

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA**

**PREVALÊNCIA DO ADENOCARCINOMA DO ESÔFAGO**  
**EM ÁREA GEOGRÁFICA DE RISCO PARA CÂNCER DE ESÔFAGO**

*Resultados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 1997 e 2006*

**FABIANA VEIGA CHIOCHETTA**

**Porto Alegre, 2009**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA**

**PREVALÊNCIA DO ADENOCARCINOMA DO ESÔFAGO**  
**EM ÁREA GEOGRÁFICA DE RISCO PARA CÂNCER DE ESÔFAGO**

*Resultados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 1997 e 2006*

**FABIANA VEIGA CHIOCHETTA**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências em Gastroenterologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre em Medicina.**

**Orientador: Prof. Dr. Sergio Gabriel Silva de Barros**

**Porto Alegre, 2009**

***“Bom mesmo é ir à luta com determinação,  
abraçar a vida com paixão, perder com  
classe e vencer com ousadia, pois o triunfo  
pertence a quem se atreve e a vida é muito  
para ser insignificante.”***

***Charles Chaplin***

*Chiochetta, Fabiana Veiga*

*Prevalência do Adenocarcinoma do esôfago em área geográfica de risco para o câncer de esôfago / Fabiana Veiga Chiochetta. – Porto Alegre: UFRGS / Faculdade de Medicina, 2009.*

*xii, 57 f. : il. ; 31 cm.*

*Orientador: Sergio Gabriel Silva de Barros*

*Dissertação (mestrado) – UFRGS / Faculdade de Medicina / Programa de Pós-Graduação: Ciências em Gastroenterologia, 2009.*

*Referências bibliográficas: f. 70-77*

1. Gastroenterologia 2. Neoplasias esofágicas. 3. Adenocarcinoma

de esôfago - Tese. I. Barros, Sergio Gabriel Silva de II. Universidade

***Ao meu marido, pela motivação e apoio.***

***Aos meus pais, pelos ensinamentos.***

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Dr. Sergio Gabriel Silva de Barros, por oportunizar este aprendizado e pela sua orientação nesta pesquisa;

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia e seus professores, pelo conhecimento científico proporcionado;

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Gastroenterologia, Moema Goulart e Jamile Ladeira, por estarem sempre à disposição e prestarem grande auxílio;

Ao Serviço de Gastroenterologia e seu secretário, Fernando Soares pelo apoio no acesso aos dados necessários a esta pesquisa;

Ao Serviço de Patologia e seus funcionários, pela receptividade e disponibilização dos laudos;

Às acadêmicas Ana Taís Delacoste Ribas e Manuela Flores, pelo importante auxílio na coleta de dados desta pesquisa;

Ao Dr. Fabio Segal, pelo estímulo e apoio durante toda a elaboração desta dissertação.

## RESUMO

**Introdução:** O câncer do esôfago tem média a alta incidência na região sul do Brasil e em regiões vizinhas no Uruguai e Argentina. Os tipos histológicos mais frequentes são o carcinoma epidermóide e o adenocarcinoma numa proporção de 4:1. Essa proporção, também presente nos Estados Unidos da América e na Europa até a década de 1960 tem mudado dramaticamente nos últimos 30 anos pela crescente incidência do adenocarcinoma. Esse fato tem sido associado à epidemia de obesidade e doença do refluxo gastresofágico naquelas áreas geográficas. Um aumento do adenocarcinoma do esôfago é desconhecido no Brasil.

**Objetivos:** Determinar a prevalência do adenocarcinoma do esôfago durante 10 anos em hospital universitário, referência do sistema único de saúde no sul do Brasil, e compará-la aos dados do período imediatamente anterior na mesma instituição.

**Métodos:** Prontuários consecutivos de pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta entre 1997 e 2006, relatando “câncer esofágico” ou “suspeita para câncer esofágico” foram revisados e os laudos histopatológicos das biópsias endoscópicas revistos. Todos os laudos descrevendo neoplasia foram incluídos e classificados nas categorias “adenocarcinoma”, “carcinoma epidermóide” ou “outras neoplasias”. Os resultados foram comparados aos dados observados em período anterior (1987-1996) pelo teste qui-quadrado.

**Resultados:** Houve confirmação de neoplasia em 509 pacientes na presente série histórica. Adenocarcinoma foi identificado em 90 (17,7%), carcinoma epidermóide em 390 (76,6%) e “outras neoplasias” em 29 (5,7%) com uma distribuição anual estável. A prevalência de adenocarcinoma (17,7%) foi mais elevada na presente série quando comparada à série anterior (15,2%), mas não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas séries ( $p=0,229$ ).

**Conclusões:** A prevalência do adenocarcinoma aumentou quando comparada com o período anterior, mas os resultados não atingiram significância estatística. Esses dados podem representar um aumento do adenocarcinoma do esôfago, mas estudos populacionais, com maior amostragem, são recomendados.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Esophageal cancer has a medium to high incidence in the geographic areas of southern Brazil and neighboring Uruguay and Argentina. The main histological types are squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in a proportion of 4:1. This proportion, also reported in the United States of America and Europe in the 1960s has been dramatically changing over the past 30 years due to adenocarcinoma growing incidence, most likely associated to obesity epidemics and gastroesophageal reflux disease. Such a growing incidence in Brazil is unknown.

**Objectives:** Determine adenocarcinoma prevalence during a consecutive 10 years period in a single university hospital referral center in southern Brazil and compare it to data from a similar past study in the same hospital.

**Methods:** Consecutive records from patients that underwent upper digestive endoscopy between 1997 and 2006 reporting “esophageal cancer” or “suspicious for esophageal cancer” were surveyed and histopathology reports from endoscopic biopsies reviewed. All reports describing neoplasia were included and classified either as “adenocarcinoma”, “squamous cell carcinoma” or “other neoplasia” and results compared to the data observed in the period 1987-1996 using a qui-square test.

**Results:** Neoplasia were confirmed in 509 patients in the presents series. Adenocarcinoma was found in 90 (17,7%) squamous cell carcinoma in 390 (76,6%) and “other neoplasias” in 29 (5,7%) with a stable yearly distribution. Adenocarcinoma prevalence (17,7%) was higher in the present series when compared to the previous one (15,2%) but there was no statistical difference ( $p= 0, 229$ ).

**Conclusions:** In this series from a single institution in southern Brazil adenocarcinoma prevalence increased when comparing to a previous series, but results did not reach statistical significance. This may represent a trend towards an increasing frequency of adenocarcinoma of the esophagus, but populational studies with larger sample are recommended.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>12</b>
<b>LISTA DE TABELAS.....</b>	<b>13</b>
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>18</b>
2.1 TUMORES MALIGNOS DO ESÔFAGO.....	18
2.2 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA POR TIPO HISTOLÓGICO.....	19
2.2.1 Europa.....	23
2.2.2 Ásia.....	29
2.2.3 Oceania.....	30
2.2.4 América do Norte.....	32
2.2.5 América do Sul.....	35
2.3 RELAÇÃO ENTRE TIPO HISTOLÓGICO E RAÇA.....	39
2.4 RELAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO E VARIAÇÃO DE INCIDÊNCIA...	44
2.5 DIFERENÇAS DE CLASSIFICAÇÃO ENTRE ADENOCARCINOMA DE	
ESOFAGO E JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA .....	49
<b>3 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>52</b>
<b>4 OBJETIVOS.....</b>	<b>53</b>
<b>5 METODOLOGIA.....</b>	<b>54</b>
5.1 MATERIAL E MÉTODOS.....	54
5.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	55
5.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	56
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>57</b>
6.1 TIPO HISTOLÓGICO.....	57
6.2 SEXO.....	58
6.3 IDADE.....	59
6.4 COR DA PELE.....	60
6.5 ANÁLISE DO PERÍODO 1987 A 2006 (20 ANOS).....	61
<b>7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>64</b>
<b>8 CONCLUSÕES.....</b>	<b>69</b>
<b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>78</b>
ANEXO A - INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS.....	79
ANEXO B - TERMO DE CONFIDENCIALIDADE.....	80

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ADE – Adenocarcinoma de Esôfago

CE – Carcinoma Epidermóide de Esôfago

DRGE – Doença do Refluxo Gastroesofágico

EB – Esôfago de Barrett

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IMC – Índice de Massa Corporal

JEG – Junção Esofagogástrica

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Estimativa de Câncer de Esôfago para 2008 no Brasil.....	<b>15</b>
<b>Figura 2</b> – Distribuição das taxas de incidência de Câncer de Esôfago, segundo o Registro de Câncer de Base Populacional e período de referência dos dados.....	<b>16</b>
<b>Figura 3</b> - Taxas anuais européias de ADE de esôfago e JEG por gênero de 1989 a 2003.....	<b>26</b>
<b>Figura 4</b> – Incidência de Adenocarcinoma do Esôfago na Suécia, por sexo.....	<b>27</b>
<b>Figura 5</b> – Incidência de Adenocarcinoma da Cárdia na Suécia, por sexo.....	<b>27</b>
<b>Figura 6</b> – Incidência de Adenocarcinoma do Esôfago e da Cárdia na Suécia.....	<b>27</b>
<b>Figura 7</b> – Incidência do Carcinoma Epidermóide na Suécia, por sexo.....	<b>28</b>
<b>Figura 8</b> – Taxas de incidência de câncer de esôfago e estômago por morfologia e local anatômico, sexo e grupo étnico na Nova Zelândia.....	<b>32</b>
<b>Figura 9</b> - Incidência de câncer de esôfago por histologia (1975-2001).....	<b>32</b>
<b>Figura 10</b> - Incidência de câncer de esôfago e da JEG (1975-2001).....	<b>33</b>
<b>Figura 11</b> – Frequência de carcinoma epidermóide e adenocarcinoma em Lima – Peru durante um período de 15 anos.....	<b>37</b>
<b>Figura 12</b> – Frequência relativa dos tipos histológicos das neoplasias do esôfago e da junção esofagogástrica no período de 1987-1996.....	<b>38</b>
<b>Figura 13</b> - Taxas de incidência de carcinoma entre homens por raça e tipo	

histológico.....	40
<b>Figura 14</b> – Taxa de Incidência de CE e ADE por raça e gênero nos EUA de 1996-2000.....	44
.....	
<b>Figura 15</b> – Distribuição anual de Neoplasias de Esôfago por tipo histológico entre 1997 e 2006.....	58
<b>Figura 16</b> – Distribuição de Neoplasias de esôfago por sexo e tipo histológico entre 1997 e 2006.....	59
<b>Figura 17</b> – Distribuição de Neoplasias de esôfago por média de idade e tipo histológico entre 1997 e 2006.....	60
<b>Figura 18</b> – Distribuição de Neoplasias de esôfago por cor da pele e tipo histológico entre 1997 e 2006.....	61
<b>Figura 19</b> – Distribuição anual de neoplasias de esôfago em 20 anos.....	62
<b>Figura 20</b> – Distribuição de neoplasias por sexo e tipo histológico em 20 anos.....	62
<b>Figura 21</b> – Distribuição de neoplasias por cor e tipo histológico em 20 anos.....	63

## LISTA DE TABELAS

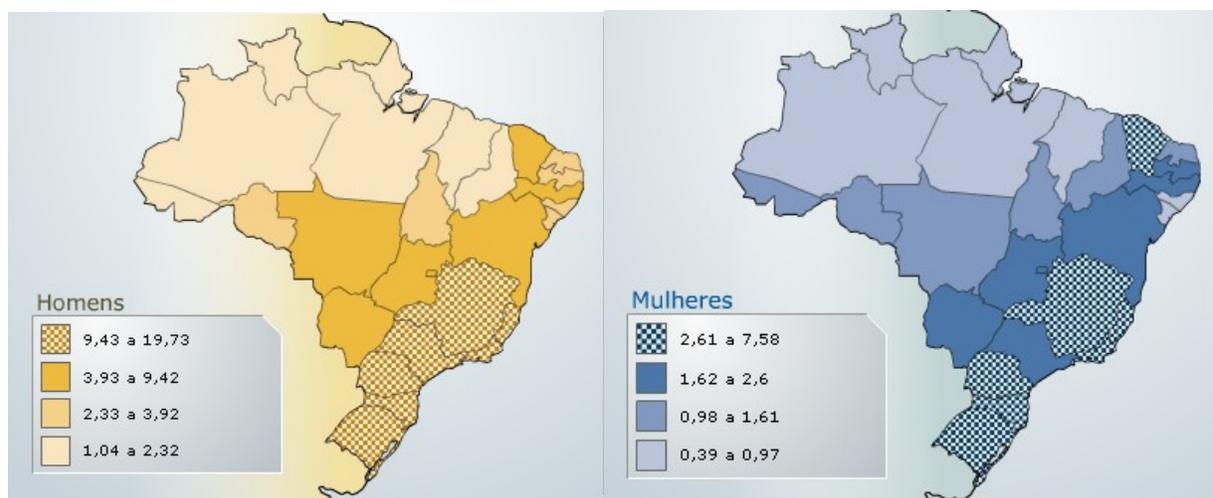
<b>Tabela 1</b> - Carcinomas do Esôfago e da JEG em homens de idade entre 0-74 anos por país e região.....	21
<b>Tabela 2</b> - Carcinomas do Esôfago e da JEG em mulheres de idade entre 0-74 anos por país e região.....	22
<b>Tabela 3</b> – Casos de adenocarcinoma e carcinoma epidermóide de esôfago entre 1992 e 2006 no Instituto de Histopatologia, Rosário, Argentina.....	35
<b>Tabela 4</b> – Distribuição por sexo dos casos de adenocarcinoma e carcinoma epidermóide de esôfago entre 1992 e 2006 no Instituto de Histopatologia, Rosário, Argentina.....	36
<b>Tabela 5</b> - Características gerais da população estudada e tipos histológicos de neoplasias de esôfago e da JEG no período de 1987-1996 .....	38
<b>Tabela 6</b> - Comparação entre carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma nos Estados Unidos, 1973 a 1982.....	41
<b>Tabela 7</b> - Diferenças Epidemiológicas entre Pacientes com CE e ADE de Esôfago.....	47
<b>Tabela 8</b> – Distribuição anual de Neoplasias de Esôfago por tipo histológico entre 1997 e 2006.....	57
<b>Tabela 9</b> – Compilação dos dados mundiais da tendência de incidência do ADE de Esôfago e/ou JEG.....	65

## 1 INTRODUÇÃO

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) <sup>1</sup> do Brasil descreve que ocorrem no mundo 391mil novos casos de câncer de esôfago anualmente. A incidência desse câncer é duas vezes maior em homens do que em mulheres e apresenta uma grande variabilidade na sua distribuição geográfica ocorrendo em 80% dos casos nos países em desenvolvimento. No norte do Irã, centro da Ásia e centro-norte da China, encontram-se as maiores taxas de incidência, alcançando até 200 casos para cada 100.000 habitantes. Taxas elevadas são também observadas no sudeste e leste da África, como em Uganda e Zimbábue e na América do Sul, principalmente no sul do Brasil, Uruguai, e no norte da Argentina e em certos países da Europa ocidental, especialmente na França. A *American Cancer Society* <sup>2</sup> estimava que nos Estados Unidos ocorreriam, aproximadamente, 16.470 novos casos de câncer de esôfago em 2008. Entre estes, 12.970 seriam em homens e 3.500 em mulheres. Conclui-se assim, que este câncer é 3 a 4 vezes mais comum entre homens do que entre mulheres.

Em relação à Estimativa de Câncer de Esôfago no Brasil para 2008, o INCA apresenta as taxas brutas de incidência para 100.000 homens e mulheres, por regiões do Brasil, conforme representados na figura a seguir.

**Figura 1 – Estimativa de Câncer de Esôfago para 2008 no Brasil.**

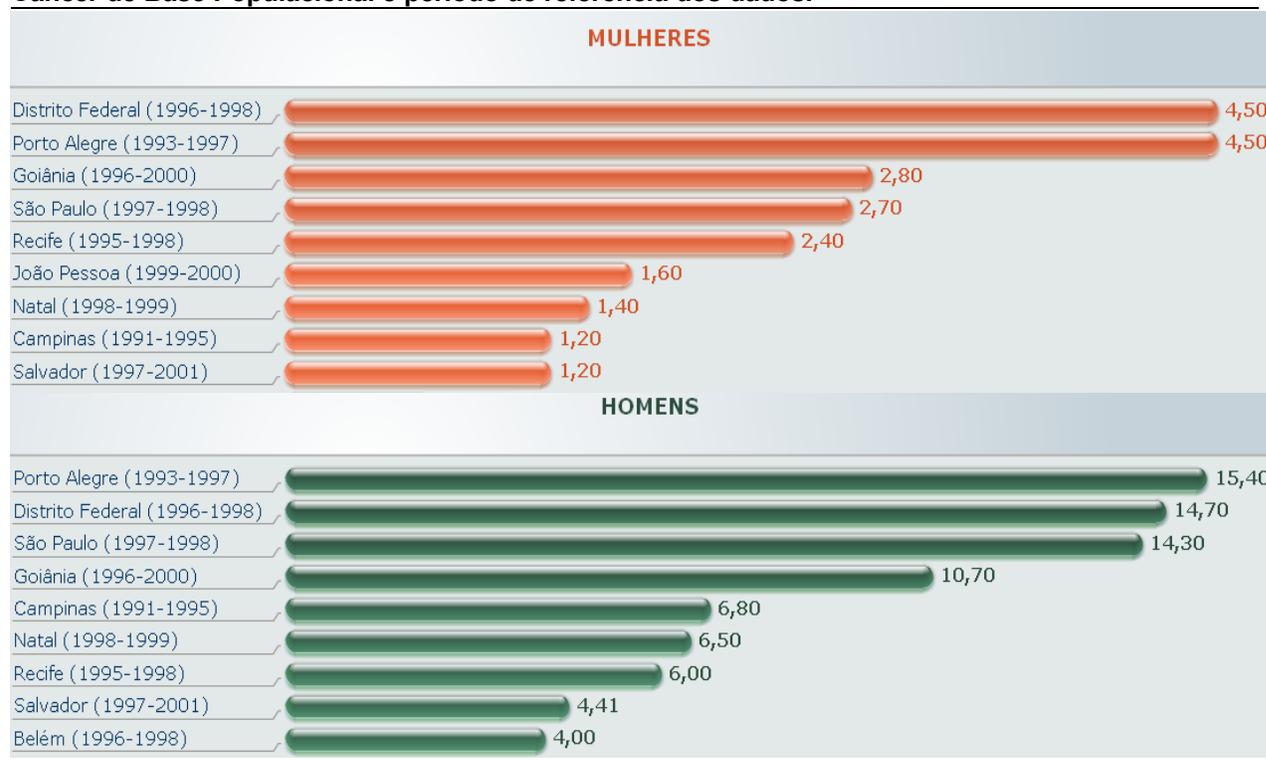


Fonte: INCA, 2008<sup>2</sup>.

