

JOSÉ EDISON TONETO JUNIOR

**CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE ESÔFAGO  
ASSOCIADO ÀS NEOPLASIAS DE CABEÇA E PESCOÇO:**

ESTUDO DA FREQUÊNCIA E VALOR DA CROMOENDOSCOPIA NO  
DIAGNÓSTICO DE LESÕES PRECURSORAS E NEOPLÁSICAS  
ASSINTOMÁTICAS

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia  
Área de concentração: Cirurgia do Esôfago, Estômago e  
Intestino Delgado

**Orientador: Prof. Dr. Loreno Brentano**

**Co-orientadores: Profa. Dra. Maria Isabel A. Edelweiss**

**Prof. Dr. Sérgio Gabriel S. de Barros**

Porto Alegre, 1998

**T664c** Toneto Junior, José Edison

Carcinoma epidermóide de esôfago associado às neoplasias de cabeça e pescoço: estudo da frequência e valor da cromoendoscopia no diagnóstico de lesões precursoras e neoplásicas assintomáticas / José Edison Toneto Junior ; orient. Loreno Brentano ; co-orient. Maria Isabel Albano Edelweiss, Sérgio Gabriel Silva de Barros. – Porto Alegre : UFRGS, 1998.  
98 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia.

1. Carcinoma de células escamosas : Esôfago. 2. Neoplasias esofágicas. 3. Neoplasias de cabeça e pescoço. 4. Diagnóstico. I. Brentano, Loreno. II. Edelweiss, Maria Isabel Albano. III. Barros, Sérgio Gabriel Silva de. IV. Título.

NLM: WI 250

Catálogo na fonte Biblioteca FAMED/HCPA

Aos meus pais, pela vida e pelo exemplo.

À Suzana, pelo seu amor e compreensão nas tantas horas  
roubadas de seu convívio.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Loreno Brentano, pela orientação e estímulo na realização deste trabalho e, principalmente, pela enriquecedora amizade.

À Professora Dra. Maria Isabel Edelweiss, por sua valiosa e sempre desprendida ajuda na revisão das lâminas, bem como pelas inúmeras idéias e sugestões.

Ao Professor Dr. Sérgio Gabriel Silva de Barros, pelo apoio constante no desenvolvimento deste estudo e presteza na realização dos exames endoscópicos.

Ao Professor Gabriel Kuhl, pelo encaminhamento dos pacientes do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), tornando possível este trabalho.

Ao Professor Cleber Dario Pinto Krueel, pelo estímulo e pelas oportunidades que me proporcionou de crescer, científica e profissionalmente.

Ao Dr. Marcelo Garcia Toneto, meu irmão, pelo incentivo, críticas e sugestões sempre pertinentes.

Ao Dr. Rogério Chultz, pelos ensinamentos de histopatologia do esôfago e ajuda na revisão das lâminas.

À Dra. Helenice Breyer, sempre pronta a colaborar nos exames endoscópicos.

Ao Dr. Jorge Alexandre Manfrin, do Serviço de Otorrinolaringologia do HCPA, pelo envolvimento e apoio no encaminhamento dos pacientes.

Aos colegas do Grupo de Cirurgia do Esôfago, Estômago e Intestino Delgado do HCPA, Drs. Carlos Cauduro Schirmer, Richard Gurski e Luís Fernando Moreira, pelo apoio e incentivo durante todo o período de realização deste trabalho.

À secretária Estela Maris Araripe, do Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia, pela sempre pronta e cordial ajuda na solução de questões burocráticas.

Ao Professor Dr. Mário Wagner, pelas sugestões e orientação na análise estatística dos dados.

Ao acadêmico Alexandre Padoin, pelo apoio logístico na área da informática, facilitando sobremaneira a realização desta pesquisa.

A Adelmo Soliman, auxiliar administrativo do Serviço de Patologia do HCPA, pela ajuda incansável apesar dos transtornos causados.

Aos funcionários do Centro de Cirurgia Ambulatorial do HCPA, sempre colaborativos para o bom andamento dos exames endoscópicos.

## SUMÁRIO

### LISTA DE QUADROS

### LISTA DE TABELAS

### LISTA DE FIGURAS

1 INTRODUÇÃO.....	02
2 OBJETIVOS.....	04
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	05
3.1 Epidemiologia do carcinoma epidermóide de esôfago.....	05
3.2 Fatores de risco.....	07
3.3 Carcinomas de cabeça e pescoço.....	10
3.4 Neoplasias malignas primárias múltiplas.....	11
3.4.1 Tumores malignos primários associados ao carcinoma epidermóide de esôfago.....	11
3.5 Caracterização das lesões precursoras e sua valorização.....	13
3.5.1 Lesões "menos avançadas".....	15
3.5.2 Lesões "mais avançadas".....	17
3.6 Diagnóstico das lesões precursoras.....	18
3.6.1 Rastreamento citológico.....	18
3.6.2 Diagnóstico endoscópico.....	19
3.6.3 A cromoendoscopia.....	20
3.6.3.1 A esofagoscopia com lugol.....	20
3.6.3.2 Outros corantes.....	22
3.6.4 Outros métodos.....	23

3.6.5 A importância do diagnóstico precoce.....	24
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	26
4.1 Delineamento.....	26
4.2 Seleção de amostra.....	26
4.2.1 Critérios de inclusão.....	26
4.2.2 Critérios de exclusão.....	27
4.3 Variáveis em estudo.....	27
4.4 Estudo endoscópico do esôfago.....	29
4.5 Exames histológicos.....	31
4.6 Análise estatística.....	32
5 RESULTADOS.....	34
5.1 Caracterização da amostra.....	34
5.2 Achados endoscópicos.....	36
5.3 Achados histológicos.....	39
5.4 Avaliação do grau de concordância entre os patologistas.....	44
5.5 Os carcinomas epidermóides de esôfago.....	45
5.6 Desempenho diagnóstico do teste do lugol.....	47
6 DISCUSSÃO.....	49
6.1 Aspectos gerais.....	49
6.2 Características da população estudada.....	53
6.3 O exame endoscópico.....	54
6.4 O exame histológico.....	57
7 CONCLUSÕES.....	69
8 LIMITAÇÕES DO PRESENTE ESTUDO.....	70

9 SUGESTÕES PARA FUTURAS PESQUISAS.....	71
10 RESUMO.....	72
11 ANEXOS.....	74
12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78
ABSTRACT.....	98



## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 - Seqüência da evolução das lesões precursoras do câncer epidermóide de esôfago (MUÑOZ et al., 1982).....pg. 14
- Quadro 2 - Ação dos corantes mais usados para detecção de câncer esofágico.....pg. 23
- Quadro 3 - Neoplasias associadas de carcinoma de cabeça e pescoço.....pg. 51
- Quadro 4 - Neoplasias associadas em portadores de carcinoma de esôfago.....pg. 51

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características da população estudada .....	pg. 35
Tabela 2 - Achados endoscópicos no esôfago durante a endoscopia convencional .....	pg. 36
Tabela 3 - Achados endoscópicos no estômago e duodeno durante a endoscopia convencional .....	pg. 37
Tabela 4 - Achados à endoscopia digestiva alta com lugol (Cromoscopia) .....	pg. 37
Tabela 5 - Localização das áreas não coradas no esôfago após o uso da solução de lugol .....	pg. 38
Tabela 6 - Achados histológicos dos exames com mucosa esofágica uniformemente corada pelo lugol .....	pg. 40
Tabela 7 - Achados histológicos nas áreas coradas pelo lugol .....	pg. 41
Tabela 8 - Achados histológicos nas áreas não coradas pelo lugol .....	pg. 42
Tabela 9 - Achados histológicos no conjunto das áreas coradas pelo lugol.....	pg. 43
Tabela 10 - Comparação entre a frequência dos diagnósticos histológicos obtidos em biópsias de áreas coradas e não coradas pelo lugol.....	pg. 44
Tabela 11 - Características dos 7 pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide de esôfago na população estudada. ....	pg. 46

Tabela 12 - Determinação da sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivo e negativo das áreas não coradas pelo lugol para lesões precursoras ou neoplásicas no esôfago.....pg. 48

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Mucosa esofágica com aspecto "tigrado", mostrando múltiplas áreas não coradas .....pg. 56
- Figura 2 - Área não corada no esôfago médio, a 32 cm da arcada dentária superior .....pg. 56
- Figura 3 - Microfotografia de biópsia esofágica de paciente com área não corada aos 28 cm da arcada dentária superior e que na biópsia demonstrou algumas células com núcleos mais volumosos restritos às camadas mais inferiores do epitélio (lesão de baixo grau) (HE 400x) .....pg. 60
- Figura 4 - Área não corada em esôfago médio, a 28 cm da arcada dentária superior, com aproximadamente 12mm em seu maior diâmetro, cujo exame histológico revelou ser uma displasia leve .....pg. 62
- Figura 5 - Lesão plana em esôfago médio, a 26cm da arcada dentária superior, com aproximadamente 15mm em seu maior diâmetro, antes (A) e após (B) o uso do lugol, cujo exame histológico revelou ser um carcinoma epidermóide.....pg. 62

Figura 6 - A- Microfotografia de lesão esofágica de paciente com carcinoma epidermóide de esôfago revelando logo abaixo da lâmina própria a presença de atipias e células volumosas com nucléolos evidentes, que se infiltram na parede esofágica, acompanhada de infiltrado inflamatório mononuclear intenso (HE 100x). B- Maior detalhe da figura, com a presença de uma célula discariótica com halo perinuclear e outras células com nucléolos evidentes (HE 400x) .....pg. 64

Figura 7 - Lesão elevada em esôfago proximal a 19cm da arcada dentária superior, com aproximadamente 35mm em seu maior diâmetro, cujo exame histológico revelou ser um carcinoma epidermóide .....pg. 65

Figura 8 - Carcinoma epidermóide em lesão plana da mucosa de esôfago médio, a 29 cm da arcada dentária superior, onde nota-se irregularidade da mucosa (A), e após o uso do lugol, com uma melhor definição dos limites da lesão após o uso do lugol (B) .....pg. 65

## 1 INTRODUÇÃO

Embora o carcinoma epidermóide de esôfago não constitua uma afecção muito comum no Brasil, seu prognóstico sombrio e sua incidência relativamente alta em certas regiões o tornam um problema de saúde importante. E isto torna-se particularmente preocupante no Rio Grande do Sul, o Estado brasileiro com o maior índice de mortalidade por esta neoplasia.

A moléstia costuma manifestar-se em fase tardia de sua evolução, razão pela qual a maioria dos pacientes não é candidato a uma terapia curativa, constituindo o controle paliativo a conduta habitual. Mesmo com os avanços tecnológicos da medicina, com melhorias no trans e pós-operatório e diminuição da mortalidade operatória, as taxas de sobrevida desses pacientes nas últimas décadas continuam extremamente baixas.

A possibilidade de melhorar a sobrevida em pacientes com câncer esofágico depende de vários fatores. O primeiro deles é o de que se faz necessário um completo entendimento da carcinogênese neste órgão, numa tentativa de se retirar, evitar ou anular fatores de risco para o desenvolvimento da neoplasia. Outro ponto de primordial importância uma vez instalada a doença é o diagnóstico precoce, que permitirá o tratamento de lesões ainda localizadas e passíveis de cura. Por fim, procura-se ainda por uma alternativa terapêutica eficaz para o tratamento do câncer em estágio avançado, que infelizmente é a realidade para a maioria dos pacientes. Nesses casos, nem a cirurgia, a radioterapia ou a quimioterapia mostram-se capazes de oferecer uma sobrevida maior que poucos meses.

Esta pesquisa procura avaliar a ocorrência de carcinoma epidermóide de esôfago e suas lesões precursoras em pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, que sabidamente têm propensão a desenvolver a referida neoplasia. Procura também definir o papel da esofagoscopia com lugol no diagnóstico de tais lesões.

## **2 OBJETIVOS**

1 - Medir a frequência de neoplasias de esôfago assintomáticas associadas a carcinomas de cabeça e pescoço em pacientes do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

2 - Medir a frequência de lesões precursoras de carcinoma epidermóide de esôfago assintomáticas associadas a carcinomas de cabeça e pescoço nos pacientes do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

3 - Medir o desempenho diagnóstico da cromoendoscopia com lugol na detecção de lesões precursoras ou neoplásicas do esôfago em pacientes com carcinomas de cabeça e pescoço do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.



### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1 Epidemiologia do carcinoma epidermóide de esôfago**

O carcinoma epidermóide é a neoplasia mais freqüente no esôfago, sendo responsável por mais de 95% dos tumores malignos envolvendo esse órgão (POSTLETHWAIT, 1986). A maioria dos dados relatados no Brasil é estimada com base nos diagnósticos fornecidos em atestados de óbito, já que a comunicação mais detalhada, o registro de tumores, é limitada a centros com sistemas de saúde bem organizados e operantes. DAY et al. (1982) consideram o atestado de óbito como estimativa aceitável da mortalidade para o câncer do esôfago tendo em vista algumas peculiaridades desta neoplasia: seu fácil reconhecimento sintomático em fases avançadas e a grande acessibilidade anatômica através de exames tanto radiológicos como endoscópicos permitem abordagem diagnóstica fácil. Os autores consideraram também que, como a sobrevida média (período decorrido entre o diagnóstico inicial e o óbito) de indivíduos acometidos por carcinoma epidermóide de esôfago não ultrapassa 1 ano em 90% dos casos, a cada morte relatada por este tumor, e comunicada através de atestado de óbito, deve corresponder um novo caso surgido no período dos doze meses precedentes. Há, portanto, para o carcinoma epidermóide de esôfago, uma tendência a que a mortalidade relatada e a incidência de novos casos se igualem em períodos consecutivos de doze meses.

Em 1995, a AMERICAN CANCER SOCIETY (1995) estimou terem ocorrido 12.100 novos casos de câncer de esôfago nos Estados Unidos e 10.900

mortes por esta neoplasia no mesmo período. No Relatório da Base de Dados de Câncer Nacional de 1996, DALY et al. (1996) estudaram 5.256 casos de carcinoma esofágico, dos quais 2.617 (56%) eram carcinomas epidermóides. Destes, 83,1% já eram casos avançados, com 56,8% nos estádios III e IV. Porém, como pode ocorrer em estudos retrospectivos, 1.520 casos (28,6%) não apresentaram as informações necessárias para o adequado estadiamento.

O Brasil, quando tomado como um todo, tem baixa incidência de câncer de esôfago. Em levantamento de 1982, BRUMINI relata incidência de 8,7/100.000 hab. para o sexo masculino e 2,0/100.000 hab. para o feminino, incidência semelhante à dos Estados Unidos e da Europa (POSTLETHWAIT, 1986). Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCa) de 1995 indicavam uma incidência estimada para o país de 6.690 novos casos, que representaram 2,45% de todas as doenças malignas. A mortalidade esperada para o mesmo período foi de 4.800 óbitos, ou 5,1% dos óbitos por câncer, ocupando a doença o quarto lugar na distribuição de óbitos em ambos os sexos.

Durante o ano de 1998, segundo estimativas do Ministério da Saúde (BRASIL, 1998), ocorrerão cerca de 7.140 novos casos de câncer do esôfago (um aumento de 6,7% em relação a 1995), que correspondem a 2,65% de todas as neoplasias malignas. Destes, 5.370 (75%) incidirão em homens e 1.770 (25%) em mulheres. Ressalte-se que, nos homens, esta neoplasia corresponde a 7,4% de todos os tumores malignos. A mesma fonte estima também um total de 3.960 óbitos por câncer do esôfago em homens; o número de óbitos em mulheres não é especificado. Quando estratificados por regiões, esses dados assumem uma maior importância: enquanto a média estimada nacional de casos incidentes de carcinoma de esôfago é

de 7,4/100.000 hab. para homens e 2,4/100.000 hab. para mulheres, no Rio Grande do Sul esses números saltam para 18,4/100.000 hab. para os homens e 7,5/100.000 hab. para as mulheres.

O Rio Grande do Sul é o Estado brasileiro com a maior mortalidade por neoplasias de esôfago, com taxas que chegam em algumas microrregiões a 29/100.000 hab./ano (PROLLA, 1992). Porto Alegre apresentou em 1990 uma incidência de 15,60/100.000 hab. para os homens e 3,86/100.000 hab. para as mulheres, e uma mortalidade de 9,67/100.000 hab. para homens e 3,71/100.000 hab. para mulheres (INCa, 1995). Em termos mundiais, essa incidência é considerada média quando comparada com a de regiões do norte da China e do Irã, onde os índices chegam a ser de 150/100.000 hab./ano (GHADIRIAN et al., 1988).

### **3.2 Fatores de risco**

Postula-se que o desenvolvimento do carcinoma epidermóide de esôfago decorra da ativação de pró-carcinógenos em carcinógenos por fatores ditos agressores, entre os quais encontram-se o tabagismo e o etilismo crônicos (PROLLA, 1992), os compostos nitrosos presentes na dieta (DUPLESSIS et al., 1969), deficiências nutricionais de zinco (MUÑOZ, 1995) e sílica (O'NEILL et al., 1982) e alimentos contaminados por fungos (LIU et al., 1955).

Entre os alcoolistas e tabagistas, TUYNS et al. (1977) demonstraram que indivíduos consumindo diariamente mais de 80 gramas de etanol e mais de 20 gramas de tabaco apresentavam um risco 44 vezes maior de desenvolver câncer de esôfago do que aqueles que utilizavam 40 gramas de etanol e 10 gramas de tabaco

por dia, em média. VICTORA et al. (1987) e PROLLA (1992) dão excelentes relatos sobre a associação entre estes fatores e a mortalidade por neoplasias esofágicas no Rio Grande do Sul. Em estudo com alcoolistas e tabagistas, FAGUNDES (1996), através do exame endoscópico, encontrou 6,9% de displasias no esôfago em 188 indivíduos assintomáticos; ele destacou também a importância do lugol no diagnóstico das lesões.

Nas regiões do globo de maior incidência, 80% dos pacientes com câncer de esôfago apresentam esofagite crônica concomitante, o que indica que fatores relacionados com alimentos ingeridos possam estar envolvidos. Além dos fungos, também certos agentes virais como o Human Papiloma Virus, Herpes Simplex Virus, Cytomegalovirus e Epstein-Barr Virus têm sido implicados na patogênese de uma variedade de carcinomas humanos (CHANG et al., 1992; FIDALGO et al., 1995).

Outro fator, este cultural, comum a essas regiões é a ingestão de bebidas quentes, o que leva a considerações sobre o papel da lesão térmica sobre a mucosa esofágica (KRUEL, 1992).

Além dos fatores já citados, determinadas afecções esofágicas associam-se a uma maior incidência de carcinoma epidermóide do esôfago, constituindo os chamados grupos de risco. Destacam-se assim o megaesôfago, a estenose cáustica e a Síndrome de Plummer-Vinson.

