

**AVALIAÇÃO DO PADRÃO DE CROMOENDOSCOPIA NOS
PACIENTES COM RISCO ELEVADO DE CARCINOMA
EPIDERMÓIDE DE ESÔFAGO**

*Chromoendoscopy pattern assessment in patients with high risk of
epidermoid esophagus carcinoma*

Autores: Yalis Cordeiro de Melo¹, Maria de Fátima Oliveira da Silva Filha¹, Dayana de Lima Mariano¹, João Bosco de Oliveira Filho², Gustavo Carneiro Leão Filho².

¹Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS). Av. Jean Emile Favre, 422, Imbiribeira. Recife – PE, Brasil. CEP: 51200-060

²Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, 300, Boa Vista. Recife – PE, Brasil. CEP: 50070-550

Autor para correspondência:

Gustavo Carneiro Leão Filho

Av. Boa Viagem, 674, apt. 101, Pina. Recife – PE, Brasil. CEP: 51.011-000

Telefone: (81) 99661-2839

E-mail: gustavofilho10@hotmail.com

Fontes de auxílio: CNPq - Bolsa auxílio de iniciação científica.

Resumo

Objetivos: Avaliar o padrão de cromoendoscopia nos pacientes com risco elevado ao desenvolvimento de carcinoma epidermoide de esôfago. **Métodos:** Estudo translacional, prospectivo, exploratório, do tipo descritivo com série de casos, realizado entre 01 de agosto de 2014 e 01 de fevereiro de 2015, no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Foi aplicado questionário clínico-epidemiológico aos pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço (grupo 1), megaesôfago chagásico (grupo 2) e/ou acalásia idiopática (grupo 3), realizada cromoendoscopia com solução de lugol a 1%, com o objetivo de detectar áreas suspeitas (iodo-negativas), que foram biopsiadas para estudo histopatológico, cujo resultado foi relacionado ao padrão de cromoendoscopia (Classe A – cromoendoscopia normal; classe B – pequenas áreas iodo-negativas, em número inferior a 10; classe C – pequenas áreas iodo-negativas, em número maior ou igual a 10; classe D – grandes áreas iodo-negativas e/ou com formatos irregulares). **Resultados:** Foram avaliados 31 pacientes, sendo dezenove (62%) pertencentes ao grupo 1, oito (26%) ao grupo 2 e quatro (13%) ao grupo 3. Dos pacientes do grupo 1, a maioria era etilista e/ou tabagista, apenas 26% apresentaram cromoendoscopia normal e um paciente apresentou displasia epitelial de alto grau. Entre os pacientes dos grupos 2 e 3, 42% apresentaram cromoendoscopia alterada, porém nenhum apresentou alterações displásicas. **Conclusão:** Apesar da pequena casuística, este estudo ratifica a importância da cromoendoscopia endoscópica no manejo dos pacientes com risco elevado de carcinoma epidermoide de esôfago, principalmente aqueles com diagnóstico de neoplasias de cabeça e pescoço.

Palavras-chaves: Câncer Esofágico, Câncer de Cabeça e Pescoço, Megaesôfago, Endoscopia, Iodo.

Abstract

Objectives: To assess the pattern of chromoendoscopy in patients at high risk for the development of esophageal squamous cell carcinoma. **Methods:** Study translational, prospective, exploratory, descriptive study with case series, conducted between August 1, 2014 and February 1, 2015 in IMIP. Was applied clinical and epidemiological questionnaire to patients diagnosed with squamous cell carcinoma of head and neck (group 1), megaesophagus (group 2) and / or idiopathic achalasia (group 3) held chromoendoscopy with Lugol solution 1%, with the order to detect suspicious areas (iodine-negative) that were removed for histopathological study, the result of which was related to the pattern of chromoendoscopy (Class A - ordinary chromoendoscopy; Class B - small iodine-negative areas, fewer than 10; class C - iodo-negative small areas, in number greater or equal to 10; Class D - Large iodo-negative areas and / or irregular shapes). **Results:** We evaluated 31 patients, nineteen (62%) are in group 1, eight (26%) to the group 2 e four (13%) to group 3. Of the patients in group 1, most were alcoholic and / or tobacco chronic, only 26% had normal chromoendoscopy, and those with impaired chromoendoscopy and one patient had high-grade epithelial dysplasia. Among the patients in groups 2 and 3, 42% had changed chromoendoscopy, but none had dysplastic changes. **Conclusion:** Despite the small sample size, this study confirms the importance of endoscopic chromoendoscopy in the management of patients at high risk of squamous cell carcinoma of the esophagus, especially those with a diagnosis of aerodigestive cancers.