No Rio Grande do Sul, encontram-se as maiores taxas brutas estimadas de neoplasia maligna do esôfago para o ano de 2008 no país. Estes valores são de 19,73 casos para 100.000 homens e de 7,58 para 100.000 mulheres. Porto Alegre está entre as cidades que possuem os maiores valores das taxas médias anuais de incidência encontrados no Brasil, tanto em homens como em mulheres. A distribuição das taxas de incidência por 100.000 homens e mulheres estão descritas na Figura 2. Estima-se

que em 2008 o câncer de esôfago seria o sexto tipo mais comum em homens e o nono em mulheres nos dados consolidados do Brasil. No Rio Grande do Sul, seria o quarto tipo mais comum em homens e o sexto tipo em mulheres, com uma previsão de 1080 novos casos em homens e 430 em mulheres.

**Figura 2 – Distribuição das taxas de incidência de Câncer de Esôfago, segundo o Registro de Câncer de Base Populacional e período de referência dos dados.**



Fonte: INCA, 2008<sup>2</sup>.

Os tipos histológicos de câncer de esôfago mais freqüentes são os carcinomas, sendo que o tipo mais incidente no mundo é o carcinoma epidermóide seguido pelo adenocarcinoma. Nas últimas três décadas, tem ocorrido um crescimento bastante

expressivo do adenocarcinoma em contraponto a uma estabilização ou até um declínio das taxas de incidência do carcinoma epidermóide em certos locais<sup>1</sup>. Estas mudanças têm ocorrido principalmente nos países da América do Norte e Europa, onde vêm sendo realizados diversos estudos que constataam esta tendência. No Brasil, sabe-se que o carcinoma epidermóide é significativamente mais prevalente do que o adenocarcinoma, todavia os trabalhos sobre este tema são muito escassos. Somente a realização de estudos epidemiológicos permitirá o conhecimento dos dados de incidência dos tipos histológicos de câncer de esôfago no nosso meio e será possível verificar se há uma tendência ao aumento do adenocarcinoma como observado em outros países.

Tendo em vista a importância epidemiológica do câncer de esôfago no Brasil e no mundo, justifica-se o estudo de prevalência por tipo histológico deste tumor, o que possibilita o conhecimento dos fatores de risco e atuação na prevenção e detecção precoce desta doença.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 TUMORES MALIGNOS DO ESÔFAGO

Os tumores malignos esofágicos podem ter origem epitelial (carcinomas), mesenquimal (sarcomas), ou podem ser mistos. Os tumores de origem epitelial apresentam-se como carcinomas epidermóides e adenocarcinomas<sup>3</sup>. De acordo com a *World Health Organization* (WHO), morfológica e etiologicamente, estes são os dois tipos mais frequentes de tumores do esôfago. O Carcinoma Epidermóide (CE) localiza-se predominantemente no terço médio e inferior do esôfago, sendo que somente 10 a 15% estão situados no terço superior. É definido como a proliferação neoplásica do epitélio escamoso esofágico. O Adenocarcinoma (ADE) é um tumor epitelial maligno com diferenciação glandular decorrente de epitélio colunar

metaplásico, ou seja, de metaplasia intestinal especializada, também chamado de Esôfago de Barrett (EB) no terço inferior do esôfago. Pode ocorrer em qualquer local em um segmento alinhado com mucosa metaplásica colunar, mas desenvolve-se na maior parte em sua margem proximal. A maioria dos adenocarcinomas primários do esôfago originam-se no terço inferior do esôfago. Adjacente ao tumor, a típica mucosa rósea do esôfago de Barrett pode ser evidente, especialmente em carcinomas precoces. Ocasionalmente, tumores multifocais podem estar presentes.

A junção esofagogástrica é anatomicamente definida como a zona de transição entre o epitélio escamoso do esôfago distal e o epitélio glandular da cárdia. Na literatura tem-se empregado diferentes parâmetros para classificar os tumores da junção esofagogástrica (JEG) como de origem gástrica ou esofágica. A OMS estabelece as seguintes normas para sua classificação topográfica <sup>4</sup>:

- a) Os carcinomas epidermóides localizados na junção esofagogástrica se consideram carcinomas do esôfago distal.
- b) Os adenocarcinomas que cruzam a junção esofagogástrica afetando o esôfago e o estômago se considera como *adenocarcinomas da junção esofagogástrica*, independentemente de onde está localizado o maior volume de massa tumoral.
- c) Os adenocarcinomas localizados em sua totalidade acima da junção esofagogástrica se consideram adenocarcinomas esofágicos.
- d) Os adenocarcinomas localizados por completo abaixo da junção esofagogástrica se consideram adenocarcinomas gástricos.

## 2.2 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DO CÂNCER DE ESÔFAGO POR TIPO HISTOLÓGICO

O carcinoma epidermóide (CE) do esôfago apresenta grande diversidade geográfica em incidência, mortalidade e distribuição por sexo. Em países ocidentais, a incidência anual na maioria das áreas não excede 5 para 100.000 em homens e 1 para mulheres. Todavia, existem diversas áreas de alto risco bem definidas como o noroeste da França e o norte da Itália, onde as incidências podem ser tão altas como 30 por 100.000 em homens. Este tipo de câncer é mais freqüente em países orientais e em países em desenvolvimento. Regiões com taxas de incidência muito altas têm sido identificadas no Irã, região central da China, África do sul e região sul do Brasil. Na cidade de Zhengzhou, capital de Henan, na China, a taxa de mortalidade excedeu 100 para 100.000 homens e 50 em mulheres. Tanto em áreas de alto e de baixo risco, este câncer raramente é encontrado antes dos 30 anos de idade e a média ocorre em torno de 65 anos em ambos os sexos.

Apesar do CE ser o tipo histológico mais prevalente no mundo, a incidência e prevalência do adenocarcinoma (ADE) do esôfago aumentou, expressivamente, em países industrializados. Estudos populacionais nos Estados Unidos e diversos países europeus indicam que a incidência deste tumor dobrou antes da década de 1970 e final dos anos 80 e continua a aumentar a uma taxa de 5% a 10% ao ano. Estima-se que a taxa de aumento do adenocarcinoma de esôfago e da JEG nos Estados Unidos durante a década passada ultrapassou a de qualquer outro tipo de câncer. Em meados de 1990, a sua incidência foi de 1 a 4 por 100.000 nos Estados Unidos e diversos países

Europeus e assim aproxima-se ou excede a de CE nestas regiões. Na Ásia e África, o adenocarcinoma é raramente encontrado, mas as taxas crescentes são igualmente relatadas. O adenocarcinoma do esôfago e da junção esofagogástrica possui nítido predomínio no sexo masculino (7:1), uma maior incidência entre brancos e uma média de idade no momento do diagnóstico ao redor dos 65 anos <sup>4</sup>.

Corley *et al* (2001) avaliaram as taxas de incidência por 100.000 pessoas com ADE do esôfago e da JEG e compararam com as taxas de CE. Foram encontradas variações entre países, gêneros, raças em um mesmo país e a mesma raça nos residentes em diferentes países. As tabelas seguintes demonstram os números encontrados por país e sexo <sup>6</sup>.

**Tabela 1 - Carcinomas do Esôfago e da JEG em homens de idade entre 0-74 anos (IC 95%), por país e região.** a= ajustado para câncer de esôfago de tipo desconhecido. b= não avaliado ou não pode ser calculado.

País	Cárdia	(IC 95%)	CE esôfago <sup>a</sup>	(IC 95%)	ADE esôfago <sup>a</sup>	(IC 95%)
Coreia, Kangwha	b	(b,b)	1,18	(0.56,1.81)	0.00	(b,b)
Tailândia	0.04	(0.02,0.06)	0.22	(0.15,0.30)	0.00	(b,b)
Estônia	0.34	0.27,0.41)	0.63	0.51,0.74)	0.03	(-0.00,0.05)
Equador, Quito	0.12	(0.05,0.19)	0.24	(0.11,0.37)	0.04	(-0.01,0.09)
Japão	0.49	(0.4,0.52)	1.19	(1.14,1.24)	0.04	(0.03,0.06)
Peru	0.02	(0.00,0.04)	0.15	(0.09,0.22)	0.05	(0.01,0.08)
Filipinas, Manila	0.04	(0.01,0.07)	0.27	(0.18,0.37)	0.06	(0.02,0.11)
Austria, Tirol	0.34	(0.21,0.47)	0.39	(0.24,0.53)	0.06	(-0.00,0.13)
Alemanha	0.23	(0.20,0.26)	0.45	(0.41,0.49)	0.06	(0.04,0.08)
Eslovênia	0.32	(0.25,0.39)	0.64	(0.54,0.73)	0.07	(0.04,0.10)
Polinésia Francesa	0.05	(-0.14,0.14)	0.94	(0.35,1.53)	0.07	(-0.04,0.18)
Polônia, Varsóvia	0.22	(0.16,0.28)	0.43	(0.33,0.53)	0.07	(0.04,0.11)
Costa Rica	0.42	(0.34,0.50)	0.27	(0.18,0.36)	0.08	(0.03,0.12)
Finlândia	b	(b,b)	0.29	(0.26,0.33)	0.08	(0.06,0.09)
Índia	0.08	(0.06,0.10)	1.07	(1.00,1.14)	0.08	(0.06,0.10)
Eslováquia	0.33	(0.29,0.37)	0.74	(0.67,0.81)	0.08	(0.06,0.10)
Espanha	0.20	(0.18,0.22)	0.65	(0.60,0.69)	0.08	(0.06,0.09)
Itália	0.22	(0.20,0.24)	0.47	(0.43,0.50)	0.08	(0.06,0.10)
Suécia	0.24	(0.22,0.26)	0.28	(0.26,0.30)	0.08	(0.07,0.09)
Uruguai, Montevideu	0.06	(0.02,0.10)	1.22	(0.98,1.47)	0.08	(0.02,0.15)
Noruega	b	(b,b)	0.29	(0.26,0.33)	0.09	(0.07,0.12)
República Tcheca	0.35	(0.32,0.38)	0.32	(0.29,0.35)	0.12	(0.10,0.14)
Suíça	0.39	(0.34,0.44)	0.54	(0.48,0.59)	0.12	(0.10,0.15)
França	0.28	(0.24,0.32)	1.40	(1.32,1.47)	0.14	(0.12,0.17)
Hong Kong	b	(b,b)	1.53	(1.44,1.62)	0.15	(0.12,0.18)

Colômbia, Cali	0.15	(0.08,0.22)	0.22	(0.12,0.32)	0.16	(0.06,0.25)
Argentina, Concórdia	0.05	(-0.04,0.14)	1.46	(0.77,2.16)	0.19	(-0.04,0.43)
Canadá	0.32	(0.30,0.34)	0.27	(0.26,0.29)	0.19	(0.18,0.21)
Austrália	0.32	(0.30,0.34)	0.32	(0.29,0.34)	0.23	(0.21,0.25)
Dinamarca	0.34	(0.30,0.38)	0.32	(0.28,0.35)	0.24	(0.21,0.27)
Islândia	0.33	(0.15,0.51)	0.51	(0.28,0.74)	0.28	(0.10,0.45)
Países Baixos	0.52	(0.49,0.55)	0.33	(0.30,0.35)	0.28	(0.26,0.31)
Brasil, Porto Alegre	0.06	(0.02,0.10)	1.84	(1.42,2.26)	0.30	(0.13,0.46)

Fonte= Corley, 2001<sup>6</sup>.

**Tabela 2 - Carcinomas do Esôfago e da JEG em mulheres de idade entre 0-74 anos (IC 95%), por país e região.** a= ajustado para câncer de esôfago de tipo desconhecido. b= não avaliado ou não pode ser calculado.

País	Cárdia	(IC 95%)	CE esôfago <sup>a</sup>	(IC 95%)	ADE esôfago <sup>a</sup>	(IC 95%)
Coreia, Kangwha	b	(b,b)	0.04	(-0.04,0.12)	0.00	(b,b)
Tailândia	0.02	(0.00,0.04)	0.13	(0.07,0.20)	0.00	(b,b)
Estônia	0.11	0.08,0.14)	0.06	0.03,0.09)	0.01	(0.00,0.03)
Equador, Quito	0.04	(0.00,0.08)	0.08	(0.02,0.14)	0.01	(-0.01,0.03)
Japão	0.15	(0.14,0.16)	0.15	(0.14,0.17)	0.00	(b,b)
Peru	0.00	(-0.01,0.01)	0.06	(0.03,0.10)	0.01	(0.00,0.03)
Filipinas, Manila	0.02	(0.00,0.04)	0.19	(0.12,0.27)	0.00	(b,b)
Austria, Tirol	0.05	(0.01,0.09)	0.04	(0.00,0.08)	0.00	(b,b)
Alemanha	0.06	(0.05,0.07)	0.05	(0.04,0.07)	0.02	(0.01,0.02)
Eslovênia	0.06	(0.04,0.08)	0.08	(0.05,0.11)	0.00	(b,b)
Polinésia Francesa	0.11	(-0.11,0.33)	0.25	(-0.02,0.52)	0.00	(b,b)
Polônia, Varsóvia	0.06	(0.03,0.09)	0.07	(0.04,0.11)	0.02	(0.00,0.04)
Costa Rica	0.11	(0.07,0.15)	0.14	(0.09,0.20)	0.03	(0.00,0.05)
Finlândia	b	(b,b)	0.14	(0.12,0.16)	0.01	(0.00,0.02)
Índia	0.02	(0.01,0.03)	0.84	(0.78,0.90)	0.03	(0.02,0.04)
Eslováquia	0.08	(0.06,0.10)	0.03	(0.02,0.05)	0.02	(0.01,0.03)
Espanha	0.03	(0.02,0.04)	0.03	(0.02,0.04)	0.01	(0.01,0.01)
Itália	0.05	(0.04,0.06)	0.08	(0.06,0.09)	0.01	(0.01,0.02)
Suécia	0.05	(0.04,0.06)	0.09	(0.08,0.10)	0.01	(0.01,0.01)
Uruguai, Montevideu	0.03	(0.01,0.05)	0.27	(0.17,0.36)	0.06	(0.02,0.11)
Noruega	b	(b,b)	0.07	(0.05,0.09)	0.01	(0.00,0.02)
República Tcheca	0.10	(0.09,0.11)	0.03	(0.02,0.04)	0.02	(0.01,0.02)
Suíça	0.08	(0.06,0.10)	0.12	(0.10,0.14)	0.02	(0.01,0.03)
França	0.04	(0.03,0.05)	0.11	(0.09,0.13)	0.02	(0.01,0.03)
Hong Kong	b	(b,b)	0.32	(0.27,0.36)	0.05	(0.03,0.07)
Colômbia, Cali	0.06	(0.02,0.10)	0.22	(0.13,0.32)	0.00	(b,b)
Argentina, Concórdia	0.00	(0.00,0.00)	0.36	(0.04,0.68)	0.05	(-0.05,0.15)
Canadá	0.05	(0.04,0.06)	0.12	(0.11,0.13)	0.02	(0.02,0.03)
Austrália	0.06	(0.05,0.07)	0.21	(0.19,0.22)	0.03	(0.03,0.04)
Dinamarca	0.07	(0.05,0.09)	0.11	(0.09,0.13)	0.04	(0.03,0.05)

Islândia	0.10	(0.01,0.19)	0.14	(0.02,0.26)	0.11	(0.01,0.21)
Países Baixos	0.10	(0.09,0.11)	0.13	(0.12,0.14)	0.06	(0.05,0.07)
Brasil, Porto Alegre	0.01	(-0.01,0.03)	0.31	(0.16,0.45)	0.04	(-0.01,0.08)

Fonte= Corley, 2001 <sup>6</sup>.

Em outro estudo multicêntrico <sup>7</sup>, foi realizado um levantamento de dados na incidência de ADE do esôfago desde 1960 em 22 centros da América do Norte, Europa, e Austrália. A incidência do ADE do esôfago nos homens brancos está aumentando na maioria desses países. As maiores taxas de incidência foram encontradas na Grã- Bretanha e na Austrália, seguidos pela Holanda, Estados Unidos, e Dinamarca. As menores taxas foram encontrados na Europa Oriental. As maiores mudanças na incidência foram relatadas nos países europeus do sul, com uma estimativa do aumento médio anual de 30%; na Austrália, com um aumento de 23.5%; e nos Estados Unidos, de 20.6% . Conclui-se que nas nações industrializadas ocidentais, a incidência do ADE do esôfago tem aumentado rapidamente nos últimos 20 anos.

Para verificar as tendências dos dados epidemiológicos dos dois tipos histológicos de câncer de esôfago, e evidenciar se existe realmente um aumento de incidência do adenocarcinoma de esôfago e da junção esofagogástrica, outros estudos de diferentes partes do mundo foram analisados e serão citados a seguir.

