ao Cross (50,7%; IC 95% 43,5–57,5; HR 0,70; IC 95% 0,53–0,92; $p = 0,01$). Eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 58% dos pacientes tratados com Flot e em 50% daqueles que receberam Cross. A taxa de mortalidade até 90 dias após a cirurgia foi de 3,1% no grupo Flot e 5,6% no grupo Cross. Esses resultados posicionam o Flot o padrão neoadjuvante preferencial para adenocarcinomas do esôfago e JEG, embora o Cross ainda seja uma opção válida, especialmente em casos de comorbidades ou quando se prioriza menor toxicidade.

Em relação ao uso de imunoterapia no cenário perioperatório, o ensaio clínico Matterhorn, randomizado, multicêntrico, duplo-cego e de fase 3, randomizou na proporção de 1:1 participantes com adenocarcinoma gástrico ou da JEG ressecáveis, para receber durvalumabe na dose de 1.500 mg ou placebo a cada 4 semanas, mais Flot por 4 ciclos (2 ciclos, D1 e D15, de terapia neoadjuvante e adjuvante), seguidos de durvalumabe ou placebo a cada 4 semanas por 10 ciclos. O desfecho primário foi a sobrevida livre de eventos. A sobrevida livre de eventos em dois anos foi de 67,4% entre os participantes do grupo durvalumabe e de 58,5% entre os do grupo placebo (HR 0,71; IC 95% 0,58-0,86; p<0,001). Eventos adversos com grau máximo de 3 ou 4 foram relatados em 340 participantes (71,6%) no grupo durvalumabe e em 334 (71,2%) no grupo placebo. Dados de SG, apresentados na Esmo 2025, mostraram uma redução de risco de morte de 22% (HR 0,78; IC95% 0,63-0,96; p=0,021), com ganho absoluto de SG aos 36 meses de 6,7%.

Esquemas de tratamento para a doença ressecável localmente avançada (cT2-T4 ou cN1-3 M0)

Paclitaxel + Carboplatina <small>NE ALTO/FR FORTE</small>	Paclitaxel 50 mg/m ² EV D1 Carboplatina AUC 2 EV D1	Semanalmente durante a RT
CDDP + 5FU <small>NE ALTO/FR FORTE</small>	Cisplatina 75 mg/m ² EV D1 5-FU 1.000 mg/m ² /dia EV D1 ao D4 (infusão contínua)	Semanas 1 e 5 da RT
mFOLFOX4 <small>NE MODERADO/FR FORTE</small>	Oxaliplatina 85 mg/m ² EV D1 Folinato de cálcio 200 mg/m ² EV D1 5-FU 400 mg/m ² EV D1 5-FU 1.600 mg/m ² EV D1 (infusão contínua de 46h)	A cada 2 semanas concomitantes à RT, seguidos de 3 ciclos após a RT (total 6 ciclos)
Nivolumabe adjuvante (se PD-L1 CPS ≥ 1 e doença residual) <small>NE ALTO/FR FORTE</small>	Nivolumabe 240 mg EV D1 (16 semanas) e 480 mg (até completar 12 meses)	240 mg a cada 2 semanas por 16 semanas seguido de 480 mg a cada 4 semanas
Flot4 <small>NE ALTO/FR FORTE</small>	Oxaliplatina 85 mg/m ² EV D1 Folinato de cálcio 200 mg/m ² EV D1 Docetaxel 50 mg/m ² EV D1 5-FU 2.600 mg/m ² EV D1 (infusão contínua de 24h)	A cada 2 semanas, sendo 4 ciclos pré- e 4 ciclos pós-operatórios
Flot4 + Durvalumabe	Oxaliplatina 85 mg/m ² EV D1 Folinato de cálcio 200 mg/m ² EV D1 Docetaxel 50 mg/m ² EV D1 5-FU 2.600 mg/m ² EV D1 (infusão contínua de 24h) Durvalumabe 1.500 mg EV D1	FLOT a cada 2 semanas, 4 ciclos pré- e 4 ciclos pós-operatórios Durvalumabe 1.500 mg 4/4 semanas concomitante ao FLOT, seguido de 10 ciclos mensais

Doença irresssecável (T4b)

