

Tese submetida ao julgamento dos Professores

- Arrigo Raia (USP)
- João Almeida Antunes (UFRGS)
- Hugo Haase (UFRGS)
- Renato Luiz Amaral (UFRGS)

defendida publicamente no dia 21 de outubro de 1977

aprovada por unanimidade com o conceito “A”

JOSÉ KRUEL DE ALMEIDA

**ESTUDO DAS METÁSTASES
EM LINFONODOS ABDOMINAIS
NO CARCINOMA EPIDERMOÍDE
DE ESÓFAGO**

Tese apresentada para habilitação ao
Título de Mestre do Curso de
Pós-Graduação em Gastroenterologia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Professor Orientador
JOÃO CARLOS PROLLA

Orientação Estatística
PROF. EDGAR MÁRIO WAGNER

PORTE ALEGRE
1977

AGRADECIMENTOS

- ao Prof. José Cutin — Coordenador do Mestrado em Gastroenterologia;
- aos demais Professores;
- ao Prof. João Carlos Prolla pela orientação crítica;
- ao Prof. Edgar Mário Wagner pela orientação estatística;
- ao Prof. João de Almeida Antunes, pela minha formação, pelos ensinamentos nos tratamentos humano e cirúrgico dos pacientes com carcinoma de esôfago.

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO / 5

- 1.1 – Considerações gerais / 6
- 1.2 – Objetivos / 7

2 – CASUÍSTICA E METODOLOGIA / 8

- 2.1 – Características dos pacientes / 9
- 2.2 – Tempo de disfagia / 16
- 2.3 – Localização do tumor / 16
- 2.4 – Dimensão do tumor, ao exame radiológico / 16
- 2.5 – Laparotomia exploradora / 16

3 – RESULTADOS / 18

- 3.1 – Tempo de disfagia / 19
- 3.2 – Dimensão do tumor, ao exame radiológico / 20
- 3.3 – Localização do tumor / 20
- 3.4 – Metástases em linfonodos abdominais / 21
- 3.5 – Correlação entre o tempo de disfagia e a dimensão do tumor / 21
- 3.6 – Associação entre o tempo de disfagia e metástases / 21
- 3.7 – Associação entre a dimensão do tumor e metástases / 22
- 3.8 – Associação entre a localização do tumor e metástases / 22
- 3.9 – Correlação entre a idade do paciente e a dimensão do tumor / 23
- 3.10 – Correlação entre a idade do paciente e o tempo de disfagia / 23
- 3.11 – Associação entre a idade do paciente e metástases / 23

4 – REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO / 24

- 4.1 – Histórico / 25
- 4.2 – As características dos pacientes / 26
- 4.3 – Os resultados / 29

5 – CONCLUSÕES / 36

6 – SINOPSE / 39

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS / 41

1 - INTRODUÇÃO

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

O tratamento curativo do carcinoma de esôfago apresenta resultados desanimadores, porque os pacientes procuram recursos médicos tarde, quando os tumores já são extensos e com metástases. Após um período mais ou menos longo de dificuldades na ingestão dos alimentos, os doentes apresentam-se desnutridos e em mau estado de saúde. Um pequeno número de indivíduos se apresenta no início da doença, com tumores pouco extensos e com condições para uma terapêutica com possibilidade de cura.

A maioria dos pacientes recebem tratamentos paliativos, como a ressecção do esôfago e a reconstrução esofagogástrica, operações extensas e com significativa mortalidade operatória.

As indicações para esses tratamentos são imprecisas, mostrando a necessidade de um melhor planejamento para cirurgias radicais e ou radioterapia.

O critério básico no tratamento cirúrgico das neoplasias do trato digestivo é a ressecção do tumor com boas margens de segurança e as cadeias linfáticas em bloco. Isto não é factível no carcinoma de esôfago por causa da drenagem linfática dispersa.

A abundante comunicação dos vasos linfáticos submucosos permite uma rápida disseminação pela atividade peristáltica longitudinal do esôfago. Este sistema de comunicação torna possível metástases a qualquer grupo de linfonodos que drenam o esôfago, independentemente da localização do tumor primário. Assim, os linfonodos cervicais, supraclaviculares, mediastinais posteriores, retroatraqueais, da cárda, pequena curvatura gástrica e tronco celíaco, são sedes de metástases de carcinoma epidermóide de qualquer porção do esôfago.

A realização de uma laparotomia exploradora antes da instituição do tratamento do carcinoma epidermóide de esôfago, procurando metástases na cavidade abdominal, é aconselhável, a fim de se determinar a verdadeira extensão da doença e estabelecer critérios na instituição da terapêutica.

1.2 – OBJETIVOS

Constituem objetivos deste trabalho estabelecer:

- a associação entre a localização do carcinoma epidermóide de esôfago e a presença de linfonodos abdominais metastáticos;
- a associação entre a dimensão do tumor, ao exame radiológico, e a presença de metástases em linfonodos da cavidade abdominal;
- a associação entre o tempo de disfagia e a presença de metástases em linfonodos abdominais;
- a associação entre a idade do paciente e a presença de linfonodos metastáticos no abdômen.

Levando-se em consideração a casuística em estudo no presente trabalho, aproveitou-se a oportunidade para estender o campo de análises. Assim que, também, foram observadas:

- as características dos pacientes portadores de carcinoma epidermóide de esôfago;
- a correlação entre o tempo de disfagia e a dimensão do tumor, ao exame radiológico;
- a correlação entre a idade do paciente e o tempo de disfagia;
- a correlação entre a idade do paciente e a dimensão do tumor, ao exame radiológico.

**2 - CASUÍSTICA E
METODOLOGIA**

2 – CASUÍSTICA E METODOLOGIA

Neste trabalho foram analisados 100 pacientes adultos, portadores de carcinoma epidermóide de esôfago. Estes pacientes estiveram hospitalizados no Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina – UFRGS (Santa Casa de Misericórdia e Hospital de Clínicas de Porto Alegre) e Hospital Ernesto Dornelles, sob os cuidados do autor.

2.1 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Registraram-se as características dos pacientes através dos seguintes dados:

- idade, sexo, cor, grupo sanguíneo;
- hábitos de chimarrão, álcool e fumo;
- grau de emagrecimento e estado de nutrição no momento do primeiro atendimento;
- tipo de disfagia;
- tempo de disfagia;
- dimensão do tumor ao exame radiológico;
- localização do tumor;
- achados na laparotomia exploradora.

2.1.1 – IDADE

A idade dos pacientes (Tabela 1) está compreendida na faixa etária de 37 a 77 anos. Apresentam uma idade média de 55,8 anos, com um desvio padrão de 9,29 anos.

Tabela 1
Idade dos pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago

Idade	Casos	%
30 I- 40	3	3,0
40 I- 50	22	22,0
50 I- 60	47	47,0
60 I- 70	20	20,0
70 I- 80	8	8,0
Total	100	100,0

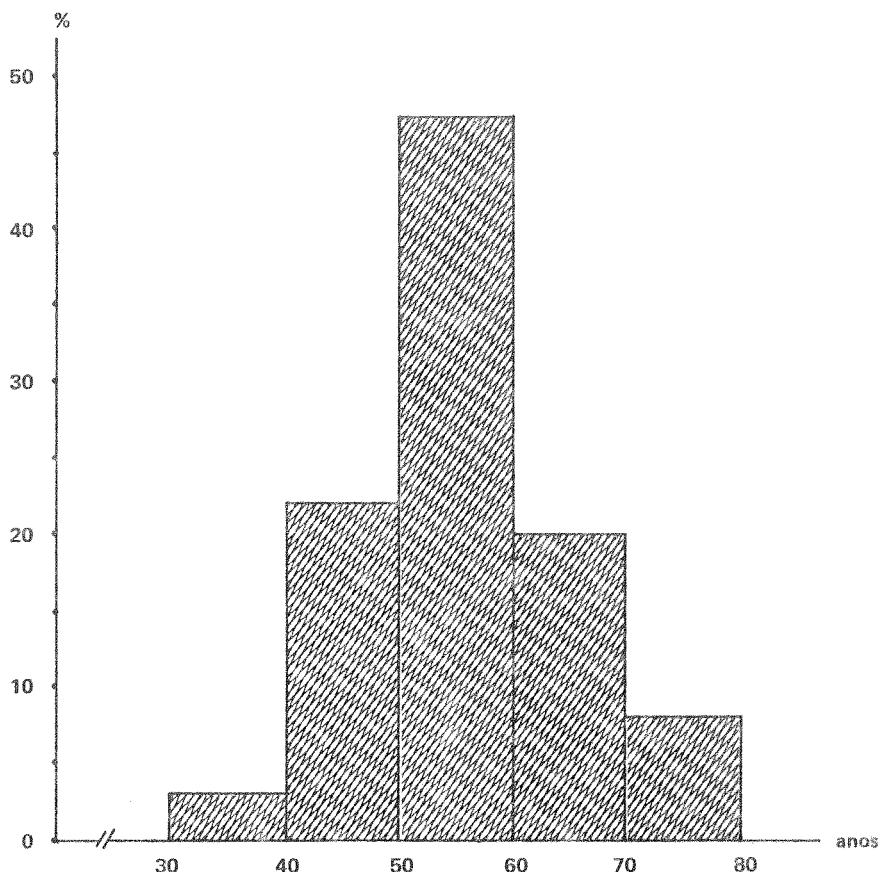


Gráfico 1
Idade dos Pacientes

2.1.2 – SEXO

80 pacientes eram do sexo masculino e 20 eram do sexo feminino (Tabela 2) (Gráfico 2).

