

RENATA NOBRE MOURA

**Resultado do Programa de Rastreamento de
Neoplasia de Esôfago em pacientes com câncer
de cabeça e pescoço no Instituto do Câncer do
Estado de São Paulo (ICESP)**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Fauze Maluf Filho

**São Paulo
2021**

RENATA NOBRE MOURA

**Resultado do Programa de Rastreamento de
Neoplasia de Esôfago em pacientes com câncer
de cabeça e pescoço no Instituto do Câncer do
Estado de São Paulo (ICESP)**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Fauze Maluf Filho

**São Paulo
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Moura, Renata Nobre

Resultado do Programa de Rastreamento de
Neoplasia de Esôfago em pacientes com câncer de cabeça
e pescoço no Instituto do Câncer do Estado de São
Paulo (ICESP) / Renata Nobre Moura. -- São Paulo,
2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientador: Fauze Maluf Filho.

Descritores: 1.Programas de rastreamento
2.Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço
3.Neoplasias esofágicas 4.Endoscopia digestiva alta
5.Dissecção endoscópica da submucosa 6.Análise de
sobrevida

USP/FM/DBD-391/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*“Toda grande caminhada começa
com um simples passo”*

Sidarta Gautama, o Buda

Aos meus pais, Fernando e Leni, minhas maiores fontes de inspiração, pelo exemplo de dedicação e bondade.

Meus irmãos e melhores amigos Felipe e Fernanda, por estarem sempre ao meu lado no caminho da vida.

Meus sobrinhos João Vitor, Paula e Levi, por me mostrarem o amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Como disse Sidarta Gautama, o Buda, “Toda grande caminhada começa com um simples passo”.

Tomo a liberdade de continuar essa célebre frase e dizer que, no percurso, são necessários vários outros passos; alguns lentos, outros rápidos. Às vezes, uma parada estratégica ou até procrastinada. Muitos saltos e esquivas de obstáculos. É preciso coragem para o primeiro passo e muita determinação para os seguintes.

A grande caminhada não foi fácil. No meio do caminho, uma pandemia assolou o mundo e adiou alguns dos meus sonhos. Mas nada seria possível sem aqueles que permaneceram do meu lado no percurso.

Por conseguinte, gostaria de agradecer a todos que, de uma forma ou de outra, me ajudaram a chegar até aqui:

Meu orientador Dr. Fauze, que acreditou em mim e nesta pesquisa desde o começo, mesmo nos meus momentos de incertezas e períodos de procrastinação. Minha imensurável gratidão por todo o apoio e palavras de incentivo durante essa jornada. Obrigada por me abrir portas. Com o senhor, aprendi os pilares éticos da pesquisa clínica e os pilares morais do bom médico.

Dra. Elisa Baba, pelos conselhos, paciência e pelo exemplo de mulher e profissional.

Dr. Nelson Miyajima, a quem tenho como referencial de médico e endoscopista, gratidão por todas as oportunidades proporcionadas e grandiosos ensinamentos.

Felipe Machado, Kengo Toma e Joel Fernandez, pelo apoio e

amizade.

Amiga Yeda Kuboki, pelo suporte e ajuda na coleta dos dados.

Colegas do ICESP: Fabio Kawaguti, Carol Ogawa, Andressa Machado, Martin Coronel, Bruno Martins, Caterina Penacchi, Dra. Adriana Safatle-Ribeiro, Gustavo Andrade, Luciano Lenz e Marcelo Simas.

Estatística Mitti e a diagramadora Maria Helena, pela grandiosa ajuda na confecção da tese.

Evelise, pelo apoio institucional.

Membros da banca de qualificação: Prof. Dr. Ulysses Ribeiro Júnior, Prof. Dr. Flavio Takeda e Prof. Dr. Fernando Alcadipani, pelas valiosas críticas e sugestões que contribuíram para a melhoria desta tese.

À CAPES, que aprovou e financiou a execução deste projeto, pela confiança que dedica aos pesquisadores e à pesquisa científica.

Aos que sequer cheguei a conhecer, mas sem eles esse trabalho não existiria e, para eles, dedico os resultados: os pacientes.

Esta tese 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. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de quadros	
Lista de tabelas	
Lista de gráficos	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia	2
1.2 Grupos de Risco	5
1.3 Neoplasia Superficial de Esôfago	7
1.4 Importância da Endoscopia Digestiva Para o CEC-E	10
1.4.1 Cromoscopia com Lugol	12
1.4.2 Cromoscopia óptica	15
1.4.3 Tratamento Endoscópico	18
1.5 O Racional do Rastreamento	20
2 OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo Principal	25
2.2 Objetivos Secundários	25
3 MÉTODOS	26
3.1 Desenho do Estudo	27
3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão	27
3.3 Etapas da Coleta de Dados	29
3.4 Etapas Técnicas do Procedimento Endoscópico	30
3.5 Conceitos Empregados no Estudo	32
3.5.1 Escala de performance	32
3.5.2 Sobrevida e tempo de seguimento	33
3.5.3 Neoplasia de cabeça e pescoço	33
3.5.4 Neoplasia de esôfago	34
3.5.5 Definições do tratamento endoscópico	38
3.6 Análise Estatística	40
3.7 Aspectos Éticos	42
4 RESULTADOS	43
4.1 Aspectos Gerais da População em Estudo	44
4.2 Resultados do Programa de Rastreamento	47
4.3 Comparação Entre os Grupos Com CEC-E e Sem CEC-E	48
4.4 Aspectos Gerais das Lesões Esofágicas	53
4.5 Segundo Tumor Primário no Esôfago	55
4.5.1 Resultados do Tratamento Endoscópico	57
4.5.2 Tratamento Conservador	60
4.5.3 Lesões Avançadas	60
4.5.4 Sobrevida	61

5	DISCUSSÃO	66
5.1	Caracterização da Casuística Utilizada	67
5.2	Prevalência.....	69
5.3	População de Risco.....	72
5.3.1	Displasia.....	74
5.4	Tratamento Endoscópicos das Lesões Superficiais	76
5.5	Sobrevida	78
6	CONCLUSÕES	81
7	ANEXOS	84
8	REFERÊNCIAS.....	90

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADS	- Arcada dentária superior
AJCC	- Comitê Americano de Câncer
CCEP	- Comissão Científica de Ensino e Pesquisa
CEC	- Carcinoma de células escamosas ou escamocelular
CEC-CP	- Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço
CEC-E	- Carcinoma de células escamosas de esôfago
CID-10	- Código Internacional de Doenças
CP	- Cabeça e pescoço
ECOG	- <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EDA	- Endoscopia digestiva alta
EMR	- Mucosectomia
ESD	- Dissecção endoscópica da submucosa (<i>Endoscopic submucosal dissection</i>)
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IPCL	- Padrão dos capilares intrapapilares
JEG	- Junção esofagogástrica
NBI	- Tecnologia de banda estreita (<i>Narrow Band Imaging</i>)
NIE	- Neoplasia intraepitelial
PS-ECOG	- Performance status - <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
QT	- Quimioterapia
RC	- Razão de chances
RT	- Radioterapia
STP	- Segundo tumor primário
TGI	- Trato gastrointestinal
TNM	- Classificação Tumor-Nódulo-Metástase
TU	- Tumor

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Incidência de neoplasia de esôfago no mundo.....	3
Figura 2 - Incidência de neoplasia de esôfago no Brasil.....	4
Figura 3 - Classificação da profundidade do carcinoma superficial de esôfago.....	8
Figura 4 - Risco de acometimento linfonodal (média) das neoplasias superficiais de esôfago.....	9
Figura 5 - Neoplasia maligna avançada de esôfago vista à endoscopia de alta definição com luz branca.....	11
Figura 6 - Lesão superficial de esôfago antes e após cromoscopia com Lugol.....	13
Figura 7 - Lesão superficial de esôfago após cromoscopia com NBI.....	16
Figura 8 - Dissecção endoscópica da submucosa.....	19
Figura 9 - Mucosectomia.....	19
Figura 10 - Fluxograma do desenho do estudo.....	44
Figura 11 - Fluxograma do resultado do rastreamento.....	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Escala de Performance ECOG	32
Quadro 2 - Denominação histopatológica das neoplasias epiteliais	35
Quadro 3 - Denominação histopatológica das neoplasias epiteliais revisada	36
Quadro 4 - Classificação TNM segundo do AJCC, 7ª edição	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Aspectos epidemiológicos gerais.....	46
Tabela 2 - Distribuição dos grupos com e sem CEC-E por características demográficas e clínicas do tumor primário.....	49
Tabela 3 - Estimativas dos modelos de regressões logísticas univariadas.....	50
Tabela 4 - Estimativas do modelo de regressão multivariado.....	52
Tabela 5 - Lesões superficiais* x avançadas, por paciente.....	54
Tabela 6 - Resultados do tratamento endoscópico.....	59
Tabela 7 - Função de sobrevivência acumulada por grupos.....	61
Tabela 8 - Estimativa da média e mediana de sobrevida (meses) via modelo de Kaplan-Meier.....	64

LISTA DE GRÁFICO

Gráfico 1 -	Histologia das lesões superficiais, conforme a Classificação de Vienna.....	53
Gráfico 2 -	Distribuição histológica segundo a Classificação de Vienna.....	55
Gráfico 3 -	Localização das lesões esofágicas em terços	56
Gráfico 4 -	Localização das lesões esofágicas em paredes	56
Gráfico 5 -	Aspectos morfológicos das lesões esofágicas segundo a Classificação de Paris.....	57
Gráfico 6 -	Tratamento CEC-E superficial	58
Gráfico 7 -	Função de sobrevivência acumulada.....	62
Gráfico 8 -	Função de sobrevivência acumulada por grupo	62
Gráfico 9 -	Função de sobrevivência acumulada por subgrupo.....	63
Gráfico 10 -	Função de sobrevivência sincrônicos x metacrônicos	65

RESUMO

Moura RN. *Resultado do Programa de Rastreamento de Neoplasia de Esôfago em pacientes com câncer de cabeça e pescoço no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

INTRODUÇÃO: Pacientes com diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço apresentam maior risco de desenvolver um segundo tumor primário, mais comumente no trato aerodigestivo alto. A principal justificativa para o rastreamento de carcinoma de esôfago nestes pacientes é detectar as displasias assintomáticas e as lesões precoces, para permitir um tratamento curativo e melhorar a sobrevida. Apesar desta recomendação, a efetividade do rastreamento endoscópico permanece incerta. O presente estudo teve como objetivo descrever o resultado do programa de rastreamento quanto a prevalência, fatores de risco associados, sobrevida e tratamento endoscópico da neoplasia precoce de esôfago. **MÉTODOS:** Análise retrospectiva de banco de dados coletados prospectivamente incluindo os pacientes portadores de CEC-CP submetidos à endoscopia digestiva alta de alta definição associada à cromoscopia no período de 2010 a 2018 em centro acadêmico terciário. **RESULTADOS:** 1888 pacientes foram incluídos. A prevalência de CEC esôfago foi de 7,9%. A maioria (77,8%) das lesões eram de aspecto superficial à endoscopia. Os fatores de risco associados foram tumores de cavidade oral e orofaringe e presença de displasia de baixo grau. As lesões de esôfago tratadas por dissecação endoscópica da submucosa foram estatisticamente de maior tamanho e tiveram maiores taxas de ressecção em bloco e ressecção curativa (R0), além de maior ocorrência de estenoses. A sobrevida foi mais curta no grupo em que a neoplasia de esôfago foi diagnosticada num estágio avançado. **CONCLUSÃO:** O rastreamento de câncer superficial de esôfago em pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço é efetivo em melhorar a sobrevida e deve ser recomendado especialmente nos pacientes com câncer em orofaringe e cavidade oral, assim como naqueles com displasia de baixo grau no esôfago.

Descritores: Programa de rastreamento, Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, Neoplasia precoce de esôfago, Endoscopia digestiva alta, Dissecação endoscópica da submucosa, Análise de sobrevida.

ABSTRACT

Moura RN. *Results of the Esophageal Neoplasm Screening Program in patients with head and neck cancer at the Sao Paulo Cancer Institute (ICESP)* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

INTRODUCTION: Patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) are at risk to develop a second primary tumor, most commonly in the upper aerodigestive tract. The main reason for screening esophageal carcinoma in these patients is to detect asymptomatic dysplasia and early cancer, thus allowing curative treatment and improving survival. Nevertheless, the effectiveness of endoscopic screening remains uncertain. The present study aimed to describe the results of the screening program regarding prevalence, associated risk factors, survival and endoscopic treatment of early esophageal cancer. **METHODS:** Retrospective analysis of a prospectively collected database including patients with HNSCC who had undergone high-definition endoscopy with chromoscopy between 2010 and 2018 in a tertiary academic center. **RESULTS:** 1,888 patients were included. The prevalence of esophageal SCC was 7.9%. The majority (77.8%) were superficial lesions. Tumors of the oral cavity and oropharynx and the presence of low-grade dysplasia were significant risk factors. The esophageal lesions treated by endoscopic submucosal dissection were statistically larger in size and had higher *en bloc* and RO resection rates, in addition to a higher occurrence of strictures. Survival significantly changed in the group in which the esophageal cancer was diagnosed at an advanced stage. **CONCLUSION:** Endoscopic screening in HNSCC is effective for improving mortality and should be recommended specially for patients with oropharynx and oral cavity cancers and for those with esophageal low-grade dysplasia.