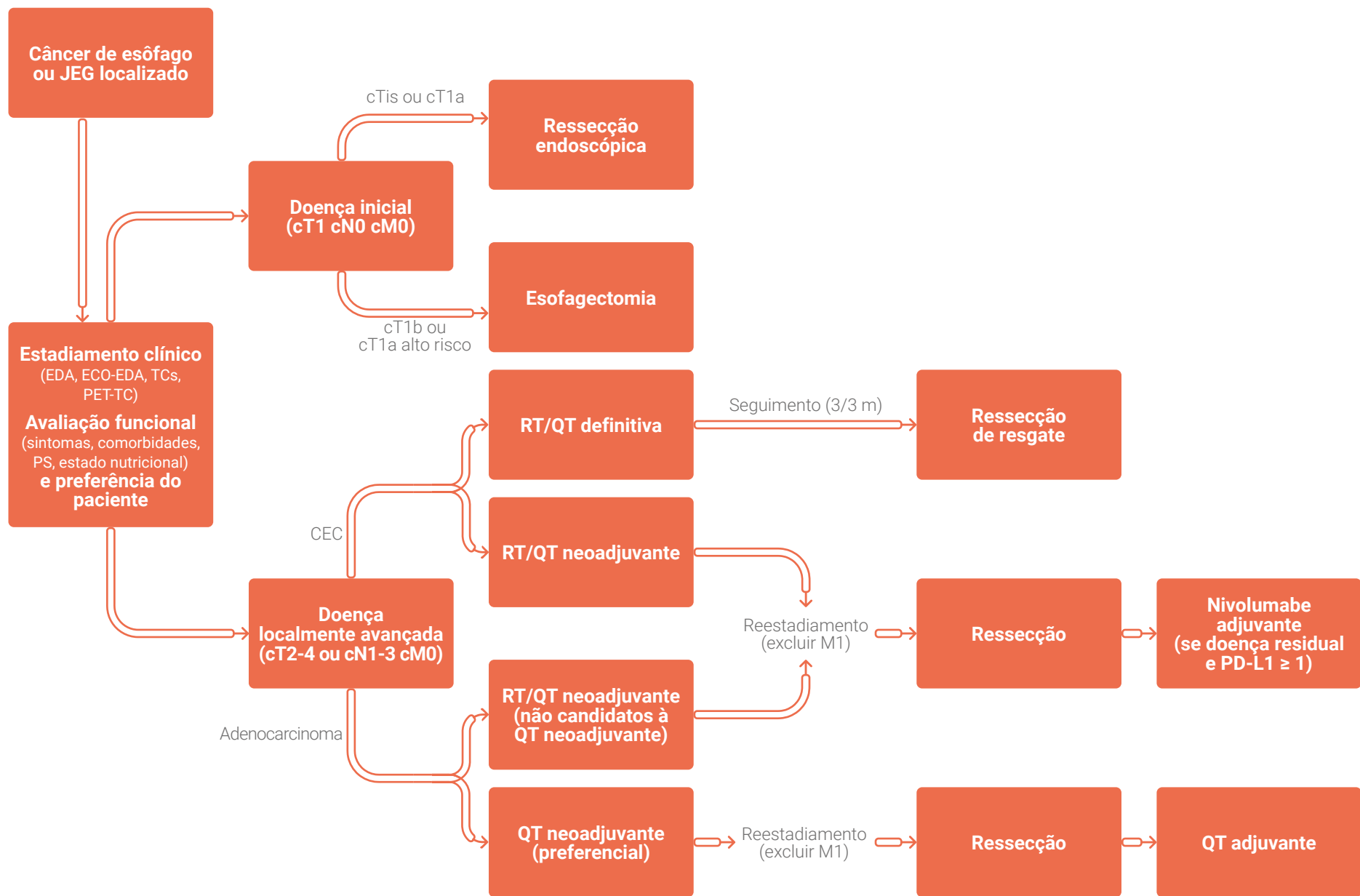
RT/QT definitiva

Considerações e bases científicas para recomendações

Esta modalidade também é uma opção para pacientes com CEC de esôfago ressecável e aqueles com adenocarcinoma não candidatos ao tratamento cirúrgico pela condição clínica. O regime padrão para QT/RT definitiva é quatro ciclos de cisplatina e 5-FU combinado a dose de RT de 50,4 Gy. O uso de Folfox por seis ciclos concomitante a RT pode ser considerado. Atualmente, o esquema de carboplatina e paclitaxel semanais, conforme o regime Cross, tem sido o preferencial na combinação com RT como tratamento definitivo.