Nos pacientes com megaesôfago, a literatura brasileira refere uma incidência de câncer de 6,9% (FERREIRA-SANTOS, 1961). O autor constatou que o tempo médio decorrido entre o início da disfagia e o diagnóstico da neoplasia foi de 9,8 anos e que não houve relação entre o grau de dilatação do

esôfago e o câncer. Um fato digno de nota observado pelo autor foi que as operações de cardiomiectomia, que facilitam o esvaziamento esofágico, não evitaram o aparecimento da neoplasia.

Outra afecção predisponente ao aparecimento de câncer do esôfago é a estenose por ingestão de produtos cáusticos, especialmente naqueles doentes que necessitam de prolongados tratamentos de dilatação mecânica. É difícil estabelecer a exata incidência do carcinoma epidermóide de esôfago nesta afecção, pois isso demanda um seguimento de longo tempo. O tempo médio decorrido entre a ingestão do cáustico e o diagnóstico de câncer é, em média, de 34 anos (PINOTTI et al., 1990). Ainda é dúvida se a exclusão do esôfago do trânsito alimentar, como ocorre comumente quando se realiza uma esofagocoloplastia, previne o aparecimento do câncer. FEKÉTÉ (1985) apresentou um caso de carcinoma epidermóide de esôfago nesta situação, porém este é o único caso descrito na literatura mundial.

Ainda não se evidenciou com clareza a relação causal entre a Síndrome de Plummer-Vinson e o carcinoma de esôfago, porém aproximadamente 10% daqueles pacientes irão desenvolver a neoplasia no decorrer da vida (AHLBOM, 1936).

São também citados como afecções predisponentes a tilose (queratose palmo-plantar) e os divertículos de esôfago, porém a prevalência dessas afecções é muito baixa (SHINE, ALLISON, 1966; PIERCE, JOHNSON, 1969).

Outro fator de risco reconhecido para o desenvolvimento do carcinoma de células escamosas do esôfago são as doenças malignas pré-existentes, particularmente os carcinomas de cabeça e pescoço (SAVARY et al., 1991).

### **3.3 Carcinomas de cabeça e pescoço**

As neoplasias da cavidade oral, faringe, laringe e brônquios, que, junto com as do esôfago, constituem as chamadas neoplasias aerodigestivas superiores, estão, possivelmente, associadas aos mesmos fatores causais (ROGOT, 1980).

A neoplasia de laringe é a mais comum das neoplasias de cabeça e pescoço, e também aqui a quase totalidade dos casos é do tipo carcinoma de células escamosas. Sua incidência em Porto Alegre, no ano de 1991, foi de 8,65/100.000 hab. para o sexo masculino e 1,93/100.000 hab. para o feminino, com mortalidade de 4,82/100.000 hab. e 0,47/100.000 hab., respectivamente (BRASIL, 1995).

Chama atenção nestes pacientes o fato de não raro ocorrerem neles tumores primários múltiplos. Entre os 81 casos que estudaram, MCGUIRT et al. (1982) relataram 14 (17%) com presença de uma outra neoplasia primária, 43% das quais na mesma região anatômica. A seguir, apareciam o esôfago e o pulmão como locais de outras neoplasias primárias associadas. Ainda assim, em levantamento feito junto a 400 membros da Sociedade Americana de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, a pan-endoscopia (cavidade oral, vias aéreas e esôfago) só era feita de rotina no acompanhamento destes doentes por 4,2% dos cirurgiões; os restantes 95,8% só a realizavam quando da investigação de algum sintoma (MARCHANT et al., 1993).

### **3.4 Neoplasias malignas primárias múltiplas**

Tumores malignos primários múltiplos permaneciam como curiosidades médicas até 1932, quando WARREN e GATES levantaram, da literatura médica e

de suas próprias experiências, 1.259 casos confirmados. Mais tarde, MOERTEL et al. (1961) estudaram em detalhes a alta incidência de tumores de origem multicêntrica não apenas no esôfago, mas em todas as regiões do corpo humano.

Os critérios histológicos que definem esses carcinomas primários múltiplos associados foram descritos por WARREN e GATES (1932) e mais tarde por MOERTEL et al. (1961). Estes critérios são: (a) o caráter maligno de cada lesão deve ser confirmado histologicamente; (b) as diferentes localizações devem ser separadas por no mínimo 1,5cm de mucosa normal, sem evidências de alterações intra-epiteliais ou infiltração submucosa; (c) a probabilidade de uma lesão ser um implante metastático da outra deve ser excluída. Por convenção, em descrições correntes as neoplasias são consideradas sincrônicas se o intervalo entre os diagnósticos das duas lesões for de até 6 meses, e metacrônicas se este intervalo for maior que 6 meses (GUILLOT et al., 1992).

#### **3.4.1 Tumores malignos primários associados ao carcinoma epidermóide de esôfago**

Especificamente em relação ao carcinoma epidermóide de esôfago, tem sido relatada uma associação mais freqüente com adenocarcinoma gástrico (SOUQUET et al., 1989), com carcinoma de pulmão (FÉKÉTÉ et al., 1994) e, principalmente, com os carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço (GROSSMAN, 1989; SHIOZAKI et al., 1990; SHIBUYA et al., 1995), entendendo-se estes como os tumores que acometem a cavidade oral, a orofaringe, a hipofaringe e a laringe. BERG et al. (1970) notaram que o risco relativo de indivíduos acometidos por estas neoplasias de desenvolverem um

carcinoma de esôfago é de 15 a 20 vezes maior do que na população em geral; já SHIOZAKI et al. (1990) relatam que tal risco é 40 vezes maior.

Também tem sido observada a ocorrência de múltiplos focos carcinomatosos primários no esôfago, assim como focos isolados de displasia em diferentes graus no mesmo indivíduo (FONTES, 1989; MORITA, 1994).

Uma teoria para explicar essas associações seria a da "field cancerization", termo cunhado por SLAUGHTER et al. em 1953. Segundo esses autores, as mucosas das vias aerodigestivas superiores reagiriam como um todo aos agentes com potencial carcinógeno, notadamente tabaco e álcool, permitindo assim que ocorressem transformações displásicas ou neoplásicas em vários pontos simultaneamente. Essa teoria foi inicialmente sugerida como uma explicação para os altos índices de recidiva dos carcinomas da cavidade oral (SLAUGHTER et al., 1953), mas postula-se que ela também possa estar implicada nos tumores primários múltiplos das vias aéreas e digestivas superiores (ABEMAYOR et al., 1988).

Para alguns autores, o aspecto mais significativo da "field cancerization" é que 20 a 30% dos pacientes com uma neoplasia nas vias aerodigestivas superiores têm ou terão um outro tumor primário no decorrer da vida (STRONG et al., 1984). Os autores sugerem a realização rotineira da pan-endoscopia nesses pacientes.

No Grupo de Cirurgia do Esôfago, Estômago e Intestino Delgado do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1988 a 1994, foram tratados 216 (duzentos e dezesseis) pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago



(BRENTANO, 1994). Destes, 16 (7,5%) eram portadores de neoplasias associadas, 40% delas originadas no trato respiratório e 26,7% na orofaringe.

Segundo NINO-MURCIA (1990), os tumores de cabeça e pescoço apresentam uma segunda neoplasia no esôfago em 0,7 a 1,8% dos casos, número que chega a 8% em algumas séries (MCGUIRT, 1982). Já a associação entre neoplasias de pulmão e esofágicas foi relatada como sendo de até 3,2% dos casos (FÉKÉTÉ, 1994).

### **3.5 Caracterização das lesões precursoras e sua valorização**

O termo "pré-canceroso" ou "pré-maligno" tem sido usado com a conotação de "antecedente obrigatório" de carcinoma invasivo. Essa interpretação do termo leva a uma decisão pragmática: se a lesão "inevitavelmente" irá evoluir para o câncer, todas as tentativas para removê-la devem ser indicadas. Entretanto, várias lesões estudadas não evoluem necessariamente para o estágio de neoplasia e não precisam, portanto, ser obrigatoriamente removidas. Assim, há uma tendência a usar-se o termo precursor, que aponta para condições que, apesar de precederem cronologicamente o câncer, não progridem de forma inevitável para esta condição (KRUEL, 1992; PELAYO CORREA, 1985).

Embora ainda não haja um consenso sobre as lesões precursoras do carcinoma epidermóide do esôfago, estudos realizados na China e no Irã sugerem que a história natural da doença seja a seqüência esofagite, atrofia, displasia e carcinoma, conforme Quadro 1 (MUÑOZ et al., 1982). Destas, até o momento, somente a displasia tem sido proposta como uma lesão definitivamente pré-cancerosa (TYTGAT, 1987; DAWSEY, 1994).

## Quadro 1

Seqüência da evolução das lesões precursoras do câncer  
epidermóide de esôfago (MUÑOZ et al., 1982)

ESOFAGITE ⇒ ATROFIA ⇒ DISPLASIA ⇒ CARCINOMA

Atendo-se às lesões acima citadas, poder-se-ia dividi-las, de acordo com PELAYO-CORREA (1985), em:

a) lesões "menos avançadas": alterações morfológicas semelhantes a outros processos benignos e que não envolvem a proliferação de clones celulares com fenótipos neoplásicos. Aqui se agrupam as lesões inflamatórias (esofagites), as atróficas, as hiperplásicas e as metaplásicas;

b) lesões "mais avançadas": clones de células com fenótipos morfológicamente anormais, expressos principalmente por irregularidades nucleares acentuadas e perda da polaridade. Trata-se de lesões mais agressivas, usualmente descritas como displasias.

### 3.5.1 Lesões "menos avançadas"

#### Esofagites crônicas

Vários estudos têm demonstrado a correlação entre alta frequência de esofagite crônica e alta incidência de carcinoma epidermóide de esôfago em regiões da China (CRESPI et al., 1984), na África do Sul (OETTLE et al., 1986), na região de Kashmir na Índia (GOSWAMI et al., 1987) e em Pelotas no Rio Grande do Sul (MUÑOZ et al., 1987). A esofagite é definida pela presença de um ou mais dos três critérios seguintes: (1) as papilas da lâmina própria se estendendo além do terço superficial do epitélio e a espessura da camada basal maior do que 15% da espessura do epitélio; (2) infiltração difusa ou focal do epitélio por 2 ou mais leucócitos polimorfonucleares por campo ou 1 ou mais eosinófilos por campo; e (3) infiltrado inflamatório de células mononucleares ou linfoplasmocitário na lâmina própria. Sua gradação como leve, moderada ou acentuada está baseada na intensidade da inflamação presente. Caso ocorra apenas o primeiro critério, a esofagite é classificada como leve; os casos que mostrem erosões ou ulcerações do epitélio são classificadas como acentuadas (DAWSEY et al., 1994a).

Em Porto Alegre, BARROS (1992), em estudo comparativo entre indivíduos do sexo masculino com e sem fatores de risco para carcinoma epidermóide de esôfago (alcoolismo, tabagismo e consumo de chimarrão), encontrou uma elevada presença de esofagite crônica em vários graus, significativamente maior no grupo de maior risco (70% contra 45,5%, respectivamente). Surpreendente foi a presença de displasia em 3% do grupo considerado de menor risco, contra 3,4% do grupo de maior risco, o que sugere que aquela população possa estar exposta também a outros fatores de risco além dos estudados. Em nenhum grupo foi identificada atrofia epitelial. Os resultados

de BARROS (1992) mostram que tanto os indivíduos com menor risco quanto os com maior risco, mas residentes em região com média a alta incidência de carcinoma epidermóide de esôfago, são portadores de lesões precursoras (esofagites crônicas e displasias).

Estudando populações do Irã e da China, MUÑOZ et al. (1982) e CRESPI et al. (1984) descreveram altas incidências de esofagite, atrofia epitelial e displasia nessas populações com alta incidência de câncer e pouca ou nenhuma evidência de refluxo gastroesofágico. Baseados nas diferenças de prevalência dessas lesões entre grupos de baixo e alto risco e em um estudo de seguimento de um ano de 20 pacientes, eles propuseram que esofagite, atrofia epitelial e displasia fossem considerados como lesões precursoras de câncer esofágico naquelas populações. Utilizando métodos similares, QIU E YANG (1988) encontraram prevalência semelhante de esofagite e atrofia epitelial em populações chinesas de alto e baixo risco para câncer esofágico, mas acharam taxas mais altas de hiperplasia de células basais e displasia nas populações de maior risco. Também relataram progressão para o câncer em 34% dos indivíduos cujo resultado inicial da biópsia foi de esofagite e displasia, mas apenas de 4% naqueles cuja biópsia mostrara apenas esofagite.

#### Atrofia epitelial

Considera-se atrófico o epitélio quando uma porção bem orientada do mesmo for menor ou igual a 10 (dez) células em espessura e não houver evidência de perda de superfície epitelial durante o procedimento de biópsia ou presença de tecido de granulação na lâmina própria subjacente (DAWSEY et al., 1994a). Esse

adelgaçamento do epitélio por rarefação das camadas celulares suprapapilares associada à queratinização e hiperplasia basilar tem sido encontrado em populações sob risco para carcinoma epidermóide de esôfago (MUÑOZ et al., 1982).

DAY et al. (1982) sugerem que a atrofia epitelial seja uma fase intermediária na evolução das esofagites crônicas para as lesões displásicas.

### **3.5.2 Lesões "mais avançadas"**

#### Displasias

A proliferação de células com atipias nucleares, alterações marcadas da cromatina, perda da polaridade celular e maturação anormal são as características do estágio mais avançado das lesões precursoras (DAWSEY et al., 1994a)

Em exames histopatológicos da mucosa esofágica de animais de laboratório submetidos a substâncias carcinogênicas, vários graus de displasia são consistentemente encontrados, precedendo ou acompanhando os achados de carcinoma invasor (RUBIO, 1983; Krueel, 1992). Esse fato foi também observado em pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago (MANDARD et al., 1984).

DAWSEY et al. (1994a), em um estudo de seguimento de 754 pacientes durante três anos e meio, relataram uma incidência de carcinoma epidermóide de esôfago de 5% (risco relativo = 2, não significativo) nos casos com diagnóstico inicial de displasia leve, de 27% (rr = 14,2) nos portadores de displasia moderada e de 67% (rr = 75,2) naqueles com displasia severa ou carcinoma *in situ*. Os autores sugerem um tempo de seguimento maior para avaliação completa do papel das lesões menos graves na carcinogênese esofágica.

SUGIMACHI et al. (1995) encontraram lesões displásicas em 32 (20,5%) das 156 peças de esofagectomias de pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago que estudaram. Usando a AgNORs (coloração de nucléolos com impregnação pela prata), os autores encontraram uma atividade celular e uma agressividade biológica semelhantes nas lesões displásicas e nos carcinomas *in situ*. Os mesmos autores já haviam relatado, em estudo anterior, a análise citofotométrica do DNA de carcinoma esofágico quimicamente induzido em ratos, em que ficou demonstrado que a natureza biológica da displasia pode ser considerada tão grave quanto o próprio câncer (KOGA et al., 1988).

No Rio Grande do Sul, PEREIRA-LIMA et al. (1995) encontraram 2 casos (4%) de carcinoma epidermóide e 13 casos (26%) de displasia no esôfago em 50 pacientes com carcinomas de cabeça e pescoço. Em seu estudo, 32% dos exames foram indicados por disfagia.

### **3.6 Diagnóstico das lesões precursoras**

#### **3.6.1 Rastreamento citológico**

Nas regiões de maior incidência de carcinoma esofágico, particularmente no norte da China e no Irã, existem programas de saúde pública enfocando a detecção precoce da doença através do rastreamento citológico com o uso do balão chinês (GHADIRIAN et al., 1988). No Rio Grande do Sul, também se iniciou um trabalho semelhante em região de alta incidência de carcinoma de esôfago (BARROS, 1992).

O diagnóstico citopatológico das chamadas lesões precursoras pelo balão citológico tem mostrado grande variabilidade nas frequências dos resultados, especialmente quanto às chamadas displasias. Embora essa variabilidade possa estar refletindo diferentes prevalências de tais lesões em distintos locais, ela também pode decorrer da não adoção de critérios diagnósticos uniformes (JACOB, 1990).

BARROS, em seu já citado estudo de 1992, demonstrou, em nosso meio, a praticidade e o baixo custo da coleta de material celular do esôfago através do uso do balão chinês. Embora os resultados desse método tenham apresentado um grande número de falsos positivos e falsos negativos quando comparados com os do exame histopatológico, o método é adequado para o rastreamento de grandes populações que se encontram em áreas de elevada incidência de carcinoma epidermóide de esôfago. Aqueles indivíduos com citologia alterada ou duvidosa são então encaminhados para o estudo endoscópico. É o método utilizado nos estudos populacionais da China, onde tem sido empregado em larga escala (SHU, 1983; ROTH et al, 1997).

### **3.6.2 Diagnóstico endoscópico**

O esôfago, por sua forma tubular e acessível, torna fácil o exame endoscópico e a biópsia. A inspeção visual da luz esofágica é superior ao exame indireto feito através da radiografia, na detecção de lesões precoces, especialmente nas lesões planas. Em 24 casos de carcinomas precoces, ADACHI et al. (1993) observaram que o diagnóstico foi realizado em todos os casos quando do exame endoscópico, e apenas em 53% das vezes no estudo radiológico.

### **3.6.3 A cromoendoscopia**

A cromoendoscopia ou cromoscopia nada mais é que o uso de soluções corantes borrifadas na mucosa digestiva durante o exame endoscópico. O tipo de corante varia de acordo com o órgão examinado e o tipo de lesão que se deseja destacar.

Os corantes usados em endoscopia podem ser de três tipos: (a) absorptivos, que coram constituintes celulares ou tipos de epitélios específicos; (b) reativos, que identificam produtos celulares, como a mudança de cor de um indicador de pH; ou (c) de contraste, que destacam a topografia tecidual por aderirem à superfície e penetrarem em dobras e depressões mucosas (ASGE, 1996).

No esôfago, os corantes utilizados com mais frequência são a solução de lugol 1% a 3% e o azul de toluidina 1% a 2% (ENDO, 1991).

#### **3.6.3.1 A esofagoscopia com lugol**

A solução de lugol é um contraste absorptivo à base de iodo, com afinidade pelo glicogênio do epitélio escamoso não queratinizado. Foi utilizada pela primeira vez em 1933, por Schiller, para detecção de alterações patológicas do epitélio da cérvix uterina (SCHILLER, 1933) e, desde então, vem sendo empregada sistematicamente em ginecologia.

A mucosa esofágica, normalmente de coloração rosa-pálida, adquire tonalidade marrom-escura alguns segundos após o contato com o lugol, e volta à sua cor original passados alguns minutos. As áreas não coradas ou fracamente coradas indicam ausência ou diminuição do conteúdo de glicogênio no epitélio,



fato que ocorre em neoplasias (NABEYA et al., 1990), no epitélio de Barrett (STEVENS et al., 1994) e na esofagite inflamatória (MORI et al., 1994).

