

**CONTRIBUIÇÃO AO
ESTUDO DO CARCINOMA
EPIDERMÓIDE DE
ESÔFAGO**

T0374

1989

PAULO ROBERTO OTT FONTES

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DO CARCINOMA
EPIDERMÓIDE DE ESÓFAGO

Prof. Orientador:

Prof. Dr. José Cutin

Prof. Co-orientador:

Prof. Dr. Antônio A. Hartmann

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA
AO CURSO DE POS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA,

ÁREA DE GASTROENTEROLOGIA,
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL,
PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE.

PORTO ALEGRE, 1989.

ROS MEUS EXEMPLOS
DE AMOR E DE DEDICAÇÃO,
MEUS PAIS.

AS MINHAS ADMIRADORAS
ETERNAS,
MINHAS IRMAS E
SEUS FRUTOS

A MINHA AMADA ESPOSA,
QUERIDA LIDYA.

AO AMOR DA MINHA
VIDA,
MINHA QUERIDA FILHA
MICHELLE.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, testemunhos silenciosos do nosso trabalho, com os quais muito aprendi.

A Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, que marcou de forma positiva e profunda a minha formação de cirurgião.

Ao professor Dr. José Cutin, mestre amigo e capaz, crítico aguçado que orientou-me de maneira decisiva na elaboração deste estudo.

Ao professor Dr. Antonio A. Hartmann, patologista capaz e amigo, figura fundamental nesta pesquisa, que desprendidamente analisou o nosso material.

Ao Dr. José Carlos Pereira de Souza, padrinho querido, de confiança inabalável, pelas oportunidades que me proporcionou.

Aos residentes, estagiários e doutorandos de cirurgia geral da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Departamento de Cirurgia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, com os quais tenho o privilégio de conviver desde 1979 e, especial e carinhosamente aos Drs. Mauro Nectoux, Aírton Schneider, Leisa Grando, Rosemari Thomé, Audrey Worthington e Carlos Fagundes, que me acompanharam e auxiliaram neste trabalho.

Aos colegas do Departamento de Cirurgia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre que me estimularam e gentilmente cederam algumas peças para estudo, em especial ao Dr. João Régis de Oliveira que de maneira significativa, tem contribuído para a nossa atuação naquele Departamento.

Aos amigos do Pronto Socorro Cruz Azul e Clínica Cirúrgica Reunidos LTDA, que além de permitir a minha ausência, forneceram-me todas as condições para a concretização deste estudo e ainda com especial atenção a Srta. Rose Santos que digitou no computador esta pesquisa.

Aos colegas e amigos do Laboratório de Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre em especial as Técnicas e ao Dr. Cláudio Culik que em muito me auxiliou.

I N D I C E

1- INTRODUÇÃO.....	06
2- MATERIAL E METODOS.....	17
3- RESULTADOS.....	29
4- DISCUSSÃO.....	46
5- CONCLUSOES.....	63
6- SINOPSE.....	66
7- SYNOPSIS.....	68
8- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	70

1-INTRODUÇÃO

O carcinoma de esôfago é uma das mais agressivas neoplasias malignas que acometem o trato gastrointestinal tendo prognóstico sombrio independentemente do tratamento instituído (23,28,45,51,60). Em nosso meio, a mortalidade por câncer de esôfago ocupou, em 1979, o terceiro lugar dos óbitos por neoplasia maligna no sexo masculino, colocando o Rio Grande do Sul como uma região de média para alta mortalidade (5,49). Esta neoplasia é essencialmente uma enfermidade humana, raramente ocorrendo em animais, sendo a indução de carcinoma esofágico em cobaias laboriosa (64).

Segundo Kelsen (22), mais de 60% dos pacientes já se apresentam com doença avançada e incurável no momento do primeiro atendimento. Para esta situação, tem contribuído em muito o diagnóstico tardio (9,17,44,46,54,56,60,68,82).

Embora o carcinoma do esôfago seja um dos tipos de neoplasias numericamente importante, a sua etiologia e carcinogênese não são ainda completamente conhecidas. Fatores exógenos ambien-

tais parecem ser significativos na sua carcinogênese (32,64). Estes fatos têm contribuído para que o tratamento da neoplasia em si pouco tenha progredido (3,29,74).

Atualmente, mais pacientes vivem tempo suficiente para desenvolver uma segunda lesão primária. Estes achados têm sido estudados histomorfologicamente em peças cirúrgicas ou de necrópsias (37). É difícil estabelecer uma incidência verdadeira do fenômeno, existindo relatos que indicam variar de 1 a 11 % a ocorrência de um segundo carcinoma (74). Múltiplos cânceres primários se desenvolvendo num mesmo paciente não é uma ocorrência usual (3,29,35,74). A associação de neoplasias malignas em órgãos distintos tem sido motivo de estudos (1,11,35,69).

Attah (3) encontrou, em estudos de necrópsias, que 3,5% dos pacientes portadores de carcinoma de esôfago tinham outras neoplasias malignas associadas. Ruerbach (4), Abbes (1) e também Blaché (8), em estudos semelhantes, verificaram a ocorrência de tumores associados ao carcinoma de esôfago principalmente em via aérea superior e orofaringe. Um destes autores (4), realizando cortes segmentares no esôfago de 1268 homens, a cada 3

mm, encontrou núcleos atípicos, hiperplasia basal e ulcerações da mucosa, mais frequentemente, nos fumantes.

O epitélio esofágico está diariamente sujeito a influências químicas, mecânicas, térmicas e microbiológicas, entre outras, não havendo informações claras no que se refere a distinção de uma predisposição específica do epitélio de pacientes portadores de câncer do esôfago.

Somente em 5% dos pacientes com câncer de esôfago é possível relacionar doenças esofagianas prévias como megaesôfago, esôfago de Barret e estenose cáustica entre outras, como pré-malignas(64). O tabagismo e o alcoolismo também têm sido exaustivamente associados com a gênese de câncer esofágico (4,13,34,39,45,73,76,80,81). Outro fato relevante, evidenciado no norte do Irã, por Ghadirian (20) foi o hábito do chá quente nesta população considerada de risco. A mesma observação, quanto à injúria térmica, também foi relatada por Watson (76). As agressões ao epitélio esofágico determinadas pelo álcool e bebidas quentes são, provavelmente, mais promotoras do que carcinogênicas. É pouco frequente que encontremos etilista crônico que

não fume. É improvável que a injúria térmica seja carcinogênica, pois, teoricamente, a agressão maior dar-se-ia nos segmentos superiores do esôfago já que, ao atingir as porções mais distais do órgão, o líquido inicialmente quente, estaria resfriado. Esta suposição não encontra amparo científico, pois é verdadeiro o fato das neoplasias esofágicas serem mais freqüentes nos terços médio e inferior, mesmo naquelas populações de risco que têm o hábito de ingerir bebidas quentes.

Apesar das inúmeras suposições e relações de agentes injuriantes à mucosa esofágica, desconhecemos conclusões bem estabelecidas e definitivas quanto à gênese do carcinoma esofágico, até o momento.

A aparência e duração das lesões ditas precursoras, bem como os estágios iniciais do carcinoma do esôfago, são ainda pouco conhecidos (40). A variação da imunidade local do tecido pode ser um fator que influi no crescimento de múltiplos tumores (61).

A ocorrência de vários graus de displasia, sua evolução para carcinoma e a elevada freqüência em que é encontrada

acompanhando neoplasias verdadeiras tem sido intensamente estudada (15,27,30,46,76). Steiner (64) sugere que a alteração neoplásica inicial origina-se na camada basal e não na superfície livre do epitélio de revestimento. Estudos de cortes seriados das superfícies epiteliais da cavidade oral, laringe, pulmão e esôfago, em pacientes de risco, demonstraram múltiplas fases de mudanças epiteliais durante todos os estádios da carcinogênese. Parece existir transformação progressiva para neoplasia em diferentes localizações dentro do epitélio sensibilizado, sendo que estas mudanças podem ocorrer em distintos intervalos de tempo. Assim sendo, múltiplos tumores ocorrendo dentro de uma mesma superfície epitelial simultânea ou metacronicamente, isto é, tumores de aparecimento em épocas diferentes porém numa mesma topografia epitelial, são designados como multifocais na origem (57).

Autores diversos (11,13,18,33,37,38,42,45,54,59,66,72,76,79,) têm, também, estudado o fenômeno do carcinoma esofágico multifocal e/ou a presença de metástases para o próprio órgão. Berg (6) refere ser a localização dupla de carcinoma no esôfago um forte indicativo de que este órgão apresenta uma tendência displá-

sica importante. Brown (11) relatou um caso de câncer esofágico duplo e, fazendo cortes proximais e distais ao tumor não encontrou evidência de propagação maligna na mucosa, nem indícios de permeação linfática ou êmbolo tumoral. Estes achados fizeram o autor concluir que a origem, neste caso, era multifocal, sendo, portanto, as neoplasias primárias desde o início. A natureza multifocal do carcinoma tem implicações tanto na avaliação como no tratamento e acompanhamento destes pacientes (14,66). A presença de focos tumorais intercalados por tecido normal é fato bem conhecido no esôfago (11,13,18,33,42,74), porém, o significado real dos carcinomas múltiplos ainda não foi estabelecido (63).

Carcinoma "in situ" ou displasia severa são ocasionalmente encontrados próximos à região tumoral. Estes achados também sugerem que o câncer de esôfago pode ocorrer como carcinoma de origem multifocal (57,66).

Burgess (13) estudou quinze peças de carcinoma epidermóide de esôfago, realizando cortes histológicos a cada 1 cm tendo encontrado 4 novos focos tumorais, salientando, ainda, que a propagação tumoral intramural pode atingir até 4 cm a partir da

borda macroscópica da neoplasia. Shibuya (57) relata como sendo de 8,3 % a ocorrência de carcinomas esofágico sincrônico ou metacrônico no próprio esôfago ou em outros órgãos. Este mesmo autor refere que a cavidade oral e o estômago são responsáveis por 60 % daquelas órgãos.

Para Watson (77), a disseminação tumoral do câncer de esôfago se faz por três maneiras: extensão direta, permeação linfática e através da corrente sanguínea. A presença de metástases para o mesmo órgão implica vias de disseminação linfática e venosa. Vários autores (34,47,48,77,78,) referem ser rica a rede vascular e linfática do esôfago. A abundância de vasos linfáticos nas camadas submucosa e muscular do esôfago propicia, conseqüentemente, uma via de disseminação tumoral importante (33,45,66,77).

Burgess (13), revisando a literatura, encontrou somente quarenta casos de carcinoma esofágico multifocal. Para McKeown (33), a tendência natural dos carcinomas é metastatizar; porém, o carcinoma de esôfago, além desta tendência, tem, como comportamento preferencial, a propagação local. Para este mesmo autor, na propagação longitudinal submucosa, o crescimento pode estender-

se muito além do aparente limite tumoral macroscópico, bem como a permeação linfática e o embolismo podem originar crescimentos satélites ou distantes da lesão primária.

Habitualmente, o diagnóstico de carcinoma esofágico é realizado pelo estudo radiológico convencional do esôfago e endoscopia digestiva alta com biópsia da lesão. O esofagograma, assim realizado, raramente mostra crescimentos tumorais secundários, pois focos neoplásicos primários adicionais costumam ser pequenos. A avaliação endoscópica habitual, além da maioria das vezes não analisar a zona a jusante do tumor, devido à estenose que este determina, é também raramente capaz de diagnosticar um segundo carcinoma primário, principalmente quando esta neoplasia ainda se encontra na fase intra-epitelial. Mais recentemente, a tomografia computadorizada tem sido utilizada como método auxiliar na determinação do tamanho e propagação do carcinoma esofágico; contudo, não fornece o diagnóstico histológico e não tem sensibilidade em detectar lesões adicionais microscópicas. Durante o ato operatório, é praticamente impossível detectar crescimentos tumorais adicionais pequenos.

Neoplasias malignas epiteliais no esôfago são ocasionalmente de origem multifocal e, embora nenhuma suspeita possa ser levantada durante a operação, em exames subseqüentes das peças, crescimentos múltiplos podem ser demonstrados (33).

Leichman (23) refere ter encontrado 3 tumores microscópicos residuais em 17 pacientes submetidos a esofagectomia segmentar e observou que, mesmo com tratamento complementar, estes pacientes não permaneceram vivos, morrendo da neoplasia residual. Scanlon e col.(55), estudando a propagação tumoral do câncer esofágico numa série de 79 pacientes, encontrou 45,6% de ressecções segmentares longitudinais inadequadas. Esta mesma constatação fez Wong (79), num estudo histológico detalhado de 50 peças obtidas de pacientes portadores de carcinoma epidermóide de esôfago onde, em oito oportunidades, encontrou propagação tumoral longitudinal subepitelial, que distava até onze cm do tumor primário. No mesmo estudo (79), dezoito pacientes apresentaram displasia severa em outra região esofágica e nove apresentaram tumores primários adicionais até quatorze cm do tumor maior.

Pelas considerações supra-enunciadas e pelo nosso interes-

se no estudo das afecções esofágicas, aliados ao fato de não termos encontrado estudo similar na literatura nacional, resolvemos empreender um estudo de peças operatórias de esôfagos ressecados por carcinoma epidermóide, objetivando:

1) Verificar a frequência de múltiplos focos carcinomatosos no esôfago.

2) Estudar e definir critérios para discernimento do carcinoma multifocal do esôfago, isto é, estabelecer fronteira definida entre metástase para o próprio órgão e segundo foco tumoral primário.

3) Estudar alterações epiteliais associadas.

