

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ORLANDO MILHOMEM DA MOTA

FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DO ESÔFAGO NO ESTADO DE GOIÁS

Goiânia,

2012

**Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações Eletrônicas (TDE) na
Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD)**

Observações:

**1 – O formulário está disponível no site www.medicina.ufg.br – Pós-Graduação –
formulários**

2- Anexar no verso da capa.

ORLANDO MILHOMEM DA MOTA

FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DO ESÔFAGO NO ESTADO DE GOIÁS

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás para
obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profª Drª MARIA PAULA CURADO

Co-orientador: Prof. Dr. JOSÉ CARLOS DE OLIVEIRA

Goiânia,

2012

M917f Mota, Orlando Milhomem da
Fatores de risco para o câncer do esôfago no Estado de Goiás [manuscrito] / Orlando Milhomem da Mota. - 2012. 85 f.: figs., tabs.

Orientadora: Prof^a Dr^a Maria Paula Curado. Co-orientador: Prof^o Dr^o José Carlos de Oliveira

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina, 2012.

Bibliografia.

Inclui lista de tabelas, figuras, anexos, símbolos, abreviaturas, siglas.

1. Carcinoma de células escamosas – Esôfago – Goiás (Estado). 2. Câncer – Epidemiologia. 3. Câncer – Cirurgia. 4. Câncer – Tratamento paliativo. 5. Esôfago – Câncer – Tratamento. I. Curado, Maria Paula. II. Oliveira, José Carlos. III. Universidade Federal de Goiás. IV. Título.

CDU: 616.329-006(817.3)

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

BANCA EXAMINADORA

Aluno(a): ORLANDO MILHOMEM DA MOTA

Orientadora: MARIA PAULA CURADO

Co-Orientador: JOSÉ CARLOS DE OLIVEIRA

Membros:

1. Enio Chaves de Oliveira

2. Maria Alves Barbosa

3. Elismauro Francisco de Mendonça

4. Luiz Carlos Cunha

5. José Carlos Oliveira (suplente)

6. Paulo Moacir de Oliveira Campoli (suplente)

Data: 10/05/2012

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à memória de minha mãe, Newtonina Milhomem da Mota, e de meu pai, José da Mota e Silva, exemplos como orientadores dos meus passos e a verdadeira razão da minha existência. Ofereço também esta tese de Doutorado – pelo brilho que constroem em minha vida dia-a-dia – à minha querida esposa Eneide; à Daniela, à Patricia e ao Leonardo, meus filhos; ao Felipe e à Helena, meus netos; ao André, à Priscila e ao Beato, meus genros e nora queridos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de algum modo, contribuíram para que este trabalho e o aprendizado a ele vinculado fossem possíveis, mesmo que não tenham sido citados aqui.

À *Prof^a* Dra. **Maria Paula Curado** o meu muito obrigado pela oportunidade que me deu para aprender, de forma humilde, a praticar o exercício do raciocínio e da persistência, elementos importantes à formação médico-científica.

Ao Prof^o Dr. **Jose Carlos de Oliveira** pelo incentivo e incansável esforço nas revisões das tarefas colocadas pela orientadora. Isso sempre com uma palavra de otimismo, numa verdadeira obstinação pelo término desta busca rigorosa.

Ao Prof^o **Edésio Martins** pela colaboração durante a realização desta pesquisa.

Aos pacientes que contribuíram com informações possibilitadoras à realização deste estudo.

À Dra. **Daniela Medeiros Milhomem Cardoso** pelo esforço no momento da coleta dos dados, pautando-se sempre pela ética.

À **equipe do Serviço de Doenças do Aparelho Digestivo** do Hospital Araújo Jorge-ACCG, pela paciência e tolerância que tiveram comigo durante a elaboração desta investigação.

Aos **médicos residentes do Serviço de Doenças do Aparelho Digestivo**, em especial, ao Dr. Leonardo Medeiros Milhomem.

Aos **funcionários do Instituto de Ensino e Pesquisa**: Marta, Lucimar, José Olimpio e, em particular, ao Renato Adriano pelo levantamento bibliográfico de parte dos artigos envolvidos nesta pesquisa.

Aos **funcionários** do Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia pelo apoio dado no rastreamento dos dados utilizados na elaboração desta tese.

Aos **funcionários** da Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, em especial à secretária Valdecina Rodrigues pela atenção e colaboração a nós dispensadas em todos os momentos.

Ao Prof^o Dr. **Celmo Celeno Porto** pela dedicação, competência e coragem em lutar pelo fortalecimento da Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

SUMÁRIO

	Página
Dedicatória	vi
Agradecimentos	vii
Sumário	ix
Figuras, Tabelas e Anexos	xii
Siglas, Símbolos e Abreviaturas	xiii
Resumo	xv
Abstract	xvi
1. Introdução	17
1.1 Aspectos Históricos	19
1.2 Dados Epidemiológicos	19
1.3 Fatores de Risco	20
2. Justificativa	26
3. Objetivos	27
3.1 Objetivo geral	27
3.2 Objetivos específicos	27
4. Pacientes e Métodos	28
4.1 Delineamento do Estudo	28
4.2 Amostragem	28
4.3 Populações do Estudo	28
4.3.1 Critérios de Inclusão dos Casos	28
4.3.2 Critérios de Exclusão dos Casos	29
4.4 Critérios de Inclusão dos Controles	29

4.5 Variáveis Socio Demográficas.....	30
4.6 Variáveis Relativas ao Estilo de Vida	30
4.7 Análise dos Dados	30
4.8 Aspectos Éticos	31
5. Publicações.....	32
5.1 Resumo artigo 1	32
5.2 Resumo artigo 2	33
5.3 Artigo 1	34
- Resumo	35
- Abstract	36
- Introdução	37
- Metodologia	39
- Critérios de inclusão de casos e controlos.....	39
- Aspectos éticos.....	40
- Resultados	40
- Discussão	46
- Referências bibliográficas.....	51
5.4 Artigo 2	56
- Resumo	57
- Abstract	58
- Introdução	59
- Objetivos	61
- Métodos	61
- Delineamento do estudo	61
- Métodos estatísticos	61
- Aspectos éticos	62

- Resultados	62
- Discussão	68
- Referências bibliográficas.....	72
6. Conclusões	76
7. Considerações finais	77
8. Recomendações	78
9. Referências.....	79
10. Anexos.....	85

TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

Tabela 1 - Número e porcentagem de pacientes com câncer de esôfago e controles, segundo as variáveis sócio-demográficas, Goiânia, 1998 a 2003.	41
Tabela 2 – Número e porcentagem de controles segundo o diagnóstico.	42
Tabela 3 - Número e porcentagem de pacientes segundo estilo de vida, Goiânia, 1998 a 2003.	43
Figura 1 – Análise univariada dos hábitos alimentares dos casos e dos controles em Goiás – Brasil.	44
Figura 2 – Análise multivariada dos hábitos alimentares dos casos e dos controles em Goiás – Brasil.	45
Tabela 1 – Distribuição dos casos de câncer de esôfago	63
Tabela 2 – Comparação do óbito pós-operatório e tratamento paliativo nos casos de câncer de esôfago	63
Tabela 3 - Sobrevida Global em 1 ano para pacientes com câncer de esôfago	64
Tabela 4 - Sobrevida Global em 2 anos para pacientes com cancer de esôfago	65
Tabela 5 - Sobrevida Global em 3 anos para pacientes com câncer de esôfago	65
Figura 1 – Sobrevida em 1, 2 e 3 anos dos pacientes com câncer de esôfago tratados com cirurgia curativa.	66
Figura 2 – Sobrevida em 1, 2 e 3 anos dos pacientes com câncer de esôfago por tipo de tratamento	66
Figura 3 – Sobrevida em 1, 2 e 3 anos dos pacientes com câncer de esôfago por estadiamento clínico	66
Tabela 6 – Análise do Hazard Ratio em 1, 2 e 3 anos para pacientes com câncer de esôfago por tipo de tratamento e estadiamento clínico.	67

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

ACCG - Associação de Combate ao Câncer em Goiás

APUD - Fonte de Citação Indireta

CEC - Carcinoma de Células Escamosas

CEP-ACCG - Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás

CID - Classificação Internacional de Doenças

DNA - Ácido Desoxirribonucléico

DRG- Doença do Refluxo Gastroesofágico

Ec – Estadiamento Clínico

USA - Estados Unidos da América

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz-MS

FM-UFG - Faculdade de Medicina dea Universidade Federal de Goiás

HAI - Hospital Araújo Jorge

HPV- Papiloma Virus Humano

HGG - Hospital Geral de Goiânia

HUGO - Hospital de Urgências de Goiânia

HC - Hospital das Clínicas

IARC - International Agency Ressearch on Cancer

IEP - Instituto de Ensino e Pesquisa

INCA - Instituto Nacional de Câncer - Brasil

MS - Ministério da Saúde - Brasil

OR - Odds Ratio

PCR - Polimerase Chain Reation

QT - Quimioterapia

RCBP-GOIÂNIA - Registro de Câncer de Base Populacional de
Goiânia

RT - Radioterapia

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNM- Tumor, Linfonodos e Metástase

UFG - Universidade Federal de Goiás

US – United States

USP - Universidade de São Paulo

WHO - World Health Organization

RESUMO

Esta pesquisa dividiu-se, em duas partes. Na primeira, avaliou-se os fatores de risco para o câncer do esôfago através de um estudo caso-controle. Na seguinte, analisamos estadiamento e sobrevida dos pacientes portadores de câncer do esôfago selecionados para estudo de casos e controles.

Pacientes e Métodos – Foram recrutados 99 casos de câncer do esôfago e 223 controles hospitalares não portadores de câncer. Analisaram-se os dados sócio-demográficos, hábitos, estilo de vida e a sobrevida dos 99 pacientes tratados no Hospital Araújo Jorge (HAJ). Os casos e controles foram submetidos à análise estatística pelo teste do qui-quadrado, teste de Mann-Whitney e análise multivariada pelo método Mantel Haenszel. O risco foi calculado por meio da OR com nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%. **Resultados** – Os pacientes com idade acima de 55 anos apresentaram maior risco OR 1,95 – (IC 95% 1,18 - 3,20 p=0,01), pacientes oriundos de zona rural tiveram OR= 4,9 (IC 95% 2,9 - 8,2 p<0,001). O tabagismo foi fator de risco para os casos OR=3,8 (IC 95%1,9 - 7,8 p<0,001), a exposição à fumaça do fogão à lenha OR=4,42 (IC95% 2,34 - 8,03, p<0,001) também foi significativa. Consumo de frutas ricas em vitaminas e minerais (maçãs e peras) OR 0,27 (IC95% 0,11 - 0,70); carne de peixes OR 0,23 (IC95% 0,07 - 0,75) foram fatores de proteção estatisticamente significantes. A análise de sobrevida global dos 99 casos de câncer do esôfago do primeiro ao terceiro ano foram: 32,7%, 25,2% e 11%, respectivamente. **Conclusão:** Em área de baixa incidência para o câncer do esôfago os fatores de risco mais importantes foram o tabagismo, a procedência rural, a exposição ao fogão à lenha e o consumo de laticínios. A sobrevida global dos pacientes com câncer do esôfago em 3 anos, submetidos a tratamento curativo e paliativo foi 11%, já a sobrevida dos submetidos a tratamento cirúrgico curativo 19,6%.

Palavras – chave: Câncer do esôfago. Fatores de risco. Sobrevida.

ABSTRACT

Context and Objectives: This thesis was divided into two parts. In the first one risk factors for esophageal cancer were analyzed using data from a case and control study. In the second part the survival of the esophageal cancer patients from the first study was analyzed. The aim of this study was to evaluate the risk factors for esophageal cancer in an area where the incidence is low and survival of patients undergoing treatment in a low-volume hospital.

Methods: This is a case-control study hospital based. The analysed variables were: sociodemographic data, habits, (tobacco and alcohol). The sample was analyzed using the chi-square test, Mann-Whitney test and Mantel-Haenszel approach for multivariate analysis. The strength of the risk was calculated using odds ratios (OR) with significance defined at 5% and 95% confidence intervals.

Results: It was analysed 99 cases of esophageal cancer and 223 controls. The risk of esophageal cancer was higher in patients ≥ 55 years (OR = 1.95; P= 0.01). Patients from rural areas had almost five times high risk in comparison with urban. (OR 4.9; P < 0.001). Smoking was a risk factor among cases (OR = 3.8; P < 0.001), exposure to smoke from wood stoves (OR = 4.42; P < 0.001) as well as frequent consumption of apples and pears OR 0,27 (CI95% 0,11 -0,70) and fish OR 0,23 (CI 0,07 – 0,75), were found as protective factors. We analysed the survival of 99 cases of the esophageal cancer. The average survival was 32.7% for the first year, 25,2% for the second year and 11,0% for the third year.

Conclusion: In a region in which the incidence of esophageal cancer is low, the most significant risk factors were living rurally, smoking, exposure to a wood stove and dairy products consumption. Survival in patients with esophageal cancer for the third year was 11%, the patients undergoing surgical treatment survival in the third were 19,6%.

Keywords: Esophageal cancer. Risk factors. Survival.

1 – INTRODUÇÃO

O câncer do esôfago representa um a dois por cento de todos os tumores malignos no mundo. Dados do INCA, 2010, estimaram que, em 2011, um em cada 400 brasileiros teve algum tipo de câncer¹.

O câncer do esôfago é, atualmente, a oitava neoplasia maligna mais incidente em ambos os sexos no mundo e, quanto à mortalidade, ocupa a sexta posição. Foram estimados 518.283 novos casos para o ano de 2010 e mais 437.301 mortes¹. São esperados para 2015, em ambos os sexos, no mundo, 579.554 novos casos com um efeito demográfico de mais de trinta mil novos casos e 489.123 óbitos¹. O carcinoma de células escamosas do esôfago ainda é o tipo mais prevalente em todo mundo e é a primeira causa de morte por câncer em Golestan (Nordeste do Irã)².

Diante de tais dados, observa-se uma tendência de aumento progressivo da incidência deste tumor, em todo mundo, no decorrer dos próximos anos. É interessante observar que o câncer do esôfago tem uma distribuição mundial heterogênea, configurando-se como uma enfermidade rara nos países industrializados com exceção do Japão³. Nos EUA, apresenta uma incidência mais elevada em indivíduos da raça negra quando comparado aos americanos brancos. Nota-se, contudo, que as taxas de incidência são mais altas em determinadas regiões da China onde se observam taxas de até 200/100.000 homens. Isso, talvez, em decorrência de diferentes hábitos alimentares, costumes e estilo de vida⁴.

Incidências elevadas ocorrem também nas partes oeste e central da Ásia, no Irã, na França, na África do Sul e em algumas regiões da América Latina⁵.

Nos países de alta incidência como a China e o Japão, os casos incidem a partir dos 30 anos de idade e aumenta com o envelhecimento. Nos países de baixa incidência, como o Brasil, observam-se casos de neoplasia maligna do

esôfago, também a partir dos 30 anos de idade, comportando-se tal qual nos países de altas taxas de incidência^{1,6}.

Entre as neoplasias malignas do aparelho digestivo, no mundo, o câncer do esôfago ocupa a terceira posição sendo superado apenas pelos cânceres do estômago e colo-retal⁵. Na América Latina, o México e o Peru, apresentam as mais baixas taxas de incidência e mortalidade, enquanto, no Brasil, Argentina, Chile, Uruguai e em Porto Rico as taxas são mais altas⁷.

No Brasil, o estado de São Paulo apresenta uma taxa média de incidência de 12/100.000 e no estado do Rio Grande do Sul, de 14,3/100.000 habitantes, incidindo preferencialmente em indivíduos na quinta e sexta décadas de vida⁸.

No Brasil estimou-se 518.510 novos casos de cânceres em ambos os sexos para 2012, com uma incidência geral de câncer do esôfago variando entre 1 a 14,3/100.000, sendo que em 2012, ocorrerão cerca de 10.420 novos casos de cânceres do esôfago em ambos os sexos⁹.