Tabela 2
Sexo dos Pacientes

Sexo	Casos	%
Masculino	80	80,0
Feminino	20	20,0
Total	100	100,0

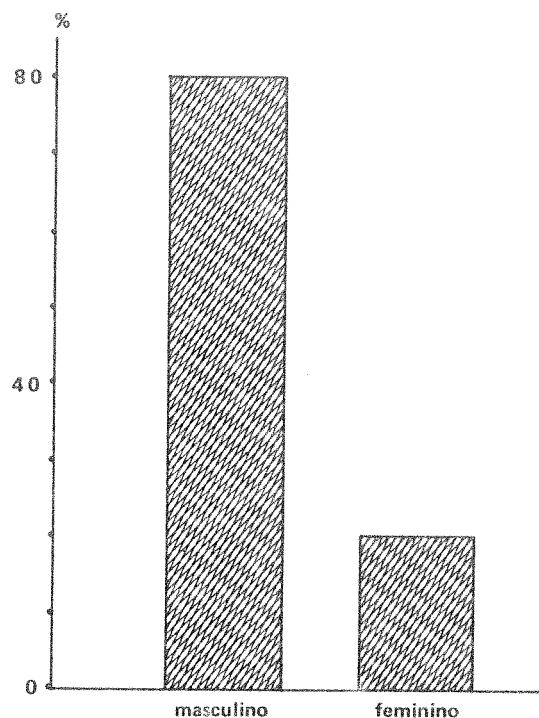


Gráfico 2
Sexo dos Pacientes

2.1.3 – COR

85 pacientes eram de cor branca, 6 de cor preta e 9 de cor mista (Tabela 3) (Gráfico 3).

Tabela 3
Cor da Pele

Cor	Casos	%
Branca	85	85,0
Preta	6	6,0
Mista	9	9,0
Total	100	100,0

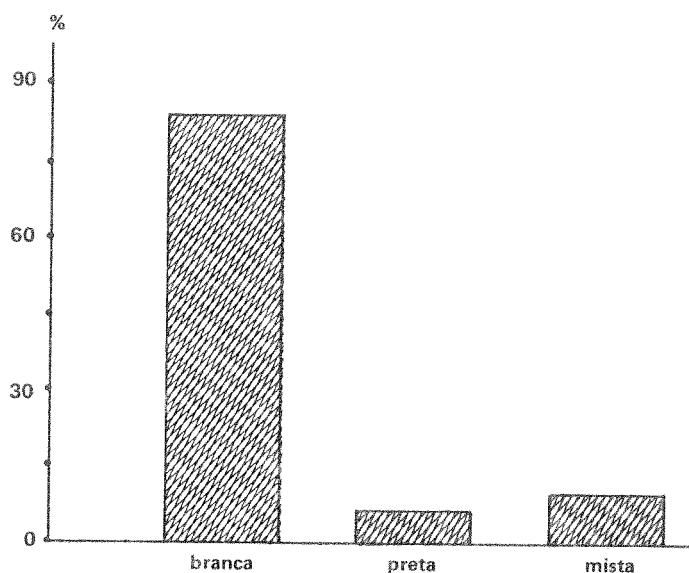


Gráfico 3
Cor da Pele dos Pacientes

2.1.4 – GRUPO SANGUÍNEO

O grupo sanguíneo dos pacientes distribuiu-se, segundo a Tabela 4 e o Gráfico 4.

Tabela 4
Grupo sanguíneo dos pacientes com carcinoma
epidermóide de esôfago

Grupo Sanguíneo	Casos	%
A	45	45,0
B	9	9,0
AB	6	6,0
O	40	40,0
Total	100	100,0

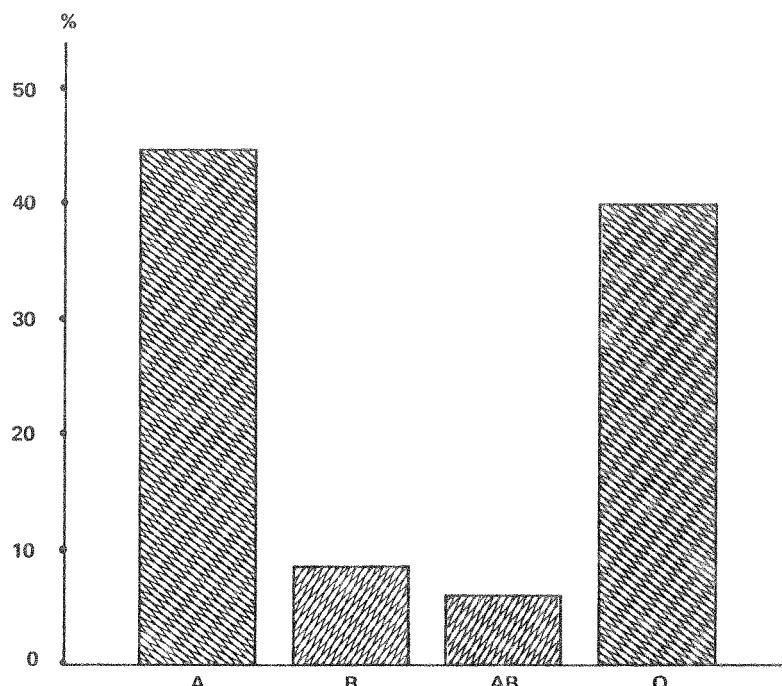


Gráfico 4
Grupo Sanguíneo dos Pacientes

2.1.5 – HÁBITOS DE CHIMARRÃO, ÁLCOOL E FUMO

Tabela 5

Distribuição dos pacientes, de acordo com os hábitos de chimarrão, álcool e fumo

Fatores	Hábitos	
	Sim	Não
Chimarrão	46 (46%)	54 (54%)
Álcool	34 (34%)	66 (66%)
Fumo	76 (76%)	24 (24%)

Tabela 6

Distribuição dos pacientes, de acordo com os hábitos de chimarrão e fumo

Fumo \ Chimarrão	Sim	Não	Total
Sim	34	12	46
Não	42	12	54
Soma	76	24	100

$$\chi^2 = 0,047 \text{ (Associação não significativa para } P > 0,05)$$

Tabela 7

Distribuição dos pacientes, de acordo com os hábitos de chimarrão e álcool

Álcool \ Chimarrão	Sim	Não	Total
Sim	12	34	46
Não	22	32	54
Soma	34	66	100

$$\chi^2 = 1,769 \text{ (Associação não significativa para } P > 0,05)$$

Tabela 8
Distribuição dos pacientes de acordo com os hábitos de fumo e álcool

Fumo Álcool	Sim	Não	Total
Sim	34	0	34
Não	42	24	66
Soma	76	24	100

$\chi^2 = 14,335$ (Associação muito significativa para $P < 0,001$)

2.1.6 – GRAU DE EMAGRECIMENTO E ESTADO DE NUTRIÇÃO

Os pacientes apresentavam emagrecimento médio de 10,8 kg, com um desvio padrão de 5,65 kg para um erro padrão de 0,56.

Partindo-se do estado de nutrição, determinaram-se os seguintes níveis: bom, em 17 casos; regular, em 53; mau, em 30 (Tabela 9).

Tabela 9
Estado de Nutrição dos pacientes

Estado Nutrição	Casos	%
Bom	17	17,0
Regular	53	53,0
Mau	30	30,0
Total	100	100,0

2.1.7 – TIPOS DE DISFAGIA

Todos os pacientes, exceto um, apresentavam algum grau de disfagia, sendo que alguns só conseguiam ingerir líquidos e semi-sólidos (pastosos), outros só líquidos e um terceiro grupo não ingeria nada (Tabela 10).

Tabela 10
Tipos de disfagia dos pacientes

<i>Tipos de Disfagia</i>	Casos	%
Sem disfagia	1	1,0
Ingeriam sólidos	19	19,0
Ingeriam líquidos e pastosos	11	11,0
Ingeriam líquidos	65	65,0
Disfagia total	4	4,0

2.2 – TEMPO DE DISFAGIA

Foi considerado como tempo de disfagia o período decorrido entre a primeira dificuldade na deglutição de alimentos e o momento do primeiro atendimento, verificado pela anamnese dirigida de todos os pacientes.

2.3 – LOCALIZAÇÃO DO TUMOR

A localização do tumor foi verificada pelos exames radiológico e endoscópico. Considera-se, endoscopicamente, como terço superior a porção do esôfago que vai do cricofaringe até 23 cm dos incisivos superiores; de 24 a 32 cm, como terço médio e de 33 a 42 cm, terço inferior, tendo sempre como ponto de referência os incisivos superiores.

2.4 – DIMENSÃO DO TUMOR, AO EXAME RADIOLÓGICO

A dimensão do tumor foi medida em centímetros, considerando-se os limites superior e inferior das alterações visíveis ao exame contrastado do esôfago.

