EDSON IDE

**Cromoscopia óptica com tecnologia de banda estreita
versus cromoscopia com solução de Lugol no
diagnóstico do carcinoma superficial de esôfago em
pacientes com câncer de cabeça e pescoço**

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

Programa de Cirurgia do Aparelho Digestivo
Orientador: Prof. Dr. Fauze Maluf-Filho

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ide, Edson

Cromoscopia óptica com tecnologia de banda estreita versus cromoscopia com solução de Lugol no diagnóstico do carcinoma superficial de esôfago em pacientes com câncer de cabeça e pescoço / Edson Ide. -- São Paulo, 2010

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cirurgia do Aparelho Digestivo.

Orientador: Fauze Maluf-Filho.

Descritores: 1.Endoscopia gastrointestinal/métodos 2. Agentes corantes
3.Carcinoma de células escamosas 4.Neoplasias esofágicas/diagnóstico

USP/FM/SBD-020/10

**À minha querida e amada esposa Valquiria,
pelo carinho, incentivo e paciência.**

**Ao meu filho Júlio, amigo e motivo de
grande orgulho.**

**À minha mãe Chiiko, pelo amor e
dedicação (saudades).**

**Ao meu pai, Nobuiuki, pelo apoio a
minha educação.**

**A Marcos, Mitiko, Ronaldo e Anita,
Marcio, Ricardo, Tatiana, Rosa, Valdir
e Ana, minha grande família, berço da
minha segurança e motivação.**

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Fauze Maluf Filho**, orientador deste estudo, pela confiança, apoio e extrema paciência, meus eternos agradecimentos.

Ao **Dr. Shinichi Ishioka**, exemplo de médico e líder, agradeço pelas contribuições inestimáveis a esta dissertação.

Ao **Prof. Paulo Sakai**, incansável dedicação a arte da endoscopia, nome sem o qual, esse trabalho não poderia ser realizado.

Ao **Prof. José Jukemura**, pela dedicação e orientações inestimáveis na pós-graduação.

À **Dra. Adriana Vaz Safatle-Ribeiro** e ao **Dr. Rubens Antonio Aissar Sallum** pelas valiosas sugestões e críticas durante a Aula de Qualificação.

Ao **Dr. Sergio Eiji Matuguma**, mais que amigo, um irmão, pela sua genialidade e amizade, pelos seus ensinamentos e companheirismo, meus eternos agradecimentos.

Aos amigos médicos assistentes **Drs. Elisa R. Baba, Eunice K. Chiba, Rogério Kuga, Carlos K. Furuya Jr., Dalton Marques Chaves, Jeane M. Melo, Sonia N. Fylyk, Sérgio S. Ueda, Toshiro Toshimigue, Nelson Miyajima, Gustavo Luz, Renato Baracat, Fabio Y. Hondo, Spencer Cheng, Robson K. Ishida e Everson Artifon**, pela amizade, contribuição diária e incentivo incansável.

Ao **Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura**, pelo seu interesse e preciosas sugestões.

Ao **Dr. Cláudio Lyoiti Hashimoto**, pela espontânea contribuição.

Aos **colegas estagiários e funcionários** do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Departamento de Gastroenterologia - HCFMUSP, pelo auxílio durante a realização deste estudo e dedicada cooperação diária.

Aos pacientes pela confiança e compreensão.

Normalização Adotada

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 Annalise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cadoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Regras do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, de janeiro de 2009.

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO.....	7
3	REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1	Carcinoma Espinocelular do Esôfago.....	10
3.1.1	Fatores ambientais	11
3.1.2	Fatores comportamentais	11
3.1.3	Tabagismo e etilismo	12
3.1.4	Doenças predisponentes.....	12
3.2	Tecnologia de banda estreita com filtros ópticos	14
3.3	Cromoscopia com solução de Lugol	19
3.4	Associação com tumores de cabeça e pescoço	21
4	MÉTODOS	23
4.1	Critério de inclusão.....	24
4.3	Equipamento	25
4.4	Técnicas de endoscopia	26
4.5	Exame endoscópico (macroscópico)	27
4.6	Exame histopatológico	30
4.7	Análise estatística	31
5	RESULTADOS.....	32
6	DISCUSSÃO	50
7	CONCLUSÃO	60
8	REFERÊNCIAS.....	62

Lista de abreviaturas e siglas

A -	Acurácia	N -	número
CCP -	Câncer de cabeça e pescoço	NBI -	<i>Narrow band imaging</i>
CEC -	Carcinoma espinocelular	nm -	nanômetros
CL -	Cromoscopia com solução de Lugol	PAC -	paciente
cm -	centímetros	RVN -	Razão de verossimilhança negativa
cols -	e colaboradores	RVP -	Razão de verossimilhança positiva
E -	Especificidade	S -	Sensibilidade
EC -	Endoscopia convencional	TBE -	Tecnologia de banda estreita
HD -	<i>high definition</i>	VPN -	Valor preditivo negativo
IC -	Intervalo de confiança	VPP -	Valor preditivo positivo
INCA -	Instituto Nacional do Câncer	% -	porcentagem
IPCL -	<i>Intrapapillary Capillary Loop</i>	= -	igual
mm -	milímetros	> -	maior
		≤ -	menor ou igual

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Incidência de CEC no esôfago em pacientes com tumor de cabeça e pescoço.	22
Tabela 2.	Resultados dos exames endoscópicos e histopatológicos	34
Tabela 3.	Distribuição quanto ao sexo	34
Tabela 4.	Diagnóstico histopatológico.....	37
Tabela 5.	Desempenho diagnóstico do exame endoscópico convencional .	37
Tabela 6.	Desempenho diagnóstico do exame endoscópico com TBE	37
Tabela 7.	Desempenho diagnóstico do exame endoscópico associado à cromoscopia com Lugol.....	37
Tabela 8.	Desempenho diagnóstico do exame convencional de acordo com o tamanho da lesão	38
Tabela 9.	Desempenho diagnóstico do exame endoscópico com TBE de acordo com o tamanho da lesão	38
Tabela 10.	Desempenho diagnóstico do exame endoscópico associado à CL de acordo com o tamanho da lesão	38
Tabela 11.	Comparação entre o desempenho dos métodos (Intervalo de Confiança de 95%).....	39
Tabela 12.	Comparação entre o desempenho dos métodos de acordo com tamanho.....	40
Tabela 13.	Desempenho do <i>TBE</i> na detecção do CEC esofágico.....	55

Lista de Figuras

Figura 1: Esquema do sistema onde o filtro óptico restringe as frequências eletromagnéticas	15
Figura 2: Esquema das bandas eletromagnéticas, utilizadas na tecnologia do TBE.....	15
Figura 3: Esquema do efeito físico sofrido pelo feixe luminoso ao incidir sobre o tecido estudado.	16
Figura 4: Vascularização da mucosa e submucosa – A- Capilares da mucosa B- Vasos calibrosos da submucosa	17
Figura 5: Visibilização capilar conforme a banda de iluminação utilizada. Quanto menor o comprimento de onda, mais superficial é a visualização e mais finos são os vasos.....	17
Figura 6: Imagem ilustrativa da iluminação com luz branca (a) e a luz processada de tonalidade azulada (b).....	18
Figura 7: Imagem endoscópica esofágica com luz branca (a) e empregando-se TBE (b).....	18
Figura 8: Imagem endoscópica da mucosa esofágica após instilação da solução de Lugol a 2,0%	20
Figura9: Representação adaptada da classificação macroscópica do câncer superficial do esôfago	28
Figura 10: Aspecto endoscópico do exame positivo ao EC (0- IIc)	28
Figura 11: Aspecto endoscópico do exame positivo ao TBE	29
Figura 12: Aspecto endoscópico positivo a CL	29
Figura 13: Fluxograma dos pacientes examinados	33

Figura 14: Imagem endoscópica após refluxo do Lugol para hipofaringe e laringe, caracterizada pela cor marrom e edema da mucosa.	35
Figura 15: Distribuição gráfica, conforme testes diagnósticos alterados.	36
Figura 16: Imagens endoscópicas da lesão do paciente 129.....	41
Figura 17: Imagens endoscópicas da lesão do paciente 72.....	42
Figura 18: Imagens endoscópicas da lesão do paciente 94.....	43
Figura 19: Imagens endoscópicas da lesão do paciente 64.....	44
Figura 20: Imagens endoscópicas da lesão do paciente 74.....	45
Figura 21: Imagens endoscópicas da lesão do paciente 15.....	46
Figura 22: Imagens endoscópicas da lesão do paciente 119.....	47
Figura 23: Imagens endoscópicas da lesão do paciente 115.....	48
Figura 24: Imagens endoscópicas da lesão do paciente 32.....	49

Resumo

Ide E. *Cromoscopia óptica com tecnologia de banda estreita versus cromoscopia com solução de Lugol no diagnóstico endoscópico do carcinoma superficial de esôfago em pacientes com câncer de cabeça e pescoço* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 73p.

