ALESSANDRA RITA ASAYAMA LOPES ROSSINI

Avaliação do consumo de etanol e tabaco e dos hábitos alimentares como fatores preditivos para o desenvolvimento de câncer de esôfago em pacientes portadores de neoplasia primária de cabeça e pescoço

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Prado Pinto de Moraes Filho

São Paulo

2007

ALESSANDRA RITA ASAYAMA LOPES ROSSINI

Avaliação do consumo de etanol e tabaco e dos hábitos alimentares como fatores preditivos para o desenvolvimento de câncer de esôfago em pacientes portadores de neoplasia primária de cabeça e pescoço

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Prado Pinto de Moraes Filho

São Paulo

2007

Aos meus pais, Ary e Selma, que me
proporcionaram a vida e a educação.
Minhas vitórias são parte de seus
sonhos.

Ao meu irmão Flavio pelo amor e eterna
amizade.

Ao meu querido e amado Giulio,
por todo o carinho, o amor, o apoio
e o incentivo, em todas as ocasiões.

Agradecimentos

Ao **Dr. Cláudio Lyoiti Hashimoto** pelo exemplo de profissional, pela confiança, paciência, sugestões e fundamental importância à realização desta dissertação. Minha eterna gratidão.

Ao **Prof. Dr. Joaquim Prado Pinto de Moraes Filho** pelas orientações, sugestões e estímulo para a elaboração deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Flair José Carrilho** agradeço pela oportunidade, pelo estímulo a pesquisa e atividade educacional.

Ao **Dr. Décio Chinzon**, que sempre acreditou em meu potencial, pelos ensinamentos profissionais, acadêmicos e pessoais. Meu eterno reconhecimento.

Ao **Dr. Tomás Navarro-Rodriguez, Dr. Jaime Nathan Eisig, Dr. Ricardo Corrêa Barbutti** pela ajuda, incentivo e compreensão.

Ao **Dr. Julio Rafael Mariano da Rocha** pelas sugestões durante a Aula de Qualificação.

Às amigas e colegas, **Dra. Beila Kilburd, Dra. Cristina Novaes Montevecchi, Dra. Vivian Mayumi Ussui, Dra. Fernanda Serrapio, Dra. Ana Luiza Werneck, Dra. Valdinélia Bomfim, Dra. Evandra Rocha, Dra. Ádlin Savino** pela amizade, incentivo e cobertura nas agendas durante a elaboração deste trabalho.

Às **Sras. Fátima Gomes, Fabiana Renata Soares Bispo e Mara Lucia Cruz Novo**, pela ajuda e pelo apoio.

À **Srta Ana Cristina Mazuqueli**, pela disposição e auxílio na execução dos testes estatísticos.

A toda a equipe de enfermagem e às secretárias do ambulatório de Gastroenterologia Clínica e de Endoscopia Digestiva, pelo apoio e cordialidade.

A todos aqueles que, embora não citados, contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com a *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de tabelas

Lista de quadro

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Carcinoma espinocelular do esôfago	4
1.1.1	Epidemiologia	4
1.1.2	Idade, raça e sexo	5
1.1.3	Fisiopatogenia	6
1.1.4	Fatores etiológicos	8
1.1.4.1	Irritação crônica	8
1.1.4.2	Tabagismo	17
1.1.4.3	Doenças associadas	19
1.1.4.4	Agentes infecciosos.....	21
1.1.4.5	Fatores dietéticos.....	22
1.1.4.6	Alterações moleculares	26
1.1.4.7	Fatores ambientais e poluentes.....	27
1.1.5	Fatores protetores	28
1.1.5.1	Cálcio	28
1.1.5.2	Consumo freqüente de frutas e vegetais frescos	29
1.1.5.3	Suplementação de vitaminas C e E	29
1.2	A importância da associação de tumores do trato aerodigestivo	30
2	OBJETIVOS	33

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	35
3.1 Casuística	36
3.2 Métodos.....	38
3.2.1 Consumo de bebida alcoólica.....	38
3.2.1.1 Idade de início da ingestão.....	38
3.2.1.2 Volume ingerido de etanol (gramas) por semana	39
3.2.1.3 Duração do consumo de etanol (em anos)	39
3.2.1.4 “Índice de álcool”.....	40
3.2.2 Consumo de tabaco	40
3.2.2.1 Idade de início do tabagismo.....	40
3.2.2.2 Tipo de tabaco	41
3.2.2.3 Número de cigarros consumidos por dia.....	41
3.2.2.4 Duração do tempo de consumo de tabaco.....	42
3.2.2.5 Índice de Brinkman	42
3.2.3 Padrão alimentar.....	43
3.2.3.1 Frequência de ingestão.....	44
3.2.3.2 Temperatura de consumo dos alimentos	44
3.2.3.3 Preparo dos alimentos	45
4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
5 RESULTADOS.....	48
5.1 Frequência de segundo tumor primário de esôfago no pacientes portadores de NPCP	49
5.2 Estudo dos fatores (idade e sexo) associados ao desenvolvimento de neoplasia de esôfago associado a NPCP	51
5.3 Relação entre consumo de etanol e desenvolvimento de segundo tumor primário no esôfago.....	53
5.4 Relação entre consumo de tabaco e desenvolvimento de segundo tumor primário no esôfago.....	59
5.5 Relação entre consumo de etanol, tabaco e associação de ambos e desenvolvimento do segundo tumor primário no esôfago	61

5.6 Relação entre os hábitos alimentares e o desenvolvimento do segundo tumor primário do esôfago.....	62
5.6.1 Consumo de vegetais verdes	62
5.6.2 Consumo de vegetais alaranjados	62
5.6.3 Consumo de outros vegetais	63
5.6.3.1Preparo das verduras	63
5.6.4 Consumo de frutas frescas	63
5.6.5 Consumo de suco de frutas	64
5.6.6 Consumo de carne bovina	64
5.6.7 Consumo de carne de ave.....	64
5.6.8 Consumo de carne suína.....	65
5.6.9 Preparo das carnes.....	65
5.6.10 Consumo de peixe	66
5.6.11 Consumo de fígado	66
5.6.12 Consumo de frutos do mar	67
5.6.13 Consumo de ovos	67
5.6.14 Temperatura de consumo dos alimentos	67
5.6.15 Consumo de bebidas de infusão.....	68
5.6.16 Consumo de café	68
5.6.17 Consumo de laticínios e queijo	69
6 DISCUSSÃO.....	70
7 CONCLUSÕES	81
8 ANEXOS.....	83
Anexo A	84
Anexo B	98
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	102
Apêndice	

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALDH2	Aldeidodesidrogenase-2
CEC	Carcinoma espinocelular
EBV	Vírus Epstein-Barr
EUA	Estados Unidos da América
GST	Glutation-S-transferase
HPV	Papilomavírus humano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NDMA	Nitrosodimetilamina
NNK	4-(metilnitrosamino)-1-(3-piril)-1-butanona
NNN	Nitroso-nor-nicotina
NPCP	Neoplasia primária de cabeça e pescoço
NPYR	Nitrosopirrolidina
PAHs	Hidrocarbonos policíclicos aromáticos
TSNs	Nitrosaminas

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Fatores etiológicos do câncer de esôfago em diferentes regiões geográficas	7
Tabela 2 – Distribuição de pacientes conforme a localização do segundo tumor primário	50
Tabela 3 - Distribuição dos pacientes conforme idade e a frequência de segundo tumor primário de esôfago.....	52
Tabela 4 – Distribuição dos pacientes conforme sexo e a frequência de segundo tumor primário de esôfago.....	52
Tabela 5 - Distribuição dos pacientes conforme antecedente de consumo de etanol e a frequência de segundo tumor primário no esôfago.....	84
Tabela 6 - Distribuição dos pacientes conforme a idade de início do consumo de etanol e a frequência de segundo tumor primário no esôfago	54
Tabela 7 - Distribuição dos pacientes conforme duração de etanol (anos) e a frequência de segundo tumor primário de esôfago	54
Tabela 8 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo semanal de etanol e a frequência de segundo tumor primário no esôfago.....	55
Tabela 9 - Distribuição dos pacientes conforme a idade de início do consumo de etanol (inferior a 15 anos de idade e superior aos 15 anos) e a frequência de segundo tumor primário de esôfago	56
Tabela 10 - Distribuição dos pacientes conforme a idade de início de consumo de etanol (faixa etária entre 16 e 20 anos) e a frequência de segundo tumor primário de esôfago	56
Tabela 11 - Distribuição dos pacientes conforme a duração do consumo de etanol (de 31 a 45 anos) e a frequência de segundo tumor primário de esôfago.....	57
Tabela 12 - Distribuição dos pacientes segundo o índice de álcool e a frequência de segundo tumor primário no esôfago	84

Tabela 13 - Distribuição dos pacientes conforme a frequência semanal de consumo de etanol e a presença de segundo tumor primário no esôfago	58
Tabela 14 - Distribuição dos pacientes segundo o consumo de tabaco e a frequência de segundo tumor primário no esôfago	59
Tabela 15 - Distribuição dos pacientes conforme a duração de consumo de tabaco (anos) e a frequência de segundo tumor primário no esôfago	85
Tabela 16 - Distribuição dos pacientes conforme a idade de início do tabagismo e a frequência de segundo tumor primário no esôfago	85
Tabela 17 - Distribuição dos pacientes conforme o tipo de tabaco consumido e a frequência de segundo tumor primário no esôfago	86
Tabela 18 - Distribuição dos pacientes conforme o número de cigarros/dia e a frequência de segundo tumor primário no esôfago	86
Tabela 19 - Distribuição dos pacientes o índice de Brinkman (número de cigarros/dia x anos de consumo) e a frequência de segundo tumor primário no esôfago	87
Tabela 20 - Distribuição dos pacientes conforme a associação de consumo de tabaco e álcool e a frequência de segundo tumor primário no esôfago	61
Tabela 21 - Distribuição dos pacientes conforme consumo de vegetais verdes e a frequência de segundo tumor primário de esôfago	87
Tabela 22 - Distribuição dos pacientes conforme consumo de vegetais alaranjados e a frequência do segundo tumor primário	88
Tabela 23 - Distribuição dos pacientes conforme consumo de outros vegetais e a frequência do segundo tumor primário.....	88
Tabela 24 - Distribuição dos pacientes conforme o preparo das verduras e a frequência do segundo tumor primário	89
Tabela 25 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de frutas frescas e a frequência do segundo tumor primário.....	89

Tabela 26 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de suco de frutas e a frequência do segundo tumor primário.....	90
Tabela 27 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de carne bovina e a frequência do segundo tumor primário.....	90
Tabela 28 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de carne de ave e a frequência do segundo tumor primário	91
Tabela 29 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de carne de porco e a frequência do segundo tumor primário.....	91
Tabela 30 - Distribuição dos pacientes de acordo com o preparo das carnes e a frequência do segundo tumor primário.....	92
Tabela 31 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de peixe e a frequência do segundo tumor primário	92
Tabela 32 - Distribuição dos pacientes conforme o preparo de peixes e a frequência do segundo tumor primário	93
Tabela 33 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de fígado e a frequência do segundo tumor primário	93
Tabela 34 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de frutos do mar e a frequência do segundo tumor primário	94
Tabela 35 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de ovos e a frequência do segundo tumor primário	94
Tabela 36 - Distribuição dos pacientes segundo a temperatura do consumo de alimentos e a frequência do segundo tumor primário	95
Tabela 37 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de bebidas de infusão e a frequência do segundo tumor primário.....	95
Tabela 38 - Distribuição dos pacientes de acordo com o consumo de café e a frequência do segundo tumor primário	96
Tabela 39 - Distribuição dos pacientes conforme a temperatura de ingestão de café e a frequência do segundo tumor primário	96
Tabela 40 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de laticínios e a frequência do segundo tumor primário	97
Tabela 41 - Distribuição dos pacientes de acordo com o consumo de queijo e a frequência do segundo tumor primário.....	97

Lista de Quadro

Quadro 1 - Causas de irritação crônica da mucosa esofágica	8
--	---

Resumo

Rossini, ARAL. Avaliação do consumo de etanol e tabaco e dos hábitos alimentares como fatores preditivos para o desenvolvimento de câncer de esôfago em pacientes portadores de neoplasia primária de cabeça e pescoço [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 118p.

O carcinoma espinocelular é o principal tipo histológico de neoplasia esofágica, com o pico de incidência ocorrendo na 6ª década de vida, o que sugere a ação prolongada de agente(s) carcinogênico(s) do ambiente externo como fator etiológico. A associação entre câncer de cabeça e pescoço e esôfago é conhecida de longa data, ocorrendo em 2 a 36% dos pacientes, com risco relativo 10 a 30 vezes maior comparado ao da população em geral. Uma das hipóteses sobre a ocorrência de tumores malignos múltiplos baseia-se na teoria da “cancerização de área” (field cancerization) descrita por Slaughter et al. em 1953, a qual explica a ação de fatores causais atuando em conjunto sobre o trato aerodigestivo e originando a carcinogênese. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil, foi realizado um estudo retrospectivo com a finalidade de examinar pacientes portadores de neoplasia primária de cabeça e pescoço quanto a: prevalência de câncer esofágico, consumo de etanol, tabaco e hábitos alimentares como fatores de risco. No período de dezembro de 1995 a outubro de 2000, 326 pacientes com neoplasia primária de cabeça e pescoço foram avaliados clínica e endoscopicamente com auxílio de corante (cromoendoscopia com lugol). Foram detectados 36 casos de câncer esofágico (prevalência: 11,04%) e nos pacientes que desenvolveram segunda neoplasia maligna do esôfago, os seguintes fatores foram relevantes: idade precoce de início do consumo de etanol ($p<0,05$), maior duração e consumo semanal de etanol ($p<0,05$). Não se observou um risco maior de incidência de câncer de esôfago em relação ao consumo de tabaco isoladamente ($p>0,05$), porém, o consumo conjunto de tabaco e etanol foi relacionado a um risco maior de neoplasia de esôfago ($p<0,05$). Não foi demonstrada associação entre hábitos alimentares e a presença de um segundo tumor maligno de esôfago.

Descritores: 1. Neoplasias esofágicas 2. Neoplasias de cabeça e pescoço 3. Carcinoma de células escamosas 4. Etanol 5. Tabaco 6. Hábitos alimentares

Summary

Rossini, ARAL. Evaluation of ethanol consumption, tobacco smoking and dietary habits as predictive factors for the development of esophageal cancer in patients with primary tumors in the head and neck [dissertation]. São Paulo: Medical School, University of São Paulo; 2007. 118p.

Spinocellular carcinoma is the predominant histological type of esophageal cancer with its peak incidence in the sixth decade of life, which suggests the long-term action of external carcinogenic agents as an etiologic factor. The association between head and neck cancer and esophageal cancer has long been known, occurring in 2 to 36% of the patients, with a relative risk 10 to 30 times higher compared to that of the general population. One of the hypothesis on the occurrence of multiple malignant tumors is based on the “field cancerization” theory described by Slaughter et al. in 1953. It explains the combined action of causal factors on the aerodigestive tract which leads to carcinogenesis. A retrospective study was conducted in Hospital das Clinicas of the Medical School of the University of São Paulo, Brazil, aiming at investigating patients with head and neck primary tumors for: the predominance of esophageal cancer, ethanol consumption, tobacco smoking and dietary habits as risk factors. From December 1995 to October 2000, 326 patients with primary head and neck tumors were clinically and endoscopically assessed with the use of Lugol's dye chromoendoscopy. 36 cases of esophageal cancer were detected (prevalence:11,04%) and in those patients that developed a second malignant tumor in the esophagus the following factors were relevant: ethanol consumption beginning at adolescence ($p<0,05$), longer duration of drinking habit and weekly consumption of ethanol ($p<0,05$). No increased risk of esophageal cancer was found associated with tobacco smoking alone ($p>0,05$), however, combined alcohol and tobacco consumption was found to increase the risk of esophageal cancer ($p<0,05$). No association was found between dietary habits and the presence of a second malignant tumor of the esophagus.

Descriptors: 1. Esophageal neoplasms 2. Head and Neck neoplasms
3. Carcinoma, squamous cell 4.Ethanol 5. Tobacco 6. Foods habits

Segundo projeções do Instituto Nacional do Câncer (INCA)¹, estima-se o diagnóstico de 10 580 novos casos de carcinoma de esôfago e 13 470 de carcinoma de cavidade oral, em 2006, no Brasil.

O câncer de cabeça e pescoço mais freqüente é do tipo histológico carcinoma epidermóide. Esse câncer é raro na juventude, mas observa-se rápido aumento da incidência em idades mais avançadas, sugerindo como etiologia a exposição prolongada de agente(s) carcinogênico(s) do ambiente externo (Doll e Peto ²). No esôfago, o câncer mais freqüente é, também, do tipo histológico carcinoma espinocelular (CEC) (Parkin et al. ³).

Em relação ao tratamento do CEC, apesar dos avanços nas técnicas de cirurgia e anestesia, quimioterapia, radioterapia e medidas paliativas, como terapia fotodinâmica, laserterapia e próteses endoscópicas, não houve melhora significativa no prognóstico dessa enfermidade, cuja taxa de sobrevida é de 5% em cinco anos (Ribeiro et al. ⁴).

Vários fatores têm sido postulados por seu papel no desenvolvimento do CEC. Os agentes etiológicos podem agir conjuntamente, ou em seqüência, para iniciar e/ou promover a carcinogênese. Estima-se que mais de 75% de todos os tipos de câncer podem ser prevenidos através de modificações no estilo de vida como, por exemplo, abstinência de tabaco e álcool, controle de peso, dieta balanceada e atividade física. Estima-se que o intervalo entre a exposição ao carcinógeno e o desenvolvimento de malignidade seja de aproximadamente 10 anos ou mais, portanto, medidas preventivas devem ser orientadas precocemente (Groot ⁵).

A identificação de grupos de alto risco de câncer permitiria a detecção precoce e o tratamento mais efetivo dessas enfermidades.

1.1 Carcinoma espinocelular do esôfago

1.1.1 Epidemiologia

O câncer de esôfago é o 8º tumor mais comum mundialmente, responsável por 462 000 novos casos em 2002 (4,2% do total de neoplasias) e é a 6ª causa mais comum de morte por câncer com 386 000 mortes (5,7% do total) (Parkin et al. ³).

É uma neoplasia maligna com prevalência extremamente elevada no norte da China, na região que se estende da Rússia européia ao nordeste do Mar Cáspio, à Turquia, ao Irã, até o centro da Ásia, conhecida como “cinturão do câncer de esôfago”. Na China, particularmente dentro do Condado de Lixian, província de Hunan, a taxa de mortalidade por câncer de esôfago chega a 130/100 000 habitantes por ano (Klummp e Macdonald ⁶). A doença é também prevalente na população negra do sudeste da África. Níveis intermediários de incidência foram observados em negros americanos, (Brown et al. ⁷), assim como em regiões da França, da Suíça, do Japão e da América Latina, destacando-se o Uruguai, a Argentina e o Brasil (Parkin et al. ³).

No Brasil, a taxa de incidência média anual foi de 15,4/100 000 homens em Porto Alegre (1993-1997); 14,7/100.000 homens no Distrito Federal (1996-1998) e 14,3/100.000 em São Paulo (1997-1998). Na população feminina, as maiores taxas foram observadas em Porto Alegre (1993-1997: 4,5/100 000 mulheres); no Distrito Federal (1996-1998: 4,5/100 000 mulheres) e em Goiânia (1996-2000: 2,8/100 000 mulheres) (INCA ⁸).

O carcinoma epidermóide desenvolve-se no epitélio pluriestratificado não-queratinizado. Este câncer, semelhante ao câncer de cabeça e pescoço, é raro na juventude e tem uma incidência acentuada em idades mais avançadas, sugerindo como etiologia a exposição prolongada a agentes carcinogênicos do ambiente externo, como o etanol e o tabaco (Tuyns ⁹, Yu et al. ¹⁰).

1.1.2 Idade, raça e sexo

A incidência de carcinoma epidermóide de esôfago é maior durante a 7^a e a 8^a décadas de vida, exceto em áreas endêmicas onde a idade média está entre a 5^a e a 6^a décadas. Observa-se maior frequência em indivíduos do sexo masculino e da raça negra (Groot ⁵, Brown et al. ⁷, Holmes e Vaughan¹¹).

Na cidade de São Paulo, no período 1997-1999, a proporção masculino/feminino foi de 4:1, com incidência de 14,1/100 000 homens e 2,7/100 000 mulheres, e a mortalidade de 8,6/100 000 homens e 1,4/100 000 mulheres (Mirra et al ¹²).

1.1.3 Fisiopatogenia

A fisiopatologia dessa doença é de grande complexidade, ocorrendo, certamente, a associação de diversos agentes, além da suscetibilidade genética. O desenvolvimento do câncer dependeria do potencial carcinogênico, de fatores de risco individuais, dos fatores protetores e, provavelmente, da interação entre eles, além da quantidade de contaminantes ambientais (por exemplo, poluição atmosférica) aos quais a população esteja exposta. O papel exercido por diferentes fatores tem sido estudado, incluindo a influência de fatores genéticos, ocupacionais, dietéticos e até hábitos de consumo de etanol e tabaco (Doll e Peto ², Ribeiro et al. ⁴, Groot ⁵, Klumpp e Macdonald ⁶, Tuyns ⁹, Yu et al. ¹⁰, Gimeno et al. ¹³, Engel et al. ¹⁴).

A tabela 1 mostra os possíveis fatores etiológicos nas diferentes regiões geográficas.

Tabela 1 - Fatores etiológicos do câncer de esôfago em diferentes regiões geográficas

Região	Etiologia provável
China (Taiwan e Província de Hunan)	Nitrosaminas nos alimentos, dieta deficiente em vitaminas (folato e vitamina B12) alimentos conservados, bebidas muito quentes, farelo de milho com alta concentração de sílica
África do Sul (área de Transkei)	Kachasu (cerveja caseira), milho cultivado em casa, vômitos induzidos, farelo de milho com alta concentração de sílica
Irã (litoral do mar Cáspio)	Dieta deficiente em vitaminas, consumo de bebidas em temperatura elevada, uso de ópio, farelo de milho com alta concentração de sílica
Índia (área de Bombaim)	Desnutrição, tabagismo
Índia (Vale de Kashmir)	Nitrosaminas nos alimentos
Índia (Coimbatore – região sul)	Etanol, tabagismo, consumo de alimentos conservados em sal, mascar fumo e noz de Areca ¹
Arábia Saudita (região de Gassim)	Petróleo, cobalto e cromo na água; desnutrição, mascar Shamma ²
França	Etanol, particularmente destilados e tabagismo
Finlândia	Etanol e tabagismo
Estados Unidos da América	Etanol, tabagismo, dieta deficiente em vitaminas
Zimbábue (Bulawayo)	Tabagismo, etanol, baixo nível sócio-econômico, trabalhadores de minas
Suécia	Aminas heterocíclicas em alimentos fritos
Uruguai	Consumo de mate em temperatura elevada, etanol e tabagismo
Brasil	Etanol, tabagismo, consumo de bebidas em temperatura muito elevada, consumo de pimenta e mate

¹ Noz de Areca: sementes de palmeira (*Areca Catechu*)

² Shamma: mistura de pó de tabaco, cal, cinza, óleos e especiarias

1.1.4 Fatores etiológicos

1.1.4.1 Irritação crônica

Qualquer fator que cause irritação e inflamação crônica na mucosa esofágica pode ser agente etiológico do carcinoma espinocelular do esôfago (Enzinger e Mayer¹⁵). As principais causas de irritação crônica são descritas no quadro 1.

