

Análise Epidemiológica das Neoplasias de Esôfago Atendidas no Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará (UFC) - período de 2001 a 2010

Epidemiological Analysis of Esophageal Neoplasms in the Walter Cantídio University Hospital of the Federal University of Ceará (UFC) from the period 2001 to 2010

FERNANDO ANTONIO SIQUEIRA PINHEIRO¹, CAIO ALCOBAÇA MARCONDES², MARIANA PAIVA SOUSA³

SERVIÇO DE CIRURGIA GERAL E DIGESTIVA DO HUWC DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ - CE - FORTALEZA - BRASIL

RESUMO

Racional: O câncer de esôfago é muito frequente no Brasil e, conforme Ministério da Saúde, em 2010 ocorreram cerca de 7.890 novos casos em homens e 2.740 em mulheres. **Objetivo:** Analisar o perfil epidemiológico dos pacientes com neoplasia de esôfago submetidos a tratamento cirúrgico no Hospital Universitário Walter Cantídeo da Universidade Federal do Ceará, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2010. **Métodos:** Estudo descritivo, transversal, quantitativo e retrospectivo, avaliando 92 pacientes tratados no Serviço. **Resultados:** O sexo masculino correspondeu a 75% dos pacientes estudados e a idade média encontrada foi de 63 anos. A disfagia e a perda ponderal estiveram presentes em 100% dos pacientes; o etilismo e o tabagismo foram os fatores de risco mais prevalentes. A localização do tumor que esteve mais frequente foi no esôfago médio, predominando o carcinoma epidermoide (75%). Os tumores T3 (46%) e estágio III (61%) representaram a maioria dos casos, evidenciando uma maior porcentagem de doença avançada no momento do diagnóstico. A esofagectomia transhiatal (38%) radical foi a modalidade terapêutica mais realizada no serviço. **Conclusão:** As neoplasias de esôfago seguem o perfil encontrado na literatura, revelando maior prevalência de doença avançada no momento do diagnóstico e, portanto, traduzindo um prognóstico reservado para este tipo de neoplasia.

Unitermos: Perfil de saúde, Neoplasias esofágicas, Esofagectomia.

SUMMARY

Background: Esophageal cancer is very common in Brazil and according to the Ministry of Health in 2010 there were about 7,890 new cases in men and 2,740 in women. **Objective:** To analyze the epidemiological profile of patients with esophageal cancer underwent surgery at University Hospital Walter Cantídeo Federal University of Ceará, from January 2001 to December 2010. **Method:** Cross-sectional, quantitative and retrospective study evaluating 92 patients treated at the Service. **Results:** Males comprised 75% of the patients with the mean age was 63 years. Dysphagia and weight loss were present in 100% of patients and alcohol consumption and smoking were the most prevalent risk factors. The location of the tumor was most frequent in the medium esophagus, predominantly squamous cell carcinoma (75%). T3 tumors (46%) and stage III (61%) were the majority of cases, showing a higher percentage of advanced disease at diagnosis. The transhiatal esophagectomy (38%) was the most commonly performed therapeutic modality. **Conclusion:** The cancer of the esophagus following the profile found in the literature, showing a higher prevalence of advanced disease at diagnosis and thus reflecting a poor prognosis for this type of neoplasia.

Keywords: Health profile, Esophageal Neoplasms, Esophagectomy.

1. Professor Assistente do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. **2.** Médico Residente de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Walter Cantídeo. **3.** Médica Residente de Cirurgia Geral do Hospital Geral de Fortaleza. **Endereço para correspondência:** Prof. Fernando Antonio Siqueira Pinheiro - Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFC - Rua Prof. Costa Mendes, 1608 - Rodolfo Teófilo - CEP 60416-160 - e-mail: fernandosiqueira@ufc.br. **Recebido em:** 02/01/2012. **Aprovação em:** 05/03/2012.

INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago é a sexta causa mais comum de neoplasia maligna no mundo. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, ocorreram em 2010 cerca de 7.890 novos casos de câncer de esôfago em homens e 2.740 em mulheres.