Em Goiânia, os coeficientes de incidência no ano de 2003 foram de 8,4/100.000 para o sexo masculino e 6,4/100.000 para o sexo feminino¹⁰.

Quanto ao tipo histológico, nas áreas de altas taxas de incidência, observa-se uma predominância do carcinoma de células escamosas, cerca de 90%, enquanto que, nas áreas de baixa incidência, há o predomínio do adenocarcinoma⁴.

Nos EUA, o adenocarcinoma do esôfago apontou um aumento nas últimas duas décadas de mais ou menos 400%. Este tipo de tumor corresponde, naquele país, a 60% dos cânceres do esôfago, observando-se essa mesma tendência na Europa Ocidental¹¹. O carcinoma de esôfago é mais frequente no sexo masculino, na proporção de 3 homens para cada mulher^{12,13}.

1.1 - ASPECTOS HISTÓRICOS

Os primeiros relatos a respeito do carcinoma esofágico foram feitos no século II, quando Galeno descreveu uma enfermidade caracterizada por um crescimento vegetante dentro da luz do órgão, obstruindo-a parcial ou totalmente. Avicena no século X, descreveu várias situações causadoras da obstrução da luz do esôfago dentre elas os tumores malignos^{14,15}.

Os três grandes marcos relacionados ao diagnóstico e a possibilidade de tratamento do câncer do esôfago foram: (1) a primeira esofagoscopia realizada por Kussmaul (1868)¹⁶, abrindo perspectivas para se determinar as causas (fatores de risco) e diagnóstico dessa afecção; (2) a contribuição de Janne-Way & Green (1910)¹⁷ racionalizando a endoscopia como um meio diagnóstico e a radioterapia como uma forma de tratamento; (3) a primeira esofagectomia, realizada por Torek (1913)¹⁸, para tratamento de um câncer do esôfago torácico, ficando, dessa forma, evidenciada a possibilidade de remoção cirúrgica dos tumores do esôfago, sobretudo, do esôfago torácico médio⁸.

1.2 – DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

São áreas de maior incidência do tumor esofágico: a Turquia, o Norte do Irã, o Sul da União Soviética, o Norte da China, a França, a África do Sul e algumas áreas da América Latina, onde as taxas chegam, em algumas regiões, a ser maiores que 100/100.000 habitantes^{5,20}.

O carcinoma de células escamosas do esôfago ainda continua sendo o tumor maligno mais frequente desse órgão em todo mundo e representa 90% das neoplasias malignas do esôfago. É a primeira causa de morte por câncer na Província de Golestan (Nordeste do Irã)². Mesmo com todos os recursos diagnósticos tais como técnicas endoscópicas avançadas com recursos ópticos como NBI (Narrow Band

Image), corantes especiais e conhecimento dos principais fatores de risco. Ainda assim, continuam-se diagnosticando casos em estágio clínico avançado ².

Nos Estados Unidos da América do Norte, a estimativa, em 2006, foi de 13.000 novos casos de câncer de esôfago, com taxa de mortalidade na mesma proporção. Entretanto, acredita-se que em virtude das campanhas prevenção, o carcinoma de células escamosas veio a partir da década de 80 até os dias atuais, apresentando uma queda na taxa de incidência, sobretudo, nas áreas de alta prevalência. Tal baixa foi de 12/100.000 para 6/100.000 habitantes nos US, enquanto que o adenocarcinoma da cárdia com invasão do esôfago inferior aumentou, de forma progressiva, em mais ou menos 400%, no mesmo período^{21,22}. No Brasil, a maior incidência é observada no Rio Grande do Sul, Município de Taquara com taxa de 20/100.000 habitantes⁸.

1.3 - FATORES DE RISCO

O carcinoma do esôfago é uma doença multifatorial ligada a hábitos alimentares, a costumes e estilo de vida. Destacam-se, neste cenário, o tabaco, o álcool, as toxinas fúngicas, as deficiências nutricionais, os alimentos e as bebidas quentes, os agentes infecciosos e os carcinógenos químicos. Entre os agentes infecciosos bastante envolvidos na gênese do carcinoma de células escamosas do esôfago em todo mundo está o papiloma vírus humano (HPV) e os genótipos mais comumente observados como fator de risco para este tumor são os HPVs 16,18 e 59^{7,23-25}.

Os principais fatores de risco relacionados com mais de 90% dos casos de carcinoma de células escamosas do esôfago em todo o mundo são o tabaco e o álcool²³⁻²⁵. Estudos demonstraram ainda que ambos, de forma independente ou

associada são fatores de risco para o carcinoma de células escamosas do esôfago, mantendo um grande efeito sinérgico no segundo caso^{6,7,23-25}.

Estudos do tipo caso-controle e coorte demonstram que as bebidas destiladas aumentam o risco em mais de 100 vezes para o câncer de esôfago quando consumidas em grande quantidade e frequência (dose de mais de 80 g/dia) e possuem maior poder cancerígeno quando comparadas às fermentadas (vinhos e cervejas). Já as segundas, consumidas com moderação, são consideradas fatores de risco de baixo impacto^{6,26}.

Em relação ao tabaco, pode-se afirmar que ele é um dos principais fatores de risco para o carcinoma de células escamosas do esôfago, sobretudo, o escuro, quando utilizado de forma pesada, ou seja, mais de 50 maços/ano e apresenta um risco de mais de 40 vezes quando comparado aos não tabagistas^{26,27}.

Acredita-se que a interrupção do consumo de tabaco, durante dez anos, reduza, de maneira significativa, o risco de neoplasia do esôfago enquanto que o abandono do consumo etílico, nesse mesmo período de tempo, conforme alguns estudos, demonstraram não trazer grande redução do risco para câncer esofágico²⁶⁻²⁹.

Outro aspecto que deve ser considerado é a radioterapia (RT) e a quimioterapia (QT) como fator de risco para o câncer do esôfago, utilizadas no tratamento de outras neoplasias como, câncer de mama, linfoma, tumor do mediastino e câncer de pulmão, em pacientes consumidores de álcool e de tabaco³⁰.

Em relação à nutrição e à dieta, determinados vegetais, principalmente quando ingeridos crus, exercem um papel protetor em virtude de componentes como vitaminas A, C e E, e minerais como o selênio, o molibdênio e o zinco. Tais compostos exercem um papel de agente bloqueador endógeno de compostos nitrogenados que se envolvem na gênese do carcinoma de células escamosas do esôfago. Há probabilidade que deficiências nutricionais e fatores sócio-

econômicos possam ser os principais determinantes na gênese das neoplasias malignas do esôfago^{11,31}.

Estudos multicêntricos de caso-controle indicam que a ingestão de frutas e vegetais crus produz um poderoso efeito protetor contra vários tipos de câncer dentre eles o câncer do esôfago. Ressalta-se que a ingestão de frutas frescas promove mais proteção que a ingestão de outros vegetais, principalmente porque apresentam maior concentração de vários compostos anti-câncer como vitaminas C, E, agentes folatos, minerais, flavonóides e fibras.

Tais substâncias induzem e exercem um efeito de desintoxicação enzimática, reduzindo o *stress* oxidativo e a reação inflamatória. Alteram o metabolismo hormonal e diluem, portanto, o efeito dos carcinógenos no trato digestivo³².

Um estudo caso-controle da Universidade de Taiwan mostrou que o consumo de cebola, de alho cru, de chás não fermentados e de café teve efeito protetor contra o câncer do esôfago³³.

O consumo diário de carnes, ou seja, mais de 145g/dia – principalmente as vermelhas e as vermelhas processadas são fatores de risco para vários tipos de câncer, dentre os quais o câncer do esôfago. Fato demonstrado numa série de quatro estudos tipo caso-controle e coorte (1) na Itália³⁴; (2) nos USA³⁵; (3) no Canadá³⁶; (4) no Uruguai³⁷.

O mecanismo pelo qual as carnes são consideradas agentes cancerígenos, baseia-se em seu processo de preparação. Isso porque, durante seu manejo, adquirem aminas heterocíclicas, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, compostos nitritos e nitratos. E, altos teores destes compostos podem ser convertidos em nitrosaminas carcinógenas³⁸.

Dietas com alto teor de carboidratos conduzem à resistência à insulina. Diante disso, altos níveis plasmáticos deste hormônio (*insulina-like*) e o seu fator de crescimento envolvem-se na carcinogênese do câncer do esôfago³⁹.

Supõe-se ainda que o baixo nível sócio-econômico definido, principalmente, por um padrão cultural, educacional e nível de ocupação acanhados, associa-se a um grande aumento do risco para o carcinoma de células escamosas do esôfago¹¹.

Estudos de caso-controle classificam como de alto risco para câncer do esôfago exposições de trabalhadores em indústrias de produtos corrosivos, de combustíveis, de preparo de liga asfáltica, de asbestos, de indústrias de tintas para pinturas, de limpadores de metais, de poliésteres e de chaminés¹¹.

Várias pesquisas de caso-controle indicam que o índice de massa corpórea acima de 25 como um fator de risco para neoplasias do esôfago, sobretudo, o adenocarcinoma. Explica-se o mecanismo pelo qual a obesidade se constitui um fator de risco em virtude do aumento da pressão intra-abdominal central, com refluxo do conteúdo gástrico para o interior do esôfago. Tal conteúdo possui várias substâncias irritativas para o esôfago. Além desse mecanismo, a obesidade forma uma série de hormônios como a leptina, a adiponectina, a insulina, fator do crescimento insulina-like e esteróides sexuais. Essas substâncias envolvem-se na proliferação e na apoptose celular e promovem, desse modo, plausibilidade biológica para o relacionamento da obesidade no processo de carcinogênese do esôfago independente da doença do refluxo gastroesofágico (DRG)^{38,39}.

Helicobacter pylori, particularmente a cepa cag-A, é fator protetor para o risco de adenocarcinoma do esôfago em razão do fato de promover uma gastrite atrófica crônica. Isso conduz a uma diminuição na produção de ácido clorídrico que anula o efeito do refluxo ácido crônico considerado como um fator de risco na

gênese do adenocarcinoma da cárdia e esôfago inferior. Considerando a sua relação como fator de risco para o carcinoma de células escamosas do esôfago nada se demonstrou^{8,27-29}.

O Esôfago de Barrett é uma condição clínica associada à neoplasia maligna da cárdia e esôfago inferior e tem um risco de 1 em 200 casos por ano com um risco absoluto de 0,5% a 0,7% ao ano. Sua freqüência na população geral é de 1% e é uma doença envolvida no desenvolvimento da neoplasia da cárdia e esôfago inferior. A ação da doença necessita de um longo período de tempo, em torno de 15 anos para o aparecimento do câncer do esôfago inferior⁴¹. A displasia, de baixo e alto grau em esôfago de Barrett, tem um risco para o desenvolvimento do câncer do esôfago estimado em 0,3% a 1,3% ao ano respectivamente³⁹.

A cirurgia de correção da doença do refluxo gastroesofágico (DRG) como controle do fator de risco para o câncer do esôfago, comparada com o tratamento clínico, PPI (inibidor de bomba protônica), teve uma OR de incidência ao ano de 14.1 (IC 95% 8.0-22.8) e 6.3 (IC 95% 4.5-8.7) respectivamente demonstrando, que a cirurgia não conduz a uma vantagem no controle da incidência do câncer do esôfago⁴².

Existem vários biomarcadores moleculares para o câncer do esôfago. Entre os mais descritos na gênese deste câncer em Doença de Barrett, destacam-se as alterações na proteína P53 (mutação, deleção ou perda da heterozigose), as alterações da proteína P16 (mutação, deleção, promoção da hipermetilação). A mutação da proteína P53 é observada em 92% dos adenocarcinomas de esôfago⁴³.

A tilose é uma doença hereditária ligada a um gene autossômico dominante. Apresenta-se, de forma clínica, por hiperkeratose palmo-plantar,

papilomatose e alteração da trama vascular na mucosa esofágica. Relaciona-se, por conseguinte, à incidência do carcinoma de células escamosas do esôfago⁴⁴.

Síndromes Genéticas como a de Paterson-Kelly e Plummer-Vinson, caracterizadas pela deficiência de ferro, conduzem o paciente a uma anemia ferropriva, clinicamente representada por glossite, queilite, fragilidade ungueal, esplenomegalia e trama vascular no esôfago e podem associar-se ao desenvolvimento do carcinoma de células escamosas do esôfago. Os seus mecanismos de ação, contudo, ainda não estão bem esclarecidos^{11,44}.

A estenose cáustica esofágica se configura como um fator de risco ligado à gênese do carcinoma de células escamosas produzido não só pela ação cáustica como também pela cicatrização retrátil da mucosa deste órgão⁴⁵.

Acalasia do esôfago relaciona-se com a incidência do carcinoma de células escamosas por causa de um processo irritativo e crônico produzido pelos alimentos em estase no esôfago inferior. Isso em razão da dificuldade de esvaziamento por aumento da pressão do esfíncter esofágico inferior⁴⁶.

Muitos estudos sugerem que a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) representa um papel importante na gênese do carcinoma de células escamosas do esôfago. Por meio da técnica de PCR verificaram-se alterações no DNA pelo HPV em 17% dos pacientes chineses com carcinoma de células escamosas do esôfago⁴⁷. Observaram-se ainda alta incidência deste tipo de vírus em neoplasia do esôfago além da Ásia, na África do Sul⁴⁸.

Um estudo mexicano realizado entre 2000 a 2008 observou a presença de HPV em 25% dos casos de câncer esofágico e as cepas mais encontradas foram a 16, 18 e 59⁷.

Uma investigação prospectiva conduzida por Wang et al⁴⁹, durante mais de 13 anos, aponta as esofagites e as displasias como fatores de risco para o

carcinoma de células escamosas do esôfago, demonstrando que apenas as displasias de alto grau apresentam impacto de significância na gênese de tal enfermidade⁵⁰.

2 – JUSTIFICATIVA

Em razão da alta letalidade do tumor do esôfago e da maioria dos casos serem diagnosticados em estágios clínicos avançados, torna-se necessário identificar os fatores de risco mais comuns para tal neoplasia em Goiás.

O tabagismo e o etilismo já foram amplamente estudados. Porém, há outros fatores, como a dieta, a procedência da zona rural, o uso do fogão à lenha, o sexo oral, a ocupação, os hábitos e estilo de vida que ainda necessitam de melhor avaliação. Sendo assim, um estudo caso-controle dos fatores de risco para o câncer do esôfago é um instrumento que poderá identificar outros fatores de risco além dos já conhecidos em área de baixa incidência como o estado de Goiás.

Entre 1998 e 2003, o Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia¹⁰ participou de um estudo multicêntrico tipo caso-controle proposto e financiado pela IARC e teve como um dos objetivos, colher informações sobre os fatores de risco para o câncer do esôfago em Goiás e o Banco de Dados daquele estudo foi a fonte para esta pesquisa.

Acredita-se que os resultados deste estudo poderão se reverter em estímulo para campanhas de informação e prevenção do câncer esofágico. O que possibilitará o diagnóstico precoce desta enfermidade e redução da mortalidade.

3 – OBJETIVOS

3.1 – OBJETIVO GERAL

1. Estabelecer possíveis fatores de risco para o câncer do esôfago no estado de Goiás.

3.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar os fatores de risco em área de baixa incidência do câncer do esôfago.
2. Verificar as associações dos fatores sócio-demográficos com o câncer do esôfago.
2. Identificar possíveis associações entre o estilo de vida e o câncer do esôfago.
4. Avaliar a sobrevida específica em relação ao estadiamento clínico e o tratamento.

4. PACIENTES E MÉTODO(S)

Esta pesquisa é parte de um estudo multicêntrico organizado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), com sede em Lyon, França, iniciada em Agosto de 1998 com término em Junho de 2003.

No Brasil, fizeram parte desta investigação a Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP), a Escola Nacional de Saúde Pública da FIOCRUZ (Rio de Janeiro), Santa Casa de Porto Alegre (RS), a Universidade Federal de Pelotas (RS) e o Registro de Câncer de Base Populacional do Hospital Araújo Jorge ACCG (Goiânia-Goiás).

4.1 - Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo analítico observacional do tipo caso-controle de base hospitalar.