O primeiro relato na literatura de língua inglesa do uso da solução de lugol no esôfago foi feito por BRODMERKEL (1971), quando observou que as lesões carcinomatosas não se coravam. Em 1972, NOTHMAN et al., usando o mesmo procedimento, perceberam que a mucosa de epitélio colunar e as lesões da esofagite também se apresentavam como áreas não coradas pelo lugol.

Desde então, vários estudos têm mostrado a eficácia do uso da solução de lugol na detecção de alterações do epitélio esofágico, neoplásicas ou não, não observáveis pela endoscopia convencional (SUGIMACHI et al., 1988; MISUMI et al., 1990; SHIOZAKI et al., 1990; ADACHI et al., 1993; OKUMURA et al., 1993; YOKOYAMA et al., 1995). Outra característica do lugol é a melhor definição da área de mucosa alterada, importante para a orientação de biópsias bem como para a remoção completa de tais lesões na ressecção mucosa endoscópica (ENDO, 1991).

Em estudo publicado em 1991, SUGIMACHI et al. relataram aumento no diagnóstico de neoplasias precoces de esôfago de 12,5% no período de 1980-84 (519 casos) para 23% no período de 1985-89 (530 casos), fato que atribuíram ao uso sistemático do lugol durante as esofagoscopias.

Ao estudarem um grupo de 158 pacientes de alto risco para o carcinoma epidermóide de esôfago com a video-endoscopia com alta resolução, Meyer et al. (1997) encontraram 17 lesões neoplásicas em 13 (8,2%) pacientes. Apesar de apenas duas delas não terem sido visualizadas antes do uso do lugol, os autores

ressaltaram que o corante propiciou uma melhor definição das margens das lesões em todos os casos.

### 3.6.3.2 Outros corantes

O azul de toluidina também é um corante absorvivo, que cora o núcleo da célula. Quando aplicado topicamente, identifica preferencialmente tecidos inflamatórios ou neoplásicos, em parte decorrente do aumento da relação núcleo/citoplasma (HERLIN et al., 1983).

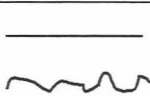

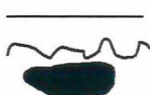
Preferencialmente utilizado para identificar o carcinoma epidermóide de esôfago (HIX e WILSON, 1987), uma peculiaridade deste método é que o tecido neoplásico deve estar exposto no lúmen esofágico para obter-se um resultado positivo. Não haverá qualquer efeito se a lesão estiver recoberta mesmo que por uma fina camada de epitélio normal. Outro ponto a ser observado é que, embora lesões benignas, tais como áreas inflamatórias, tecido de granulação ou fundos de úlceras, também se coram de azul, os casos de câncer coram-se com um padrão característico que lembra uma rede (ENDO, 1991).

No Quadro 2 observam-se os resultados do uso da solução de lugol e do azul de toluidina.

Quadro 2

Ação dos corantes mais usados para detecção de câncer esofágico

Localização da lesão	Lugol	Azul de Toluidina
----------------------	-------	-------------------

Exposto no lúmen		+	+
Coberto por fina Camada de epitélio		+	-
Coberto por Mucosa normal		-	-

### 3.6.4 Outros métodos

À medida que a pesquisa no campo da oncologia avança, entendem-se melhor os processos biológicos e moleculares responsáveis pela oncogênese. A análise molecular de marcadores oncogênicos poderá ter um papel fundamental na identificação precoce de células displásicas, visto que ela permite a identificação de alterações antes de outros métodos que só detectam anormalidades após as transformações fenotípicas ocorrerem. Se apropriadamente utilizada, pode aumentar a eficácia dos métodos tradicionais de detecção do câncer. Mesmo em casos avançados, a avaliação dos marcadores oncogênicos pode ajudar os pesquisadores a prever o prognóstico, o potencial metastático de um dado tumor ou mesmo os padrões de metástase e recidiva (PERKINS e VAN WOUDE, 1993).

A transformação celular maligna envolve diversas etapas e é regulada por vários oncogenes, principalmente proto-oncogenes e genes supressores de tumores. Uma vez mutados ou ativados, esses oncogenes irão induzir alterações que resultarão em expressão fenotípica celular anômala (WEINBERG, 1991).

No carcinoma epidermóide de esôfago, os oncogenes implicados na carcinogênese mais intensamente estudados são o p53, o RB, o bcl-2, a Cyclin D e o c-myc (FACCINI et al., 1997).

Apesar de recentes, as pesquisas neste campo têm mostrado resultados animadores (WANG et al., 1993; CHUNG et al., 1993) e devem, em futuro próximo, provar a real utilidade de sua aplicação clínica.

### **3.6.5 A importância do diagnóstico precoce**

A história natural e o padrão de disseminação do câncer esofágico estão relacionados à anatomia esofágica e torácica. O carcinoma intra-epitelial é geralmente precedido por displasia. Estima-se que a progressão de carcinoma *in situ* para carcinoma invasivo demore em torno de 4 a 5 anos na China, onde o carcinoma *in situ* pode ser indolente (GUANREI et al., 1988). Estudos japoneses, porém, sugerem uma progressão mais rápida, ao redor de 2 anos (NABEYA et al., 1990). Após penetração na submucosa do órgão, a progressão é rápida, em face de suas longas vias linfáticas e a falta de uma camada serosa, que favorecem a disseminação submucosa à distância, a extensão extramural com invasão de estruturas mediastinais e as metástases linfonodais múltiplas. Como o crescimento intraluminal do tumor ocorre tardiamente, o aparecimento da disfagia é um sinal de doença avançada.

Além da alta incidência no Rio Grande do Sul (PROLLA, 1992; BRASIL, 1995), a quase totalidade desses tumores são diagnosticados quando sintomáticos, ou seja, em fase avançada, quando o prognóstico se torna sombrio,

com a sobrevida em 5 anos em torno de 10% (EARLAM e CUNHA-MELO, 1980; THOMAS e SOBIN, 1995; SWISHER et al., 1995).

Em relato do Grupo Europeu para Estudos de Doenças do Esôfago, BONAVINA (1995) estudou 9.743 pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago e encontrou apenas 253 (2,6%) casos de tumores precoces. A neoplasia era intra-epitelial em 46 casos (18,2%), restrita à mucosa em 64 (25,3%) e estendia-se à submucosa em 143 (56,5%). Embora todas as lesões fossem classificadas como precoces, a sobrevida em 5 anos foi de 92,8% no primeiro grupo, de 72,8% no segundo e de 44,3% nos tumores submucosos.

Isso demonstra a necessidade de detecção da doença em uma fase ainda passível de cura. E essa necessidade torna-se maior quando há mais de uma neoplasia em um mesmo paciente, pois o seu tratamento é mais difícil e seu prognóstico torna-se pior do que quando há uma única neoplasia.

Sabendo-se dessa associação, ao se diagnosticar uma lesão primária associada ainda em fase precoce, ou mesmo uma lesão pré-maligna, passível de tratamento curativo, estar-se-á oferecendo uma chance de cura para esses doentes, ou, no mínimo, uma melhora do seu prognóstico.

## **4 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento**

Foi realizado um estudo transversal no qual os pacientes incluídos serviram de controle para si próprios na comparação das áreas esofágicas analisadas antes e após o uso da cromoendoscopia. Foi considerado como padrão ouro o diagnóstico histológico, e o teste em avaliação foi a esofagoscopia com lugol. O eixo de temporalidade foi contemporâneo, e a unidade de estudo individual.

### **4.2 Seleção de amostra**

A população estudada foi constituída de portadores de neoplasias malignas de cabeça e pescoço, especificamente aquelas originadas no epitélio escamoso que reveste estas mucosas. A amostra foi constituída por pacientes oriundos do ambulatório de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, onde estes pacientes foram tratados. Foram considerados carcinoma de cabeça e pescoço os originários da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe. O período de desenvolvimento do estudo foi de janeiro de 1996 a dezembro de 1997.

#### **4.2.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos os pacientes com neoplasia primária conforme os critérios acima, tanto os já tratados e em acompanhamento no referido

ambulatório como os casos novos diagnosticados durante o andamento do estudo. Os pacientes, após o diagnóstico confirmado histologicamente, foram encaminhados para realização do exame endoscópico.

#### **4.2.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos da amostra todos os pacientes com:

- queixa sugestiva de obstrução esofágica (disfagia);
- tumor esofágico já tratado previamente;
- alto risco para o exame endoscópico;
- história comprovada de hiper-sensibilidade ao iodo;
- recusa em realizar o exame endoscópico.

#### **4.3 Variáveis em estudo**

As variáveis em estudo, abaixo relacionadas, foram aferidas e codificadas conforme protocolo (Anexo A). Os resultados dos exames endoscópicos foram relatados por dois médicos endoscopistas experientes e anotados em separado pelo mestrando (Anexo B).

Os estudos histológicos foram sempre realizados pelo mesmo médico patologista, que, no momento do exame, desconhecia os outros dados. Os resultados foram anotados também em ficha protocolar em separado (Anexo C), que foi preenchida à medida que os dados eram obtidos. Posteriormente, as lâminas foram avaliadas por outro médico patologista para determinação do grau de concordância entre os diagnósticos.

O detalhamento em relação à aferição das variáveis é o que segue:

- **Dados gerais:** dados puramente descritivos, como idade, sexo e cor do paciente, tipo e local da neoplasia primária.

- **Tipo de tratamento prévio da neoplasia primária:** os pacientes foram agrupados conforme o tipo de tratamento prévio, ou seja, cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou nenhum.

- **Fatores de risco:** foram considerados como fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma epidermóide de esôfago ou de cabeça e pescoço o uso abusivo de álcool e tabaco. Devido às conhecidas dificuldades para aferição exata de quantidades ingeridas de álcool etílico ou equivalência entre os vários tipos de cigarros manuais ou industrializados - e, não sendo este o objetivo deste estudo, - optou-se por utilizar critérios simplificados para estas variáveis.

Para o alcoolismo, foram considerados três grupos:

- a) etilismo presente (uso diário de bebida alcoólica independentemente de quantidade);
- b) passado de etilismo (uso diário de bebida alcoólica independentemente de quantidade, que tenha sido interrompido há mais de dois anos);
- c) ausência de etilismo (não uso de bebidas alcoólicas ou uso ocasional).



Para o tabagismo foram considerados três grupos:

- a) tabagismo presente (ato de fumar todos os dias, independentemente do número ou tipo de cigarro);
- b) tabagismo no passado (ato de fumar todos os dias, independentemente do número ou tipo de cigarro, interrompido há mais de dois anos);
- c) ausência de tabagismo (hábito de fumar inexistente ou ocasional).

#### **- Simultaneidade das neoplasias**

Foram consideradas como sincrônicas aqueles neoplasias esofágicas cujo diagnóstico tenha sido feito dentro de um intervalo de seis meses após a identificação do carcinoma de cabeça ou pescoço. Se o intervalo de tempo entre os diagnósticos foi maior que seis meses, então foram consideradas como metacrônicas.

#### **4.4 Estudo endoscópico do esôfago**

Inicialmente, os pacientes receberam esclarecimentos sobre a importância do estudo. A seguir, foi solicitado o consentimento informado de cada um deles (Anexo D).

Para a realização do exame endoscópico, os pacientes foram encaminhados à Unidade de Endoscopia Digestiva do Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos eles foram orientados a fazer um jejum de 12 horas na noite anterior ao exame. A anestesia tópica da faringe foi feita com cinco borrifadas de lidocaína a 10% na forma de aerosol, cinco minutos antes do exame; a sedação endovenosa foi realizada

imediatamente antes da introdução do endoscópio, com doses variando de 2-4mg de Midazolan.

Os exames foram realizados utilizando-se um vídeo-endoscópio da marca Olympus, modelo GIF-130 (Olympus Corporation, Tokyo, Japão). Iniciou-se com uma endoscopia digestiva alta (EDA), com ênfase no esôfago. O endoscópio foi introduzido até a segunda porção do duodeno e, a partir de então, retirado lentamente para o estudo do duodeno e estômago, respectivamente. Ao término dessa etapa, foram registrados os achados patológicos e o(s) local(is) correspondente(s), sendo feitas biópsias quando houvesse alterações. O endoscópio era então tracionado até a área correspondente ao esfíncter esofágico superior e novamente avançado até a transição esôfago-gástrica, procedendo-se à análise visual detalhada do órgão, anotando-se o tipo e o local de qualquer anormalidade em sua mucosa. Novamente o endoscópio era tracionado até sua porção cranial e, através de um cateter modelo Olympus PW-52, borrifava-se a solução de lugol a 3% em toda a extensão da mucosa esofágica, com um máximo de 20 ml por indivíduo, de forma a cobri-la completamente com o corante. Procedia-se então ao registro do local e à biópsia de áreas que não corassem ou estivessem hipocoradas, indicando anormalidade do epitélio. Em todos os casos, foram feitas biópsias no terço médio do esôfago, em área corada pelo lugol, aproximadamente 10 cm proximais à transição esôfago-gástrica, obtendo-se dois fragmentos de cada área (controles). Também foram biopsiadas as áreas não coradas pelo lugol com diâmetro maior que 5mm ou com algum achado anormal de mucosa mesmo quando corada. Foram também descritas e anotadas quaisquer complicações decorrentes do exame endoscópico.

Os procedimentos endoscópicos foram gravados em fita cassete para posterior revisão.

#### **4.5 Exames histológicos**

Os exames histológicos foram realizados no Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sempre sob orientação de um mesmo médico patologista.

A preparação das lâminas obedeceu à seguinte rotina:

- a) fixação em formalina neutralizada;
- b) processamento conforme rotina do laboratório do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com desidratação, clarificação e inclusão em parafina;
- c) cortes de 4-6 micra em micrótomo rotativo;
- d) coloração pelo método de hematoxilina-eosina.

As lâminas foram todas analisadas em microscópio ótico comum para identificação das alterações histopatológicas, que foram classificadas conforme o sistema de Bethesda (KURMAN e SOLOMON, 1994) em:

1. Material adequado: o material foi considerado adequado para o estudo histológico quando o fragmento estava bem orientado, permitindo um corte perpendicular à superfície da mucosa e alcançando, pelo menos, a lâmina própria da mesma. Aqueles considerados inadequados foram excluídos do estudo.

2. Esofagite crônica: presença de infiltrado linfoplasmocitário no epitélio e/ou na lâmina própria da mucosa, associado a elevação na altura das papilas e a hiperplasia da camada basilar do epitélio. As esofagites foram classificadas como

leves, moderadas ou acentuadas, de acordo com o grau de infiltrado linfoplasmocitário encontrado no epitélio e/ou na lâmina própria.

3. Displasia: presença de células com núcleos hipercromáticos e aumentados em volume em relação ao restante da célula. Na lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau, doravante denominada displasia leve, as alterações restringem-se à camada basal do epitélio; na lesão intra-epitelial escamosa de alto grau, doravante denominada displasia acentuada, as alterações estendem-se por toda a espessura do epitélio, com presença freqüente de mitoses, havendo preservação da lâmina própria.

4. Carcinoma: presença de células com acentuado pleomorfismo, com núcleos volumosos, ocupando a maior parte da célula, com contornos irregulares e hipercromasia. Presença freqüente de mitoses atípicas e invasão do tumor através da lâmina própria.

Todas as lâminas foram codificadas para tornar o exame cego aos examinadores e foram revisadas por dois médicos patologistas para se observar o grau de concordância.

#### **4.6 Análise estatística**

A análise descritiva das variáveis, quando quantitativas, foi realizada através de média, mediana e desvio padrão. Quando qualitativas, utilizaram-se medidas de freqüência e proporção. Para a comparação dos achados histológicos entre as áreas coradas e não coradas, utilizou-se o teste qui-quadrado. A concordância entre os patologistas nos exames histológicos foi medida usando-se o coeficiente de concordância de Kappa. Para descrever o desempenho

diagnóstico do teste do lugol foram usadas medidas clássicas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo. Os intervalos de confiança foram calculados através de distribuição binomial. O nível de significância considerado foi de  $\alpha = 0,05$ .

## **5 RESULTADOS**

### **5.1 Caracterização da amostra**

No período de janeiro de 1996 a dezembro de 1997 foram entrevistados 48 pacientes, dos quais 2 recusaram-se a participar do estudo e 3 não compareceram para a realização do exame endoscópico na data marcada nem retornaram ao ambulatório. Pela exclusão desses, a amostra ficou constituída de 43 pacientes.

A média de idade dos pacientes foi de 56,8 anos, com desvio padrão de  $\pm$  10,1 e mediana de 57 anos. O mais jovem tinha 35 anos; o mais velho 77. Foram 39 pacientes (90,7%) do sexo masculino e 4 (9,3%) do sexo feminino. A raça branca foi a predominante, com 38 pacientes (88,4%), 3 (7%) eram da raça preta e 2 (4,6%) de raça mista.

Na Tabela 1 encontram-se detalhados os dados referentes ao local e tratamento prévio da neoplasia primária, e à ocorrência de alcoolismo e tabagismo.

Quanto aos tumores primários, o local mais freqüente foi a laringe, encontrado em 19 (44,4%) dos pacientes. Trinta e seis pacientes (83,7%) já haviam feito algum tratamento prévio; a cirurgia, combinada ou não com a radioterapia, foi o método mais empregado. Na ocasião deste estudo, 7 pacientes (16,3%) ainda não haviam realizado nenhum tratamento, por ainda se encontrarem em estadiamento da neoplasia primária.

Nota-se que o alcoolismo foi um fator de risco encontrado em 58,1% dos pacientes, e 15 deles (34,9%) ainda consumiam álcool diariamente. O tabagismo estava presente em 22 (51,2%) casos, e 12 (27,9%) haviam fumado no passado.

Tabela 1

## Características da população estudada

	N	%
<b>Neoplasia primária</b>		
Laringe	19	(44,4)
Cavidade Oral	18	(41,8)
Orofaringe	3	(6,9)
Hipofaringe	3	(6,9)
<b>Tratamento prévio</b>		
Cirurgia + Radioterapia	17	(39,5)
Cirurgia	14	(32,6)
Radioterapia	4	(9,3)
Cir. + RT + QT *	1	(2,3)
Nenhum tratamento**	7	(16,3)
<b>Alcoolismo</b>		
Atual	15	(34,9)
Passado	10	(23,2)
Ausente	18	(41,9)
<b>Tabagismo</b>		
Atual	22	(51,2)
Passado	12	(27,9)
Ausente	9	(20,9)

\* Cir = cirurgia; RT = radioterapia; QT = quimioterapia.

\*\* Até a ocasião da entrada no estudo, por ser o diagnóstico muito recente.