O envelhecimento populacional é a principal causa de câncer em todo o mundo. A expectativa de vida da população brasileira, que era de 62 anos em 1980, será de 76 anos no ano de 2020. Quanto mais a população envelhecer, maior a probabilidade de desenvolver câncer.

Além do envelhecimento, o tabagismo, o etilismo e a ingestão de alimentos ricos em elementos carcinogênicos são considerados fatores de risco associados à neoplasia de esôfago¹⁻⁴.

A doença é mais comum em homens (3:1) e negros, com pico de incidência na 6ª e 7ª década de vida^{5,6}. O carcinoma epidermoide ainda é o tipo histológico mais frequente, sendo o terço médio e inferior as regiões do esôfago mais comumente afetadas, existindo uma íntima relação entre o etilismo e o tabagismo.

O adenocarcinoma surge na parte distal do esôfago e tem relação com o refluxo gastroesofágico crônico, sobretudo com esôfago de Barrett⁶⁻⁸.

Algumas características anatômicas do esôfago, como a complacência e a grande capacidade de distensão, dificultam o diagnóstico precoce de modo que, na maioria das vezes, os sintomas aparecem tardiamente. O quadro clínico é, quase sempre, insidioso, predominando desconforto retroesternal inespecífico, seguido de disfagia progressiva e perda de peso^{3,8}.

O câncer de esôfago se caracteriza por apresentar um comportamento biologicamente agressivo, de modo que o avanço da doença pode ser desencadeado tanto por invasão local como pelo comprometimento linfonodal e disseminação metastática via hematogênica.

A ausência de serosa do órgão favorece o crescimento local do tumor de modo que, na prática, é comum encontrar lesões grandes, sendo impossível ressecá-los adequadamente^{3,9-11}. O câncer de esôfago é, portanto, uma neoplasia de prognóstico reservado e todos os esforços devem ser dirigidos para o desenvolvimento de programas de detecção precoce da doença^{5,6,12}.

O objetivo desta pesquisa é conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes com neoplasia de esôfago tratados no Serviço de Cirurgia Geral e Digestiva do Hospital Universitário Walter Cantídeo da UFC, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2010, analisando os resultados e propondo modificações no protocolo de tratamento para que possa resultar na melhora do prognóstico de nossos pacientes.

MÉTODOS

O estudo foi descritivo, transversal, quantitativo e de caráter retrospectivo.

A identificação dos casos foi realizada a partir do levantamento de prontuários de todos os pacientes portadores de neoplasia de esôfago submetidos a procedimento cirúrgico no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Walter Cantídeo da Universidade Federal do Ceará, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2010.

Os prontuários foram analisados individualmente e as variáveis estudadas foram: idade, sexo, quadro clínico, localização do tumor, tipo histológico, extensão do tumor, estadiamento, fatores de risco associado à doença, comorbidades, tratamento, margem da ressecção cirúrgica, complicações pós-operatórias, mortalidade e sobrevida global dos pacientes.

Foram excluídos os pacientes submetidos exclusivamente à radioterapia e à quimioterapia neoadjuvante, e os casos submetidos à esofagectomia distal devido ao adenocarcinoma da junção esofagogástrica com invasão do esôfago.

RESULTADOS

No período de janeiro de 2001 a dezembro de 2010, 92 pacientes foram submetidos a algum tipo de procedimento cirúrgico com objetivo radical ou paliativo. Foram excluídos do estudo 23 pacientes com adenocarcinoma de junção esofagogástrica com invasão do esôfago por contiguidade.

Neste estudo, 52 (75%) pacientes eram do sexo masculino e 17 (25%) do sexo feminino. A idade variou entre 37 a 86 anos, com uma média de 63 anos. Os sintomas mais prevalentes foram a disfagia, que estava presente em 69 (100%) pacientes, com tempo médio de seis meses desde o início dos sintomas. A perda ponderal importante foi registrada em 69 (100%) pacientes, média de 9kg.