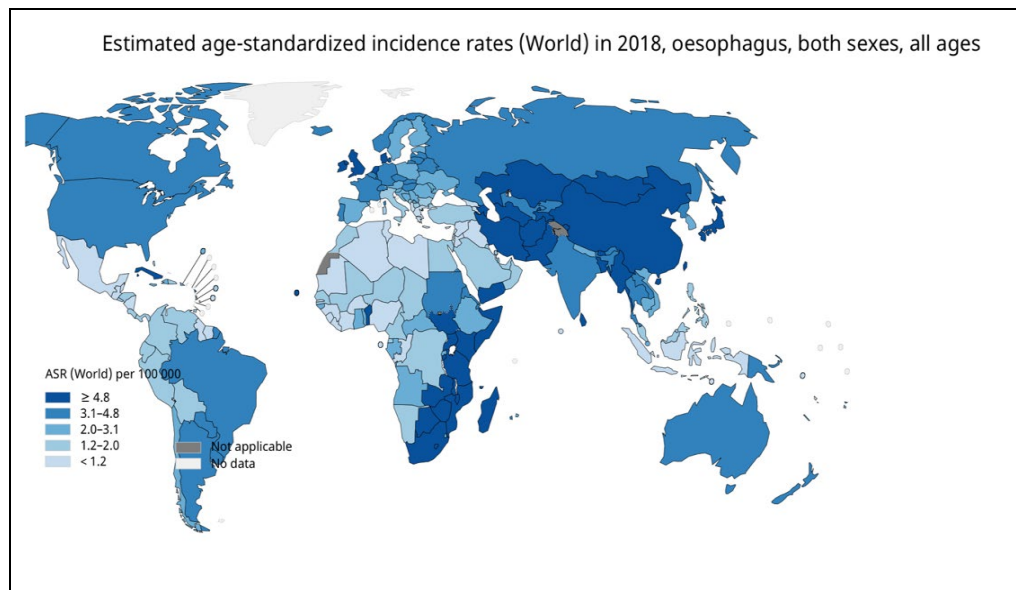
Descriptors: Mass screening, Head and neck squamous cell carcinoma, Superficial esophageal neoplasia, Endoscopy, Endoscopic submucosal dissection, Survival Analysis.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

O câncer de esôfago é o oitavo mais incidente no mundo e a sexta causa de morte por câncer (Ajani *et al.*, 2019). Estimativas recentes apontam cerca de 17 mil novos casos nos Estados Unidos da América e 10 mil no Brasil, com incidência mundial de 456 mil casos novos (correspondendo a 3,2% do total de casos novos de câncer) (INCA, 2017; Ajani *et al.*, 2019). Para a mortalidade, foram estimados aproximadamente 400 mil óbitos no mundo em 2018. A sobrevida em cinco anos é baixa, por volta de 15% a 25%, justificando a aproximação entre as taxas de incidência e mortalidade (Ajani *et al.*, 2019).

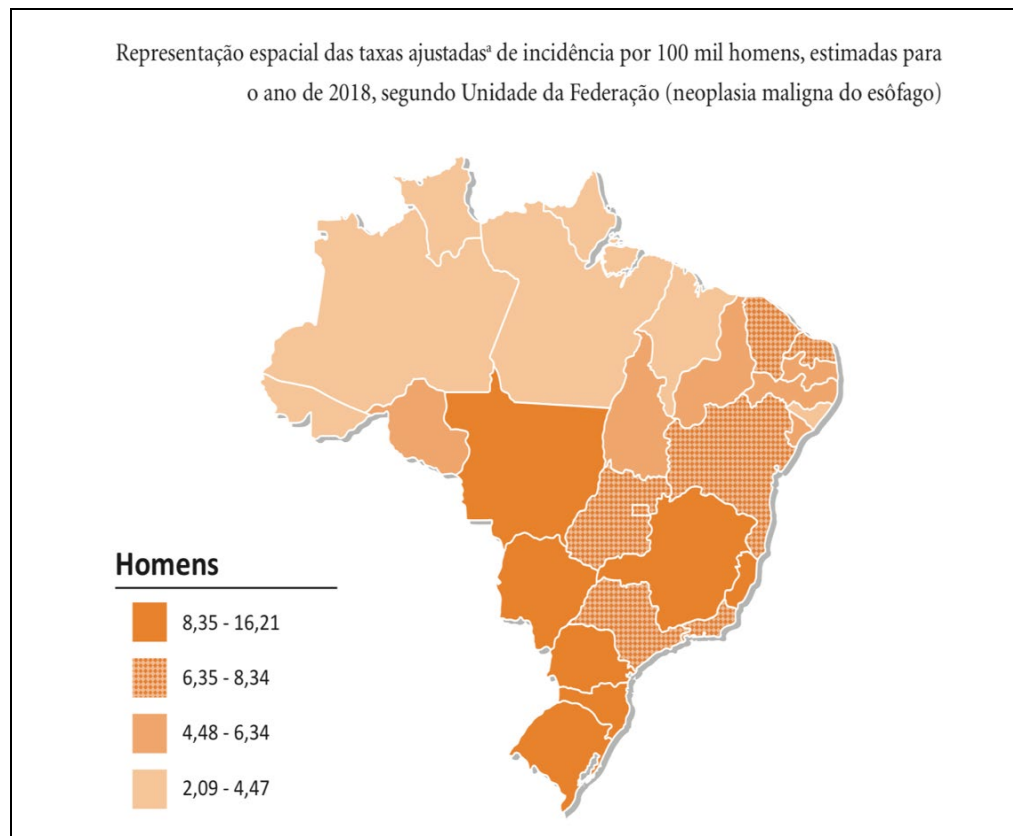
Observa-se grande variação demográfica no mundo, com concentração dos casos na área de maior risco conhecida como “cinturão do câncer de esôfago”, que engloba a região que vai do nordeste do Irã, Ásia Central e nordeste da China, conforme detalhado na Figura 1 (Bray *et al.*, 2018).



Fonte: GLOBOCAN, 2018, World Health Organization [Disponível em <http://gco.iarc.fr>.]

Figura 1 - Incidência de neoplasia de esôfago no mundo

No Brasil, é a sexta neoplasia mais frequente entre os homens e a 15^a entre as mulheres (INCA, 2017). Há uma disparidade entre os sexos e as regiões, ganhando destaque a região Sul com maior estimativa de taxa de incidência e mortalidade, conforme ilustrado na Figura 2.



Fonte: INCA (2017).

Figura 2 - Incidência de neoplasia de esôfago no Brasil

Os dois tipos histológicos mais comuns são o adenocarcinoma e o carcinoma de células escamosas ou escamocelular (CEC). O primeiro desenvolve-se no epitélio colunar displásico do terço inferior do esôfago (junção esofagogástrica e cárdia), principalmente na presença de refluxo e esôfago de Barrett, estando fortemente relacionado à obesidade (Tomizawa e Wang, 2009). O CEC, por sua vez, é derivado do epitélio estratificado queratinizado característico da mucosa normal do esôfago. Acomete principalmente os terços médio e inferior do órgão e está associado ao tabagismo e alcoolismo.

Recentes mudanças foram observadas no curso da doença, com aumento crescente dos casos de adenocarcinoma principalmente nos países

ocidentais, em parte devido ao aumento na prevalência de obesidade, refluxo gastroesofágico e esôfago de Barrett (Tomizawa e Wang, 2009; Arnold *et al.*, 2015; Ajani *et al.*, 2019). No Brasil, o CEC é responsável por mais de 70% dos casos de neoplasia de esôfago, porém a proporção de adenocarcinoma vem aumentando significativamente (Barrios *et al.*, 2016).

1.2 Grupos de Risco

Etilismo e tabagismo são os fatores etiológicos mais comumente associados ao carcinoma de células escamosas de esôfago (CEC-E). Esses carcinógenos ambientais podem iniciar um processo de inflamação crônica e induzir mudanças no epitélio do trato aerodigestório, aumentando o risco de desenvolvimento de doenças pré-malignas e malignas. Isso pode ser explicado pela teoria chamada “cancerização de campo”, onde o acúmulo de alterações genéticas leva ao desenvolvimento de tumores múltiplos e independentes no esôfago, pulmões e região da cabeça e pescoço (Chung *et al.*, 2013). Estudos genéticos e moleculares demonstraram que a cancerização de campo é induzida por mutações que ocorrem devido a erros de replicação do DNA. Se o insulto mutagênico persistir, principalmente devido a carcinógenos como tabaco e álcool, as mutações adicionais torna o ambiente potencialmente promotor de câncer (Curtius *et al.*, 2018).

Algumas doenças também estão associadas ao aumento do risco de CEC-E. As mais citadas são: tilose (hiperqueratose da palma das mãos e planta dos pés); acalásia e síndrome de Plummer-Vinson ou Patterson-Kelly (disfagia e deficiência de ferro); ingestão de soda cáustica, bandas

esofagianas e estenoses induzidas pela irradiação, provavelmente associadas à lesão inflamatória crônica (Lopes e Fagundes, 2012).

Em comum com os demais cânceres de origem digestória, os padrões dietéticos são de relevante importância, sendo considerado que a ingestão de bebidas quentes, dietas pobres em frutas e vegetais frescos, o aumento do consumo de alimentos em conserva, bem como o fator obesidade, estão associados ao aumento do risco (Engel *et al.*, 2003).

Pacientes com diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CEC-CP), cujos principais fatores de risco também são o tabagismo e etilismo, podem apresentar segundo tumor primário (STP), mais frequentemente na cabeça e pescoço, pulmão ou no trato gastrointestinal superior (TGI), nessa ordem, que em incidências que variam de 16 a 36% (Kim *et al.*, 2014; Lim *et al.*, 2015). A definição de STP é baseada nos critérios definidos por Warren e Gates (1932), em que o tumor primário deve ser maligno e histologicamente confirmado; os tumores devem estar separados por mucosa normal e a possibilidade de o segundo tumor ser metástase deve ser excluída.

No trato gastrointestinal, o CEC-E é o STP relacionado ao CEC-CP mais comum e o de pior prognóstico, principalmente por ser diagnosticado numa fase avançada em até 90% dos casos (Fukuhara *et al.*, 2010; Adjei *et al.*, 2018). Por outro lado, quando o diagnóstico é feito em estágio inicial, o prognóstico é significativamente melhor, com taxas de sobrevivência de 85% a 100% em 5 anos (Watanabe *et al.*, 2017). O risco relativo de câncer do esôfago em pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço foi reportado como três a 20 vezes maior do que a população geral (Murakami *et al.*,

1999; Khoshbaten *et al.*, 2010). Sabe-se que o desenvolvimento do STP esofágico contribui para a piora do prognóstico a despeito do tratamento do tumor primário (Su *et al.*, 2003; Khoshbaten *et al.*, 2010).

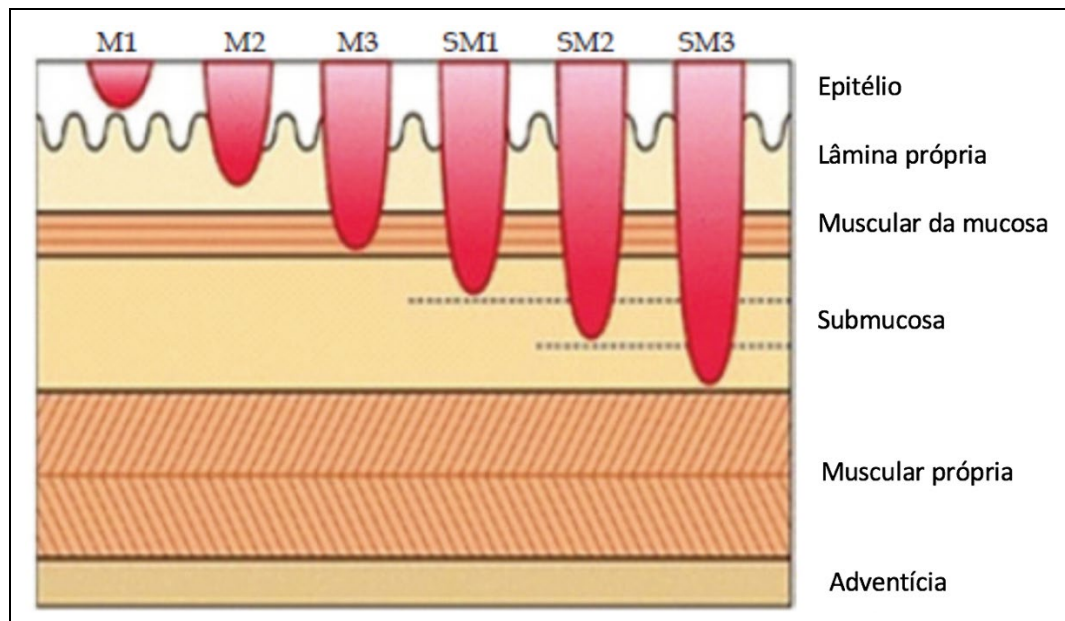
1.3 Neoplasia Superficial de Esôfago

Uma vez que o risco de metástase linfonodal está diretamente relacionado à profundidade de invasão, o diagnóstico precoce das lesões esofágicas é crucial para melhora da sobrevida.

De acordo com a classificação de Paris, uma lesão neoplásica é chamada de superficial quando o aspecto endoscópico sugere que a lesão está confinada às camadas mucosa ou submucosa, sem infiltração da camada muscular própria. Essas lesões foram alocadas no subtipo 0, para distinguir da Classificação de Borrmann utilizada para os tumores gástricos avançados. As lesões podem ser classificadas protrusas (tipo 0-I), planas (tipo 0-II) ou escavadas (tipo 0-III). No esôfago, são mais frequentes as neoplasias superficiais planas, que são subdivididas em superficialmente elevadas em relação à mucosa adjacente (IIa), planas (IIb) e deprimidas (IIc), sendo raras as formas protrusa e escavada. As lesões Paris tipo 0-I e 0-III frequentemente infiltram a camada submucosa, enquanto as lesões planas (tipo 0-IIa, 0-IIb e 0-IIc) são frequentemente intramucosas (The Paris endoscopic..., 2003).

De acordo com o grau de penetração transmural, a lesão é chamada M1 quando está restrita ao epitélio e camada basal (anteriormente

denominada carcinoma *in situ*), M2, à lâmina própria e M3 à muscular da mucosa. O comprometimento da submucosa também é subdividido em SM1 (terço superior), SM2 (terço médio) e SM3 (terço inferior), conforme ilustrado na Figura 3 (Japan Esophageal Society, 2017).



Adaptado da Classificação Japonesa do Câncer de esôfago (Japan Esophageal Society, 2017).

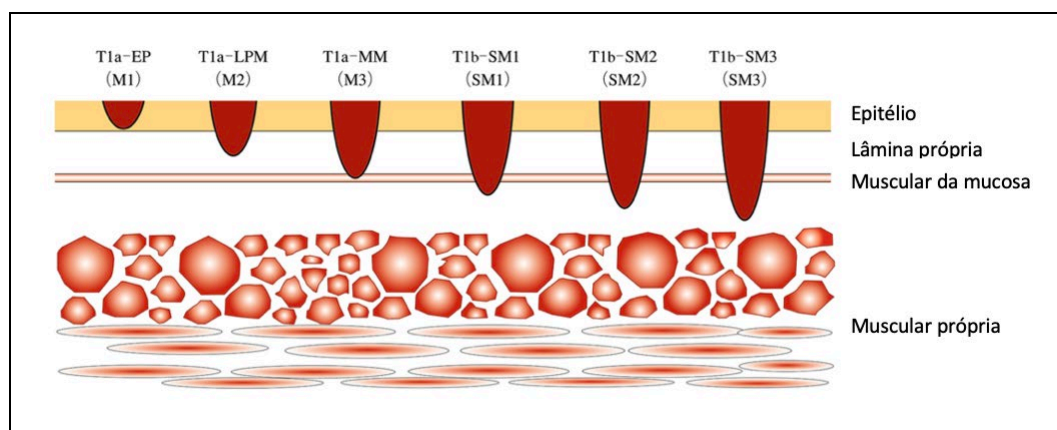
Figura 3 - Classificação da profundidade do carcinoma superficial de esôfago

As neoplasias superficiais de esôfago são categorizadas, segundo a Classificação Tumor-Nódulo-Metástase (TNM) do Comitê Americano de Câncer (AJCC) em: Tis ou displasia de alto grau (neoplasias não invasivas do epitélio que anteriormente eram designadas de carcinoma *in situ*), T1 tumor limitado à mucosa ou submucosa (T1a: mucosa, T1b: submucosa); independente do acometimento linfonodal, ou seja, T1NxMx (Rice *et al.*, 2010; Edge e Compton., 2010; Rice, 2015).