### 2.2.1 Europa

Em muitos países da Europa ocidental houve um aumento na incidência do adenocarcinoma do esôfago e/ou da JEG. Estas taxas foram descritas e comparadas em diversas áreas de Europa, entre 1968-1995, usando uma base de dados de 95 registros europeus do câncer <sup>8</sup>. Nessa publicação, um aumento na incidência foi observado no norte da Europa (Dinamarca), no sul (Itália), na Europa Oriental (Eslováquia) e na Europa ocidental (Inglaterra, Gales e Escócia). Na Europa central (Suíça) e nos registros de Câncer da Islândia (Norte da Europa), Calvados (França), sul da Irlanda, e Países Baixos (Europa ocidental) não houve este aumento. Na Suécia, foi realizado um estudo retrospectivo para verificar se havia uma incidência crescente do ADE do esôfago e da JEG entre 1970-1997 <sup>9</sup>. Os dados foram comparados com a incidência de CE e do adenocarcinoma gástrico. Para o grupo de adenocarcinoma no esôfago e JEG houve aumento gradual durante o período do estudo. O aumento médio entre intervalos de cinco anos era 14% nos homens e 20% nas mulheres, concluindo que este tipo de câncer está aumentando em homens e mulheres na população sueca. Um estudo finlandês <sup>10</sup> avaliou as mudanças na incidência de todos os adenocarcinomas próximos à JEG, já que existem na literatura questionamentos sobre o quanto o câncer da JEG pode afetar significativamente a análise epidemiológica do adenocarcinoma do esôfago, devido ao grande crescimento e aos problemas relativos à definição na classificação. As tendências nas taxas de incidência de ADE do esôfago e JEG foram descritas utilizando o Registro Finlandês do Câncer durante os anos de 1976 até 1995. A incidência total do carcinoma do esôfago permaneceu ao redor de 3.5/100.000 nos homens, e diminuiu de 2.8 para 1.3/100.000 nas mulheres. Já para o adenocarcinoma do esôfago isoladamente, aumentou de 0.28 a 0.77/100.000 (quase 300%) nos homens, e 0.08 a 0.11 por 100.000 nas mulheres. Não houve mudança

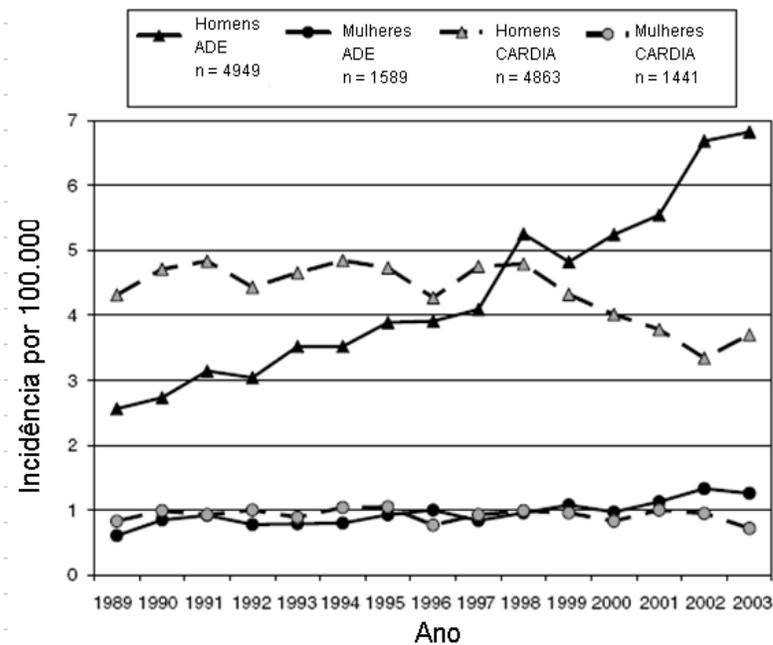
significativa na taxa de incidência do câncer da JEG em qualquer um dos sexos, mas quando combinados ao ADE do esôfago permaneceram estáveis nas mulheres, e aumentaram levemente, mas significativamente, de 2.4 para 2.9/100.000 nos homens. Conclui-se que o adenocarcinoma do esôfago aumentou significativamente nos homens na Finlândia, mas quando a sua incidência foi combinada a dos cânceres da JEG, ela não foi tão representativa .

Ainda na Europa, os estudos populacionais em países ocidentais sugerem que a incidência do adenocarcinoma do esôfago e da JEG está aumentando, visto que a incidência do carcinoma gástrico e do CE do esôfago está declinando. Um estudo populacional foi realizado na Itália durante o período 1986-1997, onde foi observada uma tendência de aumento para o ADE de esôfago e JEG<sup>11</sup>. Este foi estatisticamente significativo nas mulheres mais jovens e homens com mais idade.

Para relatar mudanças na incidência do câncer de esôfago em três regiões da França, dados dos três registros populacionais do câncer foram usados para estudar as tendências pelo sexo, idade, local e tipo histológico entre 1978 e 1987 <sup>12</sup>. Para o tipo histológico, nenhum aumento no ADE foi observado nos homens, mas houve um aumento discreto na sua incidência em mulheres (estatisticamente significativa em Calvados).

Na Inglaterra e País de Gales, entre 1971 a 1998, a incidência do adenocarcinoma do esôfago aumentou de 1.5 a 7.0 por 100.000 homens e 0.4 a 1.5 por 100.000 mulheres, assim como na JEG, onde passou de 2.0 a 5.4 por 100.000 homens e de 0.6 a 1.4 por 100.000 mulheres <sup>13</sup>. Na Holanda, durante um período de 15 anos (1989-2003), a incidência do adenocarcinoma do esôfago e JEG aumentou anualmente em 2.6% para homens e 1.2% para mulheres <sup>14</sup>.

**Figura 3 – Taxas anuais europeias de ADE de esôfago e JEG por gênero de 1989 a 2003. ACO= Adenocarcinoma de esôfago e AGC= Adenocarcinoma da cárdia gástrica.**

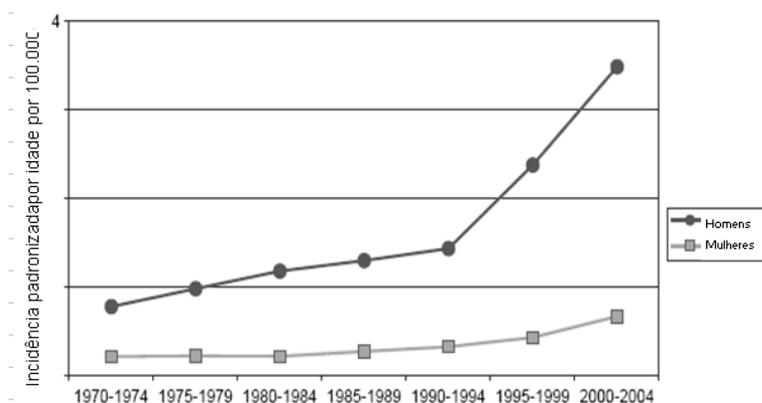


Fonte: Van Blankenstein, 2007<sup>14</sup>.

Na Suécia, foram analisados os dados de 1970 a 2004 do registro sueco do câncer em relação ao gênero, idade, região, histologia e localização do tumor. Os resultados mostram uma incidência crescente do ADE do esôfago e JEG. O CE mostra

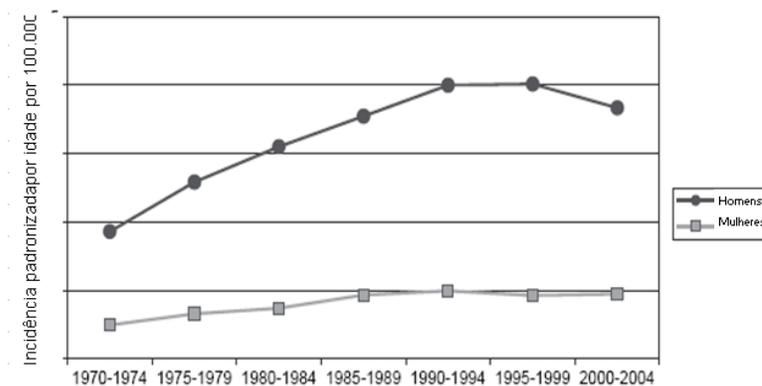
um desenvolvimento mais estável com uma leve diminuição da incidência. O ADE atualmente, é o tipo histológico mais comum na Suécia. Os dados deste estudo estão representados nas figuras a seguir <sup>15</sup>.

**Figura 4 – Incidência de Adenocarcinoma do Esôfago na Suécia, por sexo.**



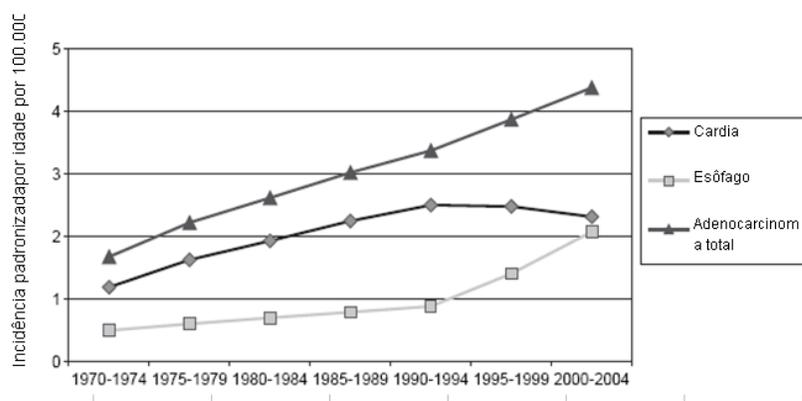
Fonte: Falk, 2007. <sup>15</sup>

**Figura 5 – Incidência de Adenocarcinoma da Cárdia na Suécia, por sexo.**



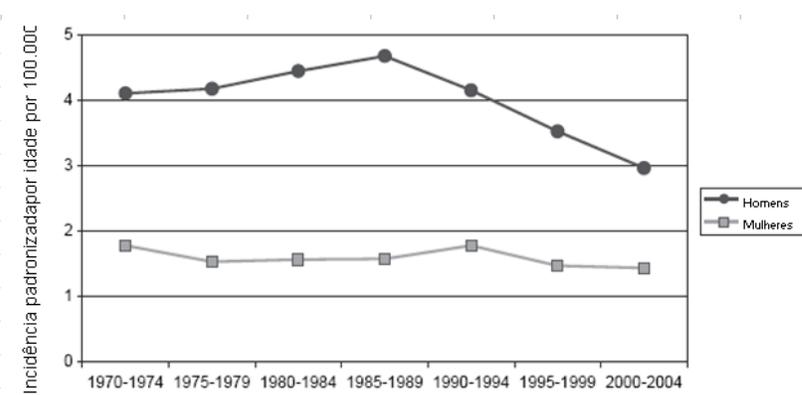
Fonte: Falk, 2007. <sup>15</sup>

**Figura 6 – Incidência de Adenocarcinoma do Esôfago e da Cárdia na Suécia.**



Fonte: Falk, 2007.<sup>15</sup>

**Figura 7 – Incidência do Carcinoma Epidermóide na Suécia, por sexo.**



Fonte: Falk, 2007.<sup>15</sup>

Outro estudo sueco teve como objetivo descrever as tendências nas taxas de incidência de ADE e CE durante um período de 28 anos (1960 a 1987)<sup>16</sup>. A taxa de incidência de ADE aumentou em homens de 0,5 /100.000 no período de 1960-63 para 1,1 /100.000 no período de 1984-87, correspondendo a um aumento anual médio de 1,5%. Nas mulheres a incidência permaneceu estável ao redor de 0,2 /100.000. A taxa de incidência de CE nos homens aumentou de 2,9 a 4,0 /100.000, correspondendo a

um aumento anual médio de 1.0% e nas mulheres diminuiu de 1.4 a 1.2 /100.000, correspondendo a uma diminuição média anual de 0.5%. A relação de homens para mulheres foi de 4.6 para o adenocarcinoma e 2.7 para o CE do esôfago<sup>16</sup>. Na Noruega, foram descritas as tendências do câncer esofágico e gástrico entre 1958 e 1992 <sup>17</sup>. Houve um aumento médio anual nas taxas do ADE de 17% nos homens e de 14% nas mulheres entre 1983 e 1992, igualando-se aos aumentos nos Estados Unidos. Já a ocorrência do CE foi relativamente estável em ambos os sexos.

A incidência do câncer do esôfago e do estômago na Inglaterra foi analisada durante 25 anos, de 1962-86. Verificou-se que, o câncer do esôfago está aumentando (de 3.45/100.000 em 1962-66 para 4.37 em 1982-86) e o câncer de estômago está diminuindo (de 19.22 para 16.54 respectivamente). Entretanto, quando analisado pelo tipo histológico o retrato é muito diferente. No esôfago, o CE mostra somente um discreto aumento enquanto que para o ADE o aumento é altamente significativo (0.14 para 0.76). O carcinoma da JEG mostra uma tendência muito similar ao ADE do esôfago, que aumenta de 0.75 para 2.96, mas o adenocarcinoma gástrico está diminuindo (2.63 para 2.32). Embora a incidência de ambos seja maior nos homens do que nas mulheres, as taxas de aumento proporcionais, particularmente para a JEG, são muito similares em ambos os sexos <sup>18</sup>.

### 2.2.2 Asia

Em um hospital de Taiwan, foram selecionados os pacientes diagnosticados com câncer esofágico e da JEG entre 1981 e 1995 <sup>19</sup>. Ao contrário da situação em países ocidentais, a incidência do adenocarcinoma esofágico e da JEG *versus* CE e adenocarcinoma gástrico não aumentaram nos últimos 15 anos em Formosa.

Em países asiáticos do leste não se encontram dados de aumento da incidência de ADE do esôfago e da JEG. Em Hong Kong, existem poucos estudos populacionais verificando esta tendência. Yee e colaboradores <sup>20</sup> utilizaram dados do Registro do Câncer de Hong Kong entre 1984 e 2003. Os casos foram agrupados em quatro períodos de 5 anos incluindo um total de 10.751 casos novos de câncer de esôfago (8.637 homens e 2.114 mulheres). O ADE esofágico declinou entre homens e mulheres, com a diminuição do número total de 224 no período de 1984 a 1988 (1.10/100.000) para 131 no período de 1998 a 2003 (0.34/100.000). O declínio foi maior do que para o CE, sendo que razão de ADE diminuiu de 11.7% para 6.4% de um período para outro.

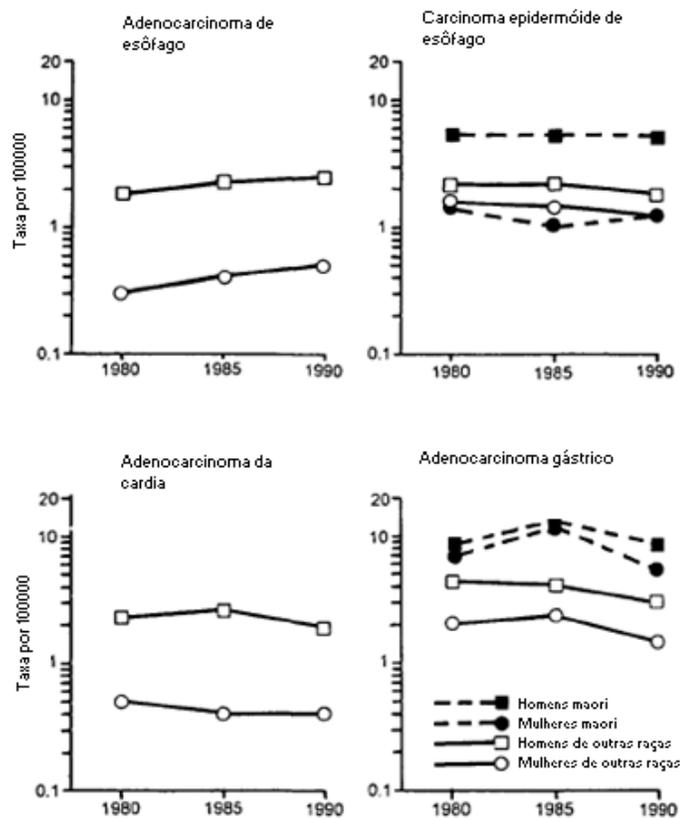
Para determinar as mudanças da tendência na histologia de neoplasia maligna esofágica foi realizado um estudo retrospectivo em 994 pacientes no período de 1989 a 2004 em um estado no sul da Índia <sup>21</sup>. O CE foi encontrado em 912 pacientes (92%) enquanto 82 pacientes (8%) apresentaram o ADE. Este estudo demonstrou que o CE foi o tipo o mais comum de câncer esofágico encontrado no Sul da Índia.

### 2.2.3 Oceania

Na Austrália, houve um aumento acentuado na incidência do ADE do esôfago em homens nos anos de 1982-1993, sendo semelhante a aquela do CE <sup>22</sup>. Outro estudo no mesmo país analisou as tendências e características epidemiológicas de 1.581 casos de câncer de esôfago diagnosticadas em australianos residentes no sul do país em 1977-2000 <sup>23</sup>. A incidência do CE não variou significativamente no período de diagnóstico, nos homens ( $p = 0.195$ ) ou nas mulheres ( $p = 0.087$ ). Nos casos de adenocarcinoma, houve aumento em incidência de 169% para homens ( $p < 0.001$ ) e de 150% para mulheres ( $p = 0.015$ ) entre 1977-81 e 1997-2000, sendo mais relevante na década de 1990. A proporção entre o ADE e o CE era mais elevada nos pacientes após os 80 anos ou mais, homens de nível sócio-econômico mais elevado, e naqueles oriundos do Reino Unido e Irlanda.

Já na Nova Zelândia, avaliou-se a incidência do adenocarcinoma do esôfago e JEG em polinésios e em não-polinésios descendentes de europeus <sup>24</sup>. Foram usados dados do registro nacional do câncer durante 14 anos (1978 a 1992) para computar as taxas pelo sexo, grupo étnico, local anatômico, morfologia em distritos de saúde de 14 áreas, e por três períodos: 1978-1982, 1983-1987 e 1988-1992. Os resultados encontrados demonstraram que as taxas de incidência para o ADE do esôfago estão aumentando em homens e mulheres não polinésios. Nos não-polinésios, a taxa para o adenocarcinoma da JEG nos homens declinou e permaneceram estáveis em mulheres (Figura 8).