Dor epigástrica, odinofagia, pirose, vômitos, regurgitação e tosse crônica foram outros sintomas relatados.

Os fatores de riscos mais comumente encontrados foram o tabagismo em 50 (72%) pacientes e o etilismo em 39 (56%). Os sintomas prévios de doença do refluxo gastresofágico, megaesôfago, história familiar de neoplasia do trato gastrointestinal foram encontrados em menos de 5% dos casos.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foi observada em 12 (17%) pacientes. Outras comorbidades constatadas foram a hipertensão arterial (HAS) em 10 (14%) pacientes e ainda, em menor frequência, o *diabetes mellitus*, insuficiência renal crônica (IRC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e arritmia cardíaca.

A localização mais frequente do tumor foi no terço médio em 35 (51%) casos, 31 (45%) no esôfago distal e 3 (4%) no cervical. O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma epidermoide, confirmado em 52 (75%) pacientes, adenocarcinoma em 16 (23%) e sarcoma em 1 (2%).

O tamanho do tumor variou de T1 em 2 (3%) pacientes, T2 em 8 (12%), T3 em 32 (46%) e T4 em 27 (39%). Foi observado que o estadio I correspondeu a 3%(2) dos casos, IIa a 14%(10), IIb a 3%(2), III a 61%(42), IVa a 7%(5) e IVb a 12%(8) – tabela 1.

Os procedimentos cirúrgicos adotadas foram a esofagectomia transhiatal em 26 (38%) casos, esofagectomia em três campos 7 (10%), esofagectomia abdominal-torácica 1 (1%), esofagectomia associada à laringectomia 2 (3%), esofagectomia distal associada à gastrectomia total em 4 (6%), confecção de bypass gástrico isoperistáltico (Postlethwait¹⁰) em 9 (13%) e gastrotomia ou jejunostomia associada à quimioterapia e radioterapia em 20 (29%).

Nos 40 pacientes submetidos à esofagectomia, que correspondem a 58% do total, a margem de ressecção R0 ocorreu em 33 (82%) e R2 em 7 (18%).

As principais complicações pós-operatórias foram: infecção respiratória em 26 (36%) casos, a fístula cervical ocorreu em 17 (25%) e o pneumotórax em 9 (13%). Outras complicações como a fístula bronco-pleural e abscesso intra-abdominal aconteceram em menos de 5% dos casos analisados.

Doze pacientes evoluíram para óbito nos primeiros trinta dias, correspondendo a uma mortalidade perioperatória de 17%, e a etiologia na grande maioria dos pacientes foi choque séptico. Trinta e cinco (51%) pacientes estavam vivos após 1 ano, 13 (19%) após dois anos e apenas 1 (1,4%) cinco anos após a cirurgia.

Tabela 1: Características das neoplasias de esôfago atendidas no HUWC de janeiro de 2001 a dezembro 2010

Variável	Frequência	%
Sexo		
Homens	52	75
Mulheres	17	25
Sintomatologia		
Disfagia	69	100
Perda ponderal	69	100
Dor epigástrica	3	4
Odinofagia	3	4
Pirose	17	25
Vômitos	11	16
Regurgitação	5	7
Tosse	7	10
Fatores de risco		
Etilismo	39	56
Tabagismo	50	72
História familiar de neoplasia do trato gastrointestinal	3	4
DRGE	1	1
Megaesôfago	1	1
Comorbidades		
DPOC	12	17
<i>Diabetes Mellitus</i>	3	4
ICC	2	3
IRC	1	1
HAS	10	14
Arritmia	1	1
Localização do tumor		
Esôfago cervical	3	4
Esôfago médio	35	51
Esôfago distal	31	45
Tipo histológico		
Epidermoide	52	75
Adenocarcinoma	16	23
Sarcoma	1	2
Tamanho do tumor		
T1	2	3
T2	8	12
T3	32	46
T4	27	39
Estadiamento		
I	2	3
IIa	10	14
IIb	2	3
III	42	61
IVa	5	7
IVb	8	12
Total	69	100

É importante informar que 10 (14%) pacientes com sobrevida superior a um ano foram operados mais recentemente, não sendo possível ainda avaliá-los quanto a uma sobrevida no período de 5 anos. E 33% dos pacientes que evoluíram a óbito apresentavam doença pulmonar crônica obstrutiva (DPOC) como comorbidade mais importante (tabela 2).

