

# Câncro do esófago

Da epidemiologia  
ao estadiamento

Jorge Pires  
Maciel Barbosa  
Porto  
1989

JORGE PIRES MACIEL BARBOSA

**CANCRO DO ESÓFAGO  
DA EPIDEMIOLOGIA AO ESTADIAMENTO**

PORTO 1989

DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO  
GRAU DE DOUTOR APRESENTADA À FACUL-  
DADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO  
PORTO

Artigo 48. parag. 3º :

A Faculdade não responde pelas doutrinas  
expendidas na dissertação. (Regulamento da Facul-  
dade de Medicina do Porto - Decreto nº 19337 de  
29 de Janeiro de 1931)

**CORPO CATEDRÁTICO DA FACULDADE DE MEDICINA  
DA UNIVERSIDADE DO PORTO**

**Professores Catedráticos:**

Doutor Alexandre Alberto Guerra Sousa Pinto  
Doutor Amândio Gomes Sampaio Tavares  
Doutor António Alberto Falcão de Freitas  
Doutor António Augusto Lopes Vaz  
Doutor António Carvalho de Almeida Coimbra  
Doutor António Fernandes da Fonseca  
Doutor António Fernandes Oliveira B. R. Braga  
Doutor António Germano Pina da Silva Leal  
Doutor António Luís Tomé da Rocha Ribeiro  
Doutor António Manuel Sampaio Araújo Teixeira  
Doutor Artur Manuel Giesteira de Almeida  
Doutor Cândido Alves Hipólito Reis  
Doutor Carlos Rodrigo Magalhães Ramalhão  
Doutor Carlos Sampaio Pinto de Lima  
Doutor Casimiro Águeda de Azevedo  
Doutor Celso Renato Paiva Rodrigues da Cruz  
Doutor Daniel dos Santos Pinto Serrão  
Doutor Eduardo Jorge Cunha Rodrigues Pereira  
Doutor Fernando C. Cerqueira Magro G. Ferreira  
Doutor Francisco de Sousa Lé  
Doutor Francisco José Z. Carneiro Chaves  
Doutor João da Silva Carvalho

Doutor Joaquim Germano Pinto Machado C. Silva  
Doutor Joaquim de Oliveira Costa Maia  
Doutor José Augusto Fleming Torrinha  
Doutor José Carvalho de Oliveira  
Doutor José Fernando Barros Castro Correia  
Doutor José Manuel Costa Mesquita Guimarães  
Doutor José Manuel Gonçalves Pina Cabral  
Doutor José Pinto de Barros  
Doutor José Vaz Saleiro e Silva  
Doutor Levi Eugénio Ribeiro Guerra  
Doutor Luís António M. P. C. S. M. Pereira Leite  
Doutor Manuel Alberto C. Sobrinho Simões  
Doutor Manuel Augusto Cardoso de Oliveira  
Doutor Manuel Fonseca Pinheiro C. Hargreaves  
Doutor Manuel M. Rodrigues Gomes  
Doutor Manuel Maria Paula Barbosa  
Doutor Manuel Miranda Magalhães  
Doutor Manuel Teixeira Amarante Júnior  
Doutora Maria da Conceição F. M. Magalhães  
Doutor Mário José Cerqueira Gomes Braga  
Doutor Norberto Teixeira Santos  
Doutor Serafim Correia Pinto Guimarães  
Doutor Valdemar Miguel Botelho Santos Cardoso  
Doutor Victor Manuel Oliveira Nogueira Faria  
Doutor Walter Friedrich Alfred Osswald

**Professores Jubilados :**

Doutor Abel Sampaio da Costa Tavares

Doutor Albano dos Santos Pereira Ramos

Doutor António Martins Gonçalves de Azevedo

Doutor Carlos Ribeiro da Silva Lopes

Doutor Eduardo Esteves Pinto

Doutor João Costa

Doutor José Ruiz de Almeida Garrett

Doutor Joaquim José Monteiro Bastos

Doutor Júlio Machado de Sousa Vaz

Doutor Manuel José Bragança Tender

**Ao Sr. Professor Doutor Amarante Júnior**

Homem de extraordinária envergadura moral e profissional, com uma forma humilde de estar na vida tão pouco comum nos nossos dias e que impressiona todos os que têm tido a felicidade de com ele privarem. Tudo o que possa escrever não ilustra, nem de perto, o quanto lhe devo por todo o apoio que me deu desde o primeiro dia em que entrei para o seu Serviço.

Cedo me confiou importante sector do mesmo e me proporcionou o acesso a novas tecnologias, quer com estágios no estrangeiro quer utilizando a sua influência para que o Serviço fosse dotado de equipamentos, até aí não existentes em Portugal, os quais passei a utilizar.

Nele encontrei sempre um amigo que depositou confiança na minha capacidade, me orientou e incutiu força para que levasse este trabalho avante.

Aqui lhe presto a minha homenagem.

**A meus Pais**

O vosso exemplo, os caminhos que me apontaram e o apoio que a mim e aos meus nunca regatearam permitiram-me chegar até aqui.

A minha gratidão.

## À minha Mulher

Sem o teu carinho, compreensão, sacrifício e apoio total, este trabalho não teria sido possível. A protecção que discreta e desinteressadamente tens feito da minha "retaguarda" é responsável pelo que tenho conseguido fazer na vida.

Não te agradeço pois sei que não o fazes para isso. Atrevo-me antes a pedir-te que continues a ser a mesma.

**Aos meus Filhos**

Que me perdoem pelo tempo que dediquei a afazeres profissionais e que devia ter sido deles.

Tende a certeza que apesar de tudo o Pai está sempre perto.

À Família e aos Amigos

O meu obrigado pelo calor humano com que sempre me rodearam.

Aos meus Mestres

A minha gratidão pelos ensinamentos recebidos.

Ao longo da minha carreira profissional tive sempre a sorte de ter à minha volta pessoas que me apoiaram e com quem mantive frutuosas relações profissionais e de amizade. Penso ter chegado a hora de publicamente demonstrar A TODOS, SEM EXCEPÇÃO e de forma particular aos cirurgiões do Serviço de Cirurgia 1, a minha gratidão. Contudo, seria injusto não individualizar algumas pessoas; que as outras não me levem a mal.

O meu Director de Serviço, Professor Doutor Amarante Júnior, pela confiança que depositou em mim e pelo apoio que nunca me negou.

O Professor Doutor António Silva Leal pelos incitamentos à realização deste trabalho.

O Professor Doutor Daniel Serrão pela colaboração prestada na estruturação deste trabalho e pelas críticas formuladas que muita importância tiveram na sua elaboração e análise.

O Professor Doutor Joaquim da Costa Maia, pela crítica pertinente e rigorosa análise dos resultados.

O Professor Doutor Lomba Viana e o Dr. Justiniano por me terem despertado o interesse e iniciado nas técnicas endoscópicas, as quais vieram a marcar decisivamente a minha actividade profissional.

O Dr. Costa Lobo, meu primeiro Chefe de Enfermaria no Internato de Especialidade, que me iniciou na técnica cirúrgica e me "apadrinhou" no Serviço.

Os Drs. Carlos Silva Leal e Victor Cardoso pelo que contribuíram para a minha formação cirúrgica.

O Dr. Pedro Correia da Silva pela ajuda e apoio na adaptação ao novo Serviço, como se fosse um "irmão" mais velho.

O Dr. Silvestre Carneiro pelos preciosos ensinamentos de informática e pela ajuda determinante no tratamento de texto deste trabalho.

A Dra. Isabel Amendoeira, do Serviço de Anatomia Patológica que interpretou todas as citologias deste trabalho, com a melhor disponibilidade.

O Dr. Jorge Pereira, do Serviço de Rádioisótopos que realizou os cintilogramas esofágicos com gálio e me auxiliou na avaliação prática desta técnica.

A minha cunhada Dra. M. Helena Sampaio Maciel Barbosa, que tantas horas gastou comigo, demonstrando uma disponibilidade permanente e a quem devo todo o tratamento estatístico.

A Sra. Enf. Helena Almeida, pela dedicação e disponibilidade permanentes.

A Sra. D. Maria da Luz, pela paciência e profissionalismo na paginação deste trabalho.

O Dr. Armengol Miró - Barcelona - que durante os proveitosos estágios que me facultou, muito me marcou, quer pela sua craveira intelectual quer pela forma de estar na vida.

O Sr. Dr. Reimão Pinto, através de quem reitero os meus agradecimentos à Fundação Calouste Gulbenkian pelo apoio recebido.

Para os Laboratórios Bial e Paracélsia vão os meus agradecimentos pela disponibilidade demonstrada e apoio recebido.

## ÍNDICE

INTRODUÇÃO	3
CANCRO DO ESÓFAGO A NÍVEL MUNDIAL	7
MATERIAL E MÉTODOS	17
DESPISTE DO CANCRO DO ESÓFAGO	27
ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO	39
ESTADIAMENTO DO CANCRO DO ESÓFAGO	75
CONCLUSÃO	91
SUMMARY	95
BIBLIOGRAFIA	99

## INTRODUÇÃO

**CANCRO DO ESÓFAGO** - Patologia pouco frequente entre nós, de importância e gravidade indiscutíveis, mormente por se tratar de uma doença maligna de evolução quase sempre desfavorável.

É geralmente diagnosticado numa fase tardia, em que o tratamento curativo não é possível e as soluções paliativas são más, quer sob o ponto de vista da sobrevivência, quer da qualidade de vida.

Esses e outros são os motivos que fazem com que esta doença seja vista pelos médicos com muita apreensão.

Justificar-se-á no entanto uma Dissertação de Doutoramento sobre cancro do esófago?! Que mais se poderá dizer sobre assunto tão debatido?

Verdadeiramente a intenção não é tão só dizer mais, mas tentar fazer uma avaliação do que sobre esta doença se passa em Portugal e do que se poderá fazer, até porque a bibliografia nalguns aspectos não é vasta.

Como surgiu a ideia de fazer um trabalho sobre cancro do esófago?

Um dos primeiros doentes que tive oportunidade de observar no estágio que fiz no I. P. O. e que sofria de cancro do esófago inoperável e a quem tinha sido feita uma gastrostomia, marcou-me profundamente. A má qualidade de vida daquele homem e o seu desânimo chocaram-me.

Com o decorrer dos anos, conforme fui adquirindo experiência endoscópica, foi aumentando o meu interesse pelas técnicas terapêuticas, particularmente pelas que se relacionam com patologia esofágica. Também me impressionaram as múltiplas dificuldades que o esófago, pela sua localização, drenagem linfática e relações de vizinhança, põe à terapêutica cirúrgica.

Quando no início de 1986, com o impulso e ajuda amiga do Professor Doutor Amarante Júnior tive oportunidade de utilizar pela primeira vez em Portugal a fotodestruição Laser no tratamento paliativo do cancro do esófago, esta patologia merecia já a melhor das minhas atenções.

A prática diária tem mostrado que apesar da introdução dessa técnica, sem dúvida com relativos bons resultados, as perspectivas dos doentes continuam muito sombrias.

Talvez pelo facto do cancro do esófago não ter elevada incidência em Portugal, pelo menos comparado com outras neoplasias, não existam trabalhos que nos permitam tirar conclusões sobre alguns aspectos particulares dessa doença.

Nesse mesmo ano, o Professor Doutor Amarante Júnior honrou-me com o convite para me doutorar, e sugeriu-me que pensasse num tema. De imediato me saltou à imaginação o "Cancro do Esófago", não porque tivesse a veleidade de descobrir algo de novo, mas simplesmente para fazer um levantamento da situação, na nossa área de trabalho, quer quanto à sua frequência, quer no que respeita a alguns dados epidemiológicos.

Criei um protocolo. Ouvei o Professor Doutor Daniel Serrão que após críticas e conselhos opinou que se fosse capaz de o executar faria um trabalho válido. Tentei...

Atendendo à baixa frequência da doença não foi minha intenção propor rastreios em massa, mas sim analisar alguns factores considerados na literatura como habitualmente de risco - tabaco, álcool, esofagite de refluxo, acalásia, divertículos, nível social, profissão, antecedentes familiares - a fim de confirmar ou negar a sua importância na nossa realidade e tentar definir uma população de maior risco. Se isso fosse possível, proporíamos aos nossos clínicos uma melhor vigilância do esófago desses indivíduos.

A escolha deste tema, para além do já referido, é o corolário lógico, para o esforço que tenho desenvolvido ao tentar dar uma melhor qualidade de vida a alguns dos portadores desta doença.

A eles dedico também este trabalho.

## **CANCRO DO ESÓFAGO A NÍVEL MUNDIAL**

A incidência do cancro do esófago varia consideravelmente em função da zona geográfica, da raça e sexo. Quer no homem, quer na mulher, atinge predominantemente os escalões etários acima dos cinquenta anos, sendo de um modo geral pouco frequente: 3% no Homem e 1% na mulher<sup>(1)</sup>. Varia muito de país para país e no mesmo país de uma região para outra. Em França<sup>(10,94,118,153)</sup>, por exemplo, é bastante mais frequente na Bretanha e na Baixa Normandia<sup>(50,154,155,156,158,160)</sup>. Embora apresentando ligeiras variações ao longo dos anos, pode actualmente considerar-se a sua frequência global como estável.

A nível mundial existe uma incidência maior numa faixa que atravessa toda a Ásia desde o mar Cáspio até à China<sup>(41,42)</sup>, formando como que uma "cinta", que partindo do norte do Irão passa pela Índia<sup>(40)</sup> atravessa o planalto da Mongólia atingindo a Sibéria (Fig.1).

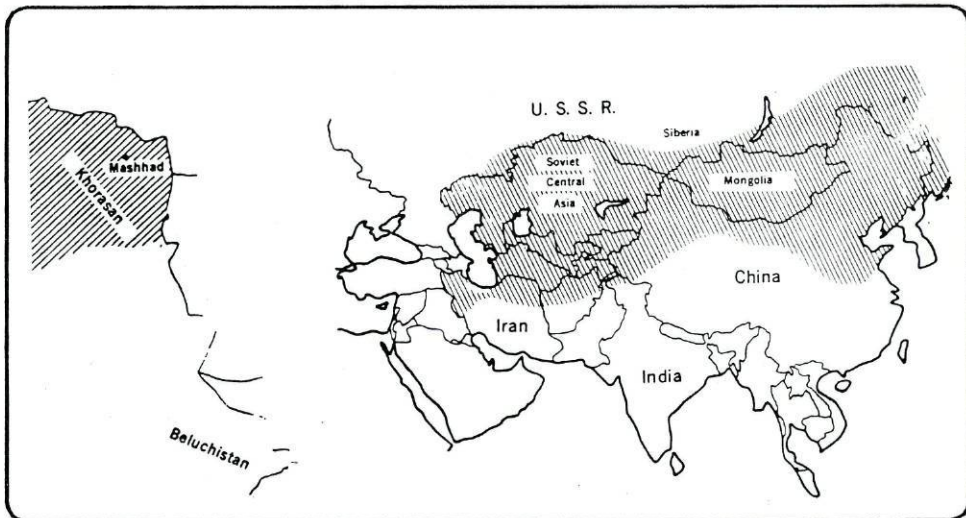


Fig. 1

Outras zonas do globo têm igualmente uma incidência significativamente elevada, como a África<sup>(27)</sup> junto às margens do lago Victória e no Transkei - África do Sul, entre a população Bantu<sup>(3)</sup>. Para melhor apreciarmos a elevada incidência nestas áreas, refira-se que segundo Muir<sup>(118)</sup>, no Irão e na China, o cancro do esófago é mais frequente que o cancro do pulmão em Inglaterra e que o da mama na Califórnia. A incidência geral na Europa é baixa, com um ligeiro predomínio nos países latinos<sup>(141)</sup>. Na Alemanha Federal, corresponde a 1.5% de todas as neoplasias malignas e a 7% dos carcinomas do tubo digestivo, ocupando o décimo lugar entre os

cancros mais frequentes no sexo masculino<sup>(132)</sup>. Em Portugal, os números mais recentes de que dispomos, publicados pela Organização Mundial de Saúde<sup>(5)</sup>, são referentes a 1987 e mostram que nesse ano, por cada 100 000 habitantes morreram de cancro do esófago 8.0 homens e 2.5 mulheres, não se observando variações importantes de região para região. Nas Figs. 2 e 3 podemos observar uma estatística oncológica referente a Portugal, bem como a distribuição do cancro do esófago pelos diferentes distritos, publicada pelo Instituto Nacional de Estatística em 1985<sup>(49)</sup>. A taxa de mortalidade varia de país para país. A mais elevada ocorre na França, onde no mesmo ano e para o mesmo número de habitantes morriam 16.5 homens e 1.6 mulheres. Referem-se algumas das taxas observadas na Europa, (publicadas em 1988), que para o mesmo número de habitantes, foram<sup>(131)</sup>:

País	Homens	Mulheres
França	16.5	1.6
Escócia	14.4	8.7
Inglaterra	10.8	7.4
PORTUGAL	8.0	2.5
U.R.S.S.(global)	7.8	3.9
Espanha	7.1	1.6
Bélgica	6.8	2.5
Itália	6.6	1.6
Dinamarca	6.3	3.2
Irlanda	5.8	6.4
Holanda	5.8	3.0
Áustria	5.0	1.0
Suécia	4.9	1.9
Jugoslávia	4.5	1.1
Checoslováquia	4.4	0.9
U.R.S.S. (Bielorrússia)	4.2	1.1
Noruega	3.4	1.7
Grécia	2.5	1.1
Bulgária	2.3	0.5

Embora a lista referida não seja exaustiva, (os países não citados apresentam taxas idênticas), permite fazer uma avaliação global da

Classificação (segundo a lista de categorias a 3 algarismos) CID-9	Total				Vindos do ano anterior				Inscritos durante o ano			
	HM	H	M		HM	H	M		HM	H	M	
Dos órgãos do aparelho digestivo e do peritoneu .....	4 328	2 375	1 953		3 635	1 950	1 685		693	425	268	
Esôfago .....	636	436	200		519	348	171		117	88	29	
Estômago .....	1 548	877	671		1 315	735	580		233	142	91	
Intestino delgado, incluindo o duodeno .....	27	23	4		25	21	4		2	2	..	
Cólon .....	670	297	373		553	232	321		117	65	52	
Recto, da junção rectossigmoide e do ânus .....	1 248	628	620		1 068	523	545		180	105	75	
Fígado e das vias biliares infra-hepáticas	26	18	8		20	15	5		6	3	3	
155.0 Do fígado especificado como primário .....	/	/	..		..	..	..		..	/	..	
Vesícula biliar e das vias biliares extra-hepáticas .....	48	30	18		36	23	13		12	7	5	
Pâncreas .....	71	39	32		53	29	24		18	10	8	
Peritoneu e do tecido retroperitoneal .....	33	14	19		29	13	16		4	1	3	
Outras localizações e de localizações mal definidas do aparelho digestivo e do peritoneu .....	21	13	8		17	11	6		4	2	2	

Fig. 2

Classificação (segundo a lista básica para tabulação) CID-9	Total																						
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	
Com tumores malignos	5 833	3 57	1 45	1 72	4 9	1 79	4 59	1 31	3 06	2 05	3 32	1 501	85	4 53	3 35	4 66	1 00	88	2 52	1 19	94	5	
Total (08-14)	2 337	1 34	67	70	23	72	2 179	60	1 37	1 01	1 42	5 43	28	1 54	1 41	2 25	43	33	92	53	38	2	
	3 496	2 23	78	1 02	26	1 07	2 80	71	1 69	1 04	1 90	9 58	57	2 99	1 94	2 41	57	55	1 60	66	56	3	
Dos lábios, da cavidade bucal e da faringe	544	23	20	15	3	18	33	17	33	15	36	1 45	7	24	32	61	9	11	16	11	15	..	
	1 31	1 5	2	5	..	11	15	2	5	5	9	21	4	2	10	9	1	2	13	..	..	..	
Dos órgãos do aparelho digestivo e do peritoneu	* 425	29	7	11	3	16	34	10	* 26	* 25	28	* 88	5	27	* 37	* 46	8	3	15	* 3	3	1	
	* 268	* 19	7	13	5	7	18	5	10	17	16	61	..	31	20	16	4	4	10	1	3	1	
090 Esófago	88	7	1	1	1	3	8	4	7	3	6	18	..	3	7	9	2	1	3	..	3	1	
	29	3	..	1	..	2	2	..	4	1	2	5	..	1	1	1	2	..	2	..	1	1	
091 Estômago	142	12	1	7	..	6	10	5	6	11	10	26	1	13	9	16	4	2	2	1	..	..	
	91	8	2	8	3	1	6	3	2	6	4	18	..	12	4	6	1	2	5	..	..	..	
092 Intestino delgado, incluindo o duodeno	2	..	..	..	..	1	..	..	..	..	..	..	..	1	..	..	..	..	..	..	..	..	
	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	
093 Cólon	65	4	2	1	1	1	6	..	5	3	3	14	1	4	8	7	2	..	2	1	..	..	
	52	3	2	..	..	1	5	1	1	5	2	16	..	7	5	3	..	..	1	..	..	..	
094 Recto, da junção rectossigmoidé e do ânus	105	5	2	2	1	5	7	1	6	5	8	24	3	6	11	11	..	..	8	..	..	..	
	75	2	3	3	2	3	4	1	2	3	5	19	..	7	8	4	1	2	1	1	..	..	

Fig. 3

distribuição do cancro do esófago na Europa e concluir que Portugal ocupa o terceiro lugar, logo atrás da França e Reino Unido.

Na Ásia<sup>(38)</sup>, observam-se valores muito díspares de país para país e dentro deles, de região para região. Assim, na China, a incidência varia de zona para zona, sendo na província de Huixian, onde há a mais elevada mortalidade por cancro do esófago, 120.9 e 67.9 por 100 000 habitantes respectivamente no homem e na mulher, e em Fanxian, com incidência mais baixa, 26.5 e 7.5<sup>(60,61,170)</sup>.

No Irão, na região de maior incidência (*Gonbad*), a mortalidade é de 114.5 para os homens e de 130.8 para as mulheres, também por 100 000 habitantes<sup>(43,67,86,90,105)</sup>.

No Japão, o cancro do esófago não apresenta elevados índices de mortalidade (morreram 9.3 homens e 1.8 mulheres por 100 000 habitantes em 1987), ao contrário do que muitos imaginam, por confusão com o cancro gástrico<sup>(131)</sup>.

Na América não são conhecidas áreas de grande incidência, apresentando os U.S.A. números idênticos aos dos países europeus com baixa mortalidade (5.6 homens e 1.9 mulheres em 1987 por cada 100 000 habitantes), não se observando diferenças significativas entre os vários estados<sup>(131)</sup>.

Na Austrália a incidência é também idêntica à europeia, sendo relativamente a 1986 de 5.3 homens e 2.7 mulheres por cada 100 000 habitantes<sup>(131)</sup>.

Em relação a África, não foi possível obter informações fiáveis para comparação. Sabe-se no entanto que existem zonas de elevada incidência, nomeadamente na África do Sul, Tanzânia e Quênia<sup>(162)</sup>. Entre 1963 e 1965 cerca de 30% de todos os tumores malignos observados no Hospital de Kisumu, no oeste do Quênia, eram esofágicos<sup>(3)</sup>.

A comparação com outros tumores malignos do tubo digestivo parece-nos importante. No mesmo ano (1987) em Portugal morreram, por cada 100 000 habitantes, 34.4 homens e 21.9 mulheres com cancro do estômago e 19.3 homens e 16.9 mulheres com cancro do cólon e recto<sup>(5)</sup>. Por sua vez e também por cada 100 000 habitantes, o cancro da mama matou em Portugal no mesmo ano 24.4 mulheres, enquanto que de cancro do pulmão morriam 35 homens e 6.5 mulheres e com cancro da laringe 6.5 e 0.5, respectivamente.

Os números apresentados denunciam, a nível mundial, um nítido predomínio do cancro do esófago no sexo masculino, com a excepção do Irão, onde a situação é inversa.

Sob o ponto de vista epidemiológico, não são conhecidos os factores que fazem com que nalgumas zonas, distando apenas 100km entre si, haja incidências tão diferentes<sup>(28,54,88)</sup>. Embora tenham sido efectuados muitos estudos não foram encontrados ainda factores de risco universais<sup>(36,168)</sup>. No entanto, no Ocidente o álcool<sup>(11,111,154,157,158,159)</sup> e o tabaco não só são considerados oncogénicos, mas também parece terem sinergismo de acção<sup>(158)</sup>. O mesmo não se passa noutras zonas (ex. Irão) até porque o consumo do álcool está interdito por motivos religiosos<sup>(31,32,64)</sup>. Aí, outros factores terão que ser considerados responsáveis.