## 5.2 Achados endoscópicos

### 5.2.1 Achados à endoscopia digestiva alta (EDA) convencional

#### 5.2.1.1 Esôfago

A endoscopia digestiva alta (EDA) convencional (Tabela 2) foi considerada normal em 13 pacientes (30,2%) e alterada em 30 (69,8%). Nestes últimos, a lesão mais comum foi a erosão linear, encontrada em 14 deles (32,6%). Em 1 exame (2,3%) foram constatadas varizes de esôfago grau I. Em 3 (7%) pacientes foi notada alteração da mucosa esofágica suspeita de mucosa gástrica ectópica. Foram encontradas 4 lesões planas (9,3%) e 8 lesões elevadas (18,6%).

Tabela 2

Achados endoscópicos no esôfago durante a endoscopia convencional

<b>Achados Endoscópicos</b>	<b>Nº de exames (n=43)</b>	<b>%</b>
Normal	13	30,2
Erosões lineares	14	32,6
Varizes de esôfago GI	1	2,3
Mucosa gástrica ectópica	3	7,0
Lesão plana	4	9,3
Lesão elevada	8	18,6

#### 5.2.1.2 Estômago e duodeno

Quanto à análise do estômago, ele foi considerado normal em 22 exames (51,2%), acometido por gastrite em 17 casos (39,5%) e foi encontrada ulceração em 4 casos (9,3%).



No exame do duodeno, o mesmo foi dado como normal em 34 casos (79,1%), como apresentando duodenite em 7 (16,3%) e com ulceração em 2 (4,6%) (Tabela 3).

Tabela 3

Achados endoscópicos no estômago e duodeno durante a endoscopia convencional

Local	Nº de exames (n=43)	%
<b>Estômago</b>		
Normal	22	51,2
Gastrite	17	39,5
Úlcera	4	9,3
<b>Duodeno</b>		
Normal	34	79,1
Duodenite	7	16,3
Úlcera	2	4,6

#### 5.2.2 Achados à endoscopia digestiva alta com lugol (cromoscopia)

A mucosa esofágica corou-se de marrom-escuro por completo em toda a sua extensão (exame considerado normal) em 15 casos (34,9%). Nos 28 casos restantes (65,1%), havia uma única área não corada em 16 (37,2%) e múltiplas áreas não coradas em 12 casos (27,9%) (Tabela 4).

Tabela 4

Achados à endoscopia digestiva alta com lugol (Cromoscopia)

Aspecto	Nº de exames (n=43)	%
Mucosa uniformemente corada	15	34,9
Área não corada única	16	37,2
Múltiplas áreas não coradas	12	27,9

### 5.2.3 Localização das áreas não coradas pelo lugol

As áreas não coradas foram encontradas em 11 (39,3%) ocasiões no terço proximal do esôfago, 15 (53,6%) vezes no terço médio e 2 (7,1%) vezes no terço distal (Tabela 5).

Tabela 5

Localização das áreas não coradas no esôfago após o uso da solução de lugol

<b>Localização</b>	<b>Frequência (n=28)</b>	<b>%</b>
Terço proximal	11	39,3
Terço médio	15	53,6
Terço distal	2	7,1

### **5.3 Achados histológicos**

Em todos os 43 pacientes foram realizadas biópsias em área corada pelo lugol. Os espécimes para exame histológico foram coletados no terço médio do esôfago, aproximadamente 10 cm cranialmente à transição esôfago-gástrica. No grupo de 15 pacientes com a mucosa do esôfago uniformemente corada (Tabela 4), este foi o único material enviado para exame histológico. Nos demais 28 pacientes, nos quais havia uma ou mais áreas não coradas (Tabela 4), estas também foram biopsiadas e enviadas para exame histológico. Para efeitos de análise estatística, foi considerado sempre o diagnóstico da alteração mais grave. Todas as lâminas foram consideradas adequadas para estudo histológico .

#### **5.3.1 Biópsias de mucosas esofágicas uniformemente coradas pelo lugol**

Nos 15 pacientes em que a mucosa esofágica corou-se uniformemente pelo lugol, em 8 (53,3%) o diagnóstico histológico foi de epitélio normal e, em 7 (46,7%), diagnosticou-se esofagite. Das esofagites, 1 (6,7%) foi considerada leve, 5 (33,3%) moderadas e 1 (6,7%) acentuada (Tabela 6).

Tabela 6

Achados histológicos dos exames com mucosa esofágica  
uniformemente corada pelo lugol

<b>Histologia</b>	<b>Número (n=15)</b>	<b>%</b>
Normal	8	53,3
Esofagite crônica	7	46,7
Leve	1	6,7
Moderada	5	33,3
Acentuada	1	6,7

5.3.2 Biópsias de mucosas esofágicas onde ocorreram áreas coradas e áreas não coradas pelo lugol

5.3.2.1 Em áreas coradas

Dentre estes 28 pacientes, o diagnóstico foi normal em 5 (17,8%). Esofagite crônica foi diagnosticada em 22 casos (78,6%), sendo classificada como leve em 9 (3,1%), moderada em outros 9 (32,1%) e acentuada em 4 (14,4%). Displasia não foi encontrada em nenhum caso; em 1 biópsia (3,6%), o diagnóstico foi carcinoma epidermóide (Tabela 7).

Tabela 7

Achados histológicos nas áreas coradas pelo lugol

<b>Histologia</b>	<b>Número (n=28)</b>	<b>%</b>
Normal	5	17,8
Esofagite crônica	22	78,6
Leve	9	32,1
Moderada	9	32,1
Acentuada	4	14,4
Displasia	-	-
Carcinoma epidermóide	1	3,6

#### 5.3.2.2 Em áreas não coradas

Das áreas não coradas pelo lugol, foram biopsiadas somente aquelas maiores que 5mm, mas só foi levado em consideração o diagnóstico com as alterações patológicas mais importantes.

De um total de 28 biópsias, não houve nenhuma considerada normal. Em 20 casos (71,4%), foi diagnosticada esofagite crônica, que foi leve em 9 (32,1), moderada em 7 (25,0%) e acentuada em 4 (14,3%). Foi encontrado 1 caso de displasia leve (3,6%) e 7 casos de carcinoma epidermóide (25%). Atrofia epitelial não foi encontrada em nenhum espécime (Tabela 8).

Tabela 8

Achados histológicos nas áreas não coradas pelo lugol

<b>Histologia</b>	<b>Número (n=28)</b>	<b>%</b>
Normal	0	0
Esofagite crônica	20	71,4
Leve	9	32,1
Moderada	7	25,0
Acentuada	4	14,3
Displasia leve	1	3,6
Carcinoma epidermóide	7	25,0

### 5.3.3 Achados histológicos do conjunto total das áreas coradas

Na Tabela 9, encontram-se os resultados dos exames histológicos de todas as 43 áreas coradas pelo lugol, ou seja, aquelas 15 das mucosas uniformemente coradas (Tabela 6) e as 28 das áreas coradas dos exames que também apresentaram áreas não coradas (Tabela 7).

Em 13 biópsias (30,2%), o diagnóstico foi normal. Esofagite crônica foi encontrada em 29 casos (67,4%), a qual foi classificada como leve em 10 ocasiões (23,3%), moderada em 14 (32,5%) e acentuada em 5 (11,7%). Houve 1 caso de carcinoma epidermóide (2,3%).

Tabela 9

Achados histológicos no conjunto das áreas coradas pelo lugol

<b>Histologia</b>	<b>Número (n=43)</b>	<b>%</b>
Normal	13	30,2
Esofagite crônica	29	67,5
Leve	10	23,3
Moderada	14	32,5
Acentuada	5	11,7
Displasia	-	-
Carcinoma epidermóide	1	2,3

#### 5.3.4 Achados histológicos de áreas coradas e áreas não coradas

Na Tabela 10, compara-se a frequência dos diagnósticos histológicos obtidos em biópsias de áreas coradas com a das não coradas pelo lugol.

Utilizando-se o teste do Qui-quadrado, observou-se uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre achados normais, que não foram encontrados em áreas coradas, e para o carcinoma epidermóide, que teve uma frequência de 25% em áreas não coradas ou de 16,3% no total da população estudada. A diferença para os achados de esofagite e de displasia, em áreas coradas e não coradas, não foi significativa.

Tabela 10

Comparação entre a frequência dos diagnósticos histológicos obtidos em biópsias de áreas coradas e não coradas pelo lugol

Achado histológico	Áreas coradas (n=43)		Áreas não coradas (n=28)		p
	n	%	N	%	
Normal	13	30,2	0	0	0,001*
Esofagite crônica	29	67,4	20	71,4	0,723
Leve	10	23,3	9	32,1	
Moderada	14	32,5	7	25,0	
Acentuada	5	11,7	4	14,3	
Displasia leve	0	0	1	3,6	0,394
Carcinoma epidermóide	1**	2,3	7	25,0	0,010*

\* Significativo para  $\alpha = 95\%$

\*\*Um paciente teve o mesmo diagnóstico na área controle e na área não corada.

#### 5.4 Avaliação do grau de concordância entre os patologistas

O grau de concordância entre os patologistas, para todas as biópsias, teve um coeficiente Kappa = 0,78 (IC 95%: 0,66-0,90).



### **5.5 Os carcinomas epidermóides de esôfago**

Foram encontrados 7 pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago. Todos eram homens, com idade variando de 51 a 77 anos (média de 59,1). Seis eram de cor branca e 1 era preto. A neoplasia primária era de laringe em 3, de orofaringe em 2 e da cavidade oral em outros 2. Somente em 1 paciente o diagnóstico foi sincrônico, ou seja, o intervalo entre os dois diagnósticos foi menor que seis meses, e apenas este não havia feito nenhum tratamento prévio. Nos demais 6 casos, todos haviam sido submetidos a algum tipo de procedimento cirúrgico, e 3 deles ainda tinham feito radioterapia concomitante (Tabela 11).

Quatro pacientes tinham história de alcoolismo atual e um havia parado de beber há mais de dois anos; os 2 restantes nunca fizeram uso abusivo de álcool.

Quatro pacientes eram fumantes até o momento, e os outros 3 haviam parado de fumar há mais de dois anos.

Nos 7 casos em que o diagnóstico histológico foi carcinoma epidermóide, todas as lesões foram visualizadas na esofagoscopia convencional, sendo 4 delas como lesões elevadas e as outras 3 como lesões planas. Essas lesões localizaram-se no terço proximal do esôfago em 4 casos e no terço médio em 3. Após o uso do lugol, notou-se que todas estas lesões apareceram como áreas não coradas e também que a área delimitada pelo lugol sempre foi maior e com limites mais bem definidos do que a lesão observada inicialmente .

Observe-se o fato de, em 1 paciente, o diagnóstico ter ocorrido também em uma área corada pelo lugol, 6 cm distalmente à lesão elevada suspeita de neoplasia.

Tabela 11

Características dos 7 pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide de esôfago na população estudada.

	N	%
<b>Tumor primário</b>		
Laringe	3	(42,8)
Cavidade Oral	2	(28,6)
Orofaringe	2	(28,6)
Hipofaringe	0	0
<b>Tumores simultâneos</b>		
Sincrônicos	1	(14,3)
Metacrônicos	6	(85,7)
<b>Tratamento prévio</b>		
Cirurgia + radioterapia	3	(42,8)
Cirurgia	3	(42,8)
Radioterapia	0	0
Cir. + RT + QT	0	0
Nenhum	1	(14,4)
<b>Alcoolismo</b>		
Atual	4	(57,1)
Passado	1	(14,3)
Ausente	2	(28,6)
<b>Tabagismo</b>		
Atual	4	(57,1)
Passado	3	(42,9)
Ausente	0	0
<b>Aspecto à endoscopia</b>		
Lesão elevada	4	(57,1)
Lesão plana	3	(42,9)
<b>Local da lesão</b>		
Terço superior	4	(57,1)
Terço médio	3	(42,9)
Terço inferior	0	0

\* Cir = cirurgia; RT = radioterapia; QT = quimioterapia.

## 5.6 Desempenho diagnóstico do teste do lugol

Em tabela de contingência 2x2, compararam-se os achados histológicos de displasia ou carcinoma com a presença de áreas coradas e não coradas, com a finalidade de analisar a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo do teste do lugol. Para agrupar tais dados, foram consideradas todas as áreas não coradas (28 áreas) e as áreas coradas não pareadas com as não coradas (15 áreas), a fim de que houvesse somente eventos independentes.

Observou-se que a sensibilidade do teste do lugol para detectar lesões precursoras (displasias) ou lesões neoplásicas em áreas não coradas foi de 100% (IC 95%: 59,8-100,0). Quanto à especificidade, o resultado foi de 42,9% (IC 95%: 26,8-60,5). O valor preditivo positivo da cromoendoscopia, quando comparado com a histopatologia, foi de 28,6% (IC 95%: 14,0-48,9), e o valor preditivo negativo foi de 100% (IC 95%: 74,7-100).

A razão de chances ("odds ratio") estimada das áreas não coradas para a ocorrência de lesões precursoras (displasias) ou neoplásicas nesta amostra não pôde ser determinada em razão de haver uma casela com valor igual a zero na tabela. Esses valores se mostraram estatisticamente não significativos quando analisados pelo teste exato de Fisher, determinando um valor de  $p = 0,072$  (Tabela 12).

Tabela 12

Determinação da sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivo e negativo das áreas não coradas pelo lugol para lesões precursoras ou neoplásicas no esôfago

Localização	Lesão precursora ou neoplásica		Total
	Sim	Não	
Área não corada	8	20	28
Área corada	0	15	15
<b>Total</b>	8	35	43

Sensibilidade = 100% (IC 95%: 19,8-100).

Especificidade = 42,9% (IC 95%: 26,8-60,5).

Valor preditivo positivo = 28,6% (IC 95%: 14,0-48,9)

Valor preditivo negativo = 100% (IC 95%: 74,7-100).

Teste exato de Fisher p = 0,072

Odds ratio = indeterminado

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Aspectos gerais

O prognóstico dos portadores de carcinoma epidermóide de esôfago continua mantendo-se sombrio, a despeito dos avanços na análise de risco pré-operatório, da normatização das técnicas de ressecção e reconstrução esofágicas, das ressecções linfonodais alargadas, dos avanços no manejo trans e pós-operatório, das novas técnicas de radioterapia e dos novos agentes quimioterápicos. A sobrevida em cinco anos para estes pacientes, quando avaliados como um todo, raramente ultrapassa os 10% e tem se mantido inalterada nas últimas décadas (EARLAM e CUNHA-MELO, 1980; MÜLLER et al., 1990, THOMAS e SOBIN, 1995).

Apesar de alguns poucos relatos mais otimistas, envolvendo, porém, grupos pequenos de pacientes (ORRINGER et al, 1990), ainda não houve uma clara demonstração de que o tipo de tratamento influencie na sobrevida a longo prazo dos portadores de carcinoma epidermóide de esôfago avançado (FOK et al., 1993; JAPANESE ESOPHAGEAL ONCOLOGY GROUP, 1993). Considera-se como fator prognóstico mais importante o grau de invasão da neoplasia na parede do órgão (IIZUKA et al., 1989; SWISHER et al., 1995; BONAVINA, 1995). Assim, talvez a única maneira de melhorar os resultados terapêuticos para esses doentes, no presente momento, seja fazer o diagnóstico e o tratamento antes de haver a penetração de células neoplásicas além da submucosa ou, principalmente, além da mucosa do esôfago. Isso impediria a disseminação de tais células pela rica rede linfocelular da submucosa esofágica (GOSEKI et al, 1992).

Uma condição clínica que está freqüentemente associada ao desenvolvimento de câncer esofágico é o diagnóstico prévio de alguma outra neoplasia. Essas podem ser originárias do estômago (SOUQUET et al., 1989), do pulmão (FÉKÉTÉ et al., 1994) e da tireóide (SCHIRMER et al., 1997), entre outros. Mas as neoplasias que estão mais intimamente associadas ao câncer de esôfago são as de cabeça e pescoço (GROSSMAN, 1989; SHIBUYA et al., 1995).

A explicação para tal associação ainda não está completamente entendida, mas a teoria da "field cancerization", termo cunhado por SLAUGHTER et al. (1953), é a mais aceita. Segundo esse autor, as mucosas das vias aéreas e digestivas superiores estão expostas a agentes nocivos, particularmente álcool e tabaco, e respondem como um todo a essa agressão. Como a influência desses agentes não se dá apenas em uma célula ou grupo de células mas sobre toda a mucosa, as alterações neoplásicas podem ocorrer em toda sua extensão e manifestar-se em diferentes períodos de tempo.

Diversos estudos confirmam esta associação entre os carcinomas de cabeça e pescoço e de esôfago. No Quadro 3 nota-se que, em diversas séries, 2 a 19% dos portadores de carcinoma de cabeça e pescoço apresentaram uma segunda neoplasia e que 2 a 12% apresentaram um carcinoma de esôfago associado.

Quando a investigação foi feita em portadores de câncer de esôfago, também se encontraram altos índices de neoplasias associadas, conforme descritas no Quadro 4. Nota-se aqui que 2,3 a 6,8% dos pacientes com carcinoma esofágico apresentaram também um carcinoma de cabeça e pescoço.

Quadro 3

Neoplasias associadas em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço

AUTOR	ANO	TIPO	N	NEOPLASIAS ASSOCIADAS*	%	ESÔFAGO	%
MCGUIRT et al.	1982	prospectivo	81	14	17	6	7,4
GLUCKMAN	1983	retrospectivo	3793	548	14,5	52	9,5**
PAPAZIAN et al.	1985	prospectivo	100	12	12	12	12
SHONS et al.	1985	prospectivo	405	52	13	14	3,5
SHAHA et al.	1988	prospectivo	200	24	12	4	2
ABEMAYOR et al.	1988	prospectivo	150	3	2	3	2
ATABEK et al.	1990	retrospectivo	1588	-	-	39	2,5
TACHIMORI et al.	1990	retrospectivo	1166	-	-	75	6,4
SHIOZAKI et al.	1990	prospectivo	178	-	-	9	5,1
SAVARY et al.***	1990	retrospectivo	1091	180	16,5	42	3,8
SAVARY et al.***	1990	prospectivo	100	19	19	10	10
SAVARY et al.***	1990	prospectivo	100	15	15	5	5
CHISHOLM et al.	1992	prospectivo	37			3	8,1
OKUMURA et al.	1993	prospectivo	150	15	10	13	8,7
SHIBUYA et al.	1995	retrospectivo	3375	369	10,9	81	2,4

\* Em qualquer localização

\*\* Dos 548 c/ neoplasia associada

\*\*\* Mesmo estudo, comparando revisão de prontuários, tumores sincrônicos e Seguimento após 2 anos

Quadro 4

Neoplasias associadas aos carcinomas de esôfago

AUTOR	ANO	TIPO	N	NEOPLASIAS ASSOCIADAS*	%	C&P**	%
SHIBUYA et al.	1982	retrospectivo	339	28	8,3	11	3,2
ATABEK et al.	1990	prospectivo	73	-	-	5	6,8
KUWANO et al.	1991	retrospectivo	339	-	-	11	3,2
SHIBUYA et al.	1995	retrospectivo	434	54	12,4	10	2,3
SCHIRMER et al.	1997	retrospectivo	261	19	7,3	6	2,3

\* Em qualquer localização

\*\* Neoplasias de cabeça e pescoço.