Keywords: Esophageal Cancer, Head and Neck Cancer, Esophageal Achalasia, Endoscopy, Iodine.

Introdução

O câncer de esôfago representa a oitava neoplasia de maior incidência no mundo e a sexta causa de morte por câncer. Apresenta dois tipos histológicos principais, o carcinoma escamocelular ou epidermoide (CEC) e o adenocarcinoma, sendo o CEC o tipo histológico predominante em 95% dos casos. A letalidade do câncer de esôfago é bastante significativa, com o número de mortes bem próximo aos novos casos. Em 2008, foram relatados cerca de 480 mil casos novos de neoplasia esofágica, com aproximadamente 400 mil mortes, sendo a maioria deles em países em desenvolvimento^{1,2}. O Brasil apresenta níveis intermediários na incidência da neoplasia esofágica, com taxas médias de 8,18 casos novos a cada 100 mil homens e 2,70 a cada 100 mil mulheres, sendo o CEC o tipo histológico mais encontrado. Possui maior incidência nos estados do Sul e Sudeste do país, com taxas aproximadas de 15,97 e 9,45 / 100 mil homens, respectivamente. Na região Nordeste, são aproximadamente 5 casos a cada 100 mil homens³. Mesmo com grandes avanços nas técnicas de diagnóstico e tratamento nas últimas décadas, a doença é detectada, na maioria das vezes, em estágio avançado, apresentando prognóstico pouco favorável e sobrevida em cinco anos menor que 10%^{4,5}. Por outro lado, naqueles pacientes com detecção precoce da neoplasia esofágica, a sobrevida em cinco anos é superior a 90%⁶.

Apesar de não haver completo esclarecimento dos principais fatores de risco para o CEC, o tabagismo crônico e o consumo excessivo de álcool são os principais agentes envolvidos no seu surgimento e progressão⁷⁻¹⁰. Há, inclusive, efeito sinérgico no risco de desenvolvimento do câncer esofágico com uso de cigarro e bebidas alcoólicas^{8, 11, 12}. Baixa ingestão de frutas e verduras, precárias condições socioeconômicas, déficit nutricional, higiene bucal insuficiente, dieta rica em derivados de nitrosaminas, consumo de bebidas quentes, estase esofágica, processo inflamatório

crônico, alterações genéticas, idade avançada e sexo masculino também são relacionados à gênese da neoplasia epidermoide do esôfago^{8-10, 12-14}. Neoplasias do trato aéreo superior - cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe – ou, genericamente, tumores de cabeça e pescoço, apresentam, a semelhança do esôfago, o carcinoma epidermoide como o tipo histológico mais predominante¹⁵. Pacientes portadores deste tipo de neoplasia, atuais ou no passado, apresentam maior risco de um segundo tumor primário no esôfago, seja o CEC sincrônico ou metacrônico^{10,12,16}. Apesar de estudos discrepantes sobre a acalásia como fator de risco para CEC, a maioria dos autores considera os pacientes portadores de megaesôfago idiopático ou secundário com maior chance de desenvolver esta neoplasia que a população geral¹⁷⁻¹⁹. Estase e retenção alimentar no esôfago dilatado dos pacientes com acalasia, produzindo processo inflamatório crônico e duradouro, é a teoria mais aceita na atualidade para justificar a associação^{20,21}.