2-MATERIAL E METODOS

Nosso material é o produto de vinte e sete esofagectomias realizadas em pacientes portadores de carcinoma epidermóide de esôfago no período de maio de 1988 a maio de 1989. Vinte e duas peças foram retiradas pelo autor e 5 foram cedidas para estudo por colegas da Santa Casa de Porto Alegre. Vinte e quatro pacientes foram submetidos a esofagectomia na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, uma paciente - registro 88290/88,- foi operada no Hospital Moinhos de Vento e 2 doentes,- registros 2873/88 e 1835/89-, submeteram-se a esofagectomia no Hospital São Francisco, em Porto Alegre. As peças operatórias eram constituídas por segmentos de esôfago cervical, torácico e abdominal, bem como da porção gástrica proximal e linfonodos mediastinais, da pequena curvatura gástrica alta e tronco celiaco.

Vinte e dois pacientes eram do sexo masculino e cinco do feminino com proporção homens para mulheres de 4,4:1; (gráfico 1), sendo 26 de cor branca e um de cor preta. Quatorze eram oriun-

dos do interior do Rio Grande do Sul e treze de Porto Alegre ou periferia (gráfico 2).

Carcinoma Epidermóide de Esôfago Distribuição Sexual

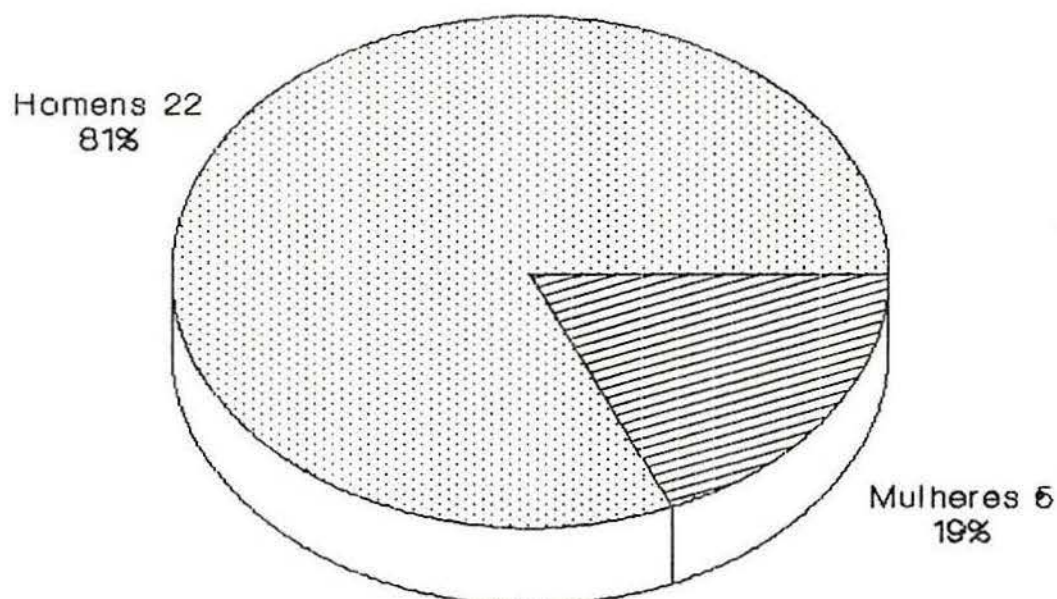


GRAFICO 1

Carcinoma Epidermóide de Esôfago Origem dos Pacientes

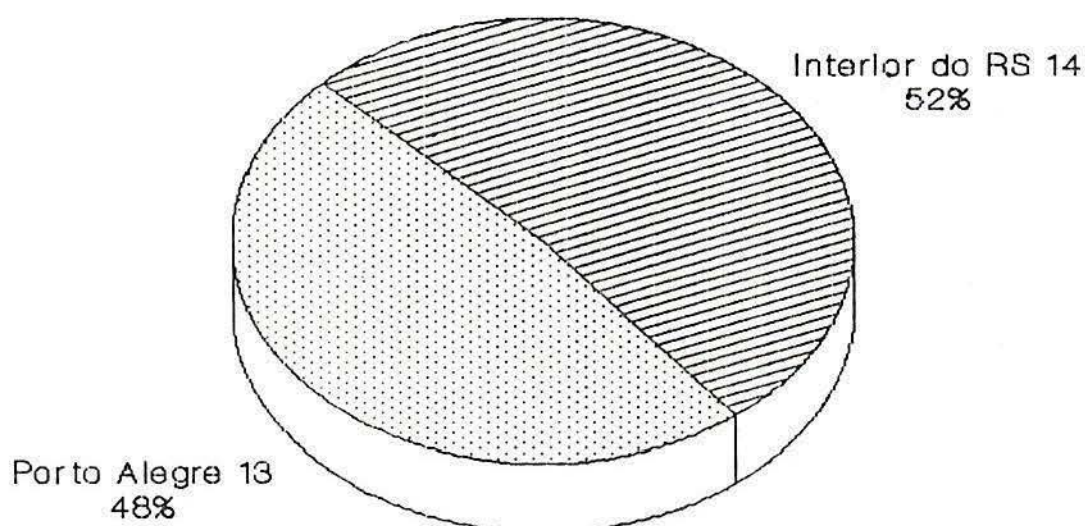


GRAFICO 2

A idade variou de 34 a 76 anos com média de 54,8 anos (gráfico 3). Do grupo total, vinte e três pacientes eram tabagistas pesados, variando o período de tabagismo de 17 a 48 anos, com mé-

dia de 32,86 anos. Dezoito eram etilistas crônicos, com tempo mínimo de etilismo de 14 e máximo de 40 anos com média de 27,83 anos e 17 tinham ambos componentes álcool e fumo, de maneira significativa (gráficos 4,5).

Carcinoma Epidermóide de Esôfago Distribuição das Idades

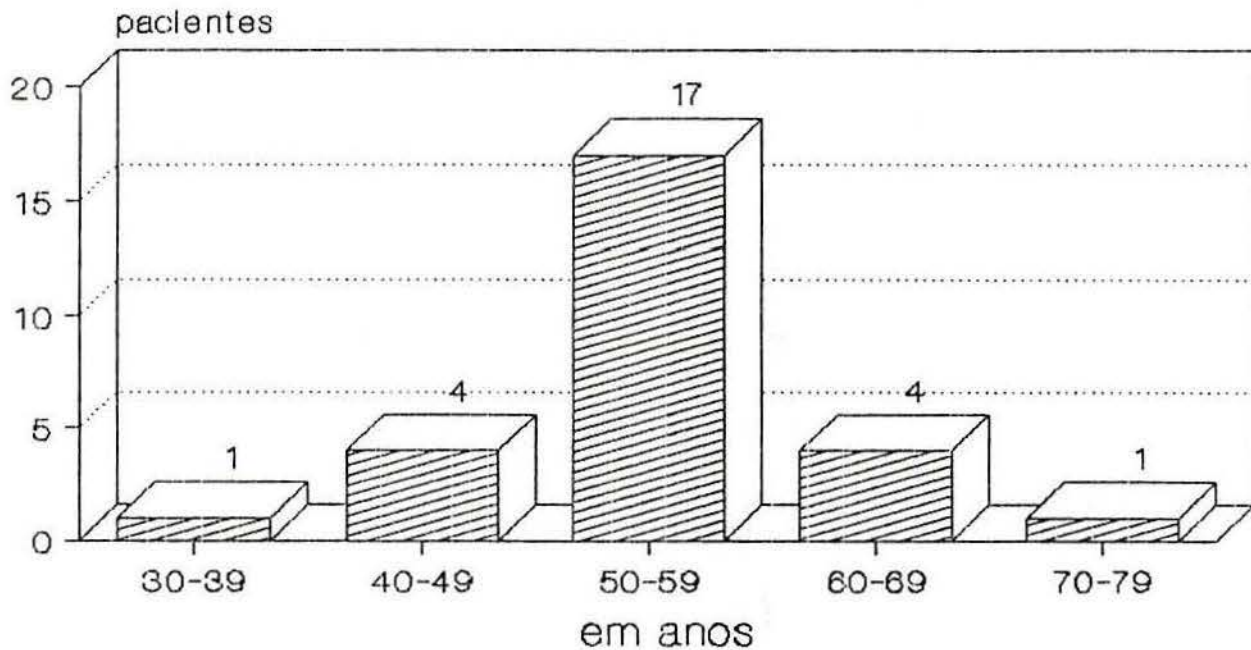


GRAFICO 3

Carcinoma Epidermóide de Esôfago Tabagismo e Alcoolismo

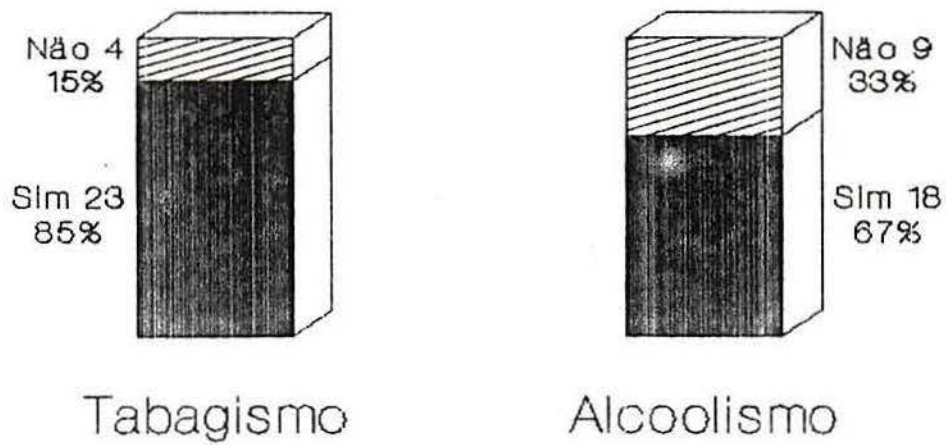
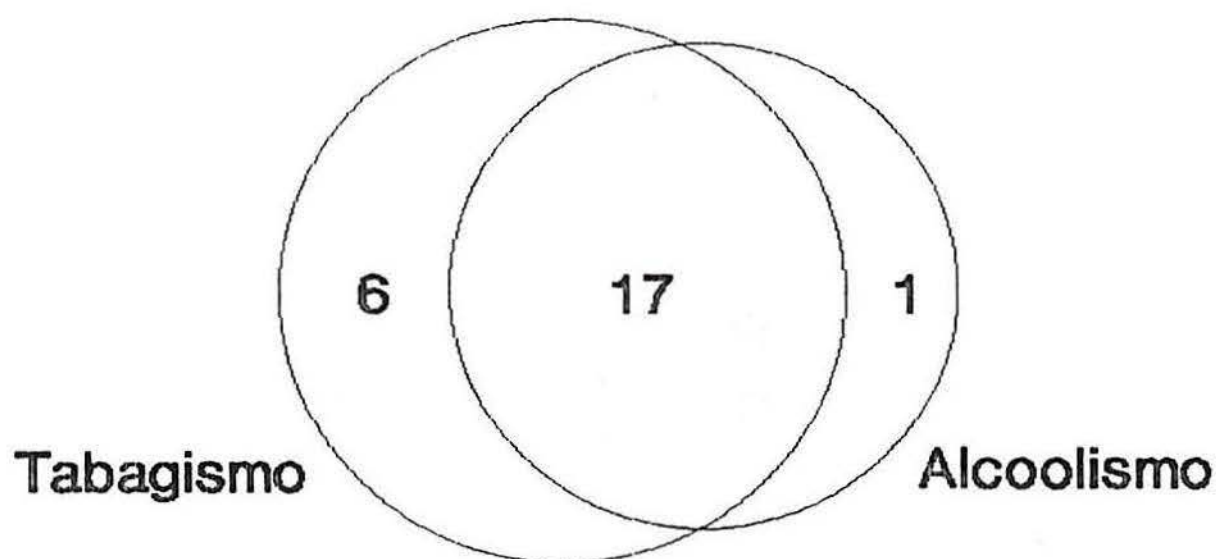


GRAFICO 4

Carcinoma Epidermóide de Esôfago Associação Tabagismo e Alcoolismo



* 3 pacientes sem as características

GRAFICO 5

Após o exame anatomopatológico do material, os pacientes foram estadiados pelo sistema TNM que, proposto pela União Internacional Contra o Câncer, em 1987, classifica as neoplasias malignas

nas do esôfago conforme o grau de penetração do tumor (T), a presença de linfonodos regionais comprometidos pela doença (N) e metástases a distância (M)(70).

A seguir a ablação da peça, esta era aberta no sentido longitudinal do órgão, a fim de se expor toda a mucosa, e distendida em placa de isopor (figura 1) por fios de sutura. O estiramento da peça por este método tem por objetivo diminuir o fenômeno da contração muscular que habitualmente ocorre no esôfago após sua ablação encurtando-o em aproximadamente 30% do seu tamanho.