**Figura 8 – Taxas de incidência de câncer de esôfago e estômago por morfologia e local anatômico, sexo e grupo étnico na Nova Zelândia.**

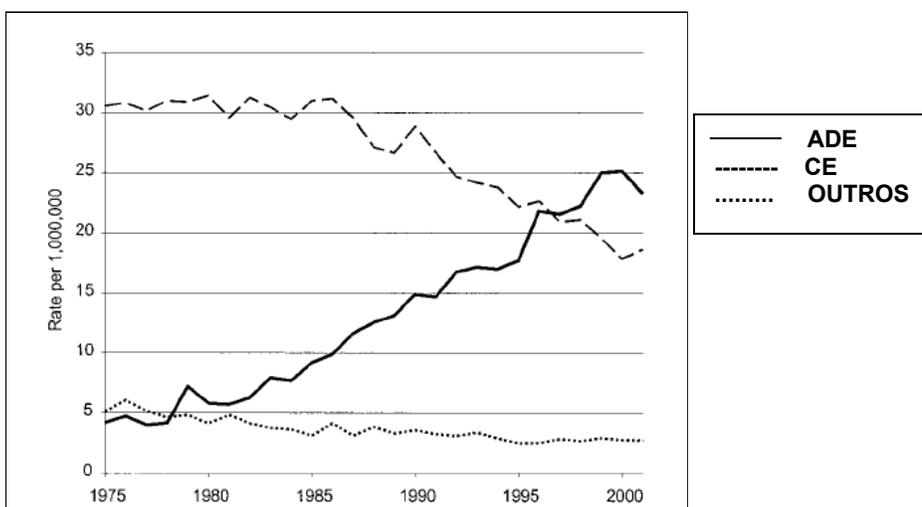


Fonte: Armstrong, 1996 <sup>24</sup>

## 2.2.4 América do Norte

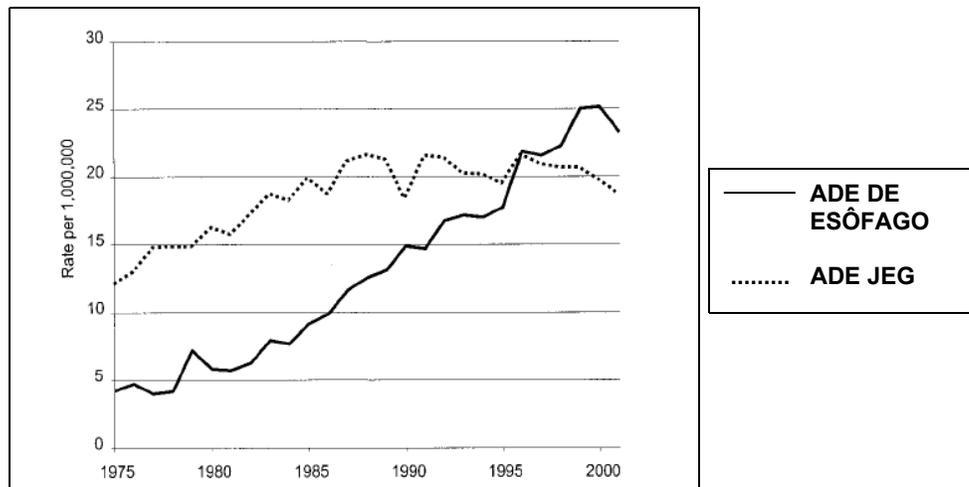
A análise de dados da incidência do câncer em nove áreas dos Estados Unidos revelaram taxas elevadas do adenocarcinoma do esôfago e da JEG no período de 1976 a 1987 <sup>25</sup>. O aumento anual para homens neste período variaram entre 4% a 10%, o que excedeu qualquer outro tipo de câncer. Por outro lado, houve uma tendência relativamente estável no CE de esôfago e pequeno declínio no adenocarcinoma de estômago. O estudo de Pohl (2005) <sup>26</sup> analisou os dados do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos entre 1975 e 2001 e concluiu que a taxa de aumento do ADE nos últimos 25 anos foi maior do que qualquer outro câncer nos Estados Unidos. O mesmo estudo demonstrou que a incidência de câncer do esôfago aumentou aproximadamente 6 vezes nos Estados Unidos, conforme as figuras abaixo.

**Figura 9 - Incidência de câncer de esôfago por histologia (1975-2001).**



Fonte: Pohl, 2005 <sup>26</sup>

**Figura 10 - Incidência de câncer de esôfago e da JEG (1975-2001)**



Fonte: Pohl, 2005 <sup>26</sup>

Outra pesquisa sobre o câncer esofágico nos Estados Unidos da América foi realizada, onde foram incluídos os casos diagnosticados durante 25 anos, entre 1978 e 2003 (n = 65.926) <sup>27</sup>. A incidência do CE caiu 3.6% ao ano, enquanto que para o ADE aumentou 2.1% ao ano. O CE diminuiu em ambos os sexos na maioria das raças, enquanto o ADE aumentou principalmente entre homens brancos. Já no estado de Minnesota (EUA), 186 casos de ADE esofágico e gástrico foram identificadas entre 1971 e 2000. Entre as décadas de 1971-1980 e de 1991-2000, a incidência do ADE do esôfago aumentou significativamente de 0.4 para 2.5 /100.000 ao ano e da JEG aumentou de 0.6 para 2.2 /100.000 enquanto que a taxa de adenocarcinoma gástrico declinou, tornando o adenocarcinoma do esôfago e JEG tão comuns quanto o adenocarcinoma gástrico (3.4 por 100 000) em 1991-2000 <sup>28</sup>.

No Canadá, foi realizado um estudo para examinar tendências da incidência de adenocarcinoma em Ontário durante um período de 39 anos, entre 1964 e 2002 <sup>29</sup>. O número de casos e de taxas por 100.000 foi obtido para todos os casos de carcinoma esofágico e gástrico relatados. A incidência do ADE do esôfago aumentou nos homens

e nas mulheres (aumento anual médio de 9.5% nos homens; 4.3% nas mulheres), bem como na JEG (aumento anual médio de 7.3% nos homens; 5.8% nas mulheres). A incidência do carcinoma epidermóide permaneceu estável. Outro estudo canadense realizado na Província de Columbia Britânica, descreveu as taxas da incidência para o adenocarcinoma gástrico e esofágico entre 1990 e 1999 e sua associação com idade, sexo, local anatômico, e tipo histológico <sup>30</sup>. Foram diagnosticados 1741 casos de câncer de esôfago e 3431 de câncer gástrico. Houve um aumento na incidência do adenocarcinoma do esôfago entre homens (9,6%), e do adenocarcinoma da JEG entre as mulheres (9.2%) e os homens (3.8%).

#### 2.2.5 América do Sul

Na Argentina, foi realizado um estudo na cidade de Rosário para determinar se houve aumento da frequência relativa de adenocarcinoma em relação ao carcinoma epidermóide comparando-se os períodos de 1992-1999 e 2000-2006 <sup>31</sup>. Foram analisadas as biópsias endoscópicas esofágicas consecutivas registradas em um laboratório de anatomia patológica e foram detectados um total de 125 casos de adenocarcinoma e carcinoma epidermóide. A frequência relativa de ADE/CE em toda a série foi de 0,38 / 0,62. A relação encontrada no primeiro período foi de 0,28/0,72 e no segundo período de 0,33/0,67 (Tabela 3). Ao analisar a distribuição por sexo, houve diferença significativa ( $P < 0,05$ ), onde os homens representaram 75,6% dos casos de ADE, mas 57,1% de CE (Tabela 4). Esta série registrou um aumento de 10% na frequência relativa de adenocarcinoma esofágico em relação ao número total de casos nos últimos sete anos em relação aos primeiros sete. Este aumento não foi

estatisticamente significativo, mas pode indicar uma tendência similar a descrita em outros países<sup>31</sup>.

**Tabela 3 – Casos de adenocarcinoma e carcinoma epidermóide de esôfago entre 1992 e 2006 no Instituto de Histopatologia, Rosário, Argentina.**

Período	Adenocarcinoma (A)	Carcinoma escamoso (CE)	Total	Frequência relativa (A/CE)
1992–1999	18	46	64	0,28 <sup>a</sup> /0,72 <sup>b</sup>
2000–2006	23	38	61	0,38 <sup>a</sup> /0,62 <sup>b</sup>
Total: 1992–2006	41	84	125	0,33/0,67

<sup>a, b</sup>  $P = 0,3422$  (prova do Z, diferença não significativa).

Fonte: Naves, 2007<sup>31</sup>.

**Tabela 4 – Distribuição por sexo dos casos de adenocarcinoma e carcinoma epidermóide de esôfago entre 1992 e 2006 no Instituto de Histopatologia, Rosário, Argentina.**

	Adenocarcinoma		Carcinoma escamoso		Total
	No.	%	No.	%	
<b>Homens</b>	31	75,6 <sup>a</sup>	48	57,1 <sup>a</sup>	79
<b>Mulheres</b>	10	24,4 <sup>b</sup>	36	42,9 <sup>b</sup>	46
<b>Total</b>	41	100,0	84	100,0	125

<sup>a, b</sup>  $\chi^2 = 4,03995175261132$ ,  $P < 0,05$  (diferença estatisticamente significativa).

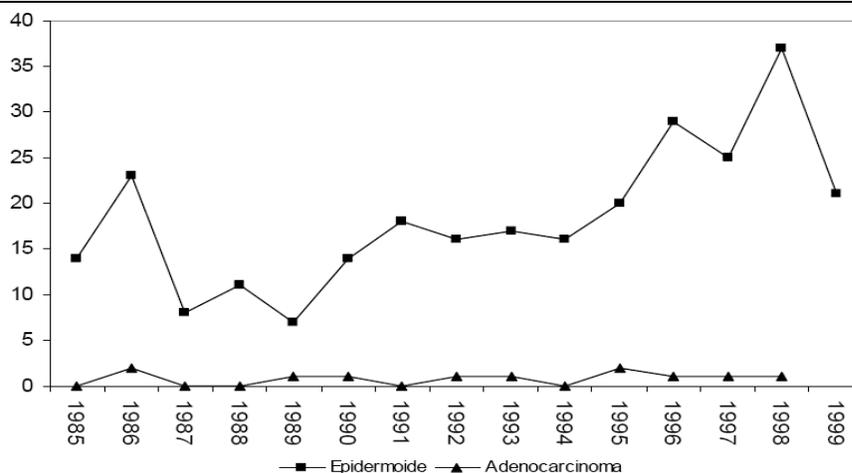
Fonte: Naves, 2007<sup>31</sup>.

No Uruguai, o câncer de esôfago é ainda uma das principais neoplasias digestivas<sup>32</sup>. Os dados do registro do câncer no Instituto de Oncologia de Montevideu, Uruguai, revelaram taxas de incidência ajustadas para a idade de câncer de esôfago de 11.9 e de 3.4 por 100.000 para homens e mulheres, respectivamente. Entretanto, na região do nordeste que limita com o Brasil, as taxas de incidência são relatadas em 55.8 e 14.7 por 100.000 para homens e mulheres, respectivamente. O tipo histológico mais freqüentemente encontrado nesta região é o CE, mas não existem estudos que

verifiquem a tendência dos dados de incidência por tipo histológico no decorrer dos anos <sup>33</sup>.

No Peru, de acordo com o Registro de Câncer “Lima Metropolitana”, no período de 1990-1993, o carcinoma epidermóide (0,81 em homens e 0.28 em mulheres / 100.000) é 4 vezes mais freqüente do que o adenocarcinoma ( 0.20 em homens e 0.08 em mulheres / 100.000). Segundo dados do Departamento de Estatística do INEN (*Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas*) em Lima, os dados nacionais são muito similares ao dos Brasil, onde 96% dos casos de câncer de esôfago são representados por carcinoma epidermóide e 4% são adenocarcinoma, baseados em um período de 15 anos (1985-1999) em um total de 287 casos <sup>34</sup>.

**Figura 11 – Freqüência de carcinoma epidermóide e adenocarcinoma em Lima – Peru durante um período de 15 anos.**

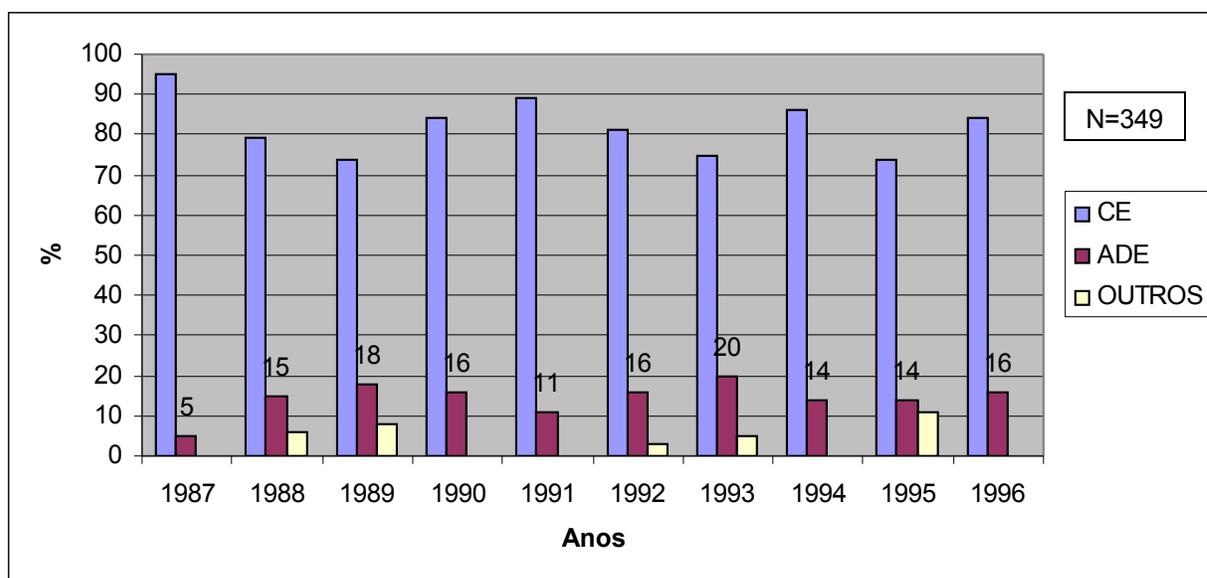


Fonte: Bolaños,2002 <sup>34</sup>.

No Brasil, têm-se relatos de casos que demonstram a prevalência de adenocarcinoma esofágico ou da junção esofagogástrica entre 9,2 e 11,1% nos anos de 1990 e 1996 <sup>35,36</sup>, mas são poucos os estudos com amostragem significativa sobre este tema. Os trabalhos encontrados sobre incidência de tipos histológicos de câncer

de esôfago foram realizados no Rio Grande do Sul. No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), foi realizado um estudo retrospectivo entre os anos de 1987 e 1996 <sup>37</sup>, onde foram analisados os tipos histológicos de câncer de esôfago diagnosticados através de endoscopia digestiva alta para determinar a prevalência do adenocarcinoma de esôfago e da junção esofagogástrica durante dez anos. Entre 349 casos de câncer, encontrou-se adenocarcinoma em 53 (15,2%), carcinoma epidermóide em 283 (81,1%) e outras neoplasias em 13 (3,7%). A distribuição anual destas neoplasias esta ilustrada na Figura 12.

**Figura 12 – Frequência relativa dos tipos histológicos das neoplasias do esôfago e da junção esofagogástrica no período de 1987-1996.**



Fonte: Barros, 1999<sup>37</sup>.

Neste estudo, houve um marcado predomínio do sexo masculino e da cor branca na população estudada, mas sem diferenças significativas entre os grupos. A média de idade foi semelhante para todos os grupos histológicos (Tabela 5).

**Tabela 5 - Características gerais da população estudada e tipos histológicos de neoplasias de esôfago e da junção esofagogástrica no período de 1987-1996 (n=349).**

	Epidermóide		Adenocarcinoma		Outros	
	N	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Sexo</b>						
Masculino	212	78,8	45	16,7	12	4,5
Feminino	71	88,8	8	10,0	1	1,2
<b>Cor</b>						
Branca	254	81,2	47	15,0	12	3,8
Negra	29	80,5	6	16,7	1	2,8
<b>Idade (média)</b>						
Masculino	64		68		63	
Feminino	68		65		58	
<b>TOTAIS</b>	<b>283</b>	<b>81</b>	<b>53</b>	<b>15</b>	<b>13</b>	<b>3,7</b>

Fonte: Barros, 1999<sup>37</sup>.

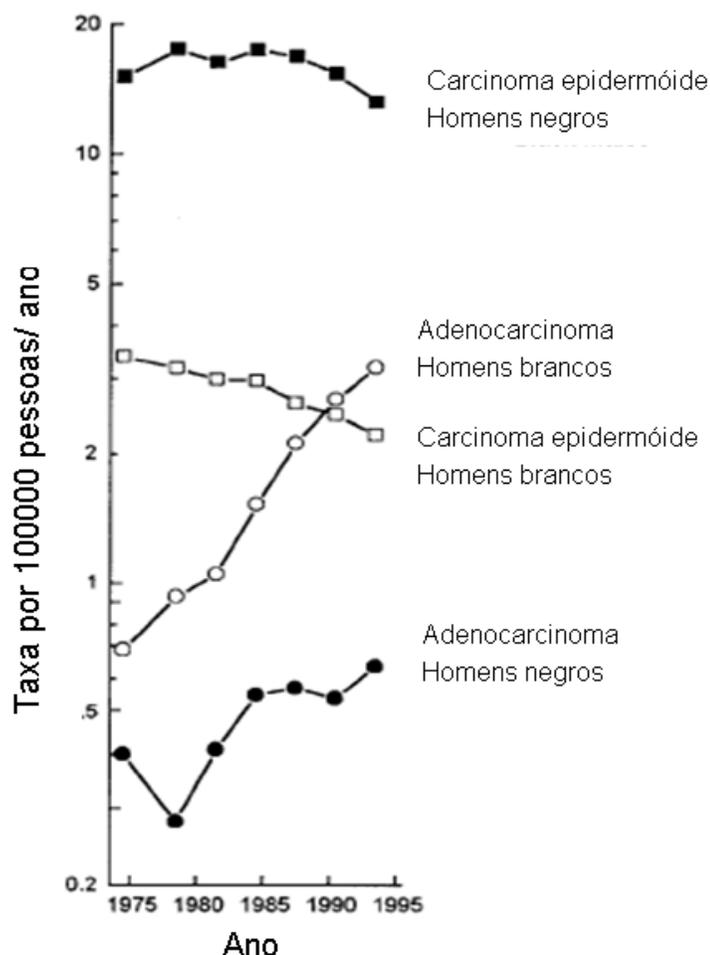
Existem dados a respeito da prevalência dos principais tipos histológicos de câncer de esôfago em um centro de referência da Região Central do Rio Grande do Sul no período de 1993 a 2005<sup>38</sup>. Foram encontrados 484 casos de neoplasias esofágicas identificados por endoscopia e confirmado histologicamente, onde 454 (93,8%) constituídos por carcinoma epidermóide e 30 (6,2%) adenocarcinomas. A média de idade no diagnóstico foi 61 anos, sendo que destes pacientes, 118 (24,4%) eram do sexo feminino e 366 (75,6%) eram do sexo masculino.