O diagnóstico da neoplasia esofágica é realizado, basicamente, através da endoscopia digestiva alta, com biópsia da área suspeita e confirmação pela avaliação histopatológica^{14,23}. Com intuito de aumentar a chance de detecção precoce das lesões esofágicas, a cromoendoscopia com lugol tem sido amplamente estimulada em pacientes de maior risco, com estudos evidenciando resultados favoráveis em relação à endoscopia sem cromoendoscopia^{4,12,22}.

Em estudo publicado em 2002, Muto e colaboradores classificaram quatro padrões de cromoendoscopia (classes A a D) após aplicação de lugol na mucosa esofágica de pacientes diagnosticados com neoplasia epidermoide de cabeça e pescoço⁸. Neste estudo, os autores relataram risco de neoplasia esofágica sincrônica em mais de 50% daqueles que apresentavam lesões classes D. Outros estudos também confirmaram evidente melhora da detecção precoce de segundo tumor primário esofágico em

pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço após uso de lugol nos exames endoscópicos^{4,14}. De forma semelhante, outras publicações também relataram eficácia do lugol na detecção precoce da neoplasia esofágica em pacientes com megaesôfago, porém sem utilização de padronização na classificação dos achados de cromoendoscopia^{21,23}.

O intuito desta pesquisa foi avaliar o padrão de cromoendoscopia encontrado nos pacientes de maior risco ao desenvolvimento do carcinoma epidermoide de esôfago submetidos a avaliações endoscópicas no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), utilizando classificação proposta por Muto e colaboradores, e descrever as características clínico-epidemiológicas desse grupo de pacientes.

Métodos

Estudo translacional, prospectivo, exploratório, do tipo descritivo com série de casos, realizado no período de 01 de agosto de 2014 a 01 de fevereiro de 2015 envolvendo pacientes em atendimento no setor de Endoscopia Digestiva do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

O IMIP é um hospital terciário que atende exclusivamente pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), cadastrado como Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) na rede de atenção do Estado de Pernambuco. Dispõe de 32 leitos oncológicos e possui cerca de 4500 pacientes cadastrados, sendo admitidos cerca de 1000 pacientes novos por ano.

A pesquisa incluiu pacientes com diagnóstico histopatológico de carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço (CECP), megaesôfago chagásico e/ou megaesôfago idiopático. Foram excluídos os pacientes que realizaram tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia, além dos portadores de neoplasias de cabeça e pescoço com

impossibilidade de realização de endoscopia digestiva por obstrução à passagem do endoscópio ao esôfago e os com alergia a iodo.

Os pacientes que se adequaram aos critérios de elegibilidade foram convidados a participar da pesquisa, solicitando-se na ocasião assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foi aplicado questionário clínico-epidemiológico para coleta de variáveis de interesse, como dados sociodemográficos e hábitos de vida (etilismos e tabagismo).

Após questionário, os pacientes foram submetidos à endoscopia digestiva e cromoendoscopia com solução de lugol a 1%, com o objetivo de detectar áreas suspeitas de neoplasia na mucosa esofágica (áreas iodo-claras ou iodo-negativas). Ao ser aplicado sob a mucosa esofágica, o lugol é absorvido pela membrana celular e penetra no meio intracelular através de difusão, reagindo com o glicogênio contido nas células do epitélio escamoso não queratinizado e corando-as em tonalidades de marrom de moderada a forte intensidade. De acordo com classificação proposta por Muto e colaboradores⁸, os achados endoscópicos após instilação do corante lugol foram enquadrados em: classe A – ausência de áreas iodo-negativas (padrão normal); classe B – pequenas áreas (abaixo de 5 mm) iodo-negativas, em número inferior a dez; classe C – pequenas áreas (abaixo de 5 mm) iodo-negativas, em número maior ou igual a dez; classe D – áreas maiores que 5 mm e/ou de formatos irregulares. Foi realizada biópsia das áreas suspeitas e também de áreas consideradas endoscopicamente normais ou iodo-positivas, com distância mínima de 5 cm entre elas. Nos pacientes sem áreas suspeitas, as biópsias foram aleatórias no terço médio e proximal do esôfago. Todas as amostras biopsiadas foram submetidas a estudo histopatológico, realizado no IMIP. Foi relacionado, posteriormente, o resultado do exame histopatológico aos achados da cromoendoscopia com lugol para cada paciente.