O maior consumo de álcool e tabaco pelo sexo masculino, parece ser, no mundo ocidental, o responsável pela maior incidência de cancro esofágico no homem, onde a relação homem/mulher pode atingir 15/1, o que contrasta com a China e Irão onde essa relação é de cerca de 1/1.

Nos países do norte da Europa não é tão evidente como nos latinos o predomínio pelo sexo masculino (1.3/1 na Finlândia e 2.8/1 na Suécia).

Para o explicar tem sido invocada a elevada incidência de anemia sideropénica - síndrome de Plummer Vinson - aí existente<sup>(97,101)</sup>. No Irão, onde o consumo do álcool e tabaco é baixo, como já se disse, a maior incidência no sexo feminino poderá estar relacionada com a alimentação e o ambiente.

O elevado teor em nitrosaminas<sup>(55)</sup> de alguns produtos, alimentares ou utilizados para mascar como por exemplo no Irão ("*suketh*" - mistura de ópio e resíduos de ópio) e Transkei ("*alcatrão de tabaco*" raspado dos cachimbos)<sup>(23)</sup>, poderão ser responsáveis pelo aparecimento de cancro do esófago, já que está provado que o induzem em animais de laboratório<sup>(70,140)</sup>. Contudo, estas substâncias não são certamente a única fonte de elementos cancerígenos e admite-se a presença de micotoxinas ou sementes tóxicas na farinha utilizada para a fabricação do pão, quer na China, quer no Irão<sup>(15)</sup>. Ambas as zonas apresentam elevada incidência de cancro esofágico e as populações têm por base da sua alimentação, aqueles produtos. Os alimentos fumados<sup>(55)</sup> e outros géneros alimentares têm sido citados como potencialmente oncogénicos, mas até agora os trabalhos conhecidos atribuem-lhes pouca relevância, comparativamente ao tabaco e álcool.

As carências alimentares com baixos teores de ingestão proteica e vitamínica, nomeadamente A, B2 (*Riboflavina*) e C, poderão explicar<sup>(122)</sup> a maior incidência do cancro do esófago nos estratos sociais mais baixos, conforme foi demonstrado no Irão<sup>(26)</sup>, onde foi também detectada deficiência de zinco na alimentação das populações das áreas com maior incidência de

cancro do esófago. A sua falta tem sido apontada como factor etiológico<sup>(110)</sup>, já que parece ter um papel determinante na estimulação da síntese proteica.

A temperatura dos alimentos ingeridos, bem como a má higiene oral também têm sido apontadas<sup>(97)</sup>.

A maior incidência do cancro do esófago em doentes com outras patologias é regularmente referida na literatura, embora essa relação não esteja bem estabelecida em todas as situações. Doentes com acalásia<sup>(87,167)</sup>, refluxo gastro-esofágico<sup>(58,78,137,148)</sup> nomeadamente quando associado a esófago de Barrett<sup>(1,17,39,123)</sup>, síndrome de Plummer-Vinson<sup>(97,101)</sup>, esofagite cáustica<sup>(16,18,19,89,96)</sup> ou divertículos faringo-esofágicos<sup>(166)</sup> têm sido apontados como tendo maior risco de cancro.

Apesar da maior frequência com que o cancro do esófago parece surgir em doentes com as patologias atrás referidas, só é conhecida a leucoplasia como lesão pré-cancerosa<sup>(107)</sup>. Esta lesão é detectada com elevada frequência no Irão, em doentes com esofagite crónica.

A actividade profissional tem igualmente sido relacionada com o cancro esofágico. Os poluentes, quer sejam partículas em suspensão, quer vapores, poderão aumentar o risco, particularmente no terço superior do esófago.

Também entre os agricultores<sup>(25)</sup> tem sido encontrada maior incidência. Para a sua explicação tem sido referida uma eventual maior ingestão alcoólica desse grupo profissional.

A multiplicidade de factores eventualmente relacionados com o cancro do esófago e a dificuldade em realizar estudos comprovativos, fazem com que ainda estejamos longe de conhecer corretamente a sua epidemiologia. Daí o entendermos que haja lugar para um trabalho como o que nos propusemos efectuar, na população portuguesa.

## MATERIAL E MÉTODOS

Face ao cancro do esófago, colocam-se ao clínico pelo menos três tipos de questões: qual a sua etiologia, como diagnosticá-lo, e como tratá-lo.

Neste trabalho, dedicamos um capítulo a aspectos relacionados com cada uma das questões referidas. Inicialmente debruçamo-nos sobre os problemas do seu diagnóstico, que deverá ser o mais precoce possível <sup>(59)</sup>. No capítulo seguinte, tentamos estudar aspectos epidemiológicos na nossa população. Por último, procuramos elaborar um protocolo de exames subsidiários a realizar em todos os doentes a quem foi diagnosticado cancro do esófago e que permita fazer não só o estadiamento da lesão, mas também a avaliação das condições gerais do doente, para que se possa decidir qual a atitude terapêutica mais adequada a cada caso.

A base deste trabalho foi o estudo prospectivo e multicêntrico de 3015 novos doentes com queixas digestivas a quem, de Janeiro de 1987 a Dezembro de 1988, realizei endoscopia digestiva alta, nos diferentes centros onde exerço a minha actividade profissional.

Os locais de observação e respectivo número de doentes estudados foram: o Serviço de Propedêutica Cirúrgica - Cirurgia 1 do Hospital de S. João - 1009, o Hospital de Santa Maria no Porto - 1089, a Clínica Médica de Santo António em Ovar - 383 e a Policlínica de S. Gonçalo em Amarante - 534.

Os doentes foram enviados pelos "médicos de família", para esclarecimento, por suspeita de patologia digestiva. No Hospital de S. João os doentes observados foram quase todos enviados para tratamento pela especialidade de cirurgia geral.

O despiste do cancro do esófago foi efectuado por observação endoscópica, utilização de corantes vitais, citologia esfoliativa e biópsia.

O estudo epidemiológico foi realizado pela análise do material recolhido no preenchimento de um protocolo, previamente elaborado, em 607 desses doentes (Fig. 4).

Só foi efectuado inquérito em indivíduos com mais de cinquenta anos de idade, já que, para além do cancro do esófago surgir praticamente sempre a partir desse grupo etário, os hábitos considerados de risco (ex. tabaco), para exercerem influência deverão ser praticados durante muitos anos, o que não acontecia naturalmente em indivíduos mais novos, falseando os resultados. Por isso, só foram considerados como tendo hábitos tabágicos e alcoólicos os indivíduos com mais de dez anos de consumo regular ou ingestão. Tivemos idêntico entendimento no que se refere à profissão.

Para análise, com o intuito de verificar diferenças significativas, quer na distribuição etária, quer por sexos, os doentes foram divididos em quatro grupos, em função do local de observação, a fim de poder ser avaliada a sua homogeneidade de forma a permitir tirar ilações, na eventualidade de surgirem diferenças significativas na frequência de aparecimento do cancro do esófago; só assim as poderíamos atribuir a factores ambientais locais. Esta separação reveste-se de particular interesse, já que em dois dos centros a população observada era predominantemente rural e nos outros era urbana.

A análise de exames complementares e o estadiamento pré-operatório foi efectuado após a utilização dos métodos auxiliares de diagnóstico considerados como tendo interesse para esse fim.

O tratamento estatístico dos resultados obtidos a partir da codificação do protocolo utilizado (Fig. 4) foi feito em computador pessoal tendo sido utilizado em grande parte do trabalho os "packages" "DBASE III - PLUS" e "Statgraf". Neste trabalho começamos por averiguar a homogeneidade dos quatro centros hospitalares, relativamente à idade, sexo e patologias observadas. Utilizamos o "F - teste" quando comparamos as idades médias nos quatro centros, com um nível de significância de 5%, assim como quando fizemos a comparação de idades médias por sexo dentro de cada centro hospitalar. Na sequência da análise anterior, usamos o teste de "Scheffé" sempre que encontramos diferença significativa entre os grupos e queríamos detectar onde estava essa diferença. Assim os centros foram devidamente classificados atendendo á homogeneidade entre eles e com um grau de confiança de 95%. Quando nos confrontamos com variáveis discretas ou qualitativas ordinais, empregamos o teste "Chi-quadrado" para podermos decidir se haveria ou não diferença significativa entre os respectivos extractos, com um grau de confiança de 95% na maioria dos casos; no entanto quando a diferença era de tal modo flagrante entendemos usar o referido teste ao nível de 99% de confiança. Sempre que tal sucedeu assinalamo-lo no texto - (99% conf.). Neste teste a correcção de "Yates" foi sempre feita desde que existissem as condições em que tal é requerido.

A teoria da regressão linear foi utilizada na avaliação comparativa entre as percentagens de cada patologia dentro dos quatro centros onde decorreu o estudo.

Após a identificação de factores de risco foi usada a análise factorial para a determinação dos seus pesos relativos bem como do modo do seu interrelacionamento.

NOME \_\_\_\_\_

IDADE \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_ DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ EXAMENº \_\_\_\_\_

NATURALIDADE: CONCELHO \_\_\_\_\_ DISTRITO \_\_\_\_\_

RESIDÊNCIA: CONCELHO \_\_\_\_\_ DISTRITO \_\_\_\_\_

PROFISSÃO: \_\_\_\_\_  
 nº anos: < 5 \_\_\_ 5-10 \_\_\_ 10-15 \_\_\_ 15-20 \_\_\_ > 20 \_\_\_  
 ambiente de trabalho: normal \_\_\_ poluído \_\_\_  
 poluentes \_\_\_\_\_  
 uso de protecção: sim \_\_\_ não \_\_\_ sempre \_\_\_ quase sempre \_\_\_ raramente \_\_\_

DISFAGIA: sim \_\_\_ não \_\_\_ progressiva \_\_\_ permanente \_\_\_ intermitente \_\_\_  
 sólidos \_\_\_ líquidos \_\_\_ indiferente \_\_\_

PIROSE: sim \_\_\_ não \_\_\_ diária \_\_\_ ocasional \_\_\_

REGURGITAÇÕES: sim \_\_\_ não \_\_\_ diária \_\_\_ ocasional \_\_\_

HÁBITOS TABÁGICOS: sim \_\_\_ não \_\_\_ com filtro \_\_\_ sem filtro \_\_\_ outro \_\_\_  
 nº cigarros / dia: < 5 \_\_\_ 5-10 \_\_\_ 10-15 \_\_\_ 15-20 \_\_\_ 20-30 \_\_\_ > 30 \_\_\_

INGESTÃO DE ALCÓOL: sim \_\_\_ não \_\_\_  
 tipo de vinho: verde \_\_\_ maduro \_\_\_ americano \_\_\_  
 volume / dia / ml: < 500 \_\_\_ 500-1000 \_\_\_ 1000-1500 \_\_\_ > 1500 \_\_\_  
 aguardente (bagaço) \_\_\_ brandy \_\_\_ whisky \_\_\_ outros \_\_\_  
 volume / dia / ml: < 20 \_\_\_ 20-50 \_\_\_ 50-100 \_\_\_ > 100 \_\_\_

INGESTÃO DE BEBIDAS QUENTES: sim \_\_\_ não \_\_\_  
 muito quente \_\_\_ quente \_\_\_ morno/frio \_\_\_

HÁBITOS HIGIÉNICOS DA BOCA: sim \_\_\_ não \_\_\_ diário \_\_\_ ocasional \_\_\_  
 dentes bem tratados \_\_\_ cariados \_\_\_ "podres" \_\_\_ prótese \_\_\_

INGESTÃO DE CÁUSTICOS: sim \_\_\_ não \_\_\_  
 cáustico ingerido \_\_\_ há quantos anos \_\_\_\_\_

NÍVEL SOCIAL: alto \_\_\_ médio/alto \_\_\_ médio \_\_\_ médio/baixo \_\_\_ baixo \_\_\_

HABITAÇÃO: água canalizada \_\_\_ W.C. completo: sim \_\_\_ não \_\_\_

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCRO: sim \_\_\_ não \_\_\_ desconhece \_\_\_  
 pai \_\_\_ mãe \_\_\_ filhos \_\_\_ irmãos \_\_\_ avós \_\_\_ tios \_\_\_\_\_

CANCRO TUBO DIGESTIVO: esófago \_\_\_ estômago \_\_\_ intestino \_\_\_\_\_

Fig. 4

### CÓDIGOS PARA TRATAMENTO ESTATÍSTICO EM DBASE III

SEXO: 0 - homem ; 1 - mulher

#### NATURALIDADE E RESIDÊNCIA:

0 - Porto ; 1 - Matosinhos ; 2 - Maia ; 3 - Gondomar;  
 4 - Valongo ; 5 - Vila Nova de Gaia ; 6 - Paredes ;  
 7 - Penafiel; 8 - Paços de Ferreira; 9 - Amarante;  
 10 - Felgueiras; 11 - Vila Nova de Famalicão; 12 - Guimarães;  
 13 - Vila do Conde; 14 - Póvoa de Varzim; 15 - Esposende;  
 16 - Braga; 17 - Barcelos; 18 - Viana do Castelo;  
 19 - Caminha; 20 - Vila Nova de Cerveira; 21 - Valença;  
 22 - Monção; 23 - Melgaço; 24 - Ponte do Lima;  
 25 - Ponte da Barca; 26 - Arcos de Valdevez; 27 - Chaves ;  
 28 - Celorico de Basto; 29 - Mondim de Basto; 30 - Murça;  
 31 - Cabeceiras de Basto; 32 - Vila Real; 33 - Mirandela;  
 34 - Valpaços; 35 - Bragança; 36 - Viseu; 37 - Espinho;  
 38 - Ovar; 39 - S. João da Madeira; 40 - Oliveira de Azeméis;  
 41 - Aveiro; 42 - Coimbra; 43 - Lisboa;

PROFISSÃO: 0 - quadros superiores e profissões liberais

1 - quadros técnicos

2 - pessoal técnico auxiliar

3 - operários especializados

4 - operários indiferenciados

5 - agricultores

#### ANTIGUIDADE NA PROFISSÃO:

0 - <5; 1 - 5-10; 2 - 10-15; 3 - 15-20; 4 - >20

AMBIENTE DE TRABALHO: 0 - normal; 1 - poluído;

Fig. 4 - A

## POLUENTE:

partículas em suspensão: 1 - sílica  
 2 - argilas  
 3 - fibras orgânicas  
 4 - fibras sintéticas

gases: 5 - orgânicos  
 6 - inorgânicos

USO DE PROTECÇÃO CONTRA POLUENTES: 0 - não; 1 - sim;

REGULARIDADE NO USO DE PROTECÇÃO:

0 - nunca; 1 - às vezes; 2 - quase sempre/sempre;

DISFAGIA 0 - não; 1 - sim;

DISFAGIA PROGRESSIVA: 0 - não; 1 - sim;

FORMA DE APRESENTAÇÃO DA DISFAGIA:

0 - permanente; 1 - intermitente

TIPO DE DISFAGIA:

0 - total; 1 - sólidos; 2 - sólidos/pastosos; 3 - indiferente;

PIROSE: 0 - não; 1 - sim

FREQUÊNCIA DA PIROSE: 0 - ocasional; 1 - diária;

REGURGITAÇÕES: 0 - não; 1 - sim;

FREQUÊNCIA DAS REGURGITAÇÕES: 0 - ocasional; 1 - diária;

HÁBITOS TABÁGICOS: 0 - não; 1 - sim;

TIPO DE TABACO: 0 - sem filtro; 1 - com filtro;

Fig. 4 - B

CONSUMO DE NICOTINA/DIA/gr:

0 -- <5 mg/dia;    1 -- 5-10 mg/dia;    2 -- 10-12,5 mg/dia;  
 3 -- 12,5-15 mg/dia; 4 -- 15-17,5 mg/dia; 5 -- 17,5-20 mg/dia;  
 6 -- 20-22,5 mg/dia; 7 -- 22,5-25 mg/dia; 8 -- 25-27,5 mg/dia;  
 9 -- >27,5 mg dia

CONSUMO DE CONDENSADO DE TABACO/DIA/gr:

0 -- <80 mg/dia;    1 -- 80-160 mg/dia;    2 -- 160-200 mg/dia;  
 3 -- 200-250 mg/dia; 4 -- 250-300 mg/dia; 5 -- 300-350 mg/dia;  
 6 -- 350-400 mg/dia; 7 -- 400-450 mg/dia; 8 -- 450-500 mg/dia;  
 9 -- >500 mg/dia

HÁBITOS ALCOÓLICOS:    0 - não;    1 - sim;

CONSUMO DE ÁLCOOL/DIA/gr:

0 -- <30 gr;    1 -- 30-60 gr;    2 -- 60-100 gr;    3 -- 100-120 gr;  
 4 -- 120-150 gr;    5 -- 150-180 gr;    6 -- 180-200 gr;  
 7 -- 200-250 gr;    8 -- 250-300 gr;    9 -- >300 gr;

INGESTÃO REGULAR DE VINHO AMERICANO: 0 - não; 1 - sim;

INGESTÃO REGULAR DE AGUARDENTE:    0 - não; 1 - sim;

INGESTÃO REGULAR DE CAFÉ:

0 - não;    1 - 1/dia;    2 - 2/dia;  
 3 - 3/dia; 4 - 4/dia;    5 - 5/dia;

TEMPERATURA DOS ALIMENTOS INGERIDOS:

0 - normal;    1 - muito quente;

Fig. 4 - C

HÁBITOS HIGIÊNICOS DA BOCA: 0 - não; 1 - sim;

FREQUÊNCIA DA HIGIENE DA BOCA:  
0 - não; 1 - ocasional; 2 - diária;

ESTADO DE CONSERVAÇÃO DOS DENTES:  
0 - sem dentes; 1 - bem tratados; 2 - cariados; 3 - "podres";

INGESTÃO DE CÁUSTICOS: 0 - não; 1 - sim;

TIPO DE CÁUSTICO:  
0 - lixívia; 1 - água forte; 2 - ácido sulfúrico; 3 - outros;

Nº DE ANOS A QUE OCORREU A INGESTÃO:  
0 - <5 ; 1 - 5-10; 2 - 10-15; 3 - 15-20; 4 - 20-25;  
5 - 25-30; 6 - 30-35; 7 - 35-40; 8 - >40;

NÍVEL SOCIAL: 0 - baixo; 1 - médio/baixo; 2 - médio;  
3 - médio/alto; 4 - alto;

HABITAÇÃO: 0 - aldeia; 1 - vila; 2 - cidade;

ÁGUA CANALIZADA: 0 - não; 1 - sim;

W.C. COMPLETO: 0 - não; 1 - sim;

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCRO: 0 - não; 1 - sim;

GRAU DE PARENTESCO: 0 - pai; 1 - mãe; 2 - filhos; 3 - irmãos;  
4 - avós; 5 - tios;

LOCAL DO CANCRO:  
0 - esófago; 1 - estômago; 2 - cólon; 3 - outros;

Fig. 4 - D

## **DESPISTE DO CANCRO DO ESÓFAGO**

É do conhecimento geral que o diagnóstico do cancro do esófago <sup>(21)</sup> no estadio em que habitualmente se apresenta ao clínico, não põe grandes dificuldades.

Quando o doente refere o sintoma mais frequente - disfagia - e esta é permanente e progressiva, a lesão encontra-se já em fase muito avançada e com poucas probabilidades de tratamento curativo ou mesmo paliativo.

Assim sendo, toda a atenção deve ser concentrada no diagnóstico precoce <sup>(47,48,76,24,125,143,163,164)</sup>, através da mentalização dos clínicos para a gravidade da doença, dificuldade do seu tratamento e para a necessidade de recurso aos meios de diagnóstico mais ou menos sofisticados. É também de realçar a importância dos aspectos fundamentais da história clínica, não só quando os doentes os referem espontaneamente, mas também e principalmente inquirindo-os, nomeadamente nos indivíduos que possam considerar-se de risco, por apresentarem factores tidos habitualmente como oncogénicos.

O objectivo deste trabalho consistiu na avaliação da frequência de aparecimento do cancro do esófago numa população do norte de Portugal e na tentativa de definir uma população de risco, através da análise de um protocolo pré-estabelecido. Avaliamos também o interesse de exames complementares no estudo e no estadiamento pré-operatório desses doentes.

Excluimos o adenocarcinoma do esófago, embora admitamos o seu eventual ponto de partida esofágico. Como outros, consideramo-lo um tumor do cardia. Este critério, pode acarretar um desacerto na percentagem global de neoplasias do esófago.

Em nosso entender, a esofagoscopia é o método de diagnóstico com maior acuidade, de fácil realização técnica e custos acessíveis devendo constituir a primeira escolha, quer para simples despiste, quer para confirmar uma suspeita clínica de cancro do esófago <sup>(69,91,126,135)</sup>.

A radiologia embora de elevada acuidade, mormente nas formas avançadas, não dispensa a realização posterior da endoscopia para colheita de material para confirmação histológica. Desse modo, para além de acarretar não só maiores custos e desconforto para o doente, atraza o diagnóstico definitivo e a consequente terapêutica numa doença que, como já foi dito, é, entre nós, quase sempre diagnosticada tardiamente.

Na nossa série, 79% dos doentes com cancro do esófago demoraram mais de três meses entre o primeiro sintoma e a entrada num centro especializado para tratamento da sua doença e 47% demoraram mais de seis meses; o tempo máximo de espera foi de dezassete meses.

Apesar de referirem disfagia permanente e progressiva, 54% começaram por fazer tratamento médico, sem terem efectuado qualquer exame subsidiário para despiste ou confirmação da doença.

A gravidade da doença exige que, todos os indivíduos com disfagia permanente façam, de imediato, uma esofagoscopia sendo preferível fazer um exame a título profilático a deixar evoluir a doença por diagnosticar.

Dos 91 doentes com cancro do esófago observados, 89% referiram como primeiro sintoma disfagia progressiva e permanente, seguindo-se a dor torácica em 6%.

Nos doentes observados no Hospital de S. João com mais de cinquenta anos, decidimos efectuar por rotina citologias esfoliativas<sup>(9,20,39,44,92,102,139,152,165)</sup> e nalguns utilizamos simultaneamente um corante vital - azul de toluidina -<sup>(75,84,114,115,116,127,138)</sup> para, não só tentar aumentar a acuidade de diagnóstico, mas também para avaliarmos do interesse do uso regular dessas técnicas no diagnóstico precoce do cancro do esófago.

Nos quatro centros onde decorreu o estudo, foram observados por endoscopia 3015 novos doentes, 1660 (55%) do sexo masculino e 1355 (45%) do sexo feminino, cuja distribuição etária global e por sexos se apresenta nas Figs. 5 e 6.