Quadro 1 – Causas de irritação crônica da mucosa esofágica

Ingestão de etanol
Acalasia e divertículo esofágico
Ingestão de bebidas quentes
Ingestão de substâncias cáusticas
Consumo freqüente de pimenta
Vômitos induzidos
Escleroterapia de varizes do esôfago
Radioterapia
Sílica
Tabaco

A - Ingestão de etanol

Qualquer tipo de bebida alcoólica consumida em dose elevada pode ser fator de risco para o câncer (Johnson ¹⁶, Chyou et al. ¹⁷), indicando que o etanol e/ou seus metabólitos são agentes etiológicos (Blot ¹⁸).

Os mecanismos da ação carcinogênica do álcool podem ser explicados por (Blot ¹⁸):

- a. Constituir veículo para algumas substâncias reconhecidamente cancerígenas (aditivos, por exemplo);
- b. Gerar produtos metabólicos que são carcinogênicos para o homem: o maior metabólito do etanol é o acetaldeído, um reconhecido carcinógeno e agente teratogênico;
- c. Conter contaminantes que podem ser carcinogênicos: componente N-nitrosos (encontrados em algumas cervejas), micotoxinas (encontradas em alguns vinhos), uretano (presente, em níveis elevados, em determinadas bebidas alcoólicas derivadas de frutas), arsênico inorgânico e outros resíduos pesticidas;
- d. Atuar como solvente, facilitando a penetração de substâncias cancerígenas (como as do tabaco, por exemplo) nos tecidos, especialmente, da boca e do esôfago;

- e. Reduzir a ingestão e a biodisponibilidade de determinados nutrientes protetores. Pelo fato de conter muitas calorias, o álcool diminui o apetite. Etilistas crônicos preferem ingerir bebida alcoólica a se alimentarem, o que contribui para uma dieta inadequada e com deficiências nutricionais (Johnson ¹⁶);
- f. Aumentar a exposição celular a agentes oxidantes, aumentando o risco de desenvolvimento de câncer;
- g. Diminuir a resposta imune, decorrente da desnutrição.

O aldeído-desidrogenase-2 (ALDH2) é uma enzima chave na eliminação do acetaldeído, um carcinógeno gerado pelo metabolismo do álcool. Em indivíduos asiáticos esta enzima é inativa devido a alterações genéticas com a presença de um mutante alelo (ALDH2*2), o que leva ao acúmulo excessivo de acetaldeído. Estes pacientes apresentam um risco maior de desenvolver neoplasia de esôfago e múltiplos tumores do trato aerodigestivo (Yokoyama et al ¹⁹).

B - Acalásia

O portador de megaesôfago apresenta estase alimentar crônica devido ao obstáculo funcional decorrente da acalásia da cárdia, o qual, associado à desnutrição comum na maioria desses pacientes, favorece a proliferação bacteriana na luz do esôfago (Crema et al.²⁰). Os alimentos retidos no interior do megaesôfago são decompostos por bactéria, liberando vários tipos de irritantes químicos (Sandler et al.²¹).

No megaesôfago chagásico a prevalência de carcinoma epidermóide é de 2,8%, em nosso meio (Pinotti et al.²²). A flora bacteriana encontrada no líquido de estase dos pacientes portadores de megaesôfago é constituída de microorganismos pertencentes à microbiota normal da boca, da faringe e da flora intestinal (*Staphylococcus* sp, *Corynebacterium* sp, *Peptostreptococcus* sp, *Veillonella* sp e enterobactérias) (Crema et al.²⁰, Machado et al.²³, Pajecki et al.²⁴). Tais microorganismos apresentam em comum a capacidade de reduzir nitratos ingeridos na dieta a nitritos, os quais, por sua vez, reagem com aminas e amidas acumuladas no líquido de estase, levando à formação de compostos N-nitrosos. A estase crônica faz com que estes compostos permaneçam por muito tempo em contato com a mucosa esofágica. Os compostos N-nitrosos têm capacidade mutagênica no DNA celular (Pajecki et al.²⁴).

Em portadores de acalásia, o risco de neoplasia de esôfago no primeiro ano após o diagnóstico pode ser considerado erroneamente muito elevado porque os sintomas de câncer podem ser interpretados como acalasia. Após 1 a 24 anos de diagnóstico de acalásia, o risco de câncer de esôfago aumenta mais de 16 vezes (Sandler et al.²¹).

C - Divertículo esofágico

A associação de neoplasia maligna com divertículo faringoesofágico (Zenker) é rara na literatura, sendo mencionada como relato de caso (Dionigi et al.²⁵). Irritação crônica e inflamação por estase de alimentos são provavelmente as causas do desenvolvimento do carcinoma.

D - Ingestão de bebidas quentes (mate - chimarrão)

O consumo diário e prolongado de mate quente em temperaturas superiores a 60°C e em grandes volumes (acima de um litro) pode ser fator de carcinogênese esofágica (Barros et al.²⁶, Castellsagué et al.²⁷). Além do efeito irritante da temperatura elevada, o mate possui componentes fenólicos e pode agir como solvente para carcinógenos químicos encontrados no tabaco. A erva mate também contém um tipo de composto N-nitroso de efeito carcinogênico (Sewram et al.²⁸).

Na França, o consumo de bebidas alcoólicas quentes é descrito como importante fator de risco de CEC (Launoy et al.²⁹).

E - Ingestão de substâncias cáusticas

A ingestão de substâncias cáusticas, além de originar um processo inflamatório agudo que freqüentemente evolui para estenose, tem sido considerada como importante fator de risco para o câncer de esôfago, principalmente no nível da bifurcação da traquéia. A progressão para o câncer é descrita cerca de quatro a cinco décadas após a exposição (Isolauri e Markkula³⁰, Appelqvist e Salmo³¹).

F - Consumo freqüente de pimenta

O consumo de pimenta é um hábito que pode ocasionar irritação da mucosa do trato gastrointestinal em virtude de um mecanismo ainda não totalmente elucidado (Gimeno et al. ¹³). A ingestão de alimentos picantes com freqüência de pelo menos uma vez por semana aumenta o risco de ocorrência de CEC em 1,8 vezes, em comparação com a não-ingestão de tais alimentos (Hung et al. ³²). O consumo de mais de 78 gramas de pimenta por semana está associado ao maior risco de carcinoma de esôfago (Murtaza et al. ³³).

G - Vômitos induzidos (bulimia ou prática cultural)

A presença de ácido clorídrico, sais biliares e enzimas digestivas induzem um processo inflamatório no esôfago. O epitélio escamoso cronicamente inflamado pode evoluir com síntese de DNA vulnerável a mutações genéticas e à produção de óxido nítrico causando estresse oxidativo (Matsha et al. ³⁴).

H - Escleroterapia de varizes esofágicas

Casos de câncer esofágico após escleroterapia endoscópica para o tratamento de varizes de esôfago sangrantes têm sido relatados e atribuídos à inflamação crônica relacionada à injeção endoscópica. Alguns autores, no entanto, acreditam que a relação entre a escleroterapia e o carcinoma esofágico seja casual, enfatizando a associação com outros fatores etiológicos, como o consumo de etanol e tabaco (Kokudo et al. ³⁵, Rodríguez et al. ³⁶, Ohta et al. ³⁷).

I - Radioterapia

O antecedente de irradiação terapêutica pode ser fator de risco para outros tipos de neoplasia em órgãos presentes na área submetida à irradiação. Em mulheres tratadas por radioterapia para câncer de mama, o risco de desenvolver CEC de esôfago aumenta de 2,17 a 5,42 vezes, 10 ou mais anos após a terapia, em comparação com mulheres não submetidas à irradiação (Zablostska et al ³⁸, Ahsan e Neugut ³⁹).

Os critérios que sugerem que uma neoplasia maligna seja induzida pela irradiação são (Sherril et al. ⁴⁰):

- a- história prévia de irradiação;
- b- aparecimento dentro do campo irradiado;
- c- lesão crônica da irradiação;
- d- intervalo de tempo longo entre exposição à irradiação e desenvolvimento de malignidade.

1.1.4.2 Tabagismo

A Sociedade Americana de Câncer estima que o risco de ocorrência de CEC seja sete vezes maior em tabagistas do que em não fumantes do sexo masculino e mais de dez vezes maior em tabagistas do que em não-fumantes do sexo feminino (Groot ⁵).

Vários carcinógenos foram identificados na fumaça do cigarro ou em seus componentes hidrossolúveis. Os mais estudados são: benzopireno-hidrocarbono aromático e nitrosaminas específicas do cigarro (TSNs), nitroso-nor-nicotina (NNN), nitrosopirrolidina (NPYR), nitrosodimetilamina (NDMA), e 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK) (Johnson ¹⁶).

O metabolismo desses carcinógenos envolve freqüentemente oxigenação pelas enzimas do citocromo p450 e conjugação pela enzima glutathione-S-transferase (GST).

Está sendo realizada uma avaliação do polimorfismo nos genes p450 e GST com a finalidade de associar algum marcador genético às suscetibilidades ao câncer de esôfago ocasionado pelo tabaco (Johnson ¹⁶).

Sabe-se que os tabagistas têm risco de câncer do trato aerodigestivo três vezes maior do que os não-fumantes. O risco é tanto maior quanto maior for o número de cigarros consumidos e a duração de tal consumo (Chyou et al. ¹⁷).

Segundo Engel et al.¹⁴, o consumo de tabaco é o principal fator etiológico da ocorrência de CEC de esôfago, com risco atribuído de 56,9% aos portadores dessa neoplasia, seguido do consumo de etanol (mais de 30 doses/ semana) e baixo consumo de frutas e vegetais (menos de duas vezes por dia).

O risco de câncer de esôfago é 5,7 vezes maior entre homens que consomem 15 ou mais cigarros por dia, independentemente do consumo de etanol. Entre as mulheres fumantes, o risco é 4,0 vezes maior se comparado às não tabagistas (Vizcaino et al.⁴¹).

1.1.4.3 Doenças associadas

A - Tilose

A tilose é uma doença autossômica dominante, rara, definida por anormalidade genética no cromossomo 17q25. É a única síndrome familiar conhecida que predispõe ao carcinoma espinocelular do esôfago. Caracteriza-se por hiperqueratose palmo-plantar e espessamento da mucosa oral. Nas famílias afetadas, o risco de carcinoma espinocelular do esôfago aos 70 anos de idade é de 90% (Groot⁵). A idade média do aparecimento dos tumores esofágicos é por volta dos 45 anos (O'Mahony et al. ⁴²).

B - Síndrome de Plummer-Vinson (ou Paterson-Kelly)

A síndrome caracteriza-se por disfagia, deficiência de ferro e membranas esofágicas. Estima-se que cerca de 10% dos pacientes com membranas esofágicas possam apresentar atipia celular e 50% revelam alterações inflamatórias moderadas (Klumpp e Macdonald ⁶, Entwistle e Jacobs⁴³).

C - Doença celíaca

Na doença celíaca ocorre lesão da mucosa do intestino delgado em virtude de alergia ao glúten, o que ocasiona perda total ou subtotal das vilosidades associadas com hiperplasia das criptas, infiltrado plasmocitário na lâmina própria e aumento no número de linfócitos. O carcinoma esofágico e o linfoma no intestino delgado são as neoplasias malignas mais comumente associadas à doença celíaca (O'Brien et al. ⁴⁴). O tipo histológico do carcinoma de esôfago é do tipo espinocelular, porém, a etiopatogenia é desconhecida. Cogita-se que deficiências nutricionais presentes nestes pacientes sejam os fatores de risco mais importantes (Ribeiro et al. ⁴).

D - Esclerodermia

O envolvimento esofágico ocorre em 70% dos pacientes portadores de esclerodermia. Relatos de casos de câncer de esôfago associado à esclerodermia levantam a possibilidade de risco aumentado de neoplasia nesses pacientes. A maioria dos carcinomas é do tipo espinocelular e ocorre geralmente 10 anos após o diagnóstico de esclerodermia (Ribeiro et al. ⁴).

1.1.4.4 Agentes infecciosos

A - Papilomavírus humano (HPV)

O papel do HPV na etiologia do carcinoma espinocelular permanece controverso. Suspeita-se que o HPV seja um potencial contribuinte para a incidência de CEC no Irã, na China e em outras regiões do mundo com índices elevados da doença. (Farhadi et al. ⁴⁵, Yao et al. ⁴⁶). No entanto, esse agente não parece ser um fator importante nos estudos ocidentais (Groot ⁵, Castillo et al. ⁴⁷).

B - Vírus Epstein -Barr (EBV)

O EBV é um herpesvírus relacionado na patogênese de doenças proliferativas dos linfócitos e tumores epiteliais. Wu et al. ⁴⁸ consideraram o EBV como importante fator etiológico do CEC em populações de alto risco na China. Mizobuchi et al. ⁴⁹, entretanto, não encontraram associação entre o EBV e a CEC de esôfago. O papel do EBV como fator etiológico do CEC permanece controverso.

1.1.4.5 Fatores dietéticos

O CEC é observado com maior frequência em regiões de baixo nível sócio-econômico onde deficiências vitamínicas são comuns (Stoner e Gupta ⁵⁰)

A - Deficiência vitamínica (A, B12, C, E)

O papel da vitamina A no controle da diferenciação e na proliferação epitelial tem sido estudado na carcinogênese. A deficiência de vitamina A parece aumentar a suscetibilidade à carcinogênese, observando-se hiperplasia e síntese de DNA aumentada pelas células de vários epitélios e reduzida diferenciação celular (Franco⁵¹).

A vitamina B12 exerce várias funções importantes no organismo, atuando como coenzima em reações químicas celulares, tais como a síntese do ácido nucléico e a maturação das células epiteliais, principalmente do trato intestinal (Franco ⁵¹). Em Lixian, China, foi identificada associação entre a CEC de esôfago e o polimorfismo em dois genes cujas enzimas necessitam de folato e vitamina B12 como cofatores (Stolzenberg-Solomon et al. ⁵²).

O ácido ascórbico (vitamina C) possui grande número de funções biológicas em numerosas reações químicas e é elemento de grande importância não só pela sua função tampão nos processos de oxirredução, mas também pelas particularidades de sua estrutura molecular capaz de transferir íons ou elétrons de hidrogênio em processos reversíveis (Franco ⁵¹).

A vitamina E é um antioxidante e previne a oxidação de constituintes celulares essenciais como a ubiquinona (coenzima Q) ou a formação de produtos tóxicos da oxidação (Franco ⁵¹).

B - Deficiência de minerais: zinco e selênio

Cerca de 100 enzimas específicas dependem do zinco para a atividade catalítica. Dentre elas, podemos citar a álcool-desidrogenase, DNA e RNA polimerase. O zinco desempenha um importante papel na regulação da expressão genética, principalmente entre as células do sistema digestório que se multiplicam em altas taxas (Duggan et al. ⁵³).

O selênio impede lesões ocasionadas pelos peróxidos oriundos da oxigenação dos lipídios, parecendo agir como um cofator em sistemas enzimáticos relacionados com a oxidação celular. Sua função é semelhante à da vitamina E, qual seja, de proteção contra a oxidação e a conseqüente lesão tecidual. (Franco ⁵⁴).

C - Mascar noz de Areca e Shamma

O hábito de mascar noz de areca, comum na Índia, é considerado um importante fator de risco para o câncer de esôfago nessa região. A doença incide 2,8 vezes mais entre os que possuem tal hábito, em comparação com aqueles que não possuem o referido hábito (Chitra et al. ⁵⁵). A noz de areca contém alcalóides que aumentam a quantidade de nitrosaminas, tais como a N-nitrosoguvacolina, a 3-(metilnitrosamina) propionitrilo, a 3-(metilnitrosamino) propionaldeído, e a N-nitroguvacina, reconhecidos agentes carcinogênicos. (Goldenberg et al. ⁵⁶).

O hábito de mascar *Shamma*, que é uma mistura de pó de tabaco, cal, cinza, óleos e especiarias, é comum na Península Arábica. A *Shamma* possui carcinógenos que se dissolvem na saliva e podem elevar o risco de câncer da região (Goldenberg et al. ⁵⁶).

D - Alimentos conservados em sal

Alimentos conservados em sal contêm nitrosaminas ou precursores de nitrosaminas, como nitritos e nitratos. Igualmente, contêm micotoxinas potencialmente carcinogênicas. Foi demonstrada a associação entre o consumo de alimentos salgados e o carcinoma espinocelular do esôfago (Murtaza et al. ³³, Wang et al. ⁵⁷, De Stefani et al. ⁵⁸), sendo que indivíduos que consomem este tipo de alimento mais de uma vez por semana possuem risco aumentado de 1.9 vezes de desenvolver neoplasia de esôfago (Hung et al. ³²).

E - Alimentos quentes

A ingestão de bebidas quentes mais de sete vezes por semana está associada ao desenvolvimento de neoplasia de esôfago (Hung et al. ³²). O consumo de carnes vermelhas fritas está associado a um risco 50 a 70% maior de incidência de CEC de esôfago em comparação com aqueles que não consomem tais alimentos, devido a presença de aminas heterocíclicas na superfície tostada das carnes (Terry et al. ⁵⁹). Esses componentes são prováveis carcinógenos humanos.

F - Consumo de cereal milheto

O cereal milheto é um componente da dieta dos habitantes da área de maior incidência de câncer de esôfago ao norte da China (O'Neill et al. ⁶⁰). Este cereal contém mais de 20% de seu peso de sílica, cujo formato assemelha-se a lâminas afiadas ou pontiagudas. Este tipo de sílica foi observado, na microscopia, na mucosa esofágica ao redor dos tumores. No norte da China, a quantidade de sílica é pelo menos 10 vezes maior comparada a regiões de baixa incidência de CEC. Cogita-se que estes fragmentos penetrem a mucosa, podendo estimular a proliferação de fibroblastos (O'Neill et al. ⁶⁰).

1.1.4.6 Alterações moleculares

Estudos sobre a biologia molecular dos tumores esofágicos revelaram várias anormalidades genéticas, tais como (Stoner e Gupta ⁵⁰):

- Perda da heterozigosidade: 1p, 3p, 4, 5q, 9p, 11q, 13q, 17q, 18q
- Perda da função do gene supressor tumoral: mutação do p53, metilação e/ou perda do p16MST1 e/ou p15, redução da expressão Rb
- Amplificação genética: ciclina D1, HST1, EGFR, INT-2
- Expressão aumentada: iNOS, hTERT, BMP-6, COX-2, c-myc, β – catenin

O avanço no campo da biologia molecular tem permitido maior conhecimento das alterações moleculares do processo de carcinogênese do esôfago, o qual deve resultar em benefícios aos pacientes. Desta forma, esperam-se melhores resultados no tratamento e na prevenção do câncer (Lehrbach et al. ⁶¹)

1.1.4.7 Fatores ambientais e poluentes

Os fatores ambientais exercem importante efeito sobre a carcinogênese esofágica. Em 1966, Burrell et al.⁶² propuseram a teoria do solo para explicar a disseminação endêmica do câncer esofágico em Transkei, África do Sul. Em regiões de elevada incidência de CEC, os pesquisadores observaram diferenças na produtividade do solo e na quantidade de molibdênio, bem como traços de oligoelementos (Groot⁵), constatando a existência de uma relação inversa entre a taxa de mortalidade de neoplasia de esôfago e os conteúdos no solo de molibdênio, manganês, zinco, magnésio, silício, níquel, ferro, iodo, cloro, potássio, sódio, fósforo e bicarbonato (Yang⁶³). O modo como essas substâncias afetam o epitélio esofágico não é conhecido, mas sabe-se que o molibdênio é um co-fator da enzima nitrato-redutase que afeta os nitritos e nitratos contidos nas plantas (Yang⁶³).

Na Arábia Saudita, a incidência aumentada de câncer esofágico está associada à contaminação da água por petróleo. Testes indicaram a presença de possíveis carcinógenos na água (Amer et al.⁶⁴).

A exposição a hidrocarbonos policíclicos aromáticos (PAHs) aumenta o risco de câncer do trato aerodigestivo. A exposição à gasolina ou derivados durante um ano, em média, ou decorrente de trabalho com aço ou em fundição, durante 10 anos, aumenta em 1,87 vezes o risco de desenvolver neoplasia de esôfago, comparado com indivíduos que nunca sofreram tal exposição (Gustavsson et al.⁶⁵).

Vizcaino et al.⁴¹ relataram, em 1995, a existência de risco de neoplasia de esôfago 2,5 vezes maior entre os trabalhadores em minas, em Bulawayo, Zimbábue.

1.1.5 Fatores protetores

Existem evidências de que a suplementação de vitaminas e minerais protege indivíduos com alto risco (Li et al. ⁶⁶) de desenvolver neoplasia de esôfago.

1.1.5.1 Cálcio

O cálcio atua sobre a fisiologia celular, prevenindo a peroxidação nuclear, a lesão e a morte celular. É possível que o aumento no consumo de cálcio diminua o risco de câncer (Chyou et al. ¹⁷).

1.1.5.2 Consumo freqüente de frutas e vegetais frescos

Indivíduos que consomem frutas durante cinco ou mais dias da semana possuem risco menor de desenvolver neoplasia do trato aerodigestivo quando comparados com aqueles que ingerem menor quantidade de tais alimentos (Chyou et al. ¹⁷, Steward et al. ⁶⁷, Bosetti et al. ⁶⁸). Frutas e vegetais contêm antioxidantes, vitaminas hidrossolúveis, minerais e componentes quimiopreventivos, tais como fenóis e flavonóides (Gaudet et al. ⁶⁹, De Stefani et al. ⁷⁰, Rossi et al. ⁷¹).

A melhoria no padrão nutricional, incluindo o aumento no consumo de frutas frescas e vegetais, pode ser um fator de proteção contra o aparecimento de CEC (Rossi et al. ⁷¹, Gao et al. ⁷²).

1.1.5.3 Suplementação de vitaminas C e E

O uso da suplementação tem sido associado a um risco menor de desenvolver CEC de esôfago (Mayne et al. ⁷³).

1.2 A importância da associação de tumores do trato aerodigestivo

A frequência do segundo tumor primário em pacientes com neoplasia primária de cabeça e pescoço varia de 10 a 36% (Goldstein e Zornoza ⁷⁴), com risco relativo 10 a 30 vezes maior em comparação ao risco da população em geral. Quanto à possibilidade de ocorrência do segundo tumor primário no pulmão, o risco relativo é de três a seis vezes mais elevado comparado ao da população em geral (Licciardello et al. ⁷⁵). Em relação ao carcinoma epidermóide de esôfago, os estudos até então descritos na literatura têm apresentado resultados variáveis.

Um estudo epidemiológico conduzido de 1944 a 1976, no Texas, Estados Unidos, avaliou aproximadamente 10 000 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço. Dez por cento desses pacientes apresentavam neoplasia secundária de esôfago (Goldstein e Zornoza ⁷⁴).

Em nosso meio, Hashimoto et al. ⁷⁶, 2005 demonstraram, através de exame endoscópico com cromoscopia com lugol, que 7,36% dos 326 pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço apresentaram tumor secundário no esôfago. Também em nosso meio, Ribeiro Jr et al. ⁷⁷, 1999 demonstraram que 3,8% dos 264 pacientes com CEC de esôfago apresentavam múltiplos tumores primários, todos no trato aerodigestivo, sendo que quatro pacientes possuíam tumores na laringe, três na língua, um no pulmão, um na cavidade oral e um no esôfago.

As neoplasias secundárias aos tumores de cabeça e pescoço não são causadas pela terapia, mas, possivelmente, refletem a exposição da mucosa aerodigestiva aos mesmos carcinógenos que provocaram o tumor primário. Essas neoplasias secundárias ocorrem na região da cabeça e do pescoço, do pulmão ou do esôfago (Goldenberg et al. ⁵⁶).

Para explicar a ocorrência de múltiplos tumores malignos no trato aerodigestivo, é importante considerar a teoria da “cancerização de área” (“field cancerization”), também conhecida como “síndrome da mucosa condenada”, descrita por Slaughter et al. ⁷⁸, em 1953. Segundo essa teoria, o aparecimento de múltiplos tumores estaria relacionado à exposição contínua e prolongada a carcinógenos comuns (álcool e tabaco, entre outros). Esses carcinógenos desencadeariam uma seqüência de alterações celulares e genéticas nos indivíduos suscetíveis, evoluindo de um processo inflamatório crônico para uma displasia leve, moderada e intensa e, por fim, para uma neoplasia maligna invasiva com metástases.