2.5 – LAPAROTOMIA EXPLORADORA

Os pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago, após uma avaliação clínica completa, eram submetidos a uma laparotomia exploradora, através de uma incisão pararretal interna supra-umbilical. Após a abertura da cavidade abdominal praticava-se a exploração

completa e sistemática da mesma:

- inspeção e palpação do esôfago terminal, cardia e estômago;
- inspeção e palpação do epíelon gastroepático, pequena curvatura do estômago, examinando, cuidadosamente, os linfonodos da cadeia que acompanha os vasos gástricos esquerdos, desde a cardia até o piloro;
- abertura dos epíplons gastroepático e gastrocólico;
- inspeção e palpação dos linfonodos das cadeias que acompanham o tronco celíaco e a artéria esplênica;
- inspeção e palpação dos linfonodos do hilo do baço;
- inspeção e palpação dos linfonodos paraaórticos;
- inspeção e palpação dos linfonodos do mesocôlon e do mesentério;
- inspeção e palpação do fígado e hilo hepático;
- inspeção e palpação dos demais órgãos da cavidade abdominal.

Os linfonodos da cavidade abdominal eram examinados procurando-se detectar aumento de volume e/ou consistência, descoloração ou qualquer outra alteração macroscópica que evidenciasse anormalidade; quando alterados, e em caso de dúvida, o linfonodo era ressecado integralmente, anotada a sua localização, e enviado para exame anatomo-patológico.

3 - RESULTADOS

3 – RESULTADOS

3.1 – TEMPO DE DISFAGIA

O tempo médio de disfagia foi de 6,5 meses, com um desvio padrão de 5,1 meses.

Tabela 11
Tempo de disfagia dos pacientes

Tempo de Disfagia *(m)	Casos	%
1 – 2	6	6,1
2 – 4	26	26,2
4 – 6	20	20,2
6 – 12	28	28,3
12 – 24	19	19,2
Soma	99	100,0

* 1 paciente não apresentava sintomas

3.2 – DIMENSÃO DO TUMOR AO EXAME RADIOLÓGICO

A dimensão média dos tumores, ao exame radiológico, foi de 7,2 cm e um desvio padrão de 2,58 cm. A tabela 13 mostra a freqüência dos tumores, segundo a dimensão ao exame contrastado do esôfago.

Tabela 12
Dimensão do tumor ao exame radiológico

Dimensão (cm)	Casos	%
Não visto ao RX	1	1,0
2,5 ← 5,0	10	10,0
5,0 ← 7,5	47	47,0
7,5 ← 10,0	25	25,0
10,0 ← 15,0	17	17,0
Soma	100	100,0

3.3 – LOCALIZAÇÃO DOS TUMORES

O tumor localizava-se no terço superior do esôfago em 3 pacientes, no terço médio em 60 e no terço inferior em 37 (Tabela 13).

Tabela 13
Localização dos tumores

Localização	Casos	%
Terço superior	3	3,0
Terço médio	60	60,0
Terço inferior	37	37,0
Soma	100	100,0

3.4 – METÁSTASES EM LINFONODOS ABDOMINAIS

Dos 100 pacientes examinados 68 apresentavam metástases em linfonodos abdominais (Tabela 14). Desses 68 pacientes, 6 também apresentavam metástases hepáticas. 32 pacientes não apresentavam extensão da doença, macroscopicamente detectável, à cavidade abdominal.

Tabela 14
Metástases em linfonodos abdominais

Linfonodos	Casos	%
Com metástases	68	68,0
Sem metástases	32	32,0
Soma	100	100,0

3.5 – CORRELAÇÃO ENTRE O TEMPO DE DISFAGIA E A DIMENSÃO DO TUMOR, AO EXAME RADIOLÓGICO

O cálculo da correlação entre o tempo de disfagia e a dimensão do tumor, ao exame radiológico, mostrou um valor para $r = 0,031$, o que não é significativo estatisticamente.

3.6 – ASSOCIAÇÃO ENTRE O TEMPO DE DISFAGIA E AS METÁSTASES EM LINFONODOS ABDOMINAIS

Tabela 15
Distribuição dos pacientes, quanto ao tempo de disfagia e as metástases em linfonodos abdominais

Linfonodos abdominais Tempo de disfagia (meses)*	Sim	Não	Total
1 — 2	3	3	6
2 — 4	19	7	26
4 — 6	13	7	20
6 — 12	21	7	28
12 — 24	12	7	19
Soma	68	31	99

* 1 paciente não apresentava sintomas e nem metástases em linfonodos abdominais

$\chi^2 = 2,122$ (Associação não significativa para $P > 0,05$)

3.7 – ASSOCIAÇÃO ENTRE A DIMENSÃO DO TUMOR, AO EXAME RADIOLÓGICO, E METÁSTASES EM LINFONODOS ABDOMINAIS

Tabela 16

Distribuição dos pacientes, quanto à dimensão do tumor e as metástases em linfonodos abdominais

<i>Metástases em linfonodos abdominais</i>	<i>Sim</i>	<i>Não</i>	<i>Total</i>
<i>Dimensão do tumor, ao exame radiológico (cm)</i>			
2,5 — 5,0	2	9	11
5,0 — 7,5	30	17	47
7,5 — 10,0	20	5	25
10,0 — 15,0	16	1	17
Soma	68	32	100

$\chi^2 = 19,905$ (Associação muito significativa para $P < 0,001$)

3.8 – ASSOCIAÇÃO ENTRE A LOCALIZAÇÃO DO TUMOR E A PRESENÇA DE METÁSTASES EM LINFONODOS ABDOMINAIS

Tabela 17

Distribuição dos pacientes quanto à localização do tumor e a presença de metástases em linfonodos abdominais

<i>Metástases em linfonodos abdominais</i>	<i>Sim</i>	<i>Não</i>	<i>Total</i>
<i>Localização do tumor</i>			
Terço superior	0	3	3
Terço médio	39	21	60
Terço inferior	29	8	37
Soma	68	32	100

$\chi^2 = 8,455$ (Associação significativa para $P < 0,05$)

A associação entre a localização do tumor e a sua dimensão, ao exame radiológico, mostrou um valor de $\chi^2 = 1,357$, o que não tem significância estatística para $P > 0,05$.

3.9 – CORRELAÇÃO ENTRE A IDADE DO PACIENTE E A DIMENSÃO DO TUMOR, AO EXAME RADIOLÓGICO

O cálculo da correlação entre a idade do paciente e a dimensão do tumor, ao exame radiológico, mostrou um valor para $r = -0,145$, o que não é significativo estatisticamente para $P > 0,05$.

3.10 – CORRELAÇÃO ENTRE A IDADE DO PACIENTE E O TEMPO DE DISFAGIA

O cálculo da correlação entre a idade do paciente e o tempo de disfagia mostrou um valor para $r = -0,106$, o que não é significativo estatisticamente.

3.11 – ASSOCIAÇÃO ENTRE A IDADE DO PACIENTE E AS METÁSTASES EM LINFONODOS ABDOMINAIS

Tabela 18
Distribuição dos pacientes quanto à idade e a presença
de metástases em linfonodos abdominais

Metástases em linfonodos abdominais	Idade	Sim	Não	Total
	30 — 40	2	1	3
	40 — 50	11	11	22
	50 — 60	35	12	47
	60 — 70	13	7	20
	70 — 80	7	1	8
Soma		68	32	100

$$\chi^2 = 5,66 \text{ (Associação não significativa para } P > 0,05)$$

4 - REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

4 – REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

4.1 – HISTÓRICO

Com as ressecções dos tumores da cárdia, por acesso abdominal realizado em 1898, por Mikulicz⁵⁰, e por Voelcker⁸⁷, 1908, iniciou-se o tratamento cirúrgico dos tumores de esôfago.

Torek^{84, 85}, 1913, realizou a primeira esofagectomia transpleural, por carcinoma do esôfago torácico. O paciente morreu 13 anos mais tarde sem evidência de metástases⁷¹.

Oshawa⁵⁶, 1933, Marshall⁴⁷, 1937, Adams e Phemister², 1938, realizaram as primeiras esofagogastrectomias, por câncer, através de uma incisão toracoabdominal, restabelecendo o trânsito alimentar por esofagogastroanastomose direta. Com o sucesso dessas operações, a cirurgia do esôfago tomou novo impulso. O estômago passou a ser utilizado para reconstruir o trânsito após as esofagectomias. Devido a sua fácil mobilização, este órgão podia ser levado a várias alturas no tórax e, mesmo, até à região cervical, substituindo o esôfago, parcial ou totalmente.

A partir de 1940, com os trabalhos de Ballivet¹³, Carter¹⁹, Cattell²⁰, Churchill e Sweet²¹, Garlock^{32, 33}, Parker e colaboradores⁵⁹, Sweet^{76, 77, 78, 79, 80, 81}, o esôfago foi ressecado cada vez mais e as anastomoses do estômago foram feitas com o esôfago cervical e até mesmo com a faringe³⁸.

A partir de 1951 com as cirurgias de Camara-Lopes¹⁸, Lotart-Jacob⁴⁴, Rudler e Monod-Broca⁶⁹ e os trabalhos de Orsoni⁵⁷, Orsoni e Lemaire⁵⁸, o cólon passou a ser colocado dentro da cavidade torácica, no mediastino posterior, para restabelecer o trânsito farinogástrico, depois de uma esofagectomia.