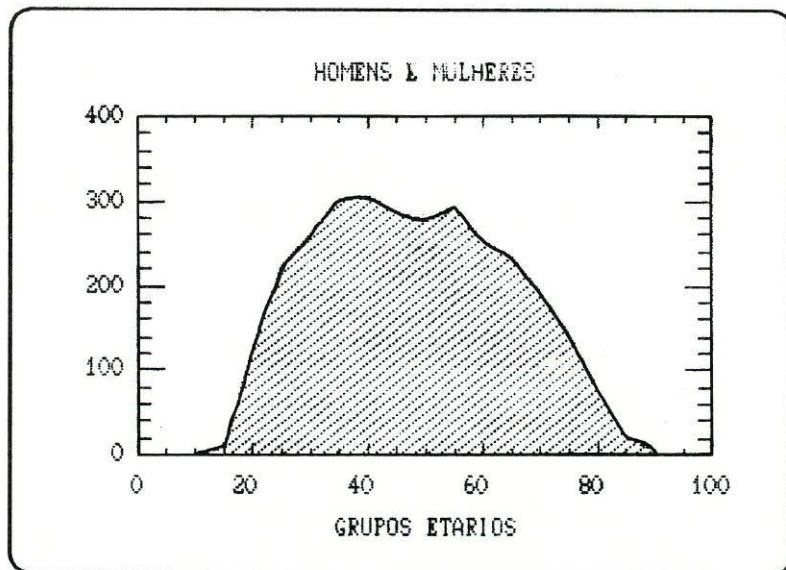


Fig. 5

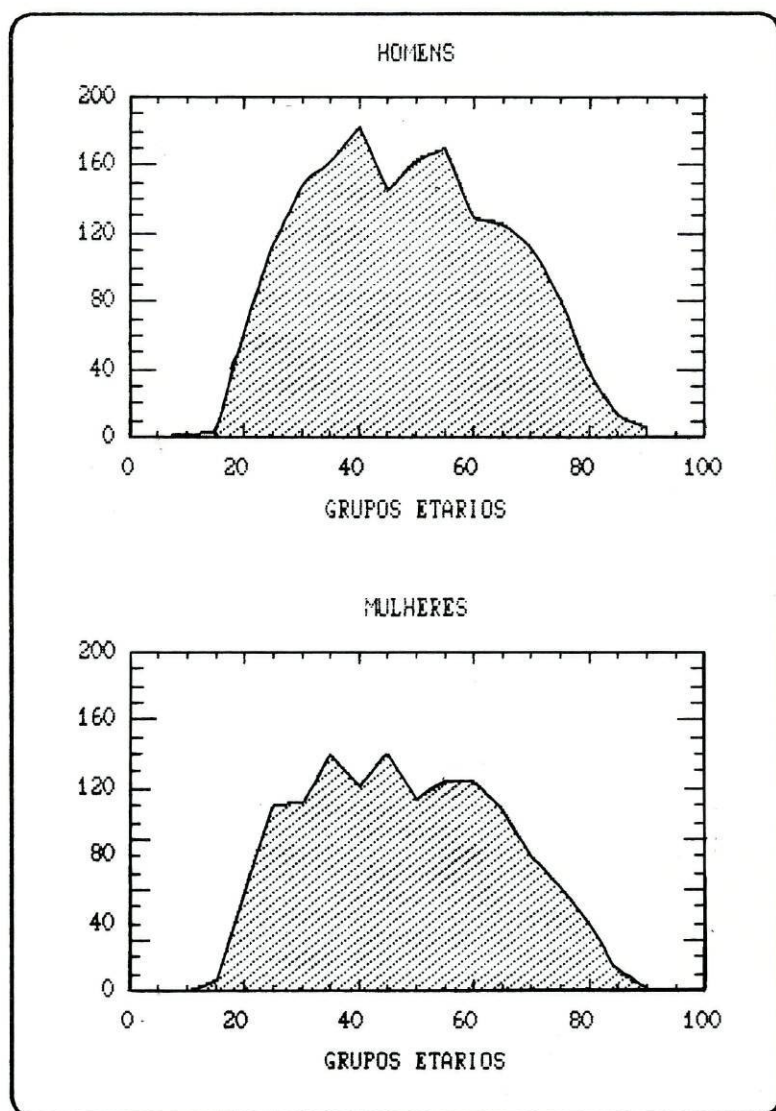


Fig. 6

As patologias orgânicas encontradas, no total dos 3015 doentes estudados são referidas na Fig. 7.

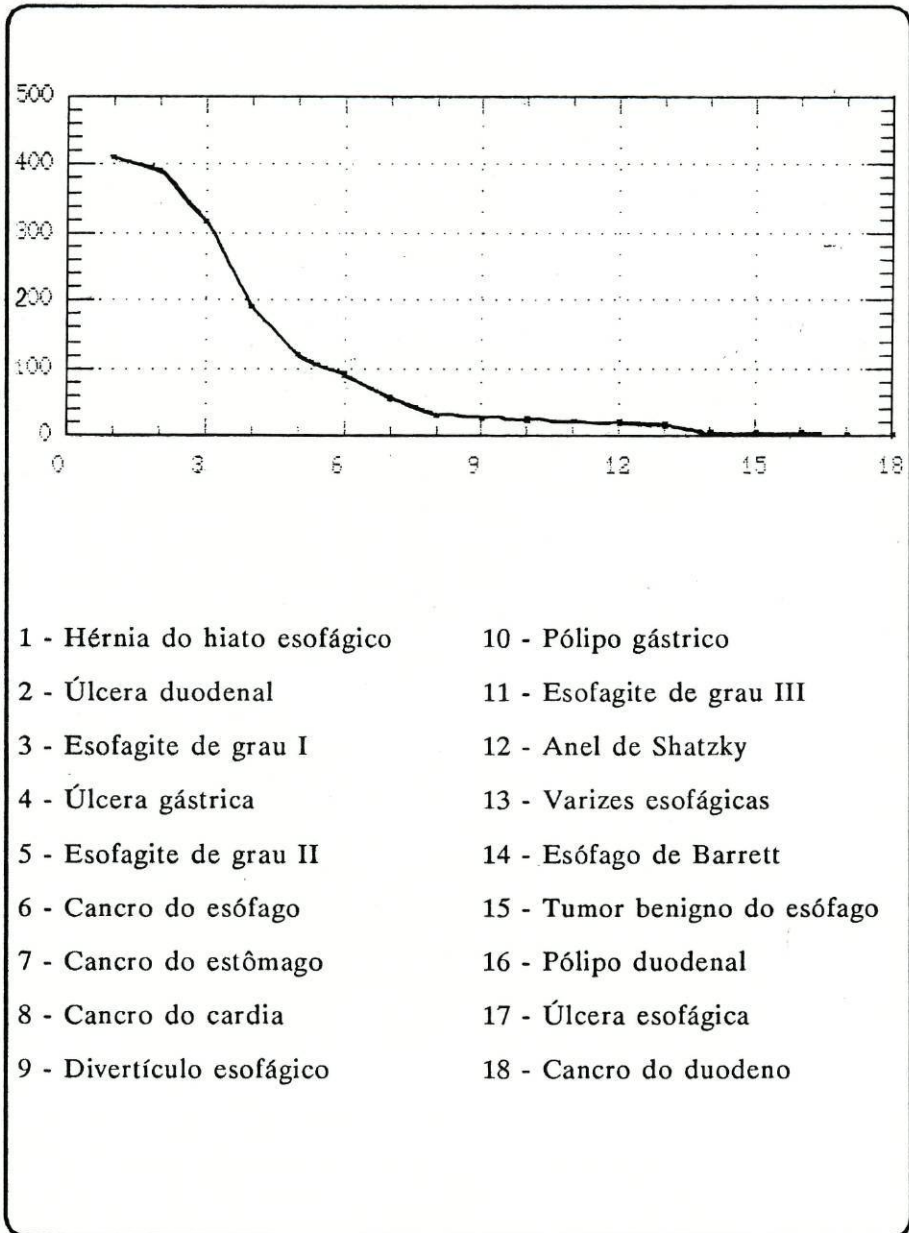


Fig. 7

Da análise dos resultados ressalta que, foram observados 91 doentes com cancro do esófago, a que corresponde uma frequência de cerca de 3%. Esta é manifestamente elevada por corresponder aproximadamente ao dobro da do cancro gástrico, o que não corresponde à realidade, uma vez que resulta do grande número de doentes diagnosticados noutros centros e enviados ao serviço de Cirurgia 1 do Hospital de S. João para tratamento diferenciado, nomeadamente fotodestruição laser.

A verdadeira frequência obtém-se, tendo em conta apenas os doentes observados nos restantes centros, onde acorreram para diagnóstico, em função das queixas que apresentavam.

Desse modo, num total de 2006 doentes foram diagnosticados 5 novos cancros do esófago, ao que corresponde uma frequência de cerca de 0.25%, o que está mais de acordo com a realidade portuguesa, mormente se a compararmos com a doutros países ocidentais, sendo significativamente mais baixa que nos países de elevada incidência como por exemplo o Irão e a China.

Nos centros de Amarante, Ovar e Hospital de Santa Maria, no que se refere à incidência do cancro do esófago, não existe diferença estatisticamente significativa ( $\chi^2_2 = 1.66$  com  $\chi^2_c = 5.99$ ).

## ENDOSCOPIA, BIÓPSIA, CITOLOGIA, CORANTES

### ENDOSCOPIA

Foram efectuadas 3 015 endoscopias digestivas altas, segundo a técnica convencional, tendo sido feito o diagnóstico endoscópico de neoplasia do esófago em 91. Em mais quatro houve suspeita de lesão maligna e os restantes não apresentaram endoscopicamente qualquer alteração sugestiva de neoplasia.

Foram observados 627 doentes com patologia esofágica. Verificamos que a endoscopia, isolada, fez o diagnóstico correcto - malignidade versus benignidade - em 623 a que corresponde uma acuidade de 99.4%. Nos restantes não houve erro diagnóstico, apenas foi entendido não haver critérios macroscópicos suficientes para afirmar ou negar malignidade. Contudo, nesses pacientes, a histologia e citologia utilizadas (concordantes nos 4 casos), permitiram negatizar o diagnóstico. Não houve falsos negativos.

Os cancros esofágicos observados, distribuíam-se ao longo do esófago nas proporções de 12.1% para o terço superior, 52.7% no terço médio e 25.3% no terço inferior. Nos restantes 9.9% o tumor invadia mais de um segmento, sendo por isso difícil precisar com rigor o seu ponto de origem.

### BIÓPSIA

Em todos os doentes com diagnóstico ou suspeita endoscópica de cancro do esófago, bem como nas esofagites de grau III, esófago de Barrett e estenoses pépticas, efectuamos biópsia com pinça (5-7 fragmentos) o que perpez, nos quatro centros onde decorreu o estudo um total de 123.

Nos 91 doentes com diagnóstico endoscópico de cancro do esófago a biópsia foi positiva em 90 e apenas num caso não foram identificados sinais de malignidade, sendo o diagnóstico de neoplasia confirmado pela citologia. Uma segunda biópsia efectuada mais tarde dava resultado positivo. Em nenhum dos casos em que apenas foi posta a suspeita endoscópica de cancro, a biópsia ou citologia foram positivas e os exames de controlo posteriores não modificaram o diagnóstico. A acuidade da biópsia foi de 99.1%, não tendo havido falsos positivos. Em esófagos considerados normais ou com lesões de esofagite de grau I e II, sem aspectos macroscópicos sugestivos de lesão maligna não foram efectuadas, por rotina, biópsias.

## CITOLOGIA

Por problemas específicos inerentes à técnica, só foram efectuadas citologias em 189 doentes, todos do Hospital de S. João, tendo sido utilizado o escovilhamento transendoscópico. Em cada um, foram feitas três lâminas, tendo sido recolhido material relativo aos três segmentos do esófago, não se efectuando colheitas cegas.

Os exames citológicos feitos, referem-se a 128 indivíduos sem alterações macroscópicas aparentes, a 17 doentes com diagnóstico endoscópico de cancro do esófago e os restantes 44 a doentes com lesões de esofagite, esófago de Barrett ou suspeita de neoplasia.

Quando realizada em doentes com diagnóstico endoscópico de cancro esofágico, a citologia confirmou sempre essa hipótese, tendo sido negativa em todos aqueles em que havia suspeita.

Nos restantes doentes, sem suspeita neoplásica, foi positiva num caso com lesões de esofagite de grau I, mas não foi confirmada pela histologia mesmo após nova biópsia e citologia. A revisão posterior das primeiras lâminas não confirmou o primeiro diagnóstico e apenas num caso (referido como falso positivo), foram encontradas lesões displásicas.

Não houve falsos negativos, tendo a acuidade do método sido de 99.4%.

## CORANTES

Utilizamos o azul de toluidina, por aspersão transendoscópica na mucosa esofágica através de cateter de polietileno, seguida de lavagem com água, em 89 doentes. Desses, 15 apresentavam lesões evidentes de cancro do esófago e 4 eram suspeitos; em 31 havia lesões de esofagite ou esófago de Barrett e os restantes 49 eram macroscopicamente normais.

A utilização do azul de toluidina como corante criou, por vezes, dificuldades de interpretação pela sua fixação em áreas aparentemente normais em que a citologia e/ou a biópsia não confirmaram como positivo. A fixação do corante foi sistemática nos doentes com evidência macroscópica de carcinoma e facilitou a localização das áreas suspeitas para mais fácil realização de citologia e biópsia. Todavia a acuidade desta técnica é difícil de avaliar, motivo pelo que não o fazemos.

Não houve falsos negativos.

## DISCUSSÃO

Pela baixa incidência do cancro do esófago entre nós e pelos elevados custos que acarretaria, não se justifica a mobilização de meios técnicos e humanos para a realização de rastreios em massa na população portuguesa.

Porém, a gravidade da doença aconselha que os técnicos de saúde, especialmente os médicos, sejam sensibilizados, de forma a actuarem rápida e eficazmente não só no diagnóstico e tratamento, mas também e preferencialmente fazendo o rastreio e a profilaxia, pelo que devem promover exames complementares atempados e diminuir os factores de risco.

É igualmente importante a sensibilização da opinião pública para os malefícios de alguns hábitos, nomeadamente álcool e tabaco, que tão frequentemente vemos referidos como indutores de outras doenças, mas praticamente não associados ao cancro do esófago.

De igual modo será vantajoso chamar a atenção para a má qualidade de vida que esta doença acarreta, de forma a impressionar as pessoas e assim desmotivá-las de alguns destes maus hábitos.

Na prática diária a observação cuidadosa é fundamental e a endoscopia deve ser o exame de rotina em todos os doentes com sintomatologia esofágica nomeadamente disfagia. A realização de biópsias e/ou citologia impõe-se sempre que haja alterações. No nosso estudo qualquer destas técnicas demonstrou ter uma acuidade próxima dos 100%, valor atingido quando utilizadas concomitantemente.

Importa realçar que, quando um endoscopista experiente, afirma a existência de lesão macroscopicamente suspeita de neoplasia, esta não deverá ser excluída pelo simples facto da biópsia ou citologia serem negativas, pois poderá ter havido colheita defeituosa do material, ou tratar-se de uma lesão mais profunda. Impõe-se a realização de novo exame para reavaliação macroscópica, nova biópsia e se possível citologia. Mesmo com resultado negativo no segundo exame, o doente duvidoso deverá ser mantido sob apertada vigilância.

A realização da biópsia ou citologia sem suspeita clínica ou macroscópica não tem, em nosso entender, qualquer interesse na nossa população. Em todos os doentes em que fizemos citologia não dirigida, não só não encontramos qualquer neoplasia mas também não detectamos lesões displásicas que exigissem qualquer vigilância especial para futuro.

A acuidade da biópsia e citologia é sobreponível, devendo ser realizada aquela que nos oferecer maior segurança pelo apoio de anatomopatologia de que dispusermos.

A utilização de corantes vitais não tem interesse na rotina. Eventualmente e em situações duvidosas, poderá permitir uma melhor demarcação da área a escovilhar e/ou a biopsar.

## **ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO**

Iniciamos a análise dos protocolos (Fig. 4) efectuados a 607 doentes com mais de cinquenta anos de idade, verificando a sua homogeneidade. Para tal, começamos por dividi-los em quatro grupos, em função do local de observação. Em cada um dos quatro centros analisamos a idade, sexo e distribuição por patologias, cujos gráficos se representam nas Figs. 8 a 15.

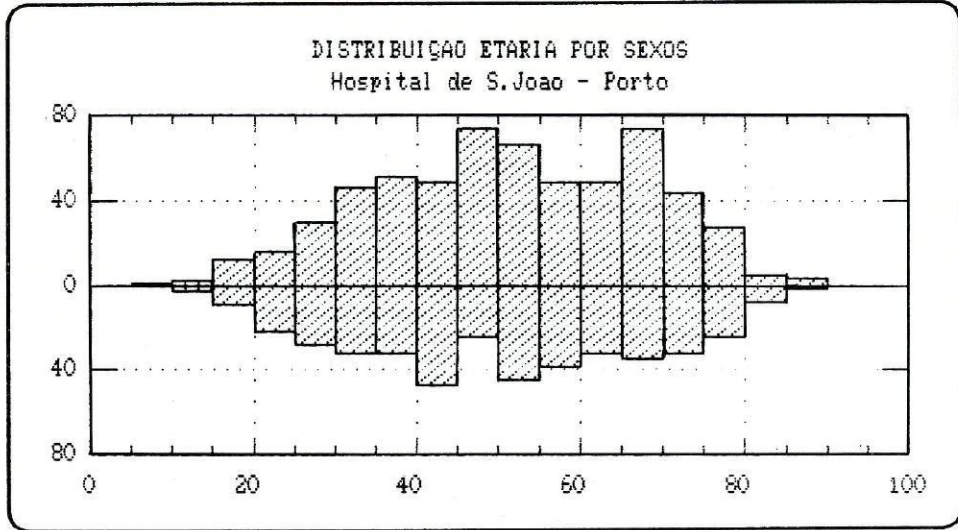


Fig. 8

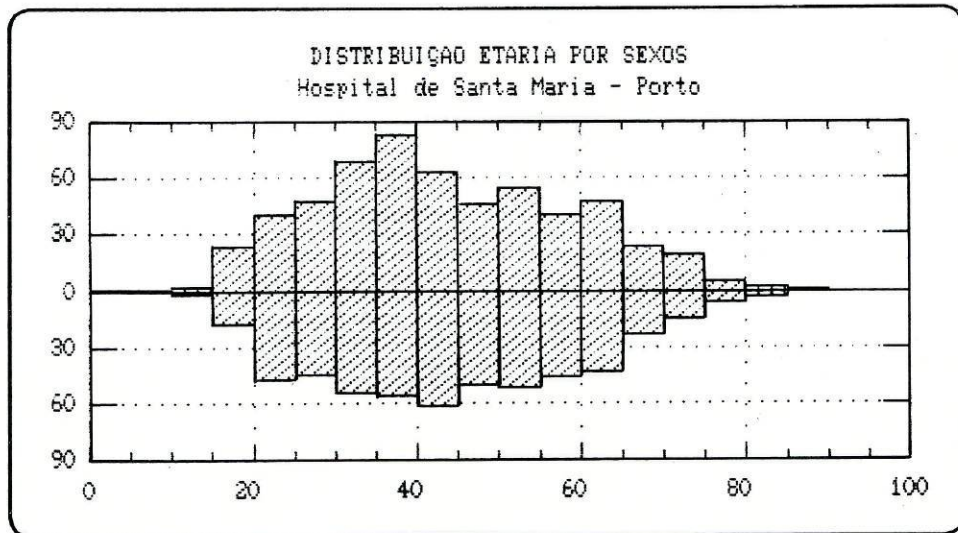


Fig. 9

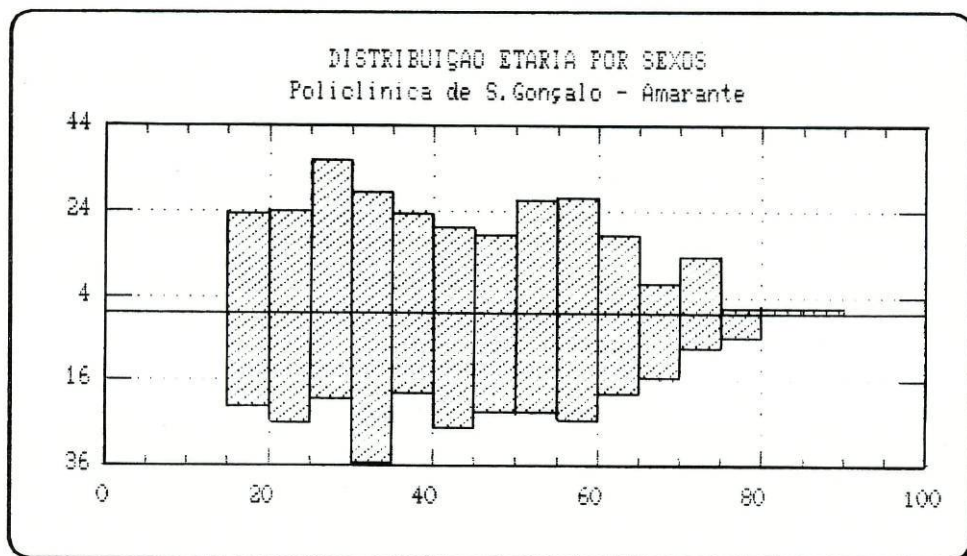


Fig. 10

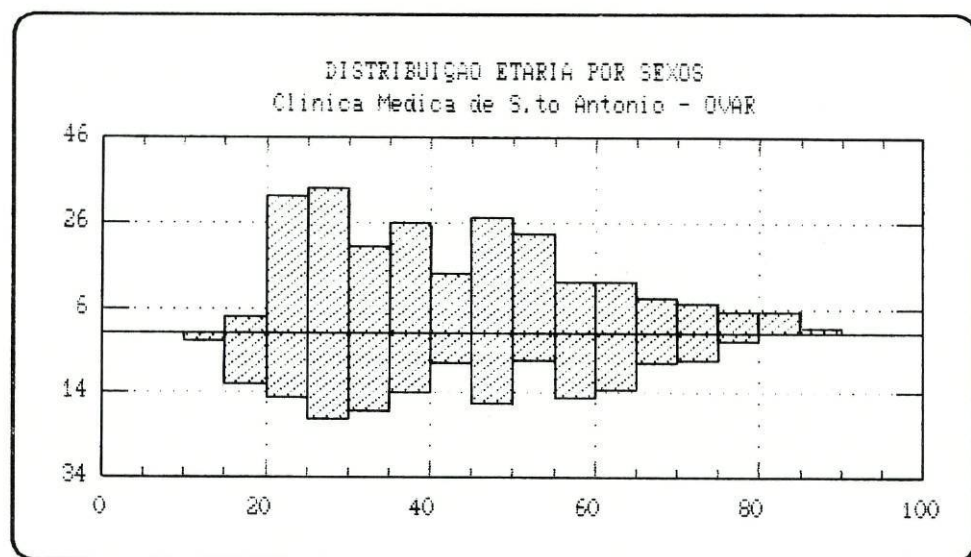


Fig. 11

Relativamente às idades obtivemos  $F_{3,3011} = 56.41$ , sendo o respectivo  $F_c = 2.60$ . Com um grau de confiança de 95% concluiu-se que não havia homogeneidade entre os grupos. Em seguida procuramos averiguar onde existiria diferença, utilizando para tal o teste de "Scheffé"

Hospital	Média de idades	Homogeneidade
OVAR	42.56	*
AMARANTE	42.82	*
SANTA MARIA	44.09	*
SÃO JOÃO	51.44	*

Concluimos que a diferença de idades entre os indivíduos observados no Hospital de S. João e em qualquer dos outros três centros era estatisticamente significativa. Quanto ao sexo, e para verificar se a diferença entre os grupos dos diferentes centros era estatisticamente significativa, determinamos o  $\chi^2_3$  tendo obtido 43.85 sendo o  $\chi^2_c=7.82$ . Com um grau de confiança de 99% podemos afirmar que o H. de S. João e Ovar são semelhantes relativamente à relação homens/mulheres (60% de homens)  $\chi^2_1=0.17$  e que Amarante e o H. Sta. Maria também são semelhantes entre si (50% de homens)  $\chi^2_1=2.26$  com  $\chi^2_c=3.84$ .

A distribuição por patologias nos diferentes centros é idêntica à distribuição global e entre si, com excepção do cancro do esófago e do cardia, que apresentam aumento significativo no H. de S. João.