Por estes dados, torna-se claro que tais indivíduos devam ser alvo de uma extensa investigação quando do diagnóstico de uma lesão maligna em uma dessas regiões anatômicas, para permitir o diagnóstico precoce de outras possíveis neoplasias associadas. Assim, pacientes com carcinomas de cabeça e pescoço devem ser submetidos ao exame do esôfago. Não há relato de rastreamento citológico pelo balão chinês nesta população, provavelmente porque é grande a chance de contaminação com células neoplásicas da lesão primária, o que levaria à confusão na interpretação do exame. Por isso, o método de eleição para este estudo é a esofagoscopia (SAVARY et al., 1990; CHISHOLM et al., 1992, OKUMURA et al., 1993).

Quando se trata de indivíduos assintomáticos, a procura será por lesões precoces ou mesmo lesões precursoras do câncer. Nesses casos, o examinador deve lançar mão de métodos auxiliares, como os corantes vitais (AMERICAN SOCIETY FOR GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY, 1996). Tais corantes, especialmente o lugol, aumentam a eficácia da esofagoscopia convencional no diagnóstico destas lesões por mostrarem mais claramente as áreas de mucosa anormal, orientando as biópsias (SUGIMACHI et al., 1988; MISUMI et al., 1990; SHIOZAKI et al., 1990; ADACHI et al., 1993; OKUMURA et al., 1993; YOKOYAMA et al., 1995; FAGUNDES, 1996, FREITAG, 1997).

Mas tratando-se de lesões esofágicas, quais devem ser levadas em consideração? Se os carcinomas chamados precoces, mesmo quando limitados à submucosa, já apresentam um prognóstico desfavorável e se as lesões restritas à mucosa, em 8,3% das vezes, já têm metástases linfonodais (SUGIMACHI e al.,



1991), restaria assim a detecção e remoção das lesões precursoras e do carcinoma intra-epitelial (*in situ*).

## **6.2 Características da população estudada**

No presente estudo, ao analisar a casuística, nota-se um predomínio do sexo masculino, na ordem de 9,75:1, o que está de acordo com fato de as neoplasias de cabeça e pescoço ocorrerem mais freqüentemente em homens (BRASIL, 1995; BRASIL, 1998).

A média de idade de 56,8 anos também corresponde àquela de maior incidência dos carcinomas de cabeça e pescoço nos levantamentos estatísticos do Ministério da Saúde em nosso país (BRASIL, 1995).

O fato de 88,4% dos pacientes pertencerem à raça branca provavelmente apenas reflita a composição étnica do Estado do Rio Grande do Sul.

Quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma epidermóide de esôfago, além de serem portadores ou já terem tratado uma neoplasia de cabeça e pescoço, 34,9% dos pacientes consumiam álcool diariamente, 23,2% o fizeram no passado e apenas 41,9% nunca consumiram. Assim, 58,1% dos examinados fazem ou fizeram no passado uso abusivo de bebidas alcoólicas. Note-se que o consumo de álcool em excesso e freqüente é estimado em 8,5 a 31,7% dos homens e em zero a 18% das mulheres que utilizam os serviços de saúde no Estado (BUSNELLO, 1982; DUNCAN, 1991).

Quanto ao uso de tabaco, 51,2% fumavam diariamente, 27,9% pararam de fumar há mais de dois anos e somente 20,9% nunca fumaram. Portanto, aqui também se nota o uso do tabaco como sendo um importante agente agressivo colaborando no

dano às mucosas aerodigestivas superiores em 79,1% dos casos. Em estudo de 1991, POHLMANN et al. encontraram 41,8% de tabagismo na população adulta de Porto Alegre.

### **6.3 O exame endoscópico**

Os exames endoscópicos foram bem tolerados por todos os pacientes, não tendo havido nenhuma complicação decorrente dos mesmos. A concentração da solução de lugol utilizada foi a 3%, mas seu uso é relatado em diversos estudos variando de 1 a 5% (ASGE, 1996). Nenhum dos pacientes relatou hiper-sensibilidade prévia ao iodo.

O uso da solução de lugol provoca um aumento de aproximadamente 5 minutos na duração do exame endoscópico, por ser necessário o borrifamento da mucosa esofágica, sua reinspeção e documentação fotográfica (KIDWELL et al., 1995). No presente estudo, apesar de não ter havido preocupação com o registro do tempo adicional, este foi de aproximadamente 10 minutos, provavelmente devido à realização de múltiplas biópsias nos casos com diversas áreas não coradas. O tempo acrescido pela cromoendoscopia foi anotado de forma aleatória em 12 pacientes.

Não foi feita nenhuma avaliação da função tireoideana. Segundo NOTHMANN et al. (1972), a quantidade de iodo utilizada não produz efeitos significativos sobre a mesma.

As alterações endoscópicas habitualmente relacionadas com achados histopatológicos sugestivos de lesões precursoras do carcinoma epidermóide de esôfago (friabilidade da mucosa, área de hiperemia, erosão, placa ou nodulação)

(DAWSEY et al., 1993) foram observadas em 30 casos (69,8%); dessas, 23 (76,6%) coincidiram com áreas não coradas.

A erosão isolada ou múltipla foi o achado mais observado à endoscopia convencional (14 casos - 32,6%), sendo quase exclusivamente encontrada no esôfago distal. Uma vez que o refluxo gastroesofágico leva mais frequentemente a alterações no terço distal do esôfago (FRIERSON, 1990), pode-se supor que este fator seja o responsável pelo aparecimento dessas lesões.

De todas as áreas não coradas, optou-se por biopsiar apenas aquelas com diâmetro maior que 5mm. Embora haja relatos de displasias e mesmo neoplasias em áreas de até 2mm (ENDO, 1991), eventualmente todo o esôfago adquire um aspecto "tigrado", com dezenas de áreas não coradas intercaladas (Fig. 1), o que torna impraticável a biópsia de todas. Nesses casos, foram biopsiadas as áreas maiores ou aquelas correspondentes a irregularidades vistas na endoscopia convencional.

Áreas não coradas (Fig. 2) foram observadas em 28 indivíduos (65,1%), sendo únicas em 16 (57,1%) e múltiplas em 12 (42,9%). Esse achado é comparável ao de FREITAG (1997), que, estudando a população de uma área sob risco elevado para carcinoma epidermóide de esôfago, encontrou 67% de áreas não coradas; o autor, porém, incluiu áreas menores que 5mm. Já FAGUNDES (1996) encontrou apenas 12,2% de áreas não coradas em estudo com alcoolistas e tabagistas.

Apesar do grande número de lesões pépticas encontradas (9,3% dos casos com úlcera gástrica, 39,5% com gastrite, 4,6% com úlcera duodenal e 16,3% com duodenite), foge aos objetivos deste estudo uma análise mais detalhada destes dados. Esta análise será relatada em outra ocasião.

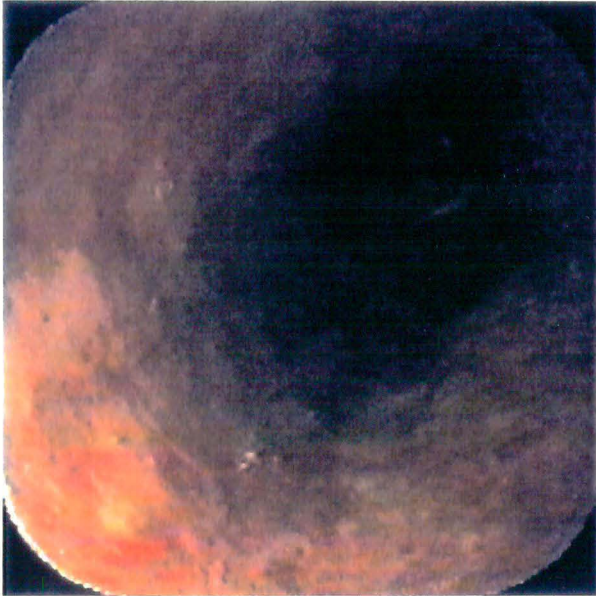


Fig. 1  
Mucosa esofágica com aspecto "tigrado", mostrando múltiplas áreas não coradas.

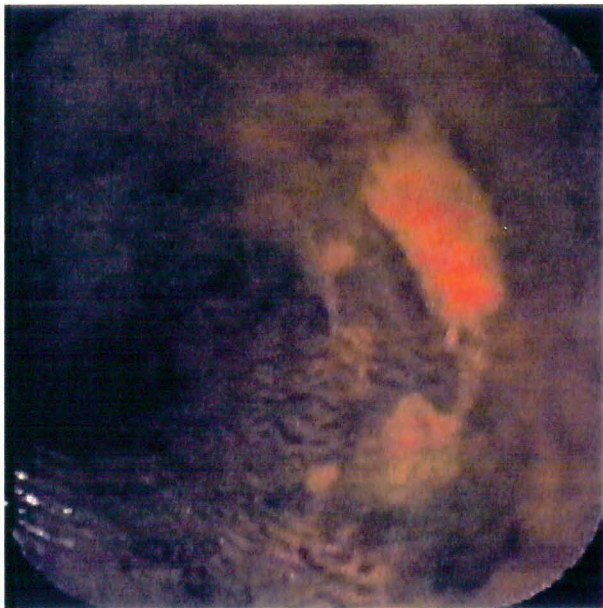


Fig. 2  
Área não corada no esôfago médio, a 32 cm da arcada dentária superior

#### **6.4 O exame histológico**

O diagnóstico histopatológico de lesões esofágicas pode apresentar várias dificuldades: material inadequado, diferenciação de displasia de baixo grau com alterações inflamatórias reativas, distinção entre displasia e carcinoma superficial (RUBIO et al., 1989) e variação intra e inter-observadores. No presente estudo, o grau de concordância entre os patologistas, para todas as biópsias, teve um coeficiente Kappa = 0,78 (IC 95%: 0,66-0,90), considerado adequado para a validação dos resultados.

Nas biópsias de áreas coradas pelo lugol, em 13 casos (30,2%) o exame histológico foi considerado normal; já nas biópsias de áreas não coradas pelo lugol, nenhuma foi considerada normal ao exame histopatológico ( $p=0,001$ ). Isso contrasta com os 13% de exames normais encontrados por FAGUNDES (1996) e os 32,8% de exames normais encontrados por FREITAG (1997) em áreas não coradas pelo lugol em indivíduos com alto risco para o desenvolvimento de carcinoma epidermóide de esôfago. Esse fato gera confusão na interpretação dos dados e já foi citado por RUBIO et al. (1989), segundo o qual a diferenciação entre o diagnóstico histológico normal e de esofagite leve é muito tênue, dependendo em grande parte do observador, o que reforça a necessidade de esse exame ser feito com critérios rígidos e bem definidos.

Das lesões precursoras, a esofagite crônica é a mais encontrada nas populações sob alto risco para desenvolvimento de carcinoma epidermóide de esôfago, chegando a estar presente em 54,7% (FREITAG, 1997) e em até 70% (BARROS, 1992). Em estudo populacional de seguimento por 3 anos, indivíduos com esofagite não tiveram um risco aumentado para o aparecimento de câncer

esofágico em relação àqueles com biópsia inicial normal (DAWSEY et al., 1994b). Porém estes mesmos pesquisadores (DAWSEY et al., 1994b), em estudos de seguimento de longo prazo, ao redor de 15 anos, encontraram um risco para o desenvolvimento de carcinoma semelhante entre esofagite e displasia.

GRUBER (1995), em nosso meio, destacou que indivíduos com esofagoscopia normal podem apresentar esofagite ou displasia ao exame histológico. Ele observou que a sensibilidade da esofagoscopia convencional para o diagnóstico da esofagite ou displasia foi de 44,1%, mesmo utilizando como positivo apenas o diagnóstico de esofagite crônica moderada ou acentuada (desprezando a categoria "leve") e displasias.

A esofagite crônica foi observada, no presente estudo, tanto em áreas coradas (67,5%) quanto em áreas não coradas (71,4%) pelo lugol ( $p=0,723$ ). A esofagite crônica é um achado freqüente em populações com alto risco para o carcinoma epidermóide de esôfago (CRESPI et al., 1984; OETTLE et al., 1986; GOSWAMI et al., 1987), porém também o é, em menor proporção, em populações com baixo risco (BARROS, 1992).

Não foi feita nenhuma avaliação do refluxo gastro-esofágico nos pacientes aqui estudados, porém algumas observações permitem afastar o mesmo como agente etiológico de relevância nesta alta freqüência de diagnósticos de esofagite:

- a) a localização habitual das lesões esofágicas determinadas por refluxo gastro-esofágico costuma ser no esôfago distal (FRIERSON, 1990); nesta amostra, porém, todas as biópsias de áreas coradas foram feitas no esôfago médio. Além disso, as biópsias das áreas não coradas ocorreram no esôfago proximal em 39,3% e no esôfago médio em 53,6% das vezes;

b) a presença de eosinófilos no epitélio esofágico é considerada como um critério histológico útil para o diagnóstico da esofagite de refluxo (BROWN et al, 1984; FRIERSON, 1990); nos exames histológicos, porém, estes não foram encontrados nas esofagites crônicas detectadas nas biópsias tanto de áreas coradas como de áreas não coradas.

Assim, poder-se-ia considerar que tais lesões estejam associadas a outros fatores causais, como ação irritativa direta do álcool, do fumo, ou ainda a deficiências nutricionais.

A displasia é definida como uma lesão celular pré-cancerosa, isto é, uma anormalidade histológica na qual o câncer tem mais probabilidade de ocorrer do que no tecido normal correspondente (LAMBERT, 1995; KITAMURA et al, 1996). O atual entendimento biológico da displasia considera que ela é uma lesão na qual a degeneração neoplásica já ocorreu ou está em progresso. Histologicamente, a displasia é caracterizada por atipia celular, alteração nuclear, diferenciação anormal e desorganização da arquitetura tecidual (Fig. 3) (STEIN, 1996). Alguns estudos histológicos (SUGIMACHI et al., 1995) e imuno-histoquímicos (KOGA et al., 1988; WANG et al., 1996; KOGA et al., 1996) demonstram que as lesões displásicas têm um comportamento e uma agressividade biológica semelhantes aos das lesões neoplásicas.

As maiores dificuldades enfrentadas pelos patologistas no diagnóstico das displasias são: material inadequado, distinção entre displasia de baixo grau e alterações inflamatórias reativas, variação intra e inter-observadores e diferenciação entre displasia e carcinoma, principalmente o carcinoma micro-invasor ou superficial (RUBIO et al., 1989).

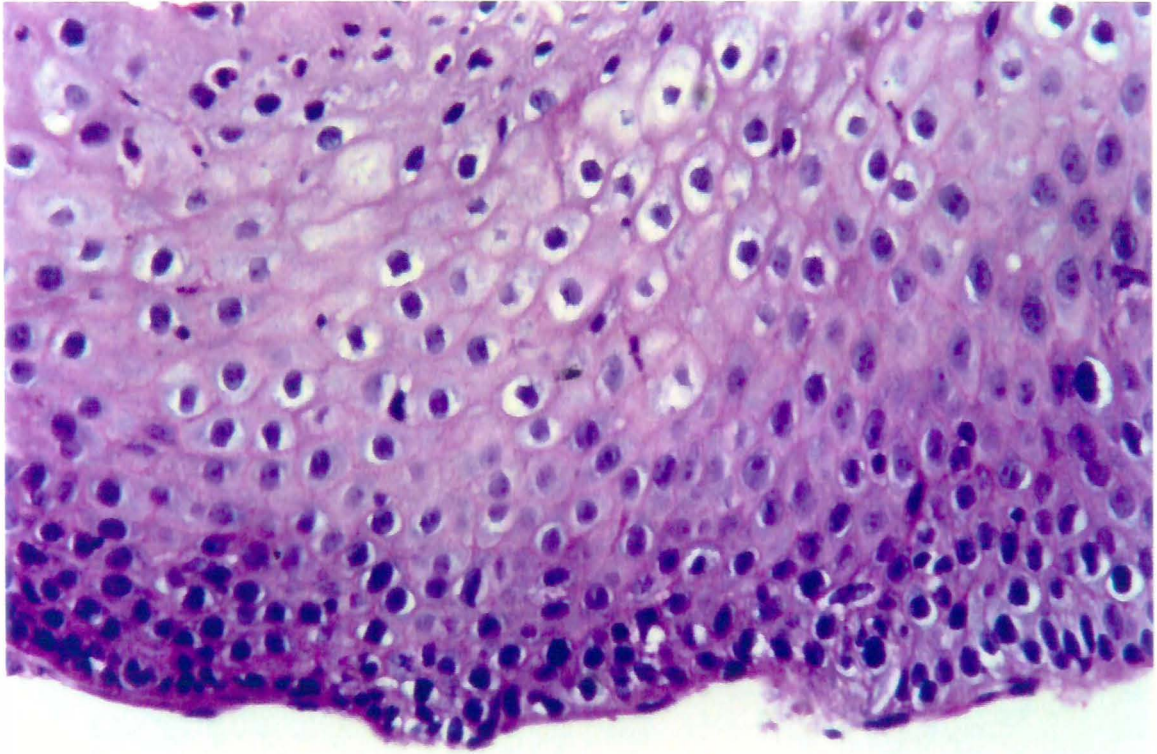


Fig. 3

Microfotografia de biópsia esofágica de paciente com área não corada aos 28 cm da arcada dentária superior e que na biópsia demonstrou algumas células com núcleos mais volumosos restritos às camadas inferiores do epitélio (lesão de baixo grau) (HE 400x).



A displasia, surpreendentemente, só foi encontrada em um caso (2,3%), em uma área considerada normal à endoscopia convencional e que não se corou com o lugol (Fig. 4). Essa frequência de 2,3% está bem abaixo do esperado. Em estudos semelhantes, também com populações de indivíduos com carcinomas de cabeça e pescoço, SHIOZAKI et al. (1990) encontraram 12,3% de displasias, CHISHOLM et al. (1992) 8%, OKUMURA et al. (1993) 16% e, em nosso meio, PEREIRA-LIMA et al. (1995) encontrou 26% em 50 casos. Note-se que, em 188 pacientes alcoolistas, FAGUNDES (1996) encontrou 13 (6,9%) lesões displásicas; já FREITAG (1997) relatou 10 (10,4%) lesões displásicas em 96 indivíduos residentes em região de alta incidência de carcinoma epidermóide de esôfago.