A associação de carcinógenos pode potencializar e facilitar a ação carcinogênica causando esofagite crônica, graus crescentes de displasia que podem progredir até o câncer avançado, com metástases. O álcool, por exemplo, fator freqüentemente associado ao fumo, aumenta a freqüência de mutações genéticas por uma série de mecanismos, tais como: lesão da mucosa propiciando o aumento da absorção de carcinógenos do tabaco; alteração de enzimas microsossomais envolvidas no metabolismo de carcinógenos; co-fator nas deficiências nutricionais pela presença de mitógenos intrínsecos da bebida (Tuyns ⁹, Yu et al. ¹⁰).

Técnicas avançadas de estudo da genética molecular para fins de detecção de alterações genéticas específicas têm se mostrado cada vez mais importantes no monitoramento da progressão e da disseminação do carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço e de esôfago. A expansão clonal está relacionada como um importante mecanismo da recidiva tumoral após ressecção completa do tumor. Uma população clonal de células neoplásicas é capaz de atravessar distâncias importantes para dar origem aos tumores secundários em locais anatômicos diferentes (Califano et al.⁷⁹).

A etiologia do segundo tumor de células escamosas, em pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço, permanece incerta, e a exposição local aumentada ao acetaldeído é um determinante crítico do fenômeno de “cancerização de área” (Muto et al.⁸⁰).

OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho foram avaliar os seguintes fatores em pacientes portadores de neoplasia primária de cabeça e pescoço:

- A prevalência do segundo tumor de esôfago;
- Os fatores de risco (consumo de etanol e tabaco) relacionados ao desenvolvimento de câncer de esôfago, quando presente;
- Os hábitos alimentares.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

No presente trabalho, avaliou-se retrospectivamente os hábitos alimentares, o consumo de etanol e tabaco de pacientes adultos portadores de carcinoma epidermóide primário de cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe e lábio, encaminhados pelos serviços de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Otorrinolaringologia e Radioterapia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de dezembro de 1995 a outubro de 2000.

Os pacientes foram atendidos no ambulatório do Grupo de Esôfago e Motilidade da Disciplina de Gastroenterologia da mesma faculdade. A presente casuística foi também objeto de análise de outras variáveis, tais como: prevalência de segundo tumor primário de esôfago, sensibilidade, especificidade, acurácia e valores preditivos positivo e negativo do exame endoscópico convencional e da cromoendoscopia com solução de lugol, na detecção de lesões neoplásicas de esôfago, apresentada em Tese de Doutorado defendida junto ao Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo⁸¹.

Foram incluídos os pacientes com diagnóstico prévio de neoplasia primária de cabeça e pescoço de cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe e lábio com diagnóstico histopatológico de carcinoma epidermóide.

Todos os pacientes foram submetidos a exame de endoscopia digestiva alta com sedação e com cromoscopia com solução de lugol 2%.

Os critérios de exclusão foram:

- alergia a iodo;
- gravidade da doença de base que contra-indicasse a realização do exame endoscópico, como, por exemplo, insuficiência cardíaca descompensada, insuficiência respiratória aguda, crise hipertensiva, diabetes mellitus descompensado;
- antecedente de hemorragia digestiva alta nos últimos 30 dias da entrevista;
- presença de tumor primário de glândulas salivares e seios da face;
- pacientes impossibilitados de realizar o exame endoscópico, em virtude de trismo, estenose cicatricial ou lesão tumoral obstrutiva;
- antecedente de cirurgia de ressecção esofágica;
- recusa em efetuar o exame endoscópico.
- juízo clínico do médico assistente.

3.2 Métodos

Todos os pacientes foram entrevistados através de questionário com informações sobre o consumo de etanol e tabaco e dos hábitos alimentares.

3.2.1 - Consumo de bebida alcoólica

3.2.1.1- Idade de início da ingestão

Os pacientes foram classificados conforme a idade de início da ingestão de bebida alcoólica em (Launoy et al.⁸²):

- a) menor de 15 anos;
- b) entre 16 e 20 anos;
- c) entre 21 e 25 anos;
- d) acima de 26 anos.

3.2.1.2- Volume ingerido de etanol (gramas) por semana

Os pacientes foram classificados conforme a ingestão média semanal de etanol conforme Launoy et al.⁸², 1997, em:

- a) de 1 a 150 gramas;
- b) entre 151 e 300 gramas;
- c) entre 301 e 450 gramas;
- d) entre 451 e 600 gramas;
- e) acima de 601 gramas.

3.2.1.3- Duração do consumo de etanol (em anos)

Foi classificada conforme critérios propostos por Launoy et. al.⁸², 1997, em:

- a) abaixo de 25 anos;
- b) entre 26 e 35 anos;
- c) entre 36 e 45 anos;
- d) entre 46 e 55 anos;
- e) acima de 56 anos.

3.2.1.4. “Índice de álcool”

Consiste no cálculo do número de unidades de etanol*/dia multiplicado pelo número de anos de consumo, representando o total de etanol consumido pelo paciente (Okumura et al. ⁸³).

* Uma unidade de etanol equivale a 28 gramas de álcool (Okumura et al. ⁸³).

3.2.2- Consumo de tabaco

3.2.2.1 Idade de início do tabagismo

Foi classificada em quatro grupos (Launoy et. al. ⁸²):

- a) início do tabagismo abaixo de 15 anos de idade;
- b) entre 16 e 20 anos de idade;
- c) entre 21 e 25 anos de idade;
- d) acima de 26 anos de idade.

3.2.2.2- Tipo de tabaco

Os tipos de tabaco consumidos pelos pacientes foram classificados como:

- a) cigarro de papel
- b) cigarro de palha
- c) cigarro de papel e de palha
- d) outros: cachimbo, charuto e mascar fumo.

3.2.2.3- Número de cigarros consumidos por dia

Foram classificados conforme os critérios descritos por Chyou et al.¹⁷, 1995, em:

- a) 1 a 19 cigarros/dia;
- b) 20 a 29 cigarros/dia;
- c) mais do que 30 cigarros/dia.

Para fins de uniformização da amostra utilizou-se o seguinte critério de conversão: 1 cigarro de palha = 3 charutos = 10 cigarros de papel (Elwood et al.⁸⁴).

3.2.2.4- Duração do tempo de consumo de tabaco

Classificado conforme Launoy et. al.⁸², 1997, nos seguintes grupos:

- a) abaixo de 15 anos;
- b) entre 16 e 30 anos;
- c) entre 31 e 45 anos;
- d) acima de 46 anos.

3.2.2.5- Índice de Brinkman

Foi obtido por meio da seguinte fórmula:

$$IB = N \times AC$$

Onde: IB= índice de Brinkman; N= número de cigarros fumados por dia;
AC= anos de consumo (Launoy et. al.⁸²).

O índice de Brinkman classifica o consumo de tabaco em:

- a) baixo (<200);
- b) moderado (entre 200 e 600);
- c) elevado (>600).

3.2.3- Padrão alimentar

O padrão alimentar analisado foi baseado no consumo de:

- A. Vegetais verdes (espinafre/couve)
- B. Vegetais de coloração alaranjada
- C. Outros vegetais
- D. Frutas frescas
- E. Suco de frutas
- F. Carne bovina
- G. Carne suína
- H. Frango
- I. Fígado
- J. Peixe
- K. Frutos do mar
- L. Ovos
- M. Bebida de infusão
- N. Café
- O. Laticínios
- P. Queijo

O padrão alimentar foi analisado quanto à frequência, à temperatura de consumo e ao preparo dos alimentos.

3.2.3.1- Frequência de ingestão

A ingestão dos alimentos (vegetais, carnes, laticínios, ovos, bebidas de infusão e café) foi analisada conforme a frequência em:

- a) menos de 1 dia por semana;
- b) 1 a 2 dias por semana;
- c) 3 a 4 dias por semana;
- d) mais de 5 dias (entre 5 a 7 dias) por semana.

3.2.3.2- Temperatura de consumo dos alimentos

Os alimentos ingeridos foram considerados de acordo com a temperatura:

- a) frios;
- b) mornos;
- c) quentes.

Dada a subjetividade do critério acima, as respostas basearam-se exclusivamente nas informações obtidas dos pacientes.

3.3.3- Preparo dos alimentos

As carnes e os vegetais ingeridos foram considerados, conforme o preparo dos mesmos:

- a) crus;
- b) cozidos;
- c) assados em forno;
- d) assados na brasa;
- e) fritos;
- f) outros.

Os dados foram digitados em planilha do Microsoft Excel e analisados pelo Software Estatístico SPSS para Windows versão 12.0.

Todos os parâmetros foram resumidos por grupo, onde as variáveis qualitativas foram representadas por frequência absoluta (n) e relativa (%).

A presença de associação entre as variáveis qualitativas foi analisada pelo Teste Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher ou Teste da Razão de Verossimilhança.

O nível de significância adotado foi $\alpha = 5\%$ e níveis descritivos (p) inferiores a esse valor foram considerados estatisticamente significativos.

Para as variáveis analisadas, em que a associação foi considerada estatisticamente significativa, foram calculadas a Razão de Chances (OR= Odds Ratio), seguida do Intervalo com 95% de Confiança (IC_{95%}) (Pagano⁸⁵).

A média da variável idade foi comparada com o teste t-Student (Rosner⁸⁶).

Serão apresentados a seguir os resultados referentes à análise dos pacientes.

5.1 Frequência de segundo tumor primário de esôfago nos pacientes portadores de NPCP

Dentre os 326 pacientes estudados, 88 (27%) apresentaram segundo tumor primário.

Alguns pacientes apresentaram lesão em mais de uma topografia (Tabela 2).

Dos 88 pacientes portadores de segundo tumor primário, 36 (40,9%) apresentaram o segundo tumor localizado no esôfago (cabeça e pescoço + esôfago isoladamente) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição de pacientes conforme a localização do segundo tumor primário

Segundo tumor primário	Número de pacientes
Cabeça e pescoço	39 (44,31%)
Cabeça e pescoço + Esôfago	10 (11,36%)
Cabeça e pescoço + Pulmão	3 (3,40%)
Cabeça e pescoço + Próstata	1 (1,13%)
Cabeça e pescoço + Bexiga	1 (1,13%)
Esôfago	26 (29,54%)
Estômago	5 (5,70%)
Pulmão	2 (2,27%)
Cólon	1 (1,13%)
TOTAL	88 (100,00%)

5.2 Estudo dos fatores (idade e sexo) associados ao desenvolvimento de neoplasia de esôfago associado a NPCP

A idade dos pacientes, que não desenvolveram neoplasia de esôfago, variou de 29 a 92 anos, com média de $58,17 \pm 11,70$ anos e mediana de 58 anos (Tabela 3). Duzentos e oitenta e um pacientes estudados (86,2 %) eram do sexo masculino e 45 (13,8%) do sexo feminino, sendo a proporção mulher/homem de 1 mulher : 6,24 homens (Tabela 4). Dos 36 pacientes com neoplasia de esôfago, 34 eram do sexo masculino e 2 do sexo feminino, sendo a proporção mulher/homem de 1 mulher:17 homens, com idade variando de 36 a 84 anos. Não foi observada diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) na análise das seguintes variáveis: média de idade, mediana, idade mínima e máxima e sexo entre pacientes com e sem segundo tumor primário de esôfago.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes conforme a idade e frequência de segundo tumor primário de esôfago

Idade	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago
Média ± desvio padrão	58,17± 11,70	56,47 ± 11,23
Mediana	58	56
Mínima	29	36
Máxima	92	84
TOTAL	290 (88,96%)	36 (11,04%)

p= 0,410 (ANOVA)

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes conforme o sexo e frequência de segundo tumor primário de esôfago

Sexo	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL
Masculino	247 (87,9%)	34 (12,10%)	281(100%)
Feminino	43 (95,56%)	2 (4,44%)	45 (100%)
TOTAL	290 (88,96%)	36 (11,04%)	326 (100%)

p= 0,197 (Teste Exato de Fischer)

5.3 Relação entre consumo de etanol e desenvolvimento de segundo tumor primário no esôfago

Duzentos e oitenta e cinco pacientes (87,42%) apresentavam antecedentes ou consumo ativo de etanol. Dos 36 pacientes que desenvolveram um segundo tumor primário de esôfago, 35 consumiam bebidas alcoólicas (97,22%) (Anexo A, Tabela 5) ($p>0,05$).

Foram observadas as seguintes características no grupo de pacientes com segundo tumor primário no esôfago: início mais precoce de ingestão de bebida alcoólica ($p<0,05$) (Tabela 6), maior duração de consumo de bebida alcoólica ($p<0,05$) (Tabela 7) e maior consumo semanal de etanol ($p<0,05$) (Tabela 8).

Tabela 6 - Distribuição dos pacientes conforme a idade de início do consumo de etanol e frequência de segundo tumor primário no esôfago

Idade de início do consumo de etanol (anos)	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL
< 15	59 (80,82%)	14 (19,18%)	73 (100,0%)
16 – 20	132 (88,59%)	17 (11,41%)	149 (100,0%)
21 – 25	32 (94,12%)	2 (5,88%)	34 (100,0%)
> 25	27 (93,10%)	2 (6,90%)	29 (100,0%)
TOTAL	250 (87,72%)	35 (12,28%)	285 (100,0%)
p= 0,145 (Qui-quadrado)			
Média ± desvio padrão	20,00 ± 6,99	17,11 ± 5,33	
p= 0,0012 (teste da soma de postos de Wilcoxon)			

Tabela 7 - Distribuição dos pacientes conforme a duração do consumo de etanol e a frequência de segundo tumor primário no esôfago

Duração de Consumo (anos)	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL
0	40 (97,56%)	1 (2,44%)	41 (100,0%)
< 15 anos	20 (95,24%)	1 (4,76%)	21 (100,0%)
16 – 30	94 (93,07%)	7 (6,93%)	101 (100,0%)
31 – 45	101 (83,47%)	20 (16,53%)	121 (100,0%)
> 45	35 (83,33%)	7 (16,67%)	42 (100,0%)
TOTAL	290 (88,96%)	36 (11,04%)	326 (100,0%)
p=0,018 (Qui-quadrado)			
Média ± desvio padrão	27,99 ± 16,02	35,69 ± 12,10	
p=0,0038 (teste da soma de postos de Wilcoxon)			

Tabela 8 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo semanal de etanol e a frequência de segundo tumor primário no esôfago

Consumo (gramas de etanol/semana)	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL
0	40 (97,56%)	1 (2,44%)	41 (100,0%)
< 150	37 (90,24%)	4 (9,76%)	41 (100,0%)
151 – 300	33 (91,43%)	3 (8,57%)	36 (100,0%)
301 – 450	25 (83,33%)	5 (16,67%)	30 (100,0%)
451 – 600	19 (90,91%)	2 (9,09%)	21 (100,0%)
> 600	136 (86,62%)	21 (13,38%)	157 (100,0%)
TOTAL	290 (88,96%)	36 (11,04%)	326 (100,0%)
p=0,265 (Qui-quadrado)			
Média ± desvio padrão	782,81 ± 811,33	1132 ± 1120	
p=0,0374 (teste da soma de postos de Wilcoxon)			

Os pacientes que iniciaram o consumo de etanol antes dos 15 anos possuíam maior risco de desenvolver neoplasia de esôfago quando comparados com aqueles que iniciaram a ingestão após os 15 anos ($p=0,037$; odds ratio 0,463 IC [0,222-0,968]) (Tabela 9), assim como o risco é maior na faixa etária compreendida entre os 16 e 20 anos ($p>0,05$; odds ratio 6,941 IC [4,156–12,316] comparado com as demais faixas etárias (Tabela 10).

Tabela 9 - Distribuição dos pacientes conforme a idade de início do consumo de etanol (inferior a 15 anos de idade e superior aos 15 anos) e a frequência de segundo tumor primário de esôfago

Idade de início do consumo de etanol (anos)	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
< 15	59 (80,8%)	14 (19,2%)	73 (100,0%)
> 15	191 (90,1%)	21 (9,9%)	212 (100,0%)
TOTAL	250 (87,7%)	36 (12,3%)	285 (100,0%)

p= 0,037 (teste Qui-Quadrado)
Odds Ratio 0,463 IC [0,222-0,968]

Tabela 10 - Distribuição dos pacientes conforme a idade de início de consumo de etanol (faixa etária entre 16 e 20 anos) e a frequência de segundo tumor primário de esôfago

Idade de início do consumo de etanol (anos)	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
16 - 20	132 (88,6%)	17 (11,4%)	149 (100,0%)
≠ 16 - 20	118 (86,8%)	18 (13,2%)	136 (100,0%)
TOTAL	250 (87,7%)	36 (12,3%)	285 (100,0%)

p= 0,639 Teste Qui-Quadrado
Odds Ratio 6,941 IC[4,156-12,316]

Dos 36 pacientes que desenvolveram neoplasia de esôfago, 20 consumiram etanol por um período de 31 a 45 anos, sendo este dado estatisticamente significativo ($p=0,015$; odds ratio 0,428 IC [0,212 – 0,861]) (Tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição dos pacientes conforme a duração do consumo de etanol (de 31 a 45 anos) e a frequência de segundo tumor primário de esôfago

Duração de Consumo (anos)	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
31 - 45 anos	101 (83,5 %)	20 (16,5%)	121 (100,0%)
≠ 31 – 45 anos	189 (92,2 %)	16 (7,8%)	205 (100,0%)
TOTAL	290 (89,0 %)	36 (11,0%)	326 (100,0%)

$p=0,015$ (Teste Qui-Quadrado)

Odds Ratio 0,428 IC [0,212 – 0,861]

Não se observou diferença em relação ao consumo de etanol aferido pelo “índice de álcool” ($p>0,05$) (Anexo A, Tabela 12), ao passo que a frequência semanal de consumo de etanol mostrou-se significativa, pois 32 dos 36 pacientes que desenvolveram a neoplasia de esôfago consumiam etanol durante mais de 3 dias por semana ($p<0,05$; odds ratio 0,297 IC [0,102 – 0,864]) (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição dos pacientes conforme a frequência semanal de consumo de etanol e a presença de segundo tumor primário no esôfago

Etilismo Frequência	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Não consome/< 3 dias/semana	204 (86,4%)	32 (13,6%)	236 (100,0%)
> 3 dias/semana	86 (95,6%).	4 (4,4%)	90 (100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326 (100,0%)

$p= 0,019$ (teste qui quadrado)

Odds ratio 0,297 IC [0,102 – 0,864]

5.4 Relação entre consumo de tabaco e desenvolvimento de segundo tumor primário no esôfago

Trezentos e onze (95,39%) pacientes relatavam consumo prévio ou ativo de tabaco (Tabela 14).

Tabela 14 - Distribuição dos pacientes segundo o consumo de tabaco e a frequência de segundo tumor primário no esôfago

Consumo de Tabaco	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Não	15 (100,0%)	0 (0,0%)	15 (100,0%)
Sim	275 (88,4%)	36 (11,0%)	31 (100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326 (100,0%)

p= 0,388 (Teste exato de Fischer)

Não foi observado um risco maior de segundo tumor primário no esôfago relacionado à duração do consumo de tabaco ($p>0,05$) (Anexo A, Tabela 15).

Não se observou risco maior de segundo tumor primário no esôfago em relação a: consumo de tabaco ($p>0,05$) (Tabela 14); idade de início do tabagismo ($p>0,05$) (Anexo A, Tabela 16); tipo de tabaco consumido (cigarros de palha & cigarros de papel) ($p>0,05$) (Anexo A, Tabela 17), consumo diário de cigarros ($p>0,05$) (Anexo A, Tabela 18) e consumo medido pelo índice de Brinkman (Anexo A, Tabela 19).

5.5 Relação entre consumo de etanol, tabaco e associação de ambos e desenvolvimento de segundo tumor primário no esôfago

A associação entre ingestão de etanol e o hábito de consumir tabaco apresentou diferença estatística em relação à presença de um segundo tumor primário no esôfago ($p < 0,05$) (Tabela 20).

Tabela 20 - Distribuição dos pacientes conforme a associação de tabaco e álcool e frequência de segundo tumor primário no esôfago

Fator de risco	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Tabaco + Álcool	245 (87,5%)	35 (12,5%)	280 (100,0%)
Nenhum, Apenas Álcool e Apenas Tabaco	45 (97,8%)	1 (2,2%)	46 (100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326 (100,0%)

$p = 0,038$ (Teste Qui-Quadrado)

OR 0,156 (0,021-1,165)

5.6 Relação entre os hábitos alimentares e o desenvolvimento do segundo tumor primário do esôfago

5.6.1 Consumo de vegetais verdes (espinafre/couve)

Duzentos e sessenta e oito pacientes consumiam vegetais verdes mais de uma vez por semana, sendo que 109 consumiam esses alimentos durante mais de cinco dias por semana. Dos 36 pacientes que desenvolveram neoplasia de esôfago, 20 consumiam vegetais verdes mais de três vezes por semana (Anexo A, Tabela 21), porém não foi observada diferença estatística significativa ($p>0,05$).

5.6.2 Consumo de vegetais alaranjados

Duzentos e trinta e oito pacientes consumiam vegetais alaranjados mais de uma vez por semana, sendo que 62 consumiam esses alimentos mais de cinco dias por semana. Dos 36 pacientes que desenvolveram o segundo tumor primário de esôfago, 11 (12,5%) consumiam vegetais alaranjados raramente (menos de um dia por semana), não havendo diferença significativa entre os que desenvolveram ou não a neoplasia ($p>0,05$) (Anexo A, Tabela 22).

5.6.3 Consumo de outros vegetais

Cento e vinte e cinco pacientes consumiam outros vegetais mais de cinco dias por semana, entre eles 17 dos 36 que desenvolveram neoplasia de esôfago (Anexo A, Tabela 23), porém sem diferença significativa entre os que desenvolveram ou não a neoplasia ($p>0,05$).

5.6.3.1 Preparo das verduras

Cento e noventa pacientes consumiam verdura na forma crua e, apesar de 23 terem desenvolvido neoplasia de esôfago, não ocorreu significância estatística entre o consumo de verdura crua e o aparecimento de câncer ($p>0,05$) (Anexo A, Tabela 24).

5.6.4 Consumo de frutas frescas

Cento e dezenove pacientes consumiam frutas frescas mais de cinco dias por semana, sendo que 16 dos que desenvolveram o segundo tumor consumiam-nas por mais de três dias por semana (Anexo A, Tabela 25), porém não houve significância estatística entre o consumo de frutas frescas e o desenvolvimento de neoplasia de esôfago ($p>0,05$).

5.6.5 Consumo de suco de frutas

Cento e vinte e dois pacientes consumiam suco de frutas menos de um dia por semana. Onze dos 36 que desenvolveram a neoplasia de esôfago consumiam suco de frutas entre cinco e sete dias por semana. (Anexo A, Tabela 26), sem significância estatística entre os que desenvolveram ou não neoplasia ($p>0,05$).

5.6.6 Consumo de carne bovina

Cento e cinquenta e oito pacientes consumiam carne bovina mais de cinco dias por semana. Destes, 14 desenvolveram o segundo tumor (Anexo A, Tabela 27). Não houve diferença estatística em relação à frequência de consumo de carne bovina entre aqueles que desenvolveram ou não neoplasia de esôfago ($p>0,05$).

5.6.7 Consumo de carne de ave

Duzentos e oitenta pacientes consumiam carne de ave mais de uma vez por semana. Apenas dois dos 36 pacientes que desenvolveram neoplasia de esôfago consumiam carne de ave entre cinco a sete dias por semana (Anexo A, Tabela 28), porém sem diferença estatística entre os que desenvolveram ou não neoplasia de esôfago ($p>0,05$).