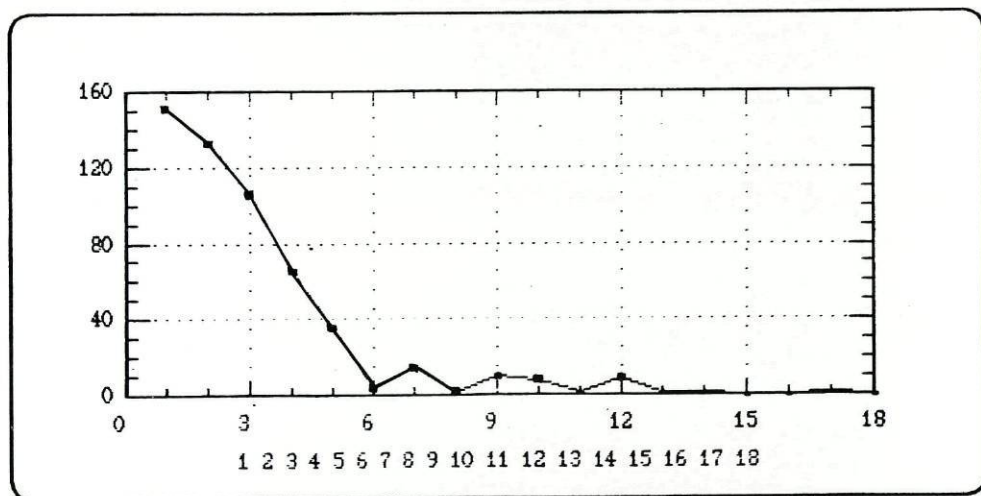


Fig. 12 - H. Santa Maria

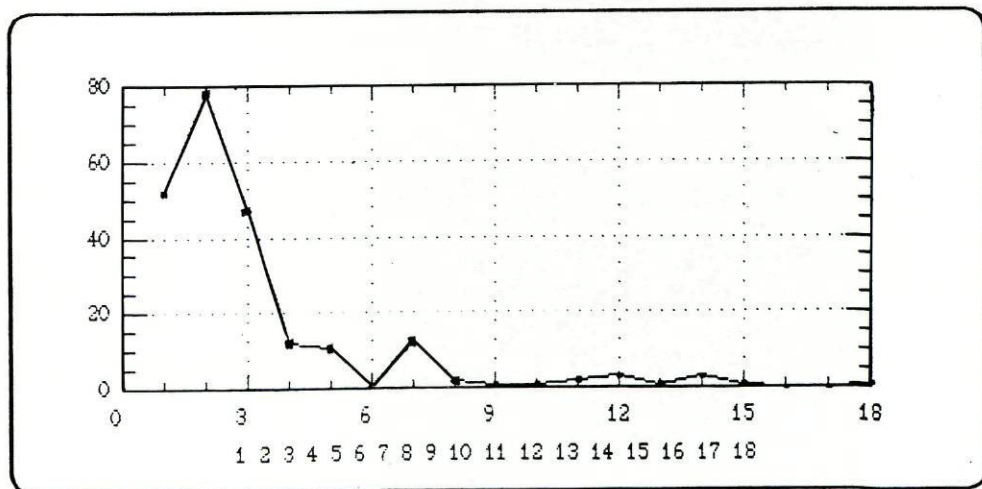


Fig. 13 - Amarante

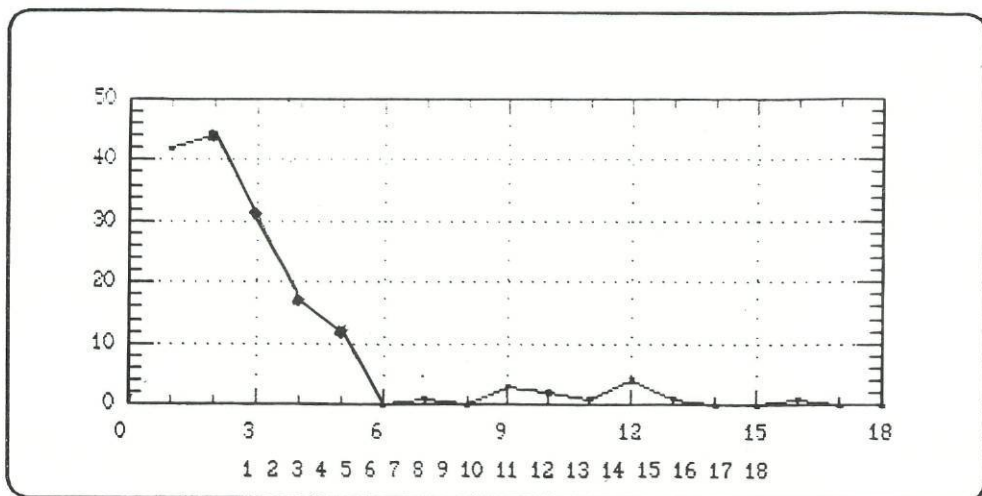


Fig. 14 - Ovar

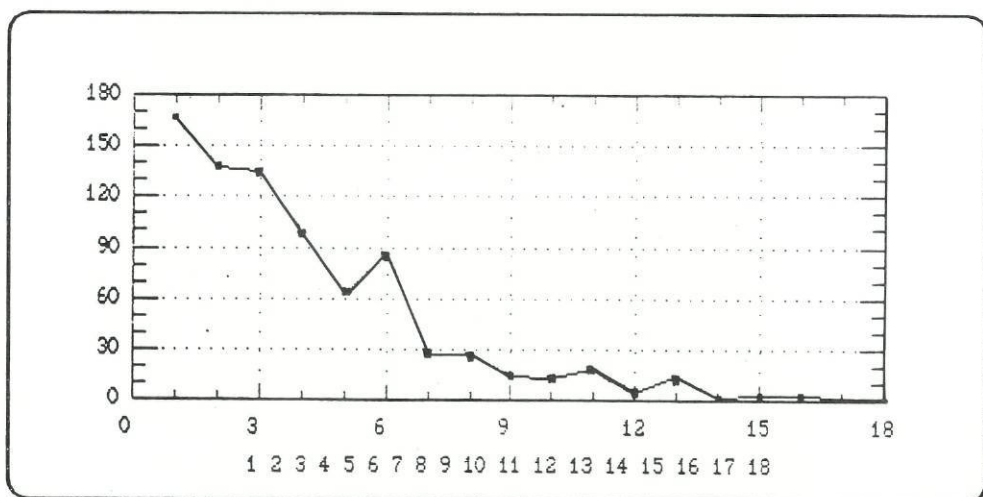


Fig. 15 - H. S. João

## LEGENDA

- |                          |                             |
|--------------------------|-----------------------------|
| 1 - Hérnia hiatal        | 10 - Pólipo gástrico        |
| 2 - Úlcera duodenal      | 11 - Esofagite grau III     |
| 3 - Esofagite de grau I  | 12 - Anel de Shatzky        |
| 4 - Úlcera gástrica      | 13 - Varizes esofágicas     |
| 5 - Esofagite de grau II | 14 - Esófago de Barrett     |
| 6 - Cancro do esófago    | 15 - Tumor benigno do esóf. |
| 7 - Cancro gástrico      | 16 - Pólipo duodenal        |
| 8 - Cancro do cardia     | 17 - Úlcera esofágica       |
| 9 - Divertículo esf.     | 18 - Cancro do duodeno      |

Os dados apresentados permitem-nos concluir que, as populações observadas no Hospital de Santa Maria, Amarante e Ovar, são idênticas relativamente à idade, sexo e distribuição por patologias. O mesmo não se passa com a população do Hospital de S. João que relativamente à idade é significativamente mais velha.

Essa diferença é facilmente relacionada com a frequência com que as lesões orgânicas surgem em grupos etários mais avançados e da premência que essas patologias têm de tratamento por especialistas.

Neste trabalho, tivemos em consideração as características especiais encontradas na população observada no Hospital de S. João.

Para melhor situarmos o cancro do esófago entre as restantes patologias observadas, mormente em relação aos cancros do cardia e do estômago, analisamos comparativamente esses grupos quanto à sua distribuição etária e por sexos.

No referente às idades dos doentes com diferentes tipos de cancro (Fig. 16): esófago, junção esófago-gástrica e estômago, obtivemos  $F_{2,175} = 3.334$  sendo  $F_c = 2.99$ . Podemos concluir que a diferença entre as idades médias dessas três patologias é significativa. O teste de Scheffé dá-nos a comparação das idades médias dos mesmos doentes (Fig. 17).

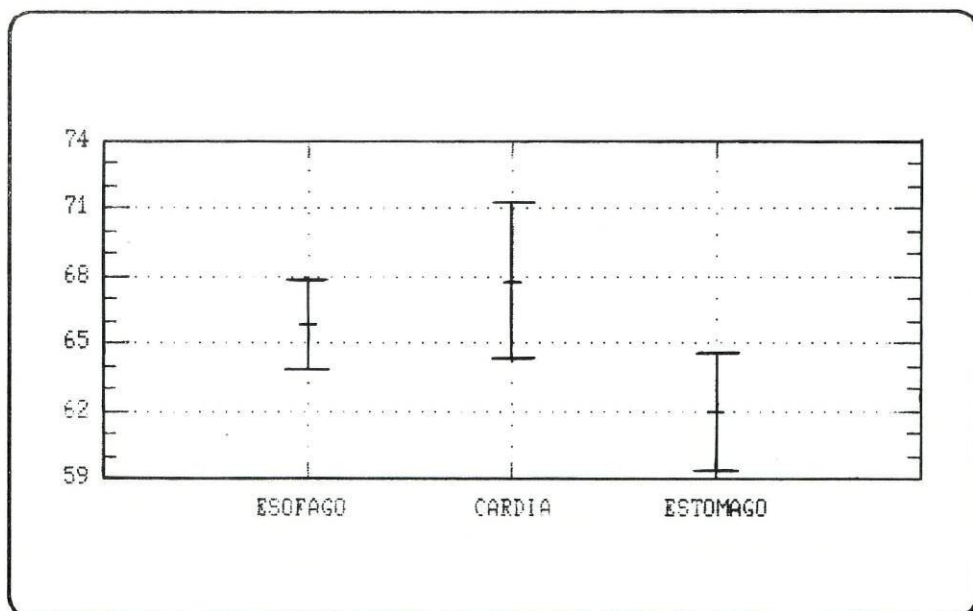


Fig. 16

Cancro	Nº de doentes	Média de idades	Homogeneidade
ESÓFAGO	91	65.8	*
CARDIA	31	67.7	*
ESTÔMAGO	56	61.9	*

Fig. 17

Concluimos outrossim que não há diferença significativa na idade de aparecimento dos cancros do esófago (65.8 anos) e da junção esófago-gástrica (67.7 anos), e que o cancro do estômago aparece, em média, em idades mais baixas (61.9 anos), sendo a diferença estatisticamente significativa.

No referente ao sexo, verifica-se uma maior incidência nos homens, em qualquer das três localizações do cancro, a qual é estatisticamente significativa ( $\chi^2_2 = 6.4$  com  $\chi^2_c = 5.99$ ).

As relações encontradas nestes tipos de cancro foram de: 2.8:1, 2.4:1 e 1.2:1, respectivamente no esófago, junção esófago-gástrica e estômago.

No que se refere ao aparecimento dos diferentes tipos de cancro nos dois sexos e por idades (Fig.18), conclui-se que no esófago, e no sexo masculino a média de idade é significativamente inferior (64.3) à do sexo feminino (70.1)  $F_{1,89} = 5.62$  com  $F_c = 3.96$ .

Sexo	Número	Média de idades	Homogeneidade
HOMENS	67	64.32	*
MULHERES	24	70.08	*

Fig. 18

Esta comparação nos diferentes centros hospitalares, não revelou diferenças com significado estatístico (Figs.19 a 21)

Local	Número	Média de idades	Homogeneidade
AMARANTE	1	64.00	*
H. S. JOÃO	86	65.82	*
H. STÁ. MARIA	4	66.75	*

( $F_{2,88} = 0.03$  com  $F_c = 3.08$ )

Fig. 19

Local	Número	Média de idades	Homogeneidade
AMARANTE	2	79.50	*
H. S. JOAO	27	6.88	*
H. STA. MARIA	2	68.00	*

( $F_{2,28} = 0.92$  com  $F_c = 3.34$ )

Fig. 20

Local	Número	Média de idades	Homogeneidade
AMARANTE	13	60.69	*
H. S. JOÃO	27	63.96	*
H. STA. MARIA	155	9.40	*
OVAR	1	61.00	*

(F=0.57 com F=2.80)

Fig. 21

Nos gráficos das Fig. 12 a 15 referentes à distribuição das patologias encontradas nos diferentes centros, vê-se que não houve diferenças significativas na frequência de aparecimento do cancro esofágico nessas regiões, à excepção da área do Porto, referente ao Hospital de S. João.

A análise pormenorizada dos elementos obtidos mostra que o aparente maior número de casos de cancro do esófago surge, à custa de doentes que embora oriundos de outras áreas hospitalares foram para aí encaminhados a fim de receberem tratamento cirúrgico ou fotodestruição pelos raios laser. Dos 86 cancros do esófago aí observados, 49 já estavam devidamente estudados e foram enviados de centros hospitalares de fora do distrito do Porto. Dos restantes (trinta e sete), dezanove, também foram enviados por outros centros hospitalares do distrito do Porto, nomeadamente dos Hospitais de Santo António e Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Deduzindo todos os casos que não pertenciam à área do Hospital de S. João verifica-se que restam 18. Fazendo a devida correcção destes números no gráfico de patologias observadas (Fig. 22) verificamos que passa a haver semelhança com os dos restantes centros, o que se torna ainda mais evidente quando os analisamos em termos percentuais e em sobreposição (Fig. 23).

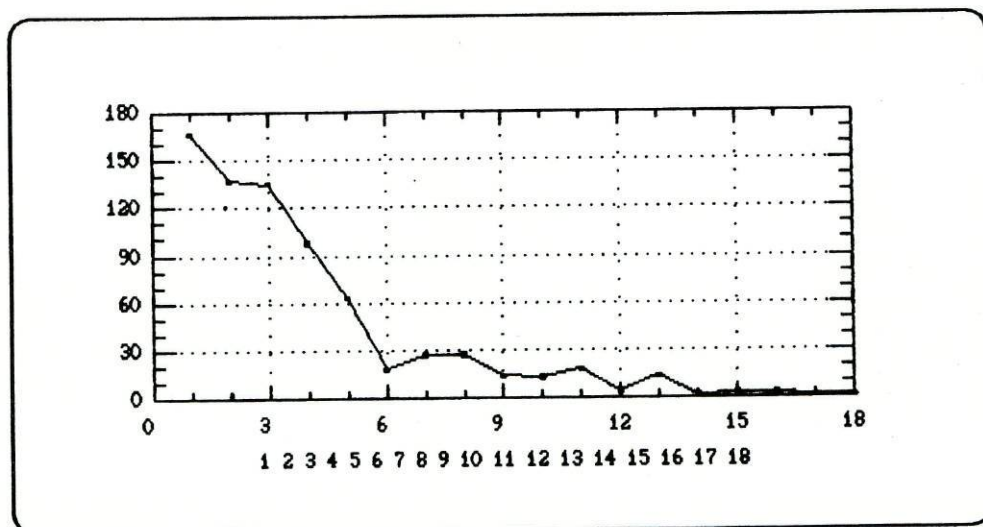


Fig. 22

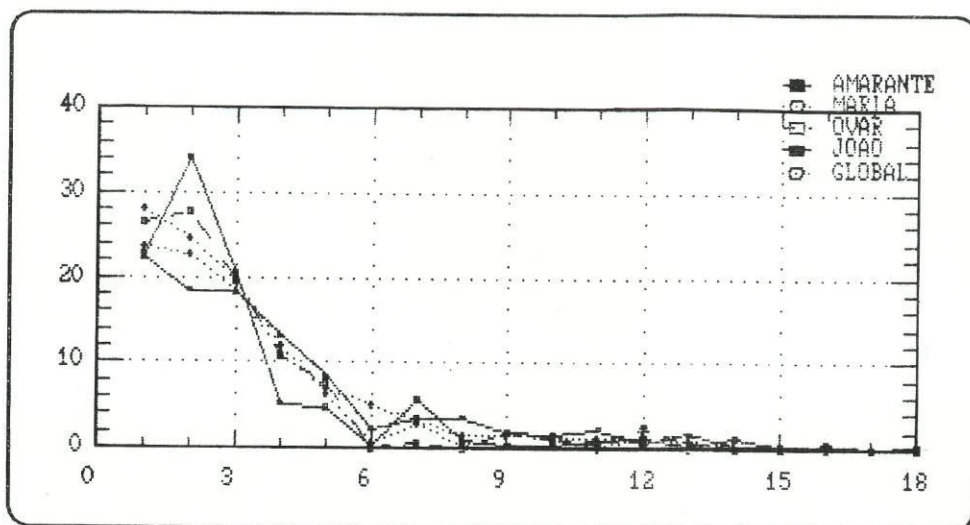


Fig. 23

A análise estatística comparativa das diferentes patologias, por correlação linear entre as percentagens de cada uma, dentro de cada centro, deu os seguintes resultados

	Sta. MARIA	AMARANTE	OVAR
H. S. JOAO	0,98	0,90	0,97
H. Sta. MARIA		0,94	0,99
AMARANTE			0,96

Como os coeficientes das respectivas rectas de regressão são todos vizinhos de 1, podemos concluir mais uma vez, que a distribuição geográfica do cancro do esófago não apresentou qualquer pico de incidência em nenhuma das áreas em que decorreu o estudo - Grande Porto, Amarante (que englobou o concelho de Celorico de Basto) e Ovar.

A maior incidência de cancro do esófago em doentes com outras patologias, referida na literatura, foi já citada por nós no capítulo "cancro do esófago a nível mundial" e mereceu a atenção, mormente no que respeita à associação com o refluxo gastro-esofágico, esófago de Barrett, divertículos esofágicos, acalásia e esofagite cáustica.

Se em relação a algumas das patologias referidas não há grande dificuldade para estudar a sua inter-relação, como por exemplo no caso dos divertículos esofágicos, o mesmo não se passa em relação ao refluxo gastro-esofágico e esófago de Barrett.

Praticamente nenhum doente referiu, convenientemente, a existência de estudos prévios que tenham permitido o seu diagnóstico, bem como ignoravam se existiam lesões associadas que favoreçam o refluxo.

Interessados em definir essa relação, tentamos contornar o problema, pelo estudo dos antecedentes clínicos inquirindo os doentes, de acordo com o protocolo (Fig. 4), sob a existência ou não de pirose e da sua frequência, uma vez que esta é o sinal "major" que leva ao diagnóstico clínico de refluxo gastro-esofágico, o qual deverá ser confirmado por exames complementares nomeadamente ph-metria ou gama câmara.

Consideramos como existência de refluxo gastro-esofágico sempre que haja pirose regularmente, embora tenhamos perfeita noção que os critérios utilizados não assentam em bases de rigor absoluto.

Se fizermos uma reobservação dos gráficos que representam as patologias observadas (Figs. 12 a 15), verificamos que as lesões de esofagite péptica e a presença de hérnia de deslização do hiato esofágico ocupam os primeiros lugares.

Surpreendeu-nos o facto de que à elevada frequência desta situação não corresponde um elevado número de cancros do esófago, pelo que não podemos atribuir ao refluxo, nem inter-relação, nem importância no aparecimento do cancro do esófago.

Esta conclusão sai reforçada numa análise mais aprofundada, demonstrando que nos 607 doentes inquiridos, 108 (17.8%) tinham pirose e que destes só 41 a referiam diariamente

Serão naturalmente os mecanismos de "clearance" esofágico que explicarão com certeza que à presença de refluxo gastro-esofágico nem sempre correspondem lesões orgânicas. No entanto, não será difícil de aceitar que os doentes com pirose diária, terão provavelmente maior quantidade de refluxo ou o material refluído pelo seu ph será mais agressivo para a mucosa ou ainda, terão mecanismos esofágicos de "clearance" menos eficazes. Assim, estarão mais expostos à sua capacidade agressora, pelo que seria entre estes que poderíamos eventualmente encontrar maior frequência de lesões cancerosas.

Contrariamente ao que é referido por outros, concluímos que a pirose foi mais frequente em indivíduos normais (Fig. 24), do que nos que tinham cancro do esófago ( $\chi^2_c = 9.5$  com  $\chi^2_2 = 6.64$ , com 99% conf.).

	PIROSE	
	Ind. normais	Cancro do esófago
SEM PIROSE	385 (79,9%)	85 (93,4%)
COM PIROSE	97 (20,1%)	6 (6,6%)

Fig. 24

Da análise do quadro (Fig. 25) que representa os doentes que referiam diariamente pirose, conclui-se que não há diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, tendo-se obtido um  $\chi^2_2=0.91$  com um  $\chi^2_c=3.84$ . Os nossos dados, não apontam, ao contrário dos trabalhos de alguns autores, para uma maior incidência de cancro do esófago nos indivíduos com refluxo gastro-esofágico. Também não comprovamos que no esófago de Barrett - lesão pré-cancerosa adquirida<sup>(19)</sup> - a pirose fosse sintoma comum.

PIROSE DIÁRIA		
	Ind. normais	Cancro do esófago
OCASIONAL	60 (61,9%)	2 (33,3%)
DIÁRIA	37 (38,1%)	4 (66,7%)

Fig. 25

No estudo da relação divertículo esofágico-cancro, constatamos que nos 3015 doentes estudados apenas foram encontrados 27 divertículos esofágicos dos quais 2 da região faríngea. Nenhum doente com cancro tinha divertículo faringo-esofágico e apenas num doente com cancro do terço inferior, se verificou a existência concomitante de um divertículo de tracção no terço médio. Tais factos permitem concluir da falta de relação divertículo - cancro.

Situação idêntica verificou-se em relação à acalásia: nos nove casos observados, em nenhum coexistia com carcinoma.

A ingestão de cáusticos confirmou-se em 7 doentes, um dos quais veio a apresentar cancro do esófago 28 anos mais tarde. O pequeno número de casos deste grupo não permite avaliar do seu significado estatístico, pelo que, apesar de dispormos dessas informações não estudamos a eventual importância do tipo de cáustico ingerido.

Os resultados do estudo da incidência familiar de cancro nos indivíduos com cancro do esófago apresentam-se nas Figs. 26 a 28.

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCRO DO ESÓFAGO		
	Ind. normais	Cancro do esófago
SEM ANTEC.	411 (85,4%)	81 (89,0%)
COM ANTEC.	70 (14,6%)	10 (11,0%)

Fig. 26

## LOCALIZAÇÃO DO CANCRO NOS FAMILIARES

	Ind. normais	Cancro do esófago
ESÓFAGO	3 (4,3%)	1 (10,0%)
ESTÔMAGO	38 (54,3%)	6 (60,0%)
CÓLON-RECTO	15 (21,4%)	0 (0,0%)
OUTROS LOCAIS	14 (20,0%)	3 (30,0%)

Fig. 27

## GRAU DE PARENTESCO COM O DOENTE COM CANCRO DO ESÓFAGO

	Ind. normais	Cancro do esófago
PAI	19 (27,2%)	3 (30,0%)
MÃE	22 (31,4%)	4 (40,0%)
FILHOS	2 (2,9%)	0 (0,0%)
IRMÃOS	17 (24,3%)	3 (30,0%)
AVÓS	5 (7,1%)	0 (0,0%)
TIOS	5 (7,1%)	0 (0,0%)

Fig. 28

Os dados obtidos revelam não existir maior incidência de antecedentes familiares de cancro esofágico ou doutras localizações nos doentes com cancro do esófago ( $\chi^2_3 = 3.18$  com  $\chi^2_c = 7.81$ ) como não tem significado estatístico a análise do grau de parentesco ( $\chi^2_5 = 2.05$  com  $\chi^2_c = 11.07$ ). A influência da actividade profissional, (referida por alguns autores<sup>(24)</sup> como importante), foi também investigada, tendo em atenção vários aspectos: tipo de profissão, tempo de prática profissional, ambiente de trabalho, tipo de poluente, uso de protecção e regularidade do seu uso.

Dada a diversidade de profissões existentes e a impossibilidade prática de as codificar, o que nos pareceu sem interesse para este trabalho, optamos por agrupá-las em seis categorias de acordo com tabelas publicadas:

Quadros superiores e profissões liberais

Quadros técnicos

Pessoal técnico auxiliar

Operários especializados

Operários indiferenciados

Agricultores

Embora os agricultores sejam frequentemente incluídos entre os operários indiferenciados, entendemos que, pelas características particulares do seu trabalho e também porque na literatura tem sido descrito<sup>(21)</sup> que têm maior incidência de cancro do esófago, deveriam constituir um grupo independente.

A importância do número de anos em que foi exercida, é por demais evidente, pois só poderá haver relação com qualquer tipo de patologia ao fim de bastante tempo. No nosso estudo esse período foi definido arbitrariamente como um mínimo de dez anos.

Outro aspecto tido em consideração, foi o ambiente de trabalho principalmente no que respeita à presença de elementos considerados poluentes. De uma forma genérica e após avaliação subjectiva com o auxílio do próprio indivíduo, separamos inicialmente os doentes em dois grupos: os que trabalham em boas condições e em ambientes onde não são manuseados produtos considerados tóxicos, e os que trabalham em condições opostas. Neste último grupo era também considerado o tipo de poluente: partículas - sílica, argilas, fibras orgânicas fibras sintéticas - ou gases em suspensão - orgânicos, inorgânicos.

Nos indivíduos que trabalhavam em ambientes poluídos era registado também o uso de meios de protecção e o rigor da sua utilização.

No referente a estes aspectos a análise global dos elementos colhidos (referentes às profissões) mostra diferenças com significado estatístico (Fig. 29):  $\chi^2_5 = 12.27$  com  $\chi^2_c = 11.07$ .

PROFISSÕES		
	Ind. normais	Cancro do esófago
QUADROS SUP.	6 (1,2%)	1 (1,1%)
QUADROS TÉCN.	16 (3,3%)	4 (4,4%)
TÉCN. AUXIL.	29 (6,0%)	1 (1,1%)
OPER. ESPEC.	55 (11,4%)	21 (23,1%)
OPER. INDIF.	239 (49,7%)	40 (44,0%)
AGRICULTORES	137 (28,4%)	24 (26,3%)

Fig. 29

O mesmo não se passa quanto ao tempo de exercício da profissão  $\chi^2_3 = 2.28$  com  $\chi^2_c = 7.81$  (Fig. 30).