4.2 – Amostragem

Assumindo um $p=0,05$ para valor significativo e uma prevalência estimada de exposição de interesse de 10% nos controles foram necessário 99 casos e 223 controles para que se detectasse a razão de chances (odds-ratio=OR) de no mínimo, 2.3^{51} .

4.3 - População do estudo

4.3.1 Critérios de inclusão de casos

Consideraram-se casos os pacientes portadores de carcinoma de células escamosas do esôfago com comprovação histológica atendidos no Serviço de Doenças do Aparelho Digestivo do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate

ao Câncer em Goiás – ACCG, entre agosto de 1998 a junho de 2003, todos residentes em Goiás, há pelo menos 1 ano.

4.3.2 Critério de exclusão de casos

Foram excluídos do estudo os pacientes que não tiveram condições físicas e mentais para responder os questionários e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE anexo-2).

4.4 – Critérios de inclusão de controles

Selecionaram-se controles, pacientes de dois hospitais não especializados em oncologia da Rede Pública Estadual de Saúde de Goiânia: Hospital de Urgências de Goiânia (HUGO) e Hospital Geral de Goiânia (HGG). Todos eram residentes no estado de Goiás, há pelo menos 1 ano e sem história pregressa de câncer do esôfago. A coleta dos dados foi feita através de preenchimento de um questionário padronizado para os casos e controles (anexo 40).

Entrevistas para preenchimento do questionário dos casos de câncer do esôfago foram realizadas no consultório do Serviço de Doenças do Aparelho Digestivo do HAJ – ACCG, no período de agosto de 1998 a junho de 2003 e os controles no Hospital de Urgências de Goiânia (HUGO) e Hospital Geral de Goiânia (HGG) no mesmo período. Colheram-se os dados e informações referentes aos hábitos alimentares, aos costumes, ao estilo de vida, à história ocupacional, ao alcoolismo, ao tabagismo, à nutrição e dieta, ao nível de escolaridade e à higiene oral (anexo 4)

Todos os casos e controles foram informados sobre os objetivos do estudo e se estivessem de acordo, assinavam o Termo de Consentimento Livre e

Esclarecido (TCLE) e da mesma maneira orientados quanto à possibilidade de desistir da participação no estudo a qualquer momento.

4.5 - Variáveis sócio-demográficas

Foram registrados, a idade, o sexo (masculino e feminino), a raça (branca, negra e amarela), a escolaridade que se definiu em três níveis: (1) básico [1ª. à 8ª. série do ensino fundamental]; (2) intermediário ou ensino médio [1º. ao 3º. ano]; (3) nível superior, estado civil (solteiro, casado e não casado) e o local de residência.

4.6 - Variáveis relativas ao estilo de vida

Foram verificados o hábito de fumar, o consumo de chimarrão e álcool, a prática do sexo oral, o uso atual do fogão à lenha, o uso do fogão à lenha na infância, o consumo semanal de laticínios, de cereais, de carne de boi, de carne de porco, de carne de frango, de peixes e de embutidos (salame, presunto, salsicha, mortadela e *bacon*), de ovos, de vegetais e de frutas frescas.

4.7 - Análise dos dados

A caracterização da população do estudo foi obtida por meio das frequências absolutas e relativas. Na comparação dos casos e controles em relação às variáveis demográficas, aos hábitos e costumes e ao estilo de vida foi realizado pelo teste de associação do qui-quadrado. Na comparação das médias do consumo alimentar entre os casos e os controles utilizou-se o teste de *Mann-Whitney*.

Para a análise multivariada, usou-se o método de regressão logística não condicional com nível de significância de 5% e Intervalo de confiança de 95%. Utilizou-se o método de *Mantel-Haenszel* para ajustar as variáveis em relação às possíveis variáveis de confusão. Fez-se a análise da sobrevida com o *software* SPSS®

for *Windows* versão 18.0, para o cálculo de sobrevida pelo método de *Kaplan-Meier* e o teste de *log rank*

Calcularam-se os fatores de risco pela OR com nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%⁵¹.

4.8 - Aspectos éticos

Este projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (CEP-HC-FM-UFG) e aprovado sob o nº 120/2011 (anexo 1) e, posteriormente, ao Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (CEP-ACCG) como um subprojeto do projeto original aprovado anteriormente pelo CEP Associação de Combate ao Câncer em Goiás em 30 de Junho de 1998.

5 PUBLICAÇÕES

5.1 Artigo 1 – Fatores de risco para o câncer de esôfago em uma área de baixa incidência no Brasil

Autores: Orlando Milhomem Mota^I, Maria Paula Curado^{II, III}, José Carlos Oliveira^{III, IV}, Daniela Medeiros Milhomem Cardoso^V

Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG), Goiânia, Goiás, Brasil

^IMD, Chefe, Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Hospital Araújo Jorge, Associação de Combate ao Câncer de Goiás (ACCG), doutorando do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

^{II}MD, PhD. Pesquisadora Senior, International Prevention Research Institute

^{III}Registro de Cancer de Base Populacional de Goiânia, Goiânia Goiás, Associação de Combate ao Câncer de Goiás (ACCG), Goiânia, Goiás, Brasil.

^{IV}MD, PhD. Chefe, Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Hospital Araújo Jorge

^VMD. Endoscopista, Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Hospital Araújo Jorge, Associação de Combate ao Câncer de Goiás (ACCG), e aluna de mestrado do programa de pós-graduação em ciências da saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil

Revista (Submetido) São Paulo Medical Journal - Protocol: **SPMJ000354/2011**

5.2 Artigo 2 – Estadiamento e Sobrevida para o Câncer do Esôfago

Autores: Orlando Milhomem Mota^I, Maria Paula Curado^{II,III}, José Carlos Oliveira^{III,IV},
Daniela Medeiros Milhomem Cardoso^V

^IMD, Chefe, Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Hospital Araújo Jorge, Associação de Combate ao Câncer de Goiás (ACCG), doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

^{II}MD, PhD. Pesquisadora Senior, International Prevention Research Institute.

^{III}Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia, Goiânia Goiás, Associação de Combate ao Câncer de Goiás (ACCG), Goiânia, Goiás, Brasil.

^{IV}MD, PhD. Chefe, Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Hospital Araújo Jorge.

^VMD. Endoscopista, Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Hospital Araújo Jorge, Associação de Combate ao Câncer de Goiás (ACCG), e aluna de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

Revista (Submetido) **Applied Cancer Research** Protocolo – **ACR 00402/2011**

Artigo 1 – Fatores de risco para o câncer de esôfago em uma área de baixa incidência no Brasil

Autores: Orlando Milhomem Mota^I, Maria Paula Curado^{II, III}, José Carlos Oliveira^{III, IV}, Daniela Medeiros Milhomem Cardoso^V

Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG), Goiânia, Goiás, Brasil

^IMD, Chefe, Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Hospital Araújo Jorge, Associação de Combate ao Câncer de Goiás (ACCG), doutorando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

^{II}MD, PhD. Pesquisadora Senior, International Prevention Research Institute.

^{III}Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia, Goiânia, Goiás Associação de Combate ao Câncer de Goiás (ACCG), Goiânia, Goiás, Brasil.

^{IV}MD, PhD. Chefe, Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Hospital Araújo Jorge.

^VMD. Endoscopista, Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo, Hospital Araújo Jorge, Associação de Combate ao Câncer de Goiás (ACCG), e aluna de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

Autor correspondente:

Dr. Orlando Milhomem Mota
Av. T-4 nº 944 Apto-200 Setor Bueno
Goiânia – Goiás Brasil
CEP: **74.230.030**
omilhomemmota@gmail.com

RESUMO: A incidência e a mortalidade do câncer do esôfago ocupam o oitavo e o sexto lugar na população mundial. No Brasil, estimou-se 10.420 novos casos para o ano de 2012 em ambos os sexos. Os fatores de risco conhecidos para esta neoplasia são o tabagismo e o etilismo. **Objetivo** – Demonstrar os fatores de risco para o câncer do esôfago em uma área de baixa incidência no centro-oeste do Brasil. **Pacientes e Métodos** – Trata-se de um estudo caso-controle no qual foram entrevistados 99 casos de câncer do esôfago e 223 controles hospitalares não portadores de câncer. Aplicou-se um questionário para os dados sócio-demográficos, os hábitos e o estilo de vida, a dieta. Os casos e controles foram analisados pelo teste do qui-quadrado, teste de *Mann-Whitney*, análise multivariada pelo método *Mantel Haenszel*, o risco foi calculado por meio da OR com nível de significância de 5% e intervalo de confiança de 95%. **Resultados** – A proporção foi de um caso para dois controles. Pacientes com idade acima de 55 anos tiveram maior risco de câncer de esôfago que os abaixo de 55 anos. (OR 1,95 - IC 95% 1,18 - 3,21 p=0,01). Pacientes de zona rural (OR= 4,9 (IC 95% 2,9 - 8,2 p<0,001) apresentaram um risco maior para o câncer de esôfago que os provenientes de zona urbana. O tabagismo foi fator de risco para os casos (OR=3,8 (IC 95% 1,0 - 7,8 e p<0,001), a exposição ao uso do fogão à lenha OR=4,42 (IC95% 2,34 - 8,03 p<0,001), enquanto que o etilismo OR=1.4 (IC 95% 0,75 - 2,6 p=0,24) e a prática de sexo oral não foram fatores de risco significantes. O consumo de laticínios foi fator de risco significativo OR 3.17(IC95% 1,57 - 18,46 P<0,001). Consumo de carnes vermelhas, carnes vermelhas processadas e carne de porco não incrementaram o risco. Maçãs, peras, e consumo de peixes foram fatores de proteção estatisticamente significantes. **Conclusão.** Em área de baixa incidência para o câncer do esôfago os fatores de risco mais importantes foram: tabagismo, idade acima de 55 anos, a procedência rural, a exposição ao fogão à lenha e o consumo de laticínios. São protetores o consumo de frutas cítricas (maçãs e peras) e carne de peixes.

Palavras-chave: Câncer de esôfago. Fator de risco. Incidência baixa.

ABSTRACT

Context and objectives: Esophageal cancer is the eighth most common type of cancer worldwide, occupying sixth place in terms of mortality. Known risk factors for this type of cancer are smoking and alcohol. The aim of this study was to evaluate the risk factors for esophageal cancer in an area where the incidence is low.

Design and setting: A case-control study with 99 cases of esophageal cancer and 223 hospitals controls.

Methods: The variables were: sociodemographic data, as well as information on habits, lifestyle, diet and occupation. The sample was analyzed using the chi-square test, Mann-Whitney test and Mantel-Haenszel approach for multivariate analysis. The strength of the risk was calculated using odds ratios (OR) with significance defined at 5% and 95% confidence intervals.

Results: The risk of esophageal cancer was higher in patients ≥ 55 years (OR = 1.95; $p=0.01$). Patients from rural areas were at a greater risk of esophageal cancer (OR 4.9; $p<0.001$). Smoking was a risk factor among cases, (OR = 3.8; $p<0.001$). The exposure to wood stoves (OR = 4.42; $p<0.001$) as well as intake of dairy products increase the risk factor for esophageal cancer OR 3,27 $p<0,001$. The practice of oral sex was not found as risk factor for esophageal cancer OR=0,45; $p=0,04$. Consumption of apples, pears and fish meat were protective against esophageal cancer.

Conclusion: In a region which the incidence of esophageal cancer is low, the most significant risk factors were: aged ≥ 55 years, living rurally, smoking, exposure to a wood stove and dairy products consumption. Protectives factors against esophageal cancer were apples and pears and fish meat consumption.

Keywords: Esophageal cancer. Risk factors. Low Incidence.

INTRODUÇÃO

A incidência e a mortalidade do câncer do esôfago ocupam o oitavo e o sexto lugar na população mundial respectivamente. Foram estimados para 2015, em ambos os sexos em todo mundo cerca 579.554 novos casos e 489.123 mortes¹. Entre as neoplasias malignas do aparelho digestivo, o câncer do esôfago ocupa a terceira posição sendo superado apenas pelos cânceres do estômago e do colo-retal². Na America Latina, o México e o Peru apresentam baixas taxas de incidência e mortalidade. Entretanto, no Brasil, na Argentina, no Chile, no Uruguai e em Porto Rico ocorrem elevadas taxas de incidência e mortalidade³.

O câncer do esôfago tem uma distribuição mundial heterogênea, configurando-se como uma enfermidade rara nos países industrializados e desenvolvidos com exceção do Japão⁴. Nos países de alta incidência como a China (73,2/100.000)⁴ e o Japão os casos são diagnosticados a partir dos 30 anos e aumentam com o avanço da idade. No Brasil, a incidência varia de 1 a 14/100.000, sendo mais alta no sul do país (9-14/100.000), intermediária no centro-oeste e nordeste 4 a 9/100.000 e baixa no norte 1 a 2/100.000⁵, e os casos ocorrem a partir dos 30 anos semelhante aos países asiáticos^{6,7}.

Os fatores de risco como o álcool, o tabaco, as toxinas fúngicas, as deficiências nutricionais, os alimentos, as bebidas quentes, os carcinógenos químicos, a exposição ocupacional e os agentes infecciosos estão envolvidos na gênese deste tumor. Entre os agentes infecciosos destaca-se o papiloma vírus humano (HPV), sendo os genótipos mais comuns, o HPV 16,18 e 59³.

O tabaco é um dos principais fatores de risco para o carcinoma de células escamosas do esôfago, sobretudo, o tabaco escuro, quando consumido acima de 50 maço/ano aumenta o risco em mais de 40 vezes em relação aos não tabagistas⁸,

portanto, o tabagismo é um fator de risco independente e tem efeito sinérgico quando associado ao álcool⁷⁻¹⁰.

De acordo com Gronbaek et al.,⁸, o consumo de álcool acima de 80 g/dia aumenta o risco de câncer do esôfago mais de 100 vezes em comparação aos não consumidores. No mesmo estudo, as bebidas fermentadas (cervejas e vinhos), consumidas com moderação, são consideradas fatores de baixo risco^{10,11}.

O consumo de carnes vermelhas e embutidos, acima de 145g/dia, é fator de risco para o câncer do esôfago conforme estudos caso-controle e coorte realizados no Uruguai¹², na Itália¹³, Switzerland¹⁴ e nos USA¹⁵.

No entanto, o consumo de frutas, vegetais crus ricos em vitaminas A, C, E, minerais como o selênio, o molibdênio, o zinco¹¹, os agentes folatos, os flavonóides e as fibras¹² desempenham um papel protetor contra o câncer de esôfago. Eles funcionam como agente bloqueador endógeno de compostos nitrogenados. Portanto, o estilo de vida associado aos hábitos dietéticos são fatores determinantes na gênese das neoplasias malignas do esôfago¹¹.

Estudos dos fatores de risco para o câncer do esôfago têm sido feito em áreas de alta incidência. O Brasil apresenta um padrão de incidência com taxas que varia de altas na região sul, intermediária e baixa nas regiões centro-oeste, nordeste e norte. Estimou-se para Goiânia, em 2008, no homem, taxas de 7,9/100.000 e nas mulheres 1,9/100.000⁷.

Os fatores de risco em populações de baixa incidência são pouco descritos na literatura, portanto, torna-se relevante um estudo caso-controle principalmente em virtude da alta letalidade desta neoplasia. A possibilidade de identificar outros fatores de risco além dos já conhecidos poderá agregar novas informações à prevenção, ao diagnóstico precoce e, conseqüentemente, reduzir a mortalidade desta enfermidade.

O propósito, portanto, deste estudo caso-conrole foi analisar os fatores de risco para o câncer do esôfago no Estado de Goiás, Brasil.

MÉTODOLOGIA

Critérios de inclusão de casos e controles.

Foram considerados casos os pacientes portadores de carcinoma de células escamosas do esôfago (CID-O3 C-15.0-9) atendidos no Serviço de Doenças do Aparelho Digestivo do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG) de agosto de 1998 a junho de 2003 e controles os pacientes selecionados em dois hospitais não especializados em oncologia da Rede Pública Estadual de Saúde de Goiânia: Hospital de Urgências de Goiânia (HUGO) e Hospital Geral de Goiânia (HGG). Todos os pacientes eram residentes em Goiás há pelo menos 1 ano e sem história pregressa de câncer do esôfago. Os controles foram pareados por sexo, faixa etária (5 anos) e procedência (urbana ou rural) dos casos afim de minimizar o viés de seleção da população do estudo.