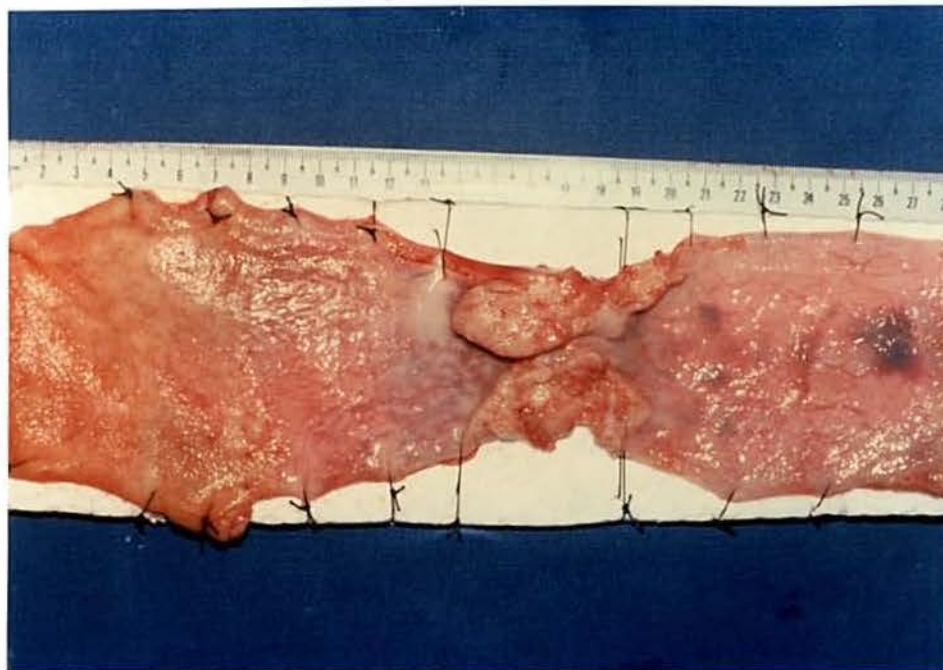


FIGURA 1

A seguir, o material era mergulhado em solução de formalina a

10% por um mínimo de 24 horas a fim de fixá-lo. Ao final deste período, eram realizados cortes seriados tanto do tumor como do esôfago conforme exemplificado na figura 2. Já que o maior número de casos era constituído de neoplasias localizadas no terço médio e inferior. Os cortes foram efetuados do seguinte modo: corte A - tumor; corte B - atingindo bordo tumoral macroscópico e parede esofágica proximal normal; corte C - a 0,5cm no sentido proximal do corte B; corte D - a 0,5cm proximal ao corte C; corte E - a 0,5cm proximal ao corte D; corte F - a 1 cm proximal ao corte E; corte G - a 2 cm proximal ao corte F; corte H - a 1 cm no sentido distal do bordo tumoral macroscópico; corte I - na transição esôfago-gástrica; ou, ainda, cortes adicionais em áreas suspeitas ao exame macroscópico denominados de M (figura 2).

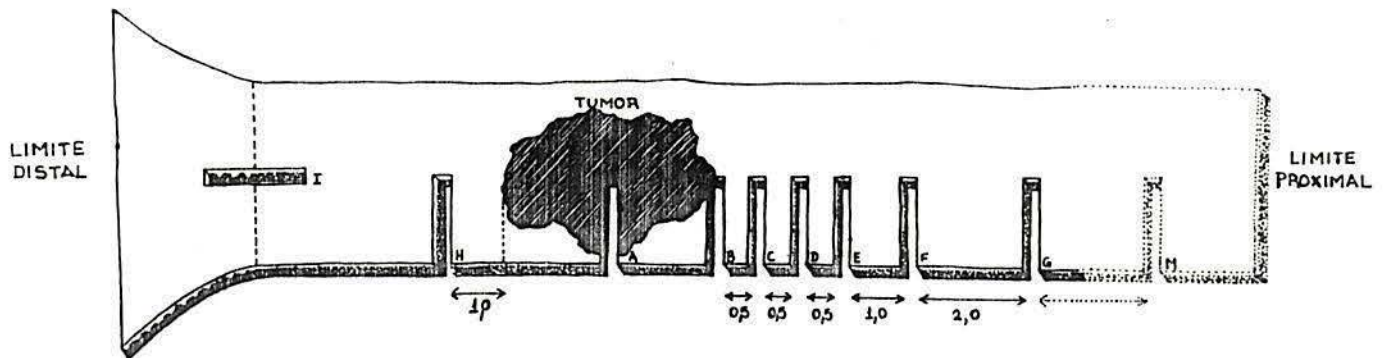


FIGURA 2

Nas peças cuja neoplasia era de terço superior, realizamos cortes no segmento proximal até a zona de secção cirúrgica e também na porção inferior do órgão a partir do bordo tumoral macroscópico. Os cortes foram processados conforme a técnica a seguir descrita do laboratório de patologia e examinados sempre pelo mesmo patologista e pelo autor.

A técnica consiste em uma primeira fase de desidratação do tecido em série de álcool anidro, passando por xilol para posterior inclusão em blocos de parafina. Do tecido incluído em parafina, foram realizados cortes seriados de espessura que variava entre 3 e 5 micra, e montagem em lâmina de vidro. Depois de desparafinados, estes cortes eram corados com hematoxilina e eosina. A leitura das lâminas foi realizada em microscópio óptico binocular em aumentos que variavam de 25 a 400 vezes. (ocular de 10x e objetivas de 2,5, 10, 25 e 40).

A tabela número 1 mostra o quadro geral dessa casuística.

MATERIAL

CASO	REG	I	S	C	ALCOOL	FUMO	PECA	TUMOR	LOC	TNM	
1	VB	1864/88	62	M	B	22	40	10	3.5	I	IIa
2	EC	1910/88	52	F	B	32	44	14	3.0	S	IIa
3	AL	1945/88	58	M	B	30	42	15	4.0	I	III
4	JA	2341/88	57	M	B	30	30	20	5.5	I	III
5	ST	2421/88	56	M	B	30	36	15.5	8.8	I	IIa
6	MA	2469/88	58	M	B	38	38	21.5	6.0	M	IIa
7	MA	2873/88	76	F	B	-	30	15.0	7.0	M	I
8	AS	2961/88	58	M	B	39	39	11.0	5.0	I	III
9	JM	3005/88	34	M	B	14	17	16.5	3.5	M	III
10	AA	3167/88	51	M	B	20	30	17.0	7.0	M	IIa
11	LH	3335/88	44	M	B	-	26	19.0	3.0	I	IIa
12	LS	4585/88	51	M	P	-	40	17.0	4.0	M	IIb
13	MC	4743/88	50	M	B	40	40	16.0	6.0	I	III
14	PM	4825/88	59	M	B	35	48	19.0	6.0	M	III
15	WS	4825/88	59	M	B	-	20	21.0	4.5	M	IIb
16	ON	4901/88	55	M	B	40	45	19.0	3.0	M	IIb
17	ON	5027/88	48	M	B	20	25	19.0	3.0	M	III
18	JH	5635/88	48	M	B	20	20	20.5	2.5	M	III
19	EA	88290/	64	F	B	-	-	14.5	4.1	M	IIa
20	VP	5968/88	55	F	B	-	34	14.0	9.0	M	III
21	VS	0542/89	57	M	B	20	-	15.0	8.0	M	IIa
22	EB	0918/89	51	M	B	-	34	17.0	6.0	M	IIb
23	WM	1282/89	62	M	B	-	-	11.5	4.0	M	IIb
24	GS	1835/89	44	M	B	18	18	17.5	7.0	M	III
25	PA	1946/89	51	M	B	20	28	22.5	7.5	S	III
26	LL	1947/89	67	F	B	-	-	13.0	4.0	I	III
27	JA	2925/89	58	M	B	33	32	19.0	6.0	M	III

REG /REGISTRO

I /IDADE

S /SEXO

C /COR

ALCOOL /TEMPO ANOS

FUMO /TEMPO ANOS

PECA /CM

TUMOR /CM

LOC /LOCALIZACAO

I /INFERIOR

M /MEDIO

S /SUPERIOR

TNM /ESTADIAMENTO

TABELA 1 - Casuistica estudada

N: 27

3-RESULTADOS

Na análise dos nossos resultados em um paciente foi possível identificar, ao rx de esôfago pré-operatório, defeito de enchimento duplo que posteriormente confirmou ser devido a 2 focos neoplásicos distintos. O menor período de disfagia foi de 4 meses e o maior de 12 meses com tempo médio de 3,8 meses. Um paciente, -reg 3335/88,- não apresentava disfagia e sim dor epigástrica, sendo que o carcinoma do esôfago foi diagnosticado em estudo endoscópico com biópsia da lesão em investigação de uma suposta úlcera péptica.

Após o estadiamento, 1 (3,70%) doente se encontrava no estágio I, 8 (29,62%) no estágio IIa, 5 (18,51%) no IIb e 13 (48,14%) no estágio III, segundo o estadiamento proposto pela " International Union Against Cancer" (70)(gráfico 6).

Carcinoma Epidermóide de Esôfago Estadiamento

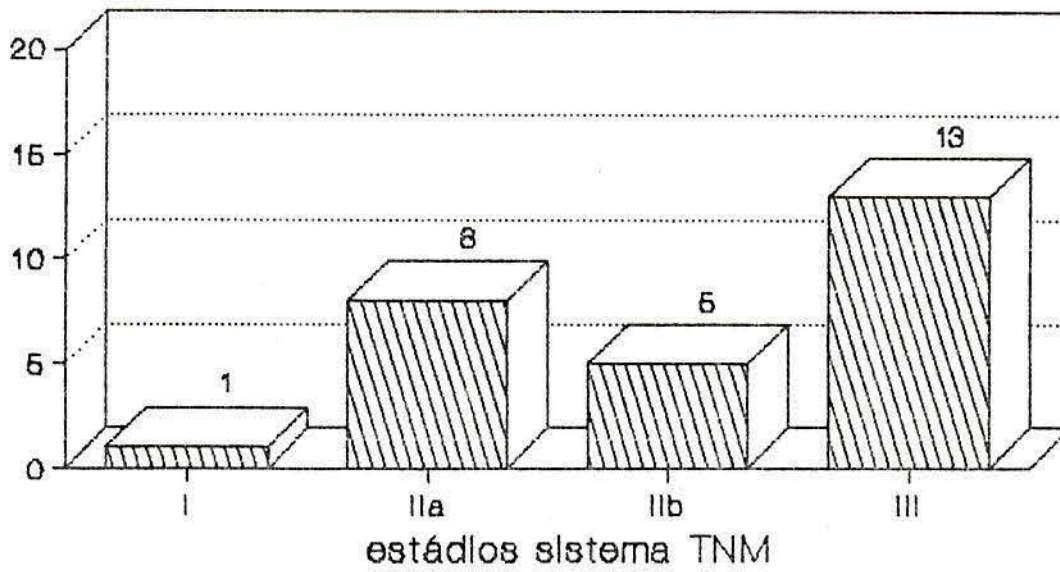


GRAFICO 6

O tamanho da peça, depois de fixada em formalina, variou de 10cm a 22,5cm, com média de 16,66cm (gráfico 7). Dezesete pacientes (62,96%) tinham a neoplasia localizada no terço médio do esôfago; em 8 (29,62%), a localização tumoral foi no terço inferior e, em 2 (7,40%), a neoplasia assentava-se no terço esofágico superior (gráfico 8).

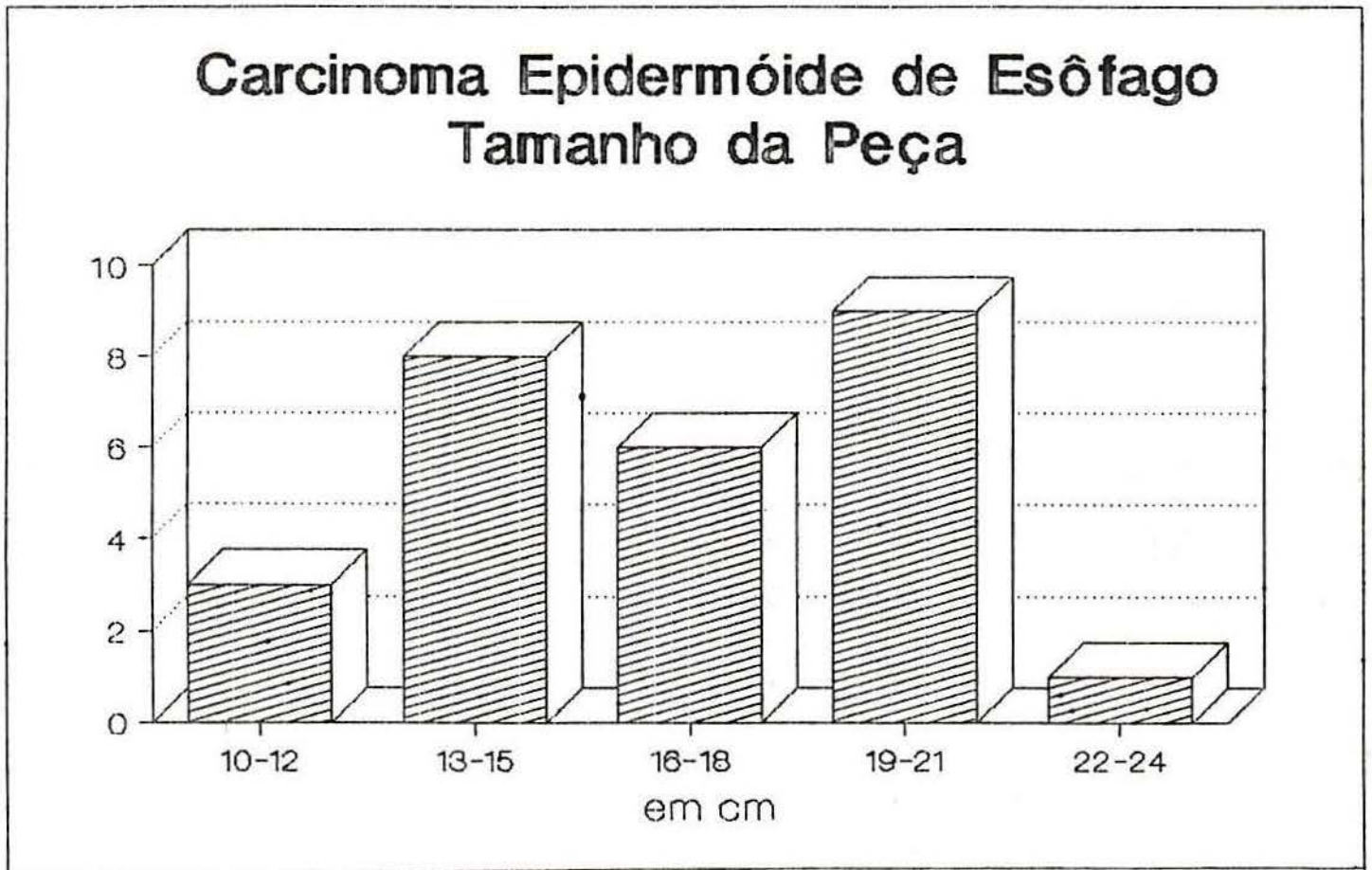
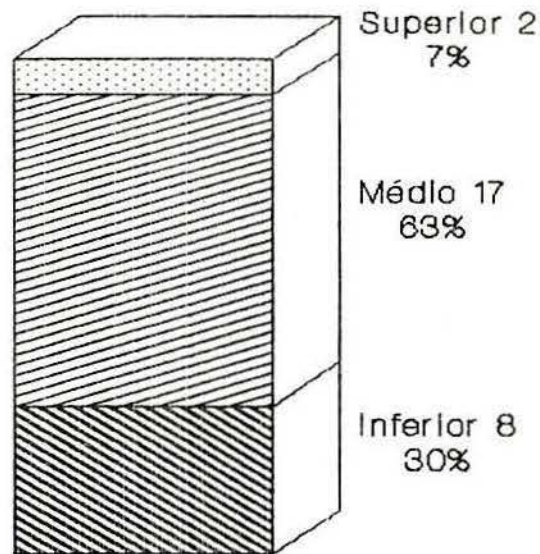