Presente estudo teve como objetivo avaliar a utilização da tecnologia de banda estreita com filtros ópticos (TBE) no rastreamento do carcinoma espinocelular do esôfago (CEC), utilizando como método comparativo a cromoscopia com a solução de Lugol. Trata-se de um estudo prospectivo de teste de diagnóstico, para o qual foram avaliados 129 pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), com diagnóstico de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, em programa de rastreamento de tumores secundários, no período de agosto de 2006 a fevereiro de 2007. Os exames de endoscopia convencional, TBE e a cromoscopia com Lugol foram realizados consecutivamente em um mesmo procedimento, e as lesões encontradas foram registradas e submetidas a biópsias. Foram calculados para cada método valores da sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos positivos e negativos, valores de verossimilhança positivo e negativo. Foram diagnosticados nove carcinomas superficiais (7%), sendo cinco carcinomas *in situ* e quatro carcinomas intramucosos, todos detectados pelo TBE e pelo Lugol, porém apenas seis foram diagnosticados pelo exame convencional e destes, nenhum foi menor ou igual a 10 mm. A tecnologia de bandas estreitas com filtros ópticos (TBE) sem magnificação de imagem apresentou resultados superponíveis a cromoscopia com Lugol, método atualmente de escolha para rastreamento do CEC esofágico em grupos de pacientes de alto risco, portadores de tumores de cabeça e pescoço.

Descritores: 1.Endoscopia gastrointestinal/métodos 2.Agentes corantes 3.Carcinoma de células escamosas 4.Neoplasias esofágicas/diagnóstico

Summary

Ide E. *Narrow band imaging versus chromoendoscopy with Lugol's solution for esophageal squamous cell carcinoma detection* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 73p.

Background and study aims: The aim of this study was to compare narrow band imaging (NBI) without magnification and chromoendoscopy with Lugol's solution for detecting superficial esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. **Patients and methods:** This is a prospective observational study of 129 patients with primary head and neck tumors consecutively referred to the Gastrointestinal Endoscopy Unit of Hospital das Clínicas, São Paulo University Medical School (FMUSP), Brazil, between August 2006 and February 2007. Conventional examinations, NBI and Lugol chromoendoscopy were consecutively performed, and the detected lesions were mapped, recorded and sent for biopsy. The results of the three methods were compared regarding sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood value and negative likelihood value. **Results:** Of the 129 patients, nine (7%) were diagnosed with carcinomas, five of which were *in situ* and four intramucosal. All carcinomas were detected through NBI and Lugol chromoendoscopy. Only six lesions were diagnosed by conventional examination, all of which were larger than 10 mm. **Conclusions:** Narrow-band imaging technology with optical filters has high sensitivity and high negative predictive value for detecting superficial esophageal squamous cell carcinomas and produces results comparable to those obtained with 2.0% Lugol chromoendoscopy in patients with head and neck cancer.

Descriptors: 1.Endoscopy gastrointestinal/methods 2.Coloring agents
3.Carcinomas squamous cell 4.Esophageal neoplasms/diagnosis

1 INTRODUÇÃO

Um dos primeiros estudos que aplicou a iluminação como recurso diagnóstico foi apresentado em 1929, quando Cutler avaliou lesões de mama através de transiluminação simples, observando que o volume de sangue no tecido era um dos fatores que determinavam a sua opacidade [8].

Recentes progressos na tecnologia fotoelétrica levaram ao rápido desenvolvimento na biomedicina óptica. A mensuração óptica de parâmetros biológicos tem como vantagem ser minimamente invasiva, sem risco da exposição a agentes químicos; exemplo dessa aplicação é a mensuração transcutânea da saturação de oxigênio [60].

Na procura de tecnologias que permitam cada vez mais diagnósticos precoces e a possibilidade de terapias menos invasivas para as neoplasias malignas, têm sido desenvolvidos novos equipamentos de videoendoscopia. A melhoria da resolução dos sistemas fotoelétricos, das fontes de iluminação, o emprego da magnificação de imagem e a cromoscopia são algumas dessas propostas. Estudos com endoscópios especiais que aplicam luz invisível ao olho humano, como a fluorescência e o infravermelho, trazem a perspectiva do aumento da capacidade na detecção de pequenos pólipos e da avaliação da profundidade da neoplasia [5,21,22]. A observação da mucosa, com auxílio da magnificação de imagem, permite boa correlação histológica e

histopatológica, avaliando os orifícios das criptas das glândulas da mucosa, conhecida na língua inglesa por *pit-pattern* [28]. Ainda na mesma linha de estudo, alterações do padrão dos capilares mucosos foram associadas a neoplasias precoces do esôfago e cólon [1,22,29]. Assim, percebeu-se a necessidade do desenvolvimento de ferramentas que permitissem a observação dos padrões superficiais e vasculares da mucosa, afim de facilitar a detecção do câncer na fase precoce e sua profundidade.

O trajeto da luz pelo tecido pode ser determinado somente através de simulações em modelos matemáticos baseados na escolha de parâmetros ópticos do tecido. Para simplificar os modelos matemáticos, em geral, somente três parâmetros são utilizados: o coeficiente de absorção da luz, o coeficiente de espalhamento e o coeficiente de anisotropia de Henyey-Greensten, sendo que:

- **absorção da luz** é definida como a propriedade de um objeto em absorver total ou parcialmente o feixe luminoso ao qual é exposto;
- **espalhamento** é uma propriedade da luz em ser desviada pela partícula de aerossol, que é determinada pelo tamanho da partícula e pelo comprimento de onda da radiação incidente (coeficiente alfa);
- a **interação da luz** com as partículas do aerossol que é determinada pela distribuição angular da luz espalhada.

Utilizando estes princípios físicos, Gono e cols. propuseram a utilização da tecnologia de banda estreita com filtros ópticos para restringir a banda eletromagnética do feixe luminoso. Esta tecnologia é denominada na língua

inglesa de *narrow band imaging* (NBI). Segundo esses autores sua utilização na endoscopia permitiria imagem mais detalhada da superfície mucosa, assim como da rede capilar, sem a utilização de corantes [15]. Isso se deve ao fato de a propagação da luz pelo tecido seguir as propriedades básicas ópticas fundamentais, principalmente o coeficiente de absorção e espalhamento, conforme discutido anteriormente [15,3,12]. Através de um modelo experimental utilizando feixes luminosos com comprimento de onda entre 400 nm e 700 nm, alternando filtros com intervalo de cinco nanômetros, incidindo sobre lâminas de tecido biológico de um milímetro de espessura, concluíram que a fluência dos fótons diminui com o aumento da profundidade e de maneira inversa ao comprimento de onda. Essa diferença ficou mais nítida nas frequências menores. Outra constatação foi de que, quando o comprimento de onda ultrapassa a banda de absorção da hemoglobina (420 nm - 550 nm), não se consegue um adequado contraste entre as estruturas vasculares, enquanto, de maneira oposta, comprimentos de onda curtos (420 nm - 550 nm), que estão dentro da banda de absorção da hemoglobina, facilitam a visibilização da trama vascular [15,38].

A mucosa do trato gastrointestinal tem estruturas vasculares distintas em cada camada. Na mucosa encontram-se capilares e na submucosa vasos de maior calibre. Alterações capilares, aumento do calibre, do número de ramificações, estão associadas na fase precoce das neoplasias e de processos inflamatórios.

A partir dessas considerações se explica como a imagem obtida através do uso de filtros ópticos torna possível grande variação na penetração em profundidade no tecido.

Estudos recentes têm indicado que a TBE pode ser útil na detecção e avaliação do carcinoma espinocelular de faringe e esôfago. Kumagai, Arima, Yoshida e seus colaboradores encontraram padrões morfológicos nas alterações dos capilares intrapapilares da mucosa (*IPCL*), cuja detecção pode ser útil no diagnóstico do carcinoma espinocelular e ainda prever a profundidade dessa lesão [1,29,67]. Assim, acumulam-se na literatura relatos do diagnóstico do CEC da faringe e do esôfago em fase precoce, através da utilização desta tecnologia. Muto e cols. diagnosticaram pequeno carcinoma espinocelular superficial de faringe, caracterizada como área marrom bem limitada sem o uso de magnificação. Watanabe e cols., em estudo prospectivo, encontraram seis CEC em faringe, enquanto Goda e cols., utilizando a TBE sem a magnificação de imagem, detectaram CEC de esôfago não identificável pela endoscopia convencional [34,61,13].

Atualmente, a cromoscopia com solução de Lugol é considerada método padrão para o rastreamento do CEC esofágico. A solução contém iodo que reage com o glicogênio do epitélio escamoso, tingindo de cor marrom escura. Por outro lado as células neoplásicas, pobres em glicogênio, não se coram, contrastando com o epitélio normal [4,11,17,19], facilitando a identificação de lesões diminutas. Embora esse método seja considerado

simples e de baixo custo, sua utilização não é feita de forma rotineira, pois demanda tempo maior de exame, há necessidade da utilização de um cateter aspersório, além do fato que a instilação do Lugol não é isenta de complicações, destacando-se quadros de hipersensibilidade ao iodo, risco de aspiração e desencadeando laringite, pneumonite, além de ser frequente a sensação dolorosa associada a náuseas [27,40,58]. Por outro lado Kondo e cols. demonstraram diminuição significativa dos sintomas de desconforto retroesternal com a utilização de tiosulfato de sódio, o que prolongaria ainda mais o procedimento endoscópico [27].

Assim, é desejável a avaliação de métodos alternativos tais como o TBE, potencialmente simples e isentos de complicações. Os grupos de pacientes mais beneficiados são aqueles de alto risco para o desenvolvimento de carcinoma espinocelular do esôfago, mormente os portadores de neoplasia maligna de mesma linhagem em cabeça e pescoço [6,11,14,17,36,49], uma vez que são submetidos rotineiramente à vigilância endoscópica para tal referido câncer.