Tabela 2: Procedimentos cirúrgicos e complicações das neoplasias de esôfago realizado no HUWC de janeiro de 2001 a dezembro 2010

Variável	Frequência	%
Tratamento realizado		
Esofagectomia trans-hiatal	26	38
Esofagectomia 3 campos	7	10
Esofagectomia abdominal-torácica	1	1
Esofagectomia e laringectomia	2	3
Esofagectomia distal e gastrectomia total	4	6
Tube gástrico retroesternal	9	13
Gastrostomia / jejunostomia e quimioterapia / radioterapia adjuvante	20	29
Margem ressecção		
R0	33	82
R1	0	0
R2	7	18
Complicações pós-operatórias		
Fístula cervical	17	25
Infecção pulmonar	25	36
Pneumotórax	9	13
Fístula bronco-pleural	3	4
Abscesso intra-abdominal	1	1
Sobrevida global		
> 1 ano	35	51
> 2 anos	13	19
> 5 anos	1	1

DISCUSSÃO

O câncer de esôfago representa 4,5% de todos os carcinomas do trato digestivo¹³. Acomete mais homens do que mulheres e surge com maior frequência entre a sexta e sétima

década de vida^{2,6,13,14}. Neste estudo, a proporção encontrada foi de 3:1 entre o sexo masculino e o feminino e a média de idade foi de 63 anos, o que corresponde aos dados descritos na literatura.

A maioria dos pacientes com câncer de esôfago apresenta disfagia e perda ponderal importante no momento do diagnóstico. Se a perda for superior a 10% da massa corporal representa um fator de pior prognóstico^{3,5,8}. Outros sintomas ocorrem em menor escala, como vômitos, regurgitação, odinofagia, dor torácica, tosse e dispneia^{3,5}. Em nosso estudo, a disfagia e a perda ponderal estiveram presentes em todos os casos e foram o que motivaram a procura por assistência médica. O tempo médio entre o início dos sintomas e o tratamento adotado foi superior a 6 meses, o que justifica nossa elevada incidência de casos avançados (81% T3/T4) e, em última análise, pode ser o responsável pelos baixos índices de sobrevida.

Na maioria dos estudos epidemiológicos, observa-se uma importante relação da neoplasia de esôfago com fatores dietéticos, hábitos comportamentais, baixo nível socioeconômico e, principalmente, o álcool e o fumo. A doença refluxo gastroesofágico, o esôfago de Barrett, megaesôfago avançado, esofagite cáustica, a hiperqueratose palmo-plantar (tilose), síndrome de Plummer-Vinson, entre outros, representam também fatores de agressão crônica da mucosa esofágica que aumentam o risco para o desenvolvimento do câncer^{2-6,13,14}. Neste estudo, o etilismo (56%) e o tabagismo (72%) foram os principais fatores de risco relacionados ao carcinoma espinocelular, que ainda é o subtipo mais comum das neoplasias malignas que acometem o esôfago.

Do ponto de vista histológico, cerca de 50% a 95% dos cânceres esofágicos no mundo todo são carcinomas espinocelulares (CEC). Nos países desenvolvidos observa-se um nítido aumento na incidência do adenocarcinoma de esôfago, como é o caso dos Estados Unidos, e isto se deve a uma série de fatores, como a obesidade, a incidência elevada de doença do refluxo gastroesofágico e modificação de hábitos alimentares^{3,5,8}.