O banco de dados foi construído utilizando as planilhas do Excel 2007 e a análise efetuada através do EpiInfo 3.5.4. Foi realizada análise descritiva das características dos pacientes estudados e tabelas de distribuição de frequência com medidas de tendência central e de dispersão (mediana e intervalo interquartil). Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

O presente estudo foi realizado após aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira sob o N.º. 3703. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do Protocolo de Pesquisa, respeitando os aspectos éticos e legais vigentes, de acordo com a Resolução 466/2012.

Resultados

Participaram do estudo 31 pacientes, 19 (62%) com diagnóstico de CECP, 8 (26%) com megaesôfago chagásico e 4 (13%) com acalásia idiopática. Todos foram submetidos à endoscopia digestiva com cromoendoscopia, e divididos em grupo 1, grupo 2 e grupo 3, respectivamente.

Dos 31 pacientes avaliados, 16 eram do sexo feminino (52%) e 15 do sexo masculino (48%). A faixa etária variou entre 33 e 83 anos, com mediana de 56 e intervalo interquartil 51 a 70. Apenas 25% dos indivíduos apresentaram escolaridade maior que oito anos. (Tabela 1).

Entre os pacientes do grupo 1, 68% eram do sexo masculino e 32% do feminino, com idade mediana de 67 anos. Quanto aos hábitos de vida, todos haviam feito uso de cigarro, sendo 58% tabagistas atuais e 42% ex-tabagistas (não fuma há pelo menos um ano); 58% eram etilistas e 42% não faziam uso de bebidas alcoólicas (Tabela 1). Em relação à classificação da cromoendoscopia, cinco (26 %) foram classificados com

cromoendoscopia normal (classe A – Figura 1), quatro (22%) apresentaram classe B (Figura 1), cinco (26%) exibiram classe C (Figura 1) e outros cinco (26%), classe D (Figura 1; Tabela 2). A histopatologia da mucosa esofágica nesse grupo mostrou as seguintes definições: oito pacientes (42%) apresentaram esofagite; cinco (26%) hiperplasia; cinco (26%) epitélio maduro; e um (5%) displasia epitelial de alto grau (Tabela 3). Nos sujeitos com cromoendoscopia alterada (classes B, C e D), 35% foram definidos como classe D. Dentre estes últimos, displasia epitelial de alto grau foi evidenciado em um deles (20%), o que representa 5% do total de pacientes diagnosticados com CECP.

Entre os pacientes dos grupos 2 e 3, o sexo feminino representou 88% e 75% do total de participantes, respectivamente. A maioria dos pacientes do grupo 3 (75%) nunca havia fumado, contra 50% do grupo 2. Em relação ao etilismo, 87,5% dos indivíduos do grupo 2 e 75% daqueles do grupo 3 nunca haviam ingerido bebidas alcoólicas (Tabela 1). De acordo com a classificação da cromoendoscopia, 37,5% dos participantes do grupo 2 apresentaram padrão alterado, sendo todos considerados classe B. Dentre aqueles do grupo 3, 25% foram considerados como classe B e 25% como classe D (Tabela 2). Os achados histopatológicos não evidenciaram alterações displásicas em nenhum dos dois grupos. Hiperplasia foi encontrada em 62,5% dos pacientes do grupo 2 e 25% daqueles do grupo 3; esofagite, em 12,5% do grupo 2 e 25% do grupo 3; epitélio maduro, em 25% do grupo 2 e 50% do grupo 3 (Tabela 3).