2 OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi o de comparar a TBE com a cromoscopia utilizando solução de Lugol, como método de rastreamento do CEC de esôfago, em pacientes portadores de CEC de cabeça e pescoço.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Carcinoma Espinocelular do Esôfago

O Carcinoma espinocelular é a neoplasia maligna mais frequente do esôfago, correspondendo a cerca de 96% dos tumores malignos daquele órgão [23].

O carcinoma espinocelular do esôfago está entre as dez neoplasias malignas mais frequentes, sendo a sexta causa de óbito no Brasil e, de acordo com as estimativas populacionais, são esperados mais de dez mil casos no ano de 2010 [23].

A incidência deste tumor é muito variável de região para região, chegando a mais de 63 casos para cada cem mil habitantes em Bulawato (Rodésia) e menos de 0,5 a cada cem mil homens na província de Szabolcs (Hungria). Em São Paulo, a média de incidência varia de 1,3 a 6,4 para cada cem mil mulheres e homens, respectivamente. É mais frequente entre os homens (3:1), com incidência maior na raça negra (4:1) e índices crescentes a partir da sexta década de vida [17, 30,49].

A origem deste carcinoma permanece indeterminada, mas há indícios de que lesão recorrente da mucosa e consequente processo de regeneração

sucessiva leve a um aumento no risco de instabilidade gênica e alterações de genes supressores [46,47,48].

A grande variação na incidência geográfica sugere fortemente a existência de fatores de risco associados a condições ambientais e culturais.

3.1.1 Fatores ambientais

Alta salinidade do solo, maiores níveis de cálcio, magnésio e outros íons na água, deficiências de microelementos no solo, como o molibdênio, e alto nível de nitrosaminas em vegetais são alguns fatores ambientais relacionados ao aumento da incidência de carcinoma espinocelular do esôfago em determinadas regiões [49].

3.1.2 Fatores comportamentais

A baixa ingestão de retinol, riboflavinas, ácido ascórbico, vitaminas A, e B, ácido fólico, selênio, zinco e molibdênio e ferro nas dietas, em consequência de baixo consumo de verduras e frutas frescas e proteína animal, tem relação com aumento nas taxas de incidência do CEC esofágico.

A ingestão de bebidas quentes, como o chá na China e chimarrão no Sul do Brasil também tem sido relacionada [49].

3.1.3 Tabagismo e etilismo

Estudos sugerem a correlação do aparecimento do CEC esofágico com a ingestão de álcool [30,47,49].

A relação com o fumo ficou evidente em estudo realizado por Auerbach e cols., que, examinando múltiplas seções de esôfago retiradas de 1.202 necropsias de homens, cujos hábitos de fumante eram bem conhecidos, notaram a presença de células epiteliais basais atípicas, demonstrando a estreita relação entre a quantidade de fumo e as atipias celulares [2].

Tanto a ingestão de álcool como o tabagismo são considerados fatores de risco isolados, porém com potencialização quando consumidos conjuntamente [49].

Muto e cols. demonstraram a relação entre o etilismo e o polimorfismo genético de enzimas metabolizadoras do álcool (ADH3 - Álcool desidrogenase tipo 3 e ALDH2 – aldeído desidrogenase tipo 2) com o risco de desenvolvimento de múltiplos cânceres de esôfago e cabeça e pescoço [36].

3.1.4 Doenças predisponentes

Algumas doenças estão diretamente relacionadas ao CEC esofágico.

A tilose (Síndrome de Howel-Evans), doença autossômica dominante, caracterizada por hiperqueratose palmoplantar. Mais de 90% dos pacientes desenvolvem carcinoma de esôfago após os 45 anos de idade.

Síndrome de Plummer-Vinson (Paterson-Blown- Kelly) caracteriza-se pela presença de anemia ferropriva, glossite e membranas esofágicas, levando a disfagia. Está associada a 15 % de incidência de CEC de faringe e esôfago, principalmente em mulheres.

Acalasia está associada ao carcinoma esofágico em 2% a 3% dos casos. Yamamuro e cols. em estudo realizado em nosso meio utilizaram a CL em 64 pacientes portadores de megaesôfago chagásico, diagnosticando um caso o qual não havia sido localizado pela EC (1,6%) [64]. A mesma autora em Tese de Doutorado defendida nesta Faculdade, estudando 20 espécimes, produtos de esofagectomia subtotal, através de mapeamento histológico e da expressão da proteína p53, concluiu que a mucosa do megaesôfago pode ser considerada como propensa a malignidade, inclusive com caráter multifocal.

De 1 a 4% dos portadores de estenose cáustica do esôfago têm probabilidade de desenvolver carcinoma epidermóide após dez anos da ingestão [41]. Pennacchi em estudo realizado em nosso meio, utilizando a TBE em pacientes com estenose cáustica de esôfago, encontrou 2 casos de CEC em 38 pacientes examinados (5,3%) [42]. Moura, acompanhando 37 pacientes com estenose cáustica por 6 anos, utilizando a cromoscopia com Lugol anualmente, encontrou 9 portadores de CEC esofágico (24,3%), 3 em estágio avançado [33].

A infecção pelo papiloma vírus (subtipos 16 e 18) no esôfago pode estar relacionada a maior incidência deste tipo de tumor, assim como ocorre no colo uterino.

O grupo de pacientes portadores de tumores de cabeça e pescoço foi escolhido para este estudo devido à alta incidência do CEC esofágico, variando de 7 a 13% de forma sincrônica ou metacrônica [68,17,49].

Frente a taxa de sobrevida nos casos de doença avançada de apenas 5 % em cinco anos, o diagnóstico precoce se reveste de fundamental importância, uma vez que na forma não invasiva, a sobrevida obtida com ressecções locais cirúrgicas ou por via endoscópica pode chegar a 90% [44]. A evolução assintomática e a rápida evolução da lesão são os motivos para que o diagnóstico seja feito tardiamente. Nabeya e cols. observando retrospectivamente a evolução de 19 pacientes com CEC de esôfago verificaram que uma lesão evoluiu da mucosa para a submucosa em $16 \pm 7,8$ meses e da mucosa para a forma avançada em $21,1 \pm 6,8$ meses [37].

3.2 Tecnologia de banda estreita com filtros ópticos

A tecnologia de banda estreita, idealizada e desenvolvida por Gono, Sano e cols., tem como princípio a utilização de filtros ópticos que permitem

apenas a passagem de ondas eletromagnéticas na faixa de 435-450 e 535-550nm, ou seja, faixas correspondentes ao espectro luminoso azul e verde (Figuras 1 e 2) [15,50,64].

Figura 1: Esquema do sistema onde o filtro óptico restringe as frequências eletromagnéticas

Figura 2: Esquema das bandas eletromagnéticas, utilizadas na tecnologia do TBE.

Esse feixe de luz, ao atingir a mucosa, penetra em diferentes planos de profundidade, nos quais a banda verde atinge mais profundamente, chegando à submucosa, enquanto a banda azul só consegue penetrar na mucosa, levando a um aumento de contraste de relevo e das estruturas vasculares. Outro efeito fisicobiológico envolvido está na capacidade do grupo heme da hemoglobina absorver o feixe luminoso levando a maior contraste dos capilares em relação às estruturas adjacentes (Figuras 3, 4 e 5) [50].

Figura 3: Esquema do efeito físico sofrido pelo feixe luminoso ao incidir sobre o tecido estudado. A luz azul de menor comprimento de onda penetra em menor profundidade na mucosa em comparação com a onda de frequência maior (verde), efeito este que gera maior contraste na superfície e microvascularização da mucosa.

Figura 4: Vascularização da mucosa e submucosa – A- Capilares da mucosa B- Vasos calibrosos da submucosa

Figura 5: Visibilização capilar conforme a banda de iluminação utilizada. Quanto menor o comprimento de onda, mais superficial é a visualização e mais finos são os vasos.

Esta tecnologia é de fácil utilização, permitindo realizar o exame com luz branca de forma alternada com a iluminação através do feixe luminoso de banda estreita, sem uso de nenhum outro acessório ou substância, não havendo risco de reação adversa como alergia ou broncoaspiração e não aumentando de forma significativa o tempo de exame [18,35,50]. A figura 6 ilustra a diferença entre luz branca e iluminação com banda estreita e a figura 7 o aspecto da mucosa do esôfago.

Figura 6: Imagem ilustrativa da iluminação com luz branca (a) e a luz processada de tonalidade azulada (b).

Figura 7: Imagem endoscópica esofágica com luz branca (a) e empregando-se TBE (b)

3.3 Cromoscopia com solução de Lugol

A endoscopia digestiva alta associada à coloração com Lugol é considerada melhor método para, diagnóstico, delimitação e rastreamento das neoplasias superficiais do esôfago [4,19,20,31,32,39]. Sugimachi e cols., em estudo de revisão, observaram que, no período de 1965 a 1984, nenhuma lesão intraepitelial e ou intramucosa foi diagnosticada no Hospital Universitário de Kyoto. Somente a partir de 1985, quando foi iniciado o uso do Lugol de forma rotineira, os diagnósticos foram feitos, tendo como impacto maior número de pacientes tratados cirurgicamente em estágio precoce da doença, com aumento de 16% quando comparados os dois períodos (1965-1984 / 1985-1988) [56]. Wentao Fang e Hoichi K. e cols. compararam os resultados do tratamento cirúrgico do carcinoma espinocelular esofágico torácico em dois centros de referência: o *National Cancer Center Hospital*, no Japão, e o *Shanghai Chest Hospital*, na China, respectivamente, fazendo um estudo retrospectivo no período de 1997 a 1999. Observaram a sobrevida de dois anos em 70,9% dos casos no Japão contra 56,2%, na China, com tendência a diferença significativa ($p=0,052$). Segundo estes autores, a utilização da cromoscopia com Lugol na detecção de lesões precoces ajudaria a explicar os melhores resultados no centro japonês [10]. Hashimoto e cols. em nosso meio observaram, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, que, quando identificadas alterações mínimas de mucosa, associadas à falta de impregnação

do iodo (área Lugol negativa), em mais da metade dos casos foi confirmada a presença de neoplasia maligna (sensibilidade de 81,96% contra 59,1%, quando avaliada somente a área Lugol negativa de forma isolada), não se encontrando nenhum caso de neoplasia em área normocorada. Também constataram que os carcinomas intramucosos e as neoplasias intraepiteliais de alto grau foram detectados em áreas hipocoradas maiores que 6 mm, havendo melhora da especificidade e acurácia, quanto maior a lesão [17].