Foram excluídos da pesquisa os pacientes que apresentaram dificuldade de comunicação para responder os questionários e em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

Após a explicação sobre os objetivos do estudo e leitura do termo de consentimento livre e esclarecido tanto os casos como os controles que aceitaram participar do projeto, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e foram submetidos a uma entrevista de acordo com questionário padronizado.

Aspectos éticos

Este projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás (CEP-HC-FM-UFG) e aprovado sob o nº 120/2011 e, posteriormente, ao Comitê de Ética em Pesquisa da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (CEP-ACCG) como um subprojeto de estudo original aprovado anteriormente pelo CEP Associação de Combate ao Câncer em Goiás em 30 de Junho de 1998

RESULTADOS

Entre os casos, 77 (77,8%) eram do sexo masculino e 22 (22,2%) do feminino. Nos controles, tivemos 179 (80,3%) masculinos e 44 (19,7%) feminino. A maioria dos casos tinha idade acima de 55 anos 68 (68,7%). Quanto ao estado civil, eram casados 93,9% dos casos e 77 % dos controles. Na procedência, 30 (30,3%) casos eram de área urbana e 69 (69,7%) eram de região rural. Os controles 152 (68,2%) moravam na cidade e 71 (31,8%) tinham procedência rural, entre os níveis de escolaridade não houve diferença entre os casos e controles (Tabela 1)

Tabela 1 - Número e porcentagem de pacientes, segundo as variáveis sócio-demográficas, Goiânia, 1998 a 2003.

Variável	Caso		Controle		p	OR IC 95%
	N	%	N	%		
Sexo (Gênero)						
Masculino	77	77,8	179	80,3		1
Feminino	22	22,2	44	19,7	0,48	0,86 (0,48 - 1,53)
Idade						
Maior ou igual a 55 anos	68	68,7	119	53,4	0,01	1,95 (1,18 - 3,21)
Abaixo de 55 anos	31	31,3	104	46,6		1
Estado Civil						
Casado	93	93,9	146	77,0	<0,001	4,63 (1,90 - 11,31)
Não casado	6	6,1	43	23,0		1
Residência						
Goiânia Rural	69	69,7	71	31,8	< 0,001	4,92 (2,94 - 8,22)
Goiânia Urbana	30	30,3	152	68,2		1
Escolaridade						
Analfabeto	30	30,3	53	23,8		1
1ª a 4ª série	59	59,6	153	68,6	0,14	0,68 (0,39 - 1,16)
5ª a 8ª série	10	10,1	15	6,7	0,64	1,17 (0,47 - 2,94)
1º ao 3º ano	0	0,0	2	0,9	0,28	0,694 (0,61 - 0,79)

* Pacientes sem informação foram excluídos da análise

** não houve casos e controle nessa amostra com nível superior

Pacientes acima de 55 anos tiveram maior risco de câncer de esôfago (OR=1,95 - IC 95% 1,18 - 3,21 p=0,01), pacientes casados OR=4,63 (IC 95% 1,90 – 11,31 p<0,001). Indivíduos residentes em zona rural apresentaram um risco maior OR=4,92 (IC 95% 2,94 - 8,22 p<0,001) que os de zona urbana (tabela 1).

Os controles, pacientes portadores de outras doenças não câncer provenientes de hospitais não especializados no tratamento de câncer, 78 (35%), foram internados por causas externas (injúrias consequentes a acidentes de trânsito, acidentes por armas brancas e de fogo), 55 (24,7%) portavam doenças do aparelho cardiovascular (Tabela 2).

Tabela 2 – Número e porcentagem de controles segundo o diagnóstico

Descrição	N	%
Doenças infecciosas e parasitárias	8	3,6
Doenças do sangue	5	2,2
Doenças endócrinas	8	3,6
Doenças do sistema nervoso	6	2,7
Doenças do sistema circulatório	55	24,7
Doenças do sistema respiratório	17	7,6
Doenças da pele e subcutâneos	5	2,2
Doenças do sistema esquelético/conectivo	18	8,1
Doenças do sistema genito-urinário	14	6,3
Injúrias, conseqüências de causas externas	78	35,0
Causas externas de traumatismo acidentais	9	4,0
Total	223	100,0

O tabagismo foi mais comum entre os casos OR=3,87 (IC 95% 1,90 – 7,89) e $p < 0,001$) e o tabagismo no passado OR=1,03 (IC95% 0,89 – 1,19 $p = 0,70$), o etilismo OR=1,51 (IC95% 0,76 – 2,98 $p = 0,24$) e etilismo no passado OR=1,14 (IC 95% 0,94 – 1,37 $p = 0,19$). Chimarrão OR=1,13 (IC 95% 0,79 -1,61 $p = 0,57$) sexo oral OR=0,45 (IC 95% 0,21 – 0,98 $p = 0,04$). Observamos que a utilização do fogão à lenha no preparo dos alimentos foi um fator de risco significativo, OR=4,42 (IC95% 2,3 - 8,31 $p < 0,001$) (tabela 3).

Tabela 3 - Número e porcentagem de pacientes, segundo estilo de vida, Goiânia, 1998 a 2003.

Variável	Caso		Controle		p	OR IC 95%
	N	%	N	%		
fumo						
Sim	62	62,6	72	32,3	<0,001	3,87 (1,90 - 7,89)
Passado	25	25,3	97	43,5	0,70	1,03 (0,89 - 1,19)
Não	12	12,1	54	24,2		1
Etilismo						
Sim	44	44,4	94	42,2	0,24	1,51 (0,76 - 2,98)
Passado	40	40,4	81	36,3	0,19	1,14 (0,94 - 1,37)
Não	15	15,2	48	21,5		1
Chimarrão						
Sim	2	2,0	7	3,1	0,57	1,13 (0,79 - 1,61)
Passado	4	4,0	11	4,9	0,71	1,25 (0,39 - 4,02)
Não	93	93,9	205	91,9		1
Sexo Oral						
Sim	9	9,1	40	18,0	0,04	0,45 (0,21 - 0,98)
Não	90	90,9	182	82,0		1
Usa Fogão a lenha						
Sim	33	33,3	21	11,3	<0,001	3,92 (2,12 - 7,28)
Não	66	66,7	165	88,7		1
Uso de Fogão a Lenha na Infância						
Sim	89	89,9	151	91,5	0,98	0,82 (0,35 - 1,93)
Não	10	10,1	14	8,5		1

* Pacientes sem informação foram excluídos da análise

Na análise univariada, o consumo de vegetais crus e saladas foram fatores de proteção assim como o consumo de suco de frutas frescas, maçãs e peras, frutas cítricas, bananas, carnes de peixes e frango, O consumo de carne de porco, laticínios e embutidos foram fatores de risco estatisticamente significantes nesta análise. (Figura 1).

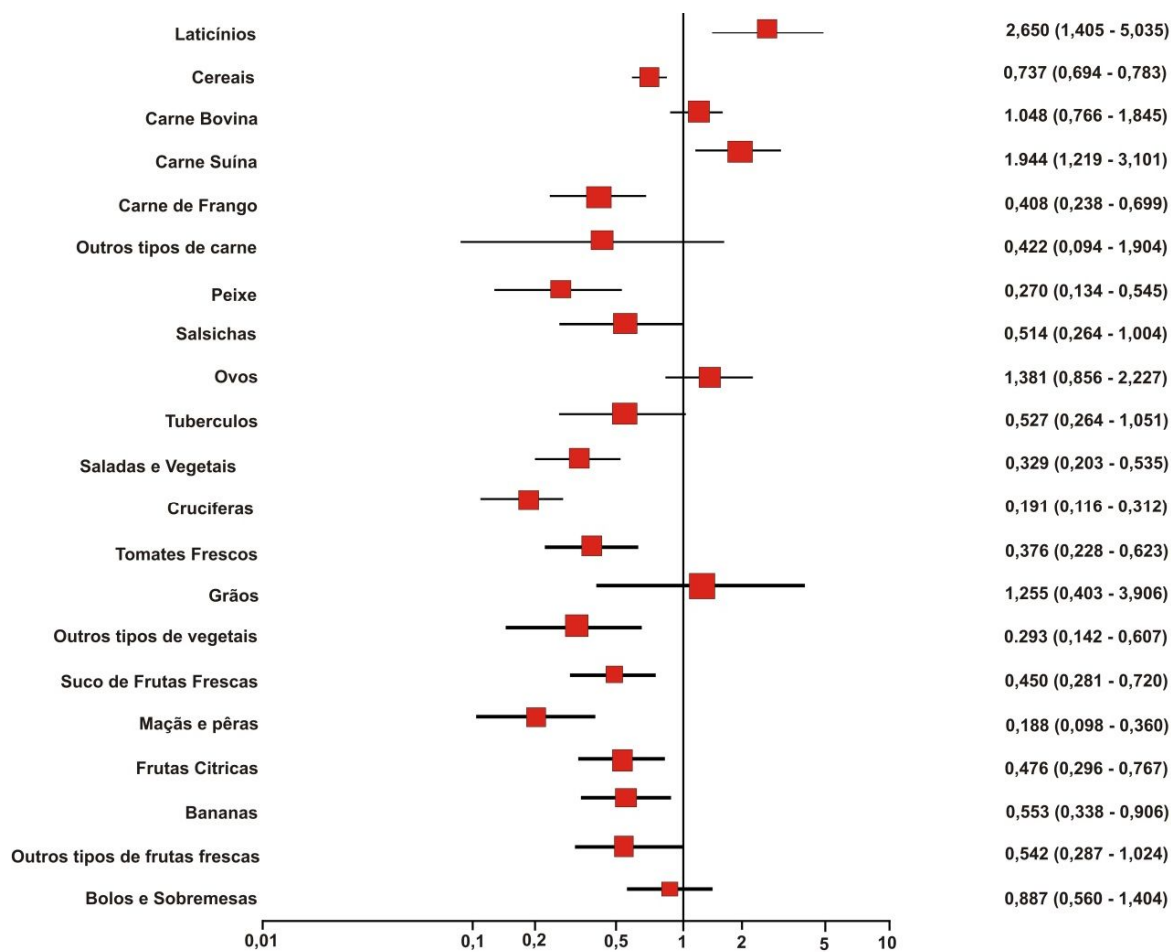


Figura 1 – Análise univariada dos hábitos alimentares dos casos e dos controles em Goiás – Brasil.

A análise multivariada, ajustada pelos fatores de confusão, como o fumo, o álcool, a residência urbana e rural, confirmou-se que são fatores de proteção para o câncer do esôfago, o consumo de frutas cítricas (maçãs, peras), carnes de peixes e como fator de risco o consumo de laticínios (figura 2).

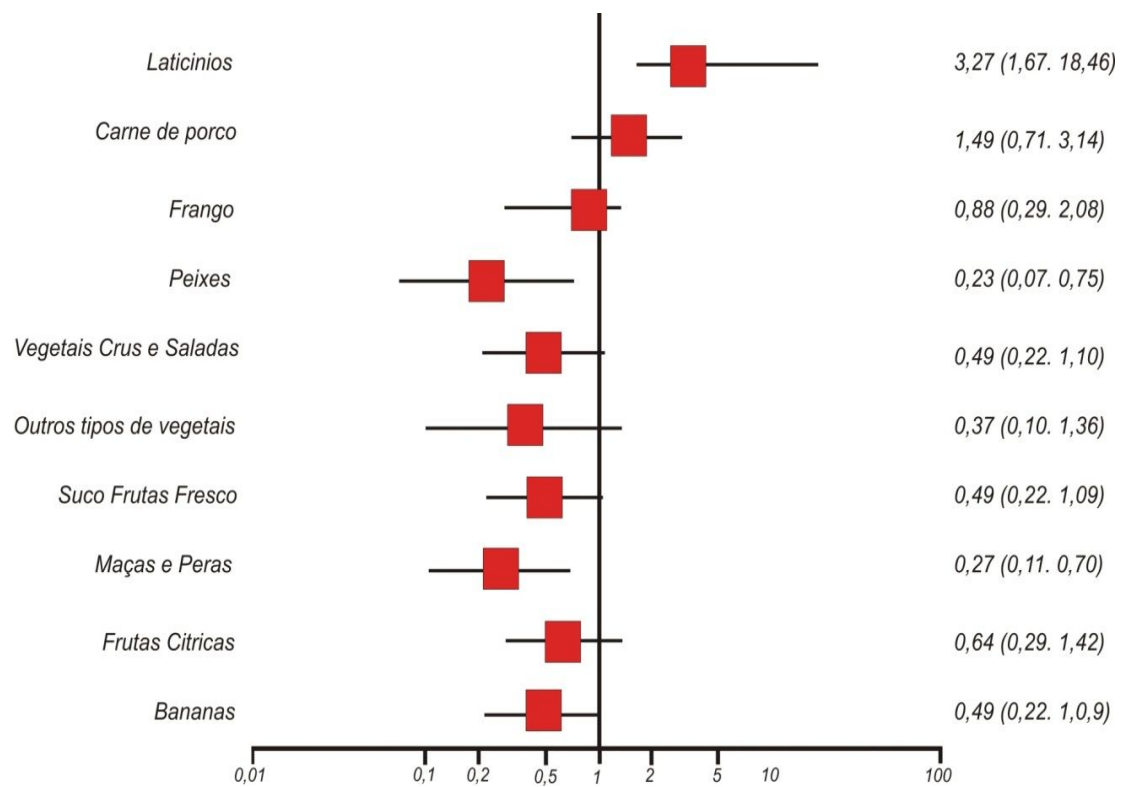


Figura 2 – Análise multivariada dos hábitos alimentares dos casos e dos controles ajustada em Goiás – Brasil.

DISCUSSÃO

O câncer do esôfago apresenta variações de incidência mesmo dentro de um único país. Isso em virtude das exposições e da susceptibilidade genética dos indivíduos aos diferentes estilos de vida³⁶. As taxas de incidência no Brasil são heterogêneas. Os casos são diagnosticados em estágio clínico avançado e o tratamento aponta um grande desafio para o oncologista.

Goiânia é a segunda cidade mais populosa do centro-oeste do Brasil com 1.301.892 habitantes, IBGE¹⁶, sendo o décimo terceiro município mais populoso do Brasil¹⁶. Em área urbana possui uma população de 1.296.969 e 4.923 em área rural. A taxa média de crescimento anual do estado foi de 1,84% em 2010¹⁶. É a sexta maior cidade do Brasil em tamanho, com 256,8 quilômetros quadrados de área urbana e uma extensão total de 739 km².

Neste estudo, observou-se que os pacientes dessa região, com idade acima de 55 anos, tiveram um risco maior para câncer de esôfago. Em áreas de alta incidência como a China, o Japão e o Irã observou-se que a idade do diagnóstico tem início aos 30 anos com pico de incidência aos 55 anos^{1, 3,17-19}. O aumento do risco de câncer de esôfago a partir dos 55 anos se comporta como a maioria dos tumores sólidos do trato digestivo cuja incidência aumenta com a idade devido ao tempo de latência e a exposição aos fatores de risco.

Nesta investigação, a procedência do paciente da zona rural foi um fator de risco para o câncer de esôfago. Fato que corrobora as pesquisas comprovadoras que pacientes da zona rural têm maior probabilidade de desenvolver o câncer do esôfago¹⁹⁻²². Na China é comum a preparação dos alimentos em fogão a lenha e em ambientes fechados o que leva a uma maior exposição à ação da fuligem, e nessas áreas tanto a incidência como a mortalidade são maiores nas mulheres do

que nos homens, dados estes não corroborados pelo presente estudo, apesar do uso do fogão a lenha ser um fator de risco significativo^{7, 9,10}.