O termo neoplasia precoce, por outro lado, sugere uma lesão localizada com baixo risco de acometimento linfonodal e alto potencial de

cura após ressecção completa. De acordo com a Japan Esophageal Society (2017), tumores T1a são designados como câncer precoce independentemente do acometimento linfonodal ou metástases à distância, ou seja, T1aNxMx.

As lesões de esôfago classificadas como M1 (intraepitelial) ou M2 (invade a lâmina própria) possuem risco praticamente nulo de acometimento linfonodal. Esse risco aumenta para 8% a 18% nas lesões que invadem a muscular da mucosa (M3), 11% a 53% nas lesões que invadem a submucosa até 200 μm (SM1) e 30% a 54% nas lesões mais profundas (SM2) (Japan Esophageal Society, 2017), conforme ilustrado na Figura 4.



Adaptado da Classificação Japonesa do Câncer de esôfago (Japan Esophageal Society, 2017).

Figura 4 - Risco de acometimento linfonodal (média) das neoplasias superficiais de esôfago

A importância de tais classificações advém de que o prognóstico está diretamente relacionado ao estadiamento. A sobrevida em 5 anos para o CEC-E é de 70% para as lesões confinadas à submucosa e somente 15% para as mais profundas (Codipilly *et al.*, 2018a). No Brasil, nos casos submetidos à esofagectomia e linfadenectomia videolaparoscópica, a

sobrevivência global foi de 69% em 5 anos, com 75% nos estádios 0/I/II e 42% nos III/IV (Sallum, 2015). Além do prognóstico, a profundidade da invasão do carcinoma superficial de esôfago é o fator mais importante na seleção das opções de tratamento.

1.4 Importância da Endoscopia Digestiva Para o CEC-E

A endoscopia digestiva alta (EDA) é a ferramenta mais importante no diagnóstico, estadiamento, tratamento e seguimento dos pacientes portadores de neoplasia esofágica superficial. Recentes avanços no exame endoscópico do trato digestório têm facilitado o diagnóstico precoce das lesões esofágicas, permitindo o tratamento minimamente invasivo, aumentando a sobrevida e as chances de cura (Shahid e Wallace, 2015; Shah e Gerdes, 2015).

A EDA de alta definição com luz branca detecta de forma eficaz as lesões esofágicas avançadas (Figura 5). No entanto, as lesões displásicas, que são precursoras do carcinoma, por apresentar-se como alterações sutis de cor e relevo mucoso similares à mucosa normal; podem ser imperceptíveis à luz branca. Portanto, o emergente desenvolvimento de métodos avançados de diagnóstico, incluindo cromoscopia com Lugol, imagens de alta resolução e tecnologia de banda estreita (*Narrow Band Imaging* [NBI]) foram responsáveis pela melhora de modo significativo da detecção precoce de lesões malignas e pré-malignas (Muto *et al.*, 2010; Rizvi *et al.*, 2017).

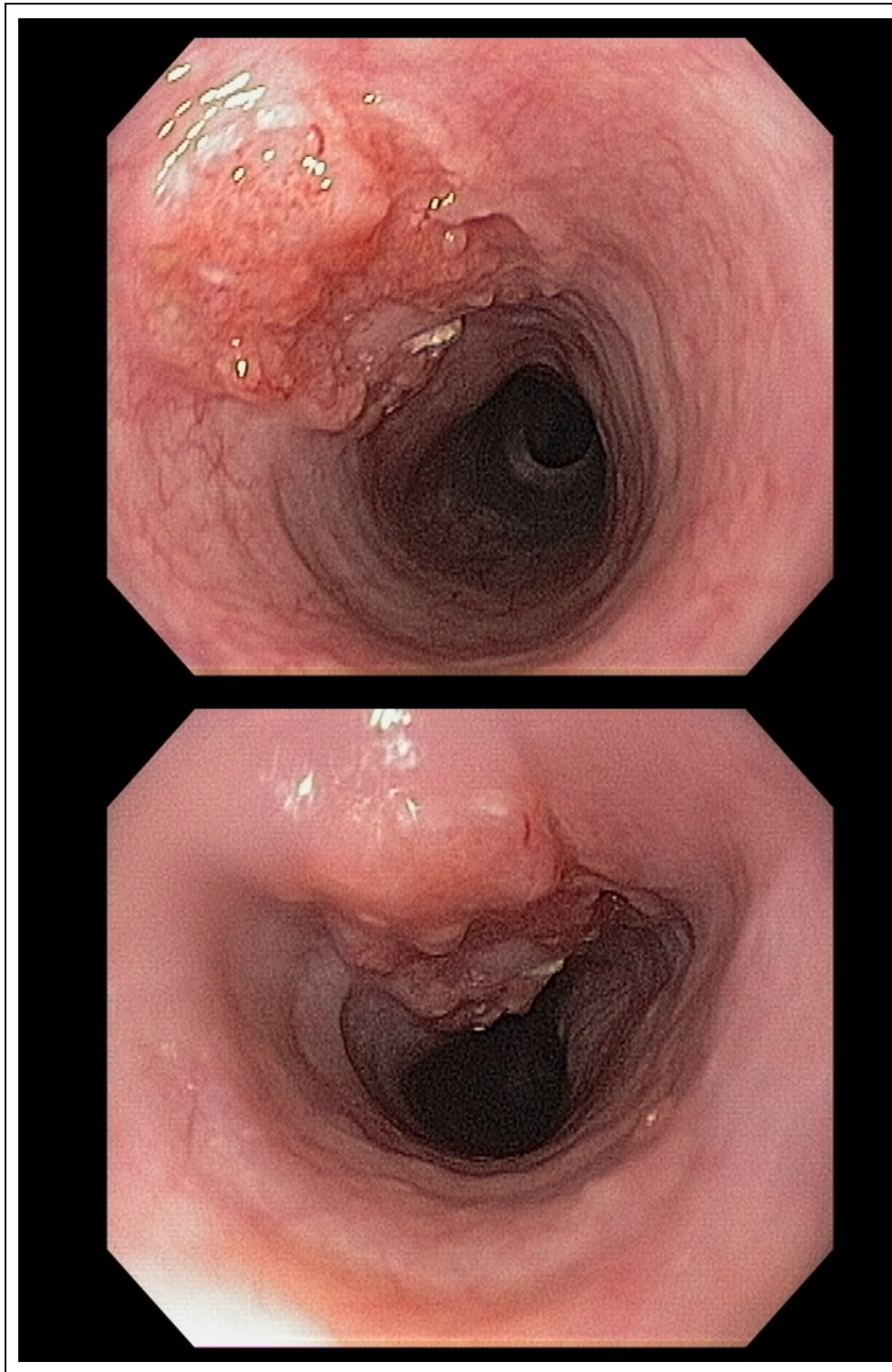


Figura 5 - Neoplasia maligna avançada de esôfago vista à endoscopia de alta definição com luz branca

1.4.1 Cromoscopia com Lugol

O uso da cromoscopia com Lugol (iodo orgânico 5%) para estudo do esôfago foi pioneiramente realizado por Shiozaki *et al.* (1990). O Lugol é um corante de absorção ou vital, que penetra no meio intracelular através da membrana e reage com o glicogênio das células do epitélio queratinizado do esôfago, corando-as em tonalidades amarronzadas de moderada a forte intensidade. Áreas com displasia ou câncer, que são pobres em glicogênio, não se coram ou se apresentam mal coradas ao exame (áreas iodo-negativas). O uso de Lugol melhora o índice de detecção das lesões precoces, além de ser útil para definição das margens laterais da lesão, resultando no aumento significativo das lesões quando comparado ao tamanho estimado pela endoscopia com luz branca (Tincani *et al.*, 2000; Fukuhara *et al.*, 2010). O achado de lesões iodo-negativas múltiplas, irregulares e multiformes está associada com neoplasias de células escamosas sincrônicas e metacrônicas (Fukuhara *et al.*, 2010; Kuwano *et al.*, 2015). Finalmente, o Lugol pode ser usado na detecção de recorrência local após ressecção endoscópica (Chow *et al.*, 2009; Katada *et al.*, 2012).



Figura 6 - Lesão superficial de esôfago antes e após cromoscopia com Lugol

Dubuc *et al.* (2006) estudaram a incidência do CEC-E 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 aerodigestório, a incidência foi de 9,9%, e somente esse grupo apresentou lesões displásicas de alto grau.

Em estudo conduzido no Brasil, Hashimoto *et al.* (2005) avaliaram pacientes com CEC-CP submetidos à EDA convencional e com Lugol. A taxa de detecção de câncer avançado do esôfago foi semelhante entre os grupos, mas a endoscopia convencional foi capaz de identificar somente 55% das displasias, enquanto a cromoscopia com Lugol detectou 100%.

Fukuhara *et al.* (2010) demonstraram que áreas iodo-negativas foram encontradas em aproximadamente 90% das displasias de alto grau ou carcinoma. Em contraste, aproximadamente 90% das lesões coradas menos intensamente não eram displásicas.

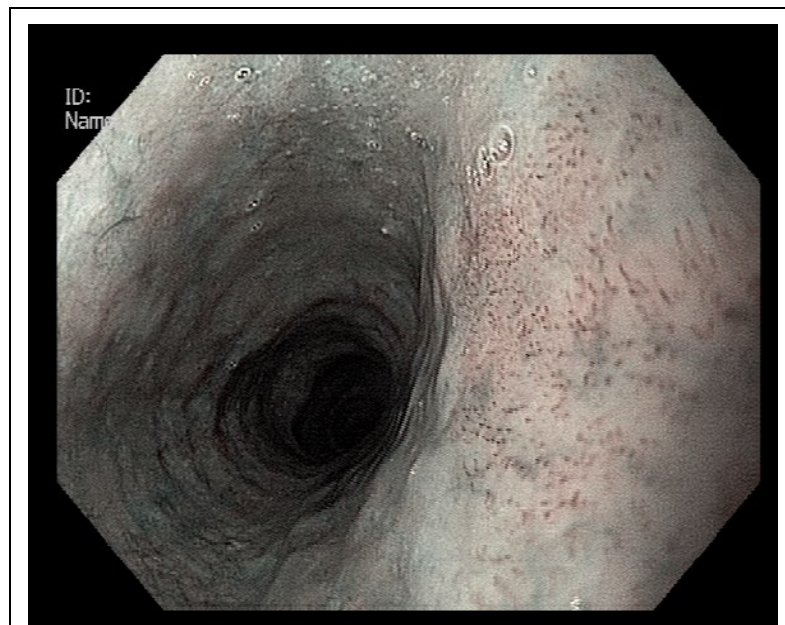
Em estudo prospectivo realizado por Shimizu *et al.* (2001), avaliando 331 pacientes portadores de neoplasias primárias não esofágicas, conclui que 45% das displasias de alto grau não foram diagnosticadas com a endoscopia de luz branca, apenas após coloração com Lugol.

Dados na literatura apontam que a sensibilidade da cromoendoscopia com Lugol para detectar displasia varia de 92% a 100%, enquanto a especificidade tem ampla variação, de 37% a 82%. Isso é justificado pelo fato de as áreas não coradas pelo Lugol podem corresponder não somente à displasia ou carcinoma, mas também a patologias benignas, como esofagite, mucosa ectópica e esôfago de Barrett (Chung *et al.*, 2013; Codipilly *et al.*, 2018a).

Apesar de facilmente acessível e aplicável, o Lugol pode causar irritação da mucosa esofágica, levando a desconforto retroesternal e torácico. Efeitos adversos como lesões agudas na mucosa esofágica e gástrica já foram descritos (Park *et al.*, 2007).

1.4.2 Cromoscopia óptica

O avanço das técnicas endoscópicas através da tecnologia de NBI utiliza filtros junto à fonte de luz branca para limitar a passagem de espectro de ondas entre 415 nm e 540 nm (azul e verde), as quais são predominantemente absorvidas pela hemoglobina, realçando a rede de capilares venosos. Esse método cria diferentes imagens em níveis distintos da mucosa, aumentando o contraste entre as camadas e permitindo a avaliação das alterações vasculares presentes nas lesões pré-neoplásicas. Uma vez que não envolve a utilização de agentes químicos, não há os eventos adversos próprios da cromoscopia com Lugol (Yoshida *et al.*, 2009). Com o NBI, as lesões neoplásicas aparecem como áreas amarronzadas bem delimitadas com um padrão vascular irregular, conforme demonstrado na Figura 7.



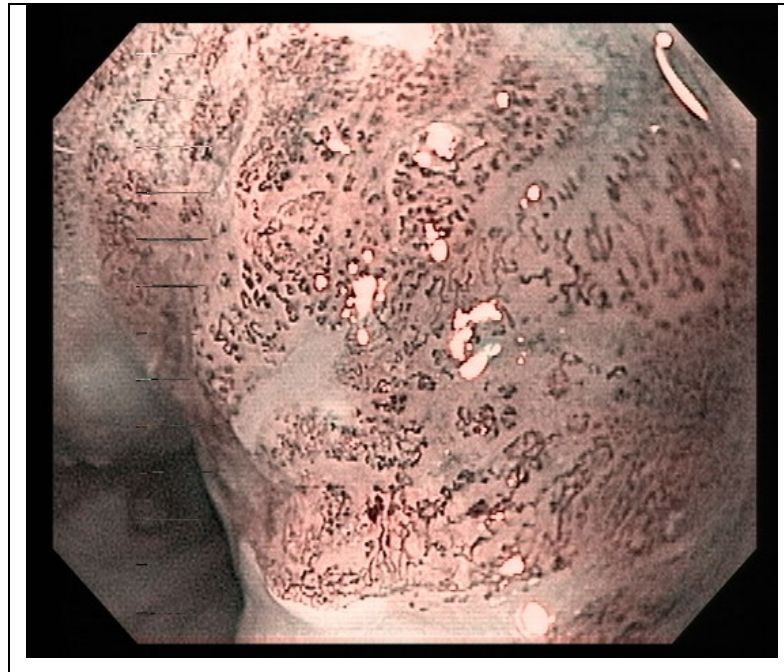


Figura 7 - Lesão superficial de esôfago após cromoscopia com NBI

Em ensaio clínico randomizado multicêntrico realizado por Muto *et al.* (2010), a endoscopia com NBI foi capaz de detectar neoplasias superficiais com maior sensibilidade do que a endoscopia convencional com luz branca tanto na hipofaringe quanto no esôfago (100% vs 8%, $P < 0,001$; 97% vs 55%, $P < 0,001$, respectivamente). A sensibilidade do NBI para o diagnóstico da neoplasia superficial naquelas localizações foi de 100% e 97,2%, respectivamente. A sensibilidade e a acurácia foram significativamente maiores usando NBI do que a luz branca em ambas as regiões ($P < 0,001$ vs $P = 0,02$ para hipofaringe; $P < 0,001$ para esôfago, respectivamente).