Robertson e Sarjeant⁶⁶, 1950, tinham estabelecido as bases anatômicas e técnicas para o emprego da região retroesternal, no mediastino anterior, para as esofagojejunoplastias.

Mahoney e Sherman⁴⁶, 1954, publicaram a realização de uma esofagocoloplastia retroesternal, unindo o esôfago cervical ao estômago.

Os avanços da técnica cirúrgica ou radioterápica não alteraram a sobrevida dos pacientes com carcinoma de esôfago. A habilidade dos cirurgiões em ressecar todo o órgão e reconstruir o tracto alimentar aumentou a operabilidade e a ressecabilidade, mas não a média de sobrevida^{6,8}.

O tratamento curativo do carcinoma de esôfago continua bastante desanimador^{1,11,30,36,37,41,64,73,74,82,96}. Rubin e colaboradores^{6,8} afirmam que, na literatura mundial, a sobrevida de 5 anos é insignificante.

Os trabalhos de Nakayama e colaboradores^{5,3} e Akakura e colaboradores⁷ preconizando radioterapia e esofagectomia ampla para o tratamento do carcinoma epidermóide do esôfago médio, deixando a reconstrução do trânsito para um terceiro estágio, trouxeram um novo entusiasmo ao tratamento desses tumores.

Guernsey e Knudsen^{3,6}, 1970, preconizam a utilização da exploração abdominal na avaliação do paciente com carcinoma do esôfago torácico e mostram a evidente diferença de evolução entre os pacientes que não apresentavam metástases em linfonodos abdominais e aqueles que as apresentavam.

4.2 – CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Nos casos estudados, neste trabalho, verificou-se que a média de idade dos pacientes com carcinoma epidermóide de esôfago foi de 55,8 anos — semelhante à média global (56 anos) de 280 pacientes com carcinoma de esôfago já analisados em trabalho anterior do autor⁸. Entretanto, enquanto Appelqvist^{1,0} afirma que o carcinoma de esôfago raramente aparece antes da idade de 50 anos, em nossa amostra, 25,0% dos pacientes estavam abaixo dessa idade (Tabela 1).

Houve uma predominância da doença no sexo masculino, numa proporção de 4:1 (Tabela 2); estes dados são semelhantes aos encontrados anteriormente⁸. Na literatura mundial a maioria dos pacientes que sofrem de carcinoma de esôfago são homens, porém a proporção varia com os países; assim, na França, essa proporção é de 20:1 e em Bombay e Liverpool, é de 1:1; no Ceilão^{7,5} e Alasca^{4,0}, é uma doença predominantemente feminina.

Os pacientes de cor branca apresentaram uma predominância de 85,0%, semelhante à amostra de 280 indivíduos estudados anteriormente⁸.

Neste estudo, os pacientes portadores de carcinoma epidermóide de esôfago eram do grupo sanguíneo A, em 45,0% dos casos; grupo O, em 40,0%; grupo B, em 9,0% e grupo AB em 6,0% (Tabela 4).

A primeira afirmativa bem estabelecida de uma relação entre grupo sanguíneo A e carcinoma de estômago foi feita por Aird e Bentall⁵, em 1953. Muitos trabalhos foram realizados, motivados por essa afirmativa, tentando estabelecer a associação entre as enfermidades,

especialmente do tracto digestivo alto e o grupo sanguíneo (ABO) dos pacientes^{22, 34, 39, 65}

Aird e colaboradores⁶, 1960, encontraram uma relação entre os pacientes portadores de carcinoma de esôfago e o grupo sanguíneo A. Beasley¹⁴, 1964, não encontrou evidência nessa associação. Wiener e colaboradores⁹¹, 1970, questiona a significância desses estudos.

A população de Porto Alegre, segundo Salzano e colaboradores⁷⁰, 1967, apresenta uma distribuição de 42% para o grupo A; 47,2% para o grupo O; 8,4% para B e 2,4% para o grupo AB.

Nesta amostra de pacientes, conforme vemos na Tabela 19, quando comparada com a população de Porto Alegre, não apresenta associação significativa entre esses dois fatores.

Tabela 19

Percentagens dos grupos sanguíneos (Sistema ABO) dos pacientes portadores de carcinoma de esôfago e da população de Porto Alegre

Grupo Sanguíneo	População de Porto Alegre (Salzano ⁷⁰)	Pacientes com carcinoma de esôfago
A	42,0%	45,0%
B	8,4%	9,0%
AB	2,4%	6,0%
O	47,2%	40,0%
Soma	100,0%	100,0%

$$\chi^2 = 2,26 \text{ (Heterogeneidade não significativa para } P > 0,05)$$

Vários fatores são incriminados como predispondo ou associado ao desenvolvimento do câncer de esôfago, assim como: geografia, clima, solo, dieta, hábitos, fumo, mastigação e bebidas. A grande variação da incidência entre diferentes comunidades deve-se, possivelmente, a ação de agentes irritativos diferentes no epitélio esofágico. A incidência é aproximadamente igual na Europa e América do Norte, entre 5 - 7 casos por 100.000 habitantes. Em todo o mundo não há outra doença maligna que demonstre tão grande diferença na distribuição, com uma incidência de até 200 vezes em determinados países ou comunidades, em relação a outras^{29, 93}.

Tem se notado um aumento na incidência do carcinoma de esôfago nas últimas décadas e ocasionalmente a causa pode ser identificada. Assim em locais da África, como no Oeste do Quênia, o consumo de certas bebidas alcoólicas é cogitado como responsável pela grande incidência de câncer de esôfago, fator responsável por 25% de todas as mortes por neoplasia maligna, nessa região^{3, 4, 17}.

O alcoolismo tem sido conectado com a etiologia dos carcinomas de esôfago^{50, 94, 95}

e estudos na França têm demonstrado uma associação mais evidente entre os consumidores de destilados (alto teor alcoólico) do que os habituados com cerveja ou vinho⁸⁶.

Há uma evidência de que os fumantes são mais suscetíveis a desenvolverem tumores malignos de esôfago do que os não fumantes, porém não foi possível indicar um fator específico^{27, 90}. É desconhecido em que extensão a deglutição de grande quantidade de saliva é perigosa aos fumantes²⁹.

De acordo com Winder⁹³, os principais fatores de risco são fumo e álcool. Estudos prospectivos têm relatado que o risco para fumantes é de 2 a 6 vezes maior do que para os não fumantes^{27, 28, 90, 92}. Estudos retrospectivos têm restabelecido que o consumo do álcool aumenta significativamente o risco dos fumantes para desenvolverem câncer de esôfago. A alta incidência desta espécie de câncer, na França, é atribuída a estes fatores⁹³. Para Winder^{92, 93}, a quantidade de álcool ingerida pela pessoa habituada é mais importante do que o tipo de bebida; para esse autor o álcool em si não é carcinogênico, porém, age como um solvente para substâncias carcinogênicas do fumo, aumentando a sua absorção.

Boyd e colaboradores¹⁶, 1964, afirmaram que alimentos muito quentes ou muito frios são fatores importantes na etiologia do carcinoma do esôfago.

A afirmação que alimentos ou bebidas quentes predispõem à transformação maligna é repetida em livros textos, apesar de uma considerável evidência em contrário. Se os alimentos são ingeridos em temperaturas altas eles entram no estômago com essa temperatura grandemente reduzida e é pouco provável que afetem a mucosa do esôfago²⁹.

De Jong e colaboradores²⁵, 1972, medindo a temperatura no esôfago inferior, demonstrou que a sua elevação depende mais do volume e da velocidade, do que da temperatura do líquido ingerido.

Em nosso meio, o carcinoma de esôfago apresenta-se numa incidência de 7,3% como causa de morte por neoplasias malignas; superior aos 3,0% encontrado pela Organização Panamericana de Saúde⁸⁸.

Dantas²⁴, 1975, sugere que a prevalência do carcinoma de esôfago no sul do Brasil (Estados de Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul), está ligada ao hábito do chimarrão, bebida quente, ingerida diariamente durante muitos anos.

Ramos Jr.⁶³, 1974, refere à maior freqüência do carcinoma de esôfago nas regiões do sul do que no centro e norte do Brasil. Atribui essa maior incidência, citando como exemplo o Estado do Rio Grande do Sul, ao uso do mate-chimarrão. Considera-o um agente cancerígeno físico, térmico, comparando-o ao hábito do chá no Japão e na China.

Antunes⁹ e Tibiriçá⁸³, 1955, analisaram o carcinoma de esôfago em nosso meio e chamam a atenção para dentes em mau estado, que determinando uma péssima mastigação e deglutição rápida de alimentos volumosos, consistentes, traumatizam constantemente a parede do esôfago.

Nossos pacientes, Tabela 6, portadores de carcinoma epidermóide de esôfago, eram

fumantes em 76,0% dos casos, 46,0% ingeriam chimarrão sistematicamente e 34,0% ingeriam grande quantidade de álcool. Estes dados assemelham-se aos encontrados em uma amostra de 280 pacientes analisados anteriormente⁸: 73,9% eram fumantes, 43,2% ingeriam chimarrão sistematicamente e 31,8% eram alcoolistas.

As Tabelas 6 e 7 mostram que as associações entre chimarrão e fumo e entre chimarrão e álcool não são significativas para $P > 0,05$.