Discussão

Apesar dos dados encontrados na literatura ressaltarem a importância da utilização de cromoendoscopia com lugol na triagem de pacientes com maior risco ao desenvolvimento de carcinomas epidermoide de esôfago, esse procedimento não é

realizado de forma frequente na maioria das instituições, especialmente nos locais que não estão ligados a ensino e pesquisa. As principais justificativas para a não realização deste procedimento são o maior tempo de realização da endoscopia, desconhecimento da importância, principalmente em pacientes de maior risco ao desenvolvimento de CEC, e falta de padronização na análise e interpretação dos resultados^{4,19,12}. Embora os efeitos adversos relatados com instilação do lugol na mucosa esofágica sejam relativamente frequentes, em especial dor torácica transitória devido aos espasmos esofágicos, e náuseas, são, em geral, bem tolerados

Nos países desenvolvidos, em especial o Japão, que apresenta os maiores índices de detecção precoce dos tumores gastrointestinais, entre eles o carcinoma epidermoide de esôfago, o uso do lugol tem sido substituído por equipamentos endoscópicos de alta resolução e magnificação de imagens, que utilizam filtros de luz e produzem efeito visual comparável ao obtido pela instilação de corantes, com a vantagem de redução no tempo do exame, bem como na ocorrência de efeitos colaterais^{4,23}. Embora esta realidade tecnológica ainda seja distante na maioria dos países, principalmente naqueles em desenvolvimento, a cromoendoscopia com lugol tem sido amplamente estimulada em pacientes de maior risco, com estudos evidenciando resultados favoráveis em relação à endoscopia sem cromoendoscopia^{4,12,22}. Vale ressaltar que o lugol, substância mais utilizada no Brasil para realização de cromoendoscopia, apresenta baixo custo e é amplamente disponível.

Entre os pacientes de maior risco ao desenvolvimento de CEC submetidos à cromoendoscopia com lugol, em consonância com relatos encontrados na literatura^{4,8,12}, aqueles com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço apresentaram maior frequência de áreas iodo-negativas. Apenas 26% deles apresentaram cromoendoscopia considerada normal. Entretanto, quando correlacionado o padrão de cromoendoscopia ao resultado

do histopatológico, 95% dos pacientes mostraram alterações patológicas inespecíficas. Em seu estudo, Muto e colaboradores relataram que 14% dos pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço, submetidos à cromoendoscopia com lugol, apresentaram neoplasia esofágica, sendo a maioria deles classificados como padrão classe D⁸. No presente estudo, houve um caso de detecção precoce de CEC, enquadrado na classe D, o que representa 5% do total daqueles diagnosticados com neoplasia do trato aéreo superior. Em relação aos hábitos de vida, todos os pacientes com câncer de cabeça e pescoço afirmaram ser tabagistas ou etilistas, com 58% fazendo uso tanto do cigarro como de bebidas alcoólicas. Esse resultado ratifica a importância do tabagismo e etilismo como fatores de risco para CEC, inclusive o possível efeito sinérgico entre eles⁸⁻¹¹.

Entre os pacientes com megaesôfago, a eficácia do lugol como rastreio de tumores esofágicos pareceu ser menor, com maior taxa de resultados falso-positivos. Esse fato deve-se, em grande parte, a dificuldade técnica na utilização deste corante. Como os pacientes de maior risco ao desenvolvimento de neoplasias esofágicas são aqueles com maior tempo de doença, todos os sujeitos incluídos na pesquisa apresentaram grandes diâmetros esofágicos e presença de estase, algumas vezes com resíduo alimentar sólido parcialmente digerido. Esse fator, mesmo procedendo à aspiração vigorosa durante realização da endoscopia, impede que o corante seja absorvido de forma uniforme em algumas áreas da mucosa, produzindo áreas iodo-negativas, o que prejudica análise visual correta. Yamammuro e colaboradores, em seu estudo, concluíram que o exame macroscópico da mucosa esofágica corada com lugol em pacientes com acalásia é falho na identificação precoce de pequenos focos de neoplasia²⁴.