É difícil entender o baixo número de displasias encontrado, pois, sendo esta uma lesão definitivamente pré-neoplásica, esperar-se-ia encontrá-la em uma frequência maior do que a de lesões neoplásicas. Tal discrepância levanta certas dúvidas: poderiam apenas diferentes critérios diagnósticos utilizados (RUBIO et al., 1989) explicar esta diferença? Ou neste tipo de paciente, com uma neoplasia prévia, a progressão de uma lesão displásica poderia ser mais rápida em virtude de um estado de baixa imunidade? Os diagnósticos de carcinoma de esôfago em 6 dos 7 casos foi feito com espaço de tempo maior que seis meses. O fato é que este achado único de displasia não permite inferências sobre sua manifestação nesta população e gera mais dúvidas do que respostas.



Fig. 4

Área não corada em esôfago médio, a 28 cm da arcada dentária superior, com aproximadamente 12mm em seu maior diâmetro, cujo exame histológico revelou ser uma displasia leve.

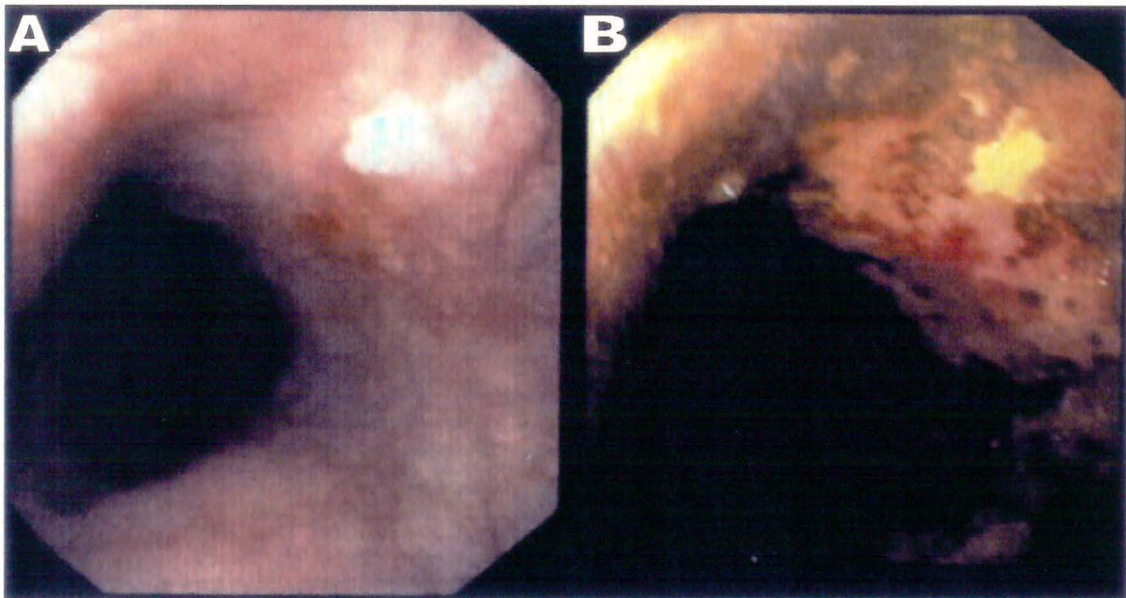


Fig. 5

Lesão plana em esôfago médio, a 26cm da arcada dentária superior, com aproximadamente 15mm em seu maior diâmetro, antes (A) e após (B) o uso do lugol, cujo exame histológico revelou ser um carcinoma epidermóide.

Foram diagnosticados 7 (16,3%) casos de carcinoma epidermóide (Fig. 5 e 6), frequência maior que os 2 a 12% relatados em vários estudos (ver Quadro 3).

O fato de todos os carcinomas terem sido diagnosticados em homens pode ser apenas um reflexo do predomínio masculino na amostra, já que 39 (90,7%) dos pacientes examinados eram homens, mas também pode ter ocorrido por serem o etilismo e o tabagismo mais comuns nestes do que em mulheres em nosso meio (BUSNELLO, 1982; DUNCAN, 1991; POHLMANN et al., 1991). Também o fato de 85,7% dos portadores de lesão neoplásica serem da raça branca apenas espelha a composição étnica do Rio Grande do Sul. Ao analisar estes casos, nota-se que todos eles são (57,1%) ou foram (42,9%) tabagistas e, na sua maioria, são (57,1%) ou foram (14,3%) também etilistas, o que reforça o papel nocivo desses agentes nas mucosas das vias aéreas e digestivas superiores (TUYNS et al., 1977; VICTORA et al., 1987; PROLLA, 1992).

Todas as lesões foram vistas à esofagoscopia convencional, sendo 4 delas em lesões elevadas (Fig. 7) e as outras 3 em lesões planas (Fig. 8). Após o borrifamento do lugol, todas as lesões apresentaram-se como áreas não coradas. Note-se que, em 1 destes casos, a neoplasia foi também diagnosticada na biópsia da área corada, sem alterações à visualização. Fato semelhante foi relatado por ENDO (1991) e pode ocorrer quando há disseminação neoplásica pela submucosa esofágica mantendo-se o epitélio íntegro.

Esta frequência de 16,3% de casos de câncer foi a mais alta encontrada após extensa revisão bibliográfica. Mesmo sendo registrada em uma amostra relativamente pequena, ela dá uma idéia da dimensão do problema das neoplasias de esôfago primárias associadas aos carcinomas de cabeça e pescoço. Esse dado

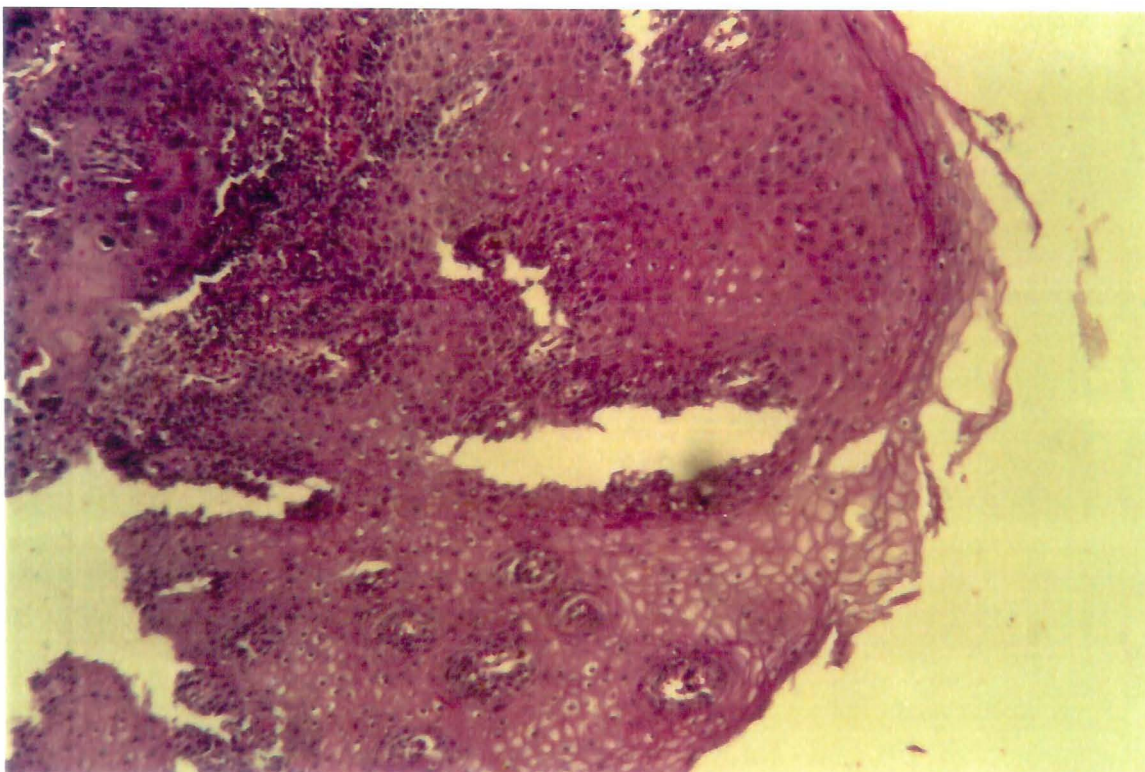


Fig. 6A

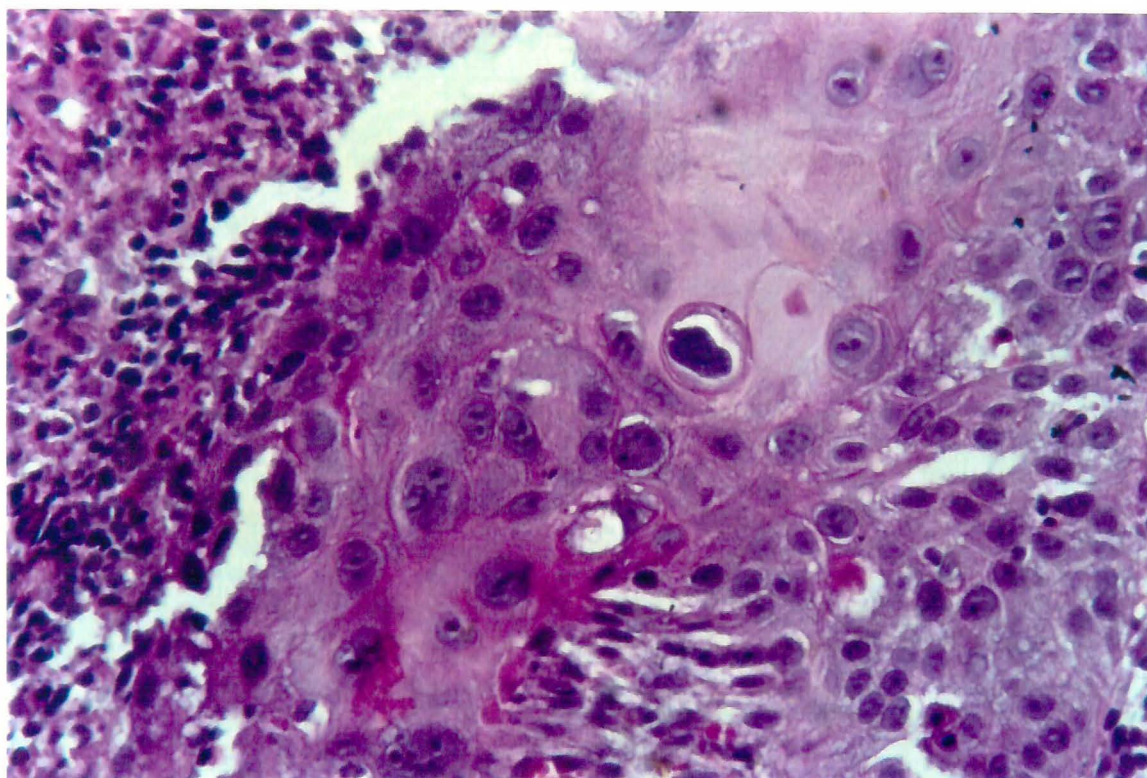


Fig. 6B

Fig. 6

Microfotografia de lesão esofágica de paciente com carcinoma epidermóide de esôfago revelando logo abaixo da lâmina própria a presença de atipias e células volumosas com nucléolos evidentes, que se infiltram na parede esofágica, acompanhada de infiltrado inflamatório mononuclear intenso (HE 100x). 6B- Maior detalhe da figura, com a presença de uma célula discariótica com halo perinuclear e outras células com nucléolos evidentes (HE 400x).

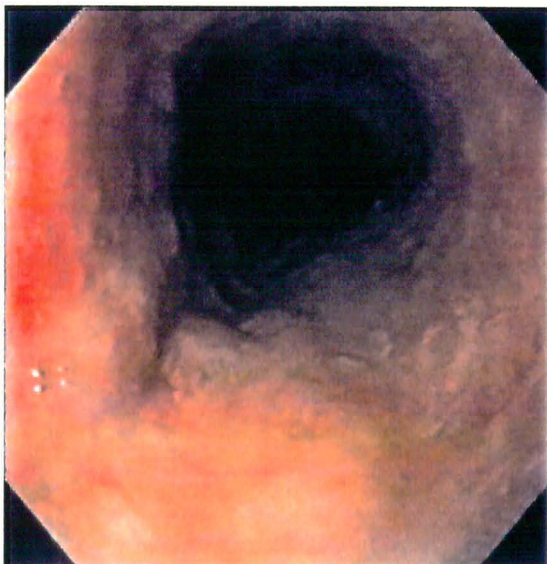


Fig. 7

Lesão elevada em esôfago proximal a 19cm da arcada dentária superior, com aproximadamente 35mm em seu maior diâmetro, cujo exame histológico revelou ser um carcinoma epidermóide.

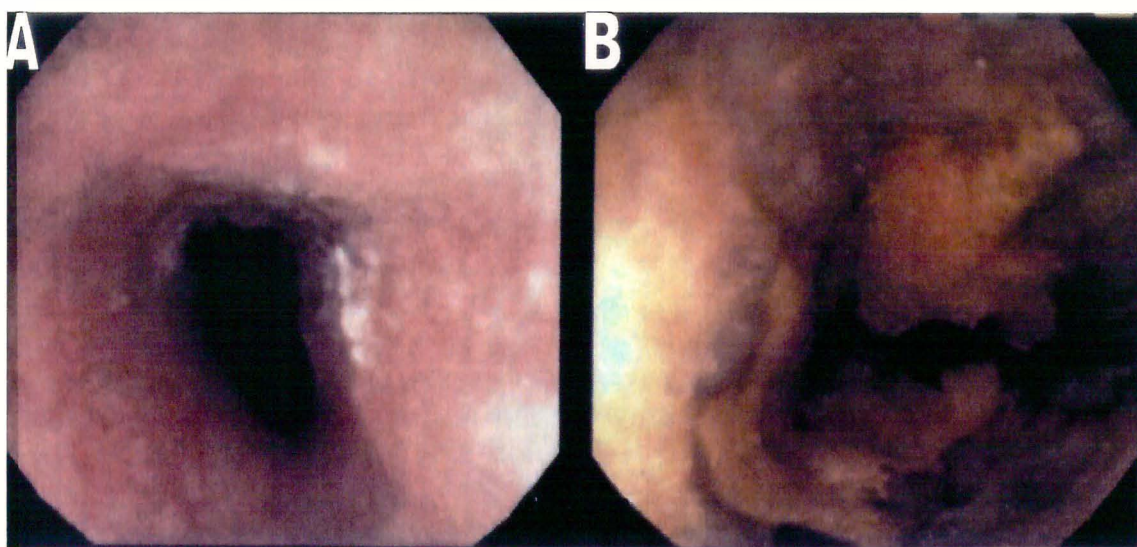


Fig. 8

Carcinoma epidermóide em lesão plana da mucosa de esôfago médio, a 29 cm da arcada dentária superior, onde nota-se irregularidade da mucosa (A), e após o uso do lugol, com uma melhor definição dos limites da lesão após o uso do lugol (B).

deve servir como um alerta para todos que trabalham com este tipo de paciente; a cada novo caso diagnosticado, é necessário que estes indivíduos sejam examinados ou encaminhados para investigação esofágica mesmo quando assintomáticos, para que seja possível o diagnóstico de lesões precoces ou em fase ainda anterior, ou seja, de lesões precursoras do carcinoma epidermóide do esôfago.

A cromoendoscopia com lugol vem sendo usada há muito tempo (BRODMERKEL, 1971). Vários estudos já mostraram suas vantagens sobre a esofagoscopia convencional não só na detecção de alterações do epitélio esofágico, neoplásicas ou não (SUGIMACHI et al., 1988; MISUMI et al., 1990; SHIOZAKI et al., 1990; ADACHI et al., 1993; OKUMURA et al., 1993; YOKOYAMA et al., 1995), principalmente naquelas anormalidades sem alteração de relevo da mucosa, mas também na melhor definição dos limites de lesões visíveis sem uso de corantes (DAWSEY et al, 1998). Entretanto, pelos resultados do presente estudo, o emprego do lugol não aumentou a eficácia diagnóstica da esofagoscopia convencional em lesões cancerosas no esôfago, ou seja, ele não mostra novas lesões neoplásicas que não tenham sido percebidas sem o corante. Talvez sua contribuição mais importante seja no diagnóstico de lesões precursoras (DAWSEY et al, 1998), mas este trabalho não dispõe de dados suficientes para confirmar tal assertiva.

Quando se avalia um teste diagnóstico, valoriza-se a sua probabilidade de acerto e não a certeza do mesmo. Ao selecionar um teste, é necessário considerar sua sensibilidade e especificidade, sendo altamente desejável um teste simultaneamente sensível e específico; entretanto, na prática, raramente isso é possível (FLETCHER et al, 1996). Note-se que um teste sensível é mais útil para o médico quando seu

resultado é negativo (normal); já um teste específico tem maior valor quando é positivo (alterado).

Neste estudo, apesar de a cromoendoscopia ter apresentado uma sensibilidade de 100% para diagnosticar as lesões precursoras (displasias) ou francamente neoplásicas (isto é, todos os indivíduos com a doença têm um teste positivo), sua especificidade foi de apenas 42,9% (ou seja, menos da metade dos indivíduos sem a doença têm o teste negativo). Essa baixa especificidade deve-se ao fato de o teste (cromoendoscopia) revelar não apenas as lesões precursoras ou neoplásicas que estavam sendo investigadas, mas também um grande número de esofagites. Os testes diagnósticos tendem a ter uma maior sensibilidade quando os indivíduos estão mais doentes ou têm doença mais grave, e isto pode explicar o contraste deste estudo com o de FAGUNDES (1996), que encontrou uma baixa sensibilidade para a cromoendoscopia (46%) quando investigou lesões precursoras em pacientes com alto risco para carcinoma epidermóide de esôfago. Poder-se ia dizer que aqueles indivíduos estavam menos doentes por não haver entre eles casos de carcinoma (doença avançada), apenas displasias.

Mas, ao deparar-se com o resultado do exame, seja ele positivo ou negativo, a sensibilidade e a especificidade não têm mais relevância. A questão agora é: se o resultado do teste do paciente é positivo (ou negativo), qual a probabilidade de que ele tenha (ou não) a doença? Para responder a isso, utiliza-se o valor preditivo do teste. O valor preditivo é determinado não somente pela sensibilidade e especificidade, mas também pela prevalência da doença na população estudada (FLETCHER et al, 1996). O valor preditivo negativo do teste neste estudo foi de 100% (IC 95%: 74,7-100): então, pelo presente estudo, a cromoendoscopia com

lugol proporciona uma maior segurança ao médico quando tiver um resultado negativo; ou seja, na ausência de áreas não coradas, fica descartada a hipótese de o indivíduo apresentar displasia ou carcinoma no esôfago.