Estudo / Ano	Intervenção	População	Resultados Principais	Conclusão
Herskovic <i>et al.</i> , 1992	RT 64 Gy <i>versus</i> RT 50 Gy + Cisplatina/5-FU	121 pacientes (CEC/Adeno – esôfago torácico)	SG mediana 14 <i>versus</i> 9 meses SG 5 anos: 26% <i>versus</i> 0%	QT/RT definitiva superior à RT isolada; novo padrão de tratamento
Cooper <i>et al.</i> , 1999 (RTOG 85-01)	RT 64 Gy <i>versus</i> RT 50 Gy + Cisplatina/5-FU + consolidação	121 pacientes (CEC/Adeno, T1-3 N0-1 M0)	SG 5 anos 26% (QRT) <i>versus</i> 0% (RT); maior toxicidade no grupo QRT	QT/RT definitiva com QT de consolidação é superior e segura
Conroy <i>et al.</i> , 2014 (PRODIGE 5)	RT 50 Gy + FOLFOX <i>versus</i> RT 50 Gy + Cisplatina/5-FU	97 pacientes (Adenocarcinoma)	pCR semelhante (~25%); menor toxicidade com FOLFOX	Folfox é alternativa eficaz e menos tóxica na QT/RT definitiva
Honing <i>et al.</i> , 2014	RT 50.4 Gy + CapOx <i>versus</i> RT + Carbo-Paclitaxel	97 pacientes (CEC)	pCR: 23% (Carbotaxol) <i>versus</i> 15% (CapOx); menor toxicidade com Carbotaxol	Carbo-Paclitaxel apresenta melhor perfil de resposta e tolerabilidade

Fluxograma para tratamento da doença localizada



Doença metastática (histologia escamosa)

Regimes à base de fluoropirimidina (como 5-fluorouracil ou capecitabina) combinados com platinas (cisplatina ou oxaliplatina) constituem a espinha dorsal do tratamento em ambos os subtipos.

1ª linha

- PD-L1 positivo: QT (platina + 5-FU) + imunoterapia;
- PD-L1 negativo: QT (platina + 5-FU).

Esquemas de tratamento para a doença metastática (1ª linha)		
Pembrolizumabe + CDDP + 5FU <small>NE ALTO/FR FORTE</small>	Cisplatina 80 mg/m ² EV D1 5-FU 800 mg/m ² /dia EV D1 ao D5 (infusão contínua) Pembrolizumabe 200 mg EV D1	A cada 3 semanas, por 6 ciclos, seguido de manutenção com pembrolizumabe até 35 ciclos (aproximadamente 2 anos) ou até progressão/toxicidade
Nivolumabe + CDDP + 5FU <small>NE ALTO/FR FORTE</small>	Cisplatina 80 mg/m ² EV D1 5-FU 800 mg/m ² /dia EV D1 ao D5 (infusão contínua) Nivolumabe 240 mg EV D1 e D15 (ou 480 mg EV D1)	A cada 3 semanas, por 6 ciclos, seguido de manutenção com nivolumabe até 35 ciclos (aproximadamente 2 anos) ou até progressão/toxicidade
Tislelizumabe + CDDP + 5FU <small>NE ALTO/FR FORTE</small>	Tislelizumabe 200 mg EV D1 Cisplatina 60-80 mg/m ² EV D1 ou Oxaliplatina 130 mg/m ² EV D1 5-FU 750-800 mg/m ² /dia EV D1 ao D5 (infusão contínua) ou Capecitabina 1.000 mg/m ² VO 2x/dia D1 a D14 ou Paclitaxel 175 mg/m ² EV D1	A cada 3 semanas, por 6 ciclos, seguido de manutenção com tislelizumabe até 35 ciclos (aproximadamente 2 anos) ou até progressão/toxicidade
Nivolumabe + Ipilimumabe <small>NE ALTO/FR FORTE</small>	Nivolumabe 3 mg/kg EV D1, D15 e D28 Ipilimumabe 1 mg/kg EV D1	A cada 6 semanas, até progressão/toxicidade