Conclusão

A cromoendoscopia com lugol realizada nos pacientes do serviço de endoscopia do IMIP mostrou-se anormal na maior parte dos pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço, apesar da discordância em relação aos achados histopatológicos da mucosaesofágica. Embora este seja um estudo exploratório com pequena casuística, foi encontrado um paciente com displasia epitelial de alto grau, o que ratifica a importância da cromoendoscopia endoscópica no manejo dos pacientes com maior risco de apresentar carcinoma epidermoide de esôfago, principalmente aqueles com diagnóstico de neoplasias do trato aéreo superior.

Tabela 1. Variáveis Sociodemográficas

	Frequência absoluta N= 31	CECP ¹ N = 19	MC ² N=08	MI ³ N = 04
Idade mediana (Mínima e máxima)	56 (33-83)	67 (33-81)	54,5 (35-72)	51 (46-83)
Sexo				
• Masculino	15 (48%)	13 (68%)	1 (12%)	1 (25%)
• Feminino	16 (52%)	6 (32%)	7 (88%)	3 (75%)
Escolaridade				
• ≤ 8 anos	31 (100%)	19 (100%)	08 (100%)	3 (75%)
• > 8 anos	-	-	-	1(25%)
Etilismo				
• Sim	13 (42%)	11 (58%)	1 (12.5%)	1 (25%)
• Não	18 (58%)	8 (42%)	7 (87.5%)	3 (75%)
Tabagismo				
• Sim	12 (39%)	11 (58%)	1 (12.5%)	-
• Ex-tabagista ⁴	12 (39%)	8 (42%)	3 (37.5%)	1 (25%)
• Não	7 (22%)	-	4 (50%)	3 (75%)

¹CECP: carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço. ²MC: Megaesôfago chagásico. ³MI: Megaesôfago idiopático. ⁴Ex-tabagista: não fuma há pelo menos um ano.

Tabela 2. Classificação, segundo Muto e colaboradores, do padrão de cromoendoscopia com lugol nos pacientes submetidos a cromoendoscopia no IMIP entre agosto/2014 a fevereiro/2015

Classificação	CEPC ¹	MC ²	MI ³
	N = 19	N = 08	N = 04
A	05 (26%)	05 (62,5%)	02 (50%)
B	04 (22%)	03 (37,5%)	01 (25%)
C	05 (26%)	0	0
D	05 (26%)	0	01 (25%)

Fonte: Muto et al, 2002. ¹CEPC: carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço. ²MC: Megaesôfago chagásico. ³MI: Megaesôfago idiopático.

Tabela 3. Aspectos histopatológicos da mucosa esofágica dos pacientes submetidos a cromoendoscopia com lugol no IMIP entre agosto/2014 a fevereiro/2015

	CECP ¹	MC ²	MI ³
Esofagite	8 (42%)	1 (12,5%)	1 (25%)
Hiperplasia	5 (26%)	5 (62,5%)	1 (25%)
Epitélio maduro	5 (26%)	2 (25%)	2 (50%)
Displasia Epitelial de Alto Grau	1 (5%)	-	-

¹CECP: carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço. ²MC: Megaesôfago chagásico. ³MI: Megaesôfago idiopático.