O princípio da utilização do Lugol baseia-se na presença de glicogênio em grande quantidade no epitélio escamoso, que se cora intensamente pelo iodo, enquanto na displasia ou carcinoma existe pequeno conteúdo de glicogênio ou mesmo sua ausência, não se corando [20,27,31,32,51]. A figura 8 ilustra o aspecto da mucosa esofágica após a cromoscopia com Lugol.

Figura 8: Imagem endoscópica da mucosa esofágica após instilação da solução de Lugol a 2,0%

Embora de baixo custo, seu uso é limitado por vários fatores, destacando-se a hipersensibilidade que pode ocorrer em até 3,5 % da população conforme estudo de Katayama e cols. com mais de 13.000 jovens que receberam contraste iodado não iônico [25]. O espasmo esofágico e a dor torácica que ocorrem de forma quase universal [27]. Citam-se ainda os riscos de esofagite, laringite e broncopneumonia químicas e aumento do tempo do exame de forma significativa [27,40,52,54]. Park M. e cols. relataram caso de um paciente com lesão aguda com necrose da mucosa do esôfago e do estômago por reação de hipersensibilidade ao Lugol a 1,5% utilizado durante a cromoendoscopia [40].

3.4 Associação com tumores de cabeça e pescoço

O grupo de pacientes portadores de tumores de cabeça e pescoço foi escolhido para este estudo devido a alta incidência do CEC esofágico variando de 7 a 13% de formas sincrônicas ou metacrônicas [68,17,49,53,67]. Dubuc J. e cols. estudaram a incidência do CEC esofágico, utilizando a endoscopia associada à cromoscopia com solução de Lugol em 1.095 pacientes divididos em três grupos – Grupo 1: pacientes com tumores de cabeça e pescoço e ou carcinoma espinocelular traqueobrônquico; Grupo 2: etilistas com pancreatite crônica e Grupo 3: etilistas com cirrose. Neste estudo, encontraram incidência

total de 3,2%, sendo que no grupo de pacientes com CEC no trato aerodigestivo, a incidência foi de 9,9%, e somente esse grupo apresentou displasias de alto grau [9].

A exposição do trato aerodigestivo aos mesmos carcinógenos, como álcool e tabaco, parece ser o denominador comum entre esses pacientes, tese defendida pelo conceito de *field cancerization* [52,17]. Xiao e cols. acompanharam por 16 anos 309 pacientes com tumor CEC de cabeça e pescoço. Diagnosticaram em 25,6% tumores secundários: 75,3% no trato aerodigestivo, com alta incidência no esôfago (7,4%) [62].

Na tabela 1 está resumida a frequência de CEC esofágico nos pacientes com CCP submetidos à cromoscopia com solução de Lugol.

Tabela 1. Incidência de CEC no esôfago em pacientes com tumor de cabeça e pescoço.

Autores	Incidência	Ano da publicação
Su e cols. [55]	5,1%	2009
Chow e cols. [7]	10,0 %	2009
Dubuc e cols. [9]	9,9%	2006
Hashimoto e cols. [17]	7,4%	2005
Muto e cols. [36]	14%	2005
Yokoyama e cols.[66]	12,1%	2002
Ticani e cols. [59]	8,3%	2000
Xiao e cols. [62]	7,4%	1998
Ina H. e cols. [19]	6,3 %	1994
Shiozaki e cols. [53]	5,1%	1990
INCA-2010 [23]	0,01%	2010*

* Previsão da incidência na população geral do Brasil no ano de 2010

4 MÉTODOS

No período de agosto de 2006 a fevereiro de 2007, foram referenciados ao Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 136 pacientes com câncer de cabeça e pescoço para a detecção de CEC esofágico. Destes três foram excluídos por histórico de alergia ao iodo, um paciente por insuficiência respiratória que impediu a realização da cromoscopia com solução de Lugol, e três com lesões consideradas avançadas à avaliação inicial. No grupo de 129 pacientes, a idade variou entre 33 e 89 anos (média de 59 anos), sendo 103 do sexo masculino e 26, do feminino.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP - protocolo de pesquisa nº 1083/06.

4.1 Critério de inclusão

O critério de inclusão utilizado foi a indicação do exame de endoscopia digestiva alta para pacientes em estadiamento ou vigilância para detecção de lesões sincrônicas ou metacrônicas, portadores ou em acompanhamento após o tratamento do CEC de cabeça e pescoço e que aceitaram participar do protocolo de pesquisa, assinando o termo de consentimento informado

4.2 Critérios de exclusão

- Ausência de condições clínicas para realização de endoscopia digestiva alta e cromoscopia com solução de Lugol a 2,0%;
- antecedente de reação alérgica ao iodo;
- diagnóstico de neoplasia esofágica de aspecto endoscópico avançado definido como lesão ulcerada, infiltrativa ou estenosante, facilmente detectável ao exame convencional.

4.3 Equipamento

Foi utilizado o videoendoscópio modelo *Exera II Evis 180 GIF180* e GIF 180N (Olympus, Tóquio, Japão) com tecnologia de banda estreita através de filtros ópticos instalados na fonte de luz (*NBI^R*), imagem de alta definição (1080 dpi/ HD) sem magnificação de imagem. Foi optado pela utilização deste tipo de equipamento pelo fato de ser o único com o recurso de TBE utilizando filtros ópticos e dos endoscópios GIF 180 sem magnificação serem os equipamentos utilizados nos exames rotineiros, sendo reservados os modelos com magnificação de imagem apenas para casos selecionados uma vez que são equipamentos mais calibrosos e de maior custo.

4.4 Técnicas de endoscopia

Os exames foram realizados de forma convencional, com sedação consciente, utilizando-se midazolam e cloridrato de fentanila por via intravenosa. Para a cromoscopia foi utilizada a solução de Lugol a 2,0%. Os procedimentos foram realizados ou acompanhados sempre pelo examinador. Os métodos foram utilizados de forma sequencial em um único tempo. Inicialmente, avaliou-se o órgão de forma convencional com luz branca, removendo-se, através da irrigação de água potável, resíduos ou exsudato aderidos. Seguiu-se a avaliação com TBE e a cromoscopia com solução de Lugol a 2,0%, utilizando-se de 10 a 15 ml. aspergidos com auxílio de cateter aspersório. Terminada a análise da mucosa e a biópsia, instilou-se solução de tiosulfato de sódio a 0,5 %, com a finalidade de remover a solução de Lugol, reduzindo o espasmo e a dor resultantes. Assim, pode-se dizer que o exame foi dividido em três fases: a primeira para análise com luz branca, em seguida, análise da mucosa com TBE e, finalmente, avaliação após a cromoscopia com solução de Lugol. Ao final de cada fase, as alterações foram documentadas em imagens dinâmicas e estáticas, e catalogadas, utilizando-se como referência a parede do órgão (anterior, posterior, lateral direita e esquerda) e a distância da lesão até os incisivos superiores. A biópsia foi indicada sempre que se identificou área suspeita em qualquer uma das fases do exame.

Para pacientes com estenose maligna ou actínica do conduto faringoesofágico, utilizou-se endoscópio modelo GIF 180N, com calibre de 4,9mm e canal de biópsia de 2,1mm.

Foram registradas algumas das possíveis complicações decorrentes do uso da solução de Lugol, tais como laringite, pneumonite química, hipersensibilidade cutânea e choque anafilático.

4.5 Exame endoscópico (macroscópico)

Convencional

Foram considerados como teste positivo quando detectadas:

- Alterações de cor e ou relevo. As lesões foram classificadas de acordo com a Classificação endoscópica de Paris (Figuras 9 e 10) [41].

O termo tipo 0 é utilizado para distinguir a classificação das lesões superficiais da classificação de Borrmann. As lesões são classificadas em polipóides (tipo 0-I) e não polipóides (0-II e 0-III).

- Tipo 0-I (polipóide)
 - . 0-Ip (pediculado)
 - . 0-Is (sésil)
- Tipo 0-II (plano)
 - . 0-IIa levemente elevada
 - . 0-IIb totalmente plana
 - . 0-IIc levemente deprimida
- Tipo 0-III (escavada)

Figura9: Representação adaptada da classificação macroscópica do câncer superficial do esôfago

Figura 10: Aspecto endoscópico do exame positivo ao EC (0- IIc)

Com TBE

Considerado teste positivo quando identificada a presença de lesão de cor marrom em contraste com a cor verde, considerada como padrão normal, independentemente do padrão vascular encontrado, para o método (Figura 11).

Figura 11: Aspecto endoscópico do exame positivo ao TBE

Cromoscopia com solução de Lugol (CL)

Considerado teste positivo quando encontradas, após a sua instilação, áreas não coradas (brancas), em contraste com a cor marrom escura, considerada normal para o método (Figura 12).