### 2.3 RELAÇÃO ENTRE TIPO HISTOLÓGICO E COR DA PELE

Tem sido demonstrado que o aumento nas taxas de incidência de ADE de esôfago ocorrem principalmente entre homens brancos, assim como do ADE da JEG. Devesa e colaboradores<sup>39</sup> atualizam as tendências até 1994 por grupo de idade. Entre homens brancos, a incidência de ADE de esôfago aumentou mais de 350% desde meados de 1970, ultrapassando o CE na década de 1990. As taxas também

aumentaram entre homens negros, mas permanecem em menores níveis. Em menor extensão, o ADE da JEG continuou aumentando entre homens brancos e negros, quase igualando-se às taxas de carcinoma gástrico em homens brancos (Figura 13). A tendência ascendente de novos tumores foi muito maior entre homens idosos do que jovens. Embora a incidência também tenha aumentado em mulheres, as taxas permanecem muito inferiores às dos homens.

**Figura 13 - Taxas de incidência de carcinoma entre homens por raça e tipo histológico.**



Fonte: Devesa, 1998 <sup>39</sup>

Ainda nos Estados Unidos entre 1973 e 1982, foram identificados 6044 pacientes com diagnóstico de câncer do esôfago para avaliar incidência por idade, sexo, raça, área geográfica, ano de diagnóstico e local anatômico. A taxa total de incidência anual para 100.000 foi de 2.6 para CE e de 0.4 para ADE. A proporção de masculino para feminino foi maior para ADE do que em CE. Negros tiveram taxas 4 a 5 vezes mais CE do que brancos, e a taxa de ADE em negros foi 30% da taxa em brancos. Para resumir os achados do estudo, a Tabela 6 demonstra um quadro comparativo entre os dois tipos histológicos de câncer de esôfago <sup>40</sup>.

**Tabela 6 - Comparação entre carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma nos Estados Unidos, 1973 a 1982.**

<b>Características</b>	<b>Carcinoma Epidermóide</b>	<b>Adenocarcinoma</b>
Taxa de Incidência	2,6/100.000 pessoas	0,4/100.000 pessoas
Idade do paciente	Idoso	Meia-idade
Razão Masculino-Feminino	Branco: 3:1 Afro-americanos: 4:1	Branco: 7:1 Afro-americanos: 10:1
Raça	4 a 5 vezes maior entre afro-americanos do que brancos	3 a 4 vezes maior entre brancos do que afro-americanos

Adaptado de: YANG; DAVIS, 1988 <sup>40</sup>.

Comparando a incidência de adenocarcinoma do esôfago e da JEG ao câncer gástrico, há um estudo onde foi estimada a incidência do tumor na JEG e no estômago nos Estados Unidos a fim de determinar se as características epidemiológicas destas doenças diferem <sup>41</sup>. Baseado em 12.562 casos, a incidência anual do câncer da JEG era 1.1/100.000 e para o estômago 3.8 /100.000. A relação entre sexo masculino e feminino foi 7.0 no ADE da JEG e 2.2 para adenocarcinoma do estômago. Os negros possuíam 2.5 vezes mais chances para desenvolver o adenocarcinoma do estômago distal do que brancos, mas tinham um risco 50% menor para tumores da JEG do que

brancos. Estes resultados suportam um conceito emergente que o adenocarcinoma da JEG e do esôfago possa compreender um grupo da doença que é etiologicamente distinto dos tumores gástricos.

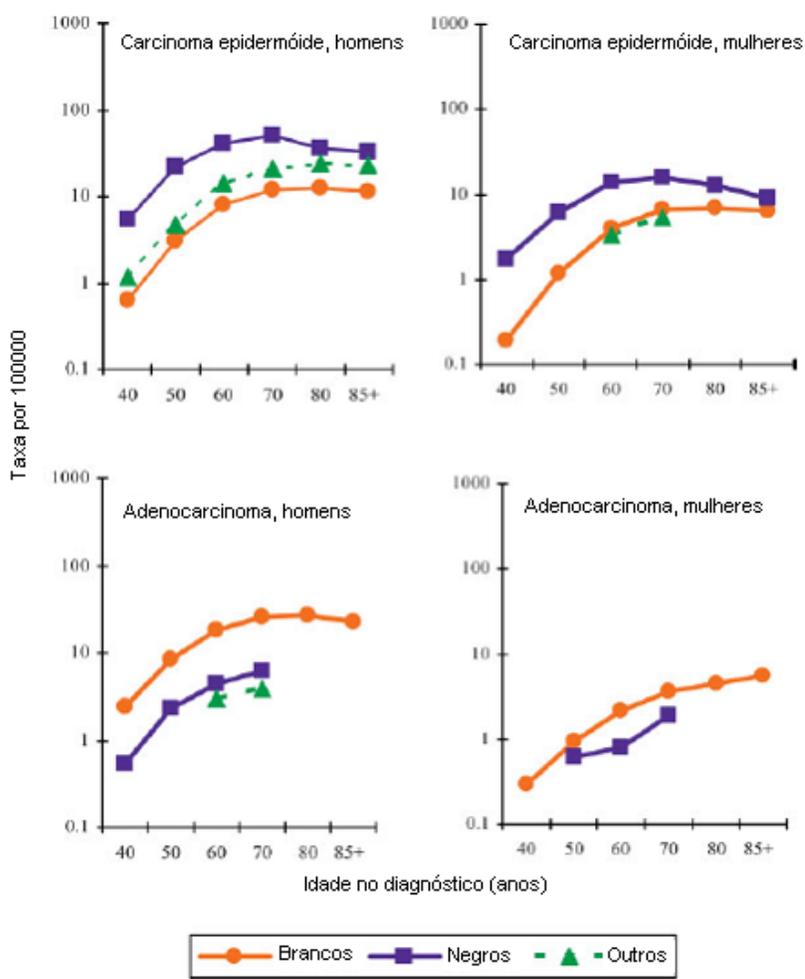
Em se tratando especificamente das diferenças entre raças, este aumento na incidência esofágica do adenocarcinoma durante os últimos 20 anos, aparece especialmente nos homens brancos, não-latinos. Foram revisados retrospectivamente casos de ADE e de CE na população heterogênea do Novo México entre 1973 a 1997 para determinar o efeito da afiliação étnica na histologia <sup>42</sup>. A incidência por 100.000 do adenocarcinoma esofágico aumentou significativamente durante o período de 25 anos: 1973-1977, 0.25 casos; 1978-1982, 0.33 casos; 1983-1987, 0.45 casos; 1988-1992, 0.85 casos; e 1993-1997, 1.19 casos ( $p < 0.001$ ). Em comparação, as taxas de incidência de CE não aumentaram significativamente durante o período do estudo. Em outro estudo americano, foram identificados os pacientes com um diagnóstico de câncer gastrointestinal superior de 1980 a 1995 <sup>43</sup>. O adenocarcinoma da JEG foi de 5.9/100.000 entre asiáticos, 4.5 entre brancos, e 4.5 entre latinos e foi o mais baixo entre negros (2.9). O carcinoma epidermóide de esôfago foi mais freqüente entre os negros (68.2), seguidos por latinos (36.4) e por asiáticos (27.8), e foi baixa entre os brancos (24.0). As taxas do câncer esofágico permaneceram estáveis em todos os grupos étnicos; o adenocarcinoma da JEG aumentou particularmente entre brancos e o gástrico declinou nos brancos e negros. Baquet <sup>44</sup> apresenta a incidência esofágica do câncer pela raça, mortalidade, taxas de sobrevivência relativas, histologia e tendências por dois períodos de tempo de cinco anos: 1991-1995 e 1996-2000 e para o período total de tempo 1991-2000. As taxas foram analisadas pela raça e pelo gênero para mudanças durante períodos específicos do tempo. A incidência do câncer esofágico em

negros era duas vezes maior do que em brancos (8.63 contra 4.39/100.000,  $p < 0.05$ ). O CE foi mais diagnosticado nos negros e nas mulheres, visto que o adenocarcinoma era mais comum entre os homens brancos ( $p < 0.001$ ). Concluiu-se, então, que existem disparidades raciais na incidência, mortalidade, sobrevida e histologia do câncer de esôfago <sup>44</sup>.

Por parecer ter uma variação racial significativa nos tipos de câncer esofágico, comparou-se um grupo de pacientes negros e outro de brancos com câncer esofágico em relação aos seus fatores de risco, histologia, e localização em três hospitais em Atlanta, Geórgia de janeiro de 1990 a abril de 1996. Os pacientes das raças diferentes da branca ou da negra foram excluídos. Dos 234 pacientes elegíveis, 129 eram negros e 105 eram brancos. Nos negros, o CE era o tipo predominante (92%), e o ADE era pouco freqüente. Nos brancos, o ADE era mais comum do que o CE (66% e 32%)<sup>45</sup>.

O trabalho de Wu *et al* (2006)<sup>46</sup> comparou os dados de câncer de esôfago e da JEG da população asiática durante 1996 a 2000 nos Estados Unidos com brancos e negros. Mais de 75% dos carcinomas de esôfago, entre homens e mulheres asiáticos foram do tipo CE. Adenocarcinoma representou menos de 20% de todos os carcinomas esofágicos. Os dados foram similares entre negros, mas completamente opostos entre brancos. As taxas de CE foi 81% maior entre homens asiáticos comparado aos homens brancos, mas foi 64% menor comparados aos homens negros. As taxas de adenocarcinoma foram significativamente menores entre asiáticos do que entre brancos e negros tanto em homens como em mulheres. ( Figura 14).

Figura 14 – Taxa de Incidência de CE e ADE por raça e gênero nos EUA de 1996-2000.



Fonte: Wu, 2006 <sup>46</sup>.

## 2.4 RELAÇÃO ENTRE FATORES DE RISCO E VARIAÇÃO DE INCIDÊNCIA

Há três décadas, o câncer esofágico mais freqüente era o carcinoma epidermóide, mas o aumento na incidência do ADE esofágico têm modificado este cenário. Pelo começo dos anos 90, o ADE tornou-se o tipo o mais comum de câncer esofágico entre os pacientes brancos, embora o CE ainda predominasse entre pacientes negros. O consumo do tabaco e do álcool são fatores de risco predominantes para o CE do esôfago, enquanto os fatores de risco para o ADE não são tão bem conhecidas tornando as razões para a sua incidência crescente instigantes. Um dos fatores de risco emergentes mais fortes, entretanto, é a associação com obesidade, que tem apresentado aumento na sua incidência paralelamente ao do adenocarcinoma, com diversos estudos epidemiológicos indicando riscos adicionais três vezes maior nos indivíduos com sobrepeso e/ou obesidade <sup>47</sup>. É provável que os declínios na predominância do fumo e no hábito de beber, especialmente entre homens, e a ingestão aumentada de frutas e verduras podem ter contribuído às tendências descendentes da incidência relatadas para o CE. Além disso, parece plausível que a obesidade e a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), contribuíram às tendências ascendentes em taxas do ADE <sup>48</sup>.

Em um estudo nacional sueco, a DRGE e a obesidade foram identificadas como fatores de risco fortes e independentes para o adenocarcinoma esofágico, além de uma associação moderada a forte com o adenocarcinoma da JEG. Quando esses fatores são combinados, o refluxo e a obesidade mostraram estimativas extremamente

aumentadas do risco, com riscos relativos que excedem 100 comparados com indivíduos sem sintomas de refluxo ou obesidade<sup>49,50</sup>. Conclui-se, então, que as razões possíveis para a incidência crescente do adenocarcinoma do esôfago incluem um provável aumento na predominância da doença do refluxo; que a predominância crescente da obesidade foi relatada em populações ocidentais; e o uso difundido das medicações que relaxam o esfíncter esofágico inferior possam causar o refluxo<sup>51,52,53</sup>. Na Itália, um estudo analisou a prevalência de DRGE nos pacientes com o ADE comparado com os pacientes com CE<sup>54</sup>. A predominância de DRGE sintomático era 32.4% no subgrupo de pacientes com ADE de esôfago (homens/mulheres=6.4: 1; idade média=62); 8% naqueles com adenocarcinoma da JEG (P< 0.01); 3% no grupo do CE (P< 0.01); e 10% no grupo de controle (P< 0.01). Os pacientes dos grupos com ADE, DRGE e controle tiveram o índice de massa corporal similar (IMC) que era significativamente mais elevado do que no grupo do CE (P< 0.05).

Nos Estados Unidos, foi demonstrado um declínio de 30% na incidência de CE entre 1973 e 2002, principalmente em homens negros<sup>55</sup>. A incidência do ADE aumentou 4 vezes durante o mesmo período, sendo quase 5 vezes mais nos homens brancos. O álcool e o fumo são os maiores fatores de risco estabelecidos para o CE, assim como a DRGE e obesidade crescentes são associados consistentemente com maior risco de ADE. A dieta afeta ambos os tipos de câncer esofágico, com uma ingestão maior das frutas e verduras associadas com a incidência reduzida. As mudanças do estilo de vida, tais como a perda de peso e o exercício, são as maneiras adicionais em que a incidência do ADE pôde ser reduzida.

Além disso, foram descritas as tendências da incidência de CE e adenocarcinoma entre os três grupos étnicos principais em Singapura de 1968 a 2002<sup>56</sup>.

As taxas de incidência para o CE diminuíram progressivamente 8.31 a 3.85 /100.000 homens ( $p = 0.017$ ) e 3.43 a 0.81 /100.000 mulheres ( $p = 0.027$ ). As taxas caíram para todos os três grupos étnicos. O ADE aumentou de 0 a 0.54 /100.000 homens e 0.03 a 0.13 /100.000 mulheres, embora estas tendências não conseguissem significância estatística. A freqüência do fumo regular na população diminuiu de 23% em 1966/1977 a 12.6% e a porcentagem da obesidade nos adultos aumentou 4.3% em 1982-1985 a 6.9% em 2004. A freqüência da esofagite em Singapura baseado em resultados endoscópicos aumentou de 3.9% em 1992 a 9.8% em 2001. O declínio na incidência do CE é provavelmente associado com a diminuição conhecida na freqüência do fumo entre a população de Singapura. Ao contrário, parece existir uma tendência para um aumento na incidência do ADE, embora a incidência absoluta permaneça relativamente baixa. O que pode ser devido à ascensão associada na freqüência da esofagite do refluxo e à obesidade em Singapura.

Na Alemanha, uma análise de 1500 pacientes com câncer de esôfago mostrou diferenças epidemiológicas entre pacientes com CE e ADE <sup>57</sup>. Demonstrou que os pacientes com CE possuem média de idade 10 anos menor do que os com ADE; nível socioeconômico mais baixo e uso abusivo de álcool e nicotina.

**Tabela 7 - Diferenças Epidemiológicas entre Pacientes com CE e ADE de Esôfago.**

---

	Carcinoma epidermóide de esôfago	Adenocarcinoma de esôfago	P
Idade média	53.4 anos	62.6 anos	<.001
Homem/mulher	7:1	8:1	NS
Ocupação (prevalência)			
Acadêmicos	20.8%	52.9%	.001
"Trabalhadores de colarinho branco"	27.2%	27.7%	
"Trabalhadores de colarinho azul"	52.2%	20.2%	
Abuso de álcool (prevalência)	69.7%	42.3%	<.001
Abuso de nicotina (prevalência)	69.3%	51.9%	<.05
Má nutrição (prevalência)	24.1%	1.9%	<.001
Capacidade pulmonar (média FEV% comparado com normal)	82.5%	93.7%	<.05
Fatores de risco cardiovascular (prevalência)	19.5%	34.8%	<.01
Deficiência da função hepática (prevalência)	35.3%	24.9%	<.05

Fonte: Siewert, 2007<sup>57</sup>.

Para avaliar a associação entre IMC e desenvolvimento do ADE de esôfago e da JEG, foi realizado um estudo na Suécia entre 1995 e 1997<sup>58</sup>. Foram incluídos 189 pacientes com o ADE do esôfago e 262 com o da JEG; e, para a comparação, 167 pacientes CE e 820 controles. Encontrou-se uma forte relação entre IMC e o ADE esofágico e nenhuma associação com o CE. Na Irlanda, outro estudo evidenciou que a obesidade aumenta o risco de adenocarcinoma do terço inferior do esôfago em 10 vezes<sup>59</sup>. Além disso, quanto maior o IMC, maior a razão de chances para ADE de esôfago e da JEG. Este aumento de risco é significativo somente para homens. Nos Estados Unidos, foi também estudada a relação entre o IMC, ADE e CE. Com o aumento do IMC, a razão de chances foi alta para ADE de esôfago; moderada para ADE da JEG e não houve associação com o CE. Concluiu-se que o aumento crescente da obesidade na população de Estados Unidos pode ter contribuído para as tendências ascendentes na incidência do ADE do esôfago e da JEG<sup>60</sup>. Houve outro trabalho realizado para investigar os fatores

de risco potenciais para adenocarcinoma em 95 pacientes com o diagnóstico de ADE do esôfago e JEG, destes eram 67 com ADE do estômago e 132 controles, no período de 1992 a 1994 <sup>61</sup>. Condições médicas como a hipertensão arterial sistêmica e deficiência em ferro podem ser associadas a um risco 2 vezes maior para ADE do esôfago e JEG. O tabagismo foi relatado como fator de risco moderado. Nenhuma associação clara foi identificada para exposições ocupacionais, história familiar, e atividades físicas.

Em relação ao fator de risco Esôfago de Barrett, o risco relatado por DeVault <sup>62</sup> em pacientes com esta condição de desenvolver o câncer de esôfago varia de 0.4 a 1.9%/ano enquanto que Volkweis e Gurski <sup>63</sup>, citam que o risco da evolução de EB para ADE apresenta-se de 0,2 a 2,9% ao ano, cerca de 30 a 125 vezes o da população. Cameron <sup>64</sup> descreve que o EB é encontrado em aproximadamente 3% a 5% das pessoas com DRGE, ocorre mais em homens, aumenta com a idade e estima que a maioria de casos na população geral permanece sem diagnóstico.

## 2.5 DIFERENÇAS DE CLASSIFICAÇÃO ENTRE ADENOCARCINOMA DE ESÔFAGO E DA JUNÇÃO ESOFAGOGÁSTRICA

Para justificar o aumento na incidência do ADE encontrado na literatura, não somente se discute sobre o aumento dos fatores de risco, mas também sobre *overdiagnosis* e reclassificação de casos originados na cárdia para origem no esôfago. Pohl <sup>26</sup>, defende a idéia de que o maior uso da endoscopia digestiva alta em pacientes com dispepsia, DRGE ou EB aumente a freqüência de diagnósticos deste tipo de câncer. Foi examinado o aumento na incidência do ADE de esôfago e a diminuição de CE no período de 1975-2001. Para que a reclassificação histológica fosse uma explicação plausível, se esperaria encontrar uma incidência do adenocarcinoma da cárdia falsamente diminuído durante o mesmo período, entretanto, a incidência para ADE nessa localização praticamente dobrou entre 1975 e 1988 e depois manteve-se estável.