Em uma determinada amostra, particularmente se ela é pequena, a sensibilidade e a especificidade podem não representar os valores verdadeiros mesmo que não haja vícios no estudo, simplesmente devido ao acaso ou variação aleatória (FLETCHER et al, 1996). Embora a população aqui estudada tenha sido formada ao longo de dois anos, entende-se que, para fins de cálculos epidemiológicos, ela ainda pode ser considerada pequena, e os valores acima devem ser observados com cuidado.



## 7 CONCLUSÕES

1. A frequência de neoplasias primárias de esôfago associadas a carcinomas de cabeça e pescoço na população estudada foi de 16,3%, sendo considerada alta.

2. A frequência de lesões precursoras para o carcinoma de esôfago associadas a carcinomas de cabeça e pescoço na população estudada foi de 2,3%, sendo considerada baixa.

3. A esofagoscopia com lugol mostrou-se sensível (sensibilidade = 100%) mas pouco específica (especificidade = 42,9%) como exame diagnóstico para lesões precursoras ou neoplásicas do esôfago. O exame é pouco eficiente como preditor de lesões precursoras ou neoplásicas de esôfago, atingindo valor preditivo positivo de 28,6%. Com um valor preditivo negativo de 100%, o exame torna-se útil, indicando a ausência de tais lesões, quando a mucosa mostra-se uniformemente corada.

## **8 LIMITAÇÕES DO PRESENTE ESTUDO**

1. A baixa frequência de displasias encontrada (2,3%) pode influenciar os resultados na avaliação da cromoendoscopia, visto que, quando tratou-se de neoplasias, todas as lesões foram visualizadas à endoscopia convencional.

2. Outros fatores de risco para o carcinoma de esôfago, tais como carências nutricionais ou infecções fúngicas, não foram pesquisados; apesar de sua baixa prevalência na população em geral, eles podem estar associados aos achados encontrados.

3. A presença de refluxo gastro-esofágico não foi determinada e pode ser um fator de confusão na frequência das alterações encontradas.

## 9 SUGESTÕES PARA FUTURAS PESQUISAS

1. Organizar uma coorte com pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço para definir a incidência de carcinoma esofágico nessa população.

2. Estudar comparativamente a cromoendoscopia com lugol e com azul de toluidina na detecção de lesões precursoras e neoplásicas do esôfago.

3. Testar o valor da determinação imuno-histoquímica de oncogenes e genes supressores tumorais nas neoplasias de cabeça e pescoço como fator prognóstico para o desenvolvimento de neoplasias associadas de esôfago.

4. Testar o valor da determinação imuno-histoquímica de oncogenes e genes supressores tumorais nas neoplasias de cabeça e pescoço e nos carcinomas de esôfago na determinação de uma origem genética comum às neoplasias primárias múltiplas.

5. Determinar o valor diagnóstico e prognóstico da determinação imuno-histoquímica de oncogenes e genes supressores tumorais nas amostras histológicas, para melhor definição das lesões precursoras do carcinoma esofágico.

## 10 RESUMO

O Rio Grande do Sul é o Estado brasileiro com maior incidência de carcinoma epidermóide do esôfago. Assim, foi desenvolvido um estudo prospectivo com um grupo de pacientes sabidamente sob maior risco para desenvolver esta doença, os portadores de carcinoma de cabeça e pescoço, para definir a frequência de lesões precursoras (displasias) e neoplásicas assintomáticas de esôfago, bem como avaliar o uso da esofagoscopia com lugol no diagnóstico destas lesões.

Foram avaliados 43 pacientes portadores ou já tratados de neoplasias de cabeça e pescoço no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Após avaliação clínica inicial, foram encaminhados para realização da esofagoscopia com lugol, quando foram comparados os achados antes e após a mesma. Foram realizadas biópsias em áreas coradas e não coradas pelo lugol.

A média de idade da população estudada foi de 56,8 anos, com predomínio do sexo masculino (90,7%) e da raça branca (88,4%). Alcoolismo atual ou no passado foi encontrado em 58,1% da população, e tabagismo atual ou no passado em 79,1%. A neoplasia primária mais comum foi a de laringe (44,4%), e algum tipo de tratamento já havia sido feito em 83,7% dos pacientes.

À esofagoscopia, as alterações mais encontradas foram as erosões lineares (32,6%) e as lesões elevadas (18,6%). Após o uso do lugol, a mucosa esofágica corou uniformemente em 34,9% dos casos, e apresentou uma ou mais áreas não coradas em 65,1%. O exame histológico foi normal em 30,2% das áreas coradas pelo lugol e em nenhuma das áreas não coradas. A presença de esofagite foi

semelhante em áreas coradas (67,4%) e não coradas (71,4%). Foi encontrado apenas 1 (2,3%) caso de displasia, em uma área não corada que mostrou-se normal à esofagoscopia convencional; em 7 (16,3%) pacientes evidencio-se carcinoma epidermóide, todos em áreas não coradas porém em lesões suspeitas à esofagoscopia convencional.

Concluiu-se que a prevalência de lesões precursoras na população estudada foi baixa (2,3%), e de carcinoma epidermóide, alta (16,3%). A cromoendoscopia com lugol para o diagnóstico destas lesões mostrou uma sensibilidade de 100%, especificidade de 42,9%, valor preditivo positivo de 28,6% e valor preditivo negativo de 100%. Assim, sua importância encontra-se nos casos em que a mucosa esofágica cora-se uniformemente pelo lugol, caso em que se afasta a possibilidade de encontrar tais lesões.

## 11 ANEXOS

### Anexo A

#### Protocolo de Pesquisa

#### Endoscopia digestiva alta com cromoscopia na detecção de lesões precursoras ou neoplásicas assintomáticas do esôfago em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço

Protocolo nº: \_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Registro: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_

Cor: \_\_\_\_

#### **Neoplasia primária**

Local: \_\_\_\_\_

T: \_\_\_\_

N: \_\_\_\_

M: \_\_\_\_

Estadio: \_\_\_\_

Simultâneo: \_\_\_\_

#### **Tratamento prévio da neoplasia primária**

Cirurgia: \_\_\_\_ Rt: \_\_\_\_ Qt: \_\_\_\_

#### **Fatores de risco**

Alcoolismo: \_\_\_\_

Tabagismo: \_\_\_\_

1) Presente

2) Passado

3) Ausente

**Anexo B**

**Protocolo de exame endoscópico**

**Endoscopia digestiva alta com cromoscopia na detecção de lesões  
precursoras ou neoplásicas assintomáticas do esôfago em pacientes com  
neoplasias de cabeça e pescoço**

Protocolo nº: \_\_\_\_

**Endoscopia digestiva alta convencional**

Data: \_\_/\_\_/\_\_

Anormalidades:

- 1) Tipo: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_  
2) Tipo: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_  
3) Tipo: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_  
4) Tipo: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_  
5) Tipo: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_

**Endoscopia digestiva alta com lugol**

Anormalidades:

- 1) Tipo: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_  
2) Tipo: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_  
3) Tipo: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_  
4) Tipo: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_  
5) Tipo: \_\_\_\_\_ Local: \_\_\_\_\_

**Biópsias**

Número	Nº Solicitação	Nº AP	Local
1			
2			
3			
4			
5			

**Anexo C**

**Protocolo de exame histológico**

**Endoscopia digestiva alta com cromoscopia na detecção de lesões precursoras ou neoplásicas assintomáticas do esôfago em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço**

Protocolo nº: \_\_\_\_

**Estudo anatomopatológico**

Biópsia	Diagnóstico
1	
2	
3	
4	
5	



## Anexo D

### Termo de consentimento para pesquisa

Gostaríamos de explicar para você alguns aspectos do trabalho de pesquisa que estamos realizando e então perguntar-lhe se nos ajudará com sua participação.

As pessoas que têm problemas de garganta semelhantes a este que o está incomodando no momento, têm uma chance bastante aumentada de apresentarem também uma outra doença que se instala no esôfago, que é o canal que leva a comida da boca para o estômago. Mesmo que você não esteja sentindo nada, não significa que seu esôfago não esteja doente, porque esta doença só dá sinal quando já está em fase muito avançada. Por isso estamos fazendo esta pesquisa, para detectar os casos de doença esofágica no início, quando ainda se pode tratá-la com sucesso, ou para sabermos quais as pessoas que devem fazer controles porque não têm a doença, mas têm inflamações que podem fazer surgir uma doença grave no futuro.

O procedimento que será realizado é uma endoscopia digestiva alta, ou seja, a introdução de uma sonda, com um diâmetro externo de aproximadamente 1 (um) centímetro, pela boca, passando pelo esôfago, estômago e a primeira porção do intestino. Esta sonda tem em sua ponta um orifício por onde o médico olha para ter uma visão interna dos órgãos que foram citados acima.

Durante o exame será usada uma anestesia na garganta e, sempre que necessário, será feita uma medicação pela veia para deixá-lo levemente sedado. O exame é bem tolerado pela maioria das pessoas que o realizam, porém pode ser que você sinta algum desconforto durante sua realização, principalmente ânsia de vômito, que passa logo ao final. A única modificação do exame normal será que, ao final do mesmo, será jogado um líquido marrom através do canal do aparelho, para que seja vista alguma alteração do esôfago, quando então serão colhidos pequenos pedaços para estudo no microscópio. Este líquido marrom, nas doses que serão usadas, não tem causado nenhum dano até hoje quando é usado.

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado dos objetivos e da justificativa desta pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre o procedimento no qual estarei envolvido, dos desconfortos e riscos previstos, tanto quanto dos benefícios esperados. Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza, e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disso, sei que novas informações obtidas durante o estudo me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa face a estas informações.

O profissional \_\_\_\_\_ (telefone 331-6699 - ramal 2245) certificou-me de que as informações por mim fornecidas serão de caráter confidencial.

Fui informado de que caso haja danos à minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que, caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

\_\_\_\_\_ ( Paciente )

\_\_\_\_\_ ( Investigador )

\_\_\_\_\_ ( Orientador )

## 12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABEMAYOR E, MOORE DM, HANSON DG. Identification of synchronous esophageal tumors in patients with head and neck cancer. *J Surg Oncol* 38:94-6, 1988.
2. ADACHI Y, KITAMURA K, TSUITSUI S, IKEDA Y, MATSUDA H, SUGIMACHI K. How to detect early carcinoma of the esophagus. *Hepato-gastroenterol* 40:207:11, 1993.
3. AHLBOM, HE. Simple Achlorydric Anemia, Plummer-Vinson syndrome, and Carcinoma of the mouth, pharynx and oesophagus in women; Observations at Radiumhemmet, Stockholm. *Brit Med J* II:331-3; 1936.
4. AMERICAN CANCER SOCIETY. *Cancer facts and figures - 1995*. Atlanta: American Cancer Society, 1995.
5. AMERICAN SOCIETY FOR GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY. Technology assesment status evaluation. Endoscopic tissue staining and tatooin. *Gastrointest Endosc* 43:652-7, 1996.
6. BARROS SGS. *Detecção de lesões precursoras em indivíduos sob risco para o carcinoma epidermóide do esôfago*. Porto Alegre, 1992. (Tese de doutoramento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul).

7. BERG JW, SCHOTTENFIELD D, RITTER F. Incidence of multiple primary cancers: III. Cancers of the respiratory and upper digestive system as multiple primary cancers. *J Natl Cancer Inst* 44:263-74, 1970.
8. BONAVIDA L. Early esophageal cancer: results of a European multicentre survey. *B J Surg* 82:98-101, 1995.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. *Câncer no Brasil - Dados dos Registros de Base Populacional* Volume II, Instituto Nacional do Câncer, Coordenação de Programas de Controle de Câncer Rio de Janeiro, 1995.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. *Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1998*. Rio de Janeiro. Pro-Onco/INCA, 1998.
11. BRENTANO L, ET AL. Carcinoma epidermóide de esôfago: experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Anais do VI Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva*. Porto Alegre, RS, pg. 132, 1994.
12. BRODMERKEL GJ. Schiller's test: an aid in esophagosopic diagnosis. *Gastroenterology* 60(abstr):813, 1971.
13. BROWN LF, GOLDMAN H, ANTONIOLLI DA. Intraepithelial eosinophils in endoscopic biopsies of adults with reflux esophagitis. *Am J Surg Pathol* 8:889-93, 1984.

14. BRUMINI R. *Câncer no Brasil. Dados histopatológicos, 1976-1980*. Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, 1982.
15. BUSNELLO ED. Psychiatric disorders in primary health care settings: incidence or prevalence? In: *WHO International Conference on classification on diagnosis of mental disorders and alcohol and drug-related problems*. Denmark, 13-17, 1982.
16. CHANG F, SYRJÄNEN S, WANG L, SYRJÄNEN K. Infectious agents in the etiology of esophageal cancer. *Gastroenterology* 103:1336-48, 1992.
17. CHISHOLM EM, WILLIAMS R, LEUNG JWC, CHUNG SCS, VAN HASSELT CA, LI AKC. Iugol's iodine dye-enhanced endoscopy in patients with câncer of the esophagus and head and neck. *Eur J Surg Oncol* 15:550-2, 1992.
18. CHUNG KY, MUKHOPADHYAY T, KIM J, CASSON A, RO JY, GOEPFERT H, HONG WK, ROTH J. Discordant p53 gene mutations in primary head and neck cancers and corresponding second primary cancers of the upper aerodigestive tract. *Canc Res* 53:1676-83, 1993.
19. CRESPI M, MUÑOZ N, GRASSI A, QIONG S, JING WK, JIEN LJ. Precursor lesions of esophageal cancer in a low-risk population in China: comparison with high-risk populations. *Int J Cancer* 34:599-602, 1984.

20. DALY JM, KARNELL LH, MENCK HR. National Cancer Data Base Report on esophageal carcinoma. *Cancer* 78:1820-8, 1996.
21. DAWSEY SM, WANG GQ, WENSTEIN WM, LEWIN KJ. Squamous dysplasia and esophageal cancer in the Linxian region of China: distinctive endoscopic lesions. *Gastroenterology* 105:1333-40, 1993.
22. DAWSEY SM, YU Y, TAYLOR PR. Esophageal cytology and subsequent risk of esophageal cancer: A prospective follow-up study from Linxian, China. *Acta Cytol* 38:183-92, 1994.
23. DAWSEY SM, LEWIN KJ, LIU F, WANG GQ, SHEN QL. Esophageal morphology from Linxian, China. Squamous histologic findings in 754 patients. *Cancer* 73:2027-37, 1994a.
24. DAWSEY SM, LEWIN KJ, WANG GQ, LIU F, NIEBERG RK, YU Y, LI JY, BLOT WJ, LI B, TAYLOR PR. Squamous esophageal histology and subsequent risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. A prospective follow-up study from Linxian, China. *Cancer* 74:1686-92, 1994b.
25. DAWSEY SM, FLEISCHER DE, WANG GQ, ZHOU B, KIDWELL JÁ, LU N, LEWIN KJ, ROTH MJ, TIO TL, TAYLOR PR. Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China. *Cancer* 75:220-31, 1998.

26. DAY NE, MUÑOZ N, GHADIRIAN P, CORREA P, HAFNSZEK M. Epidemiology of esophageal cancer: a review. In: Correa P, Haenszel W ed., *Epidemiology of cancer of the digestive tract*. The Haghe, Martinus Nijhoff Publishers, pg. 21-7, 1982.
  
27. DUNCAN B. As desigualdades sociais de fatores de risco para as doenças não transmissíveis. Porto Alegre, 1991. (Tese de doutoramento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul).
  
28. DUPLESSIS, LS; NUNN, JR; ROACH, WA. Carcinogen in a Transkeian Bantu food additive. *Nature* 222:1.198; 1969.
  
29. EARLAM R, CUNHA-MELO JR. Esophageal squamous cell carcinoma: I. A critical review of surgery. *Br J Surg* 67:381-90, 1980.
  
30. ENDO M. The background to endoscopic staining techniques in cancer of the esophagus. In: ENDO M, IDE H, ed. Endoscopic staining in early diagnosis of esophageal cancer. Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1991.
  
31. FACCINI FP, TONETO JE, MOREIRA LF. Molecular screening in esophageal cancer. *South-Am J Cancer* 1:272-80, 1997.

32. FAGUNDES RB. *Identificação de displasias em indivíduos sob risco para o carcinoma epidermóide de esôfago através da cromoendoscopia com lugol*. Porto Alegre, 1996. (Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul).
33. FEKÉTÉ F. Epidemiologie, anatomo-pathologie, clinique, hılan. In: *Encyclopedie Medico Chirurgicale. Estomach-Intestin*. Paris, Ed Techniques. 9205 A20 p.18, 1985.
34. FÉKÉTÉ F, SAUVANET A, KAISSERIAN G, JAUFFRET B, ZOUARI K, BERTHOUX L, FLEJOU JF. Associated primary esophageal and lung carcinoma: a study of 39 patients. *Ann Thorac Surg* 58:837-42, 1994.
35. FERREIRA-SANTOS R. Aperistalsis of the esophagus and colon (megaesophagus and megacolon) etiologically related to Chagas disease. *Am J Dig Dis* 6:700-26; 1961.
36. FIDALGO PO, CRAVO MIL, CHAVES PP, LEITÃO CN, MIRA FC. High prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and matched normal esophageal mucosa: assesment by polimerase chain reaction. *Cancer* 76:1522-8, 1995.

37. FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH. Diagnóstico. In: *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. pp 68-107. 3ª edição. Artes Médicas. Porto Alegre. 1996.
38. FOK M, SHAM JST, CHOY D, CHENG SWK, WONG J. Post-operative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 113:138-46, 1993.
39. FONTES PRO. *Carcinoma multifocal do esôfago*. Porto Alegre, 1989. (Tese de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul).
40. FREITAG CPF. *Cromoendoscopia com lugol no diagnóstico de displasias ocultas no esôfago: estudo em indivíduos sob risco para o carcinoma epidermóide esofágico portadores de alterações citológicas detectadas pelo balão chinês*. Porto Alegre, 1997. (Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul).
41. FRIERSON HF. Histology in the diagnosis of reflux esophagitis. In: Gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 19:631-44, 1990.
42. GHADIRIAN P, THOUÉZ JP, SIMARD A. La géographie du cancer de l'oesophage. *Soc Sci Med* 27 (9):971-85, 1988.



43. GLUCKMAN JL, CRISSMAN JD. Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract. *Laryngoscope* 93:71-4, 1983.
44. GOSEKI N, KOIKE M, YOSHIDA M. Histopathologic characteristics of early stage esophageal carcinoma. A comparative study with gastric carcinoma. *Cancer* 69:1088-93, 1992.
45. GOSWAMI KC, KHUROO MS, ZARGAR AS, PATHANIA AG. Chronic esophagitis in a population (Kashmir) with high prevalence of esophageal carcinoma. *Indian J Cancer* 24:232-41, 1987.
46. GROSSMAN TW. The incidence and diagnosis of secondary esophageal carcinoma in the head and neck cancer patient. *Laryngoscope* 90:1052-6, 1989.
47. GRUBER AC. Esofagoscopia e detecção de lesões precursoras do carcinoma epidermóide de esôfago. Porto Alegre, 1995. (Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul).
48. GUANREI Y, SONGLIANG Q, HE H, GUIZEN F. Natural history of early esophageal squamous carcinoma and early adenocarcinoma of the gastric cardia in te People's Republic of China. *Endoscopy* 20:95-8, 1988.