O adenocarcinoma surge a partir de glândulas profundas e superficiais do esôfago, principalmente em seu terço inferior, próximo à junção esôfago gástrica, e correlaciona-se com a DRGE, mais precisamente com o esôfago de Barrett.

O carcinoma espinocelular localiza-se em 60% dos casos no terço médio do esôfago e 30% no terço distal do órgão. Em nosso grupo, 51% dos tumores estavam localizados no terço médio, 45% no terço inferior, sendo que 75% deles eram do tipo espinocelular, o que nos leva a concluir que nossas

condições sociais e econômicas, assim como nossos hábitos, permanecem inadequadas e continuam a prevalecer como principais fatores na etiopatogenia da doença^{3,5,7,8,14,15}.

O câncer de esôfago se caracteriza por apresentar comportamento biológico agressivo, tanto no que diz respeito ao crescimento local quanto na capacidade de disseminação linfática e hematogênica. A ausência de serosa e a capacidade de distensão do órgão favorecem a este crescimento e são responsáveis pelo aparecimento tardio dos sintomas^{2,5,6,12,13,16}. Estes dados justificam nossos elevados índices de tumores avançados, T3 (46%) e T4 (39%). Nota-se, ainda, maior prevalência nos estadios III (T3 N1 M0 ou T4 N0-1 M0), traduzindo uma alta capacidade de infiltração local desses tumores.

A estratégia de tratamento inclui cirurgia, quimioterapia, radioterapia, uso de próteses ou a combinação dessas modalidades terapêuticas^{9,10,14,17,18}. Contudo, apesar do grande espectro de ensaios clínicos e revisões retrospectivas, nenhuma modalidade de tratamento tem sido comprovadamente superior⁵. Na ausência de doença metastática, a esofagectomia pode ser realizada no paciente que tenha condições de tolerar o procedimento, exceto se a lesão apresentar critérios de irresssecabilidade: invasão da árvore traqueo-brônquica, invasão do átrio esquerdo, invasão da artéria pulmonar ou aorta, fístula traqueoesofágica e rouquidão com paralisia das cordas vocais. Observa-se que 85 a 90% dos pacientes têm invasão ganglionar no momento da ressecção cirúrgica e menos de 10% daqueles que apresentam comprometimento linfonodal sobrevivem 5 anos^{2,3,5,7,8,14,15}.

A cirurgia ainda permanece como a principal opção terapêutica nos casos de doença ressecável^{2,3,5,11,14}. A esofagectomia pode ser realizada por via trans-hiatal, tóraco-abdominal (operação de Ivor-Lewis) ou através da ressecção a três campos (laparotomia, toracotomia e cervicotomia). Nenhuma dessas técnicas apresenta vantagem comprovada no que diz respeito à sobrevida. Embora as ressecções transtorácicas apresentem maior eficácia do ponto de vista oncológico quando comparadas à abordagem trans-hiatal, a elevada incidência e a gravidade das complicações pós-operatórias (deiscência da anastomose e infecção respiratória) tornam o método questionável.

Assim, mesmo sabendo que a anastomose cervical apresenta maior incidência de deiscência do que quando realizada por via torácica (13,6% para transhiatal *versus* 7,2% para transtorácica), esta técnica continua a ser a mais utilizada em nosso meio. Uma opção que tem se tornado cada vez mais utilizada é a realização da esofagectomia por via tóraco-abdominal com anastomose cervical (operação de McKeown⁸). Esta técnica permite a ressecção em bloco seguida de uma cervicotomia

para realização da anastomose a nível cervical. Outra opção é aquela preconizada por Pinotti, na qual a esofagectomia trans-hiatal é realizada especificamente para aqueles casos de tumores localizados no terço inferior, onde a abertura do diafragma por via abdominal propicia uma boa abordagem do mediastino, sendo possível inclusive a ressecção dos linfonodos retrocarinais^{2,3,5,11,17-22}. Em nosso trabalho, a esofagectomia trans-hiatal foi a mais empregada, correspondendo a 38% dos casos; já a esofagectomia a três campos foi realizada em apenas 7 (10%) pacientes.