5.6.8 *Consumo de carne suína*

Duzentos e dezesseis pacientes apresentaram baixo consumo de carne suína (menos de 1 dia/semana) e apenas 1 com neoplasia de esôfago consumia entre três a quatro dias na semana. Não houve diferença estatística entre os que desenvolveram ou não neoplasia de esôfago em relação ao consumo de carne de porco ($p>0,05$) (Anexo A, Tabela 29).

5.6.9 *Preparo das carnes*

Cento e sessenta e cinco pacientes consumiam as carnes da forma cozida e 18 dos 36 que desenvolveram a neoplasia de esôfago consumiam-na frita (Anexo A, Tabela 30), porém sem significância estatística no preparo das carnes entre os que desenvolveram ou não neoplasia de esôfago ($p>0,05$).

5.6.10 Consumo de peixe

Cento e quarenta e nove pacientes consumiam peixe mais de uma vez por semana, sendo que destes, 14 desenvolveram neoplasia de esôfago, (Anexo A, Tabela 31) e o consumo mais freqüente era na forma de fritura (Anexo A, Tabela 32), porém não houve significância estatística em relação à freqüência de consumo e ao preparo do peixe e o desenvolvimento de neoplasia de esôfago ($p>0,05$).

5.6.11 Consumo de fígado

Duzentos e três pacientes consumiam fígado menos de um dia por semana. Dezesseis pacientes dos que desenvolveram neoplasia de esôfago consumiam esse alimento mais de um dia por semana. (Anexo A, Tabela 33), sem diferença estatística em relação ao consumo de fígado entre os que desenvolveram ou não neoplasia de esôfago ($p>0,05$).

5.6.12 Consumo de frutos do mar

Trezentos e oito pacientes raramente consumiam frutos do mar. Dois dos 36 pacientes que desenvolveram o segundo tumor no esôfago consumiam frutos do mar um ou dois dias por semana. (Anexo A, Tabela 34). Não foi observada diferença estatística em relação à frequência do consumo de frutos do mar entre os que desenvolveram ou não neoplasia de esôfago ($p>0,05$).

5.6.13 Consumo de ovos

Duzentos e sessenta e quatro pacientes ingeriam ovos mais de um dia por semana. Treze pacientes dos 36 que desenvolveram neoplasia de esôfago consumiam ovos mais de três dias por semana. (Anexo A, Tabela 35). Não foi observada significância estatística em relação à frequência de consumo de ovos e o desenvolvimento de neoplasia de esôfago ($p>0,05$).

5.6.14 Temperatura de consumo dos alimentos

Em relação ao consumo dos alimentos, 34 consumiam alimentos quentes ou muito quentes, sendo que destes, quatro desenvolveram o segundo tumor esofágico. (Anexo A, Tabela 36), sem significância estatística ($p>0,05$) entre temperatura de consumo de alimentos e aparecimento de neoplasia de esôfago.

5.6.15 Consumo de bebidas de infusão

Duzentos e trinta pacientes consumiam bebidas de infusão menos de uma vez por semana. Seis pacientes daqueles que desenvolveram o segundo tumor esofágico consumiam bebidas de infusão mais de cinco dias por semana (Anexo A, Tabela 37), porém sem diferença estatística entre os que desenvolveram ou não neoplasia de esôfago ($p>0,05$).

5.6.16 Consumo de café

Duzentos e noventa e cinco pacientes consumiam café entre cinco a sete dias por semana. Trinta e quatro pacientes dos 36 que desenvolveram neoplasia de esôfago consumiam café mais de cinco dias por semana (Anexo A, Tabela 38) e 20 consumiam-no em temperatura considerada quente (Anexo A, Tabela 39), porém sem significância estatística entre a frequência e a temperatura de consumo de café e o desenvolvimento de neoplasia de esôfago ($p>0,05$).

5.6.17 Consumo de laticínios e queijo

Cento e oitenta e três pacientes consumiam laticínios raramente (menos de um dia na semana). Quatorze dos 36 pacientes que desenvolveram a neoplasia consumiam-nos mais de um dia por semana (Anexo A, Tabela 40), sem significância estatística em relação ao consumo de laticínios e queijo (Anexo A, Tabela 41) entre os que desenvolveram ou não neoplasia de esôfago ($p>0,05$).

No presente estudo, dos 326 pacientes portadores de neoplasia primária de cabeça e pescoço avaliados, 88 (27%) apresentaram pelo menos um segundo tumor maligno primário em outra topografia, sendo que 36 desses pacientes (11,04%) apresentaram neoplasia localizada no esôfago.

Em um estudo envolvendo 49 751 pacientes com neoplasia, admitidos no National Cancer Center Hospital, no período de 1962 a 1996, Kaneko e Yamaguchi⁸⁷ observaram um risco elevado de desenvolvimento do segundo tumor maligno. O risco observado foi 4,9 vezes maior de apresentar uma neoplasia maligna no esôfago e 2,3 vezes maior em topografia de laringe. De fato, a associação entre neoplasia primária de cabeça e pescoço e câncer esofágico é conhecida de longa data, embora apresente ampla variação na literatura, com taxas de frequência variando de 2,0% a 36% (Goldstein e Zorzona⁷⁴, Hashimoto et al.⁷⁶, Shaha et al.⁸⁸, Atabek et al.⁸⁹, Ina et al.⁹⁰, McGuirt et al.⁹¹, Argiris et al.⁹², Watanabe et al.⁹³, Tincani et al.⁹⁴, Moschler et al.⁹⁵, Dubuc et al.⁹⁶, Muto et al.⁹⁷).

Em nosso meio, Tincani et al.⁹⁴, em 2000 e Hashimoto et al.⁷⁶, em 2005, demonstraram a existência de uma associação entre neoplasia primária de cabeça e pescoço e câncer de esôfago, com taxas de prevalência de 8,3% e 7,36%, respectivamente, sendo que ambos os autores utilizaram como diagnóstico a endoscopia com cromoscopia com lugol a 2%. Esse método também foi utilizado em nosso estudo, porém encontramos taxa de prevalência de 11,04%. Tal fato pode ser explicado pelo maior número de pacientes em nosso estudo. É essencial ressaltar a importância da realização de exame endoscópico com cromoscopia de controle nos pacientes com risco maior de desenvolver neoplasia de esôfago, entre eles, os portadores de carcinoma de cabeça e pescoço, a fim de que se possa detectar a neoplasia em um estágio mais precoce.

Convém mencionar que a prevalência de neoplasia de esôfago de 11,04% observada em nossa casuística é proporcionalmente muito maior do que aquela observada na população da cidade de São Paulo, Brasil, cuja estimativa aponta em 12,8 casos por 100 000 habitantes, destacando-se que pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço têm um risco maior de desenvolver câncer de esôfago.

Apesar de São Paulo não ser considerada área endêmica de neoplasia de esôfago, a idade média dos pacientes que desenvolveram neoplasia de esôfago foi de $56,47 \pm 11,23$ anos, constatando-se uma idade média mais baixa do que a descrita em portadores de CEC moradores de áreas endêmicas, como Hunan (China) ($62,9 \pm 8,19$) (Wang et al.⁵⁷). Tal fato pode ser explicado pelo fato dos portadores de neoplasia primária de cabeça e pescoço se constituírem em um importante grupo de risco para neoplasia de esôfago. Segundo Zhang et al.⁹⁸, a faixa etária de maior risco para neoplasia de esôfago, na população em geral, era de 50 anos durante a década de 70. A partir da década de 80, constatou-se alteração da faixa etária de incidência de 50 para 60 anos.

A proporção observada entre mulheres e homens de 1:14, em nossa casuística, é menor do que a encontrada em estudo epidemiológico na China, durante o período de 1970 a 2001, onde a proporção observada foi de 1 mulher para 5,5 homens (Zhang et al.⁹⁸). Em nosso meio, Mirra et al.⁹⁹, em 1982, demonstraram uma relação mulheres/homens de 1,3:6,4 por 100 000 habitantes referente aos dados de incidência de câncer de esôfago no município de São Paulo, em 1975. Vale mencionar que, embora caracterizada a maior prevalência no sexo masculino, já demonstrada por diversos autores (Brown et al.⁷, Gimeno et al.¹³, Engel et al.¹⁴, Wang et al.⁵⁷, Zhang et al.⁹⁸), esses estudos não fazem referência aos casos de câncer de esôfago em pacientes portadores de neoplasia primária de cabeça e pescoço.

Dentre os vários aspectos associados à predisposição de múltiplas neoplasias, a clássica teoria da “cancerização de área”, proposta por Slaughter et al.⁷⁸, em 1956, é bastante elucidativa. Segundo esta teoria, indivíduos geneticamente predispostos, quando expostos a carcinógenos comuns, iniciam um processo de inflamação crônica do trato aerodigestivo, que pode evoluir progressivamente para displasia de baixo, médio e alto grau até o estágio invasivo com metástases. Isso pode ser aplicável ao caso das neoplasias de cabeça e pescoço e de esôfago. Álcool e fumo, por exemplo, são conhecidos carcinógenos que atuam sinergicamente na gênese das neoplasias primárias de cabeça e pescoço (Tuyns⁹, Johnson¹⁶, Blot¹⁸, Goldenberg et al.⁵⁶, Elwood et al.⁸⁴), mas se constituem, também, em importantes fatores de risco de desenvolvimento de uma segunda neoplasia primária no esôfago nesses pacientes (Goldenstein e Zornoza⁷⁴, Ribeiro Jr et al.⁷⁷, Okumura et al.⁸³).

Em nosso meio, Jozala et al.¹⁰⁰ relatam a associação entre ingestão de etanol e carcinoma epidermóide de esôfago, com risco relativo de 26,7. No presente estudo, constatou-se uma frequência mais elevada de segundo tumor primário de esôfago em indivíduos que consumiam bebidas alcoólicas. Nesse sentido, é interessante observar que a idade precoce de ingestão de bebida alcoólica (anterior aos 20 anos de idade), a maior duração de consumo de bebida alcoólica (consumo acima de 31 anos) e o elevado consumo semanal de etanol (acima de 600 gramas de etanol) apresentaram relação significativa com a presença de segundo tumor primário de esôfago ($p < 0,05$).

Efetivamente, a influência do consumo de etanol e tabaco na etiologia do carcinoma de esôfago são fatores bem conhecidos (Brown et al. ⁷, Tuyns ⁹, Yu et al. ¹⁰, Holmes e Vaughn ¹¹, Gimeno et al. ¹³, Engel et al. ¹⁴, Chyou et al. ¹⁷, Blot ¹⁸, Sewram et al. ²⁸, Launoy et al. ²⁹, Stoner e Gupta ⁵⁰, Chitra et al. ⁵⁵, Goldenberg et al. ⁵⁶, De Stefani et al. ⁷⁰, Gao et al. ⁷², Launoy et al. ⁸², Elwood et al. ⁸⁴, Garavello et al. ¹⁰¹, Launoy et al. ¹⁰², Wu et al. ¹⁰³) e, nossa casuística não só corrobora dados da literatura como também identifica e estratifica o nível de risco de neoplasia de esôfago nos indivíduos, conforme a idade de início, a duração e a quantidade de consumo de etanol em nosso meio (Brown et al. ⁷, Yu et al. ¹⁰, Engel et al. ¹⁴, Chyou et al. ¹⁷, Launoy et al. ²⁹, Gao et al. ⁷², Launoy et al. ⁸², Garavello et al. ¹⁰¹, La Vecchia e Negri ¹⁰⁴).

É importante salientar que o risco de neoplasia de esôfago foi 0,4 vezes maior entre aqueles com idade de início de ingestão de etanol anterior aos 15 anos de idade e com consumo por um período de 31 a 40 anos, ressaltando que a duração de exposição ao carcinógeno (etanol) é fator de risco para o câncer de esôfago entre os portadores de neoplasia primária de cabeça e pescoço.

Vale também mencionar que o consumo de etanol calculado pelo índice de álcool acima de 100 esteve associado ao maior risco de desenvolver um segundo tumor no esôfago, embora essa constatação não tenha obtido diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$). É importante considerar que, além do etanol, outras substâncias presentes em bebidas alcoólicas podem representar risco para o desenvolvimento de neoplasias (Chyou et al. ¹⁷), mas não foram avaliadas pelo presente estudo.

Diversos autores descreveram um risco maior de neoplasia de esôfago nos tabagistas que consumiam mais de 20 cigarros por dia (Gimeno et al.¹³, Chyou et al.¹⁷, La Vecchia e Negri¹⁰⁴, Gallus et al.¹⁰⁵, Yokoyama et al.¹⁰⁶). Em nossa casuística, por outro lado, embora um número considerável de pacientes que desenvolveram neoplasia de esôfago tenha iniciado o hábito de fumar com idade inferior a 15 anos, apresentado consumo acima de 11 cigarros por dia e índice de Brinkman acima de 600, não se observou diferença estatisticamente significativa ($p>0,05$) em comparação com aqueles que não desenvolveram carcinoma esofágico.

Em nosso meio, Menezes et al.¹⁰⁷, 2002, descreveram que os fumantes tiveram uma probabilidade 4,5 vezes maior de ter câncer do esôfago do que os não fumantes, porém Jozala et al.¹⁰⁰, tal como foi observado em nosso estudo, não encontraram associação entre neoplasia de esôfago e tabagismo. É difícil a interpretação desse achado, porém, é possível que a observação de uma casuística maior pudesse refletir melhor a efetiva relação entre as variáveis aqui apresentadas e o aparecimento do segundo tumor. Por outro lado, embora o consumo de tabaco por hábito de fumar cigarros de palha, cachimbo e mascar fumo de corda tenha sido relacionado ao câncer do trato aerodigestivo (Johnson¹⁶, Goldenberg et al.⁵⁶), tal fato não foi o que observamos na presente série ($p>0,05$). Convém mencionar que os teores de nicotina, alcatrão e outros carcinógenos que poderiam eventualmente ser associados ao câncer de esôfago não foram avaliados no presente estudo (Johnson¹⁶, Chyou et al.¹⁷).

Em um estudo realizado na América do Sul, Castellsague et al.¹⁰⁸, 1999, relatam que a exposição simultânea ao tabaco e ao etanol possui efeito multiplicador do risco de neoplasia de esôfago. Em nosso estudo, apesar de o tabaco não ter sido associado à neoplasia de esôfago, ao analisarmos o consumo de tabaco e etanol conjuntamente, observamos significância estatística de tal consumo em comparação com indivíduos que não desenvolveram carcinoma esofágico, corroborando a hipótese da atuação sinérgica destes carcinógenos, tal como foi descrito por outros autores (Tuyns⁹, Johnson¹⁶, Blot¹⁸, Goldenberg et al.⁵⁶, Elwood et al.⁸⁴, Hashibe et al.¹⁰⁹). Portanto, as implicações desses achados são importantes para a saúde pública, pois o carcinoma de esôfago nos portadores de neoplasia primária de cabeça e pescoço depende de estratégias preventivas para o seu controle.

As deficiências de vitamina A, C, ácido fólico, vitamina E, B12, riboflavina são fatores de risco para câncer (Blot¹⁸, Stoner e Gupta⁵⁰, Stolzenberg-Solomon et al.⁵², Galeone et al.¹¹⁰, Larsson et al.¹¹¹). Nesse contexto, dietas ricas em vegetais verdes e alaranjados, fontes de β caroteno e frutas cítricas ricas em vitamina C poderiam diminuir o risco de carcinoma epidermóide de esôfago (De Stefani et al.⁵⁸).

Chyou et al.¹⁷ demonstraram, também, que pacientes que consumiam frutas frequentemente (≥ 5 vezes/semana) possuíam um risco menor de desenvolver câncer do trato aerodigestivo quando comparados a pacientes que consumiam frutas com menor frequência. Este achado não foi confirmado no presente trabalho, não tendo sido observada diferença estatística entre os que desenvolveram neoplasia de esôfago, em relação ao consumo de vegetais, frutas frescas ou suco de frutas, comparados com aqueles que não desenvolveram a referida neoplasia ($p>0,05$). Tal fato poderia ser explicado pela dificuldade em avaliar com precisão a quantidade e a variedade dos componentes da alimentação.

Vários antioxidantes, assim como o consumo de frutas e vegetais, estariam associados à redução do risco de câncer esofágico (De Stefani et al.⁷⁰). Boeing et al.¹¹², em um estudo multicêntrico europeu, relatam a existência de um risco menor de neoplasia do trato aerodigestivo entre pacientes que consumiam 80g/dia de frutas e vegetais quando comparados àqueles que consumiam uma quantidade menor de tais alimentos. Porém, não se observou nenhuma diferença na presente avaliação. Brown et al.⁷, em 2001, também não encontraram associação entre o consumo de frutas e vegetais e o risco de CEC de esôfago.

O consumo de carnes salgadas ou conservadas em sal é relatado como fator de risco para a neoplasia de esôfago. Murtaza et al.³³, Wang et al.⁵⁷, De Stefani et al.¹¹³, entretanto, não encontraram associação entre a referida doença e o consumo total de carnes, assim como no modo de preparo das mesmas. Nossos dados corroboram os achados destes autores. O consumo de carnes conservadas em sal não foi estudado no presente estudo, pois não é habitual o consumo deste tipo de alimento em nosso meio.

Aminas heterocíclicas, que são substâncias encontradas na superfície tostada das carnes (Terry et al.⁵⁹), têm sido associadas a risco de câncer de esôfago. Seria, destarte, esperado que a ingestão aumentada de alimentos fritos elevasse a frequência de neoplasia de esôfago. Em nossa avaliação, apesar de mais de 50% dos pacientes consumirem carnes tostadas, porém, com pouca frequência (1-2 dias por semana ou menos), não se observou ocorrência de câncer de esôfago, provavelmente devido à baixa frequência de consumo.

O consumo de alimentos e bebidas, tais como chá, café, café com leite e mate, em temperaturas elevadas, tem sido considerado um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia de esôfago devido à irritação crônica da mucosa esofágica (Barros et al. ²⁶, Castellsagué et al. ²⁷, Sewram et al. ²⁸). No sul do Brasil, 20% dos casos de câncer do trato aerodigestivo estão relacionados ao consumo de mate quente (Pintos et al. ¹¹⁴). No presente trabalho, não observamos esta associação, mas deve-se mencionar que na cidade de São Paulo, diferentemente do que ocorre nos estados do sul do Brasil, particularmente no Rio Grande do Sul, não é habitual o consumo de bebidas de infusão, como o mate/chimarrão. Castellsagué et al. ²⁷ descreveram um risco duas a quatro vezes maior de desenvolver câncer de esôfago nos indivíduos que consumiam café com leite e chá em temperaturas muito elevadas. Na presente série, essa relação não foi observada ($p>0,05$).

O cálcio previne a lesão e a morte celular sendo sugerido que o aumento de sua ingestão diminui o risco de câncer (Chyou et al. ¹⁷). Em nossa casuística não observamos associação entre a ingestão de alimentos ricos em cálcio (laticínios e queijo) e a presença de neoplasia de esôfago, já que a maioria dos pacientes consumia uma quantidade pequena de laticínios e queijo.

CONCLUSÕES

- A prevalência de neoplasia de esôfago em pacientes com neoplasia primária de cabeça e pescoço foi 11,04%.
- O consumo de etanol está associado ao maior risco de câncer de esôfago.
- O tabagismo associado ao etanol está associado ao risco de câncer de esôfago.
- Não houve associação entre o câncer de cabeça e pescoço e neoplasia de esôfago em relação às seguintes variáveis: consumo de vegetais verdes e alaranjados; frutas; suco de frutas; bebidas de infusão; café; carnes bovina, suína e de aves; peixes; laticínios; queijos; frutos do mar e ovos assim como no modo de preparo e temperatura de consumo dos alimentos.

Anexo A Tabelas

Tabela 5 - Distribuição dos pacientes conforme antecedente de consumo de etanol e frequência de segundo tumor primário no esôfago

Consumo de Etanol	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Não	40 (97,6%)	1 (2,4%)	41 (100,0%)
Sim	250 (87,7%)	35 (12,3%)	285 (100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326 (100,0%)

p = 0,064 (Teste exato de Fisher)

Odds Ratio 5,600 IC [0,746 – 42,031]

Tabela 12 - Distribuição dos pacientes segundo o índice de álcool e a frequência de segundo tumor primário no esôfago

Índice de álcool	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
0	40 (97,56%)	1 (2,44%)	41 (100,0%)
< 50	65 (91,67%)	6 (8,33%)	71 (100,0%)
51 – 100	53 (88,52%)	7 (11,48%)	60 (100,0%)
> 100	132 (85,53%)	22 (14,47%)	154 (100,0%)
TOTAL	290 (88,96%)	36 (11,04%)	326 (100,0%)

p= 0,092 (Generalização do Teste Exato de Fisher)

Média ± desvio padrão	24211 ± 27602	4146334 ± 46411
-----------------------	---------------	-----------------

p=0,058 (teste da soma de postos de Wilcoxon)

Tabela 15 - Distribuição dos pacientes conforme a duração do consumo de tabaco (anos) e frequência de segundo tumor primário no esôfago

Período de Consumo (anos)	Sem neoplasia esôfago	Com neoplasia esôfago	TOTAL
0	15	0	15
< 10	21	2	23
11 – 20	21	2	23
> 21	233	32	265
TOTAL	290	36	326

p=0,254 (Generalização do Teste Exato de Fisher)

Tabela 16 - Distribuição dos pacientes conforme a idade de início do tabagismo e a frequência de segundo tumor primário no esôfago

Idade de Início do Tabagismo (anos)	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
< 15	143 (85,63%)	24 (14,37%)	167 (100,0%)
16 – 20	101 (92,66%)	8 (7,34%)	109 (100,0%)
21 – 25	19 (86,36%)	3 (13,64%)	22 (100,0%)
> 26	12 (92,31%)	1 (7,69%)	13 (100,0%)
TOTAL	275 (88,42%)	36 (11,57%)	311 (100,0%)

p= 0,3007 (Qui-quadrado)

p= 0,0908 (Teste da soma de postos de Wilcoxon)

Tabela 17 - Distribuição dos pacientes conforme o tipo de tabaco consumido e a frequência de segundo tumor primário no esôfago

Tipo de fumo	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Cigarro de papel	194 (88,2%)	26 (11,8%)	220 (100,0%)
Cigarro de palha + papel	51 (86,4%)	8 (13,6%)	59 (100,0%)
Cigarro de palha	24 (92,3%)	2 (7,7%)	26 (100,0%)
Outros	6 (100,0%)	0 (0,0%)	6 (100,0%)
TOTAL	275 (88,4%)	36 (11,6%)	311 (100,0%)

p= 0,545 (Generalização do Teste Exato de Fisher)

Tabela 18 - Distribuição dos pacientes conforme o número de cigarros/dia e a frequência de segundo tumor primário no esôfago

Número de cigarros/dia	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
1 – 10	31 (86,11%)	5 (13,89%)	36 (100,0%)
11 – 20	111 (90,98%)	11 (9,01%)	122 (100,0%)
21 – 30	33 (82,50%)	7 (17,50%)	40 (100,0%)
>30	100 (88,50%)	13 (11,50%)	113 (100,0%)
TOTAL	275	36	311

p= 0,527 (Qui-quadrado)

Média ± desvio padrão	28,44 ± 24,02	33,77 ± 29,69
------------------------------	----------------------	----------------------

p= 0,3352 (Teste da soma de postos de Wilcoxon)

Tabela 19 - Distribuição dos pacientes conforme o índice de Brinkman (número de cigarros/dia x anos de consumo) e frequência de segundo tumor primário no esôfago