### TEMPO DE EXERCÍCIO DA PROFISSÃO

	Ind. normais	Cancro do esófago
MENOS DE 10 ANOS	2 (0,4%)	0 (0,0%)
10 A 15 ANOS	4 (0,8%)	0 (0,0%)
15 A 20 ANOS	29 (6,0%)	3 (3,3%)
MAIS DE 20 ANOS	447 (92,8%)	88 (96,7%)

Fig. 30

Nos agrupamentos profissionais adoptados neste estudo, encontramos maior incidência de cancro do esófago (com significado estatístico  $\chi^2_3 = 8.98$  com  $\chi^2_c = 6.63$ ), no dos operários especializados (Fig. 31).

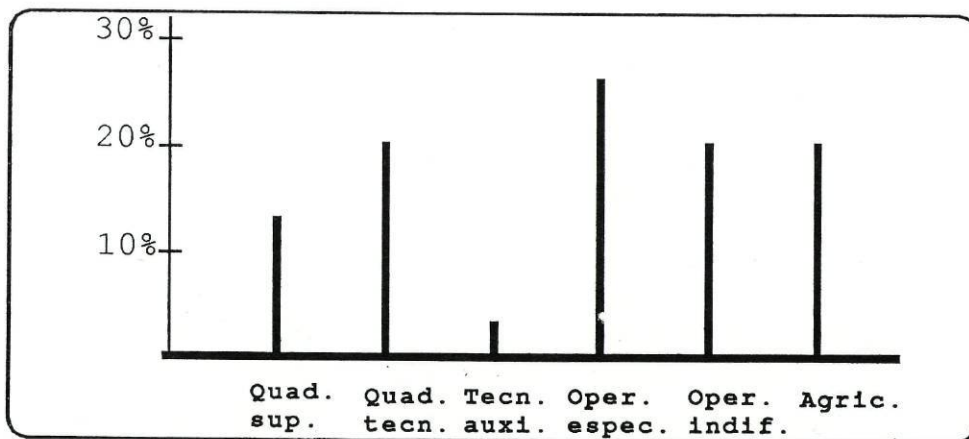


Fig. 31

### POLUIÇÃO NO AMBIENTE DE TRABALHO

	Ind. normais	cancro do esófago
NORMAL	421 (87,3%)	56 (61,5%)
POLUÍDO	61 (12,7%)	35 (38,5%)

Fig. 32

Em relação à poluição do ar e importância do ambiente de trabalho (Fig. 32), encontramos forte dependência entre a presença de cancro e a poluição do meio ambiente ( $\chi^2_1=36.88$  com  $\chi^2_c=6.63$ , (Conf. 99%). Comprovada esta relação tentamos estudar a interdependência do cancro do esófago com os diferentes tipos de substâncias poluentes registadas, e com o nível de localização da neoplasia no esófago (Figs. 33 e 34).

TIPO DE POLUENTE		
	Ind. normais	Cancro do esófago
SÍLICA	13 (22,3%)	17 (48,6%)
FIB. ORG.	20 (32,1%)	7 (20,0%)
FIB. SINT.	10 (16,6%)	6 (17,1%)
GASES ORG.	18 (29,0%)	5 (14,3%)

Fig. 33

NÍVEL DE LOCALIZAÇÃO DO CANCRO NO ESÓFAGO			
	1/3 sup.	1/3 méd.	1/3 inf.
SEM SÍLICA	5	8	6
COM SÍLICA	1	12	5

Fig. 34

O cancro do esófago foi estatisticamente mais frequente nos indivíduos que trabalham em ambientes poluídos pela sílica do que nos que trabalham em condições normais:  $\chi^2_1=7.99$  com  $\chi^2_c=6.64$  (Conf. 99%).

Ao contrário do que seria de admitir, não encontramos, nos indivíduos que trabalham em meio poluído pela sílica, maior frequência de cancro dos terços superior e médio.

A importância do uso de equipamento de protecção pessoal, não pôde ser avaliada, por falta de utilização regular do referido equipamento por todos os trinta e cinco indivíduos com cancro do esófago, que trabalhavam em meio reconhecidamente poluído.

Embora já tenhamos encontrado uma relação directa entre o cancro do esófago e um dos agrupamentos profissionais adoptados, entendemos, que esse aspecto deveria ser reavaliado quando nos debruçássemos sobre uma

eventual inter-relação entre o cancro do esófago e o "nível social" dos indivíduos. Para isso, agrupamos os nossos doentes segundo o seu "nível social", em função de vários parâmetros, para além do simples "aspecto", já que este é por vezes ilusório.

Entendemos que deveriam ser analisados vários aspectos relacionados com a vida dos indivíduos, tendo optado por: profissão, hábitos higiénicos, condições gerais da habitação (água canalizada; quarto de banho completo) e "nível social" que aparenta.

Quanto à profissão, os operários indiferenciados ou especializados e os agricultores, foram incluídos nos estratos sociais baixos. Feita a adaptação dos grupos profissionais a estratos sociais, pode constatar-se (Fig. 29), que entre os indivíduos considerados normais 89.4% pertencem aos níveis inferiores; entre os doentes com cancro do esófago essa percentagem atinge os 93.5%, mas a diferença não tem significado estatístico ( $\chi^2_1=1.49$  com  $\chi^2_c=3.84$ ).

O estado dos dentes e os hábitos e frequência da higiene oral foram a base da análise dos hábitos higiénicos (Figs 35 e 36).

#### ESTADO DE CONSERVAÇÃO DOS DENTES

	Ind. normais	Cancro do esófago
S / DENTES	121 (25,2%)	13 (14,3%)
BEM TRAT.	51 (10,6%)	0 (0,0%)
CARIADOS	169 (35,1%)	10 (11,0%)
"PODRES"	140 (29,1%)	68 (74,7%)

Fig. 35

#### HÁBITOS HIGIÉNICOS DA BOCA

	Ind. normais	Cancro do esófago
S / HABIT.	280 (58,1%)	80 (87,9%)
C / HABIT.	202 (41,9%)	11 (12,1%)

Fig. 36

Dos elementos obtidos ressalta em primeiro lugar a conclusão de que a higiene oral é uma prática pouco difundida, uma vez que mesmo entre os indivíduos "normais", cerca de 60% não a tem como frequente. Nos indivíduos com cancro do esófago esse valor é muito mais elevado (87.9%) - diferença estatisticamente significativa  $\chi^2_1 = 29.20$  com  $\chi^2_c = 6,64$  (Conf. 99%).

Em relação ao estado de conservação dos dentes constatamos que 85.7% dos portadores de cancro do esófago os tinham em mau estado, tendo sido considerados "podres" em 74.7%. No grupo dos "normais" esses números foram respectivamente de 64.2% e 29.1%, verificando-se diferença estatisticamente significativa:  $\chi^2_1 = 9.41$  com  $\chi^2_c = 6.64$ , (Conf. 99%).

A avaliação das condições gerais da habitação, em função da existência ou não de água canalizada e quarto de banho completo (Figs. 37 e 38), permitem concluir que a inexistência de água canalizada se observou mais vezes entre os indivíduos com cancro do esófago (38.5%) - diferença com significado estatístico:  $\chi^2_1 = 28.7$  com  $\chi^2_c = 6.64$  (Conf. 99%).

### CONDIÇÕES GERAIS DA HABITAÇÃO

(água canalizada)

	Ind. normais	Cancro do esófago
S / ÁGUA CAN.	71 (14,7%)	35 (38,5%)
C / ÁGUA CAN.	411 (85,3%)	56 (61,5%)

Fig. 37

### CONDIÇÕES GERAIS DA HABITAÇÃO

(características do "w.c.")

	Ind. normais	Cancro do esófago
"W.C." COMPLETO	265 (55,1%)	17 (18,7%)
"W.C." INCOMPL.	216 (44,9%)	74 (81,3%)

Fig. 38

Também se verificou que a falta de casa de banho completa foi mais frequente no grupo de indivíduos com cancro esofágico (81.3%) - diferença igualmente significativa:  $\chi^2_3 = 40.7$  com  $\chi^2_c = 6.64$ , (Conf. 99%).

A avaliação subjectiva do "nível social" dos doentes (Fig. 39), permite concluir que o cancro do esófago foi mais frequente no nível considerado

mais "baixo" e que essa diferença é também significativa estatisticamente:  $\chi^2_4 = 14.25$  com  $\chi^2_c = 13.28$ , (Conf. 99%).

#### AVALIAÇÃO SUBJECTIVA DO "NÍVEL SOCIAL"

	Ind. normais	Cancro do esófago
BAIXO	300 (62,2%)	75 (82,4%)
MÉDIO/BAIXO	86 (17,8%)	8 (8,8%)
MÉDIO	73 (15,1%)	7 (7,7%)
MÉDIO/ALTO	15 (3,1%)	1 (1,1%)
ALTO	8 (1,7%)	0 (0,0%)

Fig. 39

Em relação às diferenças dos extractos sociais, se aceites como representativos, podemos concluir que, o cancro do esófago foi claramente mais frequente nos estratos sociais mais baixos, o que nos levou a procurar o porquê dessa diferença.

Múltiplos trabalhos sobre este tema tendem, na generalidade, a inclinar-se para a importância dos factores de ordem alimentar.

Admitir-se-ia a existência de substâncias carcinogêneas, as quais incluídas na dieta, iriam ter sobre a mucosa esofágica uma acção cancerígena directa, prolongada e repetida dia a dia ao longo dos anos. Esta teoria ajudaria a explicar não só as variações da incidência da doença de país para país mas também entre regiões.

Para tentar esclarecer esta hipótese, elaboraram-se inquéritos alimentares mais ou menos complexos com a intenção de detectar uma relação entre a dieta e o cancro esofágico. Contudo, os resultados práticos são limitados e contraditórios, já que este tipo de inquérito é extremamente difícil e aleatório. Com efeito, um eventual carcinogéneo alimentar teria, muito provavelmente, uma acção lenta ao longo do tempo. Assim, mais do que saber o que a pessoa come, importa apurar o que comeu nos últimos dez ou vinte anos, e se durante esse tempo houve alterações dos hábitos alimentares. Por outro lado, é sabido como interrogatórios deste tipo são falíveis dado que o mesmo indivíduo, interrogado em ocasiões diferentes, dá frequentemente respostas diversas.

Relembremos também que a possível acção carcinogénea da dieta poderá ocorrer de uma forma activa ou passiva, isto é, tanto pode tratar-se de uma substância cancerígena contida na alimentação, como da ausência de

um princípio protector<sup>(26)</sup>. Já Gouveia Monteiro<sup>(55,56,57)</sup> nos seus trabalhos sobre cancro do estômago dizia: "...outra causa de perplexidade reside no facto de a suposta acção carcinogénica da dieta, tanto poder resultar directamente dos alimentos que a compõem, como ser consequência da forma como são cozinhados, da natureza dos utensílios em que a preparação culinária é feita, da alteração dos alimentos por fungos associados, ou da presença de aditivos utilizados...".

Todas as dúvidas e implicações referidas fizeram com que decidissemos, no nosso estudo, não abordar o aspecto dietético, à excepção da ingestão alcoólica, considerada importante na etiopatogenia do cancro do esófago, pelo menos no mundo ocidental no qual estamos inseridos. Incluímos pois, no nosso inquérito epidemiológico, várias perguntas para fazer uma avaliação, o mais rigorosa possível, da quantidade de álcool (em gramas) ingerido em cada vinte e quatro horas, uma vez que, registar se há ou não ingestão regular de "vinho" não é suficiente, pois o teor alcoólico desse tipo de bebida de uso corrente é díspar.

Da observação dos dados recolhidos (Fig. 40), ressalta que a grande maioria (83.4%) da população portuguesa inquirida tem hábitos alcoólicos e que nos indivíduos com cancro do esófago, essa frequência é francamente mais elevada (95.6%) - diferença com significado estatístico  $\chi^2_1 = 11.3$  com  $\chi^2_c = 6.64$ , (Conf. 99%).

HÁBITOS ALCOÓLICOS		
	Ind. normais	Cancro do esófago
C/ HÁBITOS	393 (81,5%)	87 (95,6%)
S/ HÁBITOS	89 (18,5%)	4 (4,4%)

Fig. 40

Se fizermos o tratamento dos dados obtidos em função do sexo, verificamos que embora os indivíduos dos sexos masculino e feminino com cancro do esófago, apresentem maior incidência de ingestão alcoólica (Figs. 41 e 42), essa diferença só tem significado estatístico no sexo masculino:

HÁBITOS ALCOÓLICOS NOS INDIVÍDUOS DO SEXO  
MASCULINO

	Ind. normais	Cancro do esófago
S/HÁBITOS	27 (10,4%)	0 (0,0%)
C/HÁBITOS	233 (89,6%)	67 (100%)

$$\chi^2_3 = 6.27 \text{ com } \chi^2_c = 3.84$$

Fig. 41

HÁBITOS ALCOÓLICOS NOS INDIVÍDUOS DO SEXO  
FEMININO

	Ind. normais	Cancro do esófago
S/ HÁBITOS	62 (27,9%)	4 (16,7%)
C/ HÁBITOS	160 (72,1%)	20 (83,3%)

$$\chi^2_1 = 1.40 \text{ com } \chi^2_c = 3.84$$

Fig. 42

Estes factos permitem concluir que a ingestão alcoólica teve relação directa com o aparecimento do cancro do esófago, constituindo pois um factor de risco.

Como concluir dos complexos mecanismos desta relação? Será o álcool propriamente dito que tem acção nociva sobre a mucosa esofágica, ou serão algumas substâncias existentes na sua composição as responsáveis dessa agressão?

Analizamos os costumes das regiões onde vive a população estudada, verificando que existe um consumo apreciável de um tipo de vinho considerado de má qualidade - "vinho americano" - bem como de um destilado

do vinho ou do seu mosto -" bagaço"- e de seguida o que se passou com os nossos doentes no que se refere à ingestão dessas bebidas (Figs. 43 e 44).

#### INGESTÃO HABITUAL DE "VINHO AMERICANO"

	Ind. normais	Cancro do esófago
C/ INGESTÃO	95 (24,2%)	31 (36,0%)
S / INGESTÃO	298 (75,8%)	55 (64,0%)

Fig. 43

#### INGESTÃO HABITUAL DE "BAGAÇO"

	Ind. normais	Cancro do esófago
C/ INGESTÃO	120 (30,5%)	61 (70,9%)
S/ INGESTÃO	273 (69,5%)	25 (29,1%)

Fig. 44

Os dados são de molde a concluirmos que a frequência de aparecimento do cancro do esófago foi maior entre os que ingeriam qualquer dessas bebidas, e que essa diferença tem significado estatístico em relação a ambas.

"VINHO AMERICANO"  $\chi^2_3 = 5.16$  com  $\chi^2_c = 3.84$

"BAGAÇO"  $\chi^2_1 = 48.9$  com  $\chi^2_c = 6.64$ , (Conf. 99%)

Dado que o vinho americano tem baixo teor alcoólico, podemos admitir que os seus efeitos nocivos advirão, não do álcool, mas de qualquer outra substância que desconhecemos e que eventualmente contenha.

A tentativa de averiguar a sua composição química a fim de identificarmos algum produto referenciado como potencialmente oncogénico foi difícil e pouco produtiva.

A literatura é parca em informações sobre os constituintes do vinho, nomeadamente do resultante de produtores directos (popularmente conhecido como vinho americano). Nos contactos com os organismos oficiais (Comissão de Viticultura dos Vinhos Verdes; Instituto da Vinha e do Vinho; Instituto do Vinho do Porto), não nos foi possível obter os elementos desejados.

Refira-se contudo que esta bebida apresenta em relação ao vinho verde, níveis de metanol francamente mais elevados, o qual é considerado uma substância tóxica e que a nível de comissões integradas no âmbito da Comunidade Económica Europeia, está actualmente em curso, no Instituto do Vinho do Porto, um estudo para determinação dos níveis de carbamato de etilo (composto do grupo das nitrosaminas), detectado em bebidas alcoólicas comercializadas. Os elevados níveis deste produto nocivo poderão estar relacionados com adubos com alto teor de ureia, utilizados pelos agricultores, como fertilizantes da vinha.

No referente ao "bagaço" será a sua elevada percentagem de álcool, ou qualquer substância que exista na sua composição a responsável. Está provado por outros autores<sup>(158)</sup> que a relação álcool/cancro do esófago aumenta com a quantidade ingerida, aspecto também objecto de análise (Fig. 45).

#### CONSUMO DE ÁLCOOL EM gr/DIA

	Ind. normais	Cancro do esófago
<DE 30	1 (0,3%)	0 (0,0%)
30 - 60	30 (7,6%)	2 (2,3%)
60 - 100	112 (28,4%)	1 (1,1%)
100 - 120	102 (26,0%)	5 (5,7%)
120 - 150	64 (16,2%)	5 (5,7%)
150 - 180	42 (10,7%)	10 (11,5%)
180 - 200	27 (6,9%)	37 (42,6%)
200 - 250	11 (2,8%)	20 (23,1%)
250 - 300	1 (0,3%)	2 (2,3%)
>DE 300	3 (0,8%)	5 (5,7%)

Fig. 45

No nosso estudo verificamos que há menor incidência de cancro do esófago nos indivíduos que ingerem uma dose diária de álcool inferior a 150 gr. mas essa frequência inverte-se a partir desse valor, sendo a diferença estatisticamente significativa  $\chi^2_1 = 131.1$  com  $\chi^2_c = 6.64$ . (Conf. 99%).

É importante referir que entre os indivíduos "normais" que ingerem regularmente álcool, 78.7% consomem menos de 150 gr contra 14.8% no grupo com cancro do esófago. Estes dados estão de acordo com o afirmado por outros<sup>(158)</sup>: há relação entre a quantidade de álcool ingerido e a probabilidade de aparecimento de cancro do esófago.

Para além do tipo de alimentos ingeridos também tem sido apontado na literatura a importância da temperatura no momento da ingestão.

Embora com a noção da subjectividade de uma apreciação desta natureza, procedemos ao seu estudo, tentando avaliar a temperatura habitual de ingestão de bebidas pelos nossos doentes, para a qual consideramos genericamente dois grupos: normal e muito quente (Fig. 46).

#### TEMPERATURA HABITUAL DE INGESTÃO DE BEBIDAS

	Ind. normais	Cancro do esófago
NORMAL	417 (86,7%)	84 (92,3%)
MUITO QUENTE	64 (13,3%)	7 (7,7%)

Fig. 46

Da nossa observação concluímos que o cancro do esófago não foi mais frequente no grupo que tinha por hábito ingerir bebidas "muito quentes", ideia que contraria pontos de vista de autores nórdicos<sup>(97)</sup>.

Para além dos hábitos alimentares, outros são referidos como aumentando o risco de cancro do esófago, incluindo-se neles o hábito de fumar ou mascar algumas plantas entre as quais sobressai o tabaco.

Porque entre nós o hábito de mascar, se encontra praticamente abandonado; a nossa atenção dirigiu-se apenas para o do fumo, cujas origens se perdem no tempo, mas que constitui uma realidade do cotidiano. Antigamente só praticado por homens, tem vindo a difundir-se também entre as mulheres, a um ritmo cada vez maior à medida que alguns preconceitos de ordem social vão desaparecendo.

A sua influência na saúde do indivíduo que o pratica não se faz sentir de uma forma súbita mas parece ser a sua prática contínua ao longo dos anos a responsável pelos seus efeitos prejudiciais.

Este aspecto reveste-se de particular importância para análise dos elementos obtidos, uma vez que não é fundamental que ele seja actualmente um fumador, sendo mais importante o seu passado em relação ao tempo durante o qual "fumou" e a quantidade de tabaco consumida. Estes foram os motivos, aliás já referidos, pelos quais só consideramos como fumadores os indivíduos com pelo menos 10 anos de prática.

Numa análise global (Fig. 48), o cancro do esófago foi significativamente mais frequente entre os fumadores:  $\chi^2_1=21.5$  com  $\chi^2_c=6.64$ , (Conf. 99%).

HÁBITOS TABÁGICOS		
	Ind. normais	Cancro do esófago
FUMADORES	128 (26,6%)	46 (51,1%)
NÃO FUMADORES	353 (73,4%)	44 (48,9%)

Fig. 48

Em relação ao sexo (Figs. 49 e 50), concluímos que a diferença continua a ser significativa entre os homens -  $\chi^2_1=7.5$  com  $\chi^2_c=6.64$ . (Conf. 99%), não se passando o mesmo com as mulheres onde se verificou menor incidência de cancro.

HÁBITOS TABÁGICOS - SEXO MASCULINO		
	Ind. normais	Cancro do esófago
FUMADORES	124 (47,9%)	44 (66,7%)
NÃO FUMADORES	135 (52,1%)	22 (33,3%)

Fig. 49

HÁBITOS TABÁGICOS - SEXO FEMININO		
	Ind. normais	Cancro do esófago
FUMADORES	4 (1,8%)	2 (8,3%)
NÃO FUMADORES	218 (98,2%)	22 (91,7%)

Fig. 50

Esta última conclusão deve ser encarada com reserva, pois apesar dos hábitos tabágicos constituírem, como já foi dito, prática corrente no sexo feminino, não podemos esquecer que entre os estratos sociais mais baixos essa prática é ainda pouco usual e foi nesse grupo que verificamos maior frequência do cancro. Por outro lado, no nosso estudo, poucas foram as mulheres que fumavam há mais de dez anos. Daí que na nossa sociedade o tabaco ainda não terá, no sexo feminino, efeito nocivo evidente.

Porque é nocivo o tabaco? É do conhecimento geral que entre as substâncias constituintes do tabaco se destaca a nicotina, cujas acções farmacológicas são conhecidas e à qual se atribui grande importância no aparecimento doutras neoplasias, como o carcinoma brônquico, da bexiga, etc.

Mas para além da nicotina, outras substâncias inaladas ou aspiradas com o fumo do tabaco, como o alcatrão, são consideradas prejudiciais (relembremos a relação entre as nitrosaminas e o cancro do esófago e o elevado teor destas substâncias no alcatrão).

Para analisar a acção do tabaco entre os indivíduos inquiridos, entendemos conveniente avaliar a quantidade de nicotina e de outras substâncias contidas no tabaco inaladas por dia. Para o efeito, após o registo da "marca" de tabaco usada por cada um e da quantidade de cigarros fumados por dia, tentamos quantificar esses valores utilizando os dados apostos nas embalagens pelos respectivos fabricantes para a quantidade de nicotina e de condensado onde se inclui o alcatrão), contida em cada cigarro. Quadros das Figs.51 a54.

### MARCAS DE TABACO - Nº DE CIGARROS/DIA

Consumo de nicotina em mg/dia

	<5	5-10	10-15	15-20	>20
SG filtro/ventil CT	<5,5	5,5-11	11-16,5	16,5-22	>22
SG lights	<3,5	3,5-7	7-10,5	10,5-14	>14
SG ultralights	<2,5	2,5-5	5-7,5	7,5-10	>10
SG gigante	<6	6-12	12-18	18-24	>24
Ritz/Definitivos	<5	5-10	10-15	15-20	>20
Português suave Sintra/Kentucky	<4	4-8	8-12	12-16	>16
Negritas	<3	3-6	6-9	9-12	>12
Dunhill	<6,5	6,5-13	13-19,5	19,5-26	>26

Fig. 51

### MARCAS DE TABACO - Nº DE CIGARROS/DIA

Consumo de condensado em mg/dia

SG filtro/ventil CT	<5	5-10	10-15	15-20	>20
	<85	85-170	170-255	255-340	>340
SG ventil/Ritz Dunhill/Kentucky	<80	80-160	160-240	240-320	>320
SG lights	<45	45-90	90-135	135-180	>180
SG ultralights	<30	30-60	60-90	90-120	>120
Português suave Sintra	<70	70-140	140-210	210-280	>280
Negritas	<90	90-180	180-270	270-360	>360
Definitivos	<95	95-190	190-285	285-380	>380

Fig. 52

### CONSUMO DE NICOTINA EM mg/dia

	Ind. normais	Cancro do esófago
< 5	1 (0,8%)	0 (0,0%)
5 - 10	4 (3,2%)	0 (0,0%)
10 - 12,5	6 (4,8%)	1 (2,3%)
12,5 - 15	20 (16,1%)	2 (4,5%)
15 - 17,5	25 (20,2%)	1 (2,3%)
17,5 - 20	24 (19,4%)	15 (34,1%)
20 - 22,5	12 (9,7%)	7 (15,9%)
22,5 - 25	19 (15,3%)	7 (15,9%)
25 - 27,5	4 (3,2%)	5 (11,4%)
> 27,5	9 (7,3%)	6 (13,6%)

Fig. 53

Constata-se facilmente o risco que o fumo do cigarro constitui, bem como vai aumentando com a quantidade "fumada".