Figura 12: Aspecto endoscópico positivo a CL

4.6 Exame histopatológico

Todo material biópsias e eventuais peças provenientes de ressecções endoscópicas foram fixadas em formol e coradas pela técnica de hematoxilina-eosina.

Os estudos histopatológicos foram feitos pelo Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas de São Paulo – FMUSP, cujos patologistas tinham como única informação tratar-se de biópsias do esôfago de área Lugol negativa.

No presente estudo, foram considerados verdadeiros positivos para o carcinoma epidermóide de esôfago apenas os diagnósticos de neoplasia intraepitelial de alto grau (*carcinomas in situ*) e o carcinoma intramucoso de células escamosas. O conceito utilizado seguiu a Classificação Revisada de Vienna (2003) das neoplasias epiteliais do esôfago, estômago e cólon onde os termos displasia de alto grau, carcinoma intraepitelial e carcinoma *in situ* são denominações equivalentes [15,41]. Quando existe invasão da lâmina própria da mucosa, a lesão é chamada de carcinoma microinvasivo ou intramucoso. Na ausência da invasão da lâmina própria da mucosa, as lesões neoplásicas são classificadas em dois grupos: baixo grau e alto grau. Neoplasia intraepitelial de alto grau apresenta intensas alterações nucleares e arquiteturais complexas equivalentes a de um carcinoma e pode ser chamada de *carcinoma in situ*. A displasia leve apresenta células atípicas junto a camada basal do epitélio.

4.7 Análise estatística

Os dados foram digitados em planilha padrão Excel e analisados com auxílio do Serviço de Estatística do Departamento de Gastroenterologia da FMUSP.

A partir dos dados distribuídos em uma tabela 2 x 2, foram calculados para ambos os métodos e utilizando o diagnóstico histopatológico como padrão ouro, os valores da sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), acurácia (A), razão de verossimilhança positiva (RVP) e negativa (RVN) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

5 RESULTADOS

Cento e vinte e nove pacientes foram submetidos a todos os passos do protocolo de investigação. Em nove pacientes (7,0%) foram diagnosticados carcinomas espinocelulares (4 neoplasias intramucosas e 5 carcinomas *in situ*). (Figura 13)

Figura 13: Fluxograma dos pacientes examinados

A classificação macroscópica, o tamanho, a localização e o achado histopatológico do produto final da ressecção endoscópica estão apresentados na tabela 2. As figuras de 15 a 20 ilustram os aspectos endoscópicos (EC, TBE e CL).

Tabela 2. Resultados dos exames endoscópicos e histopatológicos

Pac.	Classificação endoscópica de Paris	Tamanho	Localização (Cerv-Tor-Abd)	Exame histopatológico
32 *	0-IIb **	10 mm	Torácico	Intramucoso
129	0-IIc	50 mm	Torácico	<i>In situ</i>
72	0-IIc	30 mm	Torácico	intramucoso
15 *	0-IIb	20 mm	Torácico	<i>In situ</i>
94	0-IIc	50 mm	Torácico	intramucoso
64*	0-IIb	20 mm	Torácico	<i>In situ</i>
115 *	0-IIb **	20 mm	Torácico	<i>In situ</i>
119 *	0-IIb **	10 mm	Torácico	<i>In situ</i>
74 *	0-IIb	25 mm	Torácico	Intramucoso

* indica lesão ressecada endoscopicamente

** s/a: sem alteração ao exame convencional, classificado após uso da TBE e CL

Três lesões passaram despercebidas pela endoscopia convencional (33,3%). Destas, uma foi maior que 10 mm. Foram diagnosticadas oito neoplasias entre os pacientes do sexo masculino e apenas uma entre as pacientes do sexo feminino (incidência de 8,4% entre os homens, e 4,0% entre as mulheres (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição quanto ao sexo

	Neoplasia (+)	Neoplasia (-)	
Masculino	8	95	103
Feminino	1	25	26
	9	120	129

Todos os carcinomas foram localizados no esôfago torácico.

A frequência de complicações foi de 3,1%, todas de evolução favorável e relacionadas ao uso do Lugol: três laringites químicas e um caso de hipersensibilidade cutânea ao iodo. A figura 14 demonstra o aspecto endoscópico de um dos pacientes que durante a cromoscopia apresentou refluxo do Lugol para a laringe.

Figura 14: Imagem endoscópica após refluxo do Lugol para hipofaringe e laringe, caracterizada pela cor marrom e edema da mucosa.

Foram encontrados 6 pacientes com alterações pela EC, 25 pacientes pelo TBE e 42 pela CL, destes 9 apresentaram CEC confirmados pelas biópsias do esôfago. A figura 15 ilustra a distribuição dos pacientes quanto ao resultado dos testes utilizados.

Figura 15: Distribuição gráfica, conforme testes diagnósticos alterados.

O desempenho diagnóstico para o exame convencional, TBE e a cromoscopia com Lugol estão discriminados nas tabelas 4, 5, 6 e 7

Tabela 4. Diagnóstico histopatológico

Método	N de testes positivos	CEC		Esofagite
		<i>In situ</i>	<i>Intramucosa</i>	
EC	6	3	3	0
TBE	25	5	4	16
CL	42	5	4	33

Tabela 5. Desempenho diagnóstico do exame endoscópico convencional

EC	Achado histopatológico	
	Neoplasia (+)	Neoplasia (-)
Alterado	6	0
Normal	3	120

Tabela 6. Desempenho diagnóstico do exame endoscópico com TBE

TBE	Achado histopatológico	
	Neoplasia (+)	Neoplasia (-)
Alterado	9	16
Normal	0	104

Tabela 7. Desempenho diagnóstico do exame endoscópico associado à cromoscopia com Lugol

CL	Achado histopatológico	
	Neoplasia (+)	Neoplasia (-)
Alterado	9	33
Normal	0	87

Os desempenhos dos métodos considerando o tamanho das lesões estão descritas nas tabelas 8, 9 e 10.

Tabela 8. Desempenho diagnóstico do exame convencional de acordo com o tamanho da lesão

EC	Achado histopatológico		Achado histopatológico	
	≤ 10 mm		> 10 mm	
	Neoplasia (+)	Neoplasia (-)	Neoplasia (+)	Neoplasia (-)
Positivo	0	0	6	0
Negativo	2	120	1	120

Tabela 9. Desempenho diagnóstico do exame endoscópico com TBE de acordo com o tamanho da lesão

TBE	Achado histopatológico		Achado histopatológico	
	≤ 10 mm		>10 mm	
	Neoplasia (+)	Neoplasia (-)	Neoplasia (+)	Neoplasia (-)
Positivo	2	12	7	4
Negativo	0	108	0	116

Tabela 10. Desempenho diagnóstico do exame endoscópico associado à CL de acordo com o tamanho da lesão

CL	Achado histopatológico		Achado histopatológico	
	≤ 10 mm		>10 mm	
	Neoplasia (+)	Neoplasia (-)	Neoplasia (+)	Neoplasia (-)
Positivo	2	29	7	4
Negativo	0	91	0	116

Os valores da sensibilidade e da especificidade, o valor preditivo positivo e negativo, a acurácia e os valores de verossimilhança positiva e negativa para cada método estão discriminados na tabela 11.

Tabela 11. Comparação entre o desempenho dos métodos (Intervalo de Confiança de 95%)

	EC	TBE	CL
S (%)	66,7 (35,9-97,5)	100 (100-100)	100 (100-100)
E (%)	100 (100-100)	86,7 (80,6 - 92,7)	72,5 (64,5 - 80,5)
V.P.P. (%)	100 (100-100)	36 (17,2 - 54,8)	21,4 (9,0-33,8)
V.P.N.(%)	97,6 (98,4-100)	100 (100-100)	100 (100-100)
Acurácia (%)	97,7 (95,1-100)	87,6 (81,9-93,3)	74,4 (66,9-81,9)
R.V.P.	n/c	7,5	3,6
R.V.N.	0,33	0	0

n/c: não calculável, VPP (valor preditivo positivo), VPN (valor preditivo negativo), RVP (Razão de Verossimilhança Positiva), RVN (Razão de Verossimilhança Negativa).

Foi observada baixa sensibilidade para o exame convencional com luz branca (66,7% contra 100% dos métodos TBE e CL), sendo que a diferença é maior quando a comparação entre os métodos leva em consideração o tamanho da lesão (sensibilidade de 100% para o TBE e Lugol e sensibilidade de 0% para o exame convencional, quando consideradas lesões menores do que 10 mm – Tabela 12).

Tabela 12. Comparação entre o desempenho dos métodos de acordo com tamanho.

	EC		TBE		CL	
	≤10 mm	>10 mm	≤10 mm	>10 mm	≤10 mm	>10 mm
S (%)	0 (0-0)	85,7 (59,8-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)
E (%)	100 (100-100)	100 (100-100)	90,0 (84,6-95,4)	96,7 (93,5-100)	75,8 (68,2-83,5)	96,7 (93,5-100)
V.P.P. (%)	n/c	100 (100-100)	14,3 (-4,0-32,6)	63,6 (35,2-92,1)	6,5 (-2,2-15,1)	63,6 (35,2-92,1)
V.P.N. (%)	98,4 (96,1-100)	99,2 (97,6-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)	100 (100-100)
A (%)	98,4 (96,1-100)	99,2 (97,6-100)	90,2 (84,9-95,4)	96,9 (93,8-100)	76,2 (68,7-83,8)	96,9 (93,8-99,9)
R.V.P.	n/c	n/c	10	30,0	4,1	30,0
R.V.N.	1,0	0,1	0	0,0	0	0

n/c: não calculável, S (sensibilidade), E (especificidade), A (acurácia), VPP (valor preditivo positivo), VPN (valor preditivo negativo), RVP (Razão de Verossimilhança Positiva), RVN (Razão de Verossimilhança Negativa).