Considerações e bases científicas para recomendações

O Keynote-590, estudo de fase III, investigou o uso de pembrolizumabe (anti-PD-1) em combinação com QT com cisplatina e 5-fluorouracil como primeira linha para pacientes com carcinoma avançado ou metastático do esôfago ou da junção esofagogástrica, irressecável. Foram incluídos 749 pacientes, dos quais 63% apresentavam carcinoma espinocelular. Os desfechos primários incluíram SG e SLP, avaliados hierarquicamente em populações pré-especificadas: pacientes com CEC de esôfago e PD-L1 CPS


≥ 10, pacientes com CEC independente do CPS, pacientes com CPS ≥ 10 (independente da histologia) e a população total randomizada. Os desfechos secundários foram a taxa de resposta objetiva, duração de resposta e segurança. A associação de pembrolizumabe a QT demonstrou ganho significativo de SG em pacientes com CEC e PD-L1 CPS ≥ 10 (13,9 *versus* 8,8 meses; HR 0,57; IC 95%: 0,43–0,75; p<0,0001), nos pacientes com CEC independente do CPS (12,6 *versus* 9,8 meses; HR 0,72; p=0,0006), naqueles com CPS ≥ 10 independente da histologia (13,5 *versus* 9,4 meses; HR 0,62; p<0,0001) e na população total randomizada (12,4 *versus* 9,8 meses; HR 0,73; p<0,0001). Também foi observado ganho de SLP nos mesmos grupos, com destaque para CPS ≥ 10 (7,5 *versus* 5,5 meses; HR 0,51; p<0,0001). A taxa de resposta objetiva foi de 45% com pembrolizumabe *versus* 29% com quimioterapia isolada. Eventos adversos grau ≥ 3 ocorreram em 72% dos pacientes tratados com pembrolizumabe + QT, comparados a 68% no braço controle. Após um seguimento de 58,8 meses, a atualização demonstra manutenção do a combinação de pembrolizumabe a QT manteve o ganho estatisticamente significativo em SG (12,3 *versus* 9,8 meses; HR 0,72; IC 95% 0,62-0,84) comparado a placebo + QT, com taxa de sobrevida em 5 anos de 10,6% *versus* 3%, respectivamente.

O CheckMate 648 foi um estudo de fase 3 que incluiu pacientes com carcinoma espinocelular de esôfago avançado, sem tratamento sistêmico prévio, randomizados em proporção 1:1:1 para três grupos: nivolumabe + QT (5-FU + cisplatina), nivolumabe + ipilimumabe e QT isolada. Os desfechos co-primários foram SG e SLP, avaliados de forma hierárquica primeiro na população com PD-L1 ≥ 1% e, posteriormente, na população global. Na população com PD-L1 ≥ 1%, a combinação de nivolumabe + QT demonstrou SG mediana de 15,4 meses, comparada a 9,1 meses com QT isolada (HR 0,54; IC 95%: 0,41–0,71; p<0,0001). Na população geral, a SG mediana foi de 13,2 *versus* 10,7 meses, respectivamente (HR 0,74; IC99,1%: 0,58–0,96; p = 0,002). O regime de nivolumabe + ipilimumabe também apresentou benefício de SG na população com PD-L1 ≥ 1% (13,7 meses *versus* 9,1 meses; HR 0,64; IC 95%: 0,46–0,90; p=0,0015) e na população geral (12,7 *versus* 10,7 meses; HR 0,78; IC 98,2%: 0,62–0,98; p=0,01). A taxa de resposta objetiva foi de 53% para nivolumabe + QT, 35% para nivolumabe + ipilimumabe e 20% para QT isolada.

No Rationale-306, um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, utilizando tislelizumabe + QT *versus* placebo + QT, com opções de QT de acordo com opção do investigador, foram incluídos adultos com CEC avançado/metastático ou localmente avançado irressecável, sem tratamento sistêmico prévio para doença avançada. O braço com tislelizumabe teve melhora significativa de SG - 17,2 meses com tislelizumabe + QT *versus* 10,6 meses com placebo + QT - HR: 0,66; IC 95% 0,54–0,80; p<0,0001. O tislelizumabe foi aprovado para uso em combinação com QT à base de platina em pacientes com CEC de esôfago irressecável, localmente avançado ou metastático, cujos tumores expressam PD-L1 (TAP) ≥ 5%.