A Tabela 8 mostra que a associação entre os hábitos de fumo e álcool é muito significativa para $P > 0,001$. Esta significância também foi encontrada anteriormente⁸.

Os pacientes desta amostra apresentavam um emagrecimento médio de 10,8 kg, com um desvio padrão de 5,65 kg e um erro padrão 0,56. Conforme a Tabela 9, o estado de nutrição era bom em 17,0% dos casos; regular em 53,0% e mau em 30,0%. A média de emagrecimento nos 280 pacientes estudados anteriormente⁸ foi de 10,8 kg, com um desvio padrão de 5,9 kg. Estes dados nos mostram que os pacientes com carcinoma de esôfago procuraram tratamento após emagrecimento acentuado, sendo a desnutrição evidente. O mau estado geral e a desnutrição são causas importantes de má evolução do tratamento^{49, 72}. Segundo Copeland e Dudrick²³, uma boa nutrição é essencial para uma resposta favorável ao tratamento instituído ao paciente com neoplasia maligna.

A disfagia é a queixa mais freqüente dos pacientes com carcinoma do esôfago, seguida da perda de peso. O paciente logo aprende a evitar alimentos sólidos como carne e vegetais e muda sua dieta para semi-sólidos e líquidos. A maioria procura tratamento médico nesta fase, quando, infelizmente, na maioria dos casos, sua condição já é inoperável e irressecável⁶⁷. A duração dos sintomas variam de 3 semanas a 1 ano, segundo relato de Parker e colaboradores⁵⁹.

Neste trabalho (Tabela 10), apenas 1,0% dos pacientes não apresentava disfagia, sendo a neoplasia encontrada durante o exame endoscópico para avaliação de úlcera gástrica benigna; 19,0% ainda ingeriam sólidos com alguma dificuldade; 11,0% ingeriam líquidos e semi-sólidos (pastosos). A maioria dos pacientes, ou só ingeriam líquidos (65%), ou já apresentavam disfagia total (4,0%).

4.3 – OS RESULTADOS

4.3.1 – O TEMPO DE DISFAGIA

O tempo médio de disfagia foi de 6,5 meses com um desvio padrão de 5,1 meses. Em trabalho anterior⁸, a análise de 280 pacientes mostrou um tempo médio de disfagia também de 6,5 meses, com um desvio padrão de 4,85 meses.

Pelo exame da Tabela 11, vemos que apenas 6,1% dos pacientes procuram recursos antes dos 2 meses de sintomatologia e 47,5% o fazem após 6 meses. Esses pacientes diminuem progressivamente a quantidade de alimentos ingeridos, emagrecendo acentuadamente. Estes dados concordam com os encontrados por outros autores^{59, 67}.

4.3.2 – A DIMENSÃO DO TUMOR, AO EXAME RADIOLÓGICO

A dimensão média do tumor, ao exame radiológico, foi de 7,2 cm e um desvio padrão de 2,58 cm.

A Tabela 12 nos mostra que apenas 10% dos tumores apresentavam uma dimensão menor do que 5 cm e em 42% a apresentavam acima de 7,5 cm. Appelqvist¹⁰, avaliando 623 pacientes, encontrou 11,0% com 4 cm ou menos; 37,0% entre 4 e 8 cm e 52,0% acima de 8 cm.

4.3.3 – LOCALIZAÇÃO DO TUMOR

O tumor localizava-se no terço superior do esôfago em 3,0% dos pacientes; no terço médio, em 60,0% e no terço inferior, em 37,0% (Tabela 13). A análise de 280 pacientes com carcinoma de esôfago, mostrou uma incidência de 9,0% para o terço superior; 50,3% para o terço médio e 40,7% para o terço inferior⁸. Esses dados assemelham-se aos encontrados por outros autores, sendo mais freqüente no terço médio (Tabela 20) quando são excluídos os tumores da cardia^{10, 55, 89}.

Tabela 20
Localização dos tumores, segundo diversos autores

Autores	Total de casos	Localização (%)		
		Terço superior	Terço médio	Terço inferior
Postlethwait e colaboradores ⁶¹ (1957)	253	24,0	48,0	28,0
Franklin e colaboradores ³¹ (1964)	129	10,0	48,0	42,0
Lee e colaboradores ⁴³ (1967)	118	14,0	49,0	37,0
Lawler e colaboradores ⁴² (1969)	263	14,0	55,0	31,0
Appelqvist ¹⁰ (1972)	375	19,5	46,1	34,4
Just-Viera e Silva ⁴¹ (1975)	100	22,0	62,0	16,0
Almeida e Meinhardt ⁸ (1976)	280	9,0	50,3	40,7
Neste trabalho	100	3,0	60,0	37,0

4.3.4 – AS METÁSTASES EM LINFONODOS ABDOMINAIS

Na exploração da cavidade abdominal, 68 dos 100 pacientes examinados apresentavam metástases em linfonodos abdominais (Tabela 14). Desses 68 pacientes, 6 também apresentavam metástases hepáticas.

32 pacientes não apresentavam extensão da doença, macroscopicamente detectável, à cavidade abdominal.

Younghusband⁹⁶, examinando 77 pacientes encontrou invasão de linfonodos em 40 (52,0%) e mostrou que a sobrevida desses pacientes, em 5 anos, é insignificante. Dos pacientes que não apresentavam metástases em linfonodos, 42,0% sobreviveram mais de 5 anos.

Guernsey e Knudsen³⁶, que preconizam a exploração abdominal na avaliação do paciente com carcinoma de esôfago torácico, analisando 40 pacientes encontraram metástases em linfonodos do tronco celíaco em 16 (40%); todos esses pacientes morreram da doença entre 2 e 11 meses depois. Esses autores preconizam a retirada sistemática dos gânglios da cadeia do tronco celíaco, mesmo sem evidência macroscópica de alteração. Eles encontraram positividade microscópica em 4 dos 16 casos acima referidos. Em nossos pacientes a biópsia só era feita se havia evidência de alteração macroscópica.

4.3.5 – A CORRELAÇÃO ENTRE O TEMPO DE DISFAGIA E DIMENSÃO DO TUMOR, AO EXAME RADIOLÓGICO

A correlação entre o tempo de disfagia e a dimensão do tumor, ao exame radiológico mostrou um valor para $r=0,031$, o que não é significativo estatisticamente.

Appelqvist¹⁰ e Younghusband e colaboradores⁹⁶ não encontraram correlação entre esses dois fatores.

Miller⁵¹ também afirma que a duração dos sintomas não tem influência no prognóstico. Para ele, muitos pacientes com história curta (poucas semanas) apresentam tumores inoperáveis, enquanto que pacientes, com vários meses de sintomatologia, sobreviveram de 5 a 7 anos após o tratamento.

Dietrich²⁶ também não encontrou correlação entre a duração ou a severidade da disfagia e a dimensão do tumor.

Wu⁹⁵, por outro lado, encontrou alguma correlação entre o tempo de disfagia e a média de ressecabilidade dos tumores esofágicos.

Estes dados não nos autorizam a protelar o diagnóstico e o tratamento dos carcinomas de esôfago, que devem ser o mais precocemente possíveis; porém mostram que pacientes com uma sintomatologia de longa duração não devem ser considerados intratáveis, apesar da

desnutrição que apresentam. Para Earlam²⁹ e Younghusband⁹⁶, esta longa duração pode significar uma boa resposta imunológica do paciente.

4.3.6 – ASSOCIAÇÃO ENTRE O TEMPO DE DISFAGIA E A PRESENÇA DE METÁSTASES EM LINFONODOS ABDOMINAIS

A Tabela 15 nos mostra que não há associação significativa ($P > 0,05$) entre o tempo de disfagia e as metástases em linfonodos abdominais. Nessa Tabela, vemos que 7 pacientes com 12 e 24 meses de disfagia não apresentavam metástases abdominais.

4.3.7 – ASSOCIAÇÃO ENTRE A DIMENSÃO DO TUMOR, AO EXAME RADIOLÓGICO, E A PRESENÇA DE METÁSTASES EM LINFONODOS ABDOMINAIS

A Tabela 16 mostra que há uma associação muito significativa, com um $\chi^2 = 19,905$, para $P < 0,001$, entre a dimensão do tumor, ao exame radiológico, e a presença de metástases em linfonodos abdominais.

Observamos, por essa mesma Tabela, que de 11 pacientes, com tumores menores do que 5 cm, apenas 2 apresentavam essas metástases, e que de 17 pacientes, com tumores acima de 10 cm, apenas 1 não apresentava comprometimento dos linfonodos, na avaliação da cavidade abdominal.

Rubin e colaboradores⁶⁷ relacionam a dimensão dos tumores de esôfago com linfonodos metastáticos. Para eles, pacientes com tumores menores do que 5 cm apresentam metástases em linfonodos em 50% dos casos, e se o tumor é maior do que 5 cm, as metástases aparecem em 90% dos pacientes. Esses autores não especificam quais as localizações desses linfonodos.

Akakura e colaboradores⁷ afirmam que a extensão de 5 cm do tumor de esôfago, ao exame radiológico, é o limite de ressecção curativa.

Goodner³⁵, 1974, revisando uma série de pacientes tratados, notou que os tumores com extensão superior a 5 cm, ao exame radiológico, apresentam mau prognóstico e os pacientes sobrevivem pouco tempo após o tratamento.