Figura 16: pac. 129: Lesão 0-IIc de 50 mm

Figura 17: pac. 72: Lesão 0-IIc de 30 mm

Figura 18: pac. 94: Lesão Ilc de 50 mm

Figura 19: pac. 64: Lesão 0-IIb de 20 mm

Figura 20: pac. 74: Lesão 0-IIb de 25 mm

Figura 21: pac.15: Lesão 0-IIb de 20 mm

Figura 22: pac. 119: Lesão 0-IIb de 10 mm

Figura 23: pac. 115: Lesão IIb de 20 mm

Figura 24: pac. 32: Lesão 0-IIb de 10 mm

6 DISCUSSÃO

A endoscopia digestiva alta associada à coloração com solução de Lugol ainda é considerada melhor método para diagnóstico e delimitação do CEC superficial do esôfago [20,49,52]. Sugimachi e cols. observaram que, antes do emprego rotineiro da cromoscopia, não foi diagnosticada nenhuma lesão intraepitelial e/ou intramucosa em um período de 19 anos. O uso padronizado e sistemático do Lugol permitiu que essas lesões fossem identificadas, elevando o número de operações, indicadas para o tratamento da doença em estágio precoce de 7,0% no período entre 1965 e 1984 para 23,0% entre 1985 e 1988 [56].

Fang e cols. compararam os resultados do tratamento cirúrgico do carcinoma espinocelular esofágico torácico em dois centros de referência no Japão e na China. Encontraram sobrevida de dois anos de 70,9% no Japão, contra 56,2% na China. Segundo os autores, a utilização da cromoscopia com Lugol na detecção de lesões precoces teria justificado os melhores resultados no centro japonês [10].

Hashimoto e cols., no nosso meio, avaliando 326 pacientes com CCP, encontraram 24 pacientes com CEC esofágico, utilizando a cromoscopia com Lugol. Observaram que, na presença de alterações mínimas da mucosa associada à falta de impregnação pelo iodo (área Lugol negativa), em mais da

metade dos casos foi confirmada a presença de neoplasia maligna (especificidade de 81,96 %, contra 59,1%. Além disso, não encontraram nenhum caso de neoplasia em área normocorada (sensibilidade de 100%), e ainda constataram que carcinomas intramucosos e neoplasias intraepiteliais de alto grau foram detectados somente em áreas descoradas maiores que 6 mm [17]. Estes resultados são semelhantes aos encontrados neste estudo, sensibilidade de 100% para ambos os métodos TBE e CL, com especificidade de 86,7% para o TBE e 72,5% para a CL, e especificidade de mais de 90% quando as lesões foram maiores que 10 mm.

Entretanto o uso rotineiro da CL é limitado por fatores como hipersensibilidade ao iodo que, embora rara é descrita em até 3% de pacientes que recebem injeção intravenosa de contraste iodado [25]. São também fatores limitantes, além do desencadeamento de espasmo esofágico e dor torácica de forma quase universal, riscos de esofagite, laringite e broncopneumonia químicas. Ainda, a cromoscopia com Lugol aumenta o tempo do exame de forma significativa, pois é necessária a instilação cuidadosa da solução de Lugol, com uso de cateteres pulverizadores, no intuito de diminuir o risco de aspiração, o intervalo de um a dois minutos para a reação do iodo com o glicogênio da mucosa, a irrigação do esôfago com água para a retirada do excesso da solução, a leitura propriamente dita, realização de biópsias e no final a instilação de tiosulfato de sódio, com finalidade de diminuir o desconforto causado pelo Lugol.

Relatos isolados de caso de complicações com o uso da solução de Lugol têm sido publicados. Park e cols. descreveram paciente com necrose da mucosa esofágica e lesões da mucosa gástrica por reação de hipersensibilidade ao Lugol a 1,5%. Sreedharan e cols., em 2007, e Thuler e cols., em 2004, relataram eventos semelhantes, de lesão tóxica aguda de mucosa gástrica e esofágica com solução de Lugol em baixa concentração, após cromoscopia do esôfago [40,54,58].

Dos 129 pacientes submetidos ao protocolo quatro apresentaram complicações (3,1%), todas leves e resolvidas em regime ambulatorial.

Desta forma, seria muito desejável que houvesse algum método endoscópico eficiente e prático, pois em serviços de rotina diagnóstica e, sobretudo naqueles de grande volume, o método de coloração com solução de Lugol fica geralmente preterido. Exceção feita quando é solicitado especificamente ou situações em que há motivos suficientes para justificar seu emprego.

No ano de 1999, Sano e cols. deram início ao desenvolvimento da tecnologia do TBE, com subvenção do Programa de Investigação Científica para a Saúde e Bem-Estar do Governo Japonês, com primeiro relato de seu uso no trato gastrointestinal em 2001 [50,67].

A capacidade do TBE em realçar a visibilização dos capilares superficiais, assim como a estrutura superficial da mucosa, produz efeito similar ao da cromoscopia. Devido à mucosa do trato gastrointestinal

apresentar camadas com estruturas distintas, a avaliação dos capilares pode ser fator crítico no diagnóstico dos tumores superficiais.

O uso do TBE tem sido descrito como útil na detecção de lesões superficiais do trato gastrointestinal, particularmente no esôfago e cólon. Em 2004 Yoshida e cols., combinando o TBE com recurso da magnificação de imagem, conseguiram determinar a profundidade de invasão do carcinoma superficial do esôfago, através da avaliação da arquitetura capilar mucosa conhecida por *Intrapapillary Capillary Loop* - *IPCL* [67]. Em estudo multicêntrico, Muto e cols. (2007) compararam a tecnologia de banda estreita com a luz branca, encontrando acurácia de 90,2% contra 55,3%, respectivamente, identificando 101 CEC superficiais esofágicos contra 57 ($p < 0,0001$) [35]. Chiu e cols., comparando a cromoendoscopia com Lugol e a tecnologia do TBE associado à magnificação de imagem, obtiveram resultados iguais na sensibilidade dos métodos (92,3% X 92,3), atingindo o TBE, neste estudo, melhor especificidade (91,7% X 72,2%) [6].

Existem poucos estudos avaliando a capacidade dessa tecnologia sem a utilização da magnificação de imagem na detecção do carcinoma espinocelular do esôfago. Watanabe e cols., em 2005, constataram capacidade duas vezes maior na detecção de carcinoma espinocelular de faringe em comparação com a avaliação convencional com luz branca [61]. Em 2007 foi publicado os resultados preliminares dos 50 primeiros casos deste estudo, que já indicavam igual sensibilidade entre os métodos [18].

Estudos similares utilizando apenas tubos finos de 5,4 mm publicado recentemente por Yi-Chia e cols., utilizando a endoscopia por via nasal com TBE em pacientes com CCP e Pennacchi e cols. no estudo realizado também no nosso meio, avaliando pacientes com estenose caustica de esôfago, encontraram resultados semelhantes à cromoscopia com Lugol na detecção do carcinoma espinoelular do esôfago (Tabela 13) [65,43].

Tabela 13. Desempenho do *TBE* na detecção do CEC esofágico.

Autores	S (%)	E (%)	Acurácia		Ano de publicação
			LB	TBE	
Muto M. e cols.[35]			55,3%	90,2%	2007 com magnificação
Ide E. e cols [18]	100%				2007 sem magnificação
Chiu PW. e cols. [6]	92,3%	91,7%			2007 com magnificação
Ponchon T. e cols. [45]	100%	75%			2007 sem magnificação
Pennacchi CMPS. e cols.[43]	100%	61,1%		50%	2009 sem magnificação*
Yi-Chia L. e cols.[65]	88,9%	97,2%		94,4%	2009 sem magnificação*
Kawai T. e cols.[26]	73,3%	96%			2009 sem magnificação*
Takenaka R. e cols. [57]	90,9%	95,4%		95,1%	2009 com magnificação
Ide e cols.	100%	86,7%		87,6%	Estudo atual

Considerando que parte significativa das lesões superficiais não é detectada pela endoscopia convencional e que a utilização da coloração com Lugol ainda é restrita na prática a apenas pacientes considerados de alto risco para o desenvolvimento desta neoplasia, devido aos riscos e dificuldades anteriormente citadas, é importante ressaltar que expressiva parcela da população fica desprovida de um exame eficiente e seguro para a detecção precoce, principalmente de lesões localmente ressecáveis.

A importância do diagnóstico das lesões com possibilidade de ressecção local é bem ilustrada pelos resultados observados por Katada e cols.. Acompanhando 116 pacientes submetidos a mucosectomia por um período médio de 35 meses, observaram recorrência de 20% (33 casos), destes 33, apenas 2 não puderam ser tratados novamente através da mucosectomia, com sobrevida de 3 anos de 100% [24]. Pech e cols. trataram 65 pacientes com displasia de alto grau ou carcinoma restrito a mucosa através de ressecções endoscópicas, obtendo sobrevida de 7 anos de 77%, sendo que apenas 2 (3%) morreram em consequência direta da doença [42].