Dos fumadores com cancro do esófago, 90.9% inalavam cerca de 20 mg de nicotina por dia, a que corresponde um maço de cigarros das marcas mais difundidas, enquanto dos "normais" só 54.8% fumavam essa quantidade. Esta diferença é estatisticamente significativa:  $\chi^2_1 = 18.4$  com  $\chi^2_c = 6.64$ , (Conf. 99%).

O mesmo se passa quanto ao teor de condensado embora de forma menos evidente que a nicotina  $\chi^2_1 = 14.8$  com  $\chi^2_c = 6.64$ , (Conf. 99%).

### CONSUMO DE CONDENSADO EM mg/dia

	Ind. normais	Cancro do esófago
< 80	1 (0,8%)	0 (0,0%)
80 - 160	5 (4,0%)	0 (0,0%)
160 - 200	10 (8,1%)	3 (6,8%)
200 - 250	20 (16,1%)	1 (2,3%)
250 - 300	34 (27,4%)	6 (13,6%)
300 - 350	18 (14,5%)	15 (34,2%)
350 - 400	24 (19,4%)	10 (22,7%)
400 - 450	3 (2,4%)	3 (6,8%)
> 450	9 (7,3%)	6 (13,6%)

Fig. 54

Este estudo, corrobora o de outros autores quanto ao risco do fumo do tabaco. Todavia apesar das campanhas desenvolvidas, a população em geral continua a consumir grandes quantidades de tabaco, cujos malefícios se procuram atenuar através da aplicação de um filtro.

Nos nossos doentes que fumavam mais de um maço de cigarros com filtro, por dia, o carcinoma do esófago foi menos frequente (Fig. 55), embora sem significado estatístico ( $\chi^2_1 = 2.30$  com  $\chi^2_2 = 3.84$ ).

### TIPO DE CIGARROS CONSUMIDOS

(com ou sem filtro)

	Ind. normais	Cancro do esófago
SEM FILTRO	35 (28,6%)	18 (40,9%)
COM FILTRO	88 (71,4%)	26 (59,1%)

Fig. 55

Estes dados mostram que o consumo de cigarros com filtro, não anula o risco de contrair cancro do esófago.

Também procuramos estudar o efeito sinérgico entre produtos nomeadamente no que se refere ao álcool e tabaco.

Neste trabalho, podemos confirmar que o risco de cancro do esófago é maior para os indivíduos simultaneamente bebedores e fumadores, risco esse que vai aumentando em função dos níveis de consumo, de ambos (Fig.56).

Na representação gráfica a três dimensões (Fig. 57 e 58), apercebemos melhor dessa interdependência já que facilmente verificamos que a grande maioria dos doentes com cancro do esófago se situa nos níveis de maior consumo associado de álcool e tabaco.

CONSUMO DE NICOTINA EM mg/DIA

CONSUMO DE ÁLCOOL EM gr/DIA

	Não bebedores	<100	100-120	120-150	150-200	>200
Não fumadores	0 0	1 50.0	1 33.3	1 12.5	12 41.4	8 33.3
<12.5	0 0	0 0	0 0	0 0	1 3.4	0 0
12.5-15	0 0	0 0	1 33.3	0 0	1 3.4	0 0
15-17.5	0 0	0 0	0 0	0 0	1 3.4	0 0
17.5-20	0 0	0 0	1 33.3	3 37.5	7 24.1	4 16.7
20-22.5	0 0	1 50.0	0 0	1 12.5	2 6.9	3 12.5
22.5-25	0 0	0 0	0 0	1 12.5	1 3.4	5 20.8
>25	1 100.0	0 0	0 0	2 25.2	4 13.8	4 16.7

Fig. 56



Face aos resultados obtidos no nosso estudo, procuramos verificar o peso dos factores de risco e a sua forma de associação mais frequente para o que fizemos uma análise factorial aplicada às seguintes variáveis (Figs. 59 a 61):

- sexo
- profissão
- hábitos alcoólicos (gr/dia)
- hábitos tabágicos (mg nicot./dia)
- poluição do ambiente de trabalho
- nível social

tendo obtido uma percentagem de variação de 78,2% com os três primeiros factores (Fig. 59).

PERCENTAGEM DE VARIAÇÃO DOS FACTORES			
Factor	Valor próprio	% De variação	% Acumulada
1	2.04354	34.1	34.1
2	1.75182	29.2	63.3
3	0.89507	14.9	78.2
4	0.55234	9.2	87.4
5	0.47865	8.0	95.4
6	0.27858	4.6	100.0

Fig. 59

Encontramos uma alta correlação do primeiro factor com a ingestão de álcool e nicotina.

Relativamente ao segundo factor obtivemos correlação alta e positiva com a poluição do meio ambiente, nível social e profissão embora esta última de forma menos evidente.

Em relação ao terceiro factor fomos encontrar correlação mais acentuada entre a profissão e o sexo (Fig. 60), a qual deverá estar directamente ligada ao facto de diversas profissões serem praticamente só desempenhadas por indivíduos do sexo masculino.

COEFICIENTES DAS DIFERENTES VARIÁVEIS NOS TRÊS  
PRIMEIROS FACTORES PRÓPRIOS

Variáveis	Factores		
	1	2	3
SEXO	0.51398	- 0.48487	0.53370
PROFISSÃO	- 0.38688	0.54557	0.67237
gr/DIA/NIC.	0.75543	- 0.03471	0.31291
gr/DIA/ALC.	0.80635	- 0.24509	- 0.20367
POLUENTE	0.42168	0.79119	- 0.10639
NÍVEL SOCIAL	0.48063	0.72927	- 0.08629

Fig. 60

Os resultados que obtivemos, permitem-nos nesta fase do trabalho, definir três níveis na importância dos factores de risco do cancro do esófago.

Para o efeito escalonamo-los em graus I a III

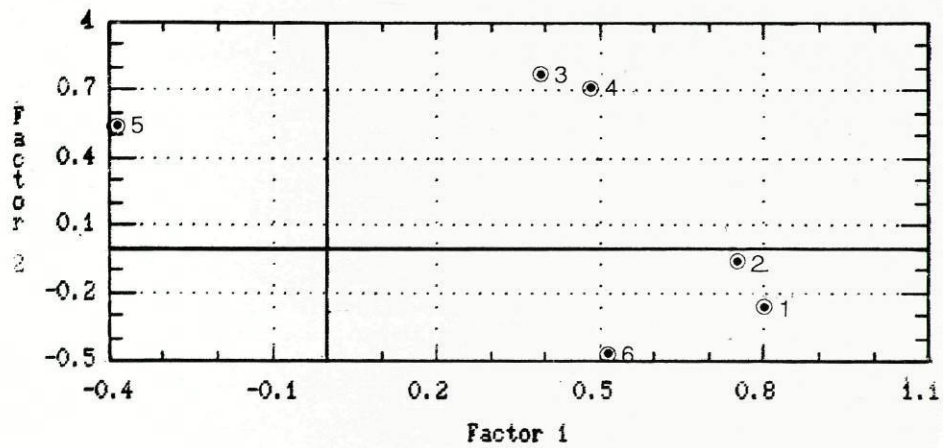
GRAU I : Hábitos alcoólicos  
Hábitos tabágicos

GRAU II : Poluição no ambiente de trabalho  
Nível social

GRAU III : Profissão

No grau I encontramos factores que podemos considerar relacionados com os hábitos alimentares e sociais. No grau II factores exógenos associados ao ambiente onde o indivíduo se encontra inserido a maior parte do tempo, e no grau III factores profissionais.

PESOS E FORMA DE ASSOCIAÇÃO RELATIVAS DAS VARIÁVEIS  
ENUNCIADAS NOS DOIS PRIMEIROS VECTORES



1 - Álcool  
2 - Tabaco  
3 - Poluente

4 - Nível social  
5 - Profissão  
6 - Sexo

Fig. 61

## DISCUSSÃO

Os estudos epidemiológicos, sempre de difícil realização e nalguns aspectos aleatórios, contribuem no entanto para um melhor conhecimento do comportamento das doenças, podendo contribuir decisivamente através do conhecimento de factores predisponentes ou causais para a definição de populações de risco.

É do conhecimento geral e já o dissemos neste trabalho que, não há agentes universalmente aceites como oncogénicos, mas é comum ver-se referido que determinada patologia ou agente constituem factores de risco do cancro do esófago. No entanto, a população em causa provavelmente não foi estudada e estão a ser extrapolados para ela resultados de trabalhos efectuados noutras populações, que muito provavelmente não serão comparáveis.

O nosso trabalho é a prova do que atrás referimos já que, conforme foi visto, e ao contrário do que é vulgar vermos mencionado na literatura, não podemos provar relação do cancro do esófago com qualquer outra patologia esofágica, nomeadamente com o refluxo gastro-esofágico, esófago de Barrett, acalásia, divertículo faringo-esofágico ou esofagite cáustica, pelo que para a população estudada não podemos considerá-las como factor de risco<sup>(1,16,17,18,30,58,78,87,89,96)</sup>.

Quanto à presença de refluxo gastro-esofágico, os nossos resultados são até antagónicos<sup>(81)</sup> em relação ao que seria de prever, pois encontramos diferença significativa sim, mas no que se refere à sua maior incidência entre a população normal!

Em relação ao esófago de Barrett, temos de admitir que poderá constituir factor de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma da junção esófago-gástrica mas não de carcinoma espinocelular do esófago.

Todavia, esse grupo de tumores por terem características especiais, foi excluído deste estudo, não tendo sido objecto de análise.

É importante realçar a relação encontrada com factores externos, quer sejam ambientais, quer alimentares. Foi nestes que observamos diferenças com significado estatístico, que nos permitiram considerar alguns deles como factores de risco.

O nível social que por si só acarreta diferenças importantes na profissão, alimentação, higiene pessoal, constitui factor de risco com peso, já que analisado sob vários aspectos apresentou sempre aumento significativo

do risco de cancro do esófago. O estudo atento deste grupo permite aceitar facilmente uma teoria multifactorial para o cancro do esófago, em que têm papel importante factores agressivos (álcool, tabaco, sílica, bactérias da cavidade oral, etc.) e onde faltam factores protectores (vitaminas, zinco) por deficiência alimentar.

Os resultados do estudo epidemiológico realizado, na tentativa do que nos propusemos, permite concluir que na população estudada, o doente de maior risco se encontra entre os indivíduos do sexo masculino, na sétima década da vida, pertencentes ao estrato social mais baixo, que trabalham em meio poluído (especialmente pela sílica), que fumam mais de um maço de cigarros e ingerem mais de 150 gr de álcool por dia (nomeadamente através de bebidas de má qualidade como o vinho americano e o bagaço), sendo consequentemente sobre esta população que deve ser exercida maior vigilância, no sentido do rastreio e profilaxia do cancro do esófago.

## **ESTADIAMENTO DO CANCRO DO ESÓFAGO**

A maior parte dos doentes com cancro do esófago, quando chegam a um centro especializado, são portadores de diversos exames complementares para além dos que permitiram o diagnóstico da doença. Contudo, é raro que esse conjunto de exames seja o ideal. Frequentemente faltam exames fundamentais e existem outros desnecessários ou redundantes.

Parece pois importante analisar quais os problemas que se colocam ao clínico com a responsabilidade de decidir a atitude terapêutica a adoptar, para podermos estabelecer um protocolo de exames subsidiários, a realizar em todos os doentes com cancro do esófago<sup>(8,108)</sup>.

Por princípio e para decidir a terapêutica a instituir, o médico necessita de informações completas sobre:

- Estadiamento do tumor
- Estado nutricional do doente
- Existência de doenças associadas e seu grau de evolução

Em relação ao estadiamento do tumor importa saber, se a lesão é limitada ou não. Localmente é importante tentar determinar se o tumor está aderente a estruturas vitais como os grandes vasos e/ou árvore respiratória. A presença de metástases regionais<sup>(6)</sup>, embora condicione necessariamente o prognóstico, não determina por si só a atitude terapêutica. Para saber se há disseminação à distância, a procura de metástases é fundamental, particularmente no fígado, órgão mais frequentemente atingido.

A avaliação do estado nutricional<sup>(14,128,136,151)</sup> e imunitário<sup>(13,53,66,109,119,120,121,150)</sup>, até há pouco descurada, é hoje reconhecidamente importante<sup>(2)</sup>. Um estado nutricional degradado, tão frequente entre os doentes oncológicos, pode interferir decisivamente de forma negativa, nomeadamente no pós-operatório, quer dificultando a cicatrização, com os respectivos riscos de deiscência e fístula anastomótica, quer pela falta de defesas contra infecções<sup>(5,15,22,85,112,113,128)</sup>

A procura e avaliação do grau de doenças associadas, é outro aspecto importante no estudo do doente com cancro do esófago. Dado o escalão etário em que é mais frequente, encontramos muitas vezes doentes com outras patologias, algumas graves que, ora contra-indicam algumas atitudes terapêuticas ora exigem cuidados especiais.

Assim, nessa ordem de ideias, dispomos hoje em dia, de um vasto conjunto de exames<sup>(79)</sup>, os quais, logicamente, não deverão ser todos realizados, por desnecessários. As informações de alguns sobrepõem-se e

outros não apresentam diferenças de acuidade suficiente que justifique a sua realização. Contudo, não existe nenhum exame que isoladamente, nos dê uma informação completa e correcta sobre estes problemas. Torna-se por isso necessária a associação de vários exames, não só para melhor esclarecer as situações, mas também para aumentar o grau de confiança em informações consideradas fundamentais.

Com o objectivo de elaborar um protocolo de exames complementares a realizar em todos os doentes com cancro do esófago, fizemos uma revisão da literatura e analisamos as vantagens e limitações de cada um. Posteriormente seleccionamos um conjunto de exames que foi realizado em 44 dos doentes com cancro do esófago que estudamos e cujos resultados se apresentam adiante.

Este estudo, permitiu-nos fazer de cada um uma avaliação mais real, bem como apercebemo-nos da sua maior ou menor simplicidade de execução.

Para avaliação do grau de invasão local de um cancro do esófago, todos os exames que a seguir enumeramos poderão dar algumas informações:

- Endoscopia
- Rx esofágico
- Rx do tórax
- Manometria esofágica
- Broncoscopia
- Cintilografia com gálio<sup>67</sup>
- Azigografia<sup>(12,33,37,52,77,169)</sup>
- Tomografia axial computadorizada
- Ressonância nuclear magnética<sup>(144)</sup>
- Ecografia transendoscópica<sup>(82,145,149)</sup>

Destes, não usamos nos nossos doentes, a ressonância nuclear magnética nem a ecografia transendoscópica, por na altura não dispormos do equipamento. Igualmente não realizamos a azigografia por dificuldades técnicas e por considerarmos que não apresenta vantagens nomeadamente em relação à T. A. C..

Analisando técnica por técnica entendemos que:

## ENDOSCOPIA

Exame sobre o qual já nos debruçamos largamente noutro capítulo, e onde referimos a nossa experiência e os nossos resultados. Permite, para além do diagnóstico da lesão primitiva, o despiste de metástases submucosas, dá informações sobre o eixo esofágico (repuxamentos e/ou empurramentos) bem como permite determinar a extensão da lesão (circular e longitudinalmente), excepto nas situações de estenose intransponível.

Trata-se de um exame indispensável e de grande capacidade de informação<sup>(135,163,164)</sup>.

## RX ESOFÁGICO

Exame com interesse na fase inicial de diagnóstico da doença, mas que é superado em acuidade pela endoscopia, que fornece material para exame histológico. Parece-nos contudo de grande importância na avaliação global do doente, pois para além de permitir uma correcta observação no que se refere às características do eixo esofágico<sup>(74,117)</sup>, permite igualmente verificar a existência de ectasia esofágica a montante do tumor, bem como medir a sua extensão, nomeadamente nos doentes com estenose intransponível pelo fibroscópio<sup>(51)</sup>.

Nos 44 doentes que estudamos incidimos nos seguintes aspectos:

- Extensão da lesão: mais ou menos de 5cm
- Ectasia a montante do tumor
- Desvio do eixo esofágico

Qualquer destes parâmetros é habitualmente considerado de mau prognóstico, nomeadamente no que se refere à ressecabilidade<sup>(4)</sup>. Em relação aos doentes estudados verificamos que em 33 doentes (75%) a lesão tinha mais de 5 cm de extensão, em 19 doentes (43,2%) havia ectasia a montante do tumor e em 10 doentes (22,7%) observou-se desvio do eixo esofágico.

Em associação estas alterações apresentaram-se da seguinte forma:

- |            |   |                             |
|------------|---|-----------------------------|
| 19 (43,2%) | - | >5cm + ectasia              |
| 10 (22,7%) | - | >5cm + desv. eixo           |
| 10 (22,7%) | - | Ectasia + desv. eixo        |
| 10 (22,7%) | - | >5cm + ectasia + desv. eixo |

A análise dos resultados mostra que todos os doentes com desvio do eixo esofágico tinham, simultaneamente, ectasia a montante da lesão tumoral a qual ao Rx apresentava mais de 5cm de extensão. Por outro lado todos os doentes com ectasia tinham uma lesão com mais de 5cm de extensão, mas nem todos tinham desvio do eixo esofágico. Estes dados mostram que o desvio do eixo esofágico corresponde a um tumor num estadio mais avançado.

Importa também realçar que todos os doentes com desvio do eixo esofágico ou foram considerados inoperáveis aquando da sua avaliação global ou, per-operatoriamente, se constatou a irressecabilidade da lesão. Os outros critérios radiológicos referidos não têm o mesmo significado.

### **RX DO TÓRAX**

Independentemente do seu interesse no estudo do aparelho respiratório, contribui para o despiste de massas mediastínicas, nódulos pulmonares e derrames pleurais eventualmente metastáticos.

Em nosso entender trata-se dum exame de rotina absolutamente indispensável.

Na nossa série detectou metástases pulmonares em 3 doentes (6,8%).

### **MANOMETRIA ESOFÁGICA**

Exame nem sempre de fácil execução técnica, mormente nos doentes com estenose esofágica marcada. Todavia o seu interesse residia na avaliação da invasão em profundidade, do tumor, pois quando há atingimento da camada muscular há alteração nas contracções peristálticas.

Dado que entre nós os doentes chegam ao clínico em fase avançada da doença, é de difícil execução e não tem qualquer interesse. Nas situações de carcinoma superficial, o seu interesse é discutível por ser suplantada pela ecografia transendoscópica.

Foram efectuadas manometrias esofágicas apenas em 11 dos nossos doentes, das quais só 3 foram conclusivas, já que nos restantes não foi possível ultrapassar o tumor pela sonda. Nos três doentes estudados observou-se, no segmento com invasão tumoral, desaparecimento ou franca diminuição dos movimentos peristálticos.

## BRONCOSCOPIA

Permite avaliar a invasão da árvore respiratória pelo tumor<sup>(146,147)</sup>. A identificação da neoplasia é considerada critério de irressecabilidade tumoral. Contudo, a sua negatividade não tem necessariamente significado contrário.

Deve ser considerado um exame fundamental, já que quer a T.A.C. quer a ecografia transendoscópica dificilmente dão as mesmas informações. Na nossa série (44 doentes) apenas num caso se observou invasão da árvore respiratória (2,3%), em 8 (18,2%), havia compressão extrínseca sem invasão. No doente que apresentava invasão tumoral, a lesão foi irressecável. Dos que apresentavam compressão extrínseca, só 5 foram submetidos a cirurgia, tendo sido possível a ressecção em 4.

## CINTILOGRAFIA COM GÁLIO<sup>67</sup>

Embora as metástases regionais não determinem a irressecabilidade da lesão, têm importância para o estadiamento tumoral.

Alguns exames subsidiários podem permitir a detecção de adenopatias mediastínicas, nomeadamente o Rx do tórax, T.A.C., ecografia transendoscópica e a cintilografia com gálio<sup>67</sup> (7,45,46,71,72,73,83,93,95,98,106,161). Contudo, o facto de se detectarem adenopatias não implica sempre que sejam metastáticas.

A razão pela qual introduzimos o cintilograma com gálio no nosso estudo era na tentativa de diferenciar adenopatias inflamatórias de metastáticas.

Este exame, foi efectuado em colaboração com o Laboratório de Radioisótopos da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, em 16 doentes<sup>(103)</sup>. Em todos foi facilmente evidenciada a lesão primitiva, bem como as metástases à distância nomeadamente hepáticas.

Quanto às metástases regionais, nem sempre foi possível distingui-las da lesão primitiva, mesmo quando realizamos tomografia, em virtude da sobreposição nas imagens obtidas. Também a comparação da adenopatia com a massa tumoral primitiva pelo doseamento do material radioactivo captado, não permitiu sistematicamente a afirmação de metástase.

Por estas razões abandonamos esta técnica, já que não respondeu satisfatoriamente aos nossos objectivos: a sua elevada acuidade na localização da lesão principal e das metástases à distância não tinha para nós qualquer

interesse, já que para esse fim dispomos de outros métodos mais inócuos e menos dispendiosos (ex. endoscopia e ecografia).

### TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTORIZADA

Actualmente é imprescindível, já que permite não só avaliar a extensão da massa tumoral primitiva, mas também despistar a presença de adenopatias regionais e a invasão por contiguidade de estruturas mediastínicas como a aorta e os brônquios, elementos fundamentais para a avaliação global da doença<sup>(34,68,99,133,134)</sup>.

Na nossa casuística<sup>(104)</sup> a presença de adenopatias não foi determinante na ressecabilidade da lesão, embora nalguns casos se viesse a confirmar histologicamente que eram metástases. Por outro lado, 3 doentes que na T.A.C. apresentavam invasão da aorta ou da árvore respiratória foram submetidos a cirurgia: em dois deles constatou-se a irressecabilidade do tumor.

Como atrás foi dito, não é só o estadiamento local da doença que interessa ao clínico.

A presença de metástases à distância é um elemento determinante para a decisão terapêutica, não devendo ser esquecido que o fígado e pulmões são os órgãos geralmente mais atingidos.

Tendo em vista a procura de metástases à distância, qualquer dos seguintes exames poderá ser útil:

- Rx do tórax
- Ecografia hepática
- T.A.C. toracoabdominal
- Ressonância nuclear magnética
- Cintilograma hepático com Tc<sup>99</sup>
- Cintilograma com Ga<sup>67</sup>
- Doseamento da fosfatase alcalina

No protocolo que elaboramos, não incluímos pela razão já exposta, a ressonância nuclear magnética e o cintilograma com gálio só foi efectuado em 16 doentes.

Na pesquisa de metástases pulmonares, quer o Rx quer a tomografia axial computadorizada têm elevada acuidade. Na nossa série, conforme já dissemos, foram detectadas em 3 doentes, tendo o Rx do tórax e a T. A. C. sido concordantes. Um dos doentes apresentava simultaneamente metástases hepáticas.

Na Fig. 62 podem observar-se os resultados que obtivemos com os exames para detecção de metástases hepáticas. Da sua análise ressalta que entre a ecografia e a T. A. C. há uma grande concordância, a qual apenas não se verificou num caso. O cintilograma com gálio, também é concordante quer com a ecografia quer com a tomografia axial computadorizada, mas pelas razões apontadas não se justifica a sua realização. O cintilograma com  $Tc^{99}$  e o doseamento da fosfatase alcalina apresentam menor acuidade, tendo-se encontrado falsos positivos e falsos negativos com ambos os exames. Por essa razão consideramos que não têm lugar num protocolo de despiste de metástases hepáticas, nomeadamente quando a T. A. C. é indispensável. Somos pois de opinião que a tomografia axial computadorizada e/ou a ecografia deverão ser os exames de escolha para procura de metástases hepáticas. Em conformidade com os resultados desses dois exames, na nossa série encontramos 10 doentes (22,8%) com metástases hepáticas. A invasão à distância (metástases hepáticas e/ou pulmonares) foi detectada em 12 doentes (27,3%).

No que respeita à avaliação do estado nutricional<sup>(128,130)</sup>, pode ir desde o simples exame clínico até à determinação de maior ou menor número de parâmetros susceptíveis de medição objectiva tais como: antropometria, albumina e transferrina, tendo em vista apreciar a massa proteica e as reservas energéticas do organismo. O estudo da resposta imunitária (contagem do número de linfócitos e realização de testes cutâneos de hipersensibilidade retardada)<sup>(62,63,65,129)</sup>, o qual possibilita prever, sobretudo no campo cirúrgico o doente de risco, deve ser associado.