Verificou-se que o tabagismo foi fator de risco para o câncer de esôfago aumentado em até 4 vezes. Nossos resultados, portanto, confirmam os de Lee et al²³. Sabe-se que o tabaco, na sua combustão, dissocia-se em mais de 4.720 compostos, dos quais mais de sessenta substâncias são consideradas agentes cancerígenos. O alcatrão é um dos principais componentes, porque contém o benzopireno e a nitrosamina, amina aromática de maior ação carcinogênica²⁴⁻²⁸.

O etilismo é considerado um importante fator de risco para o câncer do esôfago^{6,9,23}, observaram um aumento de risco até 14 vezes para consumo acima de 900 g/dia/ano. Estudos demonstram a associação entre etilismo e câncer do esôfago, mais pouco é descrito a respeito dos mecanismos pelos quais o álcool se torna um fator promotor desta enfermidade. Uma hipótese é o aumento da permeabilidade das células da mucosa aos agentes cancerígenos pela presença de substâncias carcinogênicas existentes nas bebidas alcoólicas, como as nitrosaminas e os hidrocarbonetos. Já a injúria celular produzida pelos metabólitos do etanol, chamados de aldeídos, a irritação crônica produzida pelo álcool na mucosa esofágica além das deficiências nutricionais crônicas decorrentes do consumo de bebidas alcoólicas^{11, 26-30}, são as causas do aumento de risco nesta neoplasia.

Em Goiás, os dados sobre a prevalência de alcoolismo revelaram em 2008, uma prevalência de consumo de álcool para ambos os sexos de 17,6%, sendo 28, % para o sexo masculino e 7% para o feminino. No Brasil, a prevalência mais alta de consumo de álcool é em Belém 37,2% e a menor, em Curitiba 4,6%³¹. Portanto, a prevalência intermediária ao baixo consumo de álcool em Goiás pode ser a razão ou explicação para a não significância do etilismo como fator de risco para o carcinoma de células escamosas em Goiás. Na análise multivariada, não foi observado efeito

sinérgico do tabaco e álcool como fator de risco para o câncer do esôfago nesta pesquisa, fato identificado em outros estudos.^{29, 30, 32,33}

Segundo Dietz et al.,²⁰, o consumo de chimarrão com mate é fator de risco (OR 3,58) para o câncer de esôfago. O hábito de tomar chá mate com ingestão superior a 1.000ml/dia é considerado como fator de risco isolado^{32,33}. Kruehl et al.,³⁴ em trabalhos experimentais utilizando cobaias, não demonstraram o efeito cancerígeno da erva-mate pura não industrializada, mas, por outro lado, observaram a potencialização do efeito da nitrosamina como cancerígeno quando associada à ingestão de água quente.

Em Goiás, o consumo de chá mate não é comum. Houve 10 (4%) casos nesta amostra, por esse motivo não foi possível confirmar se este hábito é fator de risco para o câncer do esôfago.

Nesta investigação, o hábito de sexo oral não foi fator de risco para o câncer de esôfago ao contrário de vários estudos da literatura apontando esta variável como um importante fator de risco^{3,4}, os quais demonstraram a presença do vírus HPV genótipo 16 em até 65% dos casos de câncer de esôfago.

No Brasil, o hábito de preparar alimentos em fogão à lenha dentro de casa é comum, não só na zona rural como também em área urbana¹⁶. Em Goiás, tal prática é frequente na população rural, sendo identificada como fator de risco isolado, com significância estatística neste estudo.

A dispersão e a exposição à fuligem ocasionada pela queima da madeira podem ser fatores de risco para o carcinoma do esôfago, em virtude da presença de hidrocarbonetos, de alcatrão, de metano e de acetileno, que são agentes carcinogênicos²⁰. Ressalta-se, entretanto, que ainda são necessários mais estudos relacionando o uso, o tempo de exposição e à queima de madeira nos fogões à lenha,

para estabelecer se a exposição ao fogão à lenha pode ser considerada um fator de risco definitivo para o câncer de esôfago.

Launoy et al.,³⁵, em uma pesquisa de caso-controle multicêntrico, demonstraram o efeito protetor das frutas cítricas, dos vegetais frescos, das oleaginosas e dos peixes frescos OR=0,63 porém, no mesmo estudo, observaram que o alto consumo de laticínios, de peixes salgados e defumados foram fatores de risco OR=2,67. Um estudo de coorte realizado pelo National Cancer Center de Tóquio³⁶ evidenciou o efeito protetor do consumo de frutas frescas, de frutas cítricas e de vegetais crucíferos no câncer do esôfago, reduzindo o risco em 11%.

Observamos, nesta investigação, que o consumo de maçãs e de pêras levou a uma redução de 27% dos casos. A literatura descreve que estes alimentos possuem maior teor de micronutrientes, incluindo os carotenóides (α -caroteno e o β -caroteno), vitamina C (agente anticâncer porque inibe a formação de nitrosaminas, de aminas e dos nitritos) e vitamina E (vitamina antioxidante), o selênio, as fibras, o licopeno, os flavonóides, os fenóis e os inibidores de proteinase agem conferindo proteção contra esse câncer³⁷⁻⁴⁰. Rossi et al.,⁴¹, encontraram que a alta ingestão de frutas e de vegetais (OR= 0,38) estava associada com a diminuição do risco de câncer do esôfago. Estes alimentos têm efeito protetor por causa da inibição de enzimas, reduzindo o *stress* oxidativo e a inflamação, aumentando o número de ferramentas inibidoras da carcinogênese³⁷. Bosetti et al.,⁴² conduziram um estudo caso-controle na Itália a respeito de do impacto de alimentos como fator de risco para o câncer do esôfago e dentre os alimentos alguns derivados do leite foram confirmados como fator de risco para o câncer esôfago, fato também verificado no presente estudo.

Conclui-se, por conseguinte, que os fatores de risco mais importantes para o câncer de esôfago numa região de baixa incidência foram à exposição ao fogão à lenha, o tabagismo, a procedência da zona rural, e o consumo de laticínios.

Entretanto, mais investigações são necessárias para melhorar a compreensão da exposição ao fogão à lenha, assim como a origem rural são fatores de risco para o câncer de esôfago. Em nosso estudo, confirmaram-se como fatores protetores contra esta neoplasia o consumo de vegetais e de verduras cruas, de frutas cítricas, de maçãs, de pêras e carnes de peixes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Shin Hr, Bray F, Forman D, Mathers C And Parkin Dm. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: **IARC CancerBase No. 10** [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Sammon AM, Alderson D. Diet, reflux and the development of squamous cell carcinoma of the oesophagus, in Africa. **Br. J. Surg.** 1998; 85(7), 891-96.
3. Herrera-Goepfert R, Lizano M, Akiba S, Carrillo-Garcia A, Becker-D'Acosta M, Human papilloma virus and esophageal carcinoma in a Latin-American region. **World J Gastroenterology** 2009 15 (25): 3142-3147.
4. Zhang SW, Chen WQ, Kong LZ, et al. An annual report: cancer incidence in 35 cancer registries in China, 2003 [J]. **China Cancer**, 2007,16(7):494-506. [in Chinese]
5. [INCA] Instituto Nacional do Câncer. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2011: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2010.
6. Vioque J, Barber X, Bulomar F, Porta M, Santibáñez M, Garcia M, Moreno-Osset E, Esophageal câncer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain. **BMC Cancer** 2008 August 1186/1471 - 8:221 – 225.
7. Faivre J, Lepage C, Bouvier AM, Données récentes sur L' épidémiologie du L'oesophage cancer, **Hepato-Gastroentérologie** 2005 October; p: 534-39.
8. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Tannesen H, Jensen G, Sorensen T. Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. **BMJ** 1998 317(7162): p: 844-847.

9. Schütze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. **B.M. Journal** 2011; 342:d1584.
10. Memik F, Alcohol and esophageal cancer, is there an exaggerated accusation? **Hepato Gastroenterology**, 2003; 50 p: 1953-55.
11. Aune D, De Stefani E, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrine H, Acosta G, Mendilaharsu M, Fruits, Vegetables and the Risk of Cancer: a Multisite Case-Control Study in Uruguay. **Asian Pacific J. Cancer Prev** 2009, p: 419-428.
12. De Stefani E, Aune E, Boffetta P, Deneo-Pellegrine H, Acosta G, Mendilaharsu M. et al.,. Dietary patterns and risk of cancer: a factor analysis in Uruguay **Int. J Cancer**. 2009 124 (6):1391-7.
13. Tavani A, La Vecchia C, Gallus S, Laggiou P, Trichopoulos D, Levi F. et al. Red meat intake and cancer risk: a study in Italy. **Int J Cancer**, 2000, 86(3): 425-8.
14. Leci F, Pasche C, Lucchini F, Bosetti C, La Vecchia C. Processed meat and the risk of selected digestive tract and laryngeal neoplasms in Switzerland. **Ann Oncol**, 2004, 15, 346-9.
15. Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH, et al. A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk. **PLoS Med** 2007 4, 325.
16. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. **IBGE**. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Acesso a utilização de serviços de saúde – 2003, acessado em 15/04/2011.
17. Malekshah AF, Kimiagar M, Pourshams A, Yazdani J, Kaiedi Majd S, Goglan G. et al. Vitamin deficiency in Golestan Province, northern Iran: a high-risk area for esophageal cancer. **Arch Iran Med**. 2010; 13(5)391-4.

18. Kamangar F, Strickland PT, Pourshams A, Malekzadeh R, Boffetta P, Roth MJ et al. High exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons may contribute to high risk of esophageal cancer in northeastern Iran. **Anticancer Res.** 2005; 25(1B):425-28.
19. Pourshams A, Saadatian-Elahi M, Nouraiie M, Malekshah AF, Rakshani N, Salahi R. Golestan cohort study of oesophageal cancer: feasibility and first results. **Br J Cancer.** 2005; 92(1): 176-81.
20. Dietz J, Pardo SH, Furtado CD, Harzheim E, Furtado AD, Fatores de risco relacionados ao câncer do esôfago no Rio Grande do Sul – **RAMB** 1998; 44(4): 269 – 72.
21. Chen WQ. Estimation of cancer incidence and mortality in China in 2004-2005. **Zhonghua Zhong Liu Za Zhi** 2009; 31(9): 664-668.
22. Wei WQ, Yang J, Zhang SW, Chen WQ, Qiao YL. Analysis of the esophageal cancer mortality in 2004 - 2005 and its trends during last 30 years in China. **Zhonghua Zhong Liu Za Zhi** 2010; 44(5): 398-402.
23. Lee CH, Lee JM, Wu DC, Hsu HK, Kao EL, Huang HL, Wang TN, Huang MC, Wu MT. Independent and combined effects of alcohol intake, tobacco smoking and betel quid chewing on the risk of esophageal cancer in Taiwan. **Int J Cancer** 2005 Jan 20;113(3):475-82.
24. Gimeno SGA, Souza, JMP, Mirra AP, Correa P, Haenszel W, Fatores de risco para o cancer do esofago: estudo caso-controle em area metropolitana da região Sudeste do Brasil. **Rev. Saúde Pública** 29(3) 159-65 1995.
25. Menezes AMB, Horta BL, Oliveira ALB, Kaufmann RAC, Duquia R, Diniz A, Motta LH, Centeno MAS, Estanislau G e Gomes L, Risco de câncer e pulmão, laringe e esôfago atribuível ao fumo. **Rev. Saúde Pública** 2002; 36(2):129-34.
26. Hashibe M, Boffetta P, Janout V, Zaridze D, Shangina O, Mates D, Szeszenia-Dabrowska N, Bencko V and Brenann P, Esophageal Cancer in Central and Eastern Europe: tobacco and alcohol, 2007; **Int. J. Cancer** 120(7)1518-1522.

27. Pandeya N, Williams GM, Sadhegi S, Green AC, Webb PM, Whiteman DC. Associations of duration, intensity and quantity of smoking with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus. **AM J. Epidemiol** 2008; 168:105-114.
28. Boonyaphiphat P, Thongsuksai P, Sriplung H, Puttawibul P, Lifestyle habits and genetic susceptibility and the risk of esophageal cancer in the Thai population. **Cancer Letters** 2002; 186: 193-99.
29. Mir MM, Dar NA, Gochbait S, Zargar SA, Ahangar AG and Bamezai RNK. p-53 mutation profile of squamous cell carcinomas of the esophagus in Kashmir (India): a high-incidence area. **Int. J. Cancer** 2005; 116, 62-68.
30. Weikert C, Dietrich T, Boeing H, Bergmann MM, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of cancer of the upper aero-digestive tract in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. **Int. J. Cancer** 2009; 125(2):406-12.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretária de Gestão Estratégica e Participativa. Vigitel Brasil 2008: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquerito telefônico. **MOH** 2009: 112p.
32. Vassallo A, Correa P, De Stefani E. Esophageal cancer in Uruguay: a case-control study. **JNCI** 1985; 75(6): 1005 -1009.
33. De Stefani E, Muñoz N, Steve J, et al. Mate drinking alcohol, tobacco, diet, and esophageal cancer in Uruguay. **Cancer Research** 1990; 50: 426 - 31.
34. Kruel CDP, Prolla JC, Zatti H, Mota A, Mello K, Kruel C, Mucenic M, Sfair JA. Mate-herb effect in esophageal carcinogenesis experimental model. Abstract **World congress of International Society for Diseases of the Esophagus** Milan, Italy 1985.
35. Launoy G, Milan C, Day NE, Pienkowski MP, Gignoux M e Faivre J. Diet and squamous-cell carcinoma of the esophagus: A French multicentre case-control study. **Int J Cancer** 1998: 76, 7-12.

36. Yamaji T, Inoue M, Sasazuki S, Iwasaki M, Kurahashi N, Shimazu T e Tsugane T. Fruit and vegetable consumption and squamous cell carcinoma of the esophagus in Japan: The JPHC study. **Int. J. Cancer** 2008, 123, 1935-1940.
37. Steinmetz KA, and Potter JD, Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms. **Cancer Causes Control** 1991, 2, 427-42.
38. Oliveira JC, Moreira MAR, Curado MP, Martins E, Silva CMB. Alimentary Habits: risk or protection to oral cavity and oropharynx cancer in Goiás, Brazil?. **App.I C. Research** 2008;28 (1):11-16.
39. González CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bingham S, Palli D, Ferrari P. et al. Meat intake and risk of stomach and esophagus adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). **J. Nat. Cancer Inst.** 2006; 98(5): 345-54.
40. Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K, Pischon T, Ferrari P, Lahmann PH. et al. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. **Cancer Causes Control.** 2006; 17(7): 957-69.
41. Rossi M, Garavello W, Talamini R, La Vecchia C, Franceschi S, Lagiou P, Zambon P, Dal Maso L, Bosetti C, Negri E. Flavanoids and risk of squamous cell esophageal cancer **International Journal of Cancer** 2007, 120, 1560-1564
42. Bosetti C, Vecchia CL, Talamini R, Simonato L, Zambon P, Negri E, Trichopoulos D, Lagiou P, Bordini R, Franceschi S. Food groups and risk of squamous cell esophageal cancer in Northern Italy. **International Journal of Cancer** 2000, 87(2): 289-294.

Artigo 2

ESTADIAMENTO E SOBREVIDA DO PORTADOR DE CÂNCER DO ESÔFAGO

Milhomem^{1,2}, OM; Curado MP^{3,4}, Oliveira JC⁴, Cardoso DMM^{5,6}.