Estudos multi-institucionais recentes confirmam que a taxa de ressecabilidade dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico está em torno de 54-69%, que a mortalidade perioperatória ocorre em 4-10% dos pacientes e que a taxa de complicações pós-operatórias (complicações cardiopulmonares, infecções e deiscência de anastomose) é de 26-41%^{5,16}. Neste estudo, a taxa de ressecabilidade foi de 58%, sendo 33 ressecções a R0 com margens macroscópicas e microscópicas livres. A infecção pulmonar foi a mais prevalente das complicações pós-operatórias e ocorreu em 36% das cirurgias, seguidas pela fístula cervical que ocorreu em 25% dos casos.

O tratamento paliativo tem como objetivo principal melhorar a qualidade de vida destes pacientes, sobretudo possibilitar uma melhora na alimentação por via oral. Está indicado naqueles casos de tumores considerados irresssecáveis, doença disseminada ou ainda quando os pacientes não possuam condições clínicas para se submeterem ao procedimento cirúrgico. A palição pode ser realizada de forma cirúrgica, endoscópica com a dilatação esofágica ou uso de próteses, terapia fotodinâmica, terapia com laser ou emprego de radioterapia associado à quimioterapia^{3,5,7,8,14,15}.

A melhor opção de palição é o uso de próteses auto-expansivas colocadas por via endoscópica. Na falta de condições técnicas para realização deste procedimento, outra opção é o bypass cirúrgico. A terapia fotodinâmica e a laser também podem ser utilizadas, mas ficam restritas a protocolos de pesquisa em grupos de estudo. Em pacientes com risco cirúrgico elevado, a outra opção é a radioterapia associada à quimioterapia.

O esquema mais aceito atualmente é o que utiliza 5-fluoracil com cisplatino associado à radioterapia. A morbimortalidade desta modalidade de tratamento é menor que a cirúrgica, porém a taxa de resposta é muito variável (30% a 70%), provavelmente refletindo uma falta de uniformidade no estadiamento e nos critérios de inclusão e avaliação de resposta^{3,5,6,8,14,16,19}. O tratamento paliativo, em nosso trabalho, foi a modalidade terapêutica empregada em 42% dos casos.

A realização de gastrostomia ou jejunostomia, e em seguida de radioterapia e quimioterapia adjuvante, correspondeu a 29% dos casos, e o bypass como cirurgia paliativa representou 13% da casuística. Atualmente, a preferência do nosso Serviço é pelo uso de próteses endoscópicas.

A neoplasia de esôfago é, portanto, uma doença muito grave, na qual a possibilidade de realização de um tratamento curativo é muito baixa.

Na maioria dos estudos publicados, a sobrevida média é de 13-19 meses, sendo que em torno de 35 a 42% sobrevivem dois anos e somente 15 a 24% conseguem estar vivos depois de cinco anos⁵.

Em nosso estudo, a sobrevida global dos pacientes submetidos à intervenção cirúrgica foi de 19% após dois anos e de apenas 1% após 5 anos.

Portanto, estes resultados mostram que no momento do diagnóstico a grande maioria dos casos apresenta doença avançada, com reduzidas possibilidades de cura.

É importante enfatizar que, nos últimos anos ocorreu melhora na nossa mortalidade operatória, principalmente depois da criação da Unidade de Cirurgia Esofágica do Serviço de Cirurgia Geral e Digestiva do Hospital Universitário Walter Cantídeo. Além disso, a aplicação dos novos protocolos, que incluem neoadjuvância e tratamento complementar para os casos específicos, certamente irão elevar a taxa de ressecabilidade e diminuir a mortalidade, contribuindo para melhorar a sobrevida de nossos pacientes.

Um dos objetivos deste trabalho é servir de parâmetros para futuros estudos.