Estudo observacional também demonstrou o benefício do NBI para a detecção de lesões esofágicas superficiais em paciente com CEC-CP. Foram incluídos 142 pacientes que foram avaliados primeiramente com NBI e depois com Lugol. A sensibilidade do NBI foi de 90,9% (95% IC, 58,7-

99,8), especificidade de 95,4% (95% IC, 90,3-98,3) e acurácia de 95,1% (95% IC, 90,1- 98,0) (Takenaka *et al.*, 2009).

Em nosso meio, estudo mostrou que a endoscopia convencional com luz branca teve sensibilidade de 85,7% (IC 95%, 59,8%-100%), porém não detectou lesões menores que 10 mm. Já a sensibilidade da cromoscopia com Lugol e NBI foi semelhante nos dois métodos (100%), e a especificidade foi de 86,7% para o NBI (IC 95%, 80,6-92,7%) e 72,5% para o Lugol (IC 95%, 64,5-80,5%). Portanto, a endoscopia de alta resolução com luz branca exibe sensibilidade limitada para a detecção de neoplasias superficiais de esôfago, o que acaba comprometendo a detecção de lesões sincrônicas ou metacrônicas em pacientes com CEC-CP e explicando a complementação do exame do revestimento mucoso do órgão com cromoscopia virtual ou com Lugol (Ide *et al.*, 2011).

Finalmente, metanálise incluindo 18 estudos e mais de 1900 pacientes também demonstrou que a tecnologia de banda estreita aumentou significativamente a especificidade comparada com a cromoendoscopia, sem diferença estatística na taxa de detecção do CEC-E superficial (Morita *et al.*, 2017).

Além da cromoendoscopia, é de extrema importância a avaliação minuciosa das lesões para determinar a profundidade da invasão, grau histológico e grau de invasão linfovascular para determinar o estágio da neoplasia esofagiana. Como descrito anteriormente, o envolvimento submucoso é o fator prognóstico mais importante visto que a presença de vasos linfáticos na submucosa facilita a disseminação de células tumorais (Rizvi *et al.*, 2017).

1.4.3 Tratamento Endoscópico

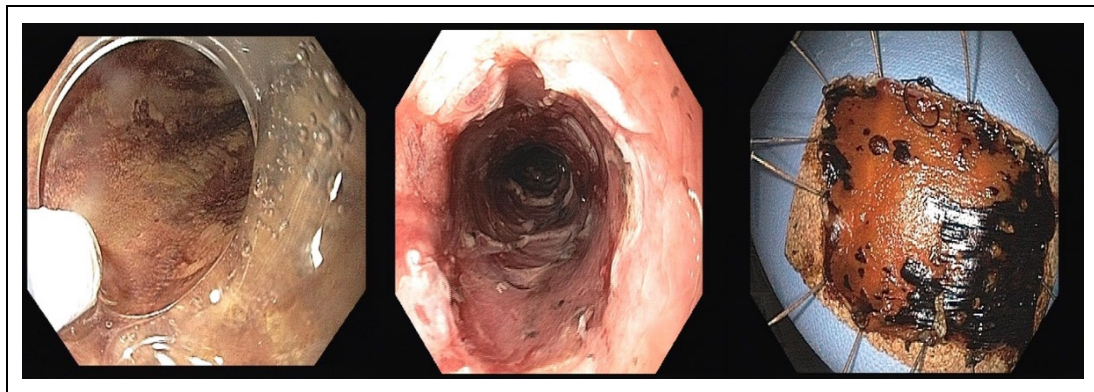
Os métodos endoscópicos para tratamento das lesões superficiais incluem a mucosectomia (*Endoscopic mucosal resection* [EMR]) e a dissecação endoscópica da submucosa (*endoscopic submucosal dissection* [ESD]). Esta última tem a vantagem de atingir a ressecção em bloco, com margens livres em lesões maiores que 2 cm, além de reduzir a necessidade de ressecção em “piecemeal”, que está associada a maiores taxas de recorrência local (Rizvi *et al.*, 2017; ASGE *et al.*, 2015; Ono *et al.*, 2009).

De acordo com os *guidelines* da Sociedade Japonesa, as indicações absolutas de ESD são o CEC bem ou moderadamente diferenciado em apresentação plana (Paris 0-II), envolvendo o epitélio (M1) ou lâmina própria (M2) e acometendo menos que 2/3 da circunferência do esôfago. Indicações relativas incluem as neoplasias envolvendo a muscular da mucosa (M3) ou menos que 200 micras da submucosa (SM1) e as lesões circunferenciais maiores que $\frac{3}{4}$. Com o aprimoramento da técnica de ESD, esses critérios tendem a se expandir, aceitando-se a ressecção endoscópica para as lesões maiores que 3 cm e ocupando toda a circunferência do esôfago, sem limites ao número de lesões, desde que restritas à mucosa (Kuwano *et al.*, 2015). A extensão circunferencial não só compromete a ressecabilidade técnica, como aumenta o risco de estenose pós-ESD (Ono *et al.*, 2009).

Apesar dos resultados promissores, a ESD é complexa e demanda tempo, fatores que dificultam sua difusão. Atualmente, é realizada em larga escala nos países orientais, onde essa modalidade já está incorporada à prática rotineira.

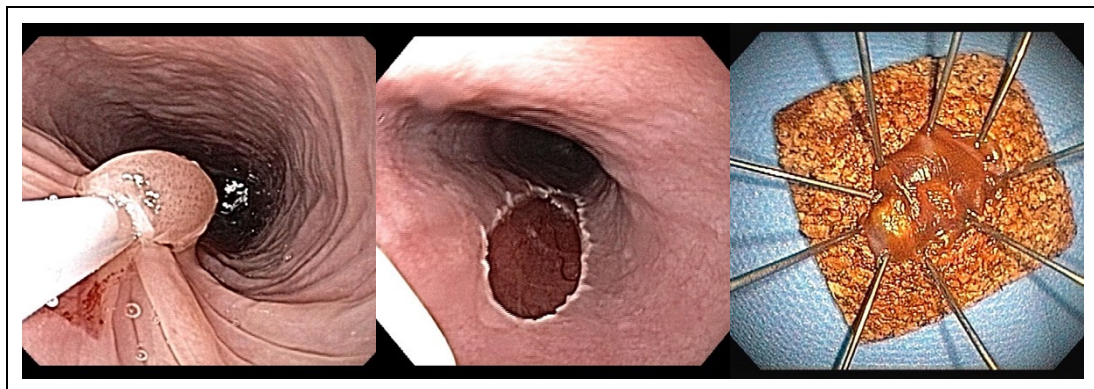
No Brasil, a ESD em CEC de esôfago ainda está restrita a alguns centros de referência, principalmente devido às dificuldades técnicas e a baixa taxa de detecção de neoplasias precoces.

A dissecação endoscópica da submucosa e a mucosectomia são demonstradas abaixo (Figuras 8 e 9).



Fonte: Arquivos de imagens ICESP.

Figura 8 - Dissecação endoscópica da submucosa



Fonte: Arquivos de imagens ICESP.

Figura 9 - Mucosectomia

1.5 O Racional do Rastreamento

O rastreamento de câncer é estratégia dirigida a grupo populacional específico em que o balanço entre benefícios e riscos dessa prática é favorável (Ministério da Saúde, 2010). A detecção de doença, antes mesmo de o indivíduo apresentar sintomas, permitiria instituir o tratamento em fases iniciais, com maior impacto na redução da morbidade e mortalidade. Para a estruturação de programa de rastreamento, deve-se avaliar doença que comprovadamente tenha evidência e grau de recomendação favorável para a intervenção. Em alguns casos, o rastreamento pode detectar tumor de progressão tão lenta que a indicação seria não realizar nenhum tratamento (alguns casos de câncer de próstata, por exemplo). Por isso, é importante individualizar a prática a indivíduos suscetíveis e que se beneficiem do tratamento precoce antes do desenvolvimento dos sintomas.

Na área da Gastroenterologia, o rastreamento do câncer colorretal já está bem estabelecido. No entanto, dada a baixa prevalência de neoplasia de esôfago, o rastreamento de CEC-E não é recomendado para a população geral. Apesar do tabagismo e etilismo terem associação dose-dependente com o desenvolvimento de CEC, o rastreamento populacional também não é advogado somente com base nestes hábitos (Wang *et al.*, 2005a; Codipilly *et al.*, 2018b).

Estudos demonstram, todavia, que, para grupos de alto risco, a detecção precoce é válida e melhora a sobrevida. Em áreas endêmicas na China, em estudo com 10 anos de seguimento, demonstrou-se redução de 33% na mortalidade cumulativa relacionada ao CEC-E em comunidades

onde adultos de 50 a 69 anos foram rastreados por cromoscopia com Lugol, comparado a comunidades sem rastreamento (Wei *et al.*, 2015). Em estudo caso-controle, foi demonstrada prevalência elevada de CEC-E secundário em pacientes que foram submetidos a endoscopias de rotina comparados aos que não participaram do rastreamento (4,5% vs 3,0%; $p=0,04$), com diagnóstico em estágios mais precoces ($p=0,03$) (Su *et al.*, 2013). Resultados similares em estudos retrospectivos mostram que a prevalência de neoplasias intraepiteliais de alto grau ou carcinoma invasivo de esôfago na população de alto risco varia de 3% a 30% nas endoscopias, demonstrando que o rastreamento pode ser custo-efetivo (Yang *et al.*, 2012; Chung *et al.*, 2013; Zheng *et al.*, 2015; Chen *et al.*, 2016).

Com esses achados e com o advento do tratamento endoscópico da displasia do epitélio escamoso e CEC precoce, os programas de rastreamento têm ganhado extrema importância e em todo mundo estão sendo propostos para populações específicas (Yang *et al.*, 2012).

Dentre os fatores de risco, a história prévia de CEC-CP é a que guarda relação mais consistente com neoplasia sincrônica e metacrônica de esôfago. Na última década, houve considerável desenvolvimento de novas terapias sistêmicas, radioterapia e cirurgias menos invasivas para o CEC-CP. Consequentemente, a sobrevida vem aumentando (Baxi *et al.*, 2008; Carey *et al.*, 2020), fazendo com que os pacientes estejam sob risco de desenvolver um segundo tumor primário.

Dessa forma, a principal razão para o rastreamento de CEC-E em pacientes com CEC-CP é detectar as displasias assintomáticas e as lesões

precoces, para permitir um tratamento curativo. Dado o considerável tempo de transformação do epitélio displásico em carcinoma, há uma janela diagnóstica na qual a detecção e o tratamento das displasias podem reduzir a incidência de CEC no esôfago (Codipilly *et al.*, 2018b).

No Brasil, a prática do rastreamento é geograficamente variável, o que reflete nos baixos índices de detecção de neoplasia superficial do esôfago. Estudo de pareamento conduzido em hospital brasileiro referência em oncologia comparou a sobrevida de 135 pacientes com CEC-CP submetidos ou não a tripla endoscopia (laringoscopia, broncoscopia e endoscopia digestiva) antes do primeiro tratamento. O diagnóstico de um segundo tumor primário (22% destes no esôfago) foi mais frequente no grupo avaliado endoscopicamente. Não houve diferença na sobrevida (Priante *et al.*, 2014). Outro estudo brasileiro demonstrou a efetividade do rastreamento com endoscopia transnasal em 106 pacientes com CEC-CP (Arantes *et al.*, 2013).

Desde sua implantação, em 2008, o Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), integrante do complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), pratica o Programa de Rastreamento de Neoplasias Superficiais de Esôfago em portadores de neoplasia CEC-CP.

O protocolo de rastreamento no ICESP consiste em endoscopia Digestiva Alta associada a cromoscopia com Lugol e/ou NBI anual, a partir do momento do diagnóstico do tumor primário. Excetuando os pacientes que apresentem metástases e que irão receber cuidados paliativos exclusivos,

todos os demais admitidos com diagnóstico de CEC-CP são incluídos nesse programa.

Apesar desta recomendação, a efetividade do rastreamento endoscópico permanece incerta. Para comprovar o benefício da detecção e o impacto do tratamento precoce, é de extrema importância que a política de rastreamento seja fundamentada em evidência científica. No Brasil, são escassos os dados de incidência e prevalência de CEC-E entre os portadores de CEC-CP, não havendo, até o momento, estudos populacionais de grande porte que descrevam o resultado do programa de rastreamento nesse grupo de pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Avaliar o resultado do Programa de Rastreamento de Neoplasia de Esôfago do Instituto do Câncer de São Paulo em pacientes portadores de neoplasia de células escamosas na cabeça e pescoço.

2.2 Objetivos Secundários

Determinar a prevalência de neoplasia precoce e avançada de esôfago nesta coorte e a população de maior risco para desenvolver um segundo tumor primário nesta localização.

Comparar a sobrevida global nos diferentes achados do Programa de Rastreamento de lesões esofágicas: ausência de lesões; lesões iodo-negativas não displásicas; lesões displásicas de baixo grau; lesões displásicas de alto grau; carcinoma superficial e carcinoma avançado.

Sintetizar os aspectos endoscópicos das lesões superficiais de esôfago e comparar o resultado das técnicas de tratamento endoscópico (ESD e mucosectomia).

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Foi realizada análise retrospectiva de bases de dados coletados prospectivamente, incluindo os pacientes portadores de neoplasia de cabeça e pescoço referenciados ao Programa de Rastreamento Endoscópico do Serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do ICESP, no período compreendido entre janeiro de 2010 a dezembro de 2018.

A coleta de dados foi finalizada em agosto de 2019, sendo esta a data da última informação colhida sobre a evolução e status dos pacientes.

3.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de inclusão

- Diagnóstico histopatológico de CEC-CP; em acompanhamento no Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Otorrinolaringologia ou Oncologia do ICESP; submetido ou não a tratamento cirúrgico, endoscópico, radio ou quimioterápico do tumor primário, com intenção curativa.
- Atendimento no Serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do ICESP para seguimento endoscópico.
- Pacientes que realizaram endoscopia digestiva alta com o intuito de rastrear neoplasia esofágica através de cromoscopia.