1 - Doutorando em Ciências da Saúde – FM/UFG

2 - Médico Chefe do Serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo - HAJ/ACCG

3 - International Prevention Research Institute – Lyon/FR

4 - Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia – IEP/ACCG

5 - Médica do Serviço de Endoscopia – HAJ/ACCG

6 - Mestranda em Ciências da Saúde – FM/UFG

Autor correspondente:

Dr. Orlando Milhomem Mota
Av – T4 nº 944, apto-200 Setor Bueno
Goiânia – Goiás Brasil
CEP: 74.230.030
omilhomemmota@gmail.com

RESUMO

Introdução: A incidência e a mortalidade por câncer do esôfago ocupam o oitavo e sexto lugar respectivamente na população mundial. O diagnóstico precoce e estadiamento clínico do tumor seguido por um tratamento padronizado, além da experiência do cirurgião, são fundamentais para uma melhor sobrevida destes pacientes. **Objetivos** - Avaliar a sobrevida dos pacientes portadores de câncer do esôfago num hospital de baixo volume cirúrgico. **Pacientes e Métodos** - Trata-se de um estudo retrospectivo de base hospitalar e foi analisada a sobrevida, o estadiamento clínico e o óbito pós-operatório. **Resultados** – Analisaram-se 99 casos de carcinoma de células escamosas do esôfago dos quais 77 (77,8%) eram masculinos e 22 (22,2%) femininos. A idade mais frequente foi acima de 55 anos 68 (68,7%). O tratamento padrão para o câncer do esôfago no período estudado foi à cirurgia, (esofagectomia com linfadenectomia). Submeteram-se ao tratamento curativo 37 (37,4%) e 62 (62,6%) paliativos. A sobrevida global para os estádios iniciais foi 39%, 23% aos 12 e 24 meses e 17% no terceiro ano, enquanto que para estágios avançados variou de 26,9% no primeiro ano, 12,4% no segundo e 6,4% no terceiro ano. O óbito pós-operatório foi 13,5%. **Conclusão.** A sobrevida em pacientes portadores de câncer de esôfago foi melhor em estágios iniciais independente do sexo.

Palavras Chave: Câncer, esôfago, estadiamento e sobrevida

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to evaluate the survival of patients with esophageal cancer undergoing treatment in a low-volume hospital.

Patients and Methods: A retrospective, hospital-based study was conducted to analyze survival, clinical staging and postoperative death. **Results:** Ninety-nine cases of squamous cell carcinoma of the esophagus were analyzed: 77 males (77.8%) and 22 females (22.2%). Most of the patients 68 (68.7%) were over 55 years of age. The standard treatment for esophageal cancer at the time of the study was surgical: esophagectomy with lymphadenectomy. Thirty-seven patients (37.4%) were submitted to curative treatment and 62 (62.6%) to palliative care. For patients at initial stages of the disease, overall 1-year survival was 39%, with rates of 23% at 2 years and 17% in the third year. For the advanced stages, survival ranged from 26.9% in the first year to 12.4% in the second year and 6.4% in the third year. The postoperative mortality was 13,5%. **Conclusion:** Survival in patients with esophageal cancer was higher at initial stages irrespective of gender.

Keywords: Esophageal, cancer, staging and survival

INTRODUÇÃO

Na população mundial, a incidência e a mortalidade do câncer do esôfago ocupam o oitavo e sexto lugar respectivamente. Foram estimados para 2015 no mundo, em ambos os sexos, cerca 579.554 novos casos de câncer de esôfago e 489.123 mortes¹ por essa enfermidade. Entre as neoplasias malignas do aparelho digestivo, o câncer do esôfago ocupa a terceira posição sendo superado apenas pelos cânceres do estômago e colo-retal². Na América Latina, o México e o Peru apresentam as mais baixas taxas de incidência e mortalidade. Entretanto, no Brasil, na Argentina, no Chile, no Uruguai e em Porto Rico ocorrem elevadas taxas de incidência e mortalidade³.

O câncer do esôfago tem uma distribuição mundial heterogênea e se configura como uma enfermidade rara nos países industrializados e desenvolvidos com exceção do Japão⁴. Nos países de alta taxa de incidência como a China (73,2/100.000)⁵ e o Japão (20,5/100.000)⁶, os casos são diagnosticados a partir dos 30 anos e continuam aumentando com o avançar da idade. No Brasil, a incidência varia de 1 a 14/100.000, sendo mais alta no Sul do país 9 a 14/100.000, intermediária no centro-oeste e nordeste 4 a 9/100.000 e baixa no norte 1 a 2/100.000⁷, sendo que os casos ocorrem também a partir dos 30 anos de idade semelhante aos países asiáticos^{5,6}.

O carcinoma esofágico tem como principais agentes causadores o álcool, o tabaco, as toxinas fúngicas, as deficiências nutricionais, os alimentos, as bebidas quentes, os carcinógenos químicos, a exposição ocupacional e os agentes infecciosos. Entre os agentes infecciosos destaca-se o papiloma vírus humano (HPV) sendo os genótipos mais comuns, o HPV - 16, 18 e 59³.

Apesar de todos os esforços para controle das taxas de incidência e mortalidade desta neoplasia, por meio da melhoria dos recursos de diagnóstico

precoce, de técnicas avançadas de tratamentos, de campanhas de informação como melhorar a qualidade de vida da população, de bons hábitos nutricionais, da redução dos níveis de pobreza, do combate sistemático ao tabagismo e ao etilismo, ainda se espera uma tendência de aumento em todo mundo principalmente pelo efeito demográfico, em decorrência do aumento populacional.^{1,3,8}

Os três grandes marcos relacionados ao diagnóstico e tratamento do câncer do esôfago foram (1) a primeira esofagoscopia realizada por Kussmaul em (1868)¹¹, abrindo assim as perspectivas para o diagnóstico do câncer esofágico, Janeway & Green (1910)¹² propondo a endoscopia como uma forma efetiva de diagnóstico e a radioterapia como um tratamento para o câncer do esôfago.

A primeira esofagectomia, realizada por Torek (1913)¹³, para tratamento do câncer do esôfago torácico, abriu a possibilidade do tratamento cirúrgico para o câncer de esôfago torácico médio^{13,14}.

A chance de cura do paciente com câncer do esôfago é por meio do diagnóstico precoce, estadiamento clínico pré-operatório adequado, seguido de um tratamento cirúrgico curativo (esofagectomia mais linfadenectomia). A radioterapia e a quimioterapia são tratamentos empregados nas abordagens neo-adjuvantes e adjuvantes em tratamentos cirúrgicos curativos e nas lesões irresssecáveis. Rotineiramente se utiliza a radioquimioterapia como principal meio de tratamento neoadjuvante principalmente com expectativa de um resgate cirúrgico futuro, pode também ser utilizada em abordagem paliativa e no controle da disfagia^{13,14,15}.

Atualmente, no continente asiático, a abordagem padrão para o tratamento curativo do câncer do esôfago ressecável é a quimioterapia seguida de cirurgia padronizada (esofagectomia mais linfadenectomia) com resultados de sobrevida de 5 anos em mais 60% dos casos. No ocidente, o tratamento de escolha é a quimiorradioterapia e às vezes a cirurgia cujos resultados de sobrevida global em 5

anos são menores que 60%¹⁶. Anteriormente, a esta abordagem multimodal de tratamento do câncer do esôfago a sobrevida global variava entre 30% a 40%¹⁶.

OBJETIVOS

Avaliar a sobrevida em relação ao estadiamento clínico de pacientes tratados com carcinoma de células escamosas do esôfago.

MÉTODOS

Esta pesquisa é parte de um estudo multicêntrico Internacional organizado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), com sede em Lyon, França, iniciada em agosto de 1998 com término em junho de 2003.

Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo de base hospitalar cujas informações referentes à sobrevida foram retiradas dos prontuários de pacientes portadores de câncer do esôfago, matriculados no Serviço de Doenças do Aparelho Digestivo - Hospital Araújo Jorge ACCG, atendidos entre agosto de 1998 e junho de 2003. Todos tiveram comprovação histológica de carcinoma de células escamosas do esôfago.

As variáveis analisadas foram idade ao diagnóstico, sexo, estadiamento clínico (TNM 7ª Edição), tratamento cirúrgico radical, tratamento paliativo (cirurgia paliativa, radioterapia paliativa e quimioterapia paliativa) e o *status* após o tratamento em 12, 24 e 36 meses.

Métodos estatísticos

Fez-se a caracterização da população do estudo por meio das frequências absolutas e relativas. Verificou-se a associação pelo teste do qui-

quadrado. Na análise de sobrevivência realizaram-se buscas passivas e ativas. O objetivo do estudo de sobrevida pauta-se em saber a condição de vida do paciente (vivo e/ou óbito ou perda de seguimento).

Utilizaram-se múltiplas abordagens por meio de busca ativa para reduzir a censura dos casos. O emprego de múltiplas fontes no seguimento para a análise de sobrevida é denominado de misto ou excludente e os resultados obtidos são chamados conservadores^{17, 18}.

A análise da sobrevida foi feita com o *software* SPSS[®] for Windows versão 18.0 para o cálculo de sobrevida pelo método de *Kaplan-Meier*¹⁹ e o teste de *log rank*

Aspectos Éticos

Este estudo foi submetido ao CEP do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás e aprovado sob o número 120/2011. Tendo sido aprovado anteriormente pelo CEP da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG), como um subprojeto do projeto original em 30 de Junho de 1998.

RESULTADOS

Analisaram-se 99 casos de carcinoma de células escamosas do esôfago, sendo 77 (77,8%) masculinos e 22 (22,2%) femininos. A maioria dos pacientes tinha idade acima de 55 anos (68,7%). Quanto ao estadiamento clínico, 46,4% eram casos iniciais e 53 (53,5%) casos avançados e destes últimos 38(71,6%) eram homens e 15 (28,3%) mulheres, com referência ao *status* até a análise dos dados (2011) 85(85,8%) estavam mortos, vivos 10(10,2) e perdidos 4(4,0%) tabela 1.

O tratamento curativo preconizado para o câncer do esôfago, neste período, foi à esofagectomia com linfadectomia. 37(37,4%) pacientes foram submetidos a tratamento radical e 62 (62,6%) a paliativo (tabela 1).

Estratificaram-se os pacientes segundo sexo masculino e feminino, estádios clínicos iniciais e avançados, tratamento cirúrgico ou curativo e paliativo (Tabela 1). Nos casos tratados pela cirurgia curativa, o óbito pós-operatório, ou seja, aquele ocorrido até 30 dias após o procedimento cirúrgico, foi de 5(13,5%), enquanto que para os pacientes submetidos a tratamento paliativo foi de 15(24,2%), não havendo significância estatística ($p_{(\log \text{rank})}=0,32$) IC-95% 1,30 (0,89 - 1,42) (tabela 2).

Tabela 1 – Distribuição dos casos de câncer de esôfago

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	77	77,8
Feminino	22	22,2
Estadio Clínico		
I e II	46	46,4
III	27	27,2
IV	26	26,3
Tratamento		
Cirurgico	37	37,4
Paliativo	62	62,6
Status		
Óbito	85	85,8
Vivo	10	10,1
Perdido	4	4,0

Tabela 2 – Comparação do óbito pós-operatório e tratamento paliativo nos casos de câncer de esôfago

Tratamento	Óbito*				p	IC 95%
	Pós-operatório		Tardio			
	N	%	N	%		
Cirúrgico	5	13,5	24	64,9		
Paliativo	15	24,2	41	66,1	0,35	1,30 (0,89 - 1,42)

* Excluído pacientes vivos ou perdidos de seguimento

A sobrevida global do câncer de esôfago em 1 ano foi de 32,7%, sendo maior no sexo feminino do que no masculino (36,4% x 31,5%). Para o estadiamento clínico I e II foi 39,1% IC 95% 0,72 (2,25 - 11,74) x estadiamento III e IV 26,9% IC 95% 0,06 (2,29 - 7,70) ($p_{(\log \text{ rank})} = 0,85$). Nos casos submetidos à cirurgia curativa *versus* tratamento paliativo a sobrevida em 12 meses foi 47,5% IC 95% 0,8 (6,12 - 9,20) x 23,7% IC95% 0,05 (4,55 - 6,81) ($p_{(\log \text{ rank})} = 0,02$). (tabela 3).

A sobrevida global em 2 anos foi 16,4,0% para o sexo masculino e 22,7% para o sexo feminino sem significância ($p_{(\log \text{ rank})}=0,72$) IC 95% 0,06 (7,12 - 11,09 x IC 95% 0,04 (5,74 - 13,46). Para os estadiamentos iniciais (Ec I e II) a sobrevida em 2 anos foi 23,9% IC 95% 0,06 (7,30 - 12,94) x nos estadiamentos avançados (Ec III e IV) foi 12,4% IC 95% 0,04 (6,26 -10,69) ($p_{(\log \text{ rank})}=0,35$).

Tabela 3 - Sobrevida Global em 1 ano para pacientes com câncer de esôfago

fator		média (meses)	eventos (óbitos)	taxa de sobrevida (%)	erro padrão	p(log rank)	95% CI
Sexo	masculino	6,38	51	31,5	0,05	0,9	3,56 - 8,44
	feminino	6,56	14	36,4	0,10		0,6 - 11,36
Estadiamento Clínico	I e II	6,58	28	39,1	0,72	0,85	2,25 - 11,74
	III e IV	6,36	36	26,9	0,06		2,29 - 7,70
Tratamento	Cirurgia	7,66	19	47,5	0,8	0,02	6,12 - 9,20
	Paliativo	5,68	46	23,7	0,05		4,55 - 6,81

No tratamento curativo os pacientes obtiveram a sobrevida global de 24 meses em 25,2% (IC 95% 8,45 - 14,43) e nos que fizeram tratamento paliativo 12,4% (IC 95% 5,76 - 10,00) ($p_{(\log \text{ rank})}=0,07$) (tabela 4).

Tabela 4 - Sobrevida Global em 2 anos para pacientes com câncer de esôfago

fator		média (meses)	eventos (óbitos)	taxa de sobrevida (%)	erro padrão	p(log rank)	95% CI
Sexo	masculino	9,10	62	16,4	1,01	0,72	7,1 - 11,09
	feminino	9,60	17	22,7	1,97		5,74 - 13,46
Estadiamento Clínico	I e II	10,12	35	23,9	0,06	0,35	7,30 - 12,94
	III e IV	8,48	43	12,4	0,04		6,26 - 10,69
Tratamento	Cirurgia	11,44	27	25,2	1,52	0,07	8,45 - 14,43
	Paliativo	7,88	52	13,5	1,08		5,76 - 10,00

A sobrevida global em 3 anos foi de 11,0%, sendo maior no sexo feminino do que no masculino (11,33 meses de média versus 10,75 meses ($p_{(\log \text{rank})}=0,85$) (IC 95% 6,18 – 16,45 x IC 95% 8,05 – 13,45) respectivamente. Pacientes submetidos a tratamento curativo tiveram sobrevida global de 3 anos em 19,60% enquanto que os submetidos a tratamento paliativo a sobrevida foi 6,30% ($p_{(\log \text{rank})}=0,04$) (IC 95% 5,14 – 14,86 x 2,34 – 5,65).

Comparando-se a sobrevida global ao final de 3 anos entre os estadios clínicos, independente do sexo, não houve diferença estatística $p=0,063$. Ec I e II tiveram sobrevida global de 23,9% com erro padrão de 0,06 e (IC 95% 7,30 – 12,94) (tabela 5 e figura 1, 2 e 3).

Tabela 5 - Sobrevida Global em 3 anos para pacientes com câncer de esôfago

Fator		média (meses)	eventos (óbitos)	taxa de sobrevida (%)	erro padrão	p (log rank)	95% CI
Sexo	masculino	10,75	66	10,8	1,37	0,85	8,05 - 13,45
	feminino	11,33	19	13,6	2,62		6,18 - 16,48
Estadio Clínico	I e II	12,45	38	17,4	0,05	0,27	8,60 - 16,30
	III e IV	9,55	46	6,2	0,03		6,66 - 12,44
Tratamento	Cirurgia	13,87	29	19,6	2,48	0,04	5,14 - 14,86
	Paliativo	9,09	56	6,3	0,84		2,34 - 5,65

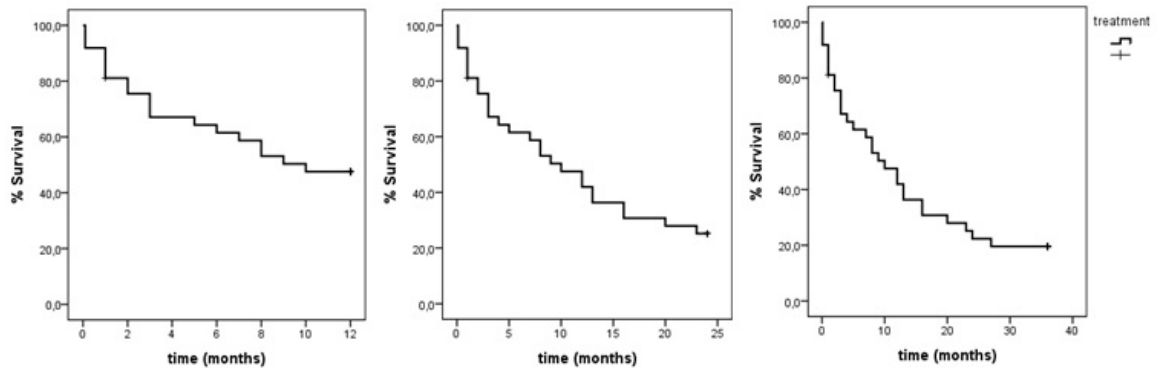


Figura 1 – Sobrevida em 1, 2 e 3 anos dos pacientes com cancer de esofago tratados com cirurgia curativa.