Na nossa série de 44 doentes registamos alguns parâmetros de avaliação antropométrica:

- Altura
- Peso actual
- Peso habitual
- Espessura da prega cutânea tricipital
- Circunferência do braço

Nº DOENTES	ECO	TAC	CINT.Ga <sup>67</sup>	CINT.Tc <sup>99</sup>	F.ALC.
1	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-
3	+	+	+	+	+
4	-	-	-	-	-
5	+	+	+	+	-
6	-	-	-	-	-
7	+	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-
9	+	+	+	+	+
10	-	-	-	-	-
11	-	-	-	+	-
12	-	-	-	+	-
13	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-
15	+	+	+	+	-
16	-	-	-	-	-
17	-	-	-	+	-
18	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	+
22	-	-	-	-	-
23	+	+	-	+	+
24	-	-	-	+	+
25	-	-	-	+	-
26	-	-	-	-	+
27	+	+	-	+	+
28	-	-	-	-	-
29	-	-	-	+	-
30	+	+	-	+	+
31	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-
35	-	-	-	-	-
36	-	-	-	-	-
37	+	+	-	+	-
38	+	+	-	+	+
39	-	-	-	-	-
40	-	-	-	-	+
41	+	+	-	+	+
42	-	-	-	-	-
43	-	-	-	-	-
44	-	-	-	-	-

Fig. 62

A partir dos dados obtidos determinamos as percentagens de emagrecimento, do peso em relação ao peso ideal e a circunferência muscular do braço. A determinação de proteínas viscerais (albumina e transferrina) completou a nossa avaliação nutricional.

A resposta imunitária foi estudada por realização de testes cutâneos de hipersensibilidade retardada, pelo método de picada múltipla (Multi-teste)<sup>(80,142)</sup> e pela determinação do número de linfócitos.

A análise dos resultados permite verificar de imediato que em relação aos dados antropométricos, apenas 2 doentes (4,5%) tinham valores normais de todos os parâmetros estudados. Os restantes apresentavam, num ou mais, desnutrição de moderada a grave.

Na Fig. 63 observamos um quadro, adoptado por outros autores, de acordo com o qual apresentamos os nossos resultados (Fig. 64).

Nº DE DOENTES / PERCENTAGEM

PARAMETROS	VALOR STANDARD	NORMALIDADE	DESNUÇÃO MODERADA	DESNUÇÃO GRAVE
% Emagrecimento	-	-	>10% <20%	>20%
Peso % do peso ideal	100%	90%	60 - 90%	<60%
Espessura cutânea tricipital (mm)	H 12,5 M 16,5	>11,3 >14,9	7,5 - 11,3 9,9 - 14,3	<7,5 <9,9
Perímetro muscular do braço (mm)	H 25,3 M 23,2	>22,8 >20,9	15,2 - 22,8 13,9 - 20,9	<15,2 <13,9
Albuminemia (gr/l)	35	>31,5	21 - 31,5	<21
Transferrinemia (mg/100 ml)	260	>230	230 - 160	<160

Fig. 63

## Nº DE DOENTES / PERCENTAGEM

PARÂMETROS	NORMAIS	DESNUTRIÇÃO MODERADA	DESNUTRIÇÃO GRAVE
Emagrecimento	17 (38,6%)	17 (38,6%)	10 (22,8%)
Peso % do peso ideal	25 (56,8%)	19 (43,2%)	0 (0,0%)
E. C. T.	5 (11,4%)	4 (9,1%)	35 (79,5%)
P. M. B.	21 (47,7%)	8 (18,2%)	15 (34,1%)
Albuminemia	34 (77,3%)	10 (22,7%)	0 (0,0%)
Transferrinemia	12 (27,2%)	16 (36,4%)	16 (36,4%)

Fig. 64

No grupo de indivíduos sem patologia oncológica estudado simultaneamente<sup>(100)</sup> e que funcionou como grupo controlo, encontramos os resultados da Fig. 65.

## Nº DE DOENTES / PERCENTAGEM

PARÂMETROS	NORMAIS	DESNUTRIÇÃO MODERADA	DESNUTRIÇÃO GRAVE
Emagrecimento	34 (85,0%)	4 (10,0%)	2 (5,0%)
Peso % do peso ideal	34 (85,0%)	6 (15,0%)	0 (0,0%)
E. C. T.	16 (40,0%)	11 (27,5%)	13 (32,5%)
P. M. B.	26 (65,0%)	14 (35,0%)	0 (0,0%)
Albuminemia	40 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Transferrinemia	20 (50,0%)	19 (47,5%)	1 (2,5%)

Fig. 65

As diferenças observadas têm significado estatístico em todos os parâmetros:

Emagrecimento	-	$\chi^2_2 = 18.8$ com $\chi^2_c = 9.21$ , conf. 99%
Peso % peso ideal	-	$\chi^2_2 = 7.95$ com $\chi^2_c = 5.99$ , conf. 95%
E. C. T.	-	$\chi^2_2 = 19.1$ com $\chi^2_c = 9.21$ , conf. 99%
P. M. B.	-	$\chi^2_2 = 16.82$ com $\chi^2_c = 9.21$ , conf. 99%
Albumina	-	$\chi^2_2 = 10.5$ com $\chi^2_c = 9.21$ , conf. 99%
Transferrina	-	$\chi^2_2 = 15.4$ com $\chi^2_c = 9.21$ , conf. 99%

Estes resultados permitem-nos concluir que os doentes com cancro do esófago apresentam pior estado nutricional que os indivíduos normais (24).

Procedemos de maneira idêntica em relação ao estudo imunitário (testes cutâneos de hipersensibilidade retardada e contagem de linfócitos). Nos 44 doentes com cancro do esófago e nos 40 do grupo controlo obtivemos os resultados da Fig. 66 e 67.

### TESTES CUTÂNEOS DE HIPERSENSIBILIDADE RETARDADA

nº de doentes / percentagem

	DOENTES COM CANCRO DO ESOFAGO - 44	GRUPO CONTROLO 40 DOENTES
Normais	14 (31,8%)	22 (55,0%)
Anérgicos relativos	9 (20,4%)	12 (30,0%)
Anérgicos	21 (47,8%)	6 (15,0%)

Fig. 66

CONTAGEM DE LINFÓCITOS		
nº de doentes / percentagem		
Nº DE LINFOCITOS	DOENTES COM CANCRO DO ESOFAGO 44	GRUPO CONTROLO
<1000	5 (11,4%)	1 (2,5%)
1000 - 1500	10 (22,7%)	4 (10,0%)
1500 - 2000	10 (22,7%)	6 (15,0%)
> 2000	19 (43,2%)	29 (72,5%)

Fig. 67

No estudo imunitário também houve diferença entre ambos estatisticamente significativas, tendo sido menor a resposta nos doentes com cancro do esófago, o que os coloca no grupo de maior risco cirúrgico<sup>(25)</sup>.

Testes cutâneos  $-\chi^2_2 = 10.5$  com  $=\chi^2_c 9.21$ , conf. 99%

Contagem de linfócitos  $-\chi^2_2 = 8.24$  com  $=\chi^2_c 7.81$ , conf. 95%

Os resultados que obtivemos corroboram a opinião de outros autores no que se refere à importância da avaliação do estado nutricional e da resposta imunitária no doente oncológico<sup>(35)</sup>.

Para completar o estudo global do doente, devemos procurar doenças associadas para não só avaliarmos a sua existência mas também o seu grau de evolução. Deverá pois, ser feito um estudo aprofundado do doente para podermos ajuizar sobre o funcionamento dos diferentes aparelhos e sistemas.

Para isso é necessária a realização de:

- Hemograma
- Glicemia
- Ureia
- Proteínas totais
- Estudo da coagulação
- Análise sumária da urina
- Electrocardiograma
- Provas funcionais respiratórias

A detecção de alterações poderá logicamente obrigar a estudos mais diferenciados para melhor esclarecimento.

Após a análise efectuada quer dos problemas que se colocam ao clínico quer das vantagens, inconvenientes e limitações de cada exame complementar de diagnóstico, entendemos ser correcto propor a realização em todos os doentes com cancro do esófago, do seguinte protocolo:

- Endoscopia digestiva alta
- Rx esofagogástrico
- Rx do tórax
- Broncoscopia
- T.A.C. (toracoabdominal)
- Ecografia hepática
- Avaliação antropométrica
- Testes cutâneos de hipersensibilidade
- Hemograma
- Proteínas totais e electroforese
- Transferrina
- Glicemia
- Ureia
- Estudo da coagulação
- Análise sumária da urina
- Electrocardiograma
- Provas funcionais respiratórias

A ecografia transendoscópica embora não tenha sido por nós utilizada nos doentes deste estudo, merece um comentário especial.

Desde que em Junho de 1989 o serviço de Cirurgia 1 passou a dispor desse equipamento, temos realizado regularmente nos nossos doentes este tipo de exame, o qual nos tem permitido obter informações que consideramos de extraordinária utilidade para a avaliação dos doentes com cancro do esófago. Os nossos resultados preliminares apontam, como os de outros<sup>(82,145,149)</sup>, para a vantagem que haverá na inclusão deste exame no protocolo de estudo dos doentes com cancro do esófago.

## CONCLUSÕES

- O cancro do esófago é uma doença grave, que continua a ser diagnosticada em fases avançadas da sua evolução, em que parte significativa dos doentes apresenta mau estado geral e invasão à distância.
- O rastreio em massa na população portuguesa não tem interesse no diagnóstico do cancro do esófago.
- O senso clínico é de importância primordial no despiste e diagnóstico precoce do cancro do esófago.
- A endoscopia deve ser o exame complementar de primeira escolha.
- A biópsia e/ou citologia são actos complementares obrigatórios sempre que a endoscopia revele anomalias da mucosa.
- A acuidade de diagnóstico da biópsia e da citologia são sobreponíveis. Quando associadas aproximam-se dos 100%.
- Em indivíduos endoscopicamente normais não se justifica a realização de citologia e/ou biópsia.
- O uso de corantes vitais não é necessário como rotina, mas pode ser importante em casos pontuais.
- Constituem factores de risco do cancro do esófago o sexo, o nível social, a profissão, a poluição do ambiente de trabalho, os hábitos alcoólicos e tabágicos.
- O álcool e o tabaco têm acção potencializadora quando associados.
- A maior incidência de cancro no sexo masculino pode não estar associada a factores genéticos, mas sim a hábitos e profissões mais comuns a este sexo.
- Não foi verificada, nos nossos inquiridos, interrelação entre cancro do esófago, divertículos, acalásia e refluxo gastro-esofágico.
- Não se observou maior incidência de cancro do esófago em qualquer das áreas onde decorreu o estudo.
- A avaliação global dos doentes deve ser feita antes da decisão terapêutica.
- A generalidade dos doentes apresenta grande comprometimento do estado nutricional.
- Um protocolo de exames subsidiários é essencial para evitar atrasos e maiores encargos na instituição da terapêutica.
- O uso de exames complementares desnecessários atrasa o tratamento e aumenta os custos.

- Mais de 25% dos doentes estudados apresentavam metástases à distância.
- O consumo do álcool e tabaco deve ser desencorajado, recorrendo a acções formativas persistentes.
- Devem ser tomadas medidas no sentido de possibilitar o diagnóstico precoce do cancro do esófago, e uma vez diagnosticado o doente deve ser rapidamente enviado para centros especializados.

## SUMMARY

After having reviewed the distribution and incidence of esophageal cancer in the world, and the epidemiological factors referred in the literature, we have studied 3.617 patients from the North of Portugal. The study took place in four different Hospital Centers.

The observation of all the patients had always been done by the author, who has endoscoped all of them. To those who had suspected lesions in the esophagus, exfoliative cytology and biopsy were done. In some patients we used staining technics too.

Blind cytology and staining with toluidine blue were performed, in a group without macroscopic lesions.

An epidemiological enquiry has been done to all patients with more than fifty years old and to those with esophageal cancer.

The staging of the patients with esophageal cancer also deserved our attention. We analysed the problems the physician responsible for the treatment has to solve and reviewed the complementary examinations that may have interest in the global evaluation of the patient.

The importance of the nutritional status and the immunitary reactions have also been discussed. The results of a group of forty four patients, with esophageal cancer, to whom we applied a protocol of complementary examinations and another of forty healthy persons that we used as a control group, in the nutritional and immunitary studies, are presented.

A protocol for the study of the patients with esophageal cancer is proposed.

The conclusions of the study were:

- Endoscopy should be the first examination to perform in all patients with dysphagia.
- In pathological esophagus biopsy and/or cytology must be done.
- Biopsy and cytology had equal diagnostic acuity.
- Biopsy and cytology associated to endoscopy had 100% acuity.
- In macroscopically normal esophagus biopsy and/or cytology had no interest.
- Staining techniques did not prove to be of interest in routine examinations.
- We haven't found interrelation between esophageal cancer and diverticles, achalasia or gastro-esophageal reflux.

- The risk factors of esophageal cancer were: sex, profession, social level, ambiental pollution, alcohol ingestion and smoking.
- The great incidence of esophageal cancer in men may not be associated with genetical factors but be related to some social habits or professions more frequent in men than in women.
- We found that the association of alcohol ingestion with smoking increases the risk of esophageal cancer.
- More than 25% of the patients with esophageal cancer had already metastasis at the time of diagnosis.
- Almost all the patients presented degradation of nutritional status.
- The application of a well established protocol of complementary examinations is essential to avoid therapeutical delay.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1 - ADLER R.H., RODRIGUEZ J.  
The association of hiatus hernia and gastroesophageal malignancy  
J. Thorac. Surg. 37: 553, 1959.
- 2 - ADVANI S.H., KUTTY P.M., SWAROOP S., NAIR C.N., et al.  
Immunity in esophageal carcinoma.  
Journal of Surgical Oncology 24: 268 - 273, 1983.
- 3 - AHMED N., COOK P.  
The incidence of cancer of the oesophagus in West Kenya.  
Br. J. Cancer 23: 303, 1969.
- 4 - AKIYAMA H., KOGURE T., ITAI Y.  
The esophageal axis and its relationship to the resectability of  
carcinoma of the esophagus.  
Ann. Surg. 176: 30, 1972.
- 5 - ALIBEU J.P., ARVIEUX C., BACLE B., JACQUOT C., et al.  
Les indicateurs immunonutritionnels et leurs implications  
thérapeutiques dans le cancer de l'oesophage.  
Ann. Chirurgie 37: 592 - 593. 1983.
- 6 - AMRANE M., ESCANDE G., VANNEUVILLE G., MERCIER R.  
Le drainage lymphatique de l'oesophage.  
Ann. Chirurgie 37: 601 - 602, 1983.
- 7 - ANDO A., HISADA K.  
Affinity of gallium<sup>67</sup> for malignant tumor  
Radioisotopes 19 : 239 - 246, 1970.
- 8 - ARVIEUX C., ALIBEU J.P., BALCE B., JACQUOT C., et al.  
Préparation à l'intervention des malades porteurs d'un cancer de  
l'oesophage.  
Ann. Chirurgie 37: 594 - 595, 1983.
- 9 - ASTE H., SACCOMANNO S., MUNIZZI F.  
Blind pan-esophageal brush cytology.  
Endoscopy 16: 165, 1984.

- 10 - AUDIGIER J.C., TUYNS A.J.  
Evolution de la mortalité par cancer de l'oesophage et de l'estomac en France entre 1951 et 1976.  
Gastroenterol. Clin. Biol. 5: 243 - 250, 1981.
- 11 - AUDIGIER J.C., TUYNS A.J., LAMBERT R.  
Epidemiology of esophageal cancer in France. Increasing mortality and persistent correlation with alcoholism.  
Digestion 13: 209 - 219, 1975.
- 12 - BACHMAN A.L., et al.  
Azygography, its value in mediastinal adenopathy and tumors.  
Ann. Surg. 153: 344, 1961.
- 13 - BAGARRY-LIEGEY D., MEYER G.  
Étude critique du bilan immunitaire de malades porteurs de cancers.  
Bull. Cancer 68: 403 - 416, 1981.
- 14 - BARTHELEMY A., MARTIN C., RIGAULT P.,  
FULACHIER et al.  
Apport du bilan nutritionnel dans la chirurgie du cancer de l'oesophage.  
Ann. Chirurgie 37: 592 - 592, 1983.
- 15 - BELGHITI J., LANGONNET F., WESSELEY J.Y., FÉKÉTÉ F.  
Faut-il corriger la dénutrition des malades ayant un cancer de l'oesophage ou du cardia en période pré-opératoire.  
Nouv. Presse Med. 27: 2273, 1981.
- 16 - BENEDICT E.B.  
Carcinoma of the esophagus developing in a benign stricture.  
New Eng. J. Med. 224: 408, 1941.
- 17 - BERENSON M.M., RIDDELL R.H., PATH M.R.C.,  
SKINNER D.B., et al.  
Malignant transformation of esophageal columnar epithelium.  
Cancer 41: 554 - 561, 1978.

- 18 - BIGELOW N.H.  
Carcinoma of the esophagus developing at the site of lye stricture.  
Cancer 6: 1159, 1953.
- 19 - BIGGER I.A., VINSONT P.P.  
Carcinoma secondary to burn of the esophagus from ingestion of lye.  
Surgery 28: 887, 1950.
- 20 - BORGES R.J., ACEVEDO F., MIRALLES E., MIJARES P.  
Squamous papilloma of the esophagus diagnosed by cytology. Report of a case with concurrent ocult epidermoid carcinoma.  
Acta Cytol. 30: 487 - 490, 1986.
- 21 - BRINDLEY G.V., HAYWARD R.H., FERENGE L., WADE L.  
Carcinoma of the esophagus.  
Surg. Clin. N. Am. 66: 94, 1986.
- 22 - BRISTER S.J., CHIU R.C., RAE B.A., MULDER D.S.  
Clinical impact of intravenous hyperalimentation on esophageal carcinoma: Is it worthwhile ?  
Ann. Thorac. Surg. 38: 6, 1984.
- 23 - BURRELL R.J.W.  
Esophageal cancer among Bantu in the Transkei.  
J. Nat. Cancer Inst. 28: 495, 1962.
- 24 - BURT M.E., BRENNAN M.F.  
Nutritional support of the patient with esophageal cancer.  
Seminars in Oncology 11: 127-135, 1984.
- 25 - CHAMPAULT G., PATEL J.C.I.  
Le risque infectieux en chirurgie digestive. Évaluation par les ractions immunitaires d'hypersensibilité retardé. Influence de la dénutrition et de sa correction.  
Chirurgie 105: 751, 1979.

- 26 - CHUNG Y.S., MIAO J., WENXIAN Y.  
Diet and vitamin nutrition of the high esophageal cancer risk population in Linxian, China.  
Nutrition and Cancer 2: 154, 1982.
- 27 - COOK P.J., BURKITT D.P.  
Cancer in Africa.  
Br. Med. Bull. 27: 14, 1971.
- 28 - COOK P.J., MOZZAFARI P.  
The epidemiology of cancer of the oesophagus.  
Nutrition and Cancer 1: 51 - 60, 1979.
- 29 - CORNETA, BARBIER J.P., PAGNIEZ G., CARNOT F.  
Adenocarcinomes primitifs de l'oesophage. A propos de trois cas.  
Endosc. Dig. 2: 15 - 20, 1977.
- 30 - CORREA P.  
Precursors of gastric and esophageal cancer.  
Cancer 11: 2554, 1982.
- 31 - CRESPI M., MUNOZ N., GRASSI A.  
Precursor lesions of esophageal cancer in high-risk population in Iran and China.  
Pfeiffer CJ: Cancer of the esophagus CRC Press: 111, 1982.
- 32 - CRESPI M., MUNOZ N., GRASSI A., ARAMESH B., et al.  
Esophageal lesions in Northern Iran: a premalignant condition?  
Lancet: 217 - 221, 1979.
- 33 - CRUMMY A.B.  
Azygosvenography: an aid in the evaluation of esophageal carcinoma.  
Ann. Thorac. Surg. 6: 522, 1968.
- 34 - DAFFNER R.H., HALBE M.D., POSTLETHWAITE R.W.  
CT of the esophagus: carcinoma.  
Am. J. Roentgenol. 133: 1051 - 1055, 1979.

- 35 - DALY J.M., MASSAR E., GIACCO G. et al.  
Parenteral nutrition in esophageal cancer patients.  
Ann. Surg. 196: 203, 1982.
- 36 - DAY N.E.  
Some aspects of the epidemiology of esophageal cancer.  
Cancer Res. 35: 3304 - 3307, 1975.
- 37 - DEI P.M., SALIZZONI M., GANDINI G., GASPARRI,  
OLIARO A.  
Rôle de l'azygographie dans l'évaluation de la résecabilité du  
cancer de l'oesophage thoracique.  
Ann. de Chirurgie 37: 589, 1983.
- 38 - DE JONG U.W., BRESLOW N., et al..  
Aetiological factors in esophageal cancer in Singapore, Chinese.  
Int. J. Cancer 13: 291 - 303, 1974.
- 39 - DEPARTMENT OF PATHOLOGY OF HENAN MEDICAL  
COLLEGE.  
The use of exfoliative cytology in clinical diagnosis and mass  
surveys for cancer of the esophagus.  
Chinese Med. J. 6: 479, 1967.
- 40 - DESAI P.B., BORGES E.J., VOHRA V.G., et al.  
Carcinoma of the esophagus in India.  
Cancer 23: 979, 1969.
- 41 - DOLL R.  
The geographical distribution of cancer.  
British Journal of Cancer 23: 174, 1969.
- 42 - DOLL R., COOK P.J.  
Summarizing Indices for Comparison of Cancer Incidence Data.  
Int. J. Cancer 2: 269, 1967.

- 43 - DOWLATSHAHI K., DANESHBOD A., MOBARHAN S.  
Early detection of cancer of oesophagus along Caspian littoral.  
Lancet: 125 - 126, 1978.
- 44 - DOWLATSHAHI K., SKINNER D.B., DEMEESTER T.R. et al.  
Evaluation of brush cytology as an independent technique  
for detection of esophageal carcinoma.  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 89: 848, 1985.
- 45 - EDWARDS C.L., HAYES R.L.  
Tumor scanning with Ga<sup>67</sup> citrate.  
J. Nucl. Med. 10 : 103 - 105, 1969.
- 46 - EDWARDS CL., HAYES RL.  
Scanning malignant neoplasms with gallium<sup>67</sup>.  
J.A.M.A. 212: 1182 - 1190, 1970.
- 47 - ENDO M., KOBAYASHI S., SUZUKI H., TAKEMOTO T.,  
NAKAYAMA K.  
Diagnosis of early esophageal cancer.  
Endoscopy 3: 61, 1971.
- 48 - ENDO M., TAKESHITA K., YOSHIDA M.  
How can we diagnose the early stage of esophageal cancer ?  
Endoscopy 18 sup. 3: 11 - 18, 1986.
- 49 - ESTATÍSTICAS DA SAÚDE 1985 - PORTUGAL.  
Instituto Nacional de Estatística, Lisboa - Portugal, 1986.
- 50 - FAIVRE J., MILAN C., HILLON M.C.  
Incidence du cancer de l'oesophage dans le département de la  
Côte-d'Or  
Gastroenterol. Clin. Biol. 5: 251 - 256, 1981.
- 51 - FLEMMING J.A.C.  
Carcinoma of the thoracic esophagus: Some notes of its patho-  
logy and spread in relation of treatment.  
Brit. J. Radiol. 16: 212, 1943.

- 52 - FUENTES P., PINOT J.J., GIUDICELLI R., OTTOMANI et al  
L'azygographie: sa place dans le bilan pré-opératoire du cancer  
de l'oesophage. A propos de 24 cas.  
J. Radiol. 61: 329, 1980.
- 53 - FULACHIER V., AUFFRAY J.P., MARTIN C.,  
BARTHELEMYA., GOUIN F.  
Interêt du bilan immunitaire chez les sujets porteurs d'un cancer  
de l'oesophage.  
Ann. Chirurgie 37: 593 - 594, 1983.
- 54 - GIGNOUX M.  
Épidemiologie du cancer de l'oesophage.  
Ann. Chirurgie 37: 596, 1983.
- 55 - GOUVEIA MONTEIRO J., GOULÃO M. HELENA,  
GOUVEIA A. e MARQUES DA SILVA A.  
Cancro do estômago e hidrocarbonetos policíclicos alimentares  
J. da Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa 138: 793 - 815,  
1974
- 56 - GOUVEIA MONTEIRO J., OLIVEIRA M. ROSA, TORRES M.  
LUÍSA, PRAGANA M. LUÍSA, GOULÃO M. HELENA.  
Cancro e vitamina E. Possível relação com o carcinoma gástrico  
Jornal do Médico 37: 129-130, 1977
- 57 - GOUVEIA MONTEIRO J., OLIVEIRA M. ROSA, TORRES M.  
LUÍSA, PRAGANA M. LUÍSA, GOULÃO M. HELENA.  
Cancro e vitamina C - Eventual relação com o carcinoma  
gástrico.  
O Médico: 146 - 147, 1978
- 58 - GRIMES O.F., ZBORALSKE F.F.  
Carcinoma in association with hiatal hernia.  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 55: 30 - 41, 1968.