Critérios de exclusão

- Menores de 18 anos.
- Com suspeita ou confirmação de gestação.
- Tumores de cabeça e pescoço com histologias diferentes de carcinoma de células escamosas.
- Tumores de cabeça e pescoço localizados fora das vias aerodigestivas superiores, como seios paranasais, parótida, glândulas salivares ou tireoide.
- Falência do tratamento do câncer primário.
- História prévia de esofagectomia.
- História prévia de CEC esofágico avançado.
- Tumores de cabeça e pescoço com acometimento do esôfago por contiguidade.
- Risco de obstrução de vias aéreas, comorbidades ou disfunções orgânicas que contraindiquem a realização de Endoscopia.
- Recusa do paciente em assinar o Termo de Consentimento para realização do exame endoscópico.
- Exames que tiveram como objetivo passagem de sonda nasoenteral, avaliação de hemorragia digestiva, gastrostomia endoscópica e os que, por algum motivo, não realizaram cromoscopia nem com Lugol nem com NBI.
- Dados insuficientes.

3.3 Etapas da Coleta de Dados

Após a seleção dos pacientes que preencheram os critérios de inclusão, foram coletados retrospectivamente através do acesso ao prontuário eletrônico (Tasy e HCMED), os seguintes dados:

- Em relação aos pacientes: gênero; idade; hábitos (tabagismo e etilismo); escala de performance status pela escala ECOG.
- Em relação ao tumor primário de CP: data de diagnóstico, localização; estadiamento clínico e/ou patológico; tratamento; presença de outros tumores secundários; sobrevida e tempo de seguimento.
- Em relação ao rastreamento de lesões esofágicas (segundo tumor primário): data da entrada do paciente no Programa; aspecto morfológico da lesão à endoscopia (tamanho, número de lesões, localização, aspecto macroscópico); resultados da cromoscopia à luz branca, ao Lugol e ao NBI; histopatológico; estadiamento, modalidade de tratamento; taxa de cura do tratamento endoscópico; taxa de recidiva e recorrência; tratamentos adjuvantes e complicações do tratamento endoscópico.

Para comparação das curvas de sobrevida, os pacientes foram divididos em grupos:

- Grupo 1: EDA normal.
- Grupo 2: EDA com lesão iodo-negativa não displásica (esofagite, glicocantose, tumor de células granulares etc.).
- Grupo 3: EDA com displasia de baixo grau.

- Grupo 4: EDA com CEC-E superficial (displasia de alto grau ou carcinoma *in situ* ou carcinoma invasivo).
- Grupo 5: EDA com CEC-E avançado.

Para análise geral, biópsias normais, esofagite e displasia de baixo grau foram consideradas no grupo negativo para CEC-E. Biópsias referentes a displasia de alto grau, carcinoma *in situ* ou carcinoma invasivo foram considerados no grupo positivo para CEC-E.

3.4 Etapas Técnicas do Procedimento Endoscópico

O aparelho utilizado foi o Gastrosκόpio modelo GIF180 (Olympus, Tóquio, Japão), com tecnologia de banda estreita (NBI) e imagem de alta definição (1080 dpi/HD). Os pacientes foram submetidos à monitorização contínua durante o exame, com oximetria de pulso e pressão não invasiva. Os exames foram realizados sob sedação consciente com doses variáveis de fentanil, midazolam e propofol intravenosos, a depender do quadro clínico de cada paciente. Quando indicado, o exame foi realizado sob a supervisão de anestesiólogo.

Primeiramente, foi realizada a endoscopia de alta definição com a luz branca. A cavidade oral e orofaringe foram avaliadas, seguida da análise minuciosa do esôfago após remoção de resíduos com água potável.

Em seguida, foi realizada a avaliação endoscópica com NBI. Os critérios de lesão suspeita foram as alterações de cor e relevo (áreas com coloração marrom) ou alterações no padrão dos capilares intrapapilares da mucosa (IPCL).

Posteriormente, procedeu-se à cromoscopia esofágica com solução de Lugol a 1,25% instilado com cateter especial com orifícios na extremidade (chuveiro) introduzido através do canal de trabalho do aparelho, corando desde a junção esofagogástrica (JEG) até o esôfago proximal, a cerca de 20 cm da arcada dentária superior (ADS), no intuito de reduzir o risco de broncoaspiração do Lugol. As lesões não coradas ou fracamente coradas maiores de 5 mm ou lesões acompanhadas com o sinal da cor rosa (*pink sign*) foram consideradas suspeitas.

Terminada a análise da mucosa, instilou-se solução de tiosulfato de sódio a 0,5% com a finalidade de diminuir a ocorrência de espasmos e dor torácica.

Ao final de cada etapa, as alterações foram documentadas e catalogadas através de imagens, utilizando-se como variáveis as características macroscópicas das lesões, como distância da ADS, parede acometida, tamanho, número de lesões e classificação endoscópica. Além disso, foram coletados os dados das lesões não evidenciadas pela endoscopia com luz branca ou que mudaram de características após a cromoscopia. Biópsias foram realizadas em todas as lesões suspeitas. Os espécimes obtidos foram analisados por patologistas experientes.

Os eventos adversos relacionadas ao procedimento endoscópico ou à instilação de Lugol foram registrados. Foram considerados eventos adversos aqueles que demandaram observação no setor de Endoscopia por mais de 2 horas ou que exigiram internação para qualquer tipo de tratamento, clínico ou cirúrgico.

Todos os dados foram catalogados em prontuário eletrônico. Quando necessário, os pacientes foram convocados para reavaliação endoscópica.

3.5 Conceitos Empregados no Estudo

3.5.1 Escala de performance

A capacidade funcional foi medida por meio da escala Performance Status do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), que avalia como a doença afeta as habilidades da vida diária do paciente, com escore que varia de zero a cinco pontos (Oken *et al.*, 1982), conforme detalhado no Quadro 1.

Quadro 1 - Escala de Performance ECOG

Grau	ECOG
0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária
2	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado
3	Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado
4	Completamente incapaz de realizar autocuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira

Fonte: Oken *et al.* (1982)

3.5.2 Sobrevida e tempo de seguimento

A sobrevida global foi definida como o tempo entre a data de diagnóstico do tumor primário de cabeça de pescoço e a data do óbito. O tempo de seguimento foi definido como a data do diagnóstico do tumor primário e a data da última consulta ambulatorial ou óbito (até agosto de 2019).

3.5.3 Neoplasia de cabeça e pescoço

A localização do tumor primário foi determinada por meio de exame clínico/endoscópico e imagem radiológica e classificadas conforme o Código Internacional de Doenças (CID-10):

- Câncer de cavidade oral: mucosa bucal, trígono retromolar, alvéolo, palato duro, dois terços anteriores da língua, assoalho bucal e mucosa labial.
- Câncer de orofaringe: base da língua, amígdalas e palato mole.
- Câncer de nasofaringe: rinofaringe, cavidade posterior das fossas nasais e *cavum*.
- Câncer de hipofaringe: área pós-cricóide, seios piriformes e parede posterior da hipofaringe.
- Câncer de laringe: supraglote, glote e subglote.
- Sítio primário oculto: linfadenopatia cervical metastática, onde a localização do tumor primário não pode ser identificada pela história e exame clínico ou por exames complementares.

Quanto ao estadiamento, os tumores primários foram classificados segundo a Classificação TNM proposta pelo AJCC, 7ª edição. O

estadiamento T varia de acordo com o sítio primário e extensão da doença. O estadiamento linfonodal (N) é o mesmo para os tumores da cavidade oral, laringe, hipofaringe e orofaringe, assim como o estadio agrupado (metástase a distância) e o estadio clínico agrupado (EC), conforme demonstrado no Anexo A.

3.5.4 Neoplasia de esôfago

O esôfago foi subdividido anatomicamente em terço superior, médio e inferior definido a partir da distância endoscópica dos incisivos, que neste estudo foi feita da seguinte maneira: de 15 cm a 22 cm terço superior; de 22 cm a 32 cm terço médio e terço inferior de 32 cm a 40 cm. Nas lesões localizadas em mais de um segmento, estas foram classificadas quanto a localização preferencial ou porção mais invasiva.

Quanto as paredes do esôfago, as lesões foram divididas, conforme a localização predominante, em: parede anterior, posterior, lateral direita, lateral esquerda e circunferencial (quando mais de 75% da circunferência estava acometida).

As lesões iodo-negativas ou que apresentaram alterações de superfície ou microvasculatura ao NBI foram classificadas quanto ao tamanho (5 mm a 10 mm, entre 10 mm e 15 mm ou maior que 15 mm) e quantidade (uma lesão, de duas a 10 lesões, mais que 10 lesões).

Os achados endoscópicos foram classificados de acordo com o Consenso publicado em Paris, que define como neoplasia superficial aquela cujo aspecto morfológico acomete as camadas mucosa e submucosa, sem

infiltração da muscular própria (The Paris endoscopic..., 2003). As neoplasias superficiais foram ainda subdivididas de acordo com o grau de penetração transmural.

Em relação à denominação histopatológica das neoplasias epiteliais, foi adotada a normatização de terminologia proposta em 2000 na Classificação de Vienna, que foi reavaliada em 2002 (Schlemper *et al.*, 2000; Dixon, 2002). Nesta normatização, os termos displasia, adenoma e carcinoma *in situ* foram substituídos por neoplasia mucosa ou intraepitelial, conforme disposto nos Quadros 2 e 3.

Quadro 2 - Denominação histopatológica das neoplasias epiteliais

Categoria	Diagnóstico
1	Negativo para neoplasia/displasia
2	Indefinido para neoplasia/displasia
3	Neoplasia não invasiva de baixo grau (Displasia de baixo grau)
4	Neoplasia não invasiva de alto grau
	4.1 - Displasia de alto grau
	4.2 - Carcinoma <i>in situ</i>
5	4.3 - Suspeito de carcinoma invasivo
	Neoplasia invasiva
	5.1 - Carcinoma intramucoso
	5.2 - Carcinoma submucoso ou mais profundo

Fonte: Classificação de Vienna (Schlemper *et al.*, 2000)

Quadro 3 - Denominação histopatológica das neoplasias epiteliais revisada

Categoria	Diagnóstico	Manejo clínico
1	Negativo para neoplasia	Opcional
2	Indefinido para neoplasia	Seguimento
3	Neoplasia mucosa de baixo grau Adenoma de baixo grau Displasia de baixo grau	Seguimento ou ressecção endoscópica
4	Neoplasia mucosa de alto grau 4.1 - Adenoma/displasia de alto grau 4.2 - Carcinoma não invasivo (carcinoma <i>in situ</i>) 4.3 - Suspeito de carcinoma invasivo 4.4 - Carcinoma invasivo intramucoso	Ressecção endoscópica ou cirúrgica
5	Carcinoma invasivo submucoso	Cirurgia

Fonte: Classificação de Vienna (Dixon *et al.*, 2002)

Quanto ao estadiamento, os tumores de esôfago foram classificados segundo a Classificação TNM proposta pelo AJCC, 7ª edição (Edge e Compton, 2010), conforme descrito no Quadro 4.

Quadro 4 - Classificação TNM segundo do AJCC, 7ª edição

Profundidade (T)	
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidências do tumor primário
Tis	Displasia de alto grau definido como células malignas confinadas ao epitélio
T1	Tumor invade a lâmina própria, muscular da mucosa ou submucosa
T1a	Tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade a adventícia
T4	Tumor invade estruturas adjacentes
T4a	Tumor invade a pleura, pericárdio, veia ázigos, diafragma ou peritônio
T4b	Tumor invade outras estruturas adjacentes como a aorta, corpo vertebral ou traqueia
Acometimento linfonodal (N)	
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástases em linfonodos regionais
N1	Metástases em 1 ou 2 linfonodos regionais
N2	Metástases em 3 a 6 linfonodos regionais
N3	Metástases em 7 ou mais linfonodos regionais
Metástases a distância	
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Presença de metástases a distância
Estadio Clínico	
0	Tis N0 M0
I	T1 N0-1 M0
II	T2 N0-1 M0 T3 N0 M0
III	T3 N1 M0 T1-3 N2 M0
IVa	T4 N0-2 M0 Tq N3 M0
IVb	Tq Nq M1

T: Extensão do tumor primário; N: linfonodo; M: metástase a distância.

Fonte: Edge e Compton (2010).

O CEC-E foi considerado sincrônico quando detectado na primeira endoscopia ou em até 6 meses do diagnóstico do tumor primário. Após esse período, foram considerados carcinomas metacrônicos (Das, 2017).

No caso de mais de uma lesão por paciente, biopsiada ou removida endoscopicamente ou cirurgicamente, a pior histologia foi adotada para alocação do paciente nos grupos analisados.

3.5.5 Definições do tratamento endoscópico

Ressecção em bloco: remoção da lesão completa em uma só peça (monobloco).

Ressecção R0: remoção em monobloco, com margens livres de neoplasia.

Critérios de cura

- Ressecção a R0 com profundidade da lesão até M2, sem invasão linfovascular.
- Ressecção a R0 de lesões bem diferenciadas que invadem até M3 ou SM1 ($\leq 200 \mu\text{m}$) e sem invasão linfovascular. Como essas lesões possuem baixo risco de metástase linfonodal, podem ser consideradas curativas na maioria dos casos.

Nos casos de lesões consideradas não curativas, ou seja, que acometeram a camada SM2 ou $> 200 \mu\text{m}$, indiferenciadas, com invasão linfovascular ou margens comprometidas, o tratamento adjuvante foi indicado com quimiorradioterapia ou cirurgia. Se a margem horizontal da

lesão estivesse comprometida, porém sem outro fator de risco, o acompanhamento endoscópico pôde ser considerado.

Complicações

Sangramento tardio foi definido como hematêmese ou melena após o procedimento, com queda de dois pontos na hemoglobina e necessidade de terapia hemostática por endoscopia.

As perfurações ocorridas durante o procedimento foram diagnosticadas quando houve exposição de gordura extraluminal ou penetração para além da camada muscular, sendo tratadas endoscopicamente com cliques, quando factível. Casos mais extensos foram encaminhados a cirurgia. Os pacientes foram mantidos em jejum e receberam antibioticoterapia.

Pneumomediastino foi considerado na presença de ar no mediastino, sem evidências diretas de perfuração, manejado com tratamento conservador.

Estenose pós-procedimento foi considerada quando presença de sintomas e necessidade de dilatação endoscópica.

3.6 Análise Estatística

Os dados foram analisados descritivamente. Para as variáveis categóricas foram apresentadas frequências absolutas e relativas e para as variáveis numéricas, medidas-resumo (média, quartis, mínimo, máximo e desvio padrão).