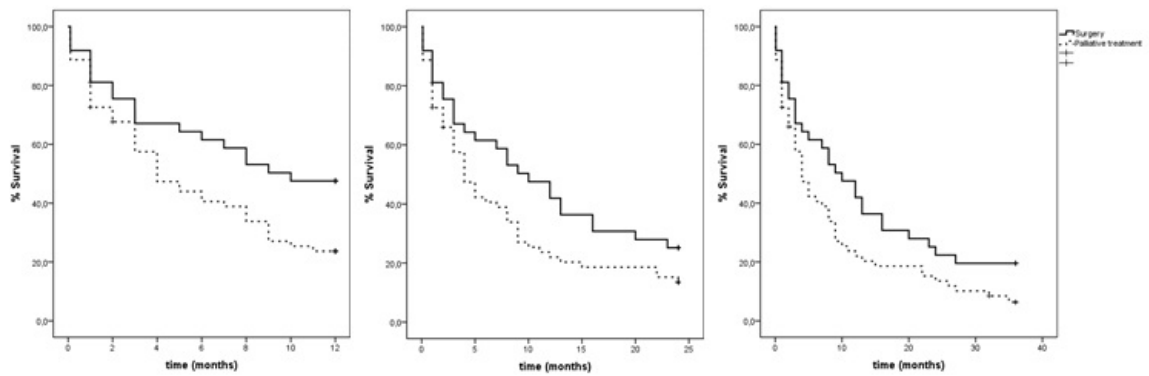


Figura 2 – Sobrevida em 1, 2 e 3 anos dos pacientes com cancer de esofago por tipo de tratamento

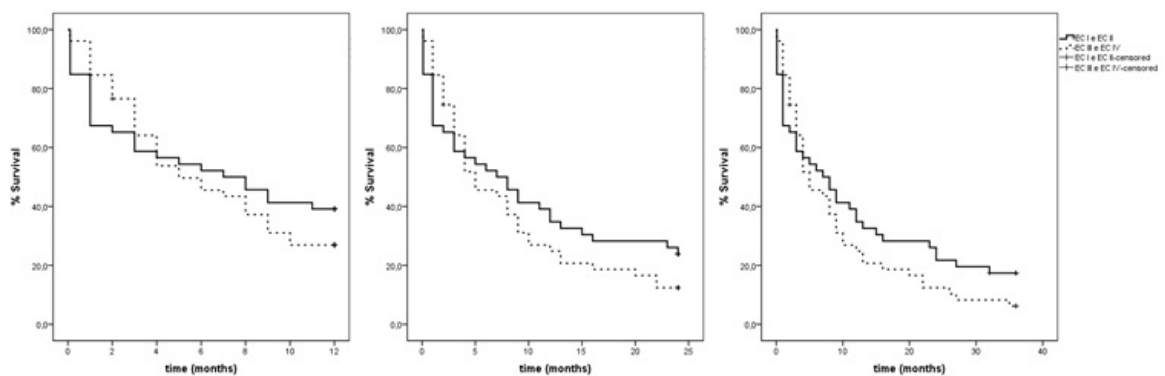


Figura 3 – Sobrevida em 1, 2 e 3 anos dos pacientes com cancer de esofago por estadiamento clinico.

O risco (HR) para o óbito em 1, 2 e 3 anos para o estadios iniciais foi de 1,5, 1,5 e 2,2 respectivamente, enquanto que para os estadios avançados os riscos foram 1,7, 2,4 e 3,5. Comparando-se os tratamentos e o risco para o óbito foi 0,7 em 12, 1,7 em 24 e 1,9 em 36 meses para o tratamento cirúrgico curativo. No tratamento paliativo os riscos foram 1,5 em 12, 1,6 em e 2,5 em 36 meses. Nessas análises evidenciaram-se aumento de riscos para ambos os tratamentos em relação ao tempo (tabela 6)

Tabela 6 – Análise do Hazard ratio em 1, 2 e 3 anos para pacientes com câncer de esôfago por tipo de tratamento e estadiamento clínico.

Variável	Taxas de sobrevida (%)		HR	p	IC 95%
	masculino	feminino			
tratamento curativo					
Sobrevida em 1	48,4	45,5	0,7	0,74	(0,52 - 0,87)
Sobrevida em 2	20,1	36,4	1,7	0,89	(1,28 - 2,11)
Sobrevida em 3	16,1	27,3	1,9	0,91	(1,43 - 2,36)
Tratamento Paliativo					
Sobrevida em 1	22,8	27,3	1,5	0,89	(1,13 - 1,86)
Sobrevida em 2	14,5	9,1	1,6	0,78	(1,21 - 1,98)
Sobrevida em 3	7,8	0	2,5	0,73	(1,89 - 3,10)
EC I e II					
Sobrevida em 1	42,1	0,25	1,5	0,39	(1,13 - 1,86)
Sobrevida em 2	23,7	25	1,5	0,53	(1,13 - 1,86)
Sobrevida em 3	18,4	12,5	2,2	0,46	(1,66 - 2,73)
EC III e IV					
Sobrevida em 1	19,9	46,2	1,7	0,27	(1,28 - 2,11)
Sobrevida em 2	8,5	23,1	2,4	0,33	(1,81 - 2,98)
Sobrevida em 3	2,8	15,4	3,5	0,32	(2,64 - 4,35)

Os pacientes submetidos a tratamentos cirúrgicos paliativos são usualmente pacientes portadores de tumores mais avançados. Em decorrência desse aspecto, apresentam um maior risco de óbito.

DISCUSSÃO

O carcinoma esofágico apresenta multiplicidade de incidência, mesmo dentro de um único país. Isso em virtude da idiosincrasia genética e da exposição dos indivíduos aos fatores de risco associados a diferentes estilos de vida¹⁹.

No Brasil, as taxas de incidência são heterogêneas e, em geral, os casos são diagnosticados em estadio clínico avançado. Diante disso, o tratamento representa um verdadeiro desafio para o oncologista. O diagnóstico e as abordagens terapêuticas do câncer do esôfago têm evoluído marcadamente nos últimos 20 a 30 anos com a melhoria e modernização das técnicas endoscópicas com corantes especiais, métodos de imagem, permitindo um mais acurado estadiamento clínico desse tumor e principalmente em decorrência da abordagem multimodal no tratamento, iniciado com os estudos de Roth et al em 1988²¹.

Atualmente, com o emprego da neoadjuvância e adjuvância com quimioterapia e/ou radioquimioterapia, seguida de cirurgia com linfadenectomia às vezes em três campos de dissecação, tem melhorado consideravelmente os resultados de sobrevida no câncer do esôfago^{15,20 e 21}.

A ressecção cirúrgica é o único tratamento com possibilidade de cura para câncer inicial do esôfago, entretanto somente 40 a 50% dos pacientes são candidatos a esta modalidade de tratamento na oportunidade do diagnóstico. No presente estudo somente 46 (46,7%), foram diagnosticados em Ec I e II sendo candidatos ao tratamento cirúrgico, mas por razões diversas ou comorbidades somente 37 (37,4%) submeteram-se à cirurgia curativa. Sendo assim, nosso percentual de casos operados dentro da amostra foi semelhante às series de estudos orientais^{13, 14,15}.

A neoadjuvância é uma abordagem relativamente nova no tratamento curativo do câncer do esôfago, introduzida, pela primeira vez, por Roth et al., no final dos anos 80^{20,21}. Ressalta-se, contudo, que se não houver uma resposta parcial ou

completa da lesão a essa modalidade de tratamento, o paciente poderá perder a chance de se submeter a um tratamento cirúrgico curativo¹⁵.

A sobrevida do câncer do esôfago era de 30 a 50% em cinco anos¹⁵. Com a abordagem multimodal adotada nas últimas 2 décadas essa sobrevida aumentou para taxas em torno de 60% em cinco anos, sobretudo, para o adenocarcinoma^{15,20}.

Nos US a sobrevida do carcinoma de células escamosas do esôfago, ainda está com taxas em torno de 20% em 5 anos. No Irã, está na ordem de 3,3% em cinco anos²². Estudos conduzidos por Etemadi et al.(2012)²² mostraram uma sobrevida média de 7 meses. Esse mesmo trabalho evidenciou que o tratamento padrão para os casos ressecáveis de câncer do esôfago, é a cirurgia e que a sobrevida, em um ano, foi de 40,5%, em três 6,5% e em cinco 0,8%. Conforme esses mesmos autores a sobrevida foi pior em pacientes acima de 75 anos. Não se avaliou a sobrevida em relação à idade no presente estudo, mas com relação ao estadiamento clínico foi melhor nos estágios iniciais.

No tratamento cirúrgico dos casos desta investigação, observou-se que o óbito pós-operatório foi de 13,5%. Tais dados equiparam-se aos da *Harvard School of Public Health*, que apresentou em seu estudo de tratamento cirúrgico de câncer do esôfago uma mortalidade pós-operatória de 12,5% em hospitais americanos de baixo volume cirúrgico. Vale lembrar que são considerados hospitais de baixo volume aqueles que realizam menos de treze esofagectomias por ano.²³

Por outro lado, nos hospitais com alto volume cirúrgico, a mortalidade pós-operatória não ultrapassa 5%^{24,25}, como ficou evidenciado por um estudo chinês conduzido por Yang et al. (2010)²⁴, onde demonstraram que em hospital com alto volume o tratamento cirúrgico curativo em pacientes acima de 70 anos apresentou taxas de óbito pós-operatórios de 5,9%²⁴.

No presente estudo, a perda de seguimento verificada no final da avaliação foi observada em 4 pacientes o que representou 4% da amostra total, sendo portanto, considerado um seguimento adequado dos pacientes.

Na nossa pesquisa, a sobrevida global aos dois e três anos com tratamento cirúrgico exclusivo foi de 25,2% e 19,6% respectivamente. Índice menor que o encontrado na literatura no mesmo período em hospitais com baixo volume cirúrgico.

Essas baixas taxas de sobrevida podem ter sido em virtude do não emprego do tratamento multimodal para o câncer do esôfago, ou seja, quimioterapia ou quimiorradioterapia neoadjuvante ou adjuvante. Salienta-se, contudo, que no período da realização desta investigação, o tratamento multimodal ainda não fazia parte dos protocolos estabelecidos em nossa Instituição.

No início dos anos 2000, a abordagem multimodal passou a fazer parte do tratamento do câncer do esôfago no Japão, na Coreia, na China e nos Estados Unidos, prática que mostrou melhoria nas taxas de sobrevida em dois e cinco anos em pacientes estadiados adequadamente e selecionados para neoadjuvância com quimioterapia ou radioquimioterapia quando comparada com a cirurgia isolada^{15,25-27}.

Nesta pesquisa, o tratamento cirúrgico curativo nos estadiamentos clínicos I e II (iniciais) mostrou uma sobrevida global em 2 e 3 anos de 23,9% e 17,4% respectivamente. Pacientes com estadiamento clínico III e IV (avançados) tiveram uma sobrevida global em 2 e 3 anos de 12,4% e 6,2%. Importante ressaltar que casos estadiados como III, no pré-operatório migraram para Ec IVa no pós-operatório, em decorrência de comprometimento linfonodal após o estadiamento patológico.

A sobrevida global em 2 e 3 anos entre dos estádios iniciais e avançados não demonstrou significância estatística neste estudo.

Yu et al.,(2010)^{19,28} demonstraram que o tratamento cirúrgico isolado conduz a altas taxas de recorrência (37% a 40%) em três anos o que reflete a redução na sobrevida dos pacientes^{20,27,28},

Em 2000, a Universidade de New York²⁹ publicou os resultados do tratamento e sobrevida do câncer do esôfago nos Estados Unidos envolvendo cerca de 800 hospitais com baixo e alto volume cirúrgico com mais de três mil pacientes e observaram que a sobrevida dos pacientes no primeiro ano variou do estadio I ao IV de 70% a 18% respectivamente²⁹. No presente estudo, a sobrevida dos pacientes do Ec I ao IV, variou de 39% a 17 % sendo, portanto, abaixo dos resultados encontrados na literatura americana.

O câncer de esôfago, na nossa instituição, é uma neoplasia rara e a experiência é pequena em relação ao outros tumores sólidos. Entretanto, a mortalidade pós-operatória foi semelhante aos grandes centros. Nesta investigação não foram avaliados dados relevantes que interferem na sobrevida como índice de massa corporal.

Portanto, a sobrevida do portador de câncer do portador de esôfago analisada em relação ao estadiamento clinico demonstrou que o estágio inicial da doença é fator de melhor sobrevida em pacientes do sexo feminino embora a maioria dos casos tratados tenham sido avançados (13x8) enquanto para o sexo masculino (38 x 39) cerca de 50% não houve diferença. As razões de uma melhor sobrevida nas mulheres ainda necessitam mais investigações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Shin Hr, Bray F, Forman D, Mathers C And Parkin Dm. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: **IARC Cancer Base No. 10** [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Sammon AM, Alderson D. Diet, reflux and the development of squamous cell carcinoma of the oesophagus, in Africa. **Br. J. Surgery** 2003; 85(7), 891-96.
3. Herrera-Goepfert R, Lizano M, Akiba S, Carrillo-Garcia A, Becker-D'Acosta M, Human papilloma vírus and esophageal carcinoma in a Latin-America region. **World J. of Gastroenterology** 2009 15 (25): 3142-3147.
4. Yamaji T, Inoue M, Sasazuki S, Iwasaki M, Kurahashi N, Shimazu T e Tsugane T, Fruit and vegetable consumption and squamous cell carcinoma of the esophagus in Japan: The JPHC study. **Int. J. Cancer** 2008, 123, 1935-1940.
5. Zhang SW, Chen WQ, Kong LZ, et al. An annual report: cancer incidence in 35 cancer registries in China, 2003 [J]. *China Cancer*, 2007,16(7):494-506. [in Chinese]
6. Curado M.P, Edwards, B., Shin H.R., Storm H., Ferlay J., Heanue M. et al., eds. **Cancer Incidence in Five Continents**, IX. IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC. 2007.
7. [INCA] Instituto Nacional do Câncer. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2011: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2010.
8. Vioque J, Barber X, Bulomar F, Porta M, Santibáñez M, Garcia M, Moreno-Osset E, Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain. **BMC Cancer** 2008 August 1186/1471-8-221

9. Galeno Apud - Long ER: **A History of Pathology**. Baltimore, Williams & Wilkins, 1928.
10. Avicena – Apud – Long ER: **A History of Pathology**. Baltimore Williams & Wilkins, 1928
11. Kussmaul A, – Apud – Kluge F. & Seidler, E. Zur erstanwender der osophago und gastroskopie: Briefe von adolf Kussmaul und Seinen Miterbeiten. **Med. Hist. J.**, 1986: 21, p: 288-302
12. Janeway HH, & Green NW, Cancer of the esophagus and cardia. **Ann. Chir.**1910; 52, p: 67-82
13. Toreck F, The first successful case of resection of the thoracic portion of the esophagus for carcinoma. **Surg. Gynecol. Obstet.** 1913; (16), p: 614-17.
14. Nakayama K, Orihata H, Yamaguchy K, Surgical treatment combined with preoperative concentrated irradiation for oseophageal cancer, **Cancer** 1967; 20 p: 778-92
15. Miyata H, Yamasaki M, Kurakawa Y, Takiguchi S, Nakagima K, Fugiwara Y, Mori M, Doki Y. Multimodal treatment for resectable esophageal cancer. **Gen. Thorac Cardiovasc Surg.** 2011 Jul;59(7):461-6. Epub 2011 14
16. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Lasota MB, Coebergh JWW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. **Lancet Oncol.** 2007; 8: 773-83.
17. Teixeira MTB, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevida. **Cad Saude Publica**, 2002; 18(3)579-594.
18. Kaplan EL, Méier P. Non Parametric Estimation from Incomplete Observation. **J. Am Stat Assoc.** 53:457-481