A tecnologia do TBE permite que, durante o exame convencional com luz branca, se possa alternar a iluminação com o feixe luminoso de bandas estreitas (TBE), sem uso de nenhum outro acessório ou substância, não havendo risco de reação adversa, como alergia ou broncoaspiração, e sem aumento significativo do tempo de exame, uma vez que não há necessidade de nenhum preparo específico ou utilização de substância química.

Este estudo é um dos primeiros em nosso meio a utilizar a tecnologia do TBE para a detecção do carcinoma epidermóide esofágico comparado ao método considerado padrão-ouro para esta situação, a cromoscopia com solução de Lugol, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, sem a utilização da magnificação de imagem, pois este recurso não está disponível comercialmente, no ocidente, haver um custo maior na sua aquisição, ter maior diâmetro restringindo seu uso na rotina e da necessidade de maior curva de aprendizado. Por outro lado, procurou-se analisar se apenas o recurso do TBE seria suficiente para permitir a detecção das pequenas neoplasias superficiais esofágicas.

A concordância entre os testes foi comprovada pela alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo. Essas características de elevada sensibilidade e de alto valor preditivo negativo tornam a esofagoscopia com TBE, sem magnificação de imagem, potencial método de vigilância em pacientes de risco para neoplasia escamosa esofágica. Assim, tal tecnologia deveria ser testada em outros grupos de risco, comparando-se com a cromoscopia com solução de Lugol. Outrossim, deve-se ressaltar também que endoscópios com recursos da técnica de magnificação de imagem tem custo adicional bastante elevado.

A metodologia empregada no presente estudo, que compreendeu a utilização das diferentes técnicas de forma sucessiva e acompanhada por um mesmo operador, pode ter gerado viés de interpretação quando a lesão suspeita foi detectada na fase precedente. Contudo essa metodologia foi escolhida por se tratar de rotina já empregada na endoscopia, em que os métodos

convencionais e a cromoscopia com o Lugol são realizados sequencialmente. Outro fato importante é de que a realização da cromoscopia óptica e a cromoscopia com Lugol em tempos distintos poderiam gerar outros vieses, como o surgimento de novas lesões ou desaparecimento de outras, devido ao grande número de pequenas lesões de origem inflamatória encontradas nos procedimentos, além do fato de que a realização de biópsias, durante a primeira avaliação resultaria em alterações detectáveis ao método subsequente, funcionando como uma marcação. Outra opção metodológica que emprega diferentes examinadores nas três fases do exame endoscópico não foi escolhida por não traduzir a realidade do dia a dia, além do fato desta forma introduzir viés de interpretação de diferentes operadores. Essa mesma metodologia também foi utilizada em estudos semelhantes [43,33,61,45].

Fator ainda a ser avaliado é o custo-benefício da utilização do TBE para essa finalidade, que inicialmente tende a ser muito superior ao custo da cromoendoscopia com solução de Lugol, pois somente equipamentos de última geração são providos dessa tecnologia, sendo ainda difícil calcular custo real para seu uso, uma vez que o mesmo aparelho é utilizado para exames convencionais diagnósticos.

Por fim, levando-se em conta que o uso da solução de Lugol com comprovada eficiência apresenta aplicabilidade questionável em condições de rotina, o emprego TBE deverá contribuir para aplicação geral na detecção de lesões superficiais, desde que acrescenta somente algum tempo a mais no exame.

Conforme proposto anteriormente, mais estudos prospectivos poderiam ser realizados em indivíduos com outras afecções de risco para CEC de faringe e esôfago, bem como o impacto diagnóstico com o uso rotineiro em todos os indivíduos acima de determinada idade com finalidade de rastreamento.

7 CONCLUSÃO

- 1) A tecnologia de banda estreita com filtros ópticos, *TBE*, tem alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo para a detecção dos carcinomas superficiais de origem espinocelular do esôfago (carcinoma intramucoso e carcinoma *in situ*), resultados estes comparáveis àqueles obtidos com cromoscopia com solução de Lugol a 2,0%.
- 2) O método não apresenta os riscos e as dificuldades técnicas relativas ao uso do corante, podendo substituí-lo e contribuir como exame de vigilância sistemática para carcinoma espinocelular esofágico em pacientes com CEC de cabeça e pescoço.

8 REFERÊNCIAS

- 1- Arima M, Tada M, Arima H. Evaluation of microvascular patterns of superficial esophageal cancers by magnifying endoscopy. *Esophagus* 2005; 2: 191-7.
- 2- Auerbach O, Stout AP, Hammond Ec, Garfinkel L. Histologic changes in the esophagus in relation to smoking habits. *Arch Environ Health* 1965; 2:4-15
- 3- Bansal A, Sharma P. Getting Started with High-Resolution Endoscopy and Narrow Band. In: Jonathan Cohen. Advanced Digestive Endoscopy: Cohen J, editor. *Comprehensive atlas of high resolution endoscopy e narrow band imaging*. 3a Ed. Massachusetts; Willey-Blackwell; 2007: 9-30.
- 4- Brodmerkel GJ. Schiller's test: An aid in esophagosopic diagnosis. *Gastroenterol.* 1971; 60:813-15
- 5- Bruno M J. Magnification Endoscopy, High Resolution Endoscopy, and Chromoscopy; Towards a Better Optical Diagnosis. *Gut.* 2003;52(Suppl IV): iv7-11.
- 6- Chiu PW, Cheung FK, Tsang RK, Yung MY, Lau JY, Sung JJ, Ng EK. Narrow Band Imaging (NBI) against conventional Lugol chromo endoscopy for detection of superficial esophageal neoplasia in high risk patients – A prospective comparative study. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: AB159

-
- 7- Chow, Tam-Lin;Lee, Daniel Tai-Yam;Choi, Chi-Yee;Chan, Tony Tung-Fei;Lam, Siu-Ho. Prediction of simultaneous esophageal lesions in head and neck squamous cell carcinoma: a multivariate analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135: 882-5.
 - 8- Cutler, M., Transillumination as an aid in the diagnosis of breast lesions. *Surg Gynecol Obstet*.1929; 48: 721-8.
 - 9- 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. 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.
 - 10- Fang W, Kato H, Chen W, Tachimori Y, Igaki H, Sato H. Comparison of surgical management of thoracic esophageal carcinoma between two referral centers in Japan and China. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 203-8.
 - 11- Freitag CPF, Barros SGS, Kruel CDP, Putten ACK, Dietz J,Gruber AC et al. Esophageal Dysplasias are detected by Endoscopy with Lugol in Patients at Risk for Squamous Cell Carcinoma in Southern Brazil. *Dis Esoph*. 1999;12:191-5.
 - 12- Gheorghe C. Narrow-Band Imaging Endoscopy for Diagnosis of Malignant and Premalignant Gastrointestinal Lesions. *J Gastrointest Liver Disease*. 2006;15:77-82.

- 13- Goda K, Tajiri H, Kaise M, Kato M, Takubo K. Flat and small squamous cell carcinoma of the esophagus detected and diagnosed by endoscopy with narrow-band imaging system. *Digestive Endosc* 2006;18(suppl.1):S9-S12.
- 14- 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.
- 15- Gono K, Yamazaki K, Doguchi N, Nomani T, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machisa H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Endoscopic observation of tissue by narrow band illumination. *Opt Rev* 2003;10(4):211-5.
- 16- Greenhalgh T. Como Ler Artigos Científicos: Fundamentos da medicina baseada em evidências. 3a Ed. São Paulo. Artmed; 2008.
- 17- Hashimoto CL, Kiyoshi I, Baba RE, Navarro-Rodriguez T, Zerbini MC, Eisig JN, Barbuti R, Chinzon D, Moraes-Filho JPP. Lugol's dye spray chromo endoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 275-82.
- 18- Ide E, Matuguma SE, Moura EGH, Maluf FF, Sakai P, Chaves D. Endoscopic Observation with the NBI System is useful for detecting obscure Squamous Cell Carcinoma in Esophageal Mucosa? Preliminary results. *Gastrointest Endosc.* 2007;65(5):AB353.

-
- 19- 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.
 - 20- Inoue H, Rey JF, Lightdale C. Lugol chromo endoscopy for esophageal squamous cell cancer. *Endoscopy* 2001; 33(1): 75-79.
 - 21- Inoue H, Honda T, Nagai K et al. Ultra-high magnification endoscopy observation of carcinoma in situ of the esophagus. *Dig Endoscopy* 1997; 9: 16-8.
 - 22- Inoue H, Kaga M, Sato Y, Sugaya S, Kudo S. Magnifying Endoscopic Diagnosis of Tissue Atypia and Cancer of Pharyngo-Esophageal Squamous Epithelium by NBI Enhanced Magnification Image: IPCL Pattern Classification; IN: Cohen J, editor. *Comprehensive atlas of high resolution endoscopy and narrow band imaging*. 3a Ed. Massachussets; Willey-Blackwell; 2007.
 - 23- INCA/MS. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. INCA, 2009. Disponível em : <http://www.inca.org.br>.
 - 24- Katada C, Muto M, Manabe T, Ohtsu A, Yoshida S. Local recurrence of squamous-cell carcinoma of the esophagus after EMR. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(2): 219-25.
 - 25- Katawama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media: a report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; 175:621-28.