2ª linha

Esquemas de tratamento para a doença metastática (2ª linha)		
Pembrolizumabe <small>NE ALTO/FR FORTE</small>	Pembrolizumabe 200 mg EV D1	A cada 3 semanas, por 35 ciclos (aproximadamente 2 anos) ou até progressão/toxicidade
Nivolumabe <small>NE ALTO/FR FORTE</small>	Nivolumabe 240 mg EV D1	A cada 2 semanas, por 35 ciclos (aproximadamente 2 anos) ou até progressão/toxicidade
Tislelizumabe <small>NE ALTO/FR FORTE</small>	Tislelizumabe 200 mg EV D1	A cada 3 semanas, por 35 ciclos (aproximadamente 2 anos) ou até progressão/toxicidade
Paclitaxel (estudo Attraction-3) <small>NE MODERADO/FR FORTE</small>	Paclitaxel 80-100 mg/m ² EV D1, D8 e D15	A cada 4 semanas, até progressão/toxicidade
Docetaxel (estudo Cougar-02) <small>NE MODERADO/FR FORTE</small>	Docetaxel 75 mg/m ² EV D1	A cada 3 semanas, até progressão/toxicidade
Irinotecano <small>NE MODERADO/FR FORTE</small>	Irinotecano 150 mg/m ² EV D1	A cada 2 semanas, até progressão/toxicidade

 **Considerações e bases científicas para recomendações**

A QT de 2ª linha no CEC de esôfago avançado ou metastático é tradicionalmente reservada para pacientes com bom desempenho funcional que progrediram após tratamento de 1ª linha baseado em fluoropirimidina e platina. As opções convencionais incluem agentes como paclitaxel, docetaxel ou irinotecano, com taxas de resposta modestas e toxicidade considerável. Contudo, o cenário terapêutico tem evoluído com a introdução de imunoterapias, que demonstraram ganhos em sobrevida e melhor perfil de segurança em subgrupos selecionados. A escolha do regime deve considerar a histologia tumoral, toxicidades prévias e comorbidades, reforçando a importância da individualização do tratamento.

O Attraction-3, por exemplo, foi um estudo clínico de fase III que avaliou o uso de nivolumabe como tratamento de 2ª linha em pacientes com CEC de esôfago avançado ou metastático, previamente tratados com QT à base de platina. Foram incluídos 419 pacientes, randomizados para receber nivolumabe (240 mg a cada 2 semanas) ou QT à escolha do investigador (docetaxel ou paclitaxel). O estudo demonstrou um benefício significativo em SG com nivolumabe: mediana de 10,9 meses *versus* 8,4 meses com QT (HR 0,77; IC 95% 0,62–0,96; p=0,019), com menor taxa de eventos adversos graves.

Keynote-181 foi um estudo clínico de fase III que avaliou pembrolizumabe como terapia de 2ª linha em pacientes com câncer de esôfago avançado ou metastático que haviam progredido após uma linha de QT sistêmica. Foram incluídos 628 pacientes, com três coortes principais: carcinoma espinocelular, escore positivo combinado (CPS) de PD-L1 ≥10, e população total. O estudo demonstrou que, em pacientes com PD-L1 CPS ≥10,