19. Yu X, Zhang T, Zhang H, Hu A, Guo W, Wang Y. Comparison of lifestyle and Living Environment Among High Risk Immigrant and Low Risk Host Residents: Implications for Esophageal Cancer Etiology. **Asian Pacific J. Cancer Prev.** 2010; 11, 1-6.
20. Yu Y, Wang Z, Liu XY, Zhu XF, Chen QF. Therapeutic efficacy comparison of two surgical procedures to treat middle thoracic esophageal carcinoma. **World J. Surg** 2010 34:272-276.
21. Roth JA, Pass HI, Flanagan MM, Graeber GM, Rosenberg JC, Steinberg S. Randomized clinical trial of preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin, vindesine, and bleomycin for carcinoma of the esophagus. **J. Thorac Cardiovascular Surgery.** 1988; 96:242-8.
22. Etemadi A, Abnet CC, Golozar A, Malekzadeh R, Dawsey SM. Modeling the Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Squamous Dysplasia in a High Risk Area in Iran. **Arch Iran Med.** 2012; 15(1): 18 – 21
23. Funk ML, Gawande A, Semel EM, Lipsitz SR, Berry RW, Zinner M, Jha Ak. Esophagectomy outcomes at low-volume Hospitals. **Annals of Surgery** 2011;253:912-917.
24. Yang HX, Ling L, Zhang X, Lin P, Rong TH and Fu JH. Outcome of elderly patients with oesophageal squamous cell carcinoma after surgery. **British Journal of Surgery** 2010 97:862-867.
25. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H and Buchler P. Meta-analyses of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. **British Journal of Surgery** 2011; 98:768 – 783.
26. Leapfrog Hospital Survey Results, 2008. The Leapfrog group (Accessed September 18, 2009, at www.leapfroggroup.org/media/file/leapfrogreportfinal.pdf).

27. Hollembeck BK, Dunn RL, Miller DC, et al. Volume-based referral for cancer surgery :informing debate, *J. Clin. Oncol.* 2007;25:91-96.
28. Chou SH, Li HP, Lee JY, Huang MF, Lee CH and Lee KW. Radical resection or chemioradiotherapy for cervical esophageal cancer?. **World J. Surgery** 2010 34:1832-1839.
29. Daly JM, Fry WA, Litrtle GA, Winchester D, Mckee RF, Stewart AK Frengem AM, Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons patient care evaluation study. **Journal of the American College of Surgeons** 2000; 190 (5):562 – 572.

6. CONCLUSÕES

Identificou-se os seguintes fatores de risco para o câncer de esôfago em Goiás: Idade acima de 55 anos, tabagismo, procedência de zona araural, exposição ao fogão a lenha e consumo de laticínios.

Foram confirmados, como fatores de proteção para o câncer de esôfago, o consumo de vegetais e verduras cruas, frutas cítricas (maçãs e peras) e carnes de peixes.

Em nossa Instituição o câncer do esôfago é uma neoplasia relativamente rara. Apenas 37% dos casos foram candidatos ao tratamento cirúrgico curativo.

A sobrevida global em 3 anos foi baixa.

Os pacientes do sexo feminino e em estágios iniciais tiveram melhor sobrevida.

O diagnóstico precoce confere maior chance de cura aos pacientes. Entretanto mais estudos são necessários para melhor compreensão da exposição ao fogão a lenha, bem como a procedência (zona rural) como fatores de risco para o câncer do esôfago.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa tese de doutoramento resultaram dois artigos. O primeiro sobre os fatores de risco para o câncer do esôfago e o seguinte referente à sobrevida desses mesmos pacientes. Indubitavelmente, esse estudo apresentou relevância sobre o conhecimento da história natural desta neoplasia tão letal nas populações de várias partes do mundo.

O tabagismo, o uso de fogão à lenha, a procedência de zona rural e o consumo de laticínios foram fatores de risco para o câncer de esôfago no estado de Goiás.

O baixo consumo de bebidas alcoólicas, pela população desse estudo, mostrou que o álcool, em doses moderadas, não se configura como fator de risco para o câncer de esôfago no estado de Goiás.

O carcinoma esofágico é uma doença em que a maioria dos casos são diagnosticados em estágios avançados, com limitações de um tratamento curativo, constituindo-se, por isso, um desafio para os profissionais da saúde.

O estabelecimento de programas de prevenção estimulando dietas saudáveis e a atuação de uma equipe multidisciplinar contribuirá para o diagnóstico precoce desta neoplasia, assim como propiciará a esta população melhor sobrevida e qualidade de vida.

8. RECOMENDAÇÕES

A evidência de que o consumo de frutas frescas e carne de peixe, são fatores de proteção para o câncer de esôfago. Recomendamos à população abster-se do consumo do tabaco, que tenha bons hábitos alimentares e o lazer como parte de sua rotina. Essas ações irão ajudar na promoção de uma melhor qualidade de vida e, em consequência, na prevenção do câncer de esôfago.

Sugerimos também aos profissionais e autoridades gestoras do Setor de Saúde Pública que façam campanhas de combate sistemático tanto ao tabagismo quanto ao etilismo. Isso por intermédio dos meios de comunicação seja *mass media* ou outros.

Deve-se, estabelecer, de forma contínua, programas de esclarecimentos à população sobre esta doença altamente letal, a fim de melhorar os índices de diagnóstico precoce e tratamento cirúrgico curativo, o que resultará, em melhor controle desta neoplasia.

9. REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C And Parkin Dm. GLOBOCAN 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: **IARC/OMS Cancer Base** No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Etemadi A, Abnet CC, Golozar A, Malekzadeh R, Dawsey SM. Modeling the risk of esophageal squamous cell carcinoma and squamous dysplasia in a high risk area in Iran. **Arch Iran Med** 2012; 15(1): 18 – 21
3. Faivre J, Lepage C, Bouvier AM. Données recentes sur L' épidémiologie du cancer L'oesophage cancer **Hepato-Gastroentérologie** 2005 October 29 (5): 534 – 39.
4. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M. and Boyle P. eds. Cancer Incidence in Five Continents, vol. IX **IARC Scientific Publications** No. 160, Lyon, IARC. 2007.
5. Sammon AM, Alderson D. Diet. Reflux and the development of squamous cell carcinoma of the oesophagus, in Africa. **Br. J. Surgery** 1998 85 (7); 891-96.
6. Vioque J, Barber X, Bulomar F, Porta M, Santibáñez M, Garcia M, Moreno-Osset E. Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain. **BMC Cancer** 2008 August 1; 8: 221-225.
7. Herrera-Goepfert R, Lizano M, Akiba S, Carrillo-Garcia A, Becker-D'Acosta M. Human papilloma virus and esophageal carcinoma in a Latin-American region. **World J. of Gastroenterology** 2009 15 (25): 3142-3147.

8. Moura EGH, Cheng S, Kamiyama G. Atualização no tratamento do câncer do esôfago e da junção esôfago-gástrica. **Gastrão 33ª Edição**, Julho de 2006; p: 44-62.
9. INCA - Instituto Nacional do Câncer. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2011: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2010.
10. Registro de Câncer de Base Populacional de Goiânia-Goiás (RCBP-GO) 2006.
11. DeVITA TV, Rosemberg JC, Lichter AL, Leichman LP. **Principles & Practice of Oncology** 8ª ed. 2009; p: 993-1003.
12. Isaacson C. The change of the staple diet of black South Africans from sorghum to maize (corn) is the cause of the epidemic of squamous carcinoma of the oesophagus, **Medical Hypotheses** 2005 September 64(3): 658-60
13. Fagundes RB, Abnet CC, Strickland PT, Kamargar F, Roth MJ, Taylor PR, Dawsey SM. Higher urine 1-hydroxy pyrene glucuronide (1-OHPG) is associated with tobacco smoke exposure and drinking mate in healthy subjects from Rio Grande do Sul, Brazil. **BMC Câncer** 6: 139-145, 2006.
14. Galeno – APUD Long ER: **A History of Pathology**. Baltimore, Williams & Wilkins, 1928.
15. Avicena – Apud – Long ER: **A History of Pathology**. Baltimore. Williams & Wilkins, 1928.
16. Kusmaul A, – Apud – Kluge F. & Seidler, E. Zur erstanwender der osophago und gastroskopie: Briefe von adolf Kussmaul und Seinen Miterbeiten. **Med. Hist. Journal**. 1986: 21, 288-302
17. Janeway HH, & Green NW. Cancer of the esophagus and cardia. **Ann. Chir** 1910; 52, 67-82

18. Toreck F, The first successful case of resection of the thoracic portion of the esophagus for carcinoma. **Surg. Gynecol. Obst** 1913; (16), p: 614-17.
19. Nakayama K, Orihata H, Yamaguchy K. Surgical treatment combined with preoperative concentrated irradiation for oseophageal cancer. **Cancer** 1967; 20 p: 778-92
20. Coupland, VH, Allum W, Blazeby JM, Michael A Mendall MA, Hardwick RH, Linklater KM, Møller H. Incidence and survival of oesophageal and gastric cancer in England between 1998 and 2007, a population-based study. **BMC Cancer** 2012; 12: 11.
21. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal Cancer – **New England Journal of Medicine** 2003; 349, 2241-52.
22. Ajani JA. Carcinoma of the esophagus: Is biology screaming in my deaf ears? **Journal of Clinical Oncology** 2005 July; 23 (19) 4256-58.
23. Castellsague X, Munoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R, Rolon PA. Smoking and drinking cessation and risk of esophageal cancer (Spain). **Cancer Causes Control** 2000; 11(9) 813-8
24. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. **J. Nat Cancer Inst** 1997, 89(17) 1277 – 84.
25. Kabat GC, Ng SK, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and the gastric cardia. **Cancer Causes Control** 1993; 4(2): 123 - 32.
26. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Jensen G, Sorensen T. Population based cohort study of the association between alcohol intake and cancer of the upper digestive tract. **BM Journal** 1998 317(7162) 844-847.

27. Shitara K, Matsuo K, Hatooka S, Ura T, Takahari D, et al. Heavy smoking history interacts with chemoradiotherapy for esophageal cancer prognosis: a retrospective study. **Cancer Sci** 2010 101: 1001-1006.
28. Cescon DW, Bradbury PA, Asomaning K, Hopkins J, Zhai R, et al. p53 Arg72Pro and MDM2 T309G polymorphisms, histology, and esophageal cancer prognosis. **Clin. Cancer Res** 2009 15: 3103–3109.
29. Sundelof M, Lagergren J, Ye W. Patient demographics and lifestyle factors influencing long-term survival of oesophageal cancer and gastric cardia cancer in a nationwide study in Sweden. **Eur. J. Cancer** 2008 44: 1566–1571.
30. Van Halteren HK, Taal BG, van Tinteren H and van Leeuwen FE. Risk factors for the development of oesophageal cancers a second primary tumour. **Eur. J. Cancer** 1995, vol 31A (11) 1836-1839.
31. Memik F. Alcohol and esophageal cancer. Is there an exaggerated accusation? **Hepato Gastroenterology** 2003; 50, 1953-55.
32. Aunne D, De Stefani E, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrine H, Acosta G, Mendelaharsu M. Fruits. Vegetables and the Risk of Cancer: a Mulsite Caso-control Study un Uruguay. **Asian Pacific J. Cancer Prevention** 2009 10, 419-428.
33. Chen YK, M.S, Lee CH, Wu IC, Liu JS, Wu DH, Lee JM, Wu DC, Lee JM, et al. Food intake and the occurrence of squamous cell carcinoma in different sections of the esophagus in Taiwanese men. **Nutrition** 2009 25 p: 753-761.
34. Tavani A, La Vecchia C, Gallus S, et al. Red meat intake and cancer risk: a study in Italy. **Int. J. Cancer** 2000, 86, 425-8.
35. Cross AJ, Leitzmann MF, Gail MH et al. A prospective study of rede and processed meat intake in relation cancer risk. **PLoS Med** 2007 4, 235.

36. Hu J, La Vecchia C, Desmeules M, et al. Meat and fish consumption in Canada. **Nutr. Cancer** 2008; 60 (3): 313-24.
37. De Stefani E, Aune E, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrine H, Acosta G, Mendelaharsu M. Dietary patterns and risk of cancer: a factor analyses in Uruguay **Int. J. Cancer** 2009, 124, 1391-7.
38. Lijinsky W. Carcinogenicity and mutagenicity of n-nitroso compounds. **Mol Toxicol** 1987 1: 107-119.
39. Falk GW. Risk factors for esophageal cancer development – **Surgical Oncol. Clin. N. American** 2009 18: 469-485.
40. Engeland A, Tretli S, Bjorge T. Height and body mass index in relation to esophageal cancer; 23-year follow-up of two million Norwegian men and women. **Cancer Causes Control** 2004; 15(8): 837 – 43.
41. Peters JH, Clark GW, Ireland AP, et al. Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically and nonsurveyed a no surveyed patients. **J. Thoracic Cardiovascular Surgery** 1994 108(5): 813-821.
42. Tran T, Spechler SJ, Richardson P. Fundoplication and the risk of esophageal cancer in gastroesophageal reflux disease: a Veterans Affairs cohort study. **Am. J. Gastroenterology** 2005; 100: 1002-8.
43. Prevo LJ, Sanchez CA, Galipeau PC, Reid BJ P53-mutant clones and field effects in Barrett's esophagus. **Cancer Res** 1999; 59: 4784-7.
44. Iwaya T, Maesawa C, Ogasawara S. Tylosis esophageal cancer locus on chromosome 17q25.1 is commonly deleted in sporadic human esophageal cancer. **Gastroenterology** 1998; 114(6): 1206 – 10.
45. Csikos M, Horvath O, Petr A, Peter I. Late malignant transformation of chronic Corrosive oesophageal strictures. **Langenbecks Arch Chir** 1985, 365(4): 331-338.

46. Aggestrup S, Holm JC, Sorensen HR. Does achalasia predispose to cancer of the esophagus? **Chest** 1992 102(4): 1013-6.
47. Si HX, Tsao SW, Poon CSP, Cheung ALM. Human papillomavirus infection and loss of heterozygosity in esophageal squamous cell carcinoma, **Cancer Letters** 2004 Sept. 30; 213 p: 231-39.
48. Sur M, Cooper K. The role of the human papilloma virus in esophageal cancer. **Pathology** 1998; 30(4): 348-54.
49. Wang, G.Q, Abnet CC, Shen Q, Lewin K.J.; Roth MJ, Qiao YL., Mark S, Dang Z.W, Taylor PR, Dawdey SM. Histological precursors of esophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. **Gut** 2005 July 54: 187-192.
50. O'Connor JB, Falk GW, Richierl J. The incidence of adenocarcinoma and dysplasia in Barrett's esophagus; report on the Cleveland Clinic Barrett's Esophagus Registry. **Am. J. Gastroenterol** 1999; 94(8): 2037-42.
51. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume I – The analyses of case-control studies **IARC Sci Publ** 1980;(32): 5-338.
52. Medronho RA, Bloch VK, Luiz RR, Werneck GL - **Epidemiologia** 2ª Edição 2009 p: 221-236.

10. ANEXOS

Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética

Anexo 2 – TCLE

Anexo 3 – Normas de publicação dos respectivos periódicos

Anexo 4 – Estadiamento Clínico do Cancer de Esophago 7ª edição