-
- 26- Kawai T, Yagi K, Yamagishi T, Kawakami K e cols. Can Narrow-Band Imaging Be Used to Detect Esophageal Cancer Using TN-EGD. *Gastrointest Endosc* 2009;69(5):AB369.
 - 27- Kondo H, Fukuda H, Ono H, Gotoda T, Saito D, Takahiro K, Shirao K, Yamaguchi H, Yoshida S. Sodium thiosulfate solution spray for relief of irritation caused by Lugol's stain in chromo endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001;53(2):199-202.
 - 28- Kudo S, Hirota S, Nakajima, Hosobe S, Husaka H, Kobayashi T, Himori M, Yagyu A. Colorectal tumors and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994;47:880-5.
 - 29- Kumagai Y, Inoue H, Nagai K, Kawano T, Iwai T. Magnifying endoscopy, stereoscopic microscopy, and the microvascular architecture of superficial esophageal carcinoma. *Endoscopy* 2002; 34(5): 369-75.
 - 30- Mirra AP et al. Epidemiologia do cancer do esôfago em São Paulo. Brasil. *Rev. Saúde Públ., S. Paulo*, 1982; 16:54-65.
 - 31- Misumi A, Harada K, Murakami A, Arima K, Kondo H, Yagi Y et al. Role of Lugol Dye Endoscopy in the Diagnosis of Early Esophageal Cancer. *Endoscopy*. 1990;22:12-6.
 - 32- Mori M, Adachi Y, Matsuhima T, Matsuda H, Kuwano H, Sugimachi K. Lugol Staining Pattern and Histology of Esophageal Lesions. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:701-5.

-
- 33- Moura EGM, Maluf FF, Azzam RS, Sakai P, Ishioka S, Irya K, Cecconello I, Pinotti HW. Corrosive esophagitis and esophageal cancer. Definitions of predictive signs for cancer by long term endoscopic and pathologic evaluation. *Gut* 1996; 39(supl 1):121.
- 34- Muto M, Nakane M, Katada C, Sano Y, Ohtsu A, Esumi H, Ebihara S, Yoshida S. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 2004; 101: 1375-81
- 35- Muto M, Saito Y, Ohmori T, Kaise M, Inoue H, Ishikawa H, Sugiura H, Ochiai A, Shimoda T, Watanabe H, tajiri H, Saito D. Multicenter prospective randomized controlled study on the detection and diagnosis of superficial squamous cell carcinoma by back-to-back endoscopic examination of Narrow Band Imaging and White Light Observation. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: AB110
- 36- Muto M, Takahashi M, Ohtsu a, Ebihara Satoshi, Yoshida S, Esumi H. Risk of multiple squamous cell carcinomas both in the esophagus and the head and neck region. *Carcinogenesis* 2005; 26: 1008-12.
- 37- Nabeya K, Hanaoka T, Onozawa K, Ri S, Nyumura T, Kaku C. Early diagnosis of esophageal cancer. *Hepato-gastroenterol* 1990; 37: 368-70.
- 38- Nakamura K. Development of Real-Time Endoscopy Image Processing Technology: Adaptative Index of Hemoglobin Color Enhancement Processing. *Digest Endosc.* 2002;14(Suppl.):S40-7.

-
- 39- Nishizawa M, Okada T, Hosoi T, Makino T. Detecting early esophageal cancer, with special reference to the intraepithelial stage. *Endoscopy*. 1984;16(3):92-4.
- 40- Park JM, Lee IS, Kang Y, Paik CN, Cho YK, Kim SW, Choi M, Chung I. Acute esophageal and gastric injury: Complication of Lugo's solution. *Scad J Gastroenterol*. 2007;42:135-7.
- 41- Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(6): S3-243.
- 42- Pech O, May A, Gossner L, Rabenstein T, Manner H, Huijsmans J, Vieth M, stolte M, Berres M, Ell C. Curative endoscopic therapy in patients with early esophageal squamous-cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia. *Endoscopy* 2007; 39: 30-35.
- 43- Pennachi CMPS, Moura EGH. Detecção da neoplasia do esôfago em pacientes com estenose por ingestão de cáusticos pela técnica de cromoscopia óptica e o uso de cromoscopia de contraste. 2009 – Dissertação de Tese
- 44- Pohl J, Pech O, May A, Manner H, Ell C. Endoscopic Resection of Early Esophageal and Gastric Neoplasias. *Dig Dis* 2008;26:285-90
- 45- Ponchon T, Lapalus MG, Saurin JC, Robles-Medranda C, Chemaly M, Parmentier B, Guillaud O. Could Narrow Band Imaging (NBI) replace Lugol staining for the detection of esophageal squamous cell carcinoma? *Gastrointest Endosc* 2007; 65: AB343

-
- 46- Ribeiro UJr., Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, Reynolds JC. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus. *British J Surg* 1996; 83(9):1174-85.
- 47- Ribeiro UJr, 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.
- 48- Ribeiro UJr, Safatle-Ribeiro AV, Posner MC, Rosendale b, Bakker A, Swalsky PA, Kim R, Reynolds JC, Finkelstein SD. Comparative p53 mutational analysis of multiple primary cancers of the upper aerodigestive tract. *Surgery* 1996; 120(1): 45-53.
- 49- Rossini ARAL, Hashimoto CL, Iriya K, Zerbini C, Baba ER, Moraes-Filho JPP. Dietary habits, ethanol and tabaco consumption as predictive factors in the development of esophageal carcinoma in patients with head and neck neoplasms. *Dis Esophag* 2008; 21: 316-21.
- 50- Sano Y, Kobayashi M, Hamamoto Y, Kato S, I Fu K, Yoshino T et al. New Diagnostic Method Based on Color Imaging Using Narrow Band Imaging (NBI) System for Gastrointestinal Tract. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:AB125.
- 51- Schiller W. Early Diagnosis of Carcinoma of the Cervix. *Sur Gynocol Obst.* 1993;56:210-22.

-
- 52- Shimizu Y, Tukagoshi H, Fujita M, Hosokawa M, Kato M, Asaka M. Endoscopic Screening for Early Esophageal Cancer by Iodine Staining in Patients with Other Current or Prior Primary Cancer. *Gastrointest Endosc*; 2001;53:1-5.
- 53- Shiozaki H, Tahara H, Kobayashi K, Yano H, Tamura S, Imamoto H, Yano T, Oku K, Miyata M, Nishiyama K, Kubo K, Mori T. Endoscopic screening of early esophageal cancer with head and neck cancers. *Cancer* 1990; 66:2 068-71.
- 54- Sreedharan A, Rotimi O, Rembacken BJ. Acute toxic gastric mucosal damage induced by Lugol's iodine spray during chromoendoscopy. *Gut* 2005; 54: 886-92.
- 55- Su, Y., Fang, F., Chuang, H., Luo, S. & Chien, C. Detection of metachronous esophageal squamous carcinoma in patients with head and neck cancer with use of transnasal esophagoscopy. *Head Neck*. 2009; ,
- 56- Sugimachi K, Ohno S, Matsuda H, Mori Masaki M, Matsuoka H, Kuwano H. Clinicopathologic study of early stage esophageal carcinoma. *Br. J. Surg.* 1989; 76: 759-63.
- 57- Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, Hori K, e cols. Narrow-Band Imaging Provides Reliable Screening for Esophageal Malignancy in Patients With Head and Neck Cancer. *Am.J.Gastroenterol* (advance online publication). 2009; doi:10.1038/ajg.2009.426.

-
- 58- Thuler FPBM, Paulo GA, Ferrari AP. Chemical esophagitis after chromo endoscopy with Lugol's solution for esophageal cancer: case report. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004; 59(7): 925-6
- 59- Ticani AJ, Brandalise N, Altemani A, Scanavini RC, Valerio J, 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; 3: 170-4.
- 60- Tsai C-L, Yang Y-F, Hsieh J_H, Chang M. Measurement and simulation of light distribution in biological tissues. *Applied Optics* 2001; 40: 5770-6
- 61- Watanabe A, Tsujie H, Taniguchi M, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. Laryngoscopic detection of pharyngeal carcinoma in situ with narrow band imaging. *Laryngoscope* 2006; 116: 650-4.
- 62- Xiao S, Kazuhilo M. Multiple primary cancer in patients with hypopharyngeal and laryngeal carcinoma. *Zhonghau Er Bi Yan Hou Ke Za Zhai* 1998; 33 (3): 181-3 – Abstract.
- 63- Yamamuro EM, Cecconello I, Irya K, Tomishigue T, Oliveira MA, Pinotti HW. Lugol dye endoscopy for analysis of esophageal mucosa in achalasia. *Hepatogastroenterol* 1999;46:1687-91.
- 64- Yasushi S, Muto M, Tajiri H, Ohtsu A, Yoshida S. Optical/digital chromoendoscopy during colonoscopy using narrow-band imaging system. *Dig endosc* 2005; 17(suppl.):S43-S48.

-
- 65- Yi-Chia L, Cheng-Ping W, Chien-Chuan C. Transnasal endoscopy with narrow-band imaging and Lugol staining to screen patients with head neck cancer whose conditions limits oral intubation with standart endoscope. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:408-17.
- 66- Yokoyama A, Watanabe H, Fukuda H, Haneda T Kato H, Yokoyama T, Muramatsu T, Igaki H, Tachimori Y. Multiple Cancers Associated with Esophageal and Oropharyngolarygeal Squamous Cell Carcinoma and the Aldehyde Dhydrogenase-2 Genotype in Male Japanese Drinkers. *Cancer Epid.Biom e Prev* 2002;11:895-900.
- 67- Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N, Kudo S. Narrow band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 2004; 59(2): 288-95.
- 68- Yoshino K, Endo M, Ishikawa N, Takahashi Y. Diagnosis and treatment of metachronous cancer in the esophagus and the head and neck region. *J Surg Oncol*; 1995; 58: 246-25.