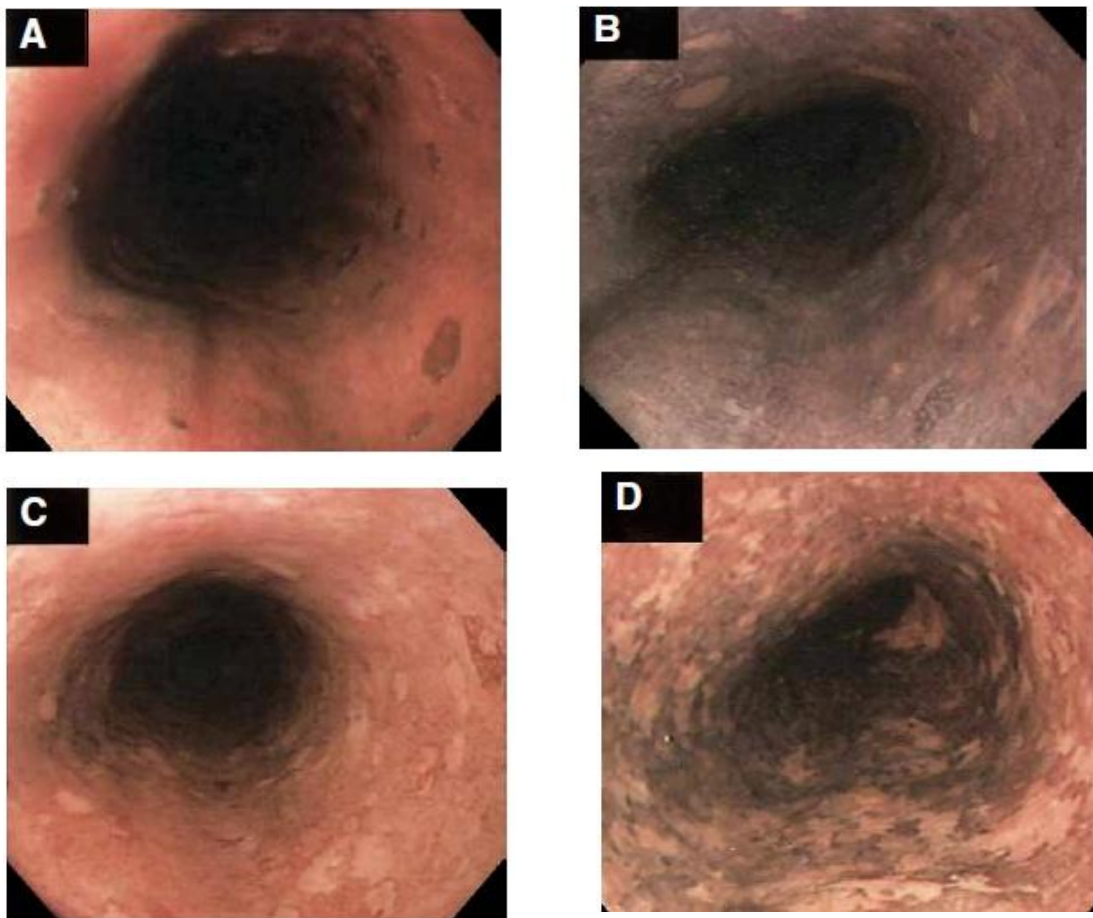


Figura 1 – Padrões de cromoendoscopia com lugol a 1%, segundo classificação de Muto e colaboradores⁸. Classe A – normal; Classe B - áreas iodo-negativas menores que 5 mm, em número < 10; Classe C - áreas iodo-negativas menores que 5 mm, em número ≥ 10 ; Classe D - áreas maiores que 5 mm e/ou de formatos irregulares.

Referências

- 1- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917.
- 2- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2010; 61: 69-90
- 3- INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde [documento *on line*]. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2014 [acesso em 10 ago. 2015]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24012014.pdf>.
- 4- Tincani AJ, Brandalise N, Altemani A, Scanavini RC, Valério JBM, Lage HT et al. Diagnosis of superficial esophageal câncer and dysplasia using endoscopic screening with a 2% lugol dye solution in patients with head and neck cancer. *Head and neck.* 2000 Mar; 22(2): 170-4
- 5- Headrick JR, Nichols FC, Miller DL, Allen MS, Trastek VF, Deschamps C et al. High-Grade Esophageal Dysplasia: Long-Term Survival and Quality of Life After Esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2002; 73(6): 1697–702.
- 6- Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2241-52.
- 7- Engel LS, Chow WG, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL et al. Population Attributable Risks of Esophageal and Gastric Cancers. *Journal of the National Cancer Institute.* 2003; 95 (18): 1404-13.
- 8- Muto M, Hironaka S, Nakane M, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck câncer. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2002, 56(4): 517 – 521.
- 9- Katada C, Muto M, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Azuma M et al. Factors associated with the presence of multiple Lugol-voiding lesions in patients with esophageal squamous-cell carcinoma. *Diseases of the Esophagus.* 2014; 27: 457 – 462