Índice de Brinkman	Sem neoplasia no esôfago	Com neoplasia no esôfago	TOTAL (%)
< 200	26 (96,3%)	1 (3,7%)	27 (100,0%)
201 – 600	74 (88,1%)	10 (11,9%)	84 (100,0%)
> 601	190 (88,4%)	25 (11,6%)	215 (100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326 (100,0%)
p = 0,445 (Generalização do Teste Exato de Fischer)			
Média ± desvio padrão	1074 ± 1001	1190 ± 900,58	
p=0,3059 (Teste da soma de postos de Wilcoxon)			

Tabela 21 - Distribuição dos pacientes conforme consumo de vegetais verdes e frequência de segundo tumor primário de esôfago

Vegetais Verdes	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1 dia/semana	52 (89,7%)	6 (10,3%)	58 (100,0%)
1-2 dias/semana	82 (89,1%)	10 (10,9%)	92 (100,0%)
3-4 dias/semana	61 (91,0%)	6 (9,0%)	67 (100,0%)
Mais de 5 dias/semana	95 (87,2%)	14 (12,8%)	109 (100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326(100,0%)
p= 0,876 (Teste Qui-Quadrado)			

Tabela 22 - Distribuição dos pacientes conforme consumo de vegetais alaranjados e frequência do segundo tumor primário

Vegetais Alaranjados	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1 dia/semana	77 (87,5%)	11 (12,5%)	88 (100,0%)
1-2 dias/semana	111 (88,1%)	15 (11,9%)	126 (100,0%)
3-4 dias/semana	43 (86,0%)	7 (14,0%)	50 (100,0%)
Mais de 5 dias/semana	59 (91,2%)	3 (4,8%)	62 (100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326(100,0%)

p= 0,368 (Teste Qui-Quadrado)

Tabela 23 - Distribuição dos pacientes conforme consumo de outros vegetais e a frequência do segundo tumor primário

Outros Vegetais	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1 dia/semana	56 (91,8%)	5 (8,2%)	61 (100,0%)
1-2 dias/semana	75 (89,3%)	9 (10,7%)	84 (100,0%)
3-4 dias/semana	51 (91,1%)	5 (8,9%)	56 (100,0%)
Mais de 5 dias/semana	108 (86,4%)	17 (13,6%)	125(100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326 (100,0%)

p= 0,660 (Teste Qui-Quadrado)

Tabela 24 - Distribuição dos pacientes conforme o preparo das verduras e a frequência do segundo tumor primário

Preparo Verduras	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Cru	167 (87,9%)	23 (12,1%)	190(100,0%)
Cozido	109 (93,2%)	8 (6,8%)	117(100,0%)
Assado forno	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Outros	13 (72,2%)	5 (27,8%)	18 (100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326 (100,0%)

p= 0,084 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 25 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de frutas frescas e a frequência do segundo tumor primário

Frutas Frescas	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1 dia/semana	61 (89,7%)	7 (10,3%)	68 (100,0%)
1-2 dias/semana	84 (86,6%)	13 (13,4%)	97 (100,0%)
3-4 dias/semana	38 (92,7%)	3 (7,3%)	41 (100,0%)
Mais de 5 dias/semana	106 (89,1%)	13 (10,9%)	119 (100,0%)
TOTAL	289 (88,9%)	36 (11,1%)	325(100,0%)

p= 0,751 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 26 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de suco de frutas e a frequência do segundo tumor primário

Suco de Frutas	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1 dia/semana	112 (91,8%)	10 (8,2%)	122(100,0%)
1-2 dias/semana	67 (85,9%)	11 (14,1%)	78 (100,0%)
3-4 dias/semana	32 (88,9%)	4 (11,1%)	36 (100,0%)
Mais de 5 dias/semana	78 (87,6%)	11 (12,4%)	89 (100,0%)
TOTAL	289 (88,9%)	36 (11,1%)	325 (100,0%)

p= 0,586 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 27 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de carne bovina e a frequência do segundo tumor primário

Carne Bovina	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1 dia/semana	16 (94,1%)	1 (5,9%)	17 (100,0%)
1-2 dias/semana	59 (84,3%)	11 (15,7%)	70 (100,0%)
3-4 dias/semana	71 (87,7%)	10 (12,3%)	81 (100,0%)
Mais de 5 dias/semana	144 (91,1%)	14 (8,9%)	158(100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326(100,0%)

p= 0,490 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 28 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de carne de ave e a frequência do segundo tumor primário

Carne de Ave	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1dia/semana	38 (82,6%)	8 (17,4%)	46 (100,0%)
1-2 dias/semana	145 (89,0%)	18 (11,0%)	163(100,0%)
3-4 dias/semana	70 (89,7%)	8 (10,3%)	78 (100,0%)
Mais de 5 dias/semana	37 (90,9%)	2 (5,1%)	39 (100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326(100,0%)

p= 0,336 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 29 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de carne de porco e a frequência do segundo tumor primário

Carne de Porco	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1dia/semana	194(89,8%)	22 (10,2%)	216 (100,0%)
1-2 dias/semana	70 (84,3%)	13 (15,7%)	83 (100,0%)
3-4 dias/semana	18 (94,7%)	1 (5,3%)	19 (100,0%)
Mais de 5 dias/semana	8 (100%)	0 (0%)	8 (100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326(100,0%)

p= 0,307 (Generalização do Teste de Fischer)

Tabela 30 - Distribuição dos pacientes de acordo com o preparo das carnes e a frequência do segundo tumor primário

Preparo das Carnes	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Cru	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Cozido	149 (90,3%)	16 (9,7%)	165(100,0%)
Assado em forno	11 (91,7%)	1 (8,3%)	12 (100,0%)
Assado na brasa	4 (100,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)
Frito	120 (87,0%)	18 (13,0%)	138(100,0%)
Outro	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326(100,0%)

p= 0,808 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 31 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de peixe e a frequência do segundo tumor primário

Consumo de Peixe	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1dia/semana	154 (87,5%)	22 (12,5%)	176 (100,0%)
1-2 dias/semana	109 (90,1%)	12 (9,9%)	121 (100,0%)
3-4 dias/semana	17 (94,4%)	1 (5,6%)	18 (100,0%)
Mais de 5 dias/semana	9 (90,0%)	1 (10,0%)	10 (100,0%)
TOTAL	289 (88,9%)	36 (11,1%)	325 (100,0%)

p= 0,753 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 32 - Distribuição dos pacientes conforme o preparo de peixes e a frequência do segundo tumor primário

Preparo de Peixe	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Cozido	51 (96,2%)	2 (3,8%)	53 (100,0%)
Assado em forno	3 (75,0%)	1 (25,0%)	4 (100,0%)
Assado na brasa	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
Frito	139 (87,4%)	20 (12,6%)	159 (100,0%)
Outro	96 (88,1%)	13 (11,9%)	109 (100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0 %)	326 (100,0%)

p= 0,375 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 33 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de fígado e a frequência do segundo tumor primário

Consumo de Fígado	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1dia/semana	183 (90,1%)	20 (9,9%)	203(100,0%)
1-2 dias/semana	91 (85,8%)	15 (14,2%)	106 (100,0%)
3-4 dias/semana	10 (90,9%)	1 (9,1%)	11 (100,0%)
Mais de 5 dias/semana	6 (100,0%)	0 (0,0%)	6 (100,0%)
TOTAL	290 (89,2%)	36 (10,8%)	326 (100,0%)

p= 0,437 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 34 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de frutos do mar e a frequência do segundo tumor primário

Consumo de Frutos do mar	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1dia/semana	274 (89,0%)	34 (11,0%)	308 (100,0%)
1-2 dias/semana	10 (83,3%)	2 (16,7%)	12 (100,0%)
3-4 dias/semana	4 (100,0%)	0 (0,0%)	4 (100,0%)
Mais de 5 dias/semana	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)
TOTAL	289 (88,9%)	36 (11,1%)	325 (100,0%)

p= 0,680 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 35 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de ovos e a frequência do segundo tumor primário

Consumo de Ovos	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1dia/semana	55 (88,7%)	7 (11,3%)	62 (100,0%)
1-2 dias/semana	128 (88,9%)	16 (11,1%)	144 (100,0%)
3-4 dias/semana	61 (89,7%)	7 (10,3%)	68 (100,0%)
Mais de 5 dias/semana	46 (88,5%)	6 (11,5%)	52 (100,0%)
TOTAL	290 (88,9%)	36 (11,1%)	326 (100,0%)

p= 0,997 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 36 - Distribuição dos pacientes segundo a temperatura de consumo de alimentos e a frequência do segundo tumor primário

Temperatura	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Frio	22 (88,0%)	3 (12,0%)	25 (100,0%)
Morno	52 (86,7%)	8 (13,3%)	60 (100,0%)
Quente/muito quente	30 (88,2%)	4 (11,8%)	34 (100,0%)
Baixo consumo	186 (89,9%)	21 (10,1%)	207(100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326 (100,0%)

p= 0,915 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 37 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de bebidas de infusão e a frequência do segundo tumor primário

Bebidas de Infusão	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1 dia/semana	204 (88,7%)	26 (11,3%)	230(100,0%)
1-2 dias/semana	34 (91,9%)	3 (8,1%)	37 (100,0%)
3-4 dias/semana	11 (91,7%)	1 (8,3%)	12 (100,0%)
Mais de 5 dias/semana	41 (87,2%)	6 (12,8%)	47 (100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326 (100,0%)

p= 0,896 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 38 - Distribuição dos pacientes de acordo com o consumo de café e a frequência do segundo tumor primário

Café	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1dia/semana	19 (90,5%)	2 (9,5%)	21 (100,0%)
1-2 dias/semana	3 (100,0%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)
3-4 dias/semana	7 (100,0%)	0 (0,0%)	7 (100,0%)
Mais de 5 dias/semana	261 (88,5%)	34 (11,5%)	295(100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326 (100,0%)

p= 0,482 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 39 - Distribuição dos pacientes conforme a temperatura de ingestão de café e a frequência do segundo tumor primário

Temperatura do Café	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Frio	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)
Morno	72 (82,8%)	15 (17,2%)	87 (100,0%)
Quente	191 (90,5%)	20 (9,5%)	211(100,0%)
Muito quente	8 (100,0%)	0 (0,0%)	8 (100,0%)
Baixo consumo	17 (94,4%)	1 (5,6%)	18 (100,0%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326 (100,0%)

p= 0,164 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 40 - Distribuição dos pacientes conforme o consumo de laticínios e a frequência do segundo tumor primário

Consumo de Laticínios	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1dia/semana	162 (88,5%)	21 (11,5%)	183(100,0%)
1-2 dias/semana	100 (88,5%)	13 (11,50%)	113 (100,0%)
3-4 dias/semana	18 (100,0%)	0 (0,0%)	18 (100,0%)
Mais de 5 dias/semana	10 (90,9%)	1 (9,1%)	11 (100,0%)
TOTAL	290 (89,2%)	35 (10,8%)	325 (100,0%)

p= 0,232 (Generalização do Teste de Fisher)

Tabela 41 - Distribuição dos pacientes de acordo com o consumo de queijo e a frequência do segundo tumor primário

Consumo de Queijo	Sem neoplasia de esôfago	Com neoplasia de esôfago	TOTAL (%)
Menos de 1dia/semana	111 (89,5%)	13 (10,5%)	124 (100,0%)
1-2 dias /semana	97 (11,0%)	12 (11,0%)	109 (100,0%)
3-4 dias/semana	41 (93,2%)	3 (6,8%)	44 (100%)
Mais 5 dias/semana	41 (83,7%)	8 (16,3%)	49 (100%)
TOTAL	290 (89,0%)	36 (11,0%)	326 (100,0%)

p= 0,535 (Teste Qui-Quadrado)

Anexo B

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Departamento de Gastroenterologia
Disciplina de Gastroenterologia Clínica
Grupo de Esôfago

1. DADOS PESSOAIS

- Protocolo Nº: _____ Data ____ d / ____ m / ____ a RGHC: _____ CLÍNICA: _____
0. Tem ou já teve alergia a iodo (contraste de rx?) (1)Sim (2)Não
1. Nome: _____
2. Data Nascimento: ____ dia / ____ mês / ____ Idade atual : _____
3. Cor: (01)branco (02)negro (03)amarelo (04)mulato (99)outro: _____
4. Sexo: (01)masculino (02)feminino
5. Cidade: _____ Estado: _____
- Endereço: _____
- Bairro: _____ CEP: _____ - _____
- Telefone Residencial: (_____) _____ - _____
- Telefone Recado: (_____) _____ - _____ falar com _____
6. Desde quando o Sr.(a) reside em São Paulo . Desde 19 _____
7. Local de Nascimento: cidade: _____ Estado : _____
8. Origem étnica: (1)Português (2) Mulato (3)Negro (4)Italiano (5)Espanhol (6)Alemão (7)Outro: _____
9. Qual a sua profissão? : _____
- Há quanto tempo atua neste ramo? : _____ anos
- Se exerceu outra profissão por mais de 10 anos favor descrever
- Profissão: _____ de: _____ a _____
- Profissão: _____ de: _____ a _____
10. Estado civil:
- (1)solteiro (2)casado/amigado (há quantos anos: _____)
- (3)viúvo (há quantos anos: _____) (4)divorciado (há quantos anos: _____)
11. Atualmente mora com :
- (0)sozinho (1)cônjuge (2)filhos (3)pai/sogro (4)mãe/sogra (5)outro: _____
12. Quantas pessoas moram em sua casa ? _____ pessoas
13. Escolaridade:
- (0)analfabeto (1)1º grau incomp. (2)1º grau comp. (3)2º grau incomp.
- (4)2º grau compl. (5)escola técnica (6)universitário (9)outro

2. FATORES DE RISCO - CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA

14. O Sr.(a) tem consumido bebida alcoólica (pinga, cerveja, conhaque, vodka, vinho, uísque, etc....) pelo menos uma vez por mês, nos últimos 10 anos? (0) Não/Nunca (1)Sim

15. Com quantos anos o Sr. começou a beber? _____ anos
16. Com que frequência o Sr. consome bebidas alcoólicas?
- (1)Raramente (2)1-3dias/mês (3)1-2dias/sem (4)3-4dias/sem (5)5-6dias/sem (6)Diariamente
17. Quanto o Sr.(a) tem consumido, em média por dia, das seguintes bebidas, nos últimos 5 anos?

		Etanol: gramas/dia
Pinga dose (50ml)	_____ doses	
Cerveja garrafa (600 ml)	_____ garrafas	
½ garrafa (300 ml)	_____ ½ garrafas	
Uísque dose (30ml)	_____ doses	
Conhaque dose (30ml)	_____ doses	
Vodka dose	_____ doses	
Vinho taças (60 ml)	_____ ml	
total		

18. Quanto tempo toma ou tomou bebida alcoólica? : _____ anos ou _____ meses.
19. Somente aos que pararam de beber: Quanto tempo parou de tomar? : _____ anos ou _____ meses

3. FATORES DE RISCO - TABAGISMO

20. Já fumou alguma vez ? (1)sim (2)não

21. Se sim, com quantos anos começou a fumar? _____ anos. Que tipo de tabaco fumou ? :

	Idade de início	(0) Não/nunca (1) sim, regularmente (2) sim, ocasionalmente	Quantidade/dia	Nº anos
cigarros				
palheiro				
charuto				
cachimbo				
 mascar fumo				

22. Para quem parou de fumar. Quanto tempo parou de fumar ? : _____ anos ou _____ meses

4. PADRÃO ALIMENTAR

23. O Sr. come vegetais verdes (espinafre, couve)?

(0)menos que 1dia/sem (1)1-2 dias/sem (2)3-4 dias/sem (3)quase diariamente

24. O Sr. come vegetais de cor alaranjada (cenoura, abóbora) ?

(0)menos que 1dia/sem (1)1-2 dias/sem (2)3-4 dias/sem (3)quase diariamente

25. O Sr. come vegetais não enquadrados nos outros grupos?

(0)menos que 1dia/sem (1)1-2 dias/sem (2)3-4 dias/sem (3)quase diariamente

26. Com que frequência consome frutas frescas ?

(0)menos que 1dia/sem (1)1-2 dias/sem (2)3-4 dias/sem (3)quase diariamente

27. Com que frequência consome suco de frutas ?

(0)menos que 1dia/sem (1)1-2 dias/sem (2)3-4 dias/sem (3)quase diariamente

28. Com que frequência toma bebidas de infusão ?

(0)menos que 1dia/sem (1)1-2 dias/sem (2)3-4 dias/sem (3)quase diariamente
() frio () morno () quente () fervendo

29. Com que frequência toma bebidas de café ?

(0)menos que 1dia/sem (1)1-2 dias/sem (2)3-4 dias/sem (3)quase diariamente
() frio () morno () quente () fervendo

30. Com que frequência toma leite ?

(0)menos que 1dia/sem (1)1-2 dias/sem (2)3-4 dias/sem (3)quase diariamente

31. Com que frequência o Sr. come:

(0)menos que 1dia/sem (1)1-2 dias/sem (2)3-4 dias/sem (3)quase diariamente

carne bovina	(0)	(1)	(2)	(3)
carne de porco	(0)	(1)	(2)	(3)
frango	(0)	(1)	(2)	(3)
bacon, linguiça, presunto, salsicha	(0)	(1)	(2)	(3)
fígado	(0)	(1)	(2)	(3)
peixe	(0)	(1)	(2)	(3)
frutos do mar	(0)	(1)	(2)	(3)
ovos	(0)	(1)	(2)	(3)
queijo	(0)	(1)	(2)	(3)

32. De que maneira o Sr. consome os seguintes alimentos ? (Marque uma só resposta para cada item)

	cru	cozido	assado (forno)	assado (carvão)	frito	outros
carnes	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
peixes	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
verduras	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)

5. CÂNCER PRIMÁRIO DE CABEÇA E PESCOÇO

Câncer primário de cabeça e pescoço Em fase pré () pós () operatório

33. Data da confirmação diagnóstica: ____ d / ____ m / ____ ano N lâmina: _____

34. Local:

Cavidade Oral: (01) assoalho de boca (02) língua oral (03) mucosa jugal (04) rebordo alveolar
(05) triângulo retromalar (06) palato duro

Orofaringe: (07) palato mole inf-ant (08) amígdala (09) base de língua (10) parede de faringe
(11) valécua

Nasofaringe: (12) parede post.superior (13) parede lateral (14) palato-mole sup-post

Hipofaringe: (15) fossa piriforme (16) área pós-cricóide (17) parede posterior

Laringe: (18) glótico (19) infraglót. (20) supraglót. (21) transglót.

Seios paranasais: (22) Outro (99) especificar: _____

35. Tipo histológico (01) céls. escamosas (02) adenocarcinoma (99) outro _____

36. Grau de Diferenciação (Brothers) (01) Grau I (02) Grau II (03) Grau III (04) Grau IV

37. Estadiamento TNM

T() N() M()
Estadio Clínico (0) (I) (II) (III) (IV)

38. Tratamento

(1) cirurgia - Data do tratamento. ____ d / ____ m / ____ a

(2) radio (dose: _____) - Data do trat. ____ / ____ / ____ até ____ / ____ / ____

(3) quimioterapia - Data do trat. ____ d / ____ m / ____ a

(4) braquiterapia - Data do trat. ____ d / ____ m / ____ a

(5) inoperável / intratabilidade clínica

39. Diagnóstico de outro tumor de trato aerodigestivo ? (1) sim (2) não

Cabeça e pescoço:

1. Local : _____ Data : ____ / ____ / ____ Lâmina: _____ Estadio : ____ Tratamento: ____

2. Local : _____ Data : ____ / ____ / ____ Lâmina: _____ Estadio : ____ Tratamento: ____

3. Local : _____ Data : ____ / ____ / ____ Lâmina: _____ Estadio : ____ Tratamento: ____

Outro:

1. Local : _____ Data : ____ / ____ / ____ Lâmina: _____ Estadio : ____ Tratamento: ____

2. Local : _____ Data : ____ / ____ / ____ Lâmina: _____ Estadio : ____ Tratamento: ____

6. CÂNCER FAMILIAR

40. Na família do Sr. há algum caso de câncer? (1) sim (2) não

pai/mãe(1) irmão/ã(2)

Se sim: adicionar o local do tumor e o parente: _____

7. SINTOMAS

leve: o sintoma é percebido, mas desaparece espontaneamente

moderado: maior intensidade e frequência, mas desaparece espontaneamente

intenso: há necessidade urgente de alívio dos sintomas, necessitando uma medida terapêutica

41. Disfagia

Sólido: ausente () leve () moderado () intenso ()

Pastoso: ausente () leve () moderado () intenso ()

Líquido: ausente () leve () moderado () intenso ()

42. Odinofagia

1/3 superior: ausente () leve () moderado () intenso ()

1/3 médio: ausente () leve () moderado () intenso ()

1/3 inferior: ausente () leve () moderado () intenso ()

43. Pirose ausente () leve () moderado () intenso ()

44. Plenitude ausente () leve () moderado () intenso ()

45. Epigastria ausente () leve () moderado () intenso ()

46. Vômitos ausente () leve () moderado () intenso ()

47. Soluços ausente () leve () moderado () intenso ()

48. Eructação ausente () leve () moderado () intenso ()

49. Regurgitação ausente () leve () moderado () intenso ()

50. Dor torácica ausente () leve () moderado () intenso ()

51. Dispneia ausente () leve () moderado () intenso ()

52. Emagrecimento _____ Kg Em _____ meses

53. Outro : _____

7. DOENÇAS ASSOCIADAS

54. Alguma doença em tratamento ? : _____

55. Hemorragia Digestiva alta (1)Sim (2)Não

56. Cirurgia Prévia (1)Sim (2)Não

Tipo de cirurgia: _____

57. EDA prévia (1)Sim (2)Não Se sim Número de endoscopias realizadas : _____

Data da última endoscopia : _____ d/ _____ m/ _____ a

Laudo : Alteração : (1)Sim (2)Não Qual: _____

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2005.
2. Doll R, Peto R. The causes of cancer quantitative estimatives of avoidable risk of cancer in United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66:1193-308.
3. Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
4. 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.
5. Groot KM. Cancer of the esophagus – quo vadis? *S Afr Med J* 2005;95:197-8.
6. Klumpp TR, Macdonald JS. Esophageal cancer: epidemiology and pathology. IN Ahlgren J, Macdonald J. *Gastrointestinal Oncology*. 1a ed. Philadelphia: Lippincott.; 1992.p71-80.
7. Brown LM, Hoover R, Silverman D, Dalsu B, Hayes R, Swanson GM, Schoenberg J, Greenberg R, Liff J, Schartz A, Dosemeci M, Pottern L, Fraumeni Jr JF. Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US black men: role of social class and other risk factors. *Am J Epidemiol* 2001;15:114-22.
8. Instituto Nacional do Câncer. Câncer no Brasil – Dados dos registros de base populacional. Disponível em:
<http://www.inca.gov.br/regpop/2003/index.asp?link=localizacoes.asp&ID=7>

9. Tuyns, AJ. Esophageal cancer in non-smoking drinkers and in non-drinkers smokers. *Int J Cancer*. 1983; 32:443-4.
10. Yu MC, Garabrandt D H, Peters J M, Mack T M. Tobacco, alcohol, diet, occupation and carcinoma of the esophagus. *Cancer Res* 1988; 48: 3843-8.
11. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2007;17:2-9.
12. Mirra AP, Latorre MRDO, Veneziano DB. *Aspectos epidemiológicos do câncer no município de São Paulo: Fatores de risco*. São Paulo: Tomgraf Editora; 2003, p. 29-31.
13. Gimeno SGA, Souza JMP, Mirra AP, Correa P, Haenszel W. Fatores de risco para o câncer de esôfago: estudo caso-controle em área metropolitana da região Sudeste do Brasil. *Rev Saúde Pública* 1995;29:159-65.
14. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD, Risch HA, Stanford JL, Schoenberg JB, Mayne ST, Dubrow R, Rotterdam H, West AB, Blaser M, Blot WJ, Gail MH, Fraumeni Jr JF. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1404-13.
15. Enzinger PC, Mayer RJ. Medical progress: esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2241-52.
16. Johnson N. Tobacco use and oral cancer: a global perspective. *J Dent Educ* 2001;65(4):328-39.
17. Chyou PH, Nomura AMY, Stemmermann GN. Diet, alcohol, smoking and cancer of the upper aerodigestive tract: a prospective study among Hawaii Japanese men. *Int J Cancer* 1995;60:616-21.
18. Blot WJ. Alcohol and cancer. *Cancer Res* 1992;52(Suppl):2119-2123.