GRAFICO 7

Carcinoma Epidermóide de Esôfago Local da Neoplasia



terço esofágico

GRAFICO 8

Ao término do período mínimo de fixação da peça em formalina a 10%, o tamanho da neoplasia variou de 2,5cm no seu maior eixo a 9,0cm com média de 5,21cm (gráfico 9).

Carcinoma Epidermóide de Esôfago Tamanho do Tumor

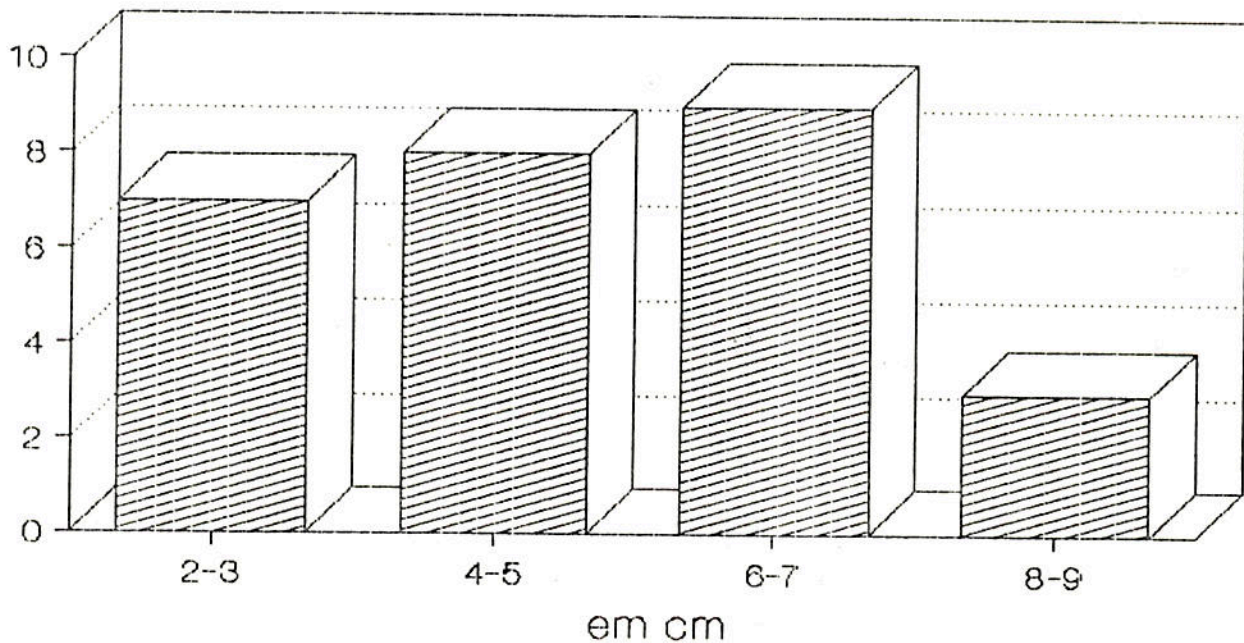


GRAFICO 9

Todos os 27 tumores (100%) eram macroscopicamente ulcerados.

Quanto ao grau de penetração na parede esofágica, 18 (66,66%) tumores invadiam a camada adventícia; 8 (29,62%) invadiam a camada

muscular própria e somente em 1 (3,70%) caso a neoplasia se encontrava restrita às camadas mucosa e submucosa.

Dos linfonodos que acompanhavam a peça cirúrgica, em 18 (66,66%) pacientes se apresentavam metastáticos 1 ou mais gânglios, sendo que, em 9 (33,33%) casos, os linfonodos examinados não mostraram sinais de comprometimento pela doença.

Dos dezoito tumores que comprometiam a camada adventícia, em doze (66,66%) oportunidades, havia metástases linfonodais. E, em seis peças (33,33%), os linfonodos estudados não mostraram sinais de doença metastática. Dos oito casos de invasão da camada muscular própria pela neoplasia, em seis (75%) havia comprometimento de linfonodos. No único caso de comprometimento exclusivo da mucosa e submucosa pela neoplasia, não houve metastatização para linfonodo (gráfico 10 e 11).

Carcinoma Epidermóide de Esôfago Penetração e Metástases

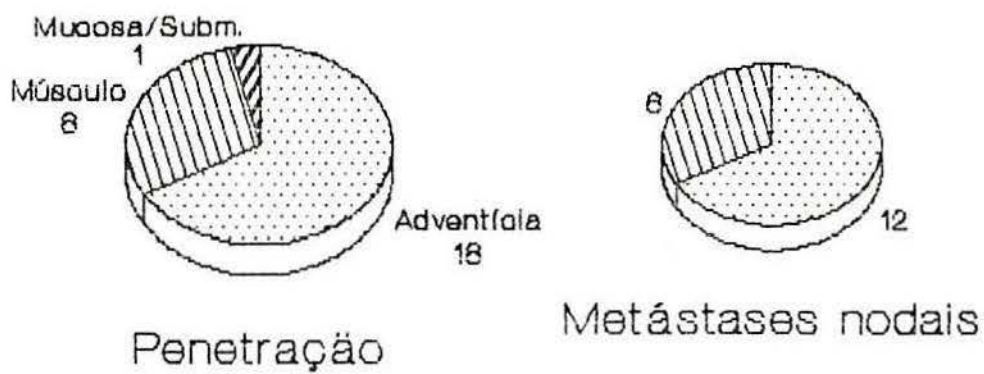


GRAFICO 10

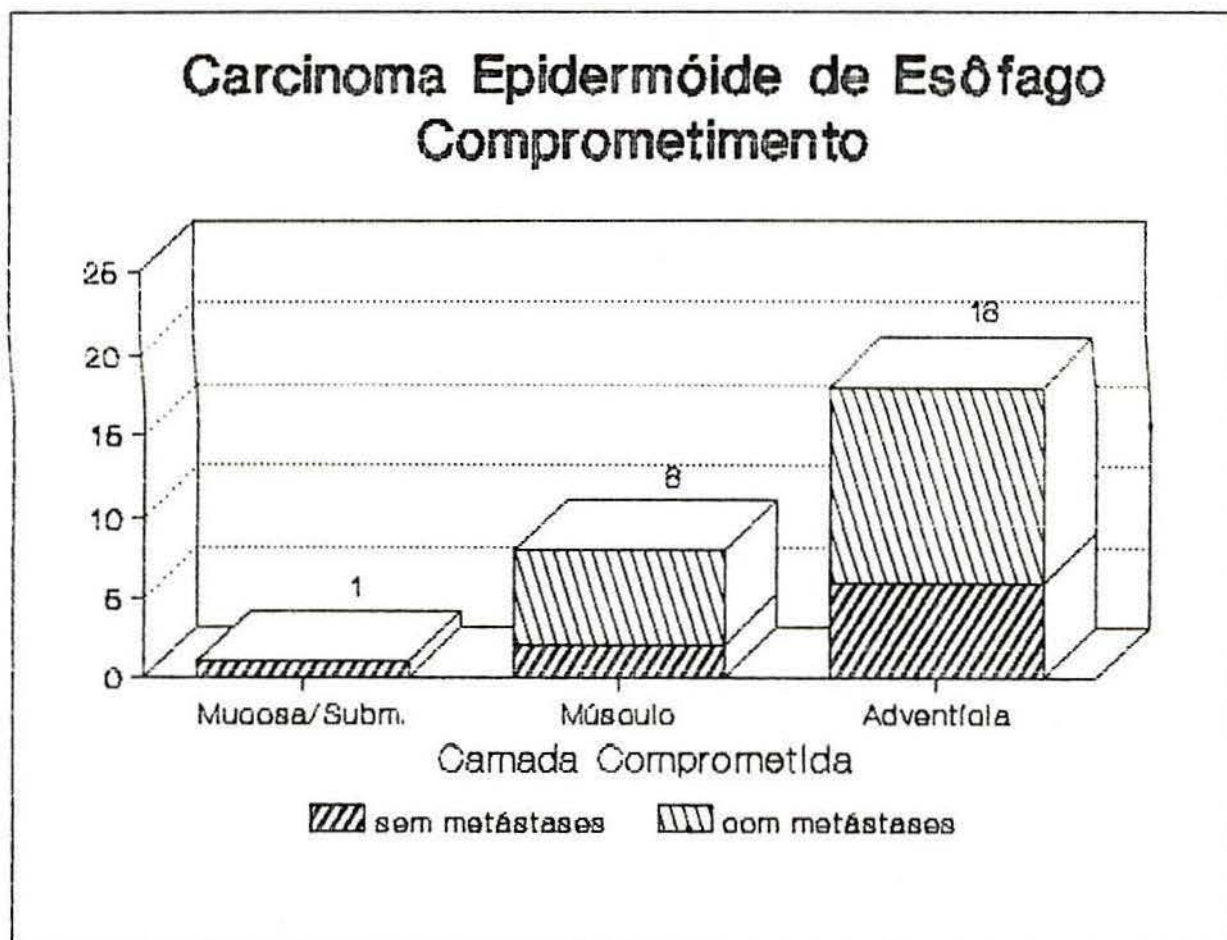


GRAFICO 11

Placas e/ou erosões foram encontradas macroscopicamente nas observações quatro, treze, quatorze, quinze, dezesseis e dezoito, cujo exame microscópico evidenciou hiperplasia e/ou hiperparace-

ratose.

Evidência de leucoplasia foram verificadas ao exame macroscópico em 63% das peças operatórias. Ao estudo microscópico das mesmas confirmou tratar-se de leucoplasia, ou seja, hiperplasia nos cortes (gráfico 12 e figura 3). A distribuição das hiperplasias por cortes, em ordem decrescente foi a seguinte: em 12 vezes no corte E; em dez no F; em nove no D; em sete no G; em seis no C; em quatro no H; em três no B e em duas no M.

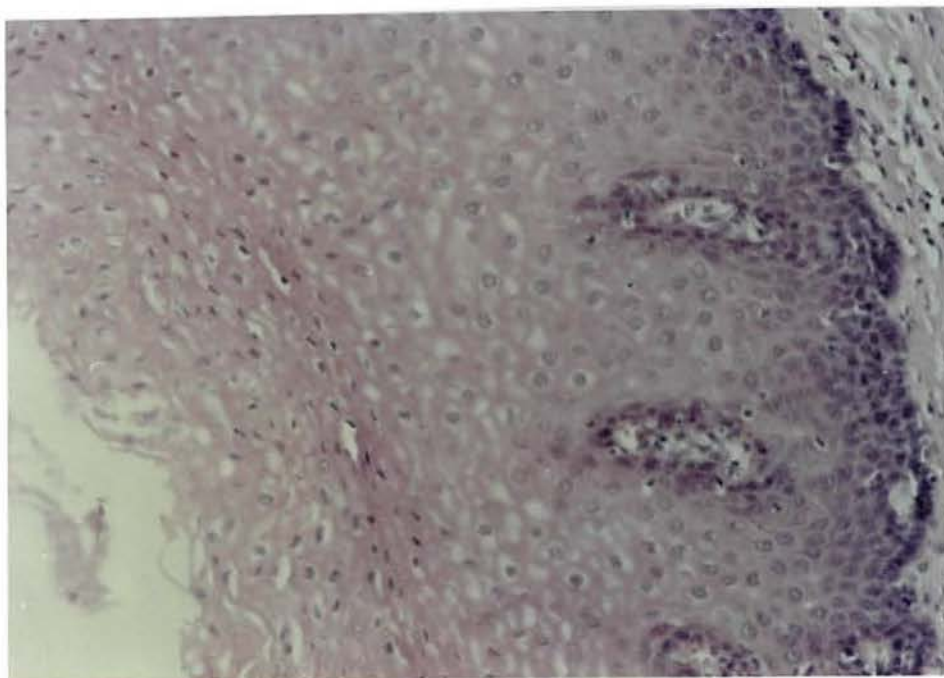
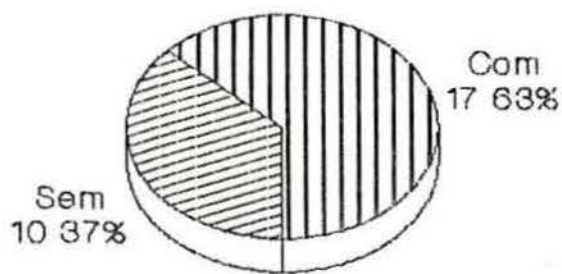
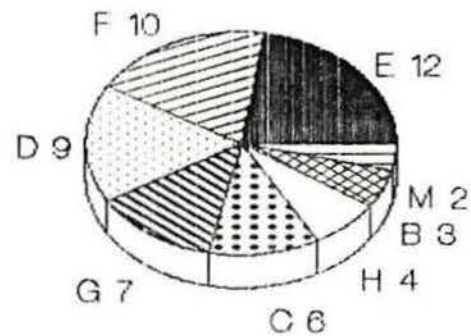


FIGURA 3

Carcinoma Epidermóide de Esôfago Leucoplasia



Leucoplasia



Localização
dos cortes

GRAFICO 12

Displasia leve foi encontrada em dez peças, em vários cortes. Houve predominância de displasia leve no corte C (5x), localizada de 0,5 a 1 cm da borda tumoral macroscópica. Displasia mode-

rada foi verificada em oito peças, sendo que, também aqui, se repetiu o corte C como o mais frequente (4x). Displasia severa, com exceção de praticamente todos os cortes B das vinte e sete peças, foi verificada somente no corte C do caso oito (gráfico 13).