O problema de distinguir o ADE da cárdia e de outros locais do estômago são ampliados mais pela dificuldade em separar tumores da cárdia e do esôfago. Demeester <sup>65</sup> refere que não há uma justificativa apropriada para separar o adenocarcinoma da JEG do do esôfago, especialmente pela fisiopatologia destes tumores e pela impossibilidade de distinguir anatômica e/ou histologicamente esses tumores normalmente diagnosticados em fases avançadas com extensão tanto para o esôfago mais medial quanto para o estômago proximal. Alguns estudos têm combinado os tumores destes locais como uma única entidade, enquanto que outros os consideram separadamente. Lagergren e colaboradores <sup>66</sup> incluíram como tumores gástricos da cárdia aqueles tumores que têm um ponto de origem estimado dentro de 2 cm proximais ou 3 cm distais à JEG, enquanto que Ekstrom e colaboradores <sup>67</sup> incluíram tumores localizados dentro de 1 cm proximal e de 2 cm distais à junção. Demonstraram a necessidade de avaliar a especificidade e a exatidão dos diagnósticos

para interpretar uma tendência de aumento<sup>68</sup>. É questionável se a origem de tumores proximais à junção deva ser classificada como de origem na cárdia ou no esôfago. Assim, é provável que discrepâncias na localização a classificação interferiram nos diagnósticos do registro Sueco de Câncer. Existem evidências de que os tumores gástricos e esofágicos podem ser classificados como pelo menos três etiologias distintas.

Kubo e colaboradores<sup>69</sup> compararam taxas de incidência regionais de adenocarcinoma do esôfago, da JEG e de CE nos Estados Unidos entre os anos de 1973 e 1998 e observaram que o adenocarcinoma do esôfago e da JEG têm aumentado muito, mas argumentam que os fatores de risco possam ser diferentes entre si. O aumento da incidência variou expressivamente entre regiões geográficas. Desde 1974, as taxas de adenocarcinoma de esôfago em homens brancos aumentaram em 800% em Seattle quando comparada com 300% em Utah. Ao contrário, as taxas do adenocarcinoma da JEG aumentaram somente 16% em Seattle comparado com 300% em Utah. Ambos os tipos de adenocarcinoma eram mais comuns nos homens e na população branca em todas as regiões. Concluem que existem diferenças na incidência do adenocarcinoma esofágico e da JEG, portanto não deveriam ser combinadas rotineiramente.

Um outro estudo independente realizado entre 1995 e 1997 classificou os adenocarcinomas do esôfago e da cárdia identificados em pacientes nascidos na Suécia e com idade inferior a 80 anos e comparou-os aos dados do Registro Sueco de Câncer<sup>70</sup>. A incidência do adenocarcinoma esofágico foi 16% mais alta na classificação do estudo comparada com aquela do Registro durante o período do estudo, considerando que a incidência do adenocarcinoma da cárdia era 2% mais baixa. Este

estudo revela um grau substancial de discrepância entre o adenocarcinoma do esôfago e da cárdia. Este problema precisa reflexão prudente porque estes dois tumores podem ter perfis distintos nos fatores de risco e poderiam necessitar de eventuais medidas preventivas e tratamentos diferentes.

### **3 JUSTIFICATIVA**

Estudos realizados em diversos locais do mundo têm demonstrado aumento significativo na incidência do adenocarcinoma de esôfago e da junção esofagogástrica nas últimas décadas. Em muitos países, o aumento do adenocarcinoma de esôfago ocorreu de forma muito expressiva. No Brasil, aonde existe considerável incidência de câncer de esôfago, especialmente no sul do país, estudos sobre dados epidemiológicos são realmente muito escassos. Desta forma, verifica-se a importância em definir a prevalência dos principais tipos histológicos do câncer de esôfago neste meio.

Este estudo visa analisar os tipos histológicos de câncer de esôfago diagnosticados em hospital de referência no Sistema Único de Saúde (Hospital de Clínicas de Porto Alegre) no período de 1997 a 2006, como continuidade ao estudo

realizado no período referente aos dez anos anteriores (1986 a 1996). Sendo assim, existe a intenção de evidenciar se houve ou não aumento na prevalência de casos de adenocarcinoma do esôfago e da junção esofagogástrica em relação ao período estudado anteriormente nesta instituição.

#### **4 OBJETIVOS**

a) Determinar a prevalência de adenocarcinoma de esôfago e da junção esofagogástrica no período 1997 a 2006 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

b) Comparar a prevalência do tipo histológico “adenocarcinoma” do esôfago e da junção esofagogástrica no período de 1997 a 2006 com o período de 1987 a 1996 para determinar se existe aumento na prevalência de adenocarcinoma nessa instituição.

c) Estudar a associação do tipo histológico “adenocarcinoma” do esôfago e da junção esofagogástrica com as variáveis sexo, idade e cor da pele.

## **5 METODOLOGIA**

### **5.1 MATERIAL E MÉTODOS**

Foi realizado um estudo retrospectivo, aonde foram revisados os laudos de endoscopia digestiva alta realizadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de 1997 a 2006. Os pacientes que apresentaram lesão suspeita para câncer de esôfago com realização de biópsia descritas no laudo do procedimento endoscópico foram registrados. Posteriormente, foram analisados seus respectivos laudos de exame anatomo-patológico. Os diagnósticos de neoplasias encontrados no Serviço de Patologia foram classificados em três categorias: adenocarcinoma do esôfago e/ou da junção esofagogástrica (ADE), carcinoma epidermóide (CE) e outras neoplasias

(OUTRAS). Na terceira categoria foram incluídos os casos considerados indiferenciados. Além disso, foram registradas as informações demográficas como sexo, cor da pele e idade.

Em relação aos critérios de inclusão, o estudo retrospectivo analisou a série histórica durante 10 anos no Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram incluídos todos os casos em que o provável diagnóstico de neoplasia de esôfago foi emitido no laudo endoscópico e, posteriormente, confirmado pelo exame anátomo-patológico. Cabe ressaltar que, o número total de pacientes incluídos com neoplasia foram somente os confirmados ao exame anátomo-patológico.

O número de endoscopias incluiu todas as realizadas no período histórico. Quando para um mesmo paciente havia registro de mais de uma endoscopia digestiva alta com biópsia de esôfago e conseqüentemente, mais de um estudo anátomo-patológico, foi considerada a lesão mais avançada apresentada. Para tal, classificou-se os diagnósticos em ordem crescente: esofagite, esôfago de Barrett, displasia de baixo ou alto grau e neoplasia. O instrumento (ficha de dados) utilizado para a coleta de dados está demonstrado no Anexo A. Em relação aos critérios de exclusão, foram excluídos os casos em que o material coletado foi insuficiente para o diagnóstico histológico.

## 5.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram inseridos em um banco de dados do programa Excel e analisados através do programa SPSS, versão 14. As variáveis quantitativas foram descritas através de média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram descritas em percentual. A variável cor da pele foi descrita em frequência e percentual. Para comparação das variáveis sexo e tipo histológico, bem como a comparação dos dados dos dois períodos estudados, foi utilizado o teste qui-quadrado. Para comparação da variável idade foi utilizado o teste “t” de Student.

### 5.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e aprovado sob o número 07-065.

Foi utilizado um termo de confidencialidade, garantindo que os dados somente seriam analisados e apresentados de forma agregada. Os pesquisadores se comprometeram a manter a privacidade e o anonimato das informações vinculadas aos participantes do estudo. (ANEXO B)

## 6 RESULTADOS

### 6.1 TIPO HISTOLÓGICO

Foram incluídos no estudo 509 pacientes que apresentaram lesão suspeita de neoplasia de esôfago à endoscopia digestiva alta biopsiadas com confirmação histológica de neoplasia de esôfago. Dentre estes, 390 casos (76,6%) foram de carcinoma epidermóide, 90 (17,7%) de adenocarcinoma e 29 (5,7%) de outras neoplasias. As taxas encontradas ao ano são apresentadas na tabela abaixo:

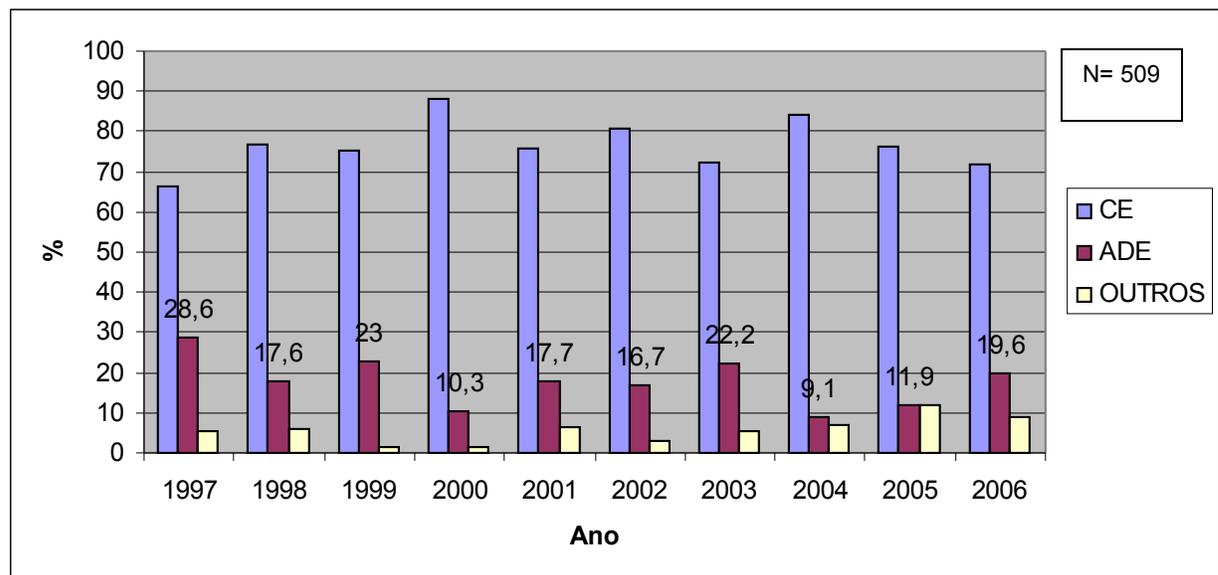
**Tabela 8 – Distribuição anual de Neoplasias de Esôfago por tipo histológico entre 1997 e 2006.**

Ano	Tipo Histológico			Total N (%)
	CE N (%)	ADE N (%)	Outras N (%)	
1997	37 (66,1%)	16 (28,6%)	3 (5,4%)	56 (100%)
1998	39 (76,5%)	9 (17,6%)	3 (5,9%)	51 (100%)

1999	46 (75,4%)	14 (23,0%)	1 (1,6%)	61 (100%)
2000	51 (87,9%)	6 (10,3%)	1 (1,7%)	58 (100%)
2001	47 (75,8%)	11 (17,7%)	4 (6,5%)	62 (100%)
2002	29 (80,6%)	6 (16,7%)	1 (2,8%)	36 (100%)
2003	26 (72,2%)	8 (22,2%)	2 (5,6%)	36 (100%)
2004	37 (84,1%)	4 (9,1%)	3 (6,8%)	44 (100%)
2005	45 (76,3%)	7 (11,9%)	7 (11,9%)	59 (100%)
2006	33 (71,7%)	9 (19,6%)	4 (8,7%)	46 (100%)
<b>Total</b>	<b>390 (76,6%)</b>	<b>90 (17,7%)</b>	<b>29(5,7%)</b>	<b>509 (100%)</b>

A distribuição anual das neoplasias de esôfago e junção esofagogástrica segundo o tipo histológico esta representada na figura abaixo.

**Figura 15 – Distribuição anual de Neoplasias de Esôfago por tipo histológico entre 1997 e 2006.**

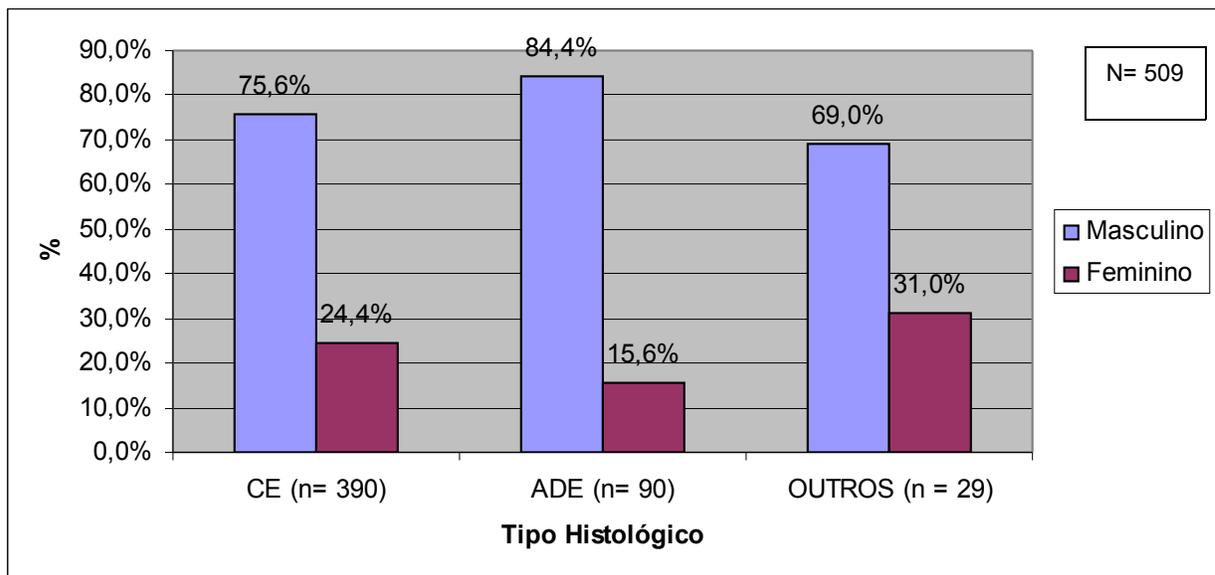


Ao analisar a distribuição anual de neoplasias por tipo histológico ao longo dos anos através do teste qui-quadrado, pode-se concluir que não houve diferença significativa entre o adenocarcinoma, o carcinoma epidermóide, e os outros tipos. ( $p=0,272$ ).

## 6.2 SEXO

Em relação ao sexo, dentre os 390 casos de carcinoma epidermóide, 295 (75,6%) eram homens e 95 (24,4%) eram mulheres. Nos 90 pacientes com adenocarcinoma, 76 (84,4%) eram homens e 14 (15,6%) eram mulheres e, nos 29 casos da categoria outros, eram 20 (69%) homens e 9 (31%) mulheres (Figura 16).

**Figura 16 – Distribuição de Neoplasias de esôfago por sexo e tipo histológico entre 1997 e 2006.**

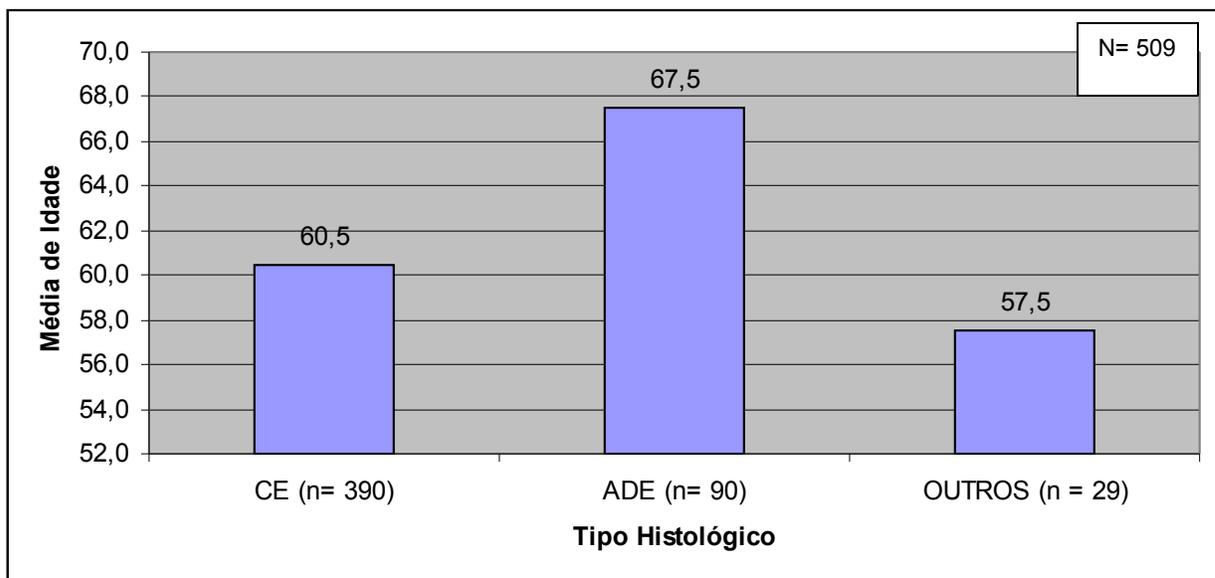


Analisando todos os casos de neoplasia independente do tipo histológico, o sexo masculino foi mais acometido do que o feminino. Todavia, não há um tipo histológico significativamente mais prevalente em um dos sexos, segundo o teste qui-quadrado, ( $p=0,120$ ).

### 6.3 IDADE

A média de idade foi de 60,5 anos nos pacientes com CE; 67,5 anos nos pacientes com ADE e 57,5 nos pacientes com outras neoplasias. Após a análise pelo teste de ANOVA, pode-se afirmar que há diferença entre os tipos de neoplasias de acordo com a idade ( $p < 0,001$ ), pois a média de idade dos pacientes com ADE é maior do que a dos pacientes com CE e outras neoplasias (Figura 17).