49. GUILLOT T, SPIELMANN M, KAC J, LUBOINSKI B, TELLEZ-BERNAL E, MUNCK JN, BACHOUCHI M, ARMAND JP, CVITKOVIC E. Neoadjuvant chemotherapy in multiple synchronous head and neck and esophagus squamous cell carcinomas. *Laryngoscope* 102:March, 1992.
50. HERLIN P, MARNAY J, JACOB JH, OLLIVIER JM, MANDARD AM. A study of the mechanism of the toluidine blue dye test. *Endoscopy* 15:4-7, 1983.
51. HIX WR, WILSON WR. Toluidine blue staining of the esophagus: a useful adjunct in the panendoscopic evaluation of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otol Head Neck Surg* 13:864-5, 1987.
52. IIZUKA T, ISONO K, KAKEGAWA T, WATANABE H. Parameters linked to ten-year survival in Japan of resected esophageal carcinoma. *Chest* 96:1005-11, 1989.
53. JACOB P, KAHRILAS PJ, DESAI T, HIDVEGI D, WALLOCH J, YOKOO H, GURLEY AM, OSTROW JD. Natural history and significance of esophageal squamous cell dysplasia. *Cancer* 65:2731-9, 1990.
54. JAPANESE ESOPHAGEAL ONCOLOGY GROUP. A comparison of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant treatment to surgery for esophageal carcinoma. *Chest* 104:203-9, 1993.

55. KIDWELL JÁ, FLEISCHER DE, WANG GQM. Mucosal staining of the esophagus with lugol's solution: technical aspects. *Gastrointest Endosc* (Abstract) 41:352, 1995.
56. KITAMURA K, KUWANO H, YASUDA M, SONODA K, SUMIYOSHI K, TSUI-TSUI S, KITAMURA M, SUGIMACHI K. What is the earliest malignant lesion in the esophagus? *Cancer* 77(Suppl):1614-9, 1996.
57. KOGA Y, SUGIMACHI K, KUWANO H, MORI M, MATSUFUJI H. Cytophotometric DNA analysis of esophageal dysplasia and carcinoma induced in rats by N-methyl-N-amyl nitrosamine. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24:643-51, 1988.
58. KOGA Y, KUWANO H, SUGIMACHI K. Biological characteristics of esophageal epithelial dysplasia assessed by proliferating cell nuclear antigen. *Cancer* 77:237-44, 1996.
59. KRUEL, CDP. *Classificação citopatológica das lesões precursoras do carcinoma escamoso do esôfago: modelo experimental em camundongos*. São Paulo, 1992. (Tese de doutoramento, Escola Paulista de Medicina ).
60. KURMAN RJ, SOLOMON D. *The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses*. New York, Springer-Verlag, 1994.

61. KUWANO H, MORITA M, TSUITSUI S, KIDO Y, MORI M, SUGIMACHI K.  
Comparison of characteristics of esophageal squamous cell carcinoma associated with head and neck cancer and those with gastric cancer. *J Surg Oncol* 46:107-9, 1991.
62. LAMBERT R. Endoscopic detection and treatment of early esophageal cancer : a critical review. *Endoscopy* 27:12-8, 1995.
63. LIU Y, WANG TL, WU WJ. Carcinomas of the esophagus and gastric cardia. A study of 160 cases. *Chin Med J* 73:394; 1955.
64. MANDARD AM, MARNAY J, GIGNOUX M, SEGOL P, BLANC L, OLLIVER JM, ET AL. Cancer of the esophagus and associated lesions: detailed pathologic study of 100 esophagectomy specimens. *Hum Pathol* 15:660-9, 1984.
65. MARCHANT FE, LOWRY LD, MOFFITT JJ, SABBAGH R. Current national trends in the posttreatment follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 14:88-93, 1993.
66. MCGUIRT WF. Panendoscopy as a screening examination for simultaneous primary tumors in head and neck cancer: a prospective sequential study and review of the literature. *Laryngoscope* 92:569-76; 1982.

67. MCGUIRT WF, MATTHEWS B, KOUFMAN J. Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer: a prospective, sequential panendoscopic study. *Cancer* 50:1195-9, 1982.
68. MEYER V, BURTIN P, BOUR B, BLANCHI A, CALES P, OBERTI F, PERSON B, CROUE A, DOHN S, BENOIT R, FABIANI B, BOYER J. Endoscopic detection of early esophageal cancer in a high-risk population: does lugol staining improve videoendoscopy? *Gastrointest Endosc* 45:480-4, 1997.
69. MISUMI A, HARADA K, MURAKAMI A, ARIMA A, KONDO H, AKAGI M, YAGI Y, IKEDA T, BABA K, KOBORI Y, MATSUKANE H. Role of lugol dye endoscopy in the diagnosis of early esophageal cancer. *Endoscopy* 22:12-6, 1990
70. MOERTEL CG, DOCKESTY MB, BAGGENSTOSS AH. Multiple primary malignant neoplasma. *Cancer* 14:238-48, 1961.
71. MORI M, ADACHI Y, MATSUSHIMA T, MATSUDA H, KUWANO H, SUGIMACHI K. Lugol staining pattern and histology of esophageal lesions. *Am J Gastroenterol* 88: 701-5, 1993.

72. MORITA M, KUWANO H, YASUDA M, ET AL. The multicentric occurrence of squamous epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma in the esophagus. *Cancer* 74:2889-95, 1994.
73. MÜLLER JM, ERASMI H, STELZNER M, ZIEREN U, PICHLMAIER H. Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 77:845-51, 1990.
74. MUÑOZ N, CRESPI M, GRASSI A, QING WG, QIONG S, CAI LZ. Precursor lesions of esophageal cancer in high-risk populations in Iran and China. *Lancet* 17:876-9, 1982.
75. MUÑOZ N. No effect of riboflavine, retinol and zinc on prevalence of precancerous lesions of esophagus. *Lancet* II:111-4; 1985.
76. MUÑOZ N, VICTORA CG, CRESPI M, SAUL C, BRAGA NM, CORREA P. Hot mate drinking and precancerous lesions of the esophagus: an endoscopic survey in southern Brazil. *Int J Cancer* 39:708-9,1987.
77. NABEYA K, HANAOKA T, ONOZAWA K, RI S, NYUMURA T. KAKU C. Early diagnosis of esophageal cancer. *Hepato-gastroenterology* 37:368-70, 1990.

78. NINO-MURCIA M, VINCENT ME, ET AL. Esophagography and esophagoscopy: comparison in the examination of patients with head and neck carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116:917-9, 1990.
79. NOTHMAN BJ, WRIGHT JR, SCHUSTER MM. In vivo vital staining as an aid to identification of oesophagogastric junction in man. *Am J Dig Dis* 17:919-24, 1972.
80. OETTLER GJ, PATERSON AC, LEIMAN G, SEGAL AI. Esophagitis in a population at risk for esophageal carcinoma. *Cancer* 57:2222-9, 1986.
81. OKUMURA T, ARUGA H, INOHARA H, MATSUNAGA T, SHIZAKI H, KOBAYASHI K, KUBO K, YOSHIDA J. Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract for the presence of second primary cancers in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 501(suppl):103-6, 1993.
82. O'NEILL CH, CLARK EG, HODGES G. Silica fragments from millet bran in mucosa surrounding oesophageal tumours in patients in North China. *Lancet* 1:1202; 1982.
83. ORRINGER MB, FORASTIERE AA, PEREZ-TAMAYO C, URBA S, TAKASUGI BJ, BROMBERG J. Chemotherapy and radiation therapy before transhiatal esophagectomy for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 49:348-55, 1990.

84. PAPAZIAN A, DESCOMBES P, CAPRON JP, LORRIAUX A . Fréquence du cancer de l'oesophage synchrone des cancers des voies aéro-digestives supérieures (100 cas): intérêt des colorations vitales au lugol et au bleu de toluidine. *Gastroenterol Clin Biol* 9:16-22, 1985.
85. PELAYO CORREA. Precursors of gastric and esophageal cancer. *Cancer* 50:2554-65, 1985.
86. PEREIRA-LIMA JC, CASSAL AP, SILVÉRIO AO. O papel da endoscopia e cromoscopia com lugol na detecção de câncer de esôfago em pacientes com tumor de cabeça e pescoço. *Rev AMRIGS* 39:1-68, 1995.
87. PERKINS AS, VAN WOUDE GF. Principles of molecular cell biology of cancer: Oncogenes. In: DE VITA VT, HELLMAN S, ROSEMBERG AS. *Cancer: Principles and practice of oncology*. Fourth edition. J B Lippincott Co., Philadelphia, 1993.
88. PIERCE WS, JOHNSON S. Squamous cell carcinoma arising in a pharyngoesophageal diverticulum. *Cancer* 24:1068-70; 1969.
89. PINOTTI HW, CECCONELLO I, ZILBERSTEIN B. Afecções pré-neoplásicas do esôfago. *ABCD - Arq Bras Cir Dig* 5(supl.1):10-1; 1990.



90. POHLMANN PR, LOSS JF, FLORES C. Tabagismo em Porto Alegre: prevalência e o papel dos profissionais de saúde na prevenção. *Rev Ass Med Bras* 37:8-14, 1991.
91. POSTLETHWAIT RW. Squamous cell carcinoma of the esophagus. In: Postlethwait, RW; *Surgery of the esophagus*. Appleton-Century-Crofts, 1986.
92. PROLLA JC. *Mortalidade por neoplasias associadas ao tabagismo no Rio Grande do Sul, 1970-1989*. Porto Alegre, 1992. (Tese de doutoramento, Universidade Federal do Rio Grande do Sul).
93. QIU SL, YANG GR. Precursor lesions of esophageal cancer in high-risk populations in Henan Province, China. *Cancer* 62:551-7, 1988.
94. ROGOT E, MURRAY JL. Smoking and causes of death among U.S. eterans: 16 years of observation. *Public Health Rep* 95:213-19, 1980.
95. ROTH MA, LIU SF, DAWSEY SM, ZHOU B, COPELAND C, WANG GQ, SOLOMON D, BAKER SG, GRIFFEN CA, TAYLOR PR. Cytologic detection of esophageal squamous cell carcinoma and precursor lesions using balloon and sponge samplers in asymptomatic adults in Linxian, China. *Cancer* 80:2047-59, 1998.

96. RUBIO CA. Epithelial lesions antedating oesophageal carcinoma. *Pathol Res Pract* 176:269-75, 1983.
97. RUBIO CA, FU-SHENG L, ZHAO HZ. Histological clasification of intraepithelial neoplasia and microinvasive squamous crcinoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol* 13:685-90, 1989.
98. SAVARY M, MONNIER P, PASCHE R, BROSSARD E, PASCHE P, LANG F. Multiple primary malignancies. *Adv Oto-Rhino-Laryngol* 46:165-75, 1991.
99. SCHIRMER CC, GURSKI R, CASTRO MAA, MADRUGA GSP, PEDROSO FL, KRUEL CDP, BRENTANO L. Neoplasias associadas ao carcinoma epidermóide de esôfago. *Rev Ass Med Brasil* 43:335-9, 1997.
100. SHAHA AR, HOOVER EL, MITRANI M, MARTI JR, KRESOI YP. Synchronicity, multicentricity, and metachronicity of head and neck cancer. *Head Neck Surg* 10:225-8, 1988.
101. SHIBUYA H, TAKAGI M, HORIUCHI J, SUZUKI S, KAMIYAMA R. Carcinomas of the esophagus with synchronous or metachronous primary carcinoma in other organs. *Acta Radiol Oncol* 21:39-43, 1982.

102. SHIBUYA H, WAKITA T, NAKAGAWA T, FUKUDA H, YASUMOTO M.  
The relation between an esophageal cancer and associated cancers in adjacent organs. *Cancer* 76:101-5, 1995.
103. SHINE I, ALLISON PR. Carcinoma of the esophagus with tylosis. *Lancet* I:951-3; 1966.
104. SHIOZAKI H, TAHARA H, KOBAYASHI K, YANO H, TAMURA S, IMAMOTO H, YANO T, OKU K, MIYATA M, NISHIYAMA K, KUBO K, MORI T. Endoscopic screening of early esophageal cancer with the lugol dye method in patients with head and neck cancers. *Cancer* 66:2068-71, 1990.
105. SHONS AR, DONALD GM. Multiple primary epidermoid carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Arch Surg* 120:1007-9, 1985.
106. SHU YJ. Cytopathology of the esophagus: an overview of cytopathology in China. *Acta Cytologica* 27:7-16, 1983.
107. SLAUGHTER DP, SOUTHWICK HW, SMEJKAL W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 6:963-8, 1953.
108. SOUQUET JC, BERGER F, ET AL. Esophageal squamous cell carcinoma associated with gastric adenocarcinoma. *Cancer* 63:786-90, 1989.

109. STEIN HJ. Esophageal cancer: screening and surveillance. Results of a consensus conference held at the 6<sup>th</sup> World Congress of International Society for Diseases of the Esophagus. *Diseases of the Esophagus* 9(suppl 1):3-19, 1996.
110. STEVENS PD, LIGHTDALE CJ, GREEN PHR, SIEGEL LM, GARCIA-CARRASQUILLO RJ, ROFTERDAM H. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy for the evaluation of Barrett's esophagus. *Gastroint Endosc* 40:747-9, 1994.
111. STRONG MS, INCZE J, VAUGHAN CW. Field cancerization in the aerodigestive tract - its etiology, manifestation and significance. *J Otolaryngol* 13:01-6, 1984.
112. SUGIMACHI K, OHNO S, MATSUDA H, MORI M, KUWANO H. Iugol-combined endoscopic detection of minute malignant lesions of the thoracic esophagus. *Ann Surg* 208:179-83, 1988.
113. SUGIMACHI K, KITAMURA K, MATSUDA H, MORI M, KUWANO H, IDE H. Proposed new criteria for early carcinoma of the esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 173:303-8, 1991.
114. SUGIMACHI K, SUMIYOSHI K, NOZOE T, YASUDA M, WATANABE M, KITAMURA K, TSUITSUI S, MORI M, KUWANO H. Carcinogenesis and histogenesis of esophageal carcinoma. *Cancer* 75(supl):1440-5, 1995.

115. SWISHER SG, HUNT KK, HOLMES EC, ZINNER MJ, MCFADDEN DW.  
Changes in the surgical management of esophageal cancer from 1970 to 1993.  
*Am J Surg* 169:609-14, 1995.
116. TACHIMORI Y, WATANABE H, KATO H, EBIHARA S, ONO I,  
NAKATSUKA T, HARI K. Treatment of synchronous and metachronous  
carcinomas of the head and neck and esophagus. *J Surg Oncol* 45:43-5, 1990.
117. THOMAS RM, SOBIN LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 75(suppl):154-70,  
1995.
118. TUYNS AJ, PEQUIGNOT G, JENSEN OM. Le cancer de l' esophage en Ille-et-  
Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac. *Bull  
Cancer* 64:45-60, 1977.
119. TYTGAT GNJ. Benign and malignant tumors of the esophagus. In: Sivak MVJr.  
Gastroenterologic Endoscopy. WB Saunders, Philadelphia, pg. 373-400, 1987.
120. VICTORA CG, MUÑOZ N, DAY NE, ET AL. Hot beverages and oesophageal  
cancer in southern Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 39:710-6, 1987.
121. WANG L, HONG J, QIU S, GAO H, YANG C. Accumulation of p53 protein in  
human esophageal precancerous lesions: a possible early biomarker for  
carcinogenesis. *Canc Res* 53:1783-7, 1993.

122. WANG LD, ZHOU Q, HONG JY, QIU SL, YANG CS. p53 protein accumulation and gene mutation in multifocal esophageal precancerous lesions from symptom free subjects in a high incidence area for esophageal carcinoma in Henan, China. *Cancer* 77:1244-9, 1996.
123. WARREN S, GATES O. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 16:1358-414, 1932.
124. WEINBERG RA. Tumor suppressor genes. *Science* 254:1138-45, 1991.
125. WHO International histologic classification of tumours. Histological typing of gastric and oesophageal tumours. Geneva, 1977.
126. WYNDER EL, BROSS IJ. A study of etiological factors in cancer of the esophagus. *Cancer* 14:197-202, 1961.
127. YOKOYAMA A, OHMORI T, MAKUUCHI H, MARUYAMA K, OKUYAMA K, TAKAHASHI H, YOKOYAMA T, YOSHINO K, HAYASHIDA M, ISHII H. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer* 76:928-34, 1995.

## ABSTRACT

The Rio Grande do Sul state has the highest incidence of esophageal squamous cell carcinoma in Brazil. Thus, this research was conducted, in a prospective way with a population that has a high risk to develop this neoplasia, patients with head and neck cancers, to determine the frequency of asymptomatic precursors (dysplasia) and neoplastic lesions, as well as to evaluate lugol dye endoscopy in the diagnosis of these lesions.

There were 43 patients with head and neck cancer from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Otorrinolaryngology Service. After a clinical evaluation, an upper digestive endoscopy with lugol was performed, and the results were compared before and after the dye spraying. Biopsies were taken from stained and unstained areas.

Mean (SD) age of participants was 56,8 (10,1) years old, with a predominance of men (90,7%) and white (88,4%). Alcohol abuse was detected in 58,1% of patients, and smoking habits in 79,1%. The most common primary neoplasia site was larynx (44,4%), and some kind of treatment was already performed in 83,7% of patients.

At esophagoscopy, the most common lesions were erosions (32,6%) and elevated lesions (18,6%). After lugol staining, esophageal mucosa stained uniformly in 15 (34,9%) , and there was one or more unstained areas in 28 (65,1%) of cases. Histology was normal in 13 (30,2%) of stained and 0 of unstained areas. The presence of esophagitis was similar in stained (67,4%) and unstained (71,4%) areas.

It was found 1 (2,3%) case of dysplasia in an unstained area, which appeared normal before lugol, and 7 (16,3%) cases of squamous cell carcinoma, all of them in unstained areas but suspected before the use of lugol.

In conclusion, the prevalence of precursors lesions in this population was low (2,3%), and that of neoplastic lesions was high (16,3%). Lugol chromoendoscopy for diagnostic of such lesions had a sensibility=100%, specificity=42,9%, positive predictive value=28,6% and negative predictive value=100%. Therefore, the role of lugol chromoendoscopy is mainly applied for uniformly stained esophageal mucosa, when one can expect to find no precursor or neoplastic lesions.