As existências de associações entre duas variáveis categóricas foram verificadas utilizando-se o teste de Qui-Quadrado, ou alternativamente em casos de amostras pequenas*, o teste exato de Fisher. Em se verificando diferenças nas distribuições, foi utilizado o resíduo ajustado padronizado para identificar as diferenças locais – caselas com valores absolutos acima de 1,96 indicam evidências de associações (locais) entre as categorias relativas a essas caselas.

As comparações de médias entre dois grupos foram realizadas utilizando-se o teste t de Student† para amostras independentes. O teste t de Student apresenta como um dos pressupostos a normalidade na distribuição dos dados o qual foi verificada empregando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov. Em caso de violação desta suposição, utilizou-se alternativamente o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Para avaliar simultaneamente os efeitos das características demográficas e clínicas do câncer primário (variáveis explicativas) sobre a ocorrência de câncer do esôfago (variável dependente) durante o período de

* Mais de 20% das caselas de uma tabela de contingência com valores esperados inferiores a 5 casos.

† De acordo com o teorema do Limite Central, para as amostras suficientemente grandes ($N \geq 30$), a média das variáveis tende a apresentar distribuição normal – desta forma, para comparação de duas médias com mais de 30 casos por grupo não foi necessário realizar o teste de normalidade.

estudo, foi utilizada a regressão logística. Inicialmente todas as variáveis selecionadas foram incluídas no modelo, em seguida as variáveis não significantes a 5% foram excluídas uma a uma por ordem de significância (método *backward*). Além disso, a adequacidade de ajuste do modelo final foi avaliada via teste de Hosmer e Lemeshow.

Inicialmente, as funções de sobrevivência foram analisadas separadamente para cada variável preditora (análise univariada). Para as variáveis de natureza categórica foram utilizados modelos de Kaplan-Meier. Foram estimadas as funções de sobrevivências para cada nível dessas variáveis e em seguida, comparadas utilizando-se o teste de Log Rank (Mantel-Cox). Adicionalmente, foram ajustados modelos de regressão de Cox univariados. Para avaliar simultaneamente os efeitos de todas as variáveis predictoras sobre o tempo de sobrevida foi ajustado novamente o modelo de Cox (multivariado). De forma similar à regressão logística, inicialmente todas as variáveis selecionadas foram incluídas no modelo, em seguida as variáveis não significantes a 5% foram excluídas uma a uma por ordem de significância. O modelo de Cox apresenta como pressuposto a existência de riscos proporcionais, o qual foi verificado via teste baseado em resíduos de Schoenfeld.

Para todos os testes estatísticos foram utilizados um nível de significância (p) de 5%.

As análises estatísticas foram realizadas com o uso do software estatístico SPSS 20.0 e STATA 12.

3.7 Aspectos Éticos

Este estudo foi elaborado e realizado na Unidade de Endoscopia do ICESP, tendo sido submetido à avaliação da Comissão Científica de Ensino e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) sob registro NP 1491/19.

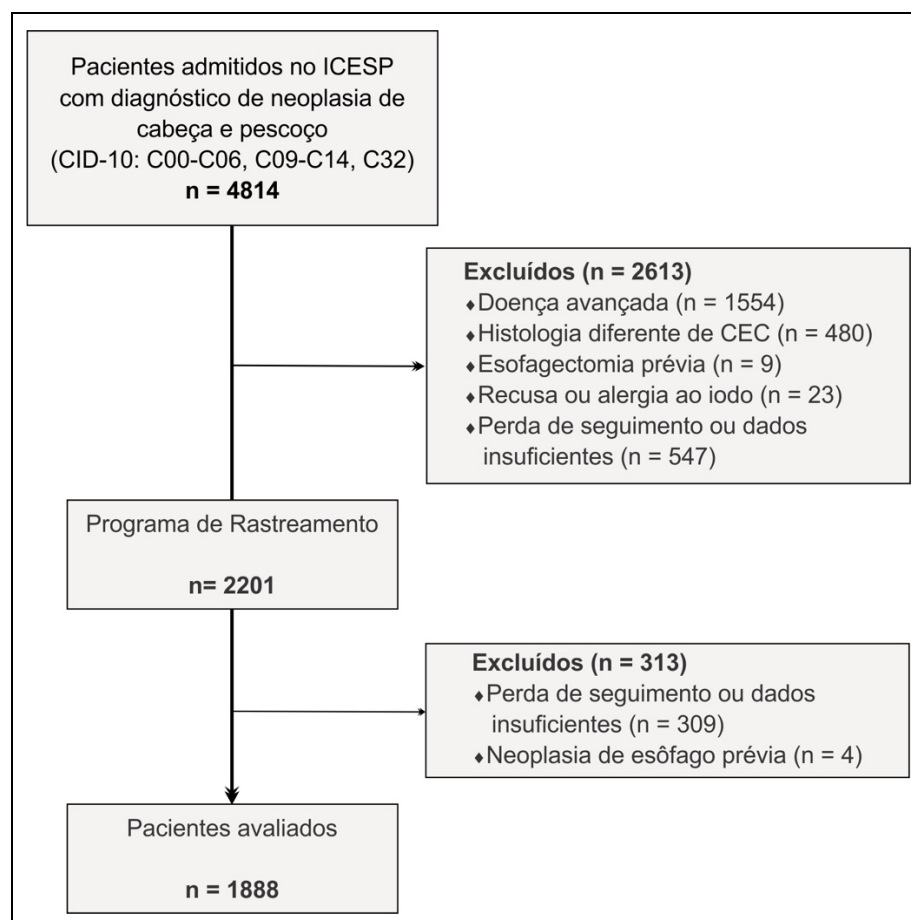
Os dados foram analisados através dos prontuários médicos do Tasy e do banco de dados atualmente utilizado pelo Serviço de Endoscopia Diagnóstica e Intervencionista do ICESP, que foi aprovado pelo comitê de ética local (Protocolo de Pesquisa nº 038/14 intitulado: “Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP” apresentado pelo Departamento de Gastroenterologia).

Como tratou-se de estudo observacional e descritivo, não houve qualquer interferência na rotina de atendimento e tratamento dos pacientes com câncer assistidos no ICESP, sendo dispensado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido específico para o estudo, conforme autorizado pelo comitê de ética local.

4 RESULTADOS

4.1 Aspectos Gerais da População em Estudo

Entre janeiro de 2010 a dezembro de 2018, 4.814 pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço foram admitidos para tratamento e acompanhamento no ICESP. Destes, 2.201 participaram do Programa de Rastreamento Endoscópico e 1.888 preencheram os critérios de inclusão no estudo (Figura 10).



Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

Figura 10 - Fluxograma do desenho do estudo

A média de idade no momento do diagnóstico do tumor primário foi 59 anos (variando de 18 a 91 anos) e a proporção masculino: feminino, de 5,8:1. O número médio foi de 2,3 exames de endoscopia digestiva alta por paciente.

Quanto à localização do tumor de cabeça e pescoço: 34% laringe, 30% orofaringe, 24% cavidade oral, 7% hipofaringe, 2% nasofaringe e 1% sítio primário oculto. O estadio IV foi observado em 63% dessa coorte. Ressecção cirúrgica foi o tratamento único em 15% dos pacientes, enquanto 84% receberam quimioterapia ou radioterapia associada ou não ao procedimento cirúrgico. O restante não foi submetido a nenhum tratamento do tumor primário.

A capacidade funcional com base no *performance status* de acordo com o *Eastern Cooperative Oncological Group* (PS-ECOG) foi ECOG 0 (31%), ECOG 1 (52%), ECOG 2 (10%), ECOG 3 (4%) e ECOG 4 (0,8%).

A prevalência de um outro tumor fora da cabeça, pescoço e esôfago foi de 11%, sendo pulmão o mais frequente (30,5%), seguido por próstata (22,6%) e estômago (11,1%).

O tempo de seguimento médio foi de 43 meses (3,5 anos) e o porcentagem de óbitos que ocorreram durante esse tempo foi de 40,3%. No momento do estudo, dos pacientes vivos, a maioria (83,1%) encontrava-se sem evidência de doença na cabeça e pescoço.

Os aspectos epidemiológicos gerais são demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1 - Aspectos epidemiológicos gerais

	TOTAL (N = 1.888)
Idade (anos), média ± DP	59,0 ± 10,0
Sexo, N (%)	1.888 (100,0)
Masculino	1.611 (85,3)
Feminino	277 (14,7)
Localização do CEC-CP, N (%)	1.888 (100,0)
Cavidade oral	456 (24,2)
Orofaringe	580 (30,7)
Nasofaringe	42 (2,2)
Hipofaringe	138 (7,3)
Laringe	650 (34,4)
Primário oculto	22 (1,2)
Estadiamento CEC-CP, N (%)	1.733 (100,0)
Estadio 0	17 (1,0)
Estadio I	181 (10,4)
Estadio II	148 (8,5)
Estadio III	289 (16,7)
Estadio IVa	830 (47,9)
Estadio IVb	258 (14,9)
Estadio IVc	10 (0,6)
Tratamento do CEC-CP, N (%)	1.878 (100,0)
QT e/ou RT	844 (44,9)
Cirurgia	296 (15,8)
Cirurgia + QT	10 (0,5)
Cirurgia + RT	266 (14,2)
Cirurgia + QRT	422 (22,5)
Nenhum	40 (2,1)
ECOG, N (%)	1.785 (100,0)
0	570 (31,9)
1	940 (52,7)
2	184 (10,3)
3	77 (4,3)
4	14 (0,8)
Outros TU secundários (exceto esôfago), N (%)	1.886 (100,0)
Não	1678 (89)
Sim	208 (11,1)
próstata	48 (2,5)
pulmão	63 (3,3)
cólon	10 (0,5)
estômago	24 (1,2)
rim ou bexiga	14 (0,7)
pele	7 (0,3)
outros	42 (2,2)
Óbitos, N (%)	746 (40,3)
Vivo, N (%)	
Sem evidência de doença na CP ¹	917 (83,1)
Com evidência de doença na CP ¹	187 (16,9)

¹ Somente para pacientes vivos até o momento do estudo.

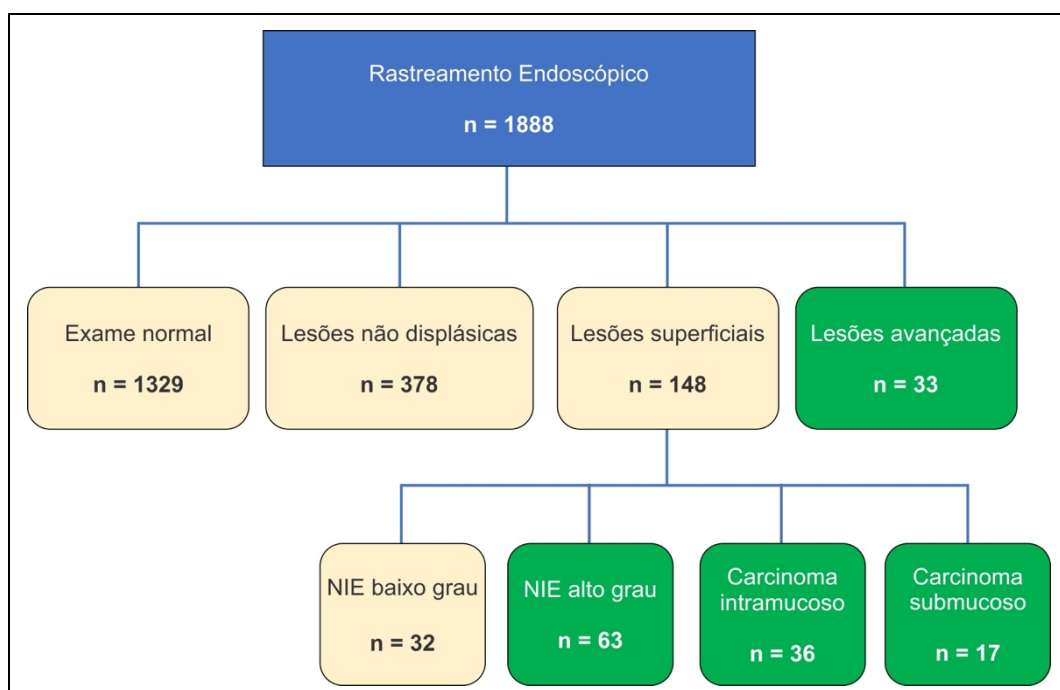
CEC-CP - Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; CP - Cabeça e pescoço; DP - Desvio padrão; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; N - Número; TU - Tumor.

Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

4.2 Resultados do Programa de Rastreamento

Dos 1.888 pacientes incluídos no Programa de Rastreamento e analisados, 1.329 (70%) não tiveram alterações endoscópicas, 378 (20%) apresentaram lesões iodo-negativas compatíveis com lesões não displásicas no anatomopatológico (esofagite, glicocantose, tumor de células granulares etc.), conforme demonstrado na Figura 11. Cento e oitenta e um pacientes apresentaram lesão esofágica. Destes, 32 apenas com displasia de baixo grau, que foram consideradas lesões precursoras e alocadas no grupo sem CEC-E.

No total, foi detectado CEC-E em 149 pacientes, uma prevalência de 7,9%. Destes, 116 superficiais (prevalência de 6,1%) e 33 avançados (prevalência de 1,7%).



Em verde escuro, o grupo CEC-E.

NIE - Neoplasia intraepitelial

Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

Figura 11 - Fluxograma do resultado do rastreamento

4.3 Comparação Entre os Grupos Com CEC-E e Sem CEC-E

Neste estudo, foram considerados como pacientes com câncer no esôfago (CEC-E) aqueles com lesões avançadas, neoplasia intraepitelial de alto grau ou displasia de alto grau (NIE), carcinoma intramucoso ou submucoso. Os pacientes com exame normal ou com lesões iodo-negativas com biópsias revelando esofagite ou glicocantose foram agrupados no grupo negativo para CEC-E. Da mesma forma, 32 indivíduos com lesões displásicas de baixo grau que não evoluíram para neoplasia no período de seguimento foram alocados no grupo sem CEC-E. Dezenove pacientes que tiveram lesões classificadas como displasia de baixo grau, porém portadores de outra lesão mais agressiva (displasia/NIE de alto grau ou carcinoma) foram alocados no grupo com CEC-E conforme a pior histologia.

A Tabela 2 descreve a comparação entre os grupos com e sem CEC-E. Verificamos uma distribuição distinta de todas as características entre os grupos, exceto outros tumores secundários ($p=0,906$). Para os pacientes do grupo com CEC-E ocorreu maior prevalência em relação a gênero masculino (91,3% *versus* 84,8%); localização do tumor primário da CP - a cavidade oral (32,4% *versus* 23,5%) e a orofaringe (38,5% *versus* 30,1%); estadiamento - 0 (2,4% *versus* 0,9%) e IVc (4,1% *versus* 0,3%), tratamento QT e/ou RT (64,6% *versus* 43,3%); ECOG 1 (64% *versus* 51,7%) e 2 (16,7% *versus* 9,8%) e presença de displasia de baixo grau (12,8% *versus* 1,8%). Para os pacientes do grupo sem CEC-E, observamos porcentagens maiores de laringe como localização do CEC-CP (35,6% *versus* 20,1%), cirurgia (16,5% *versus* 6,8%) ou Cirurgia + RT (14,8% *versus* 6,1%) como tratamentos do tumor primário e ECOG 0 (33,3% *versus* 15,8%).