**Figura 17 – Distribuição de Neoplasias de esôfago por média de idade e tipo histológico entre 1997 e 2006.**

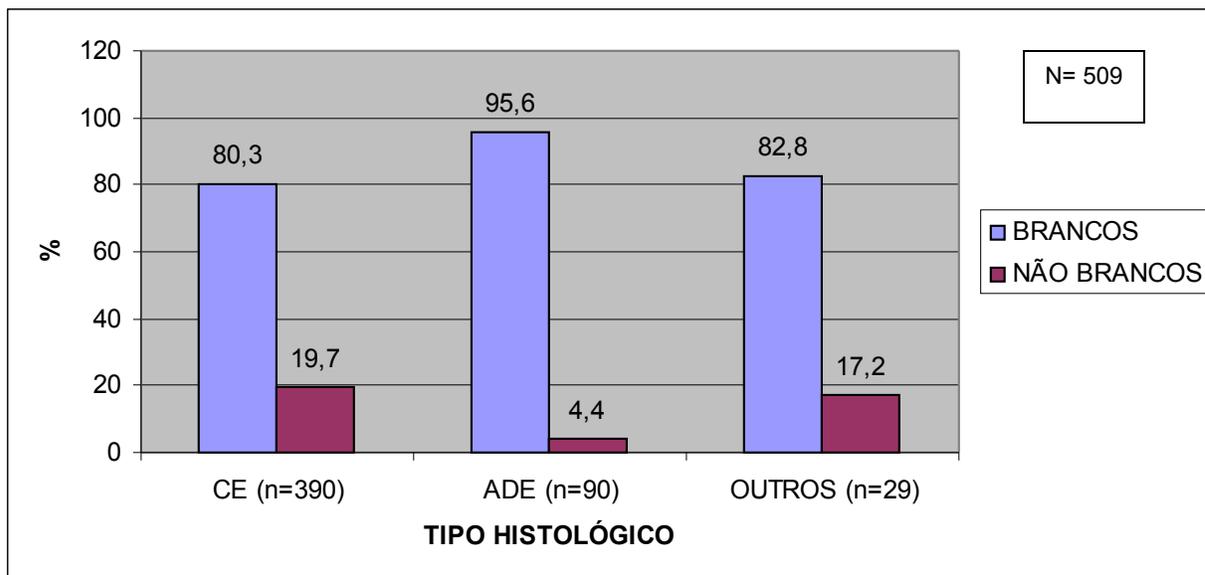


#### 6.4 COR DA PELE

A variável cor da pele foi classificada em duas categorias, sendo elas branca e não branca. A categoria não branca inclui negros, mulatos e orientais. Dentre os 509 pacientes com neoplasia do esôfago e da junção esofagogástrica, 423 (83,1%) eram

brancos e 86 (16,9) eram não brancos. Dentre os 390 pacientes com carcinoma epidermóide, 313 (80,3%) eram brancos e 77 (19,7%) eram não brancos. Nos 90 pacientes com adenocarcinoma foram encontrados 86 ( 95,6%) brancos e 4 (4,4%) não brancos. Os pacientes com outro tipo histológico de tumor de esôfago, eram 24 (82,8%) brancos e 5 (17, 2%) não brancos ( Figura 18).

**Figura 18– Distribuição de Neoplasias de esôfago por cor da pele e tipo histológico entre 1997 e 2006.**



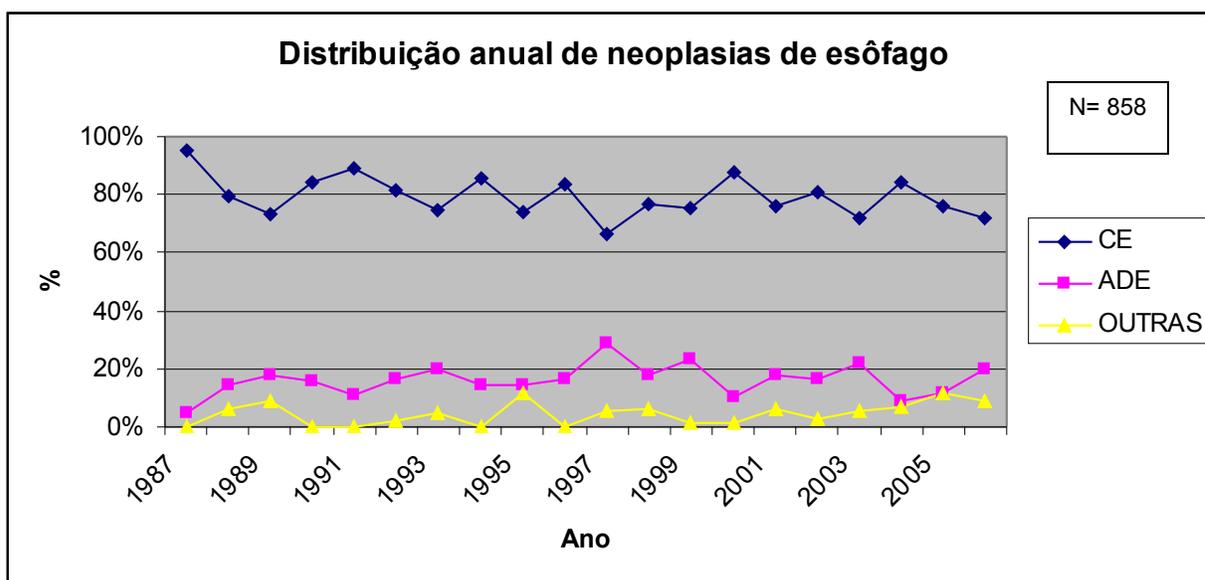
Na população estudada, o adenocarcinoma tem significativamente maior ocorrência em brancos (p=0,002).

## 6.5 ANÁLISE DO PERÍODO 1987 A 2006 (20 ANOS)

Ao realizar uma análise estatística da distribuição de neoplasias durante 20 anos (1986 até 2006), ou seja, incluindo-se os pacientes do estudo anterior, também não foi encontrada diferença significativa na prevalência de qualquer tipo histológico de câncer ( $p=0,227$ ).

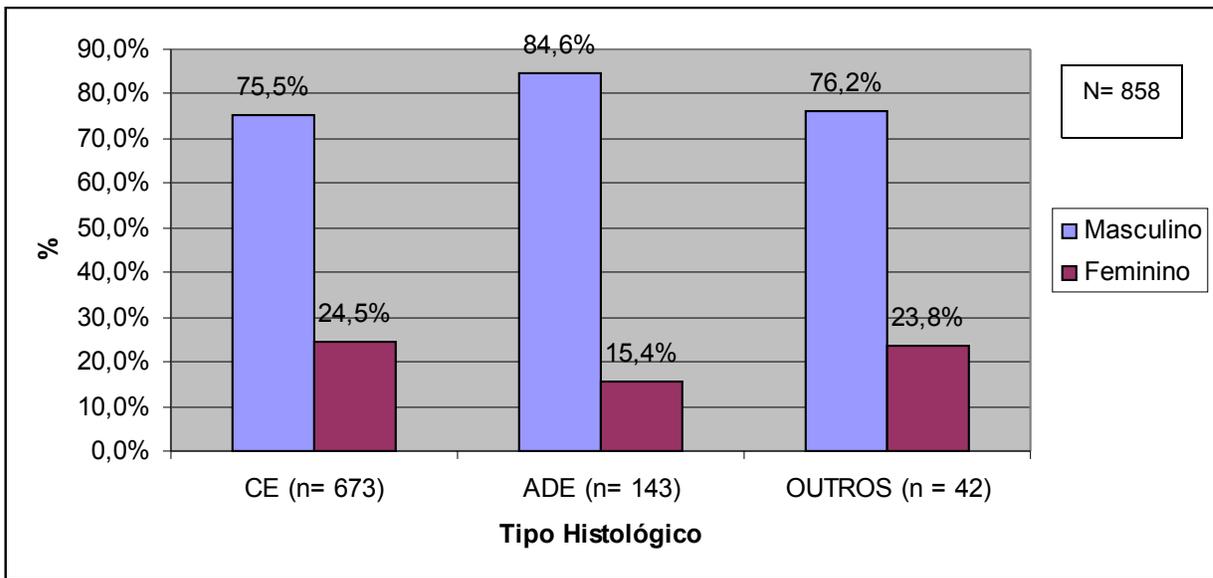
Para uma melhor visualização de uma curva de tendência, a distribuição anual de neoplasias ao longo dos 20 anos está representada na figura a seguir.

**Figura 19 – Distribuição anual de neoplasias de esôfago de 1987 a 2006.**



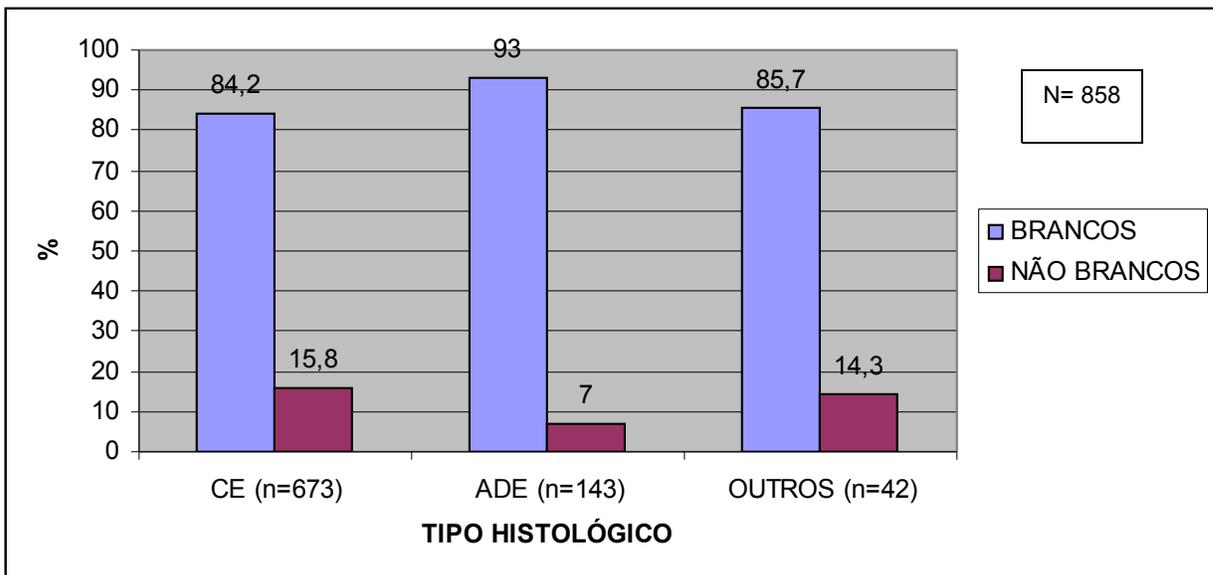
A análise da amostra total de 20 anos em relação ao sexo, não demonstrou tipo histológico significativamente mais prevalente em qualquer dos sexos ( $n= 858$ ;  $p=0,057$ ).

**Figura 20 – Distribuição de neoplasias por sexo e tipo histológico de 1987 a 2006.**



Na amostragem combinada das duas décadas, o adenocarcinoma ocorre mais em brancos ( $p=0,025$ ). Os valores percentuais estão demonstrados na Figura 21.

**Figura 21 – Distribuição de neoplasias por cor e tipo histológico de 1987 a 2006.**



## 7 DISCUSSÃO

A incidência mundial do câncer deve aumentar, progressivamente, nas próximas décadas e a maior parte desses casos atingirão os países em desenvolvimento, como o Brasil. A cada ano, 11 milhões de novos casos de câncer são diagnosticados e, mais de 7 milhões de pessoas morrem por câncer, sendo que acima de 70% nos países em desenvolvimento <sup>71</sup>. O câncer do esôfago é um dos dez tipos mais freqüentes de câncer no mundo e o Rio Grande do Sul tem a maior incidência de todo o Brasil.

Historicamente, o tipo de câncer de esôfago mais freqüente no mundo tem sido o carcinoma epidermóide, com taxas de incidência elevadas em países orientais e em países em desenvolvimento. Nas últimas três décadas, a literatura tem demonstrado um aumento na incidência do adenocarcinoma do esôfago e da junção esofagogástrica, em contraponto a taxas estáveis ou em leve diminuição do carcinoma epidermóide<sup>6</sup>. Nos países do hemisfério norte, como Estados Unidos e Canadá e na Europa Ocidental

estes achados são bastante expressivos. Os dados encontrados nos estudos de diferentes partes do mundo que foram incluídos na presente revisão, apresentam-se compilados na tabela abaixo, demonstrando as tendências de aumento, estabilidade ou diminuição das taxas de incidência para o adenocarcinoma de esôfago e da junção esofagogástrica descritos pelos respectivos autores.

**Tabela 9 – Compilação dos dados mundiais da tendência de incidência do ADE de Esôfago e/ou JEG. Legenda: J= diminuição; = aumento de incidência.**

<b>Autor</b>	<b>País / Período</b>	<b>Localização</b>	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>
Botterweck, 2000	Dinamarca, Itália, Eslováquia, Inglaterra, Gales, Escócia (1968-1995)	Esôfago + JEG		E
Walther, 2004	Suécia (1970-1997)	Esôfago + JEG	E	E
Sihvo, 2000	Finlândia (1976-1995)	Esôfago + JEG	E	Estável
		Esôfago	E	Estável
Orengo, 2006	Itália ( 1986-1997)	Esôfago + JEG	E	E
Launoy, 1994	França ( 1978-1987)	Esôfago + JEG	E	E
Newnhan, 2003	Inglaterra e País de Gales (1971-1998)	Esôfago	E	E
		JEG	J	J
Falk, 2007	Suécia ( 1970-1987)	Esôfago + JEG	E	E
Hansson, 1993	Suécia (1960-1987)	Esôfago	E	Estável
Hansen, 1997	Noruega ( 1958-1992)	Esôfago	E	E
Powell, 1992	Inglaterra (1962-1986)	Esôfago	E	E
		JEG	J	J
Lord, 1998	Austrália (1982-1993)	Esôfago	E	Estável
Nguyen, 2000	Austrália (1977-2000)	Esôfago	s	s
Armstrong, 1996	Nova Zelândia (1978- 1992)	Esôfago	s	
		JEG	E	Estável
Chang, 2002	Taiwan (1981-1995)	Esôfago	Estável	Estável
Yee, 2007	Hong Kong (1984-2003)	Esôfago	E	E
Cherian, 2007	Índia ( 1989-2004)	Esôfago	Estável	Estável
Blot, 1991	EUA (1976-1987)	Esôfago + JEG	E	Estável
Pohl, 2005	EUA ( 1975-2001)	Esôfago	E	E
		JEG	J	J
Trivers, 2008	EUA (1998-2003)	Esôfago	E	E
Crane, 2007	EUA (1971-2000)	Esôfago		E
		JEG		J

Parfitt, 2006	Canadá (1964-2002)	Esôfago	s	
		JEG	J	J
Bashash, 2008	Canadá (1990-1999)	Esôfago	s	Estável
		JEG	J	J
Devesa, 1998	EUA (1970-1994)	Esôfago	s	
		JEG	J	J
Veja, 2000	EUA (1973-1997)	Esôfago	E	
El-Serag, 1999	EUA (1980-1995)	JEG		J em brancos

### **a) Mudança na incidência dos tipos histológicos de câncer de esôfago no mundo**

A cura do câncer de esôfago é rara e a sua prevenção deve ser incentivada em indivíduos sob risco, sem sintomas, para se obter diagnóstico precoce e tratamento com fins curativos. O carcinoma epidermóide está associado ao fumo, às bebidas alcoólicas, ao consumo freqüente de bebidas quentes como o chimarrão e a alimentação pobre em frutas e verduras frescas. Outros fatores podem explicar à mudança nas taxas de carcinoma epidermóide, como a diminuição do tabagismo e mudanças nos padrões de nutrição e uso de medicamentos<sup>47, 54, 56, 58, 59,60</sup>.

O adenocarcinoma do esôfago e da junção esofagogástrica é associado com sintomas de refluxo gastresofágico como a pirose freqüente e a obesidade. Até a década de 1960 esse tipo de câncer era pouco freqüente no mundo, alcançando não mais do que 5% de todos os casos. Entretanto, a sua incidência tem aumentado e, atualmente, é responsável por mais de 50% dos casos nos Estados Unidos, na Europa Ocidental e na Austrália. Para explicar esta forte tendência no aumento da incidência do adenocarcinoma de esôfago, sugere-se um possível aumento na prevalência da Doença do Refluxo Gastresofágico em conseqüência do aumento da obesidade e sobrepeso no mundo ocidental<sup>72</sup>. Pacientes que apresentam pirose freqüentemente, ou seja, mais de duas vezes por semana, por várias semanas, definitivamente, possuem um risco maior para o adenocarcinoma,

como demonstrado por vários estudos populacionais internacionais. Quando a azia é noturna e freqüente, acordando a pessoa com refluxo, o risco para câncer é ainda maior, sendo 43 vezes maior quando comparado com pessoas sem o sintoma<sup>73</sup>.

A obesidade, por sua vez, tem sido fortemente associada à pirose, principalmente, a obesidade abdominal e ao adenocarcinoma do esôfago. Quanto maior o peso corporal, maior o risco para refluxo e maior o risco para o câncer do esôfago. Quando azia e obesidade estão combinadas, potencializam ainda mais o risco para o câncer do esôfago do tipo adenocarcinoma. Portanto, há fortes evidências que azia freqüente e peso corporal aumentado, principalmente, a obesidade abdominal, estejam impulsionando o aumento da incidência do adenocarcinoma<sup>74</sup>.

#### **b) Inclusão do câncer originado na junção esofagogástrica juntamente com os casos originados no esôfago distal**

A possibilidade da inclusão do câncer originado na junção esofagogástrica juntamente com os casos originados no esôfago distal tem sido discutida como provável responsável pelo aumento das taxas de incidência do adenocarcinoma de esôfago. Todos os casos de adenocarcinoma incluídos neste estudo foram descritos à endoscopia digestiva alta como neoplasias vegetantes, macroscopicamente avançadas no esôfago distal ou médio, não permitindo determinar se a origem esofágica ou provenientes da cárdia. Optou-se, então, pela classificação em uma mesma categoria, isto é, tumores do esôfago e da junção esôfago-gástrica, como sugerem a maioria dos

autores, pois há consenso na impossibilidade de separá-los através de estudos anatomo-patológicos<sup>65,66,67,69</sup>.