- 10- Muto M, Takahashi M, Ohtsu A, Ebihara S, Yoshida S, Esumi H. Risk of multiple squamous cell carcinomas both in the esophagus and the head and neck region. *Carcinogenesis*. 2005; 26(5): 1008 – 1012.
- 11- Toh Y, Oki E, Ohgaki K, Sakamoto Y, Ito S, Egashira A et al. Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: molecular mechanisms of carcinogenesis. *Int J Clin Oncol*. 2010; 15(2): 135-44.
- 12- Dubuc J, Legoux JL, Winnock M, Seyrig JA, Barbier JP, Barrioz T et al. Endoscopic screening for esophageal squamous cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 french endoscopy centers. *Endoscopy*. 2006; 38: 690-695.
- 13- Islami F, Boffetta P, Ren JS, Pedoeim L, Khatib D, Kamangar F. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk — A systematic review. *Int J Cancer*. 2009; 125(3): 491-524.
- 14- Lopes AB, Fagundes RB. Esophageal squamous cell - precursor lesions and early diagnosis. *World J Gastrointest Endosc*. 2012; 4(1): 9 – 16.
- 15- Do KA, Johnson MM, Doherty DA, Lee JJ, Wu XF, Dong Q et al. Second primary tumors in patients with upper aerodigestive tract cancers: joint effects of smoking and alcohol (United States). *Cancer causes control*. 2003; 14(2): 131-8
- 16- Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, Tupchong L, Brady LW, Leibel SA et al. Second malignancies in patients who have head and neck cancer : incidence , effect on survival and based on the rtog experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989; 17(3): 449-456
- 17- Ribeiro U Jr, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, Reynolds JC . Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg*. 1996; 83: 1174-85.
- 18- Streitz JM Jr, Ellis FH Jr, Gibb SP, Heatley GM. Achalasia and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: Analysis of 241 Patients. *Ann Thorac Surg*; 1995; 59(6): 1604-09.

- 19- Pajecki D, Zilberstein B, Santos MAA, Quintanilha AG, Cecconello I, Rodrigues JG. Microbiota do megaesôfago e carcinogênese. *Arq Gastroenterol.* 2003; 40(1): 16-19.
- 20- Brücher BL, Stein HJ, Bartels H, Feussner H, Siewert JR. Achalasia and Esophageal Cancer: Incidence, Prevalence, and Prognosis. *World J Surg.* 2001; 25(6): 745-749.
- 21- Ide E, Carneiro FOAA, Frazão MSV, Chaves DM, Sallum RAA, Hourneaux EGM. et al. Endoscopic detection of early esophageal squamous cell carcinoma in patients with achalasia: narrow-band imaging versus lugol's staining. *J Oncol.* 2013; 2013. ID 736756.
- 22- Dawsey SM, Fleischer DE, Wang GQ, Zhou B, Kidwell JA, Lu N et al. Mucosal Iodine Stainig Improves Endoscopic Visualization of Squamous Dysplasia and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus in Lixian, China. *Cancer.* 1998; 83(2): 220-231.
- 23- Connor MJ, Sharma P. Chromoendoscopy and magnification endoscopy for diagnosing esophageal cancer and dysplasia. *Thorac Surg Clin.* 2004; 14: 87– 94
- 24- Yamamuro EM, Cecconello I, Iriya K, El Ibrahim R, Rodrigues JG, Pinotti HW. Lugol staining and histological evaluation of esophageal mucosa in achalasia. *Hepatogastroenterology.* 2006; 53(70): 506-510.