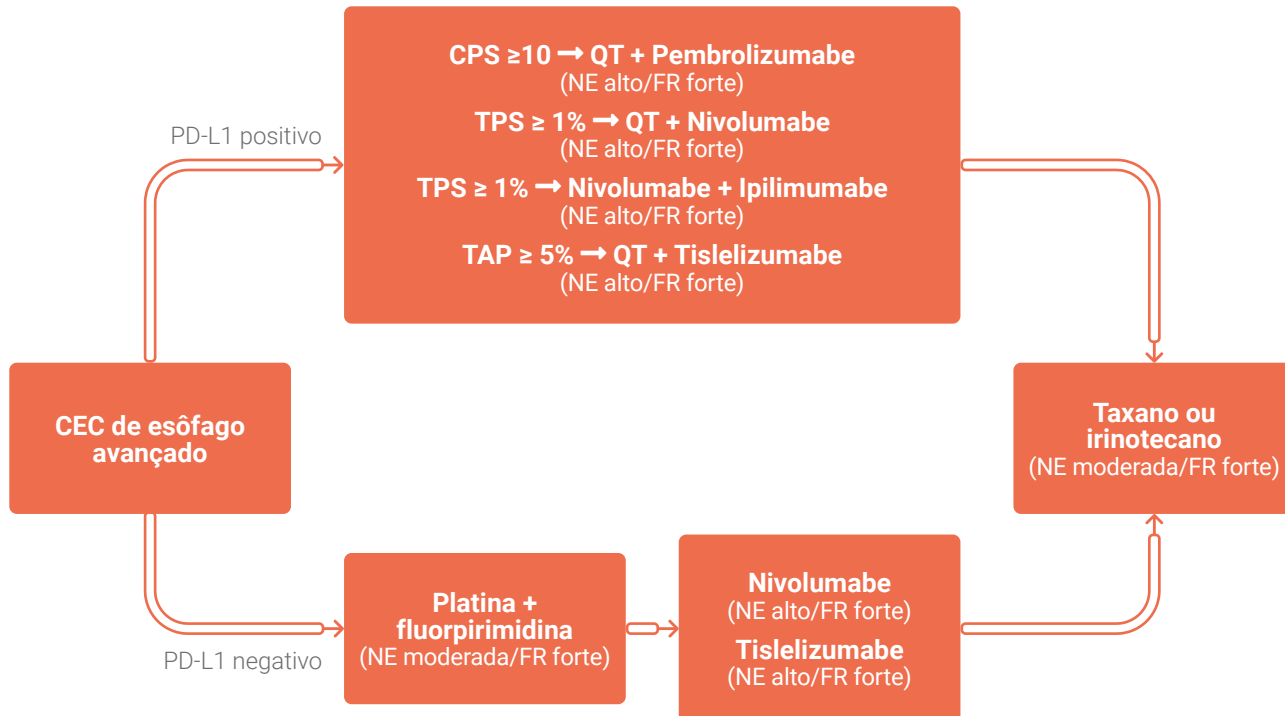
pembrolizumabe foi superior à QT (paclitaxel, docetaxel ou irinotecano), com mediana de SG de 9,3 *versus* 6,7 meses (HR 0,69; IC 95%: 0,52–0,93; $p=0,0074$). Embora o benefício não tenha sido estatisticamente significativo na população total, a imunoterapia apresentou perfil de segurança mais favorável e menor taxa de toxicidade de grau 3 ou superior. Esses resultados levaram à aprovação do pembrolizumabe em segunda linha para tumores com CPS ≥ 10 .

No estudo de fase III Rationale-302, o tislelizumabe foi avaliado de forma randomizada em pacientes com tumores escamosos avançado/metastático após 1 linha prévia, em monoterapia *versus* quimioterapia à escolha do investigador. A SG foi superior com tislelizumabe *versus* QT (8,6 meses *versus* 6,3 meses; HR 0,70; IC 95% 0,57–0,85); $p<0,0001$). O benefício foi mais claro em tumores com PD-L1 TAP $\geq 10\%$ (SG mediana 10,3 *versus* 6,8 meses; HR 0,54; IC 95% 0,36–0,79; $p<0,0006$).

Doença metastática (adenocarcinoma)

Consultar Diretriz de câncer de estômago – doença metastática

Fluxograma para tratamento da doença metastática



Seguimento

A vigilância de longo prazo é fundamental no acompanhamento de pacientes com carcinoma de esôfago tratados com modalidades curativas, pois a detecção precoce das recidivas pode viabilizar novas intervenções com intenção curativa. Cerca de 90% das recidivas ocorrem nos dois primeiros anos de acompanhamento.

Terapia prévia	Asco	Esmo
Sem esofagectomia prévia	EDA a cada 3-12 meses TC a cada 6-12 meses (exceto Tis e T1a)	EDA e imagem
Esofagectomia prévia	TC a cada 6 - 12 meses por 5 anos EDA se indicada	Avaliação se sintomas. Realizar suporte nutricional e psicossocial.