### **c) Predominância de adenocarcinoma de esôfago em homens brancos idosos**

O adenocarcinoma apresentou maior frequência em homens com idade maior ( $p < 0,001$ ) de cor branca ( $p = 0,002$ ) tanto para a presente série quanto para os dados das duas séries combinados. Esses dados estão de acordo com a literatura revisada.

### **d) Tendência de aumento na prevalência do adenocarcinoma do esôfago e da junção esofagogástrica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre nos últimos 20 anos**

Na América do Sul, o carcinoma epidermóide ainda é mais prevalente do que o adenocarcinoma em países como Argentina, Peru, Uruguai e Brasil. No Rio Grande do Sul, estado brasileiro que apresenta as maiores taxas de câncer de esôfago, o estudo sobre a prevalência de adenocarcinoma do esôfago e da JEG durante a década de 1987 a 1996 demonstrou taxa de 15,2%, enquanto que, na presente série, alcançou 17,7%. A primeira vista, percebe-se um aumento na prevalência de adenocarcinoma de 15,2% na primeira década para 17,7% na segunda. Entretanto, a análise estatística incluindo a distribuição de neoplasias durante 20 anos, desde o ano de 1986 até 2006, agrupando os pacientes do estudo anterior ao atual, não demonstra aumento da prevalência no período estudado ( $p = 0,227$ ).

## **8 CONCLUSÕES**

- a)** A prevalência do adenocarcinoma de esôfago e da junção esofagogástrica no Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período de 1997 a 2006 foi de 17,7%.
  
- b)** Em comparação aos dez anos anteriores, nota-se um aumento em percentual da primeira década (15,2%) para a segunda (17,7%). Mas, tanto analisando o dois períodos isoladamente, como em conjunto não existe aumento estatisticamente significativo de prevalência.
  
- c)** Em relação aos demais aspectos epidemiológicos estudados, da mesma forma como se tem encontrado em outros países, nos pacientes com adenocarcinoma de esôfago houve a predominância em indivíduos idosos e da cor branca.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER: [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br). Último acesso em 15/03/2009.
2. AMERICAN CANCER SOCIETY: <http://www.cancer.org>. Último acesso em 15/03/2009.
3. COELHO, J. C. U. **Aparelho Digestivo – Clínica e Cirurgia**. 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.
4. HAMILTON SR, AALTONEN LA. **WHO Classification: Tumours of the digestive system**. 1st and 2nd Chapters. Lyon: IARC Press; 2000.
5. NETTER, F.H., DALLY, A.F., MYERS, J.H. Atlas Interativo de Anatomia Humana. **Novartis Medical Education**. Editora Artmed, 1999.
6. CORLEY D A, BUFFLER A. **Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the Cancer Incidence in Five Continents Database**. Int J Epidemiol. 2001 Dec; 30 (6): 1425-7
7. BOLLSCHWEILER E, WOLFGARTEN E, GUTSCHOW C, HÖLSCHER A H. **Demographic Variations in the Rising Incidence of Esophageal Adenocarcinoma in White Males**. Cancer. 2001 Aug 1; 92 (3): 549 – 55.
8. BOTTERWECK AA, SCHOUTEN LJ, VOLOVICS A, DORANT E, VAN DEN BRANDT PA. Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and

- gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol.* 2000 Aug;29(4):645-54.
9. WALTHER C, ZILLING T, PERFECT R, MÖLLER T. Strongly increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Lakartidningen.* 2004 Jan 15;101(3):180-3.
10. SIHVO EI, SALMINEN JT, RÄMÖ OJ, SALO JA. The epidemiology of oesophageal adenocarcinoma: has the cancer of gastric cardia an influence on the rising incidence of oesophageal adenocarcinoma? *Scand J Gastroenterol.* 2000 Oct;35(10):1082-6. 
11. ORENGO MA, CASELLA C, FONTANA V, FILIBERTI R, CONIO M, ROSSO S, TUMINO R, CROSIGNANI P, DE LISI V, FALCINI F, VERCELLI M; AIRT WORKING GROUP. Trends in incidence rates of oesophagus and gastric cancer in Italy by subsite and histology, 1986-1997. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jul;18(7):739-46
12. LAUNOY G, FAIVRE J, PIENKOWSKI P, MILAN C, GIGNOUX M, POTTIER D. Changing pattern of oesophageal cancer incidence in France. *Int J Epidemiol.* 1994 Apr;23(2):246-51
13. NEWNHAM A, QUINN MJ, BABB P, KANG JY, MAJEED A. Trends in the subsite and morphology of oesophageal and gastric cancer in England and Wales 1971-1998. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Mar 1;17(5):665-76.
14. VAN BLANKENSTEIN M, LOOMAN CW, SIERSEMA PD, KUIPERS EJ, COEBERGH JW. Trends in the incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia in the Netherlands 1989-2003. *Br J Cancer.* 2007 Jun 4;96(11):1767-71. Epub 2007 May 15.

15. FALK J, CARSTENS H, LUNDELL L, ALBERTSSON M. Incidence of carcinoma of the oesophagus and gastric cardia. Changes over time and geographical differences. *Acta Oncol.* 2007;46(8):1070-4
16. HANSSON LE, SPARÉN P, NYRÉN O. Increasing incidence of both major histological types of esophageal carcinomas among men in Sweden. *Int J Cancer.* 1993 May 28;54(3):402-7
17. HANSEN S, WIIG JN, GIERCKSKY KE, TRETLI S. Esophageal and gastric carcinoma in Norway 1958-1992: incidence time trend variability according to morphological subtypes and organ subsites. *Int J Cancer.* 1997 May 2;71(3):340-4
18. POWELL J, MCCONKEY CC, GILLISON EW, SPYCHAL RT. Continuing rising trend in oesophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer.* 2002 Dec 1;102(4):422-7
19. CHANG SS, LU CL, CHAO JY, CHAO Y, YEN SH, WANG SS, CHANG FY, LEE SD. Unchanging trend of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia in Taiwan: a 15-year experience in a single center. *Dig Dis Sci.* 2002 Apr;47(4):735-40
20. YEE YK, CHEUNG TK, CHAN AO, YUEN MF, WONG BC. Decreasing trend of esophageal adenocarcinoma in Hong Kong. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Dec;16(12):2637-40
21. [CHERIAN JV](#), [SIVARAMAN R](#), [MUTHUSAMY AK](#), [JAYANTHI V](#). Carcinoma of the esophagus in Tamil Nadu (South India): 16-year trends from a tertiary center. *J Gastrointest Liver Dis.* 2007 Sep;16(3):245-9.
22. LORD RV, LAW MG, WARD RL, GILES GG, THOMAS RJ, THURSFIELD V. Rising incidence of oesophageal adenocarcinoma in men in Australia. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998 Apr;13(4):356-62

- 23. NGUYEN AM, LUKE CG, RODER D. Comparative epidemiological characteristics of oesophageal adenocarcinoma and other cancers of the oesophagus and gastric cardia. Asian Pac J Cancer Prev. 2003 Jul-Sep;4(3): 225-31**
- 24. ARMSTRONG RW, BORMAN B. Trends in Incidence Rates of adenocarcinoma of the Oesophagus and Gastric Cardia in New Zealand, 1978-1992. Int J Epidemiol, 1996 Apr; 25 (5): 941-947.**
- 25. BLOT WJ, DEVESA SS, KNELLER RW, FRAUMENI JF JR. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA. 1991 Mar 13; 265(10):1287-9**
- 26. POHL, H; WELCH, G. The role of Overdiagnosis and Reclassification in the Marked Increase of Esophageal Adenocarcinoma Incidence. J Natl Cancer Inst. 2005 Jan 19; 97 (2): 142-6**
- 27. TRIVERS KF, SABATINO SA, STEWART SL. Trends in esophageal cancer incidence by histology, United States, 1998-2003. Int J Cancer. 2008 Jun 10**
- 28. CRANE SJ, RICHARD LOCKE G 3RD, HARMSSEN WS, DIEHL NN, ZINSMEISTER AR, JOSEPH MELTON L 3RD, ROMERO Y, TALLEY NJ. The changing incidence of oesophageal and gastric adenocarcinoma by anatomic sub-site. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Feb 15;25(4):447-53**
- 29. PARFITT JR, MILADINOVIC Z, DRIMAN DK. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and distal stomach in Canada -- an epidemiological study from 1964-2002. Can J Gastroenterol. 2006 Apr;20(4):271-6.**

30. BASHASH M, SHAH A, HISLOP G, BROOKS-WILSON A, LE N, BAJDIK C. **Incidence and survival for gastric and esophageal cancer diagnosed in British Columbia, 1990 to 1999.** *Can J Gastroenterol.* 2008 Feb;22(2):143-8
31. NAVES AE, LAPALMA F, CIANCIO JIR. **Frecuencia relativa de carcinoma escamoso y adenocarcinoma esofágicos em uma serie de biopsias esdoscópicas realizadas em Rosário, Argentina.** *Rev Panam Salud Publica.* 2007 Dec;22(6): 383-87
32. DE STEFANI E, FIERRO L, BARRIOS E, RONCO A. **Cancer mortality trends in Uruguay 1953-1991.** *Int J Cancer.* 1994 Mar 1;56(5):634-9.
33. SEWRAM V, DE STEFANI E, BRENNAN P, BOFFETTA P **Mate consumption and the risk of squamous cell esophageal cancer in Uruguay.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003 Jun 12; 508–513
34. BOLANOS FB, LIHON JS, NUNEZ, OM *et al.* **Esófago de Barrett.** *Rev Gastroenterol Perú,* ene./mar. 2002, vol.22, no.1, p.46-68.
35. MACEDO AG, FERREIRA LEVVC, SOUZA AFM, ROCHA LB, PAULO GA, HUBNER E, OLIVEIRA KS. **Câncer de esôfago: experiência de 20 anos.** In: *Congresso Brasileiro e Gastroenterologia, 34, Goiânia, 1996. Abstract book.*
36. MACHADO FILHO AC, FEDRIZ ER, SILVA CAJ. **Câncer de esôfago: análise de 52 casos.** *Arq Catarin Méd,* 19: 103, 1990.
37. BARROS, S.G.; VIDAL, R.M.; LUZ, L.P. *et al.* **Prevalência de adenocarcinoma de esôfago e da junção esofagogástrica durante 10 anos num centro de referência para câncer no sul do Brasil.** *Arq Gastroenterol* 1999; 36(1):32-6.
38. FAGUNDES RB, MELO CR , CARLI DB, SANTOS RB, NASCIMENTO BS, DALCUMUNE F . **Câncer do Esôfago: Prevalência dos principais tipos histológicos num centro de referência da Região Central do Rio Grande do Sul.**

In: XVI Seminário Brasileiro de Endoscopia Digestiva, 2003, Florianópolis - SC, 2003.

39. DEVESA SS, BLOT WJ, FRAUMENI, Jr JF. **Changing Patterns in the Incidence of Esophageal and Gastric Carcinoma in the United States.** Cancer. 1998;83:2049-53.
40. YANG, PC; DAVIS, S. **Incidence of cancer of the esophagus in the US by histologic type.** Cancer. 1988 Feb 1; 61(3): 617-7
41. YANG PC, DAVIS S. **Epidemiological characteristics of adenocarcinoma of the gastric cardia and distal stomach in the United States, 1973-1982.** Int J Epidemiol. 1988 Jun;17(2):293-7
42. VEGA KJ, JAMAL MM **Changing pattern of esophageal cancer incidence in New Mexico.** Am J Gastroenterol. 2000 Sep;95(9):2352-6
43. EL-SERAG HB, SONNENBERG A. **Ethnic variations in the occurrence of gastroesophageal cancers.** J Clin Gastroenterol. 1999 Mar;28(2):135-9. 
44. BAQUET CR, COMMISKEY P, MACK K, MELTZER S, MISHRA SI. **Esophageal cancer epidemiology in blacks and whites: racial and gender disparities in incidence, mortality, survival rates and histology.** J Natl Med Assoc. 2005 Nov; 97(11):1471-8.
45. CHALASANI N, WOJM, WARING JP. **Racial differences in the histology, location, and risk factors of esophageal cancer.** J Clin Gastroenterol. 1998 Jan; 26(1): 11-3.
46. WU X et al. **Incidence of Esophageal and Gastric Carcinomas among American Asians/Pacific Islanders, Whites and Blacks.** Cancer. 2006 Feb 1; 106 (3): 683-92

- 47. BLOT WJ, MCLAUGHLIN JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. Semin Oncol. 1999 Oct;26(5 Suppl 15):2-8.**
- 48. BROWN LM, DEVESA SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. Surg Oncol Clin N Am. 2002 Apr;11(2):235-56.**
- 49. LAGERGREN J. Increased incidence of adenocarcinoma of the esophagus and cardia. Reflux and obesity are strong and independent risk factors according to the SECC study. Lakartidningen. 2000 Apr 19;97(16):1950-3**
- 50. PERA M. Trends in Incidence and Prevalence of Specialized Intestinal Metaplasia, Barrett's Esophagus, and Adenocarcinoma of the Gastroesophageal Junction. World J. Surg. 2003 Sep; 27 (9): 999–1008.**
- 51. PERA M, MANTEROLA C, VIDAL O, GRANDE L. Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. J Surg Oncol. 2005 Dec 1;92(3):151-9**
- 52. EL-SERAG HB. The epidemic of esophageal adenocarcinoma. Gastroenterol Clin North Am. 2002 Jun;31(2):421-40**
- 53. GIGNOUX M, LAUNOY G. Recent epidemiologic trends in cancer of the esophagus. Rev Prat. 1999 Jun 1;49(11):1154-8.**
- 54. INCARBONE R, BONAVINA L, SZACHNOWICZ S, SAINO G, PERACCHIA A. Rising incidence of esophageal adenocarcinoma in Western countries: is it possible to identify a population at risk? Dis Esophagus. 2000;13(4):275-8**
- 55. HOLMES RS, VAUGHAN TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. Semin Radiat Oncol. 2007 Jan;17(1):2-9**
- 56. FERNANDES ML, SEOW A, CHAN YH, HO KY. Opposing trends in incidence of esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in a multi-ethnic Asian country. Am J Gastroenterol. 2006 Jul;101(7):1430-6.**

57. SIEWERT J R, OTT K. **Are Squamous and Adenocarcinomas of the Esophagus the Same Disease?** Seminars in Radiation Oncology. 2007 Jan; 17 (1): 38-44
58. LAGERGREN J, BERGSTROM R, NYRÉN O. **Association between Body Mass and Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastric Cardia.** Ann Intern Med. 1999 Jun 1; 130 (11): 883-90.
59. RYAN A, ROWLEY SP, FITZGERALD AP, RAVI N, REYNOLDS JV. **Adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: Male preponderance in association with obesity.** European J Cancer, 2006 Apr; 42 (8): 1151 – 1158.
60. CHOW W-H et al. **Body Mass Index and Risk of Adenocarcinomas of the Esophagus and Gastric Cardia.** J N Cancer Inst. 1998 Jan; 90 (2): 150-155.
61. ZHANG Z-F et al. **Adenocarcinomas of the Esophagus and Gastric Cardia: Medical Conditions, Tobacco, Alcohol, and Socioeconomic Factors.** Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996 Oct; 5 (10): 761-8.
62. DEVAULT KR. **Epidemiology and Significance of Barrett's Esophagus.** Dig Dis 2000. 18:195-202.
63. WOLKWEIS BS, GURSKI RR. **Esôfago de Barrett: Aspectos Fisiopatológicos e Moleculares da Seqüência Metaplasia-Displasia-Adenocarcinoma – Artigo de Revisão.** Rev Col Bras Cir. 2008 Mar; 35 (2): 114-123.
64. CAMERON AJ. **Epidemiology of columnar-lined esophagus and adenocarcinoma.** Gastroenterol Clin North Am. 1997 Sep; 26(3):487-94
65. DEMEESTER, SR. **Adenocarcinoma of the Esophagus and Cardia: A Review of the Disease and Its Treatment.** Ann Surg Oncol, 2006 Jan; 13(1): 12-30.
66. LAGERGREN J, BERGSTROM R, LINDGREN A, NYREN O. **Symptomatic gastro-esophageal reflux as a risk factor for a esophageal adenocarcinoma.** N Engl J Med 1999; 340:825-31.
67. EKSTROM AM, SIGNORELLO LB, HANSSON LE, BERGSTROM R, LINDGREN A, NYREN O. **Evaluating gastric cancer misclassification: a potential explanation for the rise in cardia cancer incidence.** J Natl Cancer Inst 1999; 91: 786-90.

- 68.DEVESA SS, FRAUMENI Jr JF. **The rising Incidence of Gastric Cárδια Cancer.** JNCI. 1999 May; 91(9): 747-49.
- 69.KUBO A, CORLEY DA. **Marked Regional Variation in Adenocarcinomas of the Esophagus and the Gastric Cardia in the United States.** Cancer. 2002 Nov; 95 (10): 2096-102
- 70.LINDBLAD M, YE W, LINDGREN A, LAGERGREN J. **Disparities in the Classification of Esophageal and Cardia Adenocarcinomas and Their Influence on Reported Incidence Rates.** Ann Surg, 2006 Apr; 243(4): 479-485.
- 71.INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER: [www.uicc.org](http://www.uicc.org)
- 72.EL-SERAG H. **Role of obesity in GORD-related disorders.** Gut, 2008;57:281-284.
- 73.LAGERGREN J. **Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma.** N. Engl J Med 1999;340:825-31.
- 74.WHITEMAN D C et al. **Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus.** Gut 2008;57:173-180.

## ANEXOS

### ANEXO A – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

Nº	Prontuário	Nome Paciente	Idade	Cor	Sexo	Data	Localização	AP
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								

## ANEXO B – TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA**

### **TERMO DE CONFIDENCIALIDADE**

***Título do projeto:** Prevalência de adenocarcinoma do esôfago e da junção esofagogástrica no período de 1997 a 2006 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre*

**Pesquisadores responsáveis:** Sergio Gabriel Silva de Barros e Fabiana Veiga Chiochetta

**Telefone para contato:** 21018347- Serviço de Gastroenterologia - HCPA

**Local da coleta de dados:** Laudos de endoscopia digestiva alta e de exames anatomo-patológicos

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas no(a) Serviço de Gastroenterologia por um período de 5 anos sob a responsabilidade do pesquisador responsável. Este projeto de pesquisa será revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Porto Alegre, 13 de novembro de 2006.

---

Fabiana Veiga Chiochetta  
COREN 93755

---

Sérgio G. Silva de Barros  
CRM 5456