- 59 - GUANREI Y., HE H., SONGLIANG Q., YUMING C.  
Endoscopic diagnosis of 115 cases of early esophageal carcinoma.  
Endoscopy 14: 157, 1982.
- 60 - GUANREI Y., SONGLIANG Q.  
Endoscopic Surveys in High-risk and Low-risk Population for esophageal Cancer in China with special Reference to Precursors of esophageal Cancer.  
Endoscopy 19: 91 - 95, 1987.
- 61 - GUANREI Y., SONGLIANG Q., HE H., GUIZEN F.  
Natural history of early esophageal squamous carcinoma and early adenocarcinoma of the gastric cardia in the People's Republic of China  
Endoscopy 20: 95 - 98, 1988.
- 62 - GUERRA E COSTA F., BRANCO R., SILVA M.F.  
Hipersensibilidade cutânea retardada e linfócitos: sua correlação.  
Boletim do Hospital de Santo António 3: 13 - 18, 1988.
- 63 - GUERRA E COSTA F., BRANCO R., SILVA M. F.  
Um estudo epidemiológico da reactividade cutânea.  
Boletim do Hospital de Santo António 3: 5 - 12, 1988.
- 64 - HABIBI A.  
Cancer in Iran: A survey of the most Common Cases.  
J. Natn. Cancer Inst. 34: 553, 1965.
- 65 - HAFJEJEE A.A., ANGORN I.B.  
Nutritional status and the nonspecific cellular and humoral immune response in esophageal carcinoma.  
Ann Surg 189 : 475 - 479, 1979.
- 66 - HAFJEJEE A.A., ANGORN I.B., BRAIN P.P., DUURSMA J.,  
et al.  
Diminished cellular immunity due to impaired nutrition in oesophageal carcinoma.  
Br. J. Surg. 65 : 480 - 482, 1978.

- 67 - HAGHIGHI P., NABIJADEH I., ASWADI S.,  
MOLALLATEE E.A.  
Cancer in Southern Iran.  
Cancer 27: 965, 1971.
- 68 - HALBER M.D., DAFFNER R.H., THOMPSON W.M.  
CT of the esophagus: normal appearance.  
Am. J. Roentgenol. 133: 1047, 1979.
- 69 - HATTORI K., WINANS C.S., ARCHER F., KIRSCHNER J.B.  
Endoscopic diagnosis of esophageal inflammation.  
Gastroint. Endosc. 20: 102 - 104, 1974.
- 70 - HEWER T., ROSE E., GHADIRIAN P., CASTEGNARO M.,  
BARTSCH H., MALAVEILLE C., DAY N.  
Ingested mutagens from opium and tobacco pyrolysis products  
and cancer of the oesophagus.  
Lancet: 494 - 496, 1978.
- 71 - HIGASI T., HISADA T., NAKAYAMA Y., et al.  
Diagnosis of malignant tumor with Ga<sup>67</sup>-citrate (2nd report).  
Radioisotopes 19 : 17 - 24, 1970,
- 72 - HIGASI T., IKEMOTO S., NAKAYAMA Y. et al.  
Diagnosis of malignant tumor with Ga<sup>67</sup>-citrate (1st report).  
Jap. J. Nucl. Med. 6: 217 - 226, 1969.
- 73 - HIGASHI T., NAKAYAMA Y., MURATA A., et al.  
Clinical evaluation of Ga<sup>67</sup>-Citrate scanning.  
J. Nucl. Med. 13 : 196 - 201, 1972.
- 74 - HIROSHI A., TAKASHI K., YUJI I.  
The esophageal axis and its relationship to the resectibility of  
carcinoma of the esophagus.  
Ann. Surg. 176: 204 - 207, 1971.

- 75 - HIX W.R., WILSON W.R.  
Toluidine blue staining of the esophagus. A useful adjunct in the panendoscopic evaluation of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.  
Arch. Otololaryngol. Head Neck Surg. 113: 864 - 865, 1987.
- 76 - HUANG G. J., SHAO L. F., ZHANG D.W., et al.  
Diagnosis and surgical treatment of early esophageal carcinoma.  
Chin. Med. 94: 229 - 232, 1981.
- 77 - HUMEAU F., GIGNOUX M., PLOMBIN P., FOURRE D., et al  
L'azygographie dans l'étude radiologique des tumeurs malignes de l'oesophage.  
J. Radiol. Electrol. 56: 227 - 234, 1975.
- 78 - HUREAU J., BOURDAIS J.P., DELAVIERRE, VAYRE P.  
Oesophagite péptique et cancer du tiers inférieur de l'oesophage. A propos de sept observations.  
J. Chir. 116: 176 - 174, 1979.
- 79 - INCULET R.J., KELLER S.M., DWYER A., ROTH J.A.  
Evaluation of non evasive tests for the pre-operative staging of carcinoma of the esophagus: a prospective study.  
Ann. Thorac. Surg. 40: 561, 1985.
- 80 - INSTITUT MÉRIEUX.  
Multitest IMC - Test cutané destiné à évaluer l'immunité à médiation cellulaire.  
Institut Mérieux, Lyon, 4<sup>è</sup> édition.
- 81 - ISMAIL-BEIGI F.P.F., HORTON C.E., POPE I.I.  
Histological consequences of gastroesophageal reflux in man.  
Gastroenterology 58: 163, 1970.
- 82 - ITO T., AIBE T., YOSHIDA T.  
Study on the diagnosis of depth invasion and lymph node metastasis of esophageal cancer by endoscopic ultrasonography.  
Gastroenterological Endoscopy 28: 127 - 130, 1986.

- 83 - ITO Y., OKUYAMA S., AWANO T., TAKAHASHI K., et al..  
Diagnostic evaluation of Ga<sup>67</sup> scanning of lung cancer and  
other diseases.  
Radiology 101: 355 - 362, 1971.
- 84 - JACOB J. H., RIVIERE A., HAUPAIS J., OLLIVIER J.M., et al.  
Intérêt de la coloration vitale par le bleu de toluidine dans  
l'examen fibroscopique des cancers de l'oesophage.  
Ann. Chirurgie 37: 588 - 589, 1983.
- 85 - JOHNSON W.C., ULRICH F., MEGUID M., et al.  
Role of delayed hypersensitivity in predicting postoperative  
morbidity and mortality.  
Am. J. Surg. 137: 536, 1979.
- 86 - JOINT IRAN / IARC STUDY GROUP.  
Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran:  
Results of population studies - a prodrome.  
J. Nat. Cancer Inst. 59: 1127 - 38, 1977.
- 87 - JUST-VIERA J.O., HAIGHT C.  
Achalasia and carcinoma of the esophagus.  
Surg. Gynec. Obstet. 128: 1081, 1969.
- 88 - KEIL S., TUYNS A.J., LOWENFELS A.B.  
Esophageal cancer: a study of risk factors by sub-site.  
N. Y. Med. Quart. 2: 38 - 48, 1980.
- 89 - KIVARANTA U.K.  
Corrosion carcinoma of the esophagus.  
Acta Otolaryng. 42: 89, 1952.
- 90 - KMET J., MAHBOUBI E.  
Oesophageal Cancer in the Caspian Littoral of Iran: Initial  
Studies.  
Science N.Y. 175: 856, 1972.

- 91 - KOBAYASHI S., KASUGAI T.  
Endoscopic and biopsy criteria for the diagnosis of esophagitis  
with a fiberoptic esophagoscope.  
Am. J. Dig. Dis. 4: 345 - 352, 1974.
- 92 - KOBAYASHI S., KASUGAI T.  
Brushing cytology for the diagnosis of gastric cancer involving  
the cardia of the lower esophagus.  
Acta Cytologica 22: 155, 1978.
- 93 - KONDO M., HASHIMOTO S., KUBO A., KAKEGAWA T., et al  
Ga<sup>67</sup> scanning in the evaluation of esophageal carcinoma.  
Radiology 131: 723 - 726, 1979.
- 94 - LAMBERT R., AUDIGIER J.C.  
Le cancer de l'oesophage en France. Monte des périls.  
Nouv. Presse Med. 3: 1647 - 1648, 1974.
- 95 - LANGHAMMER H., GLAUBIT G., GREBE S.F., et al.  
Ga<sup>67</sup> for tumor scanning.  
J. Nucl. Med. 13: 25 - 30, 1972.
- 96 - LANSING P.B., FERRANTE W.A., OCHSNER J.L.  
Carcinoma of the esophagus at the site of lye stricture.  
Am. J. Surg. 118: 108 - 111, 1969.
- 97 - LARSON L. G., SANDSTROM A., WESTLING P.  
Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the alimen-  
tary tract in Sweden.  
Cancer 35: 3308 - 3316, 1975.
- 98 - LAVENDER J.P., LOWE J., BARKER J.R., BURN J.I., et al.  
Gallium<sup>67</sup> citrate scanning in neoplastic and inflammatory  
lesions.  
Br. J. Radiol. 44: 361 - 366, 1971.
- 99 - LEA J.W., PRAGER H.W., BENDER Jr.  
The questionable role of computed tomography in pre-operative  
staging of esophageal cancer.  
Ann. Thorac. Surg. 38: 479, 1984.

- 100 - LIMA F.R., GONZAGA R., MACIEL J., et al.  
História alimentar e testes na avaliação nutricional.  
Resumos das comunicações ao IX Congresso  
Nacional de Cirurgia.  
Lisboa 1989.
- 101 - LINDVALL N.  
Hypopharyngeal carcinoma in sideropenic dysphagia.  
Acta Radiol. 39: 17, 1953.
- 102 - LU J.B., YANG W.X., DONG W.Z., SANG J.Y.  
A prospective study of esophageal cytological atypia in Linxian  
count  
Int. J. Cancer 41: 805 - 808, 1988.
- 103 - MACIEL J., PEREIRA J.  
Gálio<sup>67</sup> no carcinoma do esófago.  
Resumo das comunicações ao IV Congresso Nacional de  
Medicina Nuclear.  
Lisboa 1987.
- 104 - MACIEL J., REIS M., REIS A.  
Interesse da tomografia axial computadorizada no diagnóstico de  
operabilidade e ressecabilidade dos tumores esofágicos.  
Resumos das comunicações livres ao VIII Congresso Nacional  
de Cirurgia  
Lisboa 1988.
- 105 - MAHBOUBI E., KMET J., COOK P.J., DAY N.E., et al  
Oesophageal cancer studies in the Caspian litoral of Iran:  
The Caspian cancer registry.  
Br. J. Cancer 28: 197 - 214, 1973,
- 106 - MAKOTO K., NOBUTOSHI A., SHIGERU K.,  
SHI-LONG, et al  
Ga<sup>67</sup> Scan in Patients with intrathoracic esophageal  
carcinoma planned for surgery.  
Cancer 49: 1031 - 1034, 1982.

- 107 - MANDARD A.M., CHASLE J., MARNAY J.  
Cancer of the oesophagus and dysplasias (preliminary results).  
Eur. J. Cancer (suppl); 15 - 26, 1978.
- 108 - MARSH J. C.  
Management of cancer of the esophagus.  
Current Concepts in Oncology 8, Nr.2, 1986.
- 109 - MARTIN C., AUFFRAY J.P., BARTHELEMY A.,  
FULACHIER et al.  
Étude de l'immunité humorale et cellulaire chez les sujets  
porteurs d'un cancer de l'oesophage effets de la préparation  
nutritionnelle.  
Ann. Anesth. Franc. 3, 1981.
- 110 - McGLASHAN N.D.  
Zinc and oesophageal cancer.  
Lancet: 578, 1967.
- 111 - McMICHAEL A.J.  
Increases in laryngeal cancer in Britain and Australia in  
relation to alcohol and tobacco consumption trends.  
Lancet : 1244 - 1247, 1978
- 112 - MEAKINS J.L.  
Clinical importance of host resistance to infection in surgical  
patients.  
Advances in Surgery 15: 225 - 255, 1981.
- 113 - MEAKINS J.L., CHRISTOV N.V., SHIZGAL  
H.M., MACLEAN L.D.  
Therapeutic approaches to anergy in surgical patients.  
Ann. Surg. 190: 286 - 295, 1979.
- 114 - MISUMI A., H. KONDOU.  
Review of reflux esophagitis after proximal gastrectomy,  
and role of dye-endoscopy in diagnosis of this disease.  
Gastroenterol. Endosc. 27: 2196, 1985.

- 115 - MISUMI A. H., KONDOU A., MURAKAMI U.,  
HONMYOU K. et al.  
Endoscopic Diagnosis of Reflux Esophagitis by the Dye-  
-spraying Method.  
Endoscopy 21: 1-6, 1989.
- 116 - MIYAZAKI S., KAWAHARA K., WATANABE T.,  
HIRATA M., et al.  
Fundamental studies on Lugol staining method of esophageal  
carcinomas  
Gastroenterol. Endosc. 23: 503, 1981.
- 117 - MORI S., KASAI M., WATANABE T., SHIBUYA I.  
Preoperative assessment of resectability for carcinoma of the  
thoracic esophagus. Part 1. Esophagogram and azygogram.  
Ann. Surg. 190: 100, 1979.
- 118 - MUIR C.S.  
Épidemiologie du cancer de l'oesophage en France et dans  
le monde.  
Gastroenterol. Clin. Biol. 5: 239 - 242, 1981.
- 119 - MULLEN J.L.  
Consequences of malnutrition in the surgical patient.  
Surg. Clin. N. Am. 61: 465, 1981.
- 120 - MULLER J.M., BRENNER U., DIENST C., PICHLMEIER H.  
Preoperative parenteral feeding in patients with gastrointestinal  
carcinoma.  
Lancet : 68, 1982.
- 121 - MULLIN T.J., KIRKPATRICK J.R.  
The effect of nutritional support on immune competency in  
patients suffering from trauma, sepsis or malignant disease.  
Surgery 90: 610, 1981.

- 122 - MUÑOZ N., WAHRENDORF J., LU J.B., CRESPI M., et al.  
No effect of Riboflavin, Retinol and Zinc on prevalence of precancerous lesions of esophagus.  
Lancet : 111, 1985.
- 123 - NAEF A.P., SAVARY M., OZELLO L.  
Columnar lined lower esophagus - an acquired lesion with malignant potential.  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 70: 826 - 835, 1975.
- 124 - NAKAYHAMA K., TAKEMOTO T., SUZUKI H., et al.  
Diagnosis of early esophageal cancer.  
Endoscopy 3: 61, 1971.
- 125 - NISHIZAWA M.  
Diagnosing intra-mucosal cancers of the esophagus.  
Gan No Rincho (Japan) 32: 1125 - 1130, 1986.
- 126 - NORBERTO L., MARTELLA B., CUSUMANO A.  
Les colorations du cancer de l'oesophage en endoscopie et sur la pièce opératoire.  
Ann. Chirurgie 37: 589, 1983.
- 127 - NOTHMANN B.J., WRIGHT J. R., SCHUSTER M. M.  
In vivo vital staining as an aid to identification of esophagogastric mucosal junction in man.  
Digestive Diseases 17: 919, 1972.
- 128 - OLIVEIRA F.J.  
Nutrição parenteral.  
Coimbra 1985.
- 129 - OLIVEIRA F.J., REIS J.J., SANTOS J.D. et al.  
Interesse na utilização dos testes cutâneos de hipersensibilidade retardada nos doentes cirúrgicos. Análise dos Resultados em 65 doentes.  
Jornal do Médico 1957: 657, 1981.

- 130 - OLIVEIRA F.J., SANTOS J.D., REIS J.J., et al.  
Avaliação do estado nutricional em cirurgia digestiva.  
Resultados preliminares.  
Jornal do Médico 1938: 569, 1981.
- 131 - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (anuário)  
Genève 1988
- 132 - PICHLMAIER H.  
Cancer of the Esophagus in Europe.  
Nippon Wyobu Geka Odkkai Zasshi 32: 635 - 648, 1984.
- 133 - PICUS D., BALFE D.M., KOEHLER R.E., et al.  
Computed tomography in the staging of esophageal carcinoma.  
Radiology 146: 433, 1983.
- 134 - QUINT L.E., GLAZER G.M., ORRINGER M.B.  
Esophageal imaging by MR and CT: study of normal anatomy  
and neoplasm  
Radiology 156: 727, 1985.
- 135 - REBOUD E., PRADOURA J.O., FUENTES P.,  
GIUDICELLI R., et al.  
Sistématisation de l'examen endoscopique chez un cancéreux  
oesophagien. Premiers rsultats.  
Ann. Chirurgie 37: 588, 1983.
- 136 - RIBEIRO M.M., FERRÃO I.C., MOUCHO M.  
Avaliação do estado nutritivo do doente cirúrgico.  
Elaboração de um protocolo.  
Paracélsia, Porto 1986.
- 137 - RIBET M., MORTIER F.  
La dégénérescence des oesophagites peptiques.  
J. Chir 103: 341 - 352, 1972.

- 138 - RICHARDT R. M.  
A clinical staining test for the in vivo delineation of dysplasia and carcinoma in situ.  
Am. J. Obst. Gynec.: 703 - 712, 1963.
- 139 - ROBESY S.S., HAMILTON S.R., GUPTA P.K., EROZAN Y.S.  
Diagnostic value of cytopathology in Barrett esophagus and associated carcinoma.  
Am. J. Clin. Pathol. 89: 493 - 498, 1988.
- 140 - ROSE E.F.  
A study of Esophageal Cancer in the Transkei.  
Natn. Cancer Inst. Monog. 25: 83, 1967.
- 141 - ROSSI M., ANCONA E.  
Enquête épidémiologique: cas-temoin pour le cancer de l'oesophage en Vénétie (Italie).  
Ann. Chirurgie 37: 596 - 597, 1983.
- 142 - SABRIDO GARCIA J.L.  
Multitest: Un nuevo método de multipuntura instantánea para estudio de la inmunidad "in vivo". Informe preliminar. Respuestas en individuos sanos.  
Cirugia Española 37: 39 - 43, 1983.
- 143 - SEIFERT E., BORST H.H., OSTERLAG H.,  
STENDERH.S.T.,etal.  
Carcinoma in situ of the Esophagus. (Early esophageal cancer). A case report and a review of the literature.  
Endoscopy 5: 147 - 153, 1973.
- 144 - SMITH F.W., HUTCHISON J.M., MALLARD J.R.,  
JOHNSON et al.  
Oesophageal carcinoma demonstrated by whole-body nuclear magnetic resonance imaging.  
British Medical Journal: 282, 1981.

- 145 - TAKEMOTO T., ITO T., AIBE T., OKITA K.  
Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of  
esophageal carcinoma with particular regard to staging it  
for operability.  
Endoscopy 18 sup.3: 22 - 25, 1986.
- 146 - TAT K.C., KING F. S., KAM H.L., WONG J.  
Bronchoscopy and Carcinoma of the Esophagus I.  
Findings of bronchoscopy in carcinoma of the esophagus.  
Am. J. of Surgery 147: 757 - 759, 1984.
- 147 - TAT K.CO. C., KING F.S., KAM H.L., WONG J.  
Bronchoscopy and Carcinoma of the Esophagus II.  
Carcinoma of the esophagus with tracheobronchial involvement.  
Am. J. of Surgery 147: 760 - 762, 1984.
- 148 - TORNAY P.A., MEGEVAND R.  
Hernie hiatale et cancer de l'oesophage.  
Ann. Chirurgie 37: 601, 1983.
- 149 - TIO T.L., TYTGAT G.N.  
Endoscopic ultrasonography in the assessment of intra and  
transmural infiltration of tumors of the esophagus, stomach and  
papilla of Vater and in the detection of extra esophageal  
lesions.  
Endoscopy 16: 203, 1984.
- 150 - TORRINHA J.A.F.  
Alguns aspectos da imunidade no cancro.  
Dissertação de doutoramento, Porto 1973.
- 151 - TRIGGIANI E., TUFANO R., SAMMARCO G., LIGUORI G.  
Nutritional and respiratory assessment of patients with  
esophageal cancer.  
Ann. Chirurgie 37: 595, 1983.

- 152 - TSANG T.K., HIDVEGI D., HORTH K., OSTROW J.D.  
Reliability of balloon-mesh cytology in detecting esophageal carcinoma in a population of U.S. veterans.  
Cancer 59: 556 - 559, 1987.
- 153 - TUYNS, A.J.  
Cancer of the Oesophagus: Further evidence of the Relation to Drinking Habits in France.  
Int. J. Cancer 5: 152 - 156, 1970.
- 154 - TUYNS A.J, CASTEGNARD M., TOUSSAINT G., et al.  
Recherches concernant les facteurs étiologiques du cancer de l'oesophage dans l'ouest de la France.  
Bull. Cancer 67: 15 - 28, 1980.
- 155 - TUYNS A.J., MASSE G.  
Le cancer de l'oesophage en Îlle-et-Vilaine. Étude de l'incidence de la maladie, de ses aspects cliniques et histologiques et de sa distribution géographique.  
Ouest. Md. 28: 1757 - 1770, 1975.
- 156 - TUYNS A.J., MASSE G.  
Cancer of the esophagus in Brittany: an incidence study in Îlle-et-Vilaine.  
Int. J. Epidemiol. 4: 55 - 59, 1975.
- 157 - TUYNS A.J., PEQUIGNOT G., ABBATUCCI J.S.  
Oesophageal cancer and alcohol consumption: importance of type of beverage.  
Int. I. Cancer 23: 443 - 447, 1979.
- 158 - TUYNS A.J., PEQUIGNOT G., JENSEN O.M.  
Le cancer de l'oesophage en Îlle-et-Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac. Des risques qui se multiplient.  
Bull. Cancer 64: 45 - 60, 1977.

- 159 - TUYNS A.J., PEQUIGNOT G., JENSEN O.M.  
Nutrition, alcool et cancer de l'oesophage.  
Bull. Cancer 65: 59 - 64, 1978.
- 160 - TUYNS A.J., VERNHES J.C.  
La mortalité par cancer de l'oesophage dans les départements  
du Calvados et de l'Orne.  
Gastroenterol Clin. Biol. 5: 257 - 265, 1981.
- 161 - VAIDYA S.G., CHAUDRY M.A., MORRISON R., et al.  
Localization of gallium<sup>67</sup> in malignant neoplasms.  
Lancet : 911 - 914, 1970.
- 162 - VINT F.W.  
Malignant disease in the natives of Kenya.  
Lancet: 628, 1935.
- 163 - WANG G.Q.  
Endoscopic diagnosis of early oesophageal carcinoma.  
J. of the Royal Society of Medicine 74: 1981.
- 164 - WEISER H.F., LANGE R., FEUSSNER H.  
How can we diagnose the early stage of cancer ? Diagnosis of  
early esophageal cancer.  
Endoscopy 18 sup.3: 2 - 10, 1986.
- 165 - WINAIWER S.J., SHERLOCK P., BELLADONNA J.A., et al.  
Endoscopic brush cytology in esophageal cancer.  
JAMA 232: 1358, 1975.
- 166 - WYCHULIS A.R., GUNNLAUGSSON G.H., CLAGETT O.T.  
Carcinoma occurring in faringoesophageal diverticulum: report  
of three cases.  
Surgery 66: 976, 1969.
- 167 - WYCHULIS A.R., WOOLAM G.L., ANDERSON H.A., et al.  
Achalasia and carcinoma of the esophagus.  
JAMA 215: 1638 - 1641, 1971.

- 168 - WYNDER E.L., BROSS I.J.  
A study of etiological factors in cancer of the esophagus.  
Cancer 14: 389 - 413, 1961.
- 169 - YAMASAKI M., YAMAMOTO M., SATO M., SAKAI K.  
Value of azygography in patients with carcinoma of  
the esophagus.  
Acta Med. Biol. 20: 11, 1972.
- 170 - YANG G.C., LIPKIN M., YANG K., WANG G.Q., et al.  
Proliferation of esophageal epithelial cells among residents  
of Linxian People's Republic of China.  
J.N.C.I. 79: 1241 - 1246, 1987.