Tabela 2 - Distribuição dos grupos com e sem CEC-E por características demográficas e clínicas do tumor primário

	TOTAL (n = 1.888)	Sem CEC-E (n = 1.739)	Com CEC-E (n = 149)	p
Idade (anos), média ± DP	58,9 ± 9,9	59,1 ± 10,0	57,3 ± 9,4	0,035 ^b
Sexo, N (%)	1.888 (100,0)	1.739 (100,0)	149 (100,0)	0,033
Masculino	1.611 (85,3)	1.475 (84,8)	136 (91,3)	
Feminino	277 (14,7)	264 (15,2)	13 (8,7)	
Localização do CEC-CP, N (%)	1.888 (100,0)	1.739 (100,0)	149 (100,0)	0,001
Cavidade oral	456 (24,2)	408 (23,5)	48 (32,4)	
Orofaringe	580 (30,7)	523 (30,1)	57 (38,5)	
Nasofaringe	42 (2,2)	42 (2,4)	0 (0,0)	
Hipofaringe	138 (7,3)	125 (7,2)	13 (8,8)	
Laringe	650 (34,4)	620 (35,6)	30 (20,1)	
Primário oculto	22 (1,2)	21 (1,2)	1 (0,7)	
Estadiamento CEC-CP, N (%)	1.733 (100,0)	1.610 (100,0)	123 (100,0)	<0,001
Estadio 0	17 (1)	14 (0,9)	3 (2,4)	
Estadio I	181 (10,4)	172 (10,7)	9 (7,3)	
Estadio II	148 (8,5)	138 (8,6)	10 (8,1)	
Estadio III	289 (16,7)	270 (16,8)	19 (15,4)	
Estadio IVa	830 (47,9)	774 (48,1)	56 (45,5)	
Estadio IVb	258 (14,9)	237 (14,7)	21 (17,1)	
Estadio IVc	10 (0,6)	5 (0,3)	5 (4,1)	
Tratamento do CEC-CP, N (%)	1.878 (100,0)	1.731 (100,0)	147 (100,0)	<0,001
QT e/ou RT	844 (44,9)	749 (43,3)	95 (64,6)	
Cirurgia	296 (15,8)	286 (16,5)	10 (6,8)	
Cirurgia + QT	10 (0,5)	9 (0,5)	1 (0,7)	
Cirurgia + RT	266 (14,2)	257 (14,8)	9 (6,1)	
Cirurgia + QRT	422 (22,5)	395 (22,8)	27 (18,4)	
Nenhum	40 (2,1)	35 (2,0)	5 (3,4)	
ECOG, N (%)	1.785 (100,0)	1.646 (100,0)	139 (100,0)	<0,001
0	570 (31,9)	548 (33,3)	22 (15,8)	
1	940 (52,7)	851 (51,7)	89 (64,0)	
2	184 (10,3)	161 (9,8)	23 (16,5)	
3	77 (4,3)	72 (4,4)	5 (3,6)	
4	14 (0,8)	14 (0,9)	0 (0,0)	
Displasia, N (%)	1.888 (100,0)	1.739 (100,0)	149 (100,0)	<0,001 ^a
Não	1.837 (97,3)	1707 (98,2)	130 (87,2)	
Sim	51 (2,7)	32 (1,8)	19 (12,8)	
Outros TU secundários, N (%)	1.886 (100,0)	1.737 (100,0)	149 (100,0)	0,906
Não	1678 (89)	1.545 (88,9)	133 (89,3)	
Sim	208 (11)	192 (11,1)	16 (10,7)	

p - nível descritivo do teste de Qui-Quadrado ou exato de Fisher(a) e teste t de Student (b).

CEC-CP - Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; CEC-E - Carcinoma de células escamosas de esôfago; CP - Cabeça e pescoço; DP - Desvio padrão; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; N - Número; TU - Tumor.

Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

Para analisar o risco de desenvolver um segundo tumor primário no esôfago, foi realizado o modelo de regressão logística, onde os coeficientes exponenciados foram interpretados como razão de chances. Dessa forma, todas as características mostraram-se significantes, exceto outros tumores secundários ($p=0,906$). Nas análises, alguns níveis das variáveis foram agregados, devido ao pequeno número de casos.

Tabela 3 - Estimativas dos modelos de regressões logísticas univariadas

	RC bruto (IC95%)	p
Idade (anos)	0,98 (0,96 - 0,99)	0,036
Sexo feminino (ref.= masculino)	0,53 (0,30 - 0,96)	0,035
Localização do CEC-CP (ref.= Laringe)		0,006
Cavidade oral	2,43 (1,51 - 3,90)	<0,001
Orofaringe	2,25 (1,42 - 3,55)	0,001
Nasofaringe	(1)	0,998
Hipofaringe	2,15 (1,09 - 4,23)	0,027
Primário oculto	0,98 (0,13 - 7,55)	0,986
Estadiamento CEC-CP (ref.= Estadio IVa)		0,002
Estadio 0	2,96 (0,83 - 10,61)	0,095
Estadio I	0,72 (0,35 - 1,49)	0,380
Estadio II	1,00 (0,50 - 2,01)	0,997
Estadio III	0,97 (0,57 - 1,67)	0,920
Estadio IVb	1,22 (0,73 - 2,06)	0,447
Estadio IVc	13,82 (3,89 - 49,16)	<0,001
Tratamento do CEC-CP (ref.= QT e/ou RT)		<0,001
Cirurgia	0,28 (0,14 - 0,54)	<0,001
Cirurgia + QT	0,89 (0,11 - 7,08)	0,910
Cirurgia + RT	0,28 (0,14 - 0,56)	<0,001
Cirurgia + QRT	0,54 (0,35 - 0,84)	0,006
Nenhum	1,13 (0,43 - 2,95)	0,808
ECOG (ref. = 0)		<0,001
1	2,61 (1,61 - 4,21)	<0,001
2	3,56 (1,93 - 6,55)	<0,001
3	1,73 (0,64 - 4,71)	0,284
4	(1)	0,999
Displasia (ref.=não)	7,80 (4,30 - 14,14)	<0,001
Outros TU secundários (ref.=não)	0,97 (0,56 - 1,66)	0,906

(1) Sem precisão devido à ausência de casos de CE.

CEC-CP - Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; CEC-E - Carcinoma de células escamosas de esôfago; CP - Cabeça e pescoço; DP - Desvio padrão; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; N - Número; QT - Quimioterapia; RC - Razão de chances; RT - Radioterapia; TU - Tumor

No modelo de regressão multivariado, conforme a Tabela 4, permaneceram significantes no modelo final, localização do CEC-CP ($p=0,001$), estadiamento ($p=0,005$), tratamento ($p=0,001$), ECOG ($p=0,007$) e displasia ($p=0,007$). Dessa forma, verificou-se que:

- **Localização do CEC-CP** - os pacientes cujas localizações dos tumores primários eram na região da cavidade oral e orofaringe apresentaram maiores chances de CEC-E (3,3 vezes mais e 84% maior, respectivamente) do que aqueles que tiveram nas regiões da laringe, nasofaringe e primário oculto (categoria de referência). Não se verificou diferenças entre os pacientes cuja localização foi na hipofaringe e regiões da laringe, nasofaringe e primário oculto.
- **Estadiamento CEC-CP** - os pacientes cujo estadiamento foi 0 e IVc apresentaram maiores chances de CEC-E (6,3 e 11,5 vezes mais, respectivamente) do que aqueles que tiveram estadiamento IVa (categoria de referência). Não se verificou diferenças de chances entre os pacientes com demais estádios e estadiamento IVa.
- **Tratamento do CEC-CP** - os pacientes tratados com cirurgia, cirurgia + RT e cirurgia + QRT apresentaram menores chances de CEC-E (72%, 79% e 52% menores, respectivamente) do que aqueles tratados com QT e/ou RT (categoria de referência). Não se verificaram diferenças de chances entre os pacientes com ausência de tratamento, cirurgia + QT e aqueles tratados com QT e/ou RT.
- **ECOG** - os pacientes cujo ECOG foi de 1 e 2 apresentaram maiores chances de CEC-E (2,5 e 2,6 vezes mais,

respectivamente) do que aqueles que tiveram ECOG 0 (categoria de referência). Não se verificou diferenças de chances entre os pacientes com ECOG 3/4 e ECOG 0.

- **Displasia de baixo grau** - os pacientes com displasia de baixo grau têm chance de CEC-E 6,5 vezes maior do que aqueles sem displasia.

Tabela 4 - Estimativas do modelo de regressão multivariado

	Modelo inicial		Modelo final	
	RC Ajustado (IC95%)	p	RC Ajustado (IC95%)	p
Idade (anos)	0,98 (0,96 - 1,00)	0,112	-	-
Sexo feminino (ref.= masculino)	0,56 (0,28 - 1,12)	0,103	-	-
Localização do CEC-CP (ref.= Laringe/Nasofaringe/Primário oculto)		0,001		0,001
Cavidade oral	3,16 (1,80 - 5,55)	0,000	3,21 (1,83 - 5,61)	<0,001
Orofaringe	1,76 (1,02 - 3,04)	0,041	1,84 (1,07 - 3,15)	0,027
Hipofaringe	1,25 (0,54 - 2,87)	0,606	1,29 (0,56 - 2,98)	0,545
Estadiamento CEC-CP (ref.= Estadio IVa)		0,005		0,005
Estadio 0	6,47 (1,30 - 32,18)	0,023	6,33 (1,33 - 30,14)	0,020
Estadio I	1,59 (0,65 - 3,84)	0,308	1,51 (0,63 - 3,63)	0,355
Estadio II	1,59 (0,75 - 3,39)	0,226	1,47 (0,70 - 3,10)	0,314
Estadio III	1,48 (0,81 - 2,71)	0,203	1,41 (0,78 - 2,58)	0,257
Estadio IVb	0,88 (0,49 - 1,55)	0,652	0,91 (0,51 - 1,60)	0,740
Estadio IVc	10,75 (2,71 - 42,63)	0,001	11,54 (2,92 - 45,57)	<0,001
Tratamento do CEC-CP (ref.= QT e/ou RT)		0,001		0,001
Cirurgia	0,28 (0,12 - 0,65)	0,003	0,28 (0,12 - 0,64)	0,003
Cirurgia + QT	0,92 (0,11 - 7,64)	0,936	0,88 (0,11 - 7,37)	0,910
Cirurgia + RT	0,22 (0,09 - 0,53)	0,001	0,21 (0,09 - 0,50)	<0,001
Cirurgia + QRT	0,46 (0,27 - 0,79)	0,004	0,48 (0,28 - 0,81)	0,006
Nenhum	0,98 (0,20 - 4,77)	0,981	0,90 (0,18 - 4,42)	0,900
ECOG (ref. = 0)		0,005		0,007
1	2,53 (1,44 - 4,44)	0,001	2,46 (1,41 - 4,31)	0,002
2	2,73 (1,28 - 5,84)	0,010	2,60 (1,22 - 5,53)	0,013
3 ou 4	1,08 (0,33 - 3,61)	0,896	1,02 (0,31 - 3,40)	0,971
Displasia (ref.=não)	6,48 (2,97 - 14,14)	<0,001	6,50 (3,00 - 14,09)	<0,001
Outros TU secundários (ref.=não)	1,00 (0,51 - 1,95)	0,998	-	-

N=1.621 e 1.633, respectivamente para os modelos inicial e final.

Teste de adequacidade de Hosmer e Lemeshow do modelo final (p=0,506).

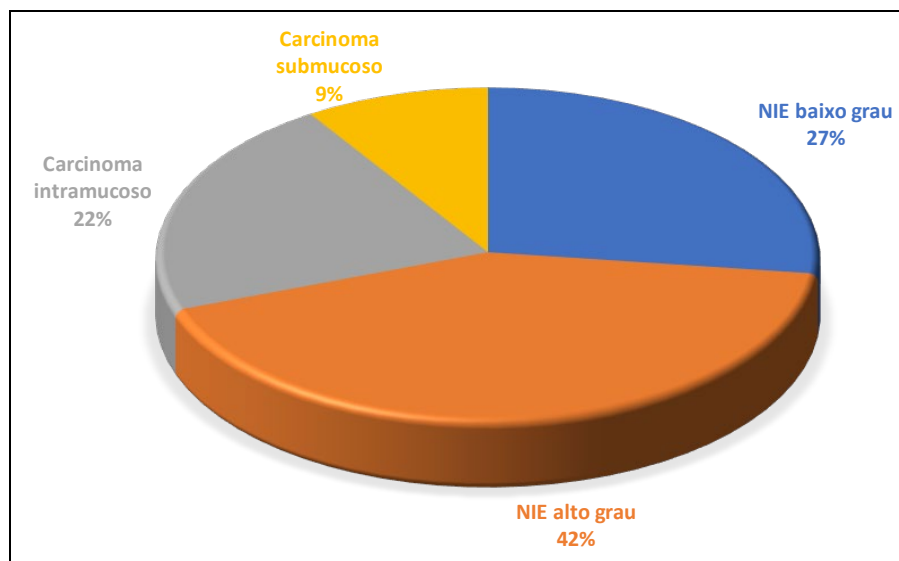
CEC-CP - Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; CEC-E - Carcinoma de células escamosas de esôfago; CP - Cabeça e pescoço; DP - Desvio padrão; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; N - Número; QT - Quimioterapia; RC - Razão de chances; RT - Radioterapia; TU - Tumor

O modelo final apresentou um bom grau de ajuste de acordo com o teste de Hosmer e Lemeshow ($p=0,506$).

4.4 Aspectos Gerais das Lesões Esofágicas

Durante o período do estudo, foram diagnosticadas 229 lesões endoscópicas em 181 pacientes. Destas, 196 lesões em 148 pacientes eram de aspecto superficial à endoscopia, incluindo displasia/NIE de baixo grau, carcinoma in situ/NIE de alto grau e carcinoma invasivo (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Histologia das lesões superficiais, conforme a Classificação de Vienna



Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

A comparação dos pacientes com lesões superficiais x avançadas em relação aos dados demográficos está demonstrada na Tabela 5.