Carcinoma Epidermóide de Esôfago Displasia

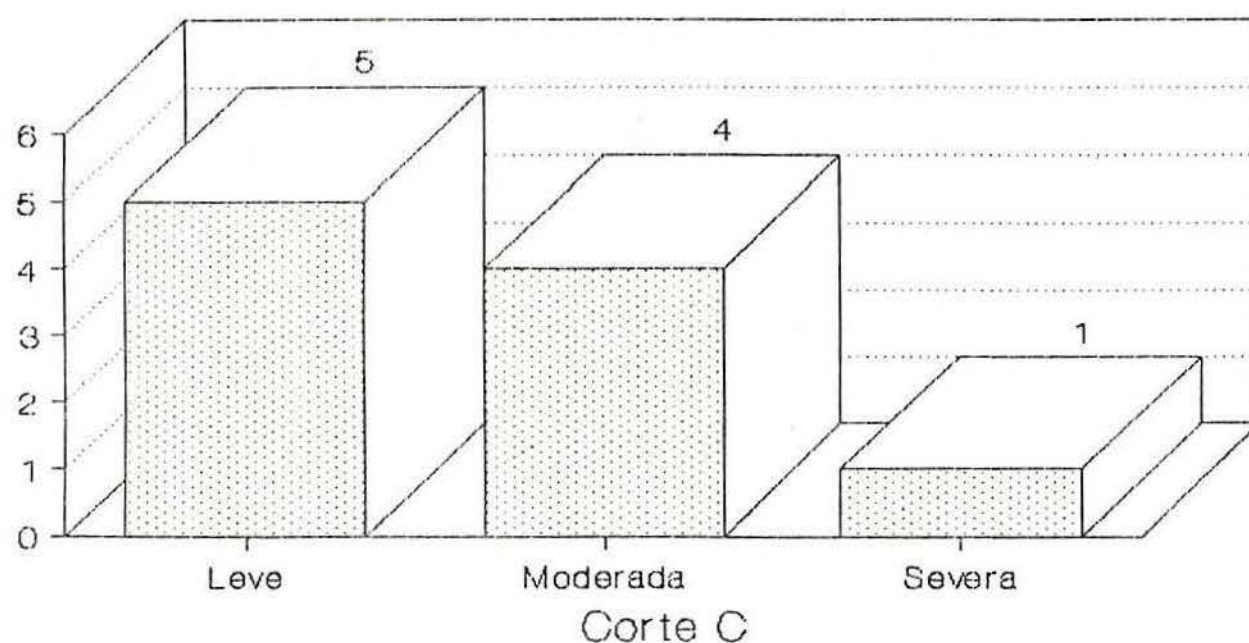


GRAFICO 13

Permeação linfática verificada na base tumoral ocorreu em cinco peças, sendo que, duas vezes no corte B e uma vez em cada um dos cortes A,C,D e E dos casos dois, quatro, cinco, dezessete e vinte e um, (figura 4).

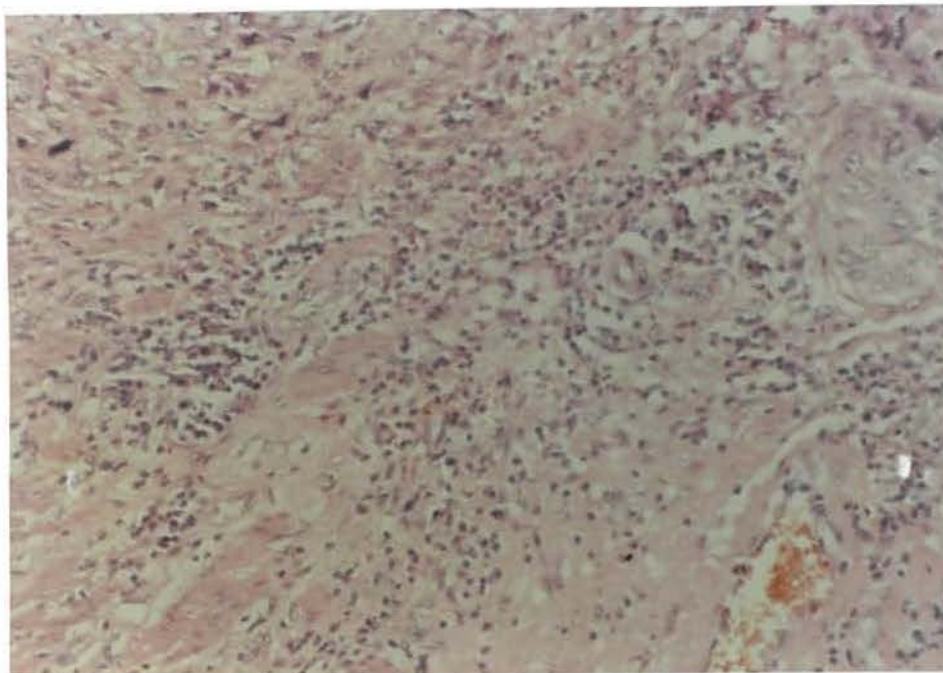


FIGURA 4

Invasão tumoral ou êmbolo venoso tumoral foram evidenciados nos cortes B do caso três, C do cinco e B do dezesseis.

Carcinoma multifocal foi encontrado em três casos (11.11%),

nas peças das observações 2, 6 e 11 (gráfico 14). Macroscopicamente, foi observado nas peças 6 e 11, sendo que, na peça 6 (figura 5) o segundo tumor, cujas dimensões eram de 1,5 cm, localizava-se a 6 cm da margem tumoral macroscópica no sentido cranial da peça. Nesta mesma observação, no sentido distal, a 1,5cm da borda tumoral, havia uma tumoração de 1 cm no seu maior eixo que o estudo histomorfológico revelou tratar-se de mucosa gástrica ectópica. No caso 11, o segundo foco tumoral tinha 1,8 cm de tamanho no seu maior eixo e se localizava a 3 cm da borda tumoral macroscópica, no sentido proximal da peça.

No caso dois, ao exame microscópico do corte D, sob a mucosa normal, encontramos um segundo foco carcinomatoso a 1,5cm, no segmento proximal da peça (figura 6). Estes focos carcinomatosos adicionais estavam todos separados do tumor maior por áreas de parede normal. A figura 7 ilustra esquematicamente estes fenômenos da multifocalidade.

No caso vinte e sete, verificamos, na transição esôfago-gástrica, uma tumoração submucosa de 1 cm de tamanho, distante 5

cm do carcinoma que, ao exame microscópico, mostrou tratar-se de um liomioma.