-
19. Yokoyama A, Kato H, Yokoyama T, Tsujinaka T, Muto M, Omori T, haneda T, Kumagai Y, Igaki H, Yokoyama M, Watanabe H, Fukuda H, Yoshimizu H. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and glutathione S-transferase M1 and drinking, smoking, and diet in Japanese men with esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2002;23(11):1851-9.
 20. Crema E, Madureira AB, Lima VGF, Castro AMWC, Silva AA, Junqueira IS. Microflora in chagasic megaesophagus. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002;35:39-42.
 21. Sandler RS, Nyrén O, Ekblom A, Eisen GM, Yuen J, Josefsson S. The risk of esophageal cancer in patients with achalasia. *JAMA* 1995;274(17):1359-1362.
 22. Pinotti HW, Polara WM, Gemperli R, Raia AA. The problem of cancer in megaesophagus. *AMB (Rev Assoc Med Bras)* 1980;26:379-81.
 23. Machado WM, Moraes-Filho JPP, Santos MA, Bettarello A. Jejunal flora of patients with megaesophagus secondary to Chagas disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989;83:199-201.
 24. Pajewski D, Zilberstein B, Santos MAA, Quintanilha AG, Cecconelo I, Gama-Rodrigues J. Microbiota do megaesôfago e carcinogênese. *Arq Gastroenterol* 2003;40(1):16-9.
 25. Dionigi G, Sessa F, Rovera F, Boni L, Carrafiello G, Dionigi R. Ten year survival after excision of squamous cell cancer in Zenker's diverticulum: report of a case. *World J Surg Oncol* 2006;4:17-20.

-
26. Barros SGS, Ghisolfi ES, Luz LP, Barlem GG, Vidal RM, Wolff FH, Magno VA, Breyer HP, Dietz J, Gruber AC, Kruel CDP, Prolla JC. Mate (chimarrão) é consumido em alta temperatura por população sob risco para o carcinoma epidermóide de esôfago. *Arq Gastroenterol* 2000;37(1):25-30.
 27. Castellsagué X, Muñoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R, Rolón PA. Influence of mate drinking, hot beverages and diet on esophageal cancer risk in South America. *Int J Cancer* 2000; 88:658-64.
 28. Sewram V, De Stefani E, Brennan P, Boffetta P. Maté consumption and the risk of squamous cell esophageal cancer in Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:508-13.
 29. Launoy G, Milan C, Day NE, Faivre J, Pienkowski P, Gignoux M. Oesophageal cancer in France: potential importance of hot alcoholic drinks. *Int J Cancer* 1997;71:917-23.
 30. Isolauri J, Markkula H. Lye ingestion and carcinoma of the esophagus. *Acta Chir Scand* 1989;155:269.
 31. Appelqvist P, Salmo M. Lye corrosion carcinoma of the esophagus: a review of 63 cases. *Cancer* 1980;45:2655.
 32. Hung HC, Huang MC, Lee JM, Wu DC, Hsu HK, Wu MT. Association between diet and esophageal cancer in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:632-7.
 33. Murtaza I, Mushtaq D, Margoob MA, Dutt A, Wani NA, Ahmad I, Bhat ML. A study on p53 gene alterations in esophageal squamous cell carcinoma and their correlation to common dietary risk factors among population of the Kashmir valley. *World J Gastroenterol* 2006;12:4033-7.

-
34. Matsha T, Stepien A, Blanco-Blanco E, Brink LT, Lombard CJ, van Rensburg S, Erasmus RT. Self-induced vomiting – risk for oesophageal cancer? *S Afr Med J* 2006;96:209-12.
 35. Kokudo N, Sanjo K, Umekita N, Harihara Y, Tada Y, Idezuki. Squamous cell carcinoma after endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices. *Am J Gastroenterol* 1990;85:861-4.
 36. Rodríguez M, La Cruz S, Arrabal I, Herrera M. Carcinoma esofágico tras escleroterapia endoscópica de varices. *Rev Esp Enf Digest* 1992;82:43-6.
 37. Ohta M, Kuwano H, Hashizume M, Sonoda T, Tomikawa M, Higashi H, Ohno S, Watanabe M, Sugimachi K. Development of esophageal cancer after endoscopic injection sclerotherapy for esophageal varices: three case reports. *Endoscopy* 1995;27:455-8.
 38. Zablotska LB, Chak A, Das A, Neugut AI. Increased risk of squamous cell esophageal cancer after adjuvant radiation therapy for primary breast cancer. *Am J Epidemiol* 2005;161(4):330-7.
 39. Ahsan H, Neugut AI. Radiation therapy for breast cancer and increased risk for esophageal carcinoma. *Ann Intern Med* 1998; 128(2):114-7.
 40. Sherril DJ, Grishkin BA, Galal FS, Zajtchuk R, Graeber GM. Radiation associated malignancies of the esophagus. *Cancer* 1984;54:726-8.
 41. Vizcaino AP, Parkin DM, Skinner MEG. Risk factors associated with oesophageal cancer in Bulawayo, Zimbabwe. *Br J Cancer* 1995; 72:769-73.
 42. O'Mahony MY, Hellier M, Huddy P, Ellis JP, Mann R. Familial tylosis and carcinoma of the esophagus. *J R Soc Med* 1984;77:514-7.

-
43. Entwistle CC, Jacobs A. Histological findings in the Paterson-Kelly syndrome. *J Clin Path* 1965;18:408-13.
44. O'Brien CJ, Saverymuttu S, Hodgson HJF, Evans DJ. Coeliac disease, adenocarcinoma of jejunum and in situ squamous carcinoma of the esophagus. *J Clin Pathol* 1983;36:62-7.
45. Farhadi M, Tahmasebi Z, Merat S, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Malekzadeh R. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of esophagus in a high risk population. *World J Gastroenterol* 2005;11:1200-3.
46. Yao PF, Li GC, Xia HS, Yang XL, Huang HY, Fu YG, Wang RQ, Wang XY, Sha JW. Evidence of human papilloma virus infection and its epidemiology in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006;12:1352-5.
47. Castillo A, Aguayo F, Koriyama C, Torres M, Carrascal E, Corvalan A, Roblero JP, Naquira C, Palma M, Backhouse C, Argandona J, Itoh T, Shuyama K, Eizuru Y, Akiba S. Human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma in Colombia and Chile. *World J Gastroenterol* 2006;12:6188-92.
48. Wu MY, Wu XY, Zhuang CX. Detection of HSV and EBV in esophageal carcinomas from a high incidence area in Shantou China. *Dis Esophagus* 2005;18:46-50.
49. Mizobuchi S, Sakamoto H, Tachimori Y, Kato H, Watanabe H, Terada M. Absence of human Papillomavirus-16 e -18 DNA and Epstein-Barr virus DNA in esophageal squamous cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27:1-5.

-
50. Stoner GD, Gupta A. Etiology and chemoprevention of esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2001;22:1737-46.
51. Franco G. Vitaminas. IN *Tabela de composição química dos alimentos*. 9ª edição. São Paulo: editora Atheneu, 2005 p.9-58.
52. Stolzenberg-Solomon RZ, Qiao YL, Abnet CC, Ratnashighe DL, Dawsey SM, Dong ZW, Taylor PR, Mark SD. Esophageal and gastric cardia cancer risk and folate- and vitamin B12- related polymorphism in Lixian, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1222-6.
53. Duggan C, Gannon J, Walker WA. Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr* 2002;75:789-808.
54. Franco G. Composição química dos alimentos. IN *Tabela de composição química dos alimentos*. 9ª edição. São Paulo: editora Atheneu, 2005. p.177-270.
55. Chitra S, Ashok L, Anand L, Srinivasan V, Jayanthi V. Risk factors for esophageal cancer in Coimbatore, southern India: a hospital-based case control study. *Indian J Gastroenterol* 2004;23:19-21.
56. Goldenberg D, Lee J, Koch WM, Kim MM, Trink B, Sidrasky D, Moon CS. Habitual risk factors for head and neck cancer. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2004;131:986-93.
57. Wang Z, Tang L, Sun G, Tang Y, Xie Y, Wang S, Hu X, Gao W, Cox SB, Wang JS. Etiological study of esophageal squamous cell carcinoma in an endemic region: a population-based case control study in Huaian, China. *BMC Cancer* 2006;6:287-304.

-
58. De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Correa P, Mendilaharsu M. The role of vegetable and fruit consumption in the aetiology of squamous cell carcinoma of the oesophagus: A case-control study in Uruguay. *Int J Cancer* 2005;116:130-5.
59. Terry PD, Lagergren J, Wolk A, Steineck G, Nyrén O. Dietary intake of heterocyclic amines and cancers of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:940-4.
60. O'Neill C, Clarke G, Hodges G, Jordan P, Newman R, Pan QQ, Liu FS, Ge M, Chang YM, Toulson E. Silica fragments from millet bran in mucosa surrounding oesophageal tumours in patients in northern China. *Lancet* 1982;29:1202-6.
61. Lehrbach DM, Nita ME, Ceconello I and Clinical Genomics of Esophageal Cancer Group. Molecular aspects of esophageal squamous cell carcinoma carcinogenesis. *Arq Gastroenterol* 2003;40:256-61.
62. Burrell RJW, Roach WA, Shadwell A. Esophageal cancer in the Bantu of the Transkei associated with mineral deficiency in garden plants. *J Nat Cancer Inst* 1966;36:201-14.
63. Yang SC. Research on esophageal cancer in China: a review. *Cancer Res* 1980;40:2633-44.
64. Amer MH, El-Yazigi A, Hannan MA, Mohamed ME. Water contamination and esophageal cancer at Gassim region, Saudi Arabia. *Gastroenterology* 1990;98:1141-7.

-
65. Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist LE. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occup Environ Med* 1998;55:393-400.
66. Li JY, Taylor PR, Li B, Dawsey S, Wang GQ, Ershowm AG, Guo W, Liu SF, Yang CS, Shen Q, Wang W, Mark SD, Zou XN, Greenwald P, Wu YP, Blot WJ. Nutrition intervention trials in Lixian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J Nat Cancer Inst* 1993;85:1492-8.
67. Steward DL, Wiener F, Gleich LL, Falciglia G. Dietary antioxidant intake in patients at risk for second primary cancer. *Laryngoscope* 2003;113:1487-93.
68. Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1091-94.
69. Gaudet MM, Olshan AF, Poole C, Weissler MC, Watson M, Bell DA. Diet, GSTM1 and GSTT1 and head and neck cancer. *Carcinogenesis* 2004;25(5):735-40.
70. De Stefani E, Brennan P, Boffetta P, Ronco AL, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. Vegetables, fruits, related dietary antioxidants, and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 2000;38:23-9.

-
71. Rossi M, Garavello W, Talamini R, La Vecchia C, Franceschi S, Lagiou P, Zambon P, Dal Maso L, Bosetti C, Negri E. Flavonoids and risk of squamous cell esophageal cancer. *Int J Cancer* 2006; doi10.1002/ijc.22499.
72. Gao YT, McLaughlin JK, Blot WJ, Ji BT, Benichou J, dai Q, Fraumeni Jr JF. Risk factors for esophageal cancer in Shangai, China. I. Role of cigarette smoking and alcohol drinking. *Int J Cancer* 1994;58:192-6.
73. Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, Chow WH, Gammon MD, Vaughan TL, Farrow DC, Schoenberg JB, Stanford JL, Ahsan H, West AB, Rotterdam H, Blot WJ, Fraumeni Jr JF. Nutrient intake and risk of subtypes of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:1055-62.
74. Goldstein HM, Zornoza J. Association of squamous cell carcinoma of the head and neck with cancer of the esophagus. *Am J Roentgenol* 1978;131:791-4.
75. Licciardello JT, Spitz MR, Hong WK. Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:467-76.
76. Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, Navarro-Rodriguez T, Zerbini MC, Eisig JN, Barbuti R, Chinzon D, Moraes-Filho JPP. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *Am J Gastroenterol* 2005;100:275-82.
77. Ribeiro Jr U, Cecconello I, Safatle-Ribeiro AV, Zilberstein B, Pinotti HW. Squamous cell carcinoma of the esophagus and multiple primary tumors of the upper aerodigestive tract. *Arq Gastroenterol* 1999;36(4):195-200.

-
78. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6(5):963-8.
79. Califano J, Leong PL, Koch WM, Eisenberger CF, Sidransky D, Westra WH. Second esophageal tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma: an assessment of clonal relationships. *Clin Cancer Res* 1999;5:1862-7.
80. Muto M, Nakane M, Hitomi Y, Yoshida S, Sasaki S, Ohtsu A, Yoshida S, Ebihara S, Esumi H. Association between aldehyde dehydrogenase gene polymorphisms and the phenomenon of field cancerization in patients with head and neck cancer. *Carcinogenesis* 2002;23(10):1759-65.
81. Hashimoto CL. Cromoendoscopia no estabelecimento do diagnóstico precoce do câncer de esôfago em pacientes com neoplasia primária de cabeça e pescoço. *Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, para obtenção de título de doutor em medicina. São Paulo. 2001.
82. Launoy G, Milan C H, Faivre J, Pienkowski P, Milan CI, Gignoux M. Alcohol, tobacco and esophageal cancer effects of the duration of consumption, mean intake and current and former consumption. *Br J Cancer* 1997;75:1389-96.
83. Okumura T, Aruga H, Inohara H, Matsunaga T, Shiozaki H, Kobayashi K, Kubo K, Yoshida JI. Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract for the presence of second primary cancers in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol*, 1993;501 (suppl):103-6.

-
84. Elwood JM, Pearson JCG, Skippen DH, Jackson SM. Alcohol, smoking, social and occupational factors in the etiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *Int J Cancer* 1984;34:603-12.
85. Pagano M. *Princípios de bioestatística*. Pioneira Thomson Learning. São Paulo. 2004,p.304-17.
86. Rosner B. *Fundamentals of biostatistics*. Duxbury Press, 4^a edição. New York. 1994, p.682.
87. Kaneko S, Yamaguchi N. Epidemiological analysis of site relationships of synchronous and metachronous multiple primary cancers in the National Cancer Center, Japan, 1962-1996. *Jpn J Clin Oncol* 1999;29:96-105.
88. Shaha AR, Hoover EL, Mitrani M, Marti JR, Krespi YP. Synchronicity, multicentricity, and metachronicity of head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1988;10:225-8.
89. Atabek U, Mohit-Tabatabai MA, Rush BF, Ohanian M, Rovelli P. Impact of esophageal screening in patients with head and neck cancer. *Am Surg* 1990;56:289-92.
90. Ina H, Shibuya H, Ohashi I, Kitagawa M. The frequency of a concomitant early esophageal cancer in male patients with oral and oropharyngeal cancer. Screening results using Lugol dye endoscopy. *Cancer* 1994;73:2038-41.
91. McGuirt WF, Matthews B, Koufman JA. Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer: a prospective, sequential panendoscopy study. *Cancer* 1982;50:1185-9.

-
92. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, Stenson KM, Mittal BB, Kies MS, Rosen FR, Jovanovic B, Vokes EE. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2004;10:1956-62.
93. Watanabe A, Hosokawa M, Taniguchi M, Tsujie H, Sasaki S. Head and neck cancer associated with esophageal cancer. *Auris Nasus Larynx* 2006, doi10.1016/j.anl.2006.07.012.
94. Tincani AJ, Brandalise N, Altemani A, Scanavini RC, Valerio JB, Lage HT, Molina G, Martins AS. Diagnosis of superficial esophageal cancer and dysplasia using endoscopic screening with a 2% lugol dye solution in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2000;22:170-4.
95. Moschler O, Spahn TW, Middelberg-Bisping C, Grosse-Thie W, Christoph B, Kloepfel G, Mueller MK. Chromoendoscopy is a valuable tool for screening of high-risk patients with head and neck cancer for early detection of esophageal cancer. *Digestion* 2006;73:160-6.
96. Dubuc J, Legoux JL, Winnock M, Seyrig JA, Barbier JP, Barrioz T, Laugier R, Boulay G, Grasset D, Sautereau D, Grigoresco D, Butel J, Scoazec JY, Ponchon T, Societe Francaise d'Endoscopie Digestive. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers. *Endoscopy* 2006;38:690-5.
97. 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 cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;56:517-21.

-
98. Zhang H, Chen SH, Li YM. Epidemiological investigation of esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:1834-5.
 99. Mirra AP, Souza JMP, Gotlieb SLD, Pastorelo EF, Bussacos MA, Corrêa MCMMA, Haenzel W, Correa P. Epidemiologia do câncer do esôfago em São Paulo, Brasil. *Rev Saúde Públ São Paulo* 1982;16:54-65.
 100. Jozala E, Infante S, Marchini JS, Okano N. Alcoolismo, tabagismo e carcinoma epidermóide de terço médio do esôfago: estudo tipo caso controle. *Rev Saúde Publ* 1983;17:221-5.
 101. Garavello W, Negri E, Talamini R, Levi F, Zambon P, Dal Maso L, Bosetti C, Franceschi S, La Vecchia C. Family history of cancer, its combination with smoking and drinking, and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1390-3.
 102. Launoy G, Milan C, Faivre J, Pienkowski P, Gignoux M. Tobacco type and risk of squamous cell cancer of the esophagus in males: a French multicenter case-control study. *Int J Epidemiol* 2000;29:36-42.
 103. Wu IC, Lu CY, Kuo FC, Tsai SM, Lee KW, Kuo WR, Cheng YJ, Kao EL, Yang MS, Ko YC. Interaction between cigarette, alcohol and betel nut use on esophageal cancer risk in Taiwan. *Eur J Clin Invest* 2006;36:236-41.
 104. La Vecchia C, Negri E. The role of alcohol in oesophageal cancer in non-smokers, and of tobacco in non-drinkers. *Int J Cancer* 1989;43:784-5.
 105. Gallus S, Altieri A, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, Dal Maso L, Conti E, Zambon P, La Vecchia C. Cigarette tar yield and risk of upper digestive tract cancers: case-control studies from Italy and Switzerland. *Ann Oncol* 2003;14:209-13.

-
106. Yokoyama A, Omori T, Yokoyama T, Sato Y, Mizukami T, Matsushita S, Higuchi S, Maruyama K, Ishii H, Hibi T. Risk of squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in cancer-free alcoholic Japanese men: an endoscopic follow-up study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2209-15.
107. Menezes AMB, Horta BL, Oliveira ALB, Kaufmann RAC, Duquia R, Diniz A, Motta LH, Centeno MS, Estanislau G, Gomes L. Risco de câncer de pulmão, laringe e esôfago atribuível ao fumo. *Rev Saúde Pública* 2002;36:129-34.
108. Castellsague X, Munhoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R, Rolon PA, Quintana MJ. Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. *Int J Cancer* 1999;82:657-64.
109. Hashibe M, Boffetta P, Janout V, Zaridze D, Shangina O, Mates D, Szeszenia-Dabrowska N, Bencko V, Brennan P. Esophageal cancer in Central and Eastern Europe: tobacco and alcohol. *Int J Cancer* 2007 doi 10.1002/ijc22507.
110. Galeone C, Pelucchi C, Levi F, Negri E, Talamine R, Franceschi S, La Vecchia C. Folate intake and squamous-cell carcinoma of the oesophagus in Italian and Swiss men. *Ann Oncol* 2006;17:521-5.
111. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR polymorphism, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006;131:1271-83.

-
112. Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K, Pischon T, Ferrari P, Lahmann PH, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Allen N, Key T, Skeie G, Lund E, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Jensen MK, Rohrmann S, Linseisen J, Trichopoulou A, Bamia C, Psaltopoulou T, Weinehall L, Johansson I, Sanchez MJ, Jakszyn P, Ardanaz E, Amiano P, Chirlaque MD, Quiros JR, Wirfalt E, Berglund G, Peeters PH, van Gils CH, Bueno-de-Mesquita HB, Buchner FL, Berrino F, Palli D, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Bingham S, Khaw KT, Slimani N, Norat T, Jenab M, Riboli E. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. *Cancer Causes and Control* 2006;17:957-69.
113. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Mendilaharsu M. Meat intake and risk of squamous cell esophageal cancer: a case-control study in Uruguay. *Int J Cancer* 1999;82:33-7.
114. Pintos J, Franco EL, Oliveira BV, Kowalsky LP, Curado MP, Dewar R. Matte, coffee and tea and risk of cancers of upper aerodigestive tract in southern Brazil. *Epidemiology* 1994; 5:583-90.