Advertência

Na decisão em utilizar QT com fluoropirimidinas, deve-se considerar também os riscos de toxicidade associados ao uso destas medicações. A deficiência parcial ou total da enzima DPD (envolvida no metabolismo da droga), em consequência de polimorfismos genéticos descritos em 3-5% (parcial) e 0,1-0,2% (total) da população ocidental europeia, é um fator de risco importante para maior toxicidade. É possível investigar através de técnicas de medicina molecular as principais variantes genéticas que levam à deficiência de DPD e, dessa forma, predizer o risco de maior toxicidade à droga, o que implicaria em contra-indicação absoluta de uso desta ou indicação de redução de dose **NE MODERADO/FR FORTE**. Se disponibilidade do teste, recomenda-se a pesquisa de deficiência de DPD em todos os pacientes candidatos a tratamento com fluoropirimidina, antes do início do tratamento **NE MODERADO/FR FRACA**.

Referências

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 4 maio 2025.
2. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Consenso Nacional para o Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Esôfago. Rio de Janeiro: INCA, 2006. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/consensos/consenso-nacional-para-diagnostico-e-tratamento-do-cancer-de-esofago>. Acesso em: 4 maio 2025.
3. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. AJCC Cancer Staging Manual. 8. ed. New York: Springer, 2017. Acesso em: 4 maio 2025.
4. ESMO – EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY. Esophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline. Lugano: ESMO, 2023. Disponível em: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/esophageal-cancer>. Acesso em: 13 maio 2025.
5. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 3.2025. Plymouth Meeting, PA: NCCN, 2025. Disponível em: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433>. Acesso em: 13 maio 2025.
6. Iyer R, et al. Controversies in the multimodality management of locally advanced esophageal cancer: evidence-based review of surgery alone and combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:665-673.
7. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003;185:538-543.
8. Fiorica F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2004;53:925-930.
9. Ma HF, Lv GX, Cai ZF, Zhang DH. Comparison of the prognosis of neoadjuvant chemoradiotherapy treatment with surgery alone in esophageal carcinoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018;11:3441-3447.
10. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12:681-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm>.
11. Swisher SG, Hofstetter W, Komaki R, et al. Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2010;90:892-898; discussion 898-899.

- 12.** Zhao X, Ren Y, Hu Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction: a meta-analysis based on clinical trials. *PLoS One*. 2018;13:e0202185.
- 13.** Van Hagen P, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:2074-2084.
- 14.** Leichman LP, et al. S0356: a phase II clinical and prospective molecular trial with oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy before surgery for patients with esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2011;29:4555-4560.
- 15.** Khushalani NI, et al. Oxaliplatin in combination with protracted-infusion fluorouracil and radiation: report of a clinical trial for patients with esophageal cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:2844-2850.
- 16.** Tepper J, 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;26:1086-1092.
- 17.** Kelly R, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191–1203.
- 18.** Van der Milk B, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by active surveillance versus standard surgery for oesophageal cancer (SANO trial): a multi-centre, stepped-wedge, cluster-randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2025;26(4):483–495.
- 19.** Al-Batah, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine for resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomized, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2025;393(10184):1948–1957.
- 20.** Cunningham D, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11–20.
- 21.** Aqui estão as suas referências convertidas para o padrão Vancouver. Note que, seguindo a norma, os nomes dos periódicos foram abreviados conforme o Index Medicus/NLM Catalog e o formato de autoria foi ajustado (Sobrenome seguido de iniciais sem pontos).
- 22.** Hoepfner J, et al. Perioperative chemotherapy or preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2025 Jan 23;392(4):323-35.
- 23.** Herskovic A, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1992;326(24):1593-8.
- 24.** Cooper JS, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA*. 1999;281(17):1623-7.