Nakayama⁵⁴ afirma que tumores de esôfago, com menos de 6 cm de extensão, mostram melhor resultado pós-tratamento. Para ele, a dimensão de 6 cm é o limite máximo para operação curativa.

Attah e Hajdu¹², 1968, analisando 120 carcinomas de esôfago à necrópsia, não encontraram associação entre a dimensão do tumor e metástases.

4.3.8 – ASSOCIAÇÃO ENTRE A LOCALIZAÇÃO DO TUMOR E A PRESENÇA DE METÁSTASES EM LINFONODOS ABDOMINAIS

A Tabela 17 mostra uma associação significativa, com um $\chi^2 = 8,455$ para $P < 0,05$, entre a localização do tumor e a presença de metástases em linfonodos abdominais. Notamos que nenhum dos 3 pacientes com tumores no terço superior apresentavam metástases. Foram observadas metástases em 39 (65,0 %) dos 60 pacientes com neoplasia do terço médio, e em 29 (78,3 %) dos 37 pacientes com tumores do terço inferior.

Bloëdorn ¹⁵ afirma que, de cada 100 pacientes com carcinoma epidermóide na metade inferior do esôfago e que têm metástases em linfonodos, 70 pacientes os têm, também, nos linfonodos abdominais. Dos pacientes com carcinoma no terço superior, 10 % apresentam metástases nos linfonodos do tronco celíaco e perigástricos. Os pacientes com a neoplasia no terço médio as apresentam em 25 %, e no terço inferior, em 45 % dos casos.

4.3.9 – CORRELAÇÃO ENTRE A IDADE DO PACIENTE E A DIMENSÃO DO TUMOR AO EXAME RADIOLÓGICO

Nesta amostra não há correlação estatisticamente significativa entre esses dois fatores (3.9).

4.3.10 – CORRELAÇÃO ENTRE A IDADE DO PACIENTE E O TEMPO DE DISFAGIA

A correlação, $r = -0,106$, não é significativa entre a idade do paciente e o tempo de disfagia (3.10 pag.23).

4.3.11 – ASSOCIAÇÃO ENTRE A IDADE DO PACIENTE E AS METASTASES EM LINFONODOS ABDOMINAIS

A associação, com um valor para $\chi^2 = 5,66$ ($P > 0,05$) entre a idade do paciente e as metástases em linfonodos abdominais, não tem significância estatística (Tabela 18).

Wu ⁹⁵, 1951 e Miller ⁵¹, 1962 encontraram uma alta malignidade nos tumores de esôfago em pacientes jovens, enquanto que o crescimento desses tumores nos pacientes idosos seria mais lento.

A avaliação das correlações e associação entre a idade do paciente e as variáveis dimensão do tumor, tempo de disfagia e metástases abdominais (4.3.9, 4.3.10 e 4.3.11), em nossa amostra, não revelam relação entre elas.

A análise dos dados desta amostra de 100 pacientes portadores de carcinoma epidermóide de esôfago nos demonstra que a maioria desses pacientes chegam ao médico após meses de evolução dos sintomas, quando realmente já não conseguem deglutiir quase nada; o que os faz procurar recursos não é o tempo da doença e sim a quase total impossibilidade de se alimentar. Alguns pacientes têm uma evolução longa até o momento dessa disfagia quase total, o que mostra um comportamento lento do tumor em relação a outros, com uma obstrução total em poucas semanas. A não correlação ou não associação entre o tempo de disfagia e a dimensão do tumor e ou a presença de metástases abdominais mostram esse comportamento diferente entre os indivíduos desta amostra.

A dimensão extensa dos tumores e a presença de metástases, na maioria de nossos pacientes, mostram a necessidade de um diagnóstico em fase mais precoce. A doença deve ser procurada exaustivamente ao primeiro sintoma na deglutição dos alimentos, especialmente, naquelas pessoas que apresentam um maior risco para a doença.

Os fumantes e alcoolistas, pessoas que ingerem bebidas quentes como chimarrão ou aquelas com dentes em mau estado, parece, que apresentam um maior risco para o carcinoma de esôfago. Pesquisas comparando essas pessoas com grupos controles, procurando uma real incidência de neoplasia esofágica, numa e noutra população, deverão ser realizadas. Uma vez determinado que elementos da população apresentam maior risco, eles deveriam ser observados periodicamente, através de exames radiológicos e, especialmente, endoscópico, procurando lesões pequenas, antes mesmo do aparecimento dos sintomas.

A citologia exfoliativa, que recentemente tem contribuído como um excelente método de diagnóstico no carcinoma de esôfago, poderá contribuir para o controle de pacientes com alto risco. A forma tubular e o acesso relativamente fácil do esôfago, segundo Prolla e Kirsner⁶², torna o estudo citológico exfoliativo fácil e acurado, especialmente no carcinoma epidermóide. Para esses mesmos autores, somente o diagnóstico do carcinoma "pressintomático", quando a lesão permanece limitada às paredes do esôfago, oferece alguma expectativa de melhor prognóstico.

MacDonald e colaboradores⁴⁵, propõem a realização de exames citológicos periódicos, com intervalos de 6 a 12 meses, em pacientes com maior risco para o carcinoma de esôfago, como os portadores de estenose cáustica, síndrome de Patterson-Plummer-Vinson, membrana esofágica ou que tenham apresentado carcinoma epidermóide da boca.

Martinez⁴⁸, 1964, em Porto Rico, onde o carcinoma de esôfago é freqüente, propõe um estudo piloto em que todos os homens com 40 anos ou mais sejam avaliados através de uma triagem pela citologia exfoliativa.

Os pacientes portadores de carcinoma de esôfago devem ser submetidos a uma avaliação completa: clínica, laboratorial, radiológica, endoscópica e cirurgicamente, procurando

determinar a real extensão da doença. A terapêutica deve ser instituída para cada indivíduo em particular, dependendo dos achados da avaliação e das condições do paciente.

A concentração de esforços para determinar se a neoplasia está localizada ou disseminada nos permitirá aplicar um tratamento intenso nos pacientes com uma real probabilidade de cura e uma terapêutica paliativa, com menor risco, nos pacientes sem essa possibilidade.

A instituição de uma terapêutica única, sem levar em conta a extensão da doença, submeterá um grande número de pacientes, praticamente dois terços dos mesmos, a uma série de procedimentos dolorosos, arriscados, dispendiosos e inúteis. Como bem expressou Pearson⁶⁰: um paciente morrer como resultado de um método de tratamento é uma tragédia, tolerável somente se compensado por uma apreciável expectativa de cura; e para Just-Viera e Silva⁴¹: seria trágico que um paciente destinado, por suas defesas imunológicas, a sobreviver por um longo período viesse a morrer em consequência de uma cirurgia paliativa.

5 - CONCLUSÕES

5 – CONCLUSÕES

A avaliação de 100 pacientes, neste trabalho, com carcinoma epidermóide de esôfago nos permite estabelecer, que:

- houve uma associação significativa ($P < 0,05$) entre a localização do tumor e a presença de metástases em linfonodos da cavidade abdominal;
- houve uma associação muito significativa ($P < 0,001$) entre a dimensão do tumor, ao exame radiológico, e a presença de metástases em linfonodos abdominais;
- não houve associação significativa ($P > 0,05$) entre o tempo de disfagia e a presença de metástases em linfonodos abdominais;
- não houve associação estatisticamente significativa ($P > 0,05$) entre a idade do paciente e a presença de metástases em linfonodos abdominais.

A avaliação dos dados e registros dos pacientes mostraram:

- a idade média dos portadores de carcinoma epidermóide de esôfago, desta amostra, foi de 55,8 anos, com um desvio padrão de 9,29 anos;
- 80% eram do sexo masculino;
- 85% eram de cor branca, 6% de cor preta e 9% de cor mista;
- não houve uma associação significativa estatisticamente ($P > 0,05$) entre o grupo sanguíneo dos pacientes (Sistema ABO) e a doença, quando comparados com a população de Porto Alegre;
- 75% dos pacientes eram fumantes, 46% ingeriam chimarrão sistematicamente e 34% eram alcoolistas;
- houve uma associação muito significativa ($P < 0,001$) entre os hábitos do fumo e álcool;
- os pacientes apresentavam um emagrecimento médio de 10,8 kg, com um desvio padrão de 5,65 kg,
- o tempo médio de disfagia foi de 6,5 meses com um desvio padrão de 5,1 meses;
- a dimensão média do tumor, ao exame radiológico, foi de 7,2 cm, com um desvio padrão de 2,58 cm;
- a localização mais freqüente dos tumores foi no terço médio (60% dos pacientes);
- 68% dos pacientes apresentavam metástases do carcinoma em linfonodos abdominais;
- não houve correlação estatisticamente significativa ($P > 0,05$) entre o tempo de disfagia e a dimensão do tumor, ao exame radiológico;
- não houve correlação significativa ($P > 0,05$) entre a idade do paciente e a dimensão do tumor, ao exame radiológico, e ou o tempo de disfagia.

6 - SINOPSE

6 — SINOPSE

A análise de 100 pacientes portadores de carcinoma epidermóide de esôfago mostrou que 68 % apresentavam metástases em linfonodos abdominais e que a presença desses linfonodos apresentavam uma associação, significativa estatisticamente, com a localização do tumor e a sua dimensão, ao exame radiológico.