Apêndices

Dados epidemiológicos dos pacientes

PROTOCOLO	RGHC	NOME	IDADE	SEXO
3	2875101-J	P C P	48	1
4	2928266B	J A S	58	1
5	5132197H / 3066352B	A L F	64	1
7	2904026-J	P M	57	1
8	2970850-H	L C I	44	1
9	2772142-h	J B S	51	1
10	2673769-F	M M	63	1
11	2395762-A	J M F	60	1
12	2568107-E	J N R M	47	1
14	2996123-K	A C S	68	1
15	2966719-B	G T S	50	1
16	3104513-K	C J S	44	1
17	2998234-D	M C C	33	2
18	2824792-D	J L S	54	1
19	3061160-A	O P M	49	2
22	2422540-A	L V C	51	1
23	3085880-A	F A S	44	1
24	3083928-F	M D C	69	2
25	2401326-D	L F S	75	1
26	2453256-C	F G V	74	1
27	3091502-E	L C B	52	1
28	2874523-B	E F	57	1
29	3127303-F	C B S	40	1
30	3054037-I	V O D	40	1
31	2609590-D	J R Q	67	1
32	2033312-K	J D	46	1
33	3130930-E	J V S	38	1
34	3029067-D	S S R	55	1
36	3046905-B	W M	65	1
37	3135041-A	D A S	29	1
38	2875746-B	J S	63	1
40	3145431-D	E S O	63	1
41	3146045-H	E R S	59	2
43	2775750-A	S R F	64	1
45	3123962-G	J L A	64	1
46	2310181-E	L S R	50	1
47	2931741-K	M U S C	59	2
48	3143488-C	C J S	54	1
49	3156307-K	J J S	68	1
50	2898545-F	B A N	61	1
52	3130955-E	D B	76	1
53	2982685-H	J H C	77	1
54	3024344-d	J S R	55	1

55	3077349-I	A C	80	1
56	3164630-A	A M S	46	1
57	3048397-I	M A G	37	1
59	3158845-D	A P S	72	1
60	3157973-I	S S M	45	1
61	2875109-b	J S S F	59	1
62	3132430-d	A A B	53	1
63	3144792-K	A O F	72	1
64	3076802-B	D P S	68	1
65	3162250-J	D F L	58	1
67	3153470-H	M E F	61	1
68	3162248-E	B M	57	1
69	2787732-K	J S R	62	1
70	3084934-B	A P	64	1
72	3166194k	O N	72	1
73	3168091-H	N L S	73	1
74	3175254-G	A R M	48	1
75	3176830-J	F N S	50	1
76	2931359-E	J C S	55	1
77	2621461-K	F F	51	1
78	3177599-A	L B	55	1
79	3172858-E	M J S	73	2
80	3176822-K	J A M	48	1
81	2506823-J	A S	64	1
82	3178421-I	L R P	42	1
83	3187029-C	P C S	58	1
85	3181241-E	B S	52	1
86	5158983-G	M A S	57	1
87	3188505-J	J L S	58	1
88	3190587-G	J J L	65	1
89	3119449-B	C A M	64	1
91	7003921-G	A F	53	1
92	3117649-D	S P C	55	1
93	3070493-I	N C P	66	1
95	3158488-E	J G G	61	1
96	3237987-G	J M	85	1
97	3246903-A	S A F	57	1
98	2875270-H	A B O	42	1
99	3233707-D	A F D	62	1
100	2990061B	M L S	73	1
102	3255182I	L S V	39	1
103	3253658-B	A C L	47	1
104	3077709-E	V R	66	1
105	3251650-I	A C Q	42	1
106	3253462-B	H V B	78	1
107	3254666-G	A S	63	1

110	3257474-J	J V F	58	1
111	3193097-I	A V S	53	1
112	2811235-E	J S	64	1
113	3224354-I	J P S	78	1
114	3247375-H	F A S B	41	1
115	2646291-F	A S	63	1
116	3262252-A	L C R M	51	1
117	2461129-F	B G	46	1
119	3263286E	J P F	71	1
120	3264018E	P F S	42	1
121	3262806-J	A M R	60	1
122	3258391-F	J P C	65	1
124	3266757-K	J L S	61	1
125	2264060-F	L S	53	2
126	3268779-D	A I	84	2
128	3264614-G	D M	50	1
129	3268827-F	R H	54	1
130	2139518-D	C V O	56	1
131	3271142-G	E P	72	1
132	3228707-G	A R M	46	1
134	3270226-G	D C	67	1
135	3269185-B	S R F	63	1
136	2892656-F	A F	82	1
139	2510287-C	R A S	41	2
140	3263996-G	J B	72	1
142	3273245-A	L C S R	49	1
143	3232866-J	F H O	46	1
144	3182196-F	A B R	55	1
145	3275389-D	A D M	52	1
146	3267076-G	W G R	72	1
147	3147672-F	D L	65	1
148	3274975-C	A C N	56	1
150	3272777-H	Z S R	64	1
151	3271285-J	J B B	50	1
152	3272817-K	D S	73	1
153	5214785-F	L G M	73	1
154	3229191-E	J F R	56	1
155	3279896-H	A A S	59	2
157	3223619-I	E S S	51	1
160	3280403-E	G F S	41	1
161	3280174-F	S M S	63	1
163	3282058-B	P L C	42	1
166	3279336-B	A P	69	1
168	3013372-H	J G S	55	1
169	3286115-D	T F	62	1
170	3283662-I	J P	72	1

171	3281423-E	E A C	55	1
172	3286086-H	S H C	55	1
174	3286970-C	J L	75	1
176	3269234-C	L V S M	66	2
177	3286250-D	J M C	58	1
178	3288041-D	E J R	54	1
179	3288126-A	J A O	54	1
180	3289127-F	J L L	56	1
181	3281254-C	P N	65	1
183	2596666-d	E M C P	61	2
184	3288038-K	A H	42	1
186	3290073-E	C A S	39	1
187	4087644-j	E A	52	2
188	3290491-G	D S B	53	1
189	3290068-C	D M R	56	1
190	3189374-D	L A M	53	1
191	3205444-D	J G N	53	1
193	3291698-I	J T	92	2
194	2849319-K	B F	76	1
195	3291694-B	A C	78	1
196	3289103-E	M C C F	45	1
198	3291119-H	M H S	51	2
199	3293600-A	T P O	55	2
200	2876250-I	O S F	68	1
202	3276750-A	I M O	49	1
203	2758883-D	S B S	79	2
204	3262054-G	A M J	55	2
206	3214373-J	N G	69	1
207	3293596-E	A A O	54	1
208	3293585-I	W C	54	1
210	3295196-K	M C J	64	2
211	3295186-C	G N O	45	1
212	3297584-A	Z F O	61	2
213	3295599-C	R N F	71	1
215	2184266-I	G A H	58	1
217	3269487-J	B C	66	1
218	3059084-E	P G O	67	1
219	3294795-D	G B	79	1
221	3298702-C	W A	64	1
222	3298273-A	A R M	64	1
223	3298657-I	J S M	50	1
225	3300813-E	S J M	46	1
226	3299899-D	A R F	61	1
227	2791694-H	A S J	64	1
228	3299815-J	F M S	78	1
229	3301467-H	L C	65	1

230	3299841-E	S S F	50	1
231	4088448-I	L S	60	1
232	3170333-B	A F	60	1
233	2755768-B	S N	67	1
234	2512529-H	J J S	77	1
236	2836044-G	P D A	35	1
237	3291684-E	L C S	48	1
239	3298740-D	L C S	42	1
240	3300974-D	E R	45	1
241	2632887-E	L A O	84	2
242	2790617-A	I R R	47	1
243	3244321-I	M R A	63	2
244	3305896-H	Z G R	56	2
245	3307533-i	R V S	75	1
246	3307731-C	M A V	54	1
247	2847314-D	J P H N	46	1
249	3303077-K	M C J S	47	2
250	3213157-C	D A J	75	1
251	3306782-C	O A	51	1
252	3312064-E	F Z F	48	1
253	3308052-H	R O S	59	1
254	3301900-B	F P D	77	1
255	3304294-f	G G S	36	1
256	3314431-B	W G	63	1
257	3300906-A	N P S	53	1
258	3192858-D	D T F	57	1
259	3307175-k	A N A	46	1
260	3315098-J	R S M	63	1
261	4088922-A	C R S	45	1
262	2036080-k	M H	75	1
263	2515390-K	O A M	49	1
265	3316076-B	O M G	71	2
266	4088922-A	M B	74	1
267	3284057-D	T H	46	1
268	2565305-C	A P	66	1
269	2851267-C	E N	58	1
270	3313378-C	J O M	51	1
272	3314422-D	M R S	63	1
273	3318093-K	A S S	45	1
274	3318095-I	T E T	60	2
275	2919261-H	R R O	43	1
276	3054811-c	O C	60	1
277	3319796-H	L G S	55	1
278	3320088-J	P A R F	59	2
279	3320125-E	E J C	59	2
281	4089370-G	W C	52	1

282	3312637-I	J H O	56	1
283	3320875-F	J R S	72	1
284	3322249-C	A D	62	1
285	3321393-F	W L	52	1
287	3321700-I	J C S	39	1
288	3177263-F	V S S	37	1
289	3316288-K	A A O	53	2
290	3322251-H	P A C S	62	1
291	3323255-J	M N C	79	2
292	5021865-I	J F	61	1
293	3317132-I	G F	48	1
294	3323063-F	S G L	47	1
298	2634128-G	H B	64	1
301	3325092-J	S R M	73	1
302	2340817-G	L H A	39	1
303	3325674-A	A S	67	1
304	2193148-E	O C	68	2
306	3325726-J	A L S	39	1
307	7040974-B	V A L	47	1
308	4420049-E	J O A	45	1
309	3326705-A	V R	51	1
311	3319995-A	M A O	47	1
312	2412648-F	R R R	41	1
313	2506242-G	F L	73	1
314	3325743-G	M A P	61	1
315	3326546-G	C A L	59	1
318	3320122-H	M A F	70	1
320	3327998-B	O F	78	1
321	2805135-F	G A L	40	1
324	3330536-A	E R C	45	1
325	3335814-E	I G	60	1
326	4055869-H	J M	53	1
328	3335239-G	G F S	66	1
330	3333653-A	F G D	60	1
331	3335495-G	L R S	51	1
332	3333142-C	O L M	84	2
335	3317930-A	F A C	59	1
336	3335043-G	L B	60	1
337	3331976-A	O B	59	1
339		M I S	43	2
340	3319301-A	J R G E	45	1
341	3322531-D	M C S	57	2
343	3338757-A	J L	77	1
344	2458535-F	J M A	61	1
345		F A S	45	1
346	333721-k	J F	64	1

347	3336683-J	A G S	83	2
351	3024249-C	R R	46	1
353	3222389-E	C S F	46	1
354	3320399-E	W D	51	1
355	3334953-F	A G D	71	1
356	3331108-H	J B F	42	1
358	3340220-E	G K A	56	1
359	3338642-B	Z N A	58	1
361	3342124-F	J C O	51	1
364	3341871-D	H F V	76	1
365	3324423-H	G L S	61	1
366	3343972-K	A G M	44	1
367	3070529-I	D P P	71	2
368	44201288-D	M G S	68	1
369	44202320-C	J R O	52	1
370	44202301-H	J R	64	1
371	13512056-C	D S	63	1
372	3304002-j	P M R B	31	2
373	13510299-A	L V M	50	2
374	3344026-I	J C B	78	1
375	44202337D	L S D	52	2
376	13512754-J	A O R	79	2
378	3060552-B	G M	65	1
379	5245003-D	J M P S	54	1
380	3513288-A	F R F	72	2
381	3312637-I	V P	49	1
382	13510296-D	W B	74	1
383	13513947-H	J S L	37	2
384	13515280-J	R B	53	1
385	13513967-B	V B A	73	2
386	13516371-C	M F L	62	1
387	13512076-H	M A S	49	1
389	3010149-k	J L	63	1
390	3338078-K	N F S	52	1
391	3177588-E	C R N	52	1
392	3061701-E	J R S	50	1
393	3338110-K	Y O	67	1
395	13516381-K	S S B	60	1
396	3343894-G	S M	54	1
398	13515910-C	J M O	48	1
400	5112361-E	J S V	66	1
401	13513318-G	J C C	39	1
402	3149908-J	K N	49	1
403	2868363-F	H T C	42	1
406	3215744-H	N G R	64	1
407	3288267-F	M T	49	1

408	13512690-F	V R T	43	2
409	2749585-D	J M S	47	1
410	3330503-B	J F B	81	1
411	2040456-K	F C P	68	1
412	2915749-F	J A S	62	1
413	3520540-G	V R S	77	1
414	2451134-C	O S	49	2

Sexo: 1 (masculino) ; 2 (feminino)

Descrição da localização do index tumor e dos tumores sincrônicos e metacrônicos

n	DATA TUMOR 1	LOCAL. TUMOR CP1	LOCAL TUMOR CP2	DATA TUMOR CP	OUTRO TUMOR	SE SIM LOCAL	DATA TUMOR
3	28/09/1992	CO: assoalho de boca	0		Não		
4	19/05/1995	LARIN: supraglótico			Não		
5	17/05/1995	LARIN: transglótico			Sim	ESÔFAGO	08/01/1996
7	19/10/1993	LARIN: supraglótico			Sim	PULMÃO	02/08/2020
8	25/02/1994	LARIN: transglótico			Não		
9	08/02/1991	LARIN: transglótico			Não		
10	01/10/1989	LARIN: glótico			Não		
11	17/01/1986	LARIN: glótico			Não		
12	01/05/1988	LARIN: glótico			Não		
14	04/12/1991	HIPOF: fossa piriforme			Não		
15	11/02/1994	LARIN: transglótico			Não		
16	20/10/1995	LARIN: supraglótico	HIPOF: fossa piriforme	30/08/1996	Não		
17	09/03/1995	LARIN: glótico			Não		
18	21/01/1993	LARIN: glótico			Não		
19	25/05/1995	LARIN: supraglótico			Não		
22	08/02/1996	LARIN: transglótico			Não		
23	01/06/1995	OROF: base língua			Não		
24	27/07/1995	LARIN: transglótico			Não		
25	25/09/1995	LARIN: glótico			Não		
26	10/11/1995	LARIN: transglótico			Não		
27	27/10/1995	CO: língua oral	OROF: base língua	20/07/1998	Sim	ESÔFAGO	15/07/1999
28	06/09/1992	LÁBIO			Não		
29	15/03/1996	HIPOF: fossa piriforme			Sim	ESÔFAGO	25/04/1996
30	17/03/1995	LARIN: supraglótico			Sim	ESÔFAGO (DUPLO)	23/05/1996
31	01/06/1991	OROF: amígdala			Não		
32	26/04/1996	CO: assoalho de boca	SEM DADOS	24/03/1998	Não		
33	17/10/1996	LARIN: transglótico			Não		
34	01/07/1993	HIPOF: fossa piriforme	LARIN: glótico	01/01/1988	Não		
36	29/12/1995	LARIN: transglótico			Não		
37	20/03/1996	CO: assoalho de boca			Não		
38	24/04/1992	LARIN: glótico			Não		
40	17/05/1996	LARIN: transglótico			Não		
41	23/05/1996	OROF: amígdala			Não		
43	14/06/1976	OROF: base língua			Não		
45	23/12/1994	LARIN: supraglótico			Sim	PULMÃO	28/01/1997

n	DATA TUMOR 1	LOCAL. TUMOR CP1	LOCAL TUMOR CP2	DATA TUMOR CP	OUTRO TUMOR	SE SIM LOCAL	DATA TUMOR
46	25/07/1996	OROF: base língua			Não		
47	19/11/1993	LARIN: transglótico			Não		
48	06/03/1996	OROF: base língua			Não		
49	25/07/1996	HIPOF: fossa piriforme			Não		
50	05/03/1993	LARIN: transglótico			Não		
52	01/01/1973	LARIN: glótico	CO: língua oral	05/06/1996	Sim	ESÔFAGO	12/08/1996
53	05/04/1994	LARIN: glótico			Não		
54	01/01/1993	CO: assoalho de boca	CO: trígono retromalar	20/08/1996	Não		
55	16/10/1995	CO: língua oral	OROF: base língua	17/07/1996	Não		
56	04/09/1996	CO: assoalho de boca			Não		
57	17/06/1996	OROF: pál. mole ant-inf			Não		
59	30/07/1996	OROF: pál. mole ant-inf	LARIN: supraglótico	30/07/1996	Não		
60	22/07/1996	CO: assoalho de boca			Não		
61	03/08/1995	LARIN: transglótico	HIPOF: área pós-cricoid,	19/09/1996	Sim	PULMÃO	11/09/1996
62	17/04/1996	LARIN: glótico			Não		
63	13/11/1996	OROF: base língua			Não		
64	05/10/1995	LARIN: supraglótico			Não		
65	04/03/1996	CO: língua oral			Sim	ESÔFAGO	17/10/1996
67	30/08/1996	OROF: pál. mole ant-inf			Sim	ESÔFAGO	16/10/1996
68	09/02/1995	LÁBIO	LÁBIO	28/08/1996	Não		
69	09/08/1991	LARIN: glótico	OROF: base língua	04/05/1992	Não		
70	26/10/1995	LARIN: transglótico	HIPOF: fossa piriforme	30/09/1997	Não		
72	13/09/1996	OROF: base língua			Sim	ESTÔMAGO	16/01/1997
73	20/09/1996	LÁBIO			Não		
74	19/11/1996	OROF: pál. mole ant-inf			Não		
75	06/01/1997	HIPOF: fossa piriforme			Sim	ESÔFAGO	06/01/1997
76	05/08/1993	LARIN: transglótico			Não		
77	18/12/1996	LARIN: supraglótico	HIPOF: fossa piriforme	27/10/1998	Sim	ESÔFAGO (DUPLO)	18/12/1996
78	02/01/1997	OROF: base língua			Não		
79	05/11/1996	CO: assoalho de boca			Não		
80	24/01/1997	LARIN: glótico			Não		
81	22/11/1998	LARIN: supraglótico	LARIN: glótico	01/10/1991	Não		
82	14/02/1997	HIPOF: fossa piriforme			Não		
83	18/03/1997	LARIN: transglótico			Sim	ESÔFAGO	18/03/1997
85	09/05/1997	LARIN: transglótico			Não		
86	06/11/1996	OROF: pál. mole ant-inf	OROF: amígdala	03/03/1997	Não		

n	DATA TUMOR 1	LOCAL. TUMOR CP1	LOCAL TUMOR CP2	DATA TUMOR CP	OUTRO TUMOR	SE SIM LOCAL	DATA TUMOR
87	19/03/1997	CO: assoalho de boca			Sim	ESTÔMAGO	20/03/1998
88	08/04/1997	HIPOF: fossa piriforme			Não		
89	26/02/1997	NASOF: pál. Mole sup-post			Não		
91	10/11/1997	HIPOF: área pós-cricoid,			Não		
92	29/12/1995	LARIN: glótico			Não		
93	25/04/1995	CO: língua oral			Não		
95	25/07/1996	NASOF: pál. Mole sup-post	OROF: amígdala	23/06/1998	Não		
96	23/06/1998	OROF: amígdala	SEM DADOS		Não		
97	23/06/1998	OROF: pál. mole ant-inf	CO: língua oral	14/12/1998	Não		
98	26/10/1992	CO: trígono retromalar			Não		
99	13/03/1995	CO: assoalho de boca			Não		
100	27/06/1994	CO: assoalho de boca			Sim	ESÔFAGO	20/08/1998
102	27/08/1998	CO: língua oral	CO: língua oral	21/10/1998	Não		
103	17/08/1998	LARIN: transglótico	LARIN: glótico	17/09/1998	Não		
104	07/06/1995	OROF: base língua	CO: língua oral	28/07/1998	Sim	ESÔFAGO	03/09/1998
105	17/08/1998	LARIN: glótico			Não		
106	11/08/1998	CO: língua oral			Não		
107	10/11/1998	OROF: pál. mole ant-inf			Não		
110	17/09/1998	LARIN: supraglótico			Não		
111	06/05/1997	OROF: amígdala	CO: trígono retromalar	23/06/1997	Não		
112	17/11/1994	OROF: base língua			Não		
113	05/02/1998	LARIN: transglótico	HIPOF: fossa piriforme	06/04/1998	Não		
114	24/07/1998	CO: assoalho de boca	LARIN: glótico	08/11/1998	Sim	ESÔFAGO (DUPLO)	08/11/1998
115	17/09/1998	OROF: base língua	OROF: amígdala	25/05/1994	Sim	ESÔFAGO (DUPLO)	29/10/1998
116	29/10/1998	CO: língua oral			Sim	ESÔFAGO	29/10/1998
117	06/11/1998	HIPOF: fossa piriforme			Não	NIE I ESÔFAGO	06/11/1998
119	19/12/1997	LARIN: glótico			Não		
120	11/01/1999	HIPOF: fossa piriforme			Não	NIE I ESÔFAGO	12/08/1999
121	08/09/1998	LARIN: glótico			Não		
122	17/11/1998	OROF: base língua			Sim	ESTÔMAGO	19/11/1998
124	26/11/1998	OROF: amígdala			Não		
125	26/11/1998	LARIN: supraglótico			Não	NIE I ESÔFAGO	15/03/2000
126	16/11/1998	LÁBIO	LÁBIO	10/03/1999	Não		
128	12/11/1998	CO: trígono retromalar			Não		
129	30/11/1998	CO: assoalho de boca			Sim	ESTÔMAGO	03/12/1998

n	DATA TUMOR 1	LOCAL. TUMOR CP1	LOCAL TUMOR CP2	DATA TUMOR CP	OUTRO TUMOR	SE SIM LOCAL	DATA TUMOR
130	19/07/1995	OROF: base língua	OROF: parede faringe	21/08/1995	Sim	PULMÃO	
131	29/12/1998	LARIN: glótico			Não		
132	17/03/1998	CO: assoalho de boca			Não		
134	14/12/1998	CO: língua oral			Sim	ESÔFAGO	17/12/1998
135	06/01/1999	OROF: amígdala			Não		
136	04/12/1998	LARIN: glótico			Não	NIE I ESÔFAGO	17/12/1998
139	28/01/1999	CO: rebordo alveolar			Não		
140	30/10/1998	LARIN: glótico			Não		
142	15/01/1999	LARIN: transglótico			Não		
143	04/12/1998	CO: língua oral			Não		
144	30/01/1997	OROF: pál. mole ant-inf			Não		
145	04/12/1998	LARIN: glótico			Não		
146	06/01/1999	LARIN: transglótico			Não		
147	08/01/1999	CO: língua oral			Não		
148	25/02/1999	CO: trígono retromalar			Não		
150	01/01/1994	LÁBIO	CO: assoalho de boca		Não		
151	18/12/1998	HIPOF: fossa piriforme	HIPOF: fossa piriforme	08/06/2000	Não		
152	08/02/1999	LARIN: glótico			Não		
153	05/01/1999	LARIN: transglótico			Não		
154	30/09/1998	LARIN: glótico			Não		
155	22/02/1999	CO: língua oral			Não		
157	22/05/1998	LARIN: glótico			Não		
160	12/03/1999	LARIN: glótico			Não		
161	04/03/1999	LARIN: glótico			Não		
163	16/03/1999	CO: língua oral			Não		
166	23/03/1999	CO: rebordo alveolar			Não		
168	08/08/1994	CO: língua oral			Não		
169	08/03/1999	LARIN: supraglótico	OROF: parede faringe	08/03/1999	Sim	ESÔFAGO	08/03/1999
170	01/04/1999	CO: trígono retromalar			Não		
171	13/11/1998	LARIN: supraglótico			Não		
172	30/03/1999	LARIN: transglótico			Não		
174	15/04/1999	LARIN: supraglótico			Não		
176	07/12/1998	CO: rebordo alveolar			Não		
177	09/04/1999	OROF: base língua			Não		
178	20/04/1999	LARIN: transglótico			Não		
179	06/05/1999	LARIN: glótico			Não		
180	11/05/1999	CO: língua oral			Não		

n	DATA TUMOR 1	LOCAL. TUMOR CP1	LOCAL TUMOR CP2	DATA TUMOR CP	OUTRO TUMOR	SE SIM LOCAL	DATA TUMOR
181	25/03/1999	OROF: pál. mole ant-inf			Não		
183	01/07/1990	CO: língua oral			Não		
184	01/02/1998	LÁBIO	SEM DADOS		Não		
186	11/05/1999	LARIN: supraglótico			Não		
187	09/06/1999	CO: mucosa jugal			Não		
188	06/05/1999	LARIN: glótico			Não		
189	21/06/1999	LARIN: supraglótico			Não		
190	26/03/1997	LARIN: glótico			Não		
191	15/04/1999	LARIN: glótico	METÁSTASE CEC CP	15/04/1999	Não		
193	10/05/1999	CO: rebordo alveolar			Não		
194	30/03/1999	CO: rebordo alveolar			Não		
195	20/05/1999	LARIN: supraglótico			Não		
196	20/05/1999	HIPOF: fossa piriforme			Não		
198	31/05/1999	OROF: pál. mole ant-inf			Não		
199	01/07/1999	OROF: base língua			Não		
200	26/05/1993	LARIN: glótico			Não		
202	12/03/1999	LARIN: glótico	OROF: parede faringe	07/04/1999	Sim	ESÔFAGO (DUPLO)	05/07/1999
203	04/06/1999	CO: trígono retromalar			Não		
204	28/04/1999	LARIN: transglótico			Não		
206	08/03/1999	LARIN: infraglótico			Não		
207	26/05/1999	OROF: pál. mole ant-inf			Não		
208	26/05/1999	CO: língua oral			Não		
210	14/06/1999	CO: língua oral			Não		
211	15/06/1999	CO: assoalho de boca			Sim	ESÔFAGO	21/06/1999
212	24/05/1999	CO: trígono retromalar			Não		
213	24/06/1999	OROF: base língua			Não		
215	06/01/1992	NASOF: par. post-sup	HIPOF: fossa piriforme		Não	NIE I ESÔFAGO	28/06/1999
217	23/06/1999	CO: língua oral			Não		
218	08/03/1995	CO: assoalho de boca			Não		
219	14/05/1999	LARIN: glótico	LARIN: glótico	05/07/1999	Não		
221	02/07/1999	OROF: pál. mole ant-inf			Não		
222	02/07/1999	CO: trígono retromalar			Sim	ESÔFAGO	15/07/1999
223	29/06/1999	NASOF: par. post-sup			Não		
225	07/07/1999	CO: assoalho de boca			Não		
226	01/07/1999	CO: assoalho de boca			Não		
227	24/06/1997	CO: língua oral	NASOF: pál. Mole sup-post	20/01/1998	Sim	PULMÃO	15/04/1999
228	30/06/1999	OROF: parede faringe			Sim	ESTÔMAGO	