Carcinoma Epidermóide de Esôfago Carcinoma Multifocal

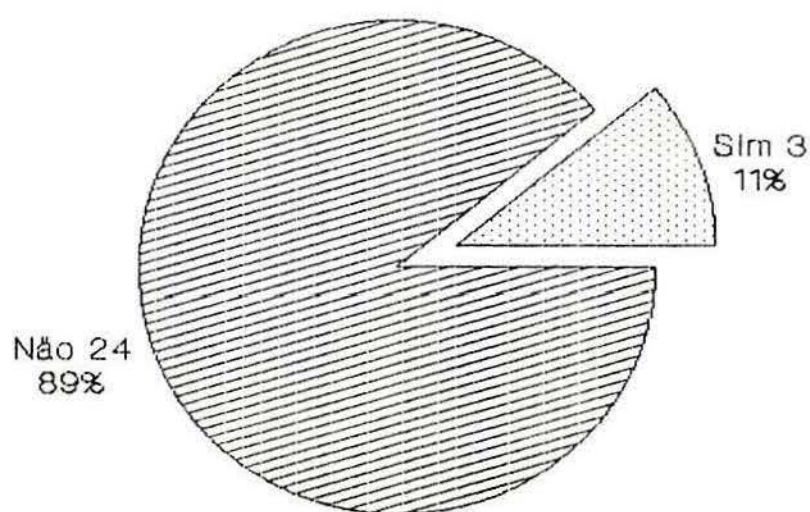


GRAFICO 14

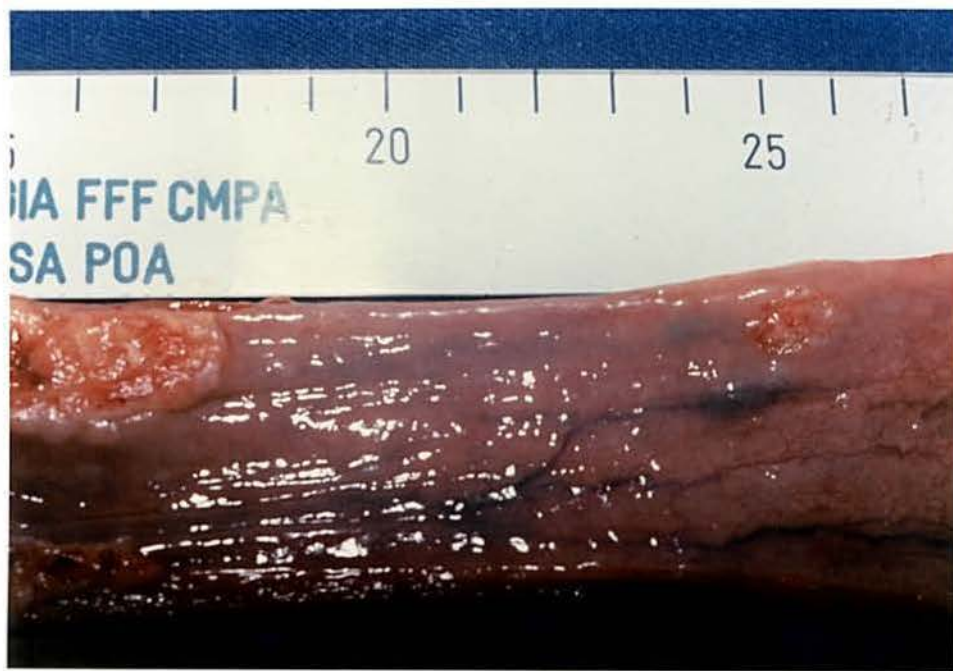


FIGURA 5

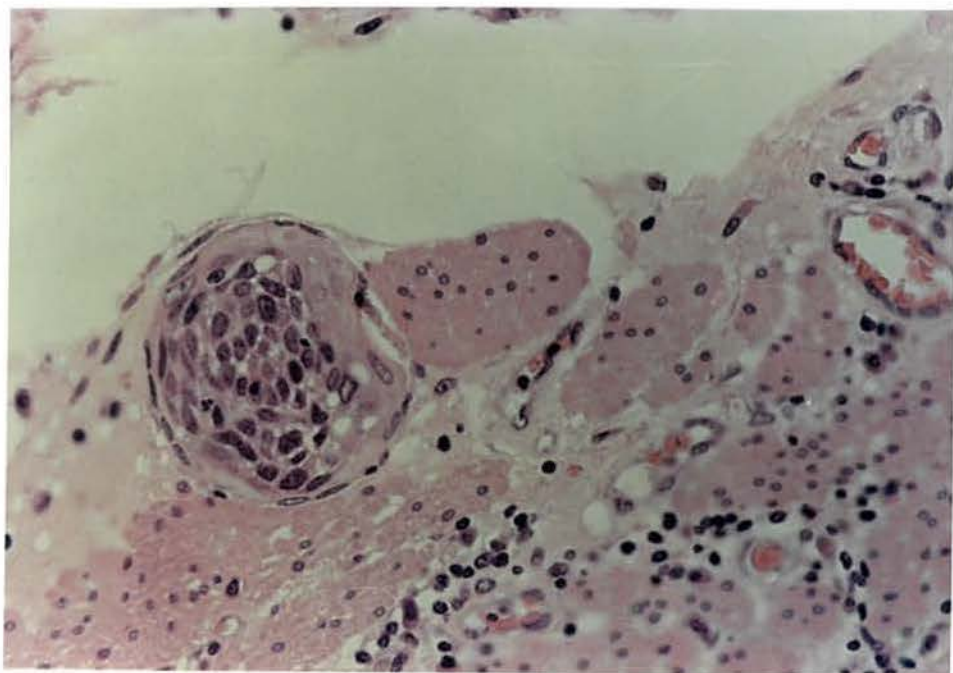


FIGURA 6

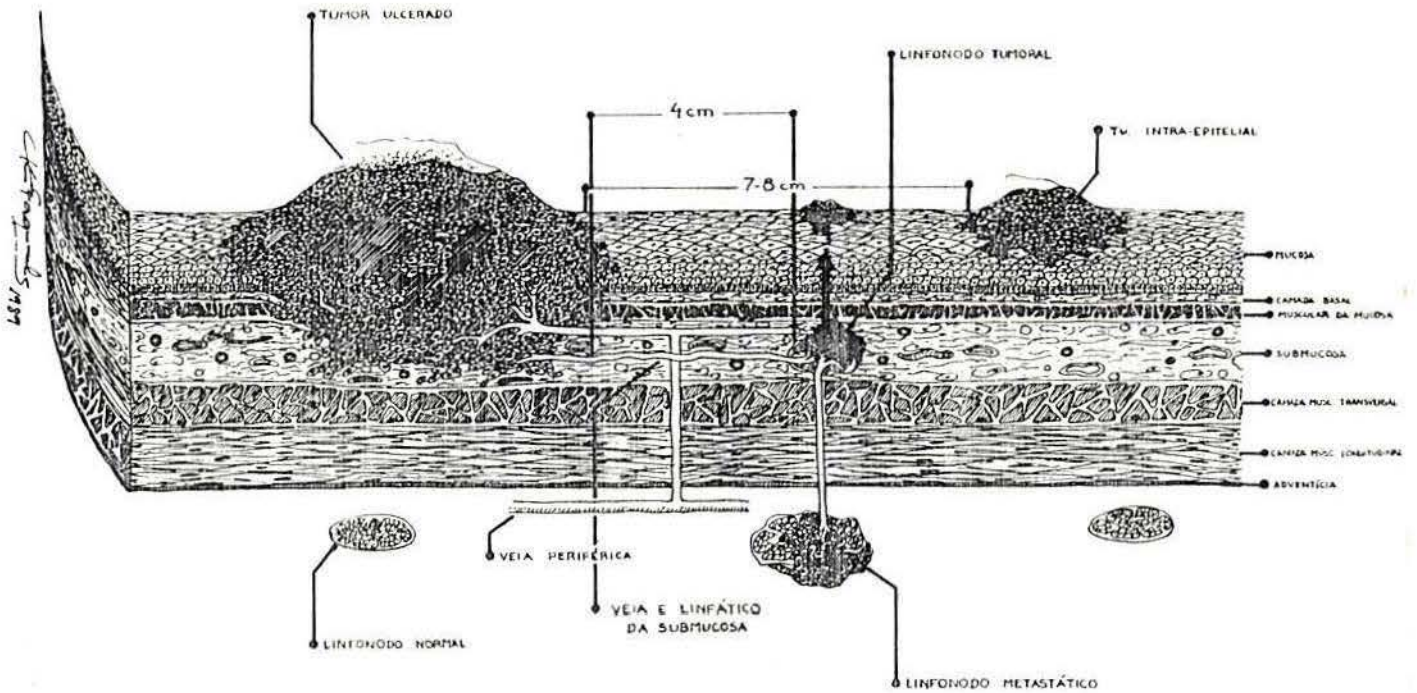


FIGURA 7

Carcinoma multifocal de esôfago:

Esquema de apresentação do fenômeno de um segundo foco primário ou metastático.

4-DISCUSSAO

Vários relatos (10,12,21,22,24,28,43,44,53), desde a descrição de Torek (71), de uma esofagectomia com sucesso, em 1913, mostram que o diagnóstico tardio da doença é a regra. Somente em um paciente, dos vinte e sete casos do presente estudo foi possível identificar, ao exame radiológico do esôfago, a presença de duas neoplasias. Ao esofagograma convencional, é possível verificar a existência de múltiplas lesões somente quando se trata de tumores avançados. Rosengren (52) demonstrou radiologicamente três casos de carcinoma esofágico sincrônico. Este mesmo autor enfatizou a necessidade de examinar cuidadosamente todo o órgão, pois, além da possibilidade de desenvolvimento de dois tumores, a queixa de disfagia é freqüentemente mal localizada. O esofagograma de duplo contraste deveria ser mais utilizado, já que, por vezes, permite a detecção de carcinomas na sua fase inicial (33,45,69). A importância da radiologia, tem sido ressaltada nos últimos anos, quando são adicionadas técnicas especiais que insuflam ar no esôfago e drogas hipotônicas são administradas ao paciente e lesões de até

5mm tem sido detectadas(14).Além da radiologia, que utiliza técnicas mais sensíveis, a citologia esfoliativa tem lugar assegurado no diagnóstico do carcinoma esofágico precoce (17,32).

O presente estudo corrobora a afirmação de que os pacientes se apresentam, no momento da consulta, com doença avançada, dada a observação de que 13 (48,14%) dos nossos casos se encontravam no estágio III, 8 (29,62%) no estágio IIa, 5 (18,51%) no IIb e somente 1 (3,70%) no estágio I.Na nossa casuística, 17 (62,96%) pacientes apresentavam a neoplasia localizada no terço médio; 8 (29,62%) no terço inferior e 2 (7,40%) no terço superior. Esta constatação foi também realizada por vários autores (3,8,10 ,28,34,44, 45,53,68,71). E de se ressaltar que se desconhece porque uma determinada área epitelial desenvolve carcinoma enquanto outra, adjacente, se mostra protegida. Provavelmente, fatores imunológicos teciduais tenham importância relevante.Esta observação tem particular importância no que tange à frequência da localização do carcinoma esofágico no terço médio.

O esôfago, sendo um órgão predominantemente muscular, tem capacidade contrátil que o encurta , após a sua ablação em aproxi-

madamente 30%. O segmento esofágico proximal apresenta um maior componente de encurtamento, pois a musculatura do esôfago superior é rica em fibras esqueléticas (58). Depois de fixada, a neoplasia não altera o seu tamanho e somente a zona livre de tumor apresenta contração significativa. O método que utilizamos de fixação do órgão em placa de isopor diminui em muito, este fenômeno, sendo que, a contração do tumor em si, praticamente inexistente, independe do grau de penetração na parede do órgão.

Diversos autores (12,21,22,53) também têm referido serem os tumores avançados e ulcerados. Na nossa série, todos (100%) eram macro e microscopicamente ulcerados, não existindo relação definitiva entre o tamanho do tumor e a presença de metástases (3). Teoricamente, neoplasias maiores têm probabilidade maior de invadir vasos venosos e linfáticos propiciando o aparecimento de metástases. Esta impressão carece de comprovação, pois, na nossa casuística, tumores pequenos com 3cm de dimensão (observação 16), já apresentavam comprometimento linfonodal enquanto que outros, de 8 e 8,8 cm, (observação 21 e 5, respectivamente), não apresentavam carcinoma nos linfonodos que acompanhavam a peça. Por outro lado,

Ling - Fang (26) refere ser a dimensão tumoral inversamente proporcional à sobrevida. É aceitável supor que neoplasias extensas apresentem maiores dificuldades na sua ressecção e que a ocorrência de neoplasia residual e/ou invasão de estruturas adjacentes sejam fatores significativos na sobrevida destes doentes. Porém, Appelqvist (2) e Skinner (59) têm salientado que os fatores fundamentais, no que tange ao prognóstico destes pacientes, são: o grau de penetração da neoplasia na parede do órgão e o comprometimento linfonodal. Estes autores não consideram o tamanho tumoral como fator prognóstico. Observamos que, em dois terços dos nossos casos, a neoplasia atingia e/ou ultrapassava a camada adventícia. Nestes 18 casos, em doze (66,66%) havia comprometimento linfonodal. Em 8 pacientes, nos quais a neoplasia invadia a camada muscular própria, houve 6 (75%) linfonodos metastáticos e somente no único caso de neoplasia restrita à mucosa e submucosa não havia comprometimento dos gânglios linfáticos. Para Burke e col. (14), a ocorrência de tumor limitado à mucosa e submucosa em esôfago é infrequente. Este autor (14), numa revisão da literatura, encontrou somente doze casos descritos, relatando ainda que, na Universidade

de Chicago, uma instituição com particular interesse no estudo do câncer de esôfago, em 9.000 necrópsias consecutivas, foram encontradas somente 3 neoplasias confinadas à submucosa.

Estudos em série da superfície epitelial esofagiana demonstraram múltiplas fases de mudanças epiteliais durante todas as etapas da carcinogênese (74). A escassez de informações a respeito da carcinogênese precisa da neoplasia do esôfago e sobre as aparências precoces destes tumores estimulou Steiner (64) a realizar um estudo em 9.000 peças de necrópsias consecutivas, onde encontrou 116 casos de carcinoma de esôfago, sendo que nove eram pequenos e assintomáticos. Mesmo assim, este autor não conseguiu determinar as alterações epiteliais prévias ao desenvolvimento do carcinoma. A partir de estudos de carcinogênese induzida pelo fumo, foi demonstrado que, quanto maior a exposição ao carcinógeno, maior a chance de desenvolver mais de uma lesão primária (80). A multiplicação dos efeitos do álcool e do fumo foi salientada por Mandard e col. (31). Tabagismo e alcoolismo pesados são componentes habituais da história de pacientes com câncer de esôfago. No nosso estudo, vinte e três eram tabagistas pesados, variando o período de taba-

gismo de 17 a 48 anos, com média de 32,86 anos; 18 eram etilistas, com tempo mínimo de etilismo de 14 anos e máximo de 40 anos, com média de 27,83 anos e 17 tinham ambos componentes, álcool e fumo, de maneira significativa.

Os estágios pré-malignos, dos carcinomas, não são ainda completamente conhecidos; daí porque o interesse especial em epitélios escamosos estratificados. Todo carcinoma que se desenvolve numa superfície com múltiplas camadas tem, provavelmente, uma etapa de duplicação celular intra-epitelial, da qual não se conhece o período de tempo nem a progressão a carcinoma invasor ou a total reversão desta fase (64). Para Ying-kai (82), as lesões consideradas pré-neoplásicas podem ser reversíveis. A importância da leucoplasia esofágica como lesão pré-neoplásica é difícil de avaliar, pois é uma condição relativamente freqüente em esôfagos sem carcinoma (76). Attah (3), estudando 16 casos diagnosticados como leucoplasia esofágica, não conseguiu estabelecer uma relação definitiva com carcinoma, concluindo que, no esôfago, a leucoplasia é muito menos freqüentemente seguida por carcinoma quando comparada com outras membranas mucosas, tais como a mucosa oral.

Auerbach (4), num estudo de secções de esôfago de fumantes, refere como sendo de 17,7% a ocorrência de um epitélio com núcleos atípicos e considera estas alterações epiteliais lesões pré-neoplásicas e/ou carcinoma "in situ".

Ying - Kai (82) relata que a fase inicial do câncer de esôfago envolve um longo período, que pode durar até trinta anos, sendo que, as alterações iniciais para esse autor (82) começam com a hiperplasia do epitélio. Já, Lightdale (25) relata ser de até quatro anos o intervalo entre câncer precoce e invasor. Discordando de ambos, Froelicher e col. (19) afirmam ser de apenas um ano este período. Na realidade este tema ainda está por ser esclarecido, pois, ao ser diagnosticado, o carcinoma, mesmo em sua fase precoce, tem tratamento imediatamente instituído. Maltoni (30), ao estudar a indução de carcinoma esofágico em ratos, detectou, como lesões precursoras, hiperplasia, acantose e displasia, sendo que esta última era, de longe, a alteração mais freqüente. A seqüência esofagite crônica, atrofia, displasia e câncer foi proposta por Muñoz (40) após estudos experimentais em animais. O diagnóstico precoce das alterações epiteliais iniciais como displasia e carci-

noma " in situ" somente pode ser estabelecido pelo exame histológico; todavia o uso de corantes vitais, como azul de toluidina, são úteis na obtenção de biópsias representativas. Este corante tem afinidade por ácidos nucleicos que existem em maior quantidade nas células displásicas e tumorais, porém não contrasta áreas de leucoplasia (27,65).

Para Watson (76), a leucoplasia é considerada lesão pré-neoplásica, mas ressalva que o carcinoma obstrutivo causa estase à montante, o que determina, geralmente, processo inflamatório e leucoplasia, daí a relação freqüente desta lesão com o processo tumoral. No nosso entender, esta impressão não justifica o achado de leucoplasia, principalmente em áreas distais à obstrução onde não existe estase. Steiner (64) refere que as alterações epiteliais são mais comuns ao nível dos estreitamentos anatómicos. Estas alterações compreendem espessamento epitelial, proliferação da camada basal e leucoplasia. Este autor (64), ainda relata ser a lesão leucoplásica dez vezes mais freqüente no homem do que na mulher e a considera como lesão pré-neoplásica. Outros autores (25,76,79) também interpretam leucoplasia como lesão pré-maligna,

embora existam alguns (3,61) que não a valorizem desta maneira. Nesta pesquisa, foi observada leucoplasia em 62,96% das vinte e sete peças estudadas. Deste modo, a alta frequência verificada neste estudo pode, eventualmente, ser entendida como fator predisponente ao desenvolvimento de carcinoma esofágico.

Wong (79), verificou que 18 de 50 pacientes portadores de carcinoma epidermóide de esôfago apresentavam displasia severa em áreas distantes ao tumor primário. Para Cahan e col. (15), displasia moderada e severa são alterações histológicas irreversíveis devendo serem tratadas como condição malignas. Por outro lado, Lightdale (25) afirma ser a displasia difícil de caracterizar, pois depende da avaliação individual e, até certo ponto subjetiva, do patologista. Este mesmo autor (25), acompanhando 79 pacientes com displasia severa, evidenciou que 26,6% delas progrediram para carcinoma; 32,9% permaneceram inalteradas enquanto que 40,5% dos casos regrediram para displasia leve, ou mesmo, desaparecem as alterações histológicas.