As associações dessas metástases com o tempo de disfagia e ou a idade do paciente não apresentaram significância estatística.

Foram analisados, também, as características desses pacientes, com a idade, sexo, cor, grupo sanguíneo; hábitos de fumo, álcool e chimarrão; estado de nutrição e emagrecimento.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – ACKERMAN, L.V. & DEL REGATO, J.A. – "Cancer of the digestive tract". In: Id. – *Cancer; diagnosis treatment and prognosis*. 4. ed. St.Louis, C.V. Mosby, 1970, cap. 10 p. 408-26.
- 2 – ADAMS, W.E. & PHEMISTER, D.B. – Carcinoma of the lower thoracic esophagus; report of successful resection and esophagogastrectomy. *J. Thorac. Surg.*, 7:621-32, 1938.
- 3 – AHMED, N. – Cancer in East Africa. *Lancet*, 1:145, 1966.
- 4 – AHMED, N. & COOK, P. – The incidence of cancer of the esophagus in West Kenya. *Brit. J. Cancer*, 23:302-12, 1969.
- 5 – AIRD, I. & BENTALL, H.H. – A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Br.Med.J.*, 1:799-801, 1953.
- 6 – AIRD, I.; LEE, D.R. & ROBERTS, J.A.F. – ABO blood groups and cancer of oesophagus, cancer of the pancreas and pituitary adenoma. *Br.Med.J.*, 1:1163-6, 1960.
- 7 – AKAKURA, I. et alii – Surgery of carcinoma of the esophagus with preoperative radiation. *Chest*, 57: 47-57, 1970.
- 8 – ALMEIDA, J.K. & MEINHARDT, N.G. – "Esophagus carcinoma; diagnostic and ethiologic aspects". In: International Symposium on Detection and Prevention of Cancer, 3º New York, Apr.26 May 1º, 1976.
- 9 – ANTUNES, J.A. – Câncer do esôfago. *Rev. Med. RGS*, 66:3-8, 1955.
- 10 – APPELOVIST, P. – Carcinoma of the oesophagus and gastric cardia – A retrospective study based on statistical and clinical material from Finland. *Acta Chir. Scand., Suppl.*, 430:1-92, 1972.
- 11 – ARTIGAS, G.V. – Tratamento cirúrgico do câncer do esôfago e da cardia; experiência adquirida em 167 casos observados. *Revista CBC*, 1:55-60, 1969.
- 12 – ATTAH, E.B. & HAJDU, S.I. – Benign and malignant tumors of the esophagus at autopsy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 55:396-404, 1968.
- 13 – BALLIVET, M. – La chirurgie radicale du cancer de l'oesophage thoracique. *J.Chir.,(Paris)* 55:165-6, 1940.
- 14 – BEASLEY, W.H. – The ABO blood groups of carcinoma of the oesophagus and of benign prostatic hyperplasia. *J. Clin. Path.*, 17:42-4, 1964.
- 15 – BOEDORN, F.G. – "Esophagus". In: FLETCHER, G.H., ed. – *Textbook of radiotherapy*. 2. ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1973. p. 597-605.

- 16 – BOYD, J.; LANGMAN, M. & DOLL, R. – The epidemiology of gastrointestinal cancer with special reference to causation. *GUT*, 5:196-200, 1964.
- 17 – BURREL, R.J.W. – Oesophageal cancer in the Bantu. *S.Afr.Med.J.*, 31:401-9, 1957.
- 18 – CAMARA-LOPES, L.H. – Intrathoracic use of large bowel after subtotal esophagectomy for cancer. *J.Thorac.Surg.*, 25:205-14, 1953.
- 19 – CARTER, B.N. – Resection of a portion of the thoracic esophagus for carcinoma; a report of two cases. *Surg.Gynecol.Obstet.*, 71: 624-32, 1940.
- 20 – CATTEL, R.B. – Resection of the lower esophagus carcinoma. *Surg.Clin.North Amer.*, 21:649-55, 1941.
- 21 – CHURCHILL, E.D. & SWEET, R.H. – Transthoracic resection of tumors of the stomach and esophagus. *Ann.Surg.*, 115: 897-920, 1942.
- 22 – CLARKE, C.A. et alii – Secretion of blood group antigens and peptic ulcer. *Br.Med.J.*, 1:603-7, 1959.
- 23 – COPPERLAND III, E.M. & DUDRICK, S.J. – "Cancer: conceptos sobre nutrición". In: GOEPP, C.E. & HAMMOND, W. — Seminários de oncología — Terapia de apoyo del paciente canceroso. Buenos Aires — Ed. Médica Panamericana S.A., 1977. cap.5. p.66-76.
- 24 – DANTAS, W. – Etiological and environmental factors. Letters. *JAMA*, 231:1338, 1975.
- 25 – DE JONG, U.W. et alii – The relationship between the ingestion of hot coffee and intraoesophageal temperature. *Gut*, 13: 24-30, 1972.
- 26 – DIETRICH, R.A. et alii – Clinicopathologic study of carcinoma involving the esophagogastric junction. *Surg.Gynecol.Obstet.*, 118: 1223-33, 1964.
- 27 – DOLL, R. & HILL, A.B. – Mortality in relation to smoking: ten years observations of British Doctors. *Brit.Med.J.*, 1: 1399-1410, 1964.
- 28 – DOLL, R. & HILL, A.B. – Mortality in relation to smoking: ten years observations of British Doctors. *Brit.Med.J.*, 1: 1460-7, 1964.
- 29 – EARLAM, R. – Tumors of the oesophagus. In:Id.—Clinical Test of aesophageal function. London, Crosby Lockwood Staples, 1976. cap. 10.p.307-37.
- 30 – FISHER, R.D.; BRAWLEY, R.K.; KIEFFER, R.F. – Esophagogastrostomy in the treatment of carcinoma of the distal two-thirds of the esophagus. *Ann.Thorac.Surg.*, 14: 658-70, 1972.
- 31 – FRANKLIN, R.H.; BURN, J.I.; LYNCH, G. – Carcinoma of the oesophagus — A review of 129 treated patients. *Br.J.Surg.*, 51: 178-83, 1964.
- 32 – GARLOCK, J.H. – The surgical treatment of carcinoma of the thoracic esophagus. *Surg.Gynecol.Obstet.*, 70: 556-69, 1940.
- 33 – GARLOCK, J.H. – Surgical treatment of carcinoma of the esophagus. *Arch.Surg.*, 41:1184-214, 1940.
- 34 – GLYNN, L.E.; HOLBOROW, E.J.; JOHNSON, G.D. – The distribution of blood-group substances in human gastric and duodenal mucosa. *Lancet*, II:1083-8, 1957.
- 35 – GOODNER, J.T. – Cancer of the gastrointestinal tract. II. Esophagus: treatment — localized and advanced. Surgical principles of resection and reconstruction. *JAMA*, 227:176-8, 1974.
- 36 – GUERNSEY, J.M. & KNUDSEN, D.F. – Abdominal exploration in the evaluation of patients with carcinoma of thoracic esophagus. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 59: 62-6, 1970.
- 37 – GUNNL AUGSSON, G.H. et alii – Analysis of the records of 1657 patients with carcinoma of the esophagus and cardia of the stomach. *Surg.Gynecol.Obstet.*, 130: 997-1005, 1970.
- 38 – GUPTA, S. – Total obliteration of esophagus and hypopharing due to corrosives; a new technique of reconstruction. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 60: 264-8, 1970.