n	DATA TUMOR 1	LOCAL. TUMOR CP1	LOCAL TUMOR CP2	DATA TUMOR CP	OUTRO TUMOR	SE SIM LOCAL	DATA TUMOR
229	16/07/1999	CO: língua oral			Não		
230	07/07/1999	LARIN: supraglótico			Não		
231	17/08/1999	CO: assoalho de boca	METÁSTASE CEC CP	17/08/1999	Não		
232	15/07/1999	CO: língua oral			Não		
233	01/02/1990	OROF: pál. mole ant-inf			Não		
234	16/12/1987	LÁBIO			Não		
236	05/03/1992	LARIN: glótico	LÁBIO	01/11/1997	Não		
237	10/05/1999	CO: assoalho de boca			Não		
239	04/08/1999	LARIN: supraglótico			Não	NIE I ESÔFAGO (DUPLO)	12/08/1999
240	11/08/1999	LARIN: glótico			Não		
241	10/08/1999	OROF: parede faringe			Sim	ESÔFAGO	23/08/1999
242	23/04/1991	LARIN: supraglótico			Não		
243	21/07/1998	LARIN: glótico			Não		
244	15/07/1999	LARIN: glótico	HIPOF: fossa piriforme	24/08/1999	Não		
245	16/08/1999	LARIN: glótico			Não		
246	17/08/1999	OROF: pál. mole ant-inf			Não	NIE I ESÔFAGO	02/09/1999
247	04/08/1999	CO: língua oral			Não		
249	21/07/1999	CO: trígono retromalar			Não		
250	03/11/1997	CO: assoalho de boca			Não		
251	23/08/1999	LARIN: transglótico			Sim	ESÔFAGO	09/09/1999
252	19/09/1999	LARIN: transglótico			Não		
253	13/09/1999	HIPOF: par. Post			Não		
254	07/10/1999	HIPOF: fossa piriforme			Não		
255	10/08/1999	OROF: pál. mole ant-inf			Sim	ESÔFAGO	07/10/1999
256	09/11/1999	LARIN: glótico			Não		
257	21/07/1997	CO: assoalho de boca	CO: assoalho de boca	07/10/1999	Não		
258	24/08/1999	OROF: amígdala			Sim	CÓLON	01/01/1985
259	27/10/1999	CO: mucosa jugal			Não		
260	12/11/1999	LARIN: transglótico			Sim	ESÔFAGO	25/10/1999
261	11/10/1999	CO: língua oral	OROF: pál. mole ant-inf	14/01/2000	Sim	ESÔFAGO	28/10/1999
262	09/07/1996	CO: língua oral	LARIN: glótico	01/10/1999	Não		
263	22/01/1999	LARIN: supraglótico			Não		
265	18/10/1999	CO: língua oral			Não		
266	11/10/1999	CO: assoalho de boca			Não		
267	18/03/1999	CO: língua oral	OROF: pál. mole ant-inf	24/03/1999	Sim	ESÔFAGO	04/11/1999

n	DATA TUMOR 1	LOCAL. TUMOR CP1	LOCAL TUMOR CP2	DATA TUMOR CP	OUTRO TUMOR	SE SIM LOCAL	DATA TUMOR
268	14/10/1999	LARIN: supraglótico			Não		
269	02/02/1993	CO: assoalho de boca	LARIN: glótico	06/10/1999	Sim	BEXIGA	01/01/1997
270	24/09/1999	CO: assoalho de boca			Sim	ESÔFAGO	25/11/1999
272	11/10/1999	OROF: pál. mole ant-inf			Não		
273	06/12/1999	CO: assoalho de boca			Não		
274	25/11/1999	LARIN: supraglótico			Não		
275	12/11/1999	CO: trígono retromalar			Não		
276	01/11/1997	CO: trígono retromalar			Não		
277	21/11/1999	CO: assoalho de boca			Não		
278	25/11/1999	CO: assoalho de boca			Sim	ESÔFAGO	03/12/1999
279	15/12/1999	LARIN: glótico			Não		
281	19/11/1999	CO: assoalho de boca			Não		
282	02/09/1999	LARIN: glótico			Não		
283	06/12/1999	LARIN: supraglótico			Não		
284	20/12/1999	HIPOF: fossa piriforme	LARIN: glótico	06/12/1999	Não		
285	06/12/1999	CO: assoalho de boca			Não		
287	18/01/2000	LARIN: supraglótico			Não		
288	30/12/1996	LARIN: glótico			Não		
289	25/10/1999	CO: língua oral			Não		
290	10/12/1999	CO: trígono retromalar			Não		
291	15/05/1997	CO: rebordo alveolar	CO: mucosa jugal	24/11/1999	Não		
292	09/10/1995	LÁBIO			Não		
293	12/11/1999	LARIN: glótico			Sim	ESÔFAGO	20/12/1999
294	04/02/2000	CO: rebordo alveolar			Não		
298	22/05/1989	LARIN: glótico			Não		
301	21/02/2000	LARIN: supraglótico			Não		
302	21/02/2000	OROF: amígdala	LARIN: supraglótico	21/02/2000	Não	NIE I ESÔFAGO	13/01/2000
303	18/01/2000	CO: língua oral			Sim	ESÔFAGO	20/01/2000
304	15/10/1999	CO: assoalho de boca			Não		
306	18/01/2000	CO: trígono retromalar	OROF: parede faringe	27/09/2000	Não		
307	20/01/2000	OROF: amígdala			Não		
308	28/12/1999	CO: trígono retromalar			Não		
309	24/01/2000	CO: língua oral			Não		
311	22/11/1999	CO: assoalho de boca			Não		
312	04/02/2000	CO: língua oral			Não		
313	25/02/2000	HIPOF: par. Post			Não		
314	24/01/2000	CO: assoalho de boca			Não		
315	17/02/2000	LARIN: glótico			Não		

n	DATA TUMOR 1	LOCAL. TUMOR CP1	LOCAL TUMOR CP2	DATA TUMOR CP	OUTRO TUMOR	SE SIM LOCAL	DATA TUMOR
318	02/02/2000	LARIN: glótico			Não		
320	29/02/2000	LARIN: glótico	SEM DADOS	31/03/2000	Sim	ESÔFAGO	16/03/2000
321	15/03/2000	CO: assoalho de boca	CO: assoalho de boca	05/05/2000	Não		
324	14/04/2000	CO: trígono retromalar			Não		
325	10/05/2000	LARIN: glótico			Não		
326	03/04/2000	CO: língua oral			Não		
328	29/06/2000	LARIN: supraglótico			Não	NIE I ESÔFAGO	18/04/2000
330	24/05/2000	LARIN: glótico	LARIN: glótico	24/05/2000	Não		
331	04/05/2000	CO: assoalho de boca			Não	NIE I ESÔFAGO	15/03/2000
332	24/02/2000	CO: língua oral			Não		
335	29/03/2000	LARIN: glótico			Não		
336	11/04/2000	LARIN: glótico			Sim	ESÔFAGO	09/05/2000
337	27/04/2000	LARIN: glótico			Não	NIE I ESÔFAGO	11/05/2000
339	05/05/2000	LÁBIO	LÁBIO	16/03/2000	Não		
340	25/11/1999	CO: trígono retromalar	CO: trígono retromalar	09/11/1999	Não		
341	24/03/2000	OROF: amígdala	METÁSTASE CEC CP	06/01/2000	Não		
343	04/05/2000	LARIN: supraglótico			Não	NIE I ESÔFAGO	11/05/2000
344	19/05/2000	LARIN: supraglótico	METÁSTASE CEC CP	16/05/2000	Não	NIE I ESÔFAGO (DUPLO)	19/05/2000
345	08/05/2000	CO: assoalho de boca			Não		
346	04/05/2000	LARIN: supraglótico	LARIN: supraglótico	19/05/2000	Não		
347	20/04/2000	CO: língua oral			Não		
351	10/10/2000	LARIN: supraglótico			Não		
353	22/04/1999	OROF: pál. mole ant-inf			Não		
354	25/11/1999	OROF: amígdala	LARIN: supraglótico	08/06/2000	Não		
355	10/05/2000	CO: língua oral			Não		
356	15/05/2000	OROF: amígdala			Não		
358	01/06/2000	HIPOF: fossa piriforme			Não		
359	17/05/2000	CO: assoalho de boca			Sim	ESÔFAGO (DUPLO)	13/07/2000
361	26/05/2000	CO: língua oral			Não		
364	14/06/2000	CO: palato duro			Não		
365	31/01/2000	OROF: amígdala			Não		
366	29/06/2000	LARIN: glótico			Não	NIE I ESÔFAGO	27/07/2000

n	DATA TUMOR 1	LOCAL. TUMOR CP1	LOCAL TUMOR CP2	DATA TUMOR CP	OUTRO TUMOR	SE SIM LOCAL	DATA TUMOR
367	24/08/2000	CO: mucosa jugal			Não		
368	26/09/2000	CO: assoalho de boca			Não		
369	04/08/2000	CO: rebordo alveolar			Não		
370	04/08/2000	CO: trígono retromalar			Não		
371	14/08/2000	HIPOF: par. Post	METÁSTASE CEC CP		Não		
372	09/03/2000	CO: língua oral			Não		
373	17/07/2000	CO: trígono retromalar			Não		
374	18/07/2000	CO: trígono retromalar			Não		
375	16/08/2000	CO: assoalho de boca			Não		
376	15/08/2000	LÁBIO			Não		
378	09/10/2000	LARIN: glótico			Não		
379	18/08/2000	OROF: amígdala			Sim	ESÔFAGO (DUPLO)	21/09/2000
380	16/08/2000	CO: língua oral			Não		
381	05/01/2001	OROF: valécula			Sim	ESOFAGO	11/01/2001
382	02/08/2000	HIPOF: fossa piriforme	LARIN: supraglótico	01/10/1998	Não		
383	19/09/2000	OROF: pál. mole ant-inf			Não		
384	02/10/2000	HIPOF: fossa piriforme			Sim	ESÔFAGO	21/09/2000
385	15/09/2000	CO: língua oral			Não		
386	11/10/2000	LARIN: supraglótico			Não		
387	30/08/2000	OROF: base língua			Não		
389	06/07/2000	LARIN: supraglótico	HIPOF: fossa piriforme	27/09/2000	Sim	PRÓSTATA	17/09/1995
390	04/02/2000	CO: língua oral			Não		
391	09/12/1997	LÁBIO	LÁBIO	09/12/1996	Não		
392	03/08/2000	LARIN: glótico			Não		
393	08/05/2000	LARIN: infraglótico			Não		
395	11/10/2000	CO: trígono retromalar			Não		
396	27/06/2000	CO: trígono retromalar			Não		
398	19/09/2000	OROF: parede faringe			Não		
400	31/08/2000	LÁBIO			Não		
401	15/09/2000	CO: língua oral			Não		
402	31/07/2000	CO: língua oral			Não		
403	11/10/2000	CO: assoalho de boca			Não		
406	17/03/1994	CO: língua oral			Não		
407	01/11/2000	CO: trígono retromalar	OROF: amígdala	01/11/2000	Não		
408	14/11/2000	OROF: amígdala			Não		
409	11/10/2000	CO: assoalho de boca			Não		
410	10/03/2000	LARIN: glótico			Não		

n	DATA TUMOR 1	LOCAL. TUMOR CP1	LOCAL TUMOR CP2	DATA TUMOR CP	OUTRO TUMOR	SE SIM LOCAL	DATA TUMOR
411	17/10/1996	LARIN: glótico	OROF: amígdala	26/10/2000	Não		
412	27/09/2000	LARIN: glótico			Não		
413	24/11/2000	LARIN: supraglótico			Não		
414	18/10/2000	OROF: valécula	METÁSTASE CEC CP	27/07/2000	Não		

SIGLAS:

CO: Cavidade Oral

ORO: Orofaringe

NASO: Nasofaringe

HIPO: Hipofaringe

LARIN: Laringe

Lábio

Risco de câncer de esôfago conforme o “índice de álcool”¹

Índice de álcool	0 < 0		< 50 0 e > 50		51 -100 ≠ 51- 100		> 100 < 100	
	OR (95% IC)	p ^{***}	OR (95% IC)	p [*]	OR (95% IC)	p [*]	OR (95% IC)	p [*]
	5,600 (0,746 – 42,031)	0,064	1,444 (0,576 – 3,621)	0,431	0,926 (0,385 – 2,228)	0,865	0,532	0,077

¹ número de unidades de etanol/dia multiplicado pelo número de anos de consumo

* Teste Qui-Quadrado

*** Teste exato de Fisher

Risco de neoplasia de esôfago conforme duração de consumo de etanol (anos)

Duração de consumo de etanol (anos)	0 > 0		< 15 anos > 15 anos		16-30 anos ≠ 16-30anos		31-45 anos ≠ 31-45 anos		> 45 anos < 45 anos	
	OR (95% IC)	p ^{***}	OR (95% IC)	p ^{***}	OR (95% IC)	p [*]	OR (95% IC)	p [*]	OR (95% IC)	p ^{***}
	5,600 (0,746- 42,031)	0,064	2,593 (0,337- 19,319)	0,490	1,741 (0,748- 4,052)	0,112	0,428(0,212- 0,861)	0,015	1,092 (0,651- 1,831)	0,287

* Teste Qui-Quadrado

*** Teste exato de Fischer

Risco de neoplasia de esôfago conforme a idade de início (anos) da ingestão de etanol e do tabagismo

Idade de início (anos)	< 15 anos > 15 anos		16-20 anos ≠ 16-20 anos		21-25 anos ≠ 21-25 anos		> 25 anos < 25 anos	
	OR (95% IC)	p [*]	OR (95% IC)	p [*]	OR (95% IC)	p [*]	OR (95% IC)	p ^{***}
Consumo de etanol	0,463 (0,222-0,968)	0,037	6,941 (4,156-12,316)	0,639	2,422 (0,554-10,584)	0,400	1,998 (0,454-8,795)	0,551
Tabagismo	0,542 (0,260-1,127)	0,097	2,032 (0,892-4,627)	0,086	0,816 (0,229-2,909)	0,729	1,597 (0,201-12,659)	1,00

* Teste Qui-Quadrado

*** Teste exato de Fischer

Risco de câncer de esôfago conforme período de consumo de tabaco (anos)

Período de consumo de tabaco (anos)	0 > 0		< 10 anos 0 e > 10 anos		11 – 20 anos ≠ 11 – 20 anos		< 21 anos > 21 anos	
	OR (95% IC)	p ^{***}	OR (95% IC)	p ^{***}	OR (95% IC)	p ^{***}	OR (95% IC)	p [*]
	Não é possível calcular	0,388	1,327 (0,298-5,910)	1,00	0,754 (0,169-3,356)	1,00	1,957 (0,665-5,757)	0,215

* Teste Qui-Quadrado

*** Teste exato de Fisher

Risco de neoplasia de esôfago conforme o tipo de tabaco consumido

Tipo de cigarro	Cigarro de papel Cigarro de palha, outros		Cigarro de palha + papel Cigarro de papel, outros		Cigarro de palha Cigarro de papel, outros		Outros Cigarro de papel + palha	
	OR (95% IC)	p [*]	OR (95% IC)	p [*]	OR (95% IC)	p ^{***}	OR (95% IC)	p ^{***}
	1,086 (0,501-2,354)	0,835	1,255 (0,540-2,914)	0,597	0,615 (0,139-2,720)	0,751	Não é possível calcular	1,00

* Teste Qui-Quadrado

*** Teste exato de Fisher

Risco de câncer de esôfago conforme o número de cigarros consumidos/dia

Número de cigarros/dia	1-10 ≠ 1-10		11-20 ≠ 11-20		21-30 ≠ 21-30		> 30 < 30	
	OR (95% IC)	p ^{***}	OR (95% IC)	p ^{***}	OR (95% IC)	p ^{***}	OR (95% IC)	p ^{***}
	0,788 (0,285-2,175)	0,586	1,538 (0,727-3,253)	0,282	0,565 (0,229-1,392)	0,285	1,010 (0,491-2,083)	0,999

*** Teste exato de Fisher

Risco de neoplasia de esôfago conforme o índice de Brinkman (número de cigarros/dia x anos de consumo)

Índice de Brinkman	<200 >200		201-600 ≠ 201-600		>600 <600	
	OR (95% IC)	p ^{***}	OR (95% IC)	p ^{***}	OR (95% IC)	p ^{***}
	3,447 (0,454-26,199)	0,335	1,123 (0,517-2,438)	0,840	0,836 (0,395-1,769)	0,712

*** Teste exato de Fisher

Risco de neoplasia de esôfago conforme a frequência de consumo dos alimentos

Alimentos	Menos 1 dia/semana + 1 dia/semana		1-2 dias/semana ≠ 1-2 dias/semana		3-4 dias/semana ≠ 3-4 dias/semana		+ 5 dias/semana ≠ 5 dias/semana	
	OR (95%IC)	p	OR (95%IC)	p	OR (95%IC)	p	OR (95%IC)	p
Vegetais verdes	1,092 (0,433-2,759)	0,852 *	1,025 (0,273-2,220)	0,950 *	1,332 (0,530-3,345)	0,541 *	0,766 (0,375-1,563)	0,462 *
Vegetais alaranjados	0,822 (0,386-1,749)	0,610 *	0,868 (0,430-1,755)	0,694 *	0,721 (0,297-1,750)	0,468 *	0,281 (0,833-9,479)	0,083 *
Outros vegetais	1,484 (0,522-3,989)	0,431 *	1,047 (0,471-2,326)	0,911 *	1,323 (0,491-3,567)	0,579 *	1,663 (0,331-1,331)	0,245 *
Frutas frescas	1,108 (0,463-2,652)	0,817 *	0,725 (0,351-1,478)	0,384 *	1,665 (0,487-5,699)	0,595 ***	1,025 (0,498-2,107)	0,947 *
Suco de frutas	1,645 (0,764-3,542)	0,200 *	0,713 (0,335-1,519)	0,541 *	0,996 (0,331-3,000)	1,00 ***	0,840 (0,395-1,788)	0,651 *
Bebidas de infusão	0,912 (0,422-1,974)	0,816 *	1,461 (0,425-5,023)	0,781 ***	1,611 (0,202-12,864)	1,00 ***	0,823 (0,323-2,101)	0,684 *
Café	1,192 (0,266-5,542)	1,00 ***	Não é possível calcular	1,00 ***	Não é possível calcular	1,00 ***	0,529 (0,121-2,318)	0,553 ***
Carne bovina	2,044 (0,263-15,888)	0,705 ***	0,580 (0,270-1,247)	0,159 *	0,843 (0,388-1,833)	0,666 *	1,620 (0,802-3,273)	0,125 *
Carne de ave	0,528 (0,224-1,243)	0,138 *	1,000 (0,500-1,999)	1,00 *	1,114 (0,485-2,555)	0,799 *	2,486 (0,573-10,783)	0,162 *
Carne suína	0,778 (0,381-1,587)	0,489 *	1,563 (0,271-1,170)	0,120 *	2,316 (0,300-17,888)	0,407 *	Não é possível calcular	0,313 *
Leite e laticínios	0,844(0,413-1,725)	0,641 *	0,891 (0,430-1,843)	0,755 *	Não é possível calcular	0,236 ***	1,214(0,151-9,781)	1,00 ***
Queijo	1,097(0,534-2,254)	0,801 *	1,005 (0,482-2,096)	0,989 *	1,811 (0,531-6,179)	0,444 ***	0,576 (0,246-1,352)	0,200 *
Frutos do mar	1,075 (0,236-4,902)	1,00 ***	0,609 (0,128-2,898)	0,630 ***	Não é possível calcular	1,00 ***	Não é possível calcular	1,00 ***
Ovos	0,970 (0,404-2,326)	0,997 *	0,988 (0,492-1,983)	0,972 *	1,104 (0,461-2,640)	0,825 *	0,943 (0,371-2,393)	0,901 *
Fígado	1,368 (0,680-2,753)	0,378 *	0,640 (0,316-1,299)	0,214 *	1,207 (0,150-9,713)	1,00 ***	Não é possível calcular	1,00 ***
Peixe	0,726 (0,357-1,475)	0,374 *	1,211 (0,582-2,520)	0,608 *	2,188 (0,282-16,947)	0,705 ***	1,125 (0,138-9,147)	1,00 ***

* Teste Qui-Quadrado

*** Teste exato de Fisher

Risco de neoplasia de esôfago conforme o preparo de verduras

Alimentos	Cru Cozido, assado em forno, brasa, outros		Cozido Cru, assado em forno, outros		Assado em forno Cru, assado em brasa, cozido, outros		Outros Cru, cozido, assado em forno, brasa	
	OR (95%IC)	p	OR (95%IC)	p	OR (95%IC)	p	OR (95%IC)	p
Verduras	0,767 (0,367- 1,5757)	0,469 *	2,108 (0,927- 4,790)	0,070 *	Não é possível calcular	1,00 ***	0,291 (0,970- 4,871)	0,370 ***

* Teste Qui-Quadrado

*** Teste exato de Fisher

Risco de neoplasia de esôfago conforme temperatura de consumo dos alimentos

Alimentos	Frio Morno, quente, muito quente e baixo consumo		Morno Frio, quente, muito quente e baixo consumo		Quente/muito quente Frio, morno e baixo consumo		Baixo consumo Frio, morno, quente e muito quente	
	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95%IC)	p	OR (95%IC)	p
Verduras e carnes	0,903 (0,256- 3,181)	0,747 ***	0,756 (0,330- 1,773)	0,531 *	0,923 (0,305- 2,790)	0,534 ***	1,277 (0,631- 2,585)	0,778 ***
Café	Não é possível calcular	1,00 ***	1,543 (0,766- 3,111)	0,222 *	Não é possível calcular	0,605 ***	2,532(0,3 27- 19,625)	0,705 ***

* Teste Qui-Quadrado

*** Teste exato de Fisher

Risco de neoplasia de esôfago conforme o consumo semanal de etanol

Consumo semanal de etanol (gramas de etanol/semana)	0 > 0 gramas de etanol/semana		<150 0 e > 150 gramas de etanol/semana		151 – 300 ≠ 151-300 gramas de etanol/semana		301-450 ≠ 301-450 gramas de etanol/semana		451-600 ≠ 451-600 gramas de etanol/semana		<600 > 600 gramas de etanol/semana	
	OR (95% IC)	p***	OR (95% IC)	p***	OR (95% IC)	p***	OR (95% IC)	p***	OR (95% IC)	p***	OR (95% IC)	p*
	5,600 (0,746 - 42,031)	0,064	1,170 (0,391- 3,498)	1,00	1,412 (0,410- 4,863)	0,780	0,585 (0,209- 1,638)	0,353	1,192 (0,266- 5,342)	1,00	0,631 (0,313- 1,272)	0,195

* Teste Qui-Quadrado
*** Teste exato de Fisher

Risco de neoplasia de esôfago conforme o preparo das carnes

Alimentos	Cru Cozido, assado em forno, brasa, frito, outros		Cozido Cru, assado em forno, brasa, frito, outros		Assado forno Cru, cozido, brasa, frito, outro		Assado brasa Cru, cozido, assado em forno, frito, outro		Frito Cru, cozido, assado em forno, brasa, outro		Outros Cru, cozido, assado em forno, brasa, frito	
	OR (95% IC)	P	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p	OR (95% IC)	p
Carnes	Não é possível calcular	1,00 ***	1,321 (0,658- 2,651)	0,432 *	1,380 (0,173- 11,010)	0,610 *	Não é possível calcular	1,00 ***	0,706 (0,353- 1,413)	0,323 *	0,614 (0,07- 5,408)	0,507 ***
Peixes	----	----	3,628 (0,844- 15,586)	0,065 *	0,366 (0,037- 3,614)	0,375 ***	Não é possível calcular	1,00 ***	0,736 (0,367- 1,478)	0,388 *	0,875 (0,425- 1,804)	0,718 *

* Teste Qui-Quadrado

*** Teste exato de Fisher