Urabec (74), estudando 1518 pacientes portadores de carcinoma epidermóide de esôfago, encontrou carcinomas primários multifo-

cais em 11.5% dos casos e vários graus de displasia em diferentes sítios mucosos, concluindo, que as alterações neoplásicas não se dão, necessariamente, de modo simultâneo. Apesar da displasia estar relacionada como lesão pré-maligna, pouco se sabe sobre a alteração epitelial que a antecede(40). Em 13 (48,14%) peças do nosso trabalho, observamos alguns focos de displasia em vários cortes. A concomitância desta lesão com carcinoma induz à suposição de que, possivelmente, as mudanças carcinogênicas no esôfago se dão assincronicamente. Pelas nossas constatações, displasia, em qualquer grau, deve ser enfocada como uma condição que é passível de anteceder o desenvolvimento de um carcinoma. É provável que pacientes submetidos a esofagectomias parciais, ao longo do tempo, venham a desenvolver um segundo carcinoma primário originado em área anteriormente displásica do esôfago residual.

Permeação linfática na base tumoral é freqüentemente encontrada, porém, longe do tumor é um achado raro, pois a preferência do fluxo linfático é para os linfonodos (64). Nabeya (41) verificou invasão linfática em 25,4% e invasão vascular em 7,9% de doze casos estudados de carcinoma esofágico precoce. Mandard e col. (31)

citam cifras um pouco mais elevadas (32%) de invasão linfática em carcinoma epidermóide de esôfago, embora este autor tenha analisado carcinomas avançados. O estudo de Suckow e col. (66), conclui que êmbolos tumorais linfáticos próximos ao tumor representam característica desta neoplasia, não devendo, este fato, constituir-se em surpresa mesmo na presença de lesões de pequeno tamanho. A característica da propagação linfática submucosa é a de manter a mucosa suprajacente normal (64). As camadas mucosa e submucosa do esôfago são ricamente providas de vasos linfáticos, formando uma rota que favorece a propagação tumoral no sentido longitudinal do órgão(68,77). Assim, a verificação de margens livres de neoplasia, em esofagectomias, não é, definitivamente, uma segurança completa, pois os linfáticos submucosos podem apresentar êmbolos tumorais a distância (50,55). O grau de penetração na parede esofágica tem importância direta no comprometimento dos linfáticos intramurais e nos linfonodos. Estes dois fenômenos são fundamentais no estabelecimento do prognóstico (59). Dargent (16) salienta que, nos casos de permeação linfática em carcinomas avançados as chances de metástases para o próprio órgão acontecem com maior fre-

quência.

Nesta série, evidenciamos permeação linfática na base tumoral em 5 peças (18,51%), entre elas, a observação 2, que apresentava foco carcinomatoso adicional. Diversos autores (31,41,64,66) entendem ser improvável foco metastático, no próprio órgão, a uma distância superior a 3 ou 4 cm da borda tumoral, pois os linfáticos intramurais do esôfago tendem, após este curto trajeto, a desaguar num linfonodo. Seria pouco provável, que uma célula cancerosa percorresse vários linfonodos e reingressasse na circulação linfática intramural, originando um segundo foco neoplásico, distante do tumor primário. A propagação tumoral tem tendência a se estender mais no sentido proximal do que distal, provavelmente pelo fato do fluxo linfático ser direcionado cranialmente. Este fato explicaria as recidivas tumorais nas áreas de anastomose ou em cotos esofágicos residuais, bem como a infreqüente invasão da região do cárdia pelo carcinoma epidermóide.

Reboud (51), avaliando 122 pacientes portadores de carcinoma esofágico, concluiu ser de 10% a incidência de carcinomas múltiplos no mesmo órgão. Moertel (36), refere ser de 7% a freqüência de

lesões multifocais no esôfago. Roussel (53) afirma que 10% dos pacientes com carcinoma avançado de esôfago têm uma segunda neoplasia primária concomitante. Um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento de múltiplos carcinomas está relacionado com a topografia epitelial onde as mudanças displásicas se desenvolvem assincronicamente (6). O aparecimento de lesões multifocais pode ser previsto quando um determinado tecido dotado de uma susceptibilidade comum ao câncer estiver exposto a uma influência carcinogênica (15).

Ao estudar áreas de carcinoma intra-epitelial separado do tumor principal por tecido normal, Suckow e col. (66), verificaram que estes focos intra-epiteliais representavam tumores verdadeiramente primários, pois eram independentes da neoplasia principal, além de ainda não serem invasivos. Estas mesmas observações também foram registradas por Bergman (7). A importância deste fato é que as alterações anaplásicas das áreas que envolvem este epitélio não têm conexão vascular, que poderia transportar uma célula de um local para outro (61). Sotus (62) e Ushigone (72) referem ser o carcinoma multifocal responsável pelas recidivas pós-resssecções segmenta-

res .Para este mesmo autor (62), o esôfago proximal é mais propício à formação de múltiplos carcinomas. Leichman (23) já relatara a ocorrência de tumor residual microscópico em 3 pacientes de 17 esofagectomizados. Suckow e col. (66), estudando dez casos de carcinoma esofágico detectou, em duas oportunidades, ligação intra-epitelial entre o tumor principal e dois aparentes novos focos; entretanto, esta mesma pesquisa não conseguiu evidenciar união entre o tumor principal e dois outros focos neoplásicos adicionais. Para Watson (75), a tendência de um órgão desenvolver cânceres múltiplos representaria uma predisposição de certos tecidos ou respostas diferentes a uma mesma ação carcinogênica. Brown (11) relata a concomitância de dois tumores esofágicos com estruturas diferentes: carcinoma e liomioma. Na observação 27 da presente série, também encontramos a concomitância destes tumores.

Carcinoma multifocal no esôfago implica dois fenômenos distintos, ou seja, o aparecimento de um segundo carcinoma primário, e metástase do tumor primário para o mesmo órgão. No caso de um segundo foco primário este se origina no epitélio da mucosa esofágica predisposta ao desenvolvimento de carcinoma, em qualquer

ponto e a qualquer distância do tumor primário.

A parede esofágica interposta entre os dois tumores primários deve, necessariamente, estar íntegra. Ainda, geralmente, estas neoplasias se desenvolvem assincronicamente, o que traz, como consequência, dimensões tumorais distintas. Já a metastatização implica invasão da rede venosa e/ou linfática pela neoplasia primária, o que permitiria, a uma célula carcinomatosa, percorrer uma determinada distância no interior do vaso e, em algum momento, fixar-se na parede do órgão e desenvolver-se como foco neoplásico adicional.

Pela curta distância dos vasos intramurais antes de desembocarem numa veia maior ou linfonodo, os focos tumorais adicionais não costumam se localizar a uma distância superior a 4cm. Da mesma forma que, no segundo carcinoma primário, é imperioso que a parede esofágica interposta entre os dois tumores seja sadia. Nesta casuística, encontramos 3 (11,11%) focos carcinomatosos adicionais. Nas observação 6 e 11, os focos foram considerados segundos carcinomas primários e, na observação 2, metástase via linfática para o próprio esôfago, oriundo do tumor primário, que apresentava

permeação linfática na sua base.

Este estudo nos conduz a um comentário, de ordem teórica, que favoreceria a indicação da esofagectomia a mais ampla possível no tratamento do carcinoma epidermóide de esôfago. Mesmo que grupos (22,24,60), com experiência e tradição, indiquem esofagectomias parciais com anastomoses intratorácicas esta conduta tem, pelo menos, o inconveniente de deixar segmento suficiente de esôfago que possa permitir o desenvolvimento de um novo foco carcinomatoso, devido ao fenômeno da multifocalidade, que em nossa experiência ocorreu em 11,11% dos casos.

5-CONCLUDES

Face aos resultados obtidos, conclui-se que: 1-carcinoma multifocal com seus dois componentes, ou seja, um segundo carcinoma primário de esôfago ou metástase para o próprio órgão são passíveis de ocorrerem no carcinoma epidermóide do esôfago cuja frequência foi de 11.11% no nosso estudo.

2- Ficou evidente, pelos estudos histomorfológicos realizados, que as áreas da parede esofágica entre os focos carcinomatosos são isentas de neoplasia. Também nos tumores sícrônicos encontrados não evidenciamos invasão linfática nos cortes realizados, fato este que, somado à constatação da distância entre os focos, no caso seis era de 6 cm no sentido cranial da peça e no caso onze era de 3 cm também no segmento proximal do esôfago, reforça a suposição de nova neoplasia primária.

A ocorrência de metástase para o próprio órgão implica necessariamente permeação linfática e/ou venosa; fato este observado no caso 2, onde encontramos, no corte D, a 1.5cm da borda tumoral,

um foco metastático no segmento proximal da peça sob a mucosa normal, separado do tumor principal por parede esofágica íntegra. O fenômeno da metastatização ocorre, principalmente, nos tumores avançados e o foco tumoral adicional não costuma ser distante do tumor primário, pois os linfáticos das camadas da parede do esôfago têm um segmento intramural curto, antes de desaguar num linfonodo.

3- A determinação das lesões pré-neoplásicas é complexa, porém, a leucoplasia, pela frequência com que é encontrada, deve ser considerada com prudência. Displasia do epitélio em graus variados foi observada de uma maneira significativa em vários cortes. Esta alteração sugere uma possível evolução para carcinoma.

6-SINOPSE

Nesta monografia, estudaram-se 27 peças de carcinoma epidermóide de esôfago obtidas cirurgicamente.

Foram realizados vários cortes a partir do bordo tumoral macroscópico, procurando evidenciar a presença de metástase para o próprio órgão ou múltiplos focos tumorais primários.

As alterações epiteliais como displasia e leucoplasia foram salientadas, assim como a invasão tumoral linfática e vascular.

Os resultados obtidos mostraram, nesta série, dois casos de carcinoma multifocal e um de metástase para o próprio esôfago.

Estas observações sugerem a contra-indicação de ressecções cirúrgicas segmentares, as quais estariam propensas a recidivas locais ou à não remoção de um foco tumoral distante do tumor sintomático.

7-SYNOPSIS

In this monograph are studied 27 specimens of epidermoid carcinoma of the esophagus obtained through surgery.

Various sections were performed from the macroscopic tumoral edge trying to evidence the presence of methastasis to the own organ or multiple primary tumoral focus.

The epithelial alterations, such as displasy and leukoplasy are overlined as much as the limphatic and blood vessels tumoral invasion.

The results obtained showed in this study two cases of multifocal carcinoma and one of metastasis to the esophagus.

These observations are against segmental resections, wich would be propense to local recurrence or the non-removal of a tumoral focus distant from the symptomatic tumor.

8-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ABBES, M.;NAMER,M.;PIEROTTI, Th. Les cancers multiples (a propos de 100cas). Sem Hosp Paris 1968, 44 (74): 3887-3892.
- APPELQVIST, P. Carcinoma of the oesophagus and gastric cardia at autopsy in Finland. Ann Clin Res 1975, 7 : 334-340.
- ATTAH, E.B. & HAJDU,S.I. Benign and malignant tumors of the esophagus at autopsy. J Thoracic Cardiovasc Surg 1968,55(3)
:396-403.
- AUERBACH,O.;STOUT, A.P.;HAMMOND, E.C;GARFINKEL, L. Histologic changes in esophagus in relation to smoking habits. Arch Environ Health 1965,11: 4-15
- BARCELOS, L.B. & PECCIN. D.A. Incidência e mortalidade por câncer no Rio Grande do Sul. R Saude Publ São Paulo 1983
17:367-75.
- BERG,J.W.;SCHOTTENFELD,D.;RITTER,F. Incidence of multiple primary cancer III. Cancers of the respiratory and upper digestive system as multiple primary cancers. J Natl Cancer Institute 1970, 44 (2): 263-274.
- BERGMAN, F. Cancer of the oesophagus (a histological study of deselopment and local spread of 10 cases of squamous cell carcinoma in the lower third of oesophagus). Acta Chir Scand

1959, 117: 356-365

3-BLACHE, R. & VOGT - HOERNER, G.V. Costatations faites au cours de 100 autopsies de sujets atteints de carcinomes oesophagiens. Mem Acad Chir 1966, 92 (22) : 765-767.

4-BRENTANO, L. Carcinoma epidermóide de esôfago. Estado atual do tratamento com perspectivas promissoras. R HCPA 1988, 8 : 133-5

5-BRINDLEY, G.V.; HAYWARD, R.H.; KOROMPAL, F.L.; KNIGHT, W.L. Carcinoma of the esophagus. Surg Clin North Am 1986, 66(4) 673-682.

6-BROWN, A.K. A case of double primary carcinomas of the oesophagus. Br J Surg 1959, 46 : 476-478

7-BRUGERE, J.; BLACHE, R.; CACHIN, Y. Extension métastasique des épithéliomas épidermóides des voies aéro-digestives supérieures : Bilan de l'autopsie de 220 malades. Bull Cancer 1972, 59(4) : 435-448

8-BURGESS, H.M.; BAGGENSTOSS, A.H.; MOERSCH, H.J.; CLAGETT O.T. Carcinoma of the esophagus: clinicopathologic study. Surg Clin North Am 1951, 31 : 965-976.

9-BURKE, E.L.; STURM J.; WILLIAMSON, D. The diagnosis of microscopic carcinoma of the esophagus. Am J Digest Dis. 1978, 23 (2): 148-151.