- 39 – HOSKINS, L.C. et alii – Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *N Engl J Med.*, 273:633-7, 1965.
- 40 – HURST, E.E. – Malignant tumors in Alaska Eskimos. Unique predominance of carcinoma of the esophagus in Alaska Eskimo Women. *Cancer*, 17: 1187 – 96, 1964.
- 41 – JUST-VIERA, J.O. & SILVA, J.E. – Esophageal carcinoma – The value of staging in long-term survival. *Ann Thorac Surg.*, 19: 688-97, 1975.
- 42 – LAWLER, M.R. et alii – Carcinoma of the esophagus. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 58:609-13, 1969.
- 43 – LEE, B.Y.; THOMPSON, S.A.; DE LUCCIA, V.C. – Carcinoma of the esophagus – A thirteen year study. *Int Surg.*, 47: 84-7, 1976.
- 44 – LORTAT-JACOB, J.L. – Oesophagoplastie isoperistaltique transthoraco-mediastinale avec le colon transverse. *Mem Acad Chir.*, 77: 586, 1951.
- 45 – MACDONALD, W.C. – Esophageal exfoliative cytology: A neglected procedure. *Ann Int Med.*, 59: 332-7, 1963.
- 46 – MAHONEY, E.B. & SHERMAN Jr., C.D. – Total esophagoplasty using intrathoracic right colon. *Surgery*, 35:937-46, 1954.
- 47 – MARSHALL, S.F. – Carcinoma of the esophagus: successful resection of lower end of esophagus with reestablishment of esophageal gastric continuity. *Surg Clin North Am.*, 18: 643-8, 1938.
- 48 – MARTINEZ, I. – Cancer of esophagus in Puerto Rico: mortality and incidence analysis, 1950-1961. *Cancer*, 17:1279-88, 1964.
- 49 – MAYNARD, A.L. & FROIX, C.J.L. – Immediate morbidity after thoracotomy for esophageal disease. *Surg Clin North Am.*, 44: 349-70, 1964.
- 50 – MIKULICZ, J. – Beiträge zur Technik der Operation des Magencarcinoms. *Arch Klin Chir.*, 57: 524-32, 1898.
- 51 – MILLER C. – Carcinoma of thoracic oesophagus and cardia – A review of 405 cases. *Br J Surg.*, 49: 507-22, 1962.
- 52 – MOSBECK, J. et alii – On the etiology of esophageal carcinoma. *J Nat Cancer Inst.*, 25:1665-73, 1955.
- 53 – NAKAYAMA, K.; ORIHATA, H.; YAMAGUCHI, K. – Surgical treatment combined with preoperative concentrated irradiation for esophageal cancer. *Cancer*, 20: 778-88, 1967.
- 54 – NAKAYAMA, K. – "Surgical treatment of esophageal malignancy". In: BOEKUS, H.L., ed. *Gastroenterology*. 3. ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1974. v. 1. cap. 13, pt. 2. p.307-18.
- 55 – NELSON, R.S. – "Tumors of the esophagus – General considerations". In: BOKUS, H.L., ed. *Gastroenterology*. 3. ed. Philadelphia, W.G. Saunders, 1974. v. 1. cap. 13, pt. 1. p.295-306.
- 56 – OHSAWA, T. – Surgery of oesophagus. *Arch Jap Chir.*, 10: 605-95, 1933. Apud: SANDERSON, D.R. & BERNATZ, P.E. – "Malignant tumors of the esophagus and cardia of the stomach". In: PAYNE, W.S. & OLSEN, A.M. – *The esophagus*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1974. cap. 13. p.259.
- 57 – ORSONI, P. – Possibilités nouvelles dans la chirurgie de l'oesophage grâce à l'utilisation du colon transverse pour l'oesophagoplastie. *Presse Med.*, 59: 272, 1951.
- 58 – ORSONI, P. & LEMAIRE, M. – Technique des oesophagoplasties par le côlon transverse et descendant. *J Chir. (Paris)*, 67: 491-505, 1951.
- 59 – PARKER, E.F.; HANNA, C.B.; POSTLETHWAIT, R.W. – Carcinoma of the esophagus. *Ann. Surg.*, 135: 697-708, 1952.
- 60 – PEARSON, J.G. – The value of radiotherapy in the management of esophageal cancer. *Am J Roentgenol.*, 105: 500-13, 1969.

- 61 – POSTLETHWAIT, R.W. et alii – Squamous cell carcinoma of the esophagus. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 105: 465-72, 1957.
- 62 – PROLLA, J.C. & KIRSNER, J.B. – "Washing Cytology of the Esophagus". In: Id. – Handbook and Atlas of Gastrointestinal Exfoliative Cytology. Chicago, The University of Chicago Press, 1972, cap. 6, p.26-9.
- 63 – RAMOS Jr., J. – Tumores do tubo gastrointestinal e glândulas acessórias. In: Oncologia clínica. São Paulo, Sarvier, 1974, cap. IV-4, p.225-49.
- 64 – RAVITCH, M.M.; BAHNSEN, H.T.; JOHNS, T.N.P. – Carcinoma of the esophagus; a consideration of curative and palliative procedures. *J. Thorac. Surg.*, 24: 256-70, 1952.
- 65 – ROBERTS, J.A.F. – Some associations between blood groups and disease. *Br. Med. Bull.*, 15: 129-33, 1959.
- 66 – ROBERTSON, R. & SARJEANT, T.R. – Reconstruction of esophagus. *J. Thorac. Surg.*, 20: 689-705, 1950.
- 67 – RUBIN, P. et alii – Cancer of the gastrointestinal tract. I – Esophagus: Detection and diagnosis. *JAMA*, 226: 1544-58, 1973.
- 68 – RUBIN, P. et alii – Cancer of the gastrointestinal tract. II – Esophagus: Treatment – Localized and Advanced. *JAMA*, 227: 175-85, 1974.
- 69 – RUDLER, M.M. & MONOD-BROCA, P. – Un cas d'oesophagoplastie palliative rétro-sternale avec l'iléo-côlon droit. *Mem. Acad. Chir.*, 77: 747-9, 1951.
- 70 – SALZANO, F.M.; SUÑE, M.V. & FERLAUTO, M. – New studies on the relationship between blood groups and leprosy. *Acta Genet. Basel*, 17: 530-44, 1967.
- 71 – SANDERSON, D.R. & BERNATZ, P.E. – "Malignant tumors of the esophagus and cardia of the stomach". In: PAYNE, W.S. & OLSEN, A.M. – *The Esophagus*. Lea & Febiger, 1974, cap. 13, p.239-59.
- 72 – SCANLON, E.F. – Pitfalls in the surgical management of carcinoma of the esophagus. *Surg. Clin. North Am.*, 50: 75-80, 1970.
- 73 – SKINNER, D.B. – Esophageal malignancies; experience with 110 cases. *Surg. Clin. North Am.*, 56: 137-47, 1976.
- 74 – STALEY, C.J. & SCANLON, E.F. – Reconstruction of the esophagus after resection for cancer. *Surg. Clin. North Am.*, 47: 215-30, 1967.
- 75 – STEPHEN, S.J. & URAGODA, C.G. – Some observations of oesophageal carcinoma in Ceylon, including its relationship to betel chewing. *Brit. J. Cancer*, 24: 11-15, 1970.
- 76 – SWEET, R.H. – Transthoracic resection of the esophagus and stomach for carcinoma. *Ann. Surg.*, 121: 272-84, 1945.
- 77 – SWEET, R.H. – Subtotal esophagectomy with high intrathoracic esophagogastric anastomosis in the treatment of extensive cicatricial obliteration of the esophagus. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 83: 417-27, 1946.
- 78 – SWEET, R.H. – "Operations on the esophagus". In: Id. *Thoracic Surgery*. Philadelphia, W.B.Saunders, 1950, cap.8, p.228-55.
- 79 – SWEET, R.H. – The results of radical surgical extirpation in the treatment of carcinoma of the esophagus and cardia. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 94: 46-52, 1952.
- 80 – SWEET, R.H. – Late results of surgical treatment of carcinoma of the esophagus. *JAMA*, 155:422-25, 1954.
- 81 – SWEET, R.H. – Present status of the treatment of carcinoma of the esophagus. Editorials. *Arch. Surg.*, 69: 1-3, 1954.

- 82 — THOMAS, A.N. — Treatment of malignant esophageal obstruction by endoesophageal intubation. *Am. J. Surg.*, 128: 306-14, 1974.
- 83 — TIBIRIÇÁ, P. — Comunicação pessoal. Porto Alegre, 1977.
- 84 — TOREK, F. — The first successful resection of the thoracic portion of the esophagus for carcinoma. *JAMA*, 60: 1533, 1913.
- 85 — TOREK, F. — The first successful case of resection fo the thoracic portion of the oesophagus for carcinoma. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 16: 614-7, 1913.
- 86 — TUYNs, A.J. — Cancer of the oesophagus: further evidence of the relation to drinking habits in France. *Int. J. Cancer*, 5: 152-6, 1970.
- 87 — VOELCKER, — Ueber Exstirpation der Cardia wegen Carcinoms. *Verh. Dtsch. Ges. Chir.*, 37:126-9, 1908. Apud: ELLIS JR., F.H. — "Disorders of the esophagus in the adult". In: SABISTON JR., D.C. & SPENCER, F.C. — *Gibbon's surgery of the chest*. 3. ed. Philadelphia, W.B.Saunders, 1976, cap.24, p.726.
- 88 — WAGNER, E.M. — Mortalidade por câncer em Porto Alegre. *Rev. Med. Atm. Porto Alegre*, 5: 403-8, 1970.
- 89 — WATKINSON, G. — Cancer of the oesophagus and stomach. *Practitioner*, 198: 351— 8, 1967.
- 90 — WEIR, J.M. & DUNN, J.E. — Smoking and mortality: a prospective study. *Cancer*, 25:105-112, 1970.
- 91 — WIENER, A.S. et alii — Blood groups and disease. *Am. J. Hum. Genet.*, 22: 476, 1970.
- 92 — WINDER, E.L. & BROSS, I.J. — A study of etiological factors in cancer of the esophagus. *Cancer*, 14: 389-413, 1961.
- 93 — WINDER, E.L. & MABUCHI, K. — Etiological and environmental factors. In: Cancer of the gastrointestinal tract. I — Esophagus: Detection and Diagnosis. *JAMA*, 226: 1546-58, 1973.
- 94 — WRIGHT, J.T. & RICHARDSON, P.C. — Squamous carcinoma of the thoracic oesophagus in malabsortion syndrome. *Br. Med. J.*, 1: 540-2, 1967.
- 95 — WU, K.Y. & LOUCKS, H.H. — Carcinoma of the esophagus or cardia of the stomach — An analysis of 172 cases with 81 resections. *Ann. Surg.*, 134: 946-56, 1951.
- 96 — YOUNGHUSBAND, J.D. & ALUWIHARE, A.P.R. — Carcinoma of the oesophagus: factors influencing survival. *Br. J. Surg.*, 57: 422-30, 1970.