CONCLUSÃO

O câncer de esôfago é uma neoplasia maligna relativamente comum e extremamente letal. A maioria dos pacientes é do sexo masculino, tabagista e etilista. Infelizmente eles são referenciados tardiamente ao cirurgião, já com invasão tumoral local ou metástase em outros órgãos, contraindicando, assim, o tratamento radical.

Portanto, torna-se de extrema importância conhecer melhor o perfil epidemiológico desta afecção e incrementar os programas de detecção precoce da doença.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil, 2010. Rio de Janeiro, INCA 2010.
2. Siqueira Pinheiro FA, Regadas RP, Torres SM. Neoplasias do Esôfago. In: Sérgio Regadas, Cirurgia Digestiva para Graduação. Fortaleza: Edições UFC, 2009, v. 1000, p.
3. Terciotti Junior V, Lopes LR, Coelho Neto Jde S, Carnevalheira JB, Andreollo NA. Local effectiveness and complications of neoadjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma: radiotherapy versus chemoradiotherapy. *Rev Col Bras Cir.* 2011;38(4):227-34.
4. Kruehl RP, Pinto LFR, Blanco TCM, Barja-Fidalgo TC, Melo LL, Kruehl CDP. Avaliação da expressão da Heme Oxigenase-1 em esofagite e câncer de esôfago induzidos por diferentes modelos experimentais de refluxo e diethilnitrosamina. *Acta Cir Bras.* 2010;25(3):304-310.
5. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *New England J Med.* 2003; 349(4): 23.
6. Queiroga RC, Pernambuco AP. Câncer de esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Cancerol.* 2006; 52(2):173-178.
7. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinozawa Y, Kitajima M. Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg.* 2000; 232(2):225-232.
8. Wu PC, Posner MC. The role of surgery in the management of oesophageal cancer. *Lancet Oncolog.* 2003; 4:481-488.
9. Siewert JR, Stein HJ, Breucher LDM, et al. Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lesions from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world. *Ann Surg.* 2001; 234:360-369.
10. Siqueira Pinheiro FA, Regadas RP, Goes AM, Vasconcelos CRG, Brito AR O, Souza Junior ON. Tratamento Cirúrgico do Câncer de Esôfago Estudo Retrospectivo de 40 Casos. *Revista Científica do Instituto Dr. José Frota.* 2004; IV:58-62.
11. Hulscher JB, Tijssen JG, Obertop H, van Lanschot JJ. Transhiatal versus transhiatal resection for carcinoma of the esophagus: a metaanalysis. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72(1):306-13.
12. Patel AN, Buenaventura PO. Current Staging of Esophageal Carcinoma. *Surg Clin N Am.* 2005; 85: 555-567.
13. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* 2004; 31(4):450-64.
14. Gee DW, Rattner DW. Management of Gastroesophageal Tumors. *Oncologist.* 2007; 12(2):175-85.
15. Hagen JA, DeMeester SR, Peters JH, DeMeester TR. Curative resection for esophageal adenocarcinoma: Analysis of 100 en bloc esophagectomies. *Ann Surg.* 2001; 234(4):520-30.
16. Terciotti Jr V, Lopes LR, Coelho-Neto JS, Andreollo NA. Does neoadjuvant therapy increase postoperative complications of esophagectomy? *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2010;23(3):168-172.
17. Altorki N, Skinner D. Should en bloc esophagectomy be the standard of care for esophageal carcinoma. *Ann Surg.* 2001; 234:581-587.
18. Rohatgi A, Forshw MJ, Sutcliffe RP, et al. Transhiatal esophagectomy: techniques, tips and outcomes. *Surgeon.* 2008; 6:335-340.
19. Ilson DH. Esophageal cancer chemotherapy: recent advances. *Gastrointestinal Cancer Res.* 2008; 2:85-92.
20. Law S, Wong J. Two-field dissection is enough for esophageal cancer. *Dis Esoph.* 2001; 14:98-103.
21. McKeown K.C. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg.* 1876; 63:259.
22. Simon L, Wong J. Lymph Node Dissection in Surgical Treatment of Esophageal Neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007;16:115-131.