- 25.** Conroy T, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in esophageal cancer: an open-label, multicenter, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):305-14.
- 26.** Honing J, et al. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and capecitabine in chemoradiation treatment for esophageal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(3):638-43.
- 27.** Kelly RJ, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): First results of overall survival (OS) from CheckMate 577. *J Clin Oncol.* 2024;42(16_suppl):LBA4000.
- 28.** Durvalumab plus perioperative FLOT chemotherapy in patients with resectable gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase 3 MATTERHORN study. *J Clin Oncol.* 2025;43(18_suppl):LBA4500.
- 29.** Sun J, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2022;386(5):449-62.
- 30.** Lu Z, et al. Sintilimab plus chemotherapy versus chemotherapy in advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): A randomized, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(2):203-15.
- 31.** Janjigian YY, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10403):1223-33.
- 32.** Cheng Y, et al. Camrelizumab in combination with chemotherapy for first-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A randomized, multicenter, phase 3 trial (ESCOR-1st). *Ann Oncol.* 2021;32(5):631-40.
- 33.** Mao Y, et al. Toralizumab plus chemotherapy for advanced esophageal squamous cell carcinoma: Results from a phase 2 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(16 Suppl):Abstr 4033.
- 34.** Ford HE, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):78-86.
- 35.** Kang JH, et al. Irinotecan monotherapy as second-line treatment for advanced esophageal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;66(5):871-7.
- 36.** Kato K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1506-17.

- 37.** Kajiyama H, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: phase III KEYNOTE-181 study. *Lancet*. 2019;394(10203):759-71.
- 38.** Shen L, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for European and North American patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: a subgroup analysis of the randomized phase III RATIONALE-302 study. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):4045. (Nota: Completei os dados desta última referência com base no estudo citado).
- 39.** Ajani, J. et al. *ESMO Open*, Volume 9, Issue 1, 102202.
- 40.** Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182-188.
- 41.** Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors (2020). *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://publications.iarc.fr/586>. Licence: CC BY-NC-ND 3.0 IGO.
- 42.** Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May-Jun;74(3):229-263.
- 43.** Rice TW, Ishwaran H, Ferguson MK, Blackstone EH, Goldstraw P. *Cancer of the Esophagus and Esophagogastric Junction: An Eighth Edition Staging Primer*. *J Thorac Oncol*. 2017 Jan;12(1):36-42.
- 44.** Jaffer A, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): First results of overall survival (OS) from CheckMate 577. *J Clin Oncol*. 2025;43:16_suppl, 4000-4000.
- 45.** Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, et al, for the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive and UNICANCER-GI Group. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:305–14.
- 46.** Henricks LM, Lunenburg CATC, De Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*. 2018 Nov;19(11):1459–67.
- 47.** Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Oct;31(10):1291–305.

ANEXO 1

Sistema Grade de níveis de evidência e força da recomendação

Níveis de evidência

Nível	Definição	Implicações	Fonte de informação
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.	- Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa. - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	- Ensaios clínicos com limitações leves**. - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.	- Ensaios clínicos com limitações moderadas**. - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso controle.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaios clínicos com limitações graves**. - Estudos observacionais comparativos presença de limitações**. - Estudos observacionais não comparados***. - Opinião de especialistas.

Força de recomendação

Público alvo	Forte	Fraca (condicional)
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas
Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo alguns indivíduos não aceitariam essa recomendação
Profissionais de saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências

É PROFISSIONAL DA SAÚDE?

PRINCIPAIS BENEFÍCIOS EXCLUSIVOS DE SER ASSOCIADO(A) SBOC:



Biblioteca Virtual com acesso gratuito a mais de **900 periódicos**, como Nature Cancer, The Lancet Oncology e JAMA Oncology



Visibilidade profissional, com a possibilidade de ser convidado(a) para palestrar em eventos da SBOC ou integrar os Comitês da instituição



Uso da sede SBOC para reuniões e aulas virtuais mediante agendamento



Networking profissional



Redução na inscrição do Congresso SBOC que pode chegar a mais de **50%** nos primeiros lotes



Acesso a cursos e eventos na OncoAcademy – a nova plataforma educacional da SBOC



Acesso ao SBOC Review, uma seleção periódica de artigos científicos recém-publicados nas melhores revistas da especialidade



Simplificação do processo de associação à ASCO e à ESMO (com direito à gratuidade na entidade europeia)



Possibilidade de participação do programa de **Capacitação em Pesquisa Clínica**



Redução de, pelo menos, **40%** no valor da inscrição do exame para a **Prova de Título de Especialista em Oncologia Clínica**

RESIDENTES MÉDICOS EM ONCOLOGIA CLÍNICA NÃO PAGAM ANUIDADE!

SBOC

SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA

**ASSOCIE-SE
AQUI!**