- 15-CAHAN W.G.; CASTRO, E.B.; ROSEN, P.P.; STRONG, E.W. Separate primary carcinomas of the esophagus and head and neck region in the same patient. Cancer 1976, 37 (1): 85-89.
- 16-DARGENT, M. ; NOEL, P. PIERLUCA, P. Etude de la muqueuse oesophagienne au cours de l' évolution des cancers aéro-digestifs supérieurs. Bull Cancer 1971,58 (2) : 287-306.
- 17-DOWLATSHAHI, K.; DANESHBOD, A.; MOBARHAN, S. Early detection of cancer of oesophagus along Caspian littoral, report of a pilot project. Lancet 1978, 1 : 125-126.
- 18-FAUVET, J.; CHAVY. A; PIET, R. Les cancers primitifs multiples. Rev Prat (Paris) 1964, 14 (17) : 2149-2174
- 19-FROELICHER, P. & MILLER, G. Esophageal cancers limited to the mucosa and submucosa in Europe In: DEMEESTER, T.R. & SKINNER, D.B. Esophageal Disorders-Pathophysiology and Therapy, New York Raven Press, 1985 : 355-358.
- 20-GHADIRIAN, P. Thermal irritation and esophageal cancer in Northern Iran.Cancer 1987, 60 : 1909-1914
- 21-HENNESSY, T.P.J. & O' CONNELL,R. Carcinoma of the hypopharynx. esophagus and cardia. Surq Gynecol Obstet 1986, 162 : 243-247

- 22-KELSEN, D. Treatment of advanced esophageal cancer. Cancer 1982, 50 (11) : 2576-2581
- 23-LEICHMAN, L; STEIGER, Z.; SEYDEL, H.G.; VAITKEVICIUS, V.K. Combined preoperative chemotherapy and radiation therapy for cancer of the esophagus : the Wayne State University, southwest oncology group and radiation therapy oncology group experience. Sem Oncol 1984 11 (2): 178-185.
- 24-LEWIS, I. The surgical treatment of carcinoma of the oesophagus (with special reference to a new operation for growths of the middle third.) Br J Surg 1946, 34 :18-31
- 25-LIGHTDALE, C. & WINAWER, S.J. Screening diagnosis and staging of esophageal cancer. Sem Oncol 1984. 11 (2) : 101-112
- 26-LING-FANG, S. Surgical experiences in the management of esophageal carcinoma in Henan Province, China. In: DEMEESTER, T.R. & SKINNER D.B. Esophageal Disorders - Pathophysiology and Therapy New York, Raven Press, 1985 :379-382
- 27-LUNDGREN, J.; OLOFSSON, J.; HELLOQUIST, H. Toluidine blue (an aid in the microlaryngoscopic diagnosis of glottic lesions ?). Arch Otolaryngol 1979, 105 : 169-174
- 28-MACFARLANE, S.D. & ILVES, R. Carcinoma of the esophagus In: HILL L.; KOZAREK, R.; McCALLUM, R.; MERCER, C. D. The Esophagus Medical & Surgical Management. Philadelphia, W. B. Saunders

Company, 1988: 237-252.

- 29-MALMIO, K. Occurrence of primary multiple cancer in patients with cancer of the lip. Ann Chir Gynecol Fenn 1967, 56
: 332-337.
- 30-MALTONI, C. Carcinogenicity of styrene oxide on the rat's forestomach: An example of the contribution of experimental bioassays to the study of gastrointestinal carcinogenesis. In: SHERLOCK, P.; MORSON, B.C.; BARBARA, L.; VERONESI, U. Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1983
: 87-96.
- 31.MANDARD, A.M.; CHASLE, J.; MARNAY, J. et alii. Autopsy findings in 111 cases of esophageal cancer. Cancer 1981, 48:
329-335.
- 32-McCONNEL, R.B. Genetics of precancerous conditions of the gastrointestinal tract. In SHERLOCK, P.; MORSON, B.C.; BARBARA, L.; VERONESI, U. Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract, New York, Raven Press, 1983: 23-42.
- 33-McKEOWN, K.C. Trends in oesophageal resection for carcinoma. Ann R Coll Surg Engl 1972, 51 : 213-239.
- 34-MERCER, C.D. & HILL, L.D. Anatomy of the esophagus In HILL, L. KOZAREK, R.; Mc CALLUM, R.; MERCER, C.D. The Esophagus Medical & Surgical Management. Philadelphia, W. B. Saunders Com -

pany, 1988, : 16-23

35-MOERTEL, C.G.; DOCKERTY, M.B.; BAGGENSTOSS, A.H. Multiple primary malignant neoplasms II. Tumors of different tissues or organs. Cancer 1961, 14 (2):231-237.

36-MOERTEL, C.G.; DOCKERTY, M.B.; BAGGENSTOSS, A.H. Multiple primary malignant neoplasms III. Tumors of multicentric origin. Cancer 1961, 14 (2): 238-248.

37-MOERTEL, C.G.; DOCKERTY, M.B.; BAGGENSTOSS, A.H. Multiple primary malignant neoplasms I. Introduction and presentation of data. Cancer, 1961, 14(2) : 221-230.

38-MOONIER, P.H.; SAVARY, M.; PASCHE, R; ANANI, P. Intraepithelial carcinoma of the oesophagus: endoscopy morphology. Endoscopy 1981, 13: 185-191.

39-MOORE, C. Cigarette smoking and cancer of the mouth, pharynx, and larynx. JAMA 1971, 4 (218) : 553-558.

40-MUNOZ, N.; & CRESPI, M. High-Risk conditions and precancerous lesion of the oesophagus In: SHERLOCK, P.; MORSON, B.C; BARBARA L.; VERONESI, U. Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract, New York, Raven Press, 1983 : 53-64.

41-NABEYA, K. Markers of cancer risk in the esophagus and surveillance of high-risk groups. In: SHERLOCK, P.; MORSON, B.C. BARBARA

- L.; VERONESI, U. Precancerous Lesions of the Gastrointestinal Tract. New York, Raven Press, 1983: 71-86.
- 42-O'GARA, R.W. & HORN, R.C. Intramucosal carcinoma of the esophagus. A.M.A. Arch of Pathology 1955, 60:95-98.
- 43-ORRINGER, M.B. Palliative procedures for esophageal cancer. Surg Clin North Am 1983, 63 (4) :941-950.
- 44-POSTLETHWAIT, R.W. Carcinoma of the thoracic esophagus. Surg Clin North Am 1983, 63 (4) : 933-940
- 45-POSTLETHWAIT, R.W. Surgery of the Esophagus 2 edição Norwalk Connecticut, Appleton - Century - Crofts, 1986 : 369-442.
- 46-POSTLETHWAIT, R.W. Surgery of the Esophagus 2 edição Norwalk, Connecticut, Appleton - Century - Crofts, 1986 : 443-468.
- 47-POSTLETHWAIT, R.W. Surgery of the Esophagus 2 edição Norwalk Connecticut, Appleton - Century - Crofts, 1986 : 563-588.
- 48-POTTER, S.E. & HOLYOKE, E.A. Observations on the intrinsic blood supply of the esophagus. Arch Surg 1950: 944- 948.
- 49-PROLLA, J.C.; FURTADO, J.D.; BARCELOS, L.B. Alguns aspectos da epidemiologia do câncer de esôfago no Rio Grande do Sul, Brasil, 1970-1979. R AMRIGS 1983, 27 (1) : 26-32

- 50-RAVEN, R.W. Carcinoma of the oesophagus: a clinico-pathological study. Br J Surg 1948, 36: 70-73.
- 51-REBOUD, E.; PRADOURA, J.P.; FUENTES, P.; GIUDICELLI, R. Multicentric esophageal carcinoma: Yield of total endoscopy and vital staining. In: DEMEESTER, T.R. & SKINNER, D.B. Esophageal Disorders - Pathophysiology and Therapy. New York. Raven Press, 1985 : 347-354.
- 52-ROSENGREN, J.E. & GOLDSTEIN, H.M. Radiologic demonstration of multiple foci of malignancy in the esophagus. Gastrointest Radiol 1978,3: 11-13.
- 53-ROUSSEL, A.; GIGNOUX, M.; VERWAERDE, J.C.; SEGOL, J.C.V.; ABBATUCCI, J.S. VALLA, A. Le cancer de l'oesophage dans l'ouest de la France (analyse retrospective d'une population de 1400 cas). Bull Cancer 1977, 64 (1) : 61-66.
- 54-SAVARI, M. & NAEF, A.P. Le carcinome oesophagien "in situ" (considerations diagnostiques et thérapeutiques). J.F.O.R.L. 1976, 25 (10): 669-670.
- 55-SCANLON, E.F.; MORTON, D.R.; WALKER, J.M.; WATSON, W.L. The case against segmental resection for esophageal carcinoma. Surg Gynecol Obstet 1955, 101: 290-296.
- 56-SHEDD, D.P.; CROWLEY, L.G.; LINDSKOG, G.E. A ten years study of carcinoma of the esophagus. Surg Gynecol Obstet 1915, 101:

55-58.

- 7-SHIBUYA, H.; TAKAGI, M.; HORIUCHI, J.; SUZUKI, S.; KAMIYAMA, R. Carcinoma of the esophagus with synchronous or metachronous primary carcinoma in other organs. Acta Radiol Oncol 1982, 21 (1) : 39-43.
- 3-SIU, K.F.; CHEUNG, H.C.; WONG, J. Shrinkage of the esophagus after resection for carcinoma. Ann Surg 1986, 203(2) : 173-176.
- 7-SKINNER, D.B.; DOWLATSHAHI, K.D.; DEMEESTER, T.R. Potentially curable cancer of the esophagus. Cancer 1982, 50: 2571-2575.
- 0-SKINNER, D.B. Surgical treatment for esophageal carcinoma. Sem Oncol 1984, 11 (2): 136-143.
- 1-SLAUGHTER, D.P.; The multiplicity of origin of malignant tumours. Int Abst Surg 1944, 79 (2): 89-98
- 2-SOTUS, P.C.; MAJMUDAR, B.; SYMBAS, P.N. Carcinoma in situ of the esophagus. JAMA 1978, 239 (4): 335-336.
- 3-STALKER, L.K.; PHILLIPS, R.B.; PEMBERTON, J.J. Multiple primary malignant lesions. Surg Gynecol Obstet 1939, 68 (3): 595-602.
- 4-STEINER, P.E. The etiology and histogenesis of carcinoma of the esophagus. Cancer 1956, 3 (9): 436-452.

- 65-STRONG, M.S.; VAUGHAN, C.W.; INCZE, J. Toluidine blue in diagnosis of cancer of the larynx. Arch Otolaryngol 1978, 91 (1) : 515-519.
- 66-SUCKOW, E.E.; YOKOO, H.; BROCK, D.R. Intraepithelial carcinoma concomitant with esophageal carcinoma. Cancer 1962, 15 (4) : 733-740.
- 67-TAM, P.C.; SIU, K.F.; CHEUNG, H.C.; MA, L; WONG, J. Local recurrences after sub-total esophagectomy for squamous cell carcinoma. Ann Surg 1987, 205 (2): 189-194.
- 68-TAQUINO, G.J. & JOSEPH, G.F. Carcinoma of the esophagus (an analysis of 145 cases with special reference to metastases and extensions). Ann Otol Rhinol Laryngol 1987, 56: 1041-1058.
- 69-THOMPSON, W.M.; ODDSON, T.A.; KELVIN, F.; DAFFNER, R.; POSTLETHWAITH, R.W.; RICE, R.P. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head, neck and esophagus. Gastrointest Radiol 1978, 3: 123-127.
- 70-TNM. Classification of malignant tumours: 4 ed. Geneva, Springer Verlag, 1987: 39-42.
- 71-TOREK, F. The first successful case of resection of the thoracic portion of the oesophagus for carcinoma. Surg Gynecol Obstet 1913, 16: 614-617.

- 72-USHIGOME, S.; SPJUT, H.; NOON, G. Extensive dysplasia and carcinoma in situ of esophageal epithelium. Cancer 1967, 20 (6): 1023-1029.
- 73-VICTORA, C.G.; MUNOZ, N.; DAY, N.E.; PECCIN, D.A.; BRAGA, N.M. Hot beverages and oesophageal cancer in Southern Brazil: A case-control study. Int J Cancer 1987, 39: 710-716.
- 74-VRABEC, D.P. Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. Ann Otol 1979, 88: 846-854.
- 75-WATSON, T.A. Incidence of multiple cancer. Cancer 1953, 6: 365-371.
- 76-WATSON, W.L. Cancer of the esophagus some etiological considerations Am J Roentgenol 1939, 41: 420-424.
- 77-WATSON, W.L. Carcinoma of the oesophagus. Surg Gynecol Obst 1935, 56 : 884-897.
- 78-WILLIAMS, D.B. & PAINE, W.S. Observations on esophageal blood supply. Mayo Clin Proc 1982, 57: 448-453.
- 79-WONG, J. Esophageal resection for cancer. the rationale of current practice. Am J Surg 1987, 153: 18-24.
- 80-WYNDER, E.L.; DODO, H.; BLOCH, D.A.; GANTT, R.C.; MOORE, O.S. Epide-

miologic investigation of multiple primary cancer of the upper alimentary and respiratory tracts. I. A retrospective study. Cancer 1968, 24 (4): 730-737.

31-WYNDER, E.L. & MABUCHI, K. Etiological and environmental factors. JAMA 1973, 13 (226): 1546-1548.

32-YING-KAI, W.; GUO-JUN, H.; LING-FANG, S.; YU-DE, Z.; XUN-SHENG, L. Progress in the study and surgical treatment of cancer of the esophagus in China, (1940-1980). J Thorac Cardiovasc Surg 1982, 84(3): 325-333.