Tabela 5 - Lesões superficiais* x avançadas, por paciente

	TOTAL (n = 181)	Superficiais (n =148)	Avançadas (n = 33)	p
Idade (anos), média ± DP	59,52 ± 59,57	59,78 ± 59,99	58,41 ± 56,5	0,001 ^a
Sexo masculino, N (%)	166 (90,7)	132 (89,2)	34 (97,1)	0,202
Localização do CEC-CP, N (%)				0,167
Cavidade oral	56 (30,6)	49 (33,1)	7 (20,0)	
Orofaringe	70 (38,3)	50 (33,8)	20 (57,1)	
Hipofaringe	16 (8,7)	14 (9,5)	2 (5,7)	
Laringe	40 (21,9)	34 (23)	6 (17,1)	
Primário oculto	1 (0,5)	1 (0,7)	0 (0,0)	
Estadiamento CEC-CP, N (%)				0,001
Estadio 0	3 (2,0)	2 (1,6)	1 (4,0)	
Estadio I	11 (7,3)	9 (7,2)	2 (8,0)	
Estadio II	13 (8,7)	13 (10,4)	0 (0,0)	
Estadio III	22 (14,7)	21 (16,8)	1 (4,0)	
Estadio IVa	69 (46,0)	59 (47,2)	10 (40,0)	
Estadio IVb	26 (17,3)	20 (16,0)	6 (24,0)	
Estadio IVc	6 (4,0)	1 (0,8)	5 (20,0)	
Tratamento do CEC-CP, N (%)				0,003
QT e/ou RT	113 (62,4)	88 (59,9)	25 (73,5)	
Cirurgia	13 (7,2)	11 (7,5)	2 (5,9)	
Cirurgia + QT	1 (0,6)	1 (0,7)	0 (0,0)	
Cirurgia + RT	10 (5,5)	10 (6,8)	0 (0,0)	
Cirurgia + QRT	39 (21,5)	36 (24,5)	3 (8,8)	
Nenhum	5 (2,8)	1 (0,7)	4 (11,8)	
ECOG, N (%)				0,097
0	25 (14,7)	21 (15,3)	4 (12,1)	
1	109 (64,1)	92 (67,2)	17 (51,5)	
2	30 (17,6)	20 (14,6)	10 (30,3)	
3	6 (3,5)	4 (2,9)	2 (6,1)	
Outros TU secundários, N (%)				0,804
não	165 (90,2)	133 (89,9)	32 (91,4)	
próstata	6 (3,3)	5 (3,4)	1 (2,9)	
pulmão	5 (2,7)	4 (2,7)	1 (2,9)	
cólon	2 (1,1)	2 (1,4)	0 (0,0)	
estômago	3 (1,6)	3 (2,0)	0 (0,0)	
outros	2 (1,1)	1 (0,7)	1 (2,9)	
Óbitos, N (%)	98 (55,1)	70 (48,3)	28 (84,8)	<0,001
Vivo, N (%)				1,000
Sem evidência de doença na CP ¹	56 (70,0)	52 (69,3)	4 (80,0)	
Com evidência de doença na CP ¹	24 (30,0)	23 (30,7)	1 (20,0)	

* Incluindo displasia de baixo grau, NIE alto grau/Carcinoma in situ, carcinoma mucoso e carcinoma submucoso.

¹ Somente para pacientes vivos até o momento do estudo.

Estadiamento CEC-CP (precoce: N=125 e avançado: N=25), Tratamento (precoce: N=147 e avançado: N=34),

ECOG (precoce: N=137 e avançado: N=33), Mortalidade/Vivo (precoce: N=145 e avançado: N=33).

p - nível descritivo do teste exato de Fisher e teste t de Student (a).

CEC-CP - Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço; CEC-E - Carcinoma de células escamosas de esôfago; DP - Desvio padrão; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; N - Número.

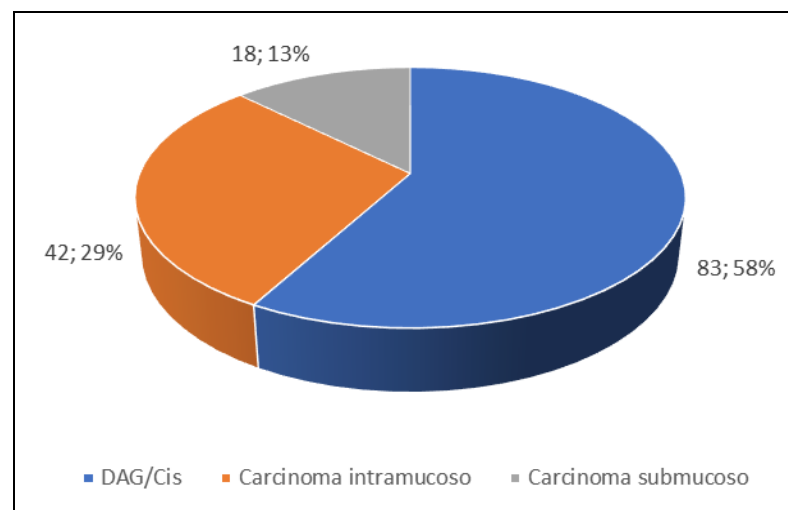
Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

4.5 Segundo Tumor Primário no Esôfago

Das 196 lesões de aspecto superficial, 143 foram consideradas como segundo tumor primário (carcinomas). Dezenove pacientes possuíam duas ou mais lesões. Dos pacientes diagnosticados com CEC-E superficial, 64,6% foram metacrônicos.

A distribuição da histologia, conforme a Classificação de Vienna modificada, está demonstrada no Gráfico 2.

Gráfico 2 - Distribuição histológica segundo a Classificação de Vienna



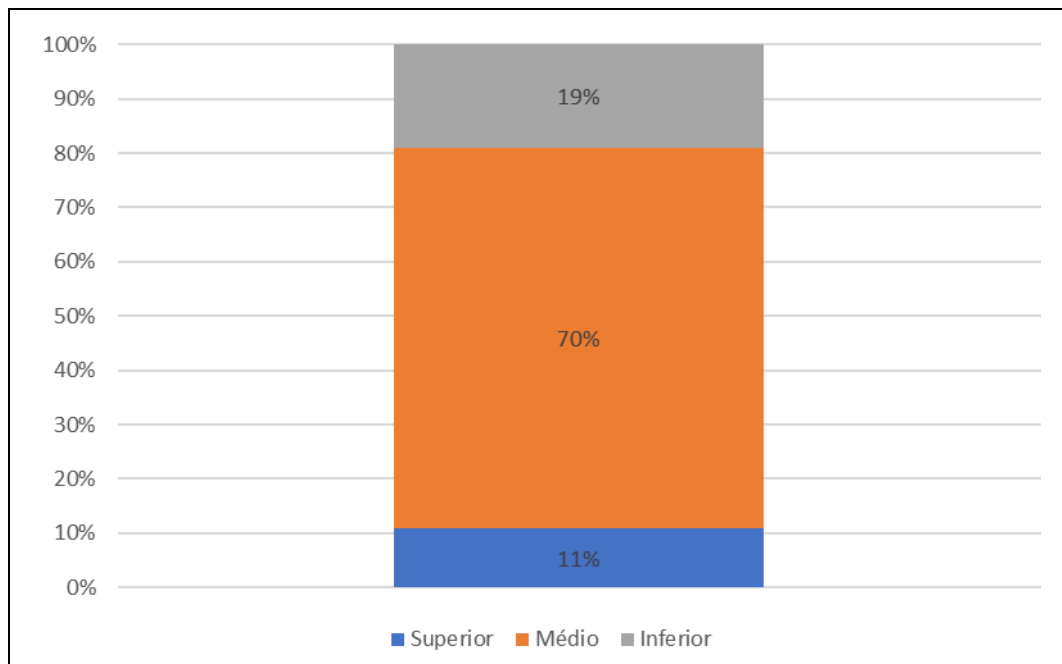
DAG/Cis: Displasia de alto grau/Carcinoma *in situ*.

Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

O tamanho médio das lesões foi de 25,5 mm (DP =20; mediana = 20 mm, variando de 5 mm a 140 mm).

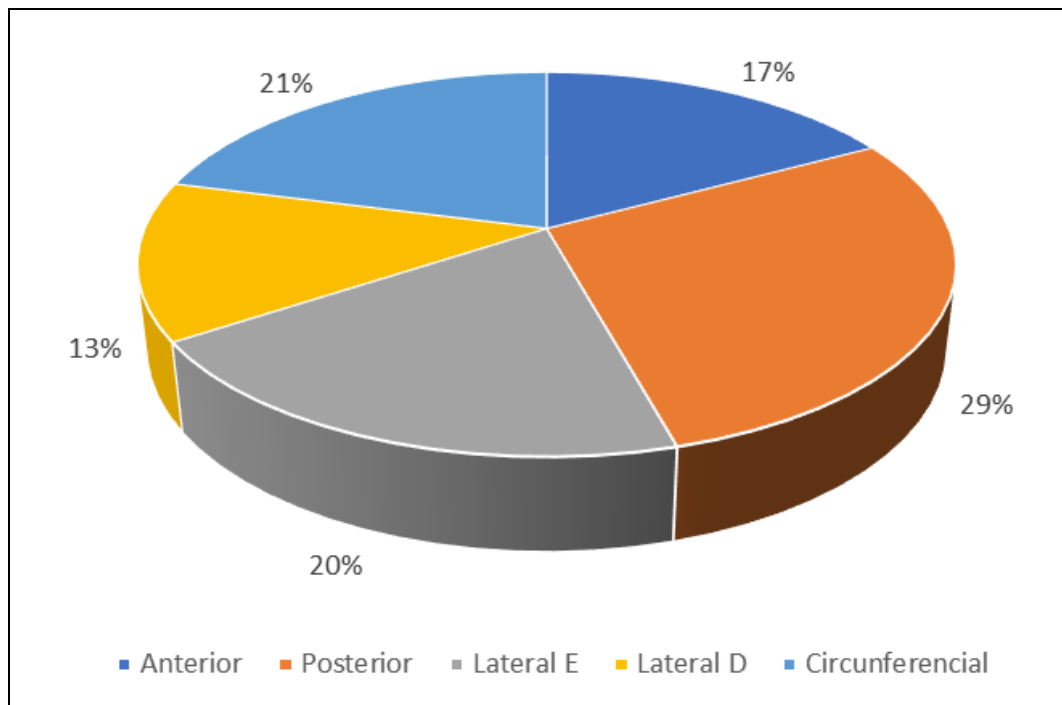
A respeito da localização, 70% das lesões estavam no terço médio (Gráfico 3) e 49% nas paredes laterais (Gráfico 4). Segundo a Classificação de Paris, 77% eram do tipo plano (Gráfico 5).

Gráfico 3 - Localização das lesões esofágicas em terços



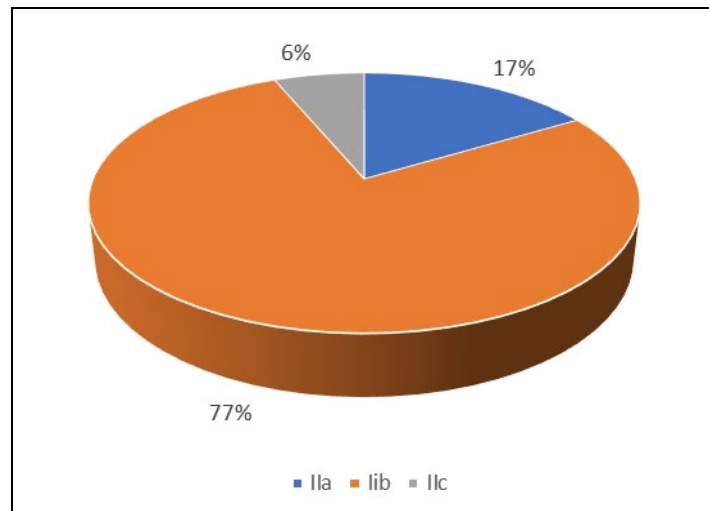
Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

Gráfico 4 - Localização das lesões esofágicas em paredes



Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

Gráfico 5 - Aspectos morfológicos das lesões esofágicas segundo a Classificação de Paris

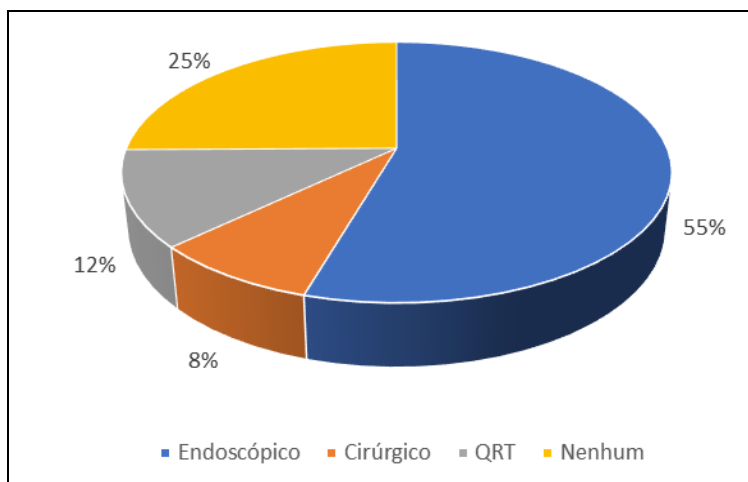


Ila: plano elevado; lib: plana; Ilc: planodeprimido.

Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

4.5.1 Resultados do Tratamento Endoscópico

A estratégia terapêutica destas lesões baseou-se tanto no aspecto endoscópico quanto nas condições clínicas do paciente e tratamento do tumor primário de CP. Dos 143 CEC-E superficiais, 78 (54,5%) foram tratados endoscopicamente (25 por mucosectomia e 53 por ESD), 12 cirurgicamente, 17 por quimio ou radioterapia exclusivas e 36 não realizado nenhum tratamento (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Tratamento CEC-E superficial

QRT: quimiorradioterapia

Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

Conforme a Tabela 6, observou-se que as lesões submetidas a ESD apresentaram, em média, tamanhos maiores comparativamente às aquelas submetidas a mucosectomia ($p < 0,001$). Além disso, esse grupo apresentou porcentagens maiores de ressecção em bloco ($p = 0,009$), de ressecção R0 ($p = 0,001$) e ocorrência de estenoses ($p = 0,002$). Não houve diferença estatística na taxa de ressecção curativa.

Tabela 6 - Resultados do tratamento endoscópico

	Tratamento		p
	Mucosectomia (N=25)	ESD (N=53)	
Tamanho da lesão (mm) ¹ , média+DP	12,1 ± 6,4	27,5 ± 14,6	<0,001 ^a
Histologia			0,062
DAG/Cis	19 (76,0)	28 (52,8)	
Carcinoma intramucoso	6 (24,0)	18 (34,0)	
Carcinoma submucoso	0 (0,0)	7 (13,2)	
Ressecção em bloco	21 (84,0)	53 (100,0)	0,009
Ressecção R0	18 (72,0)	52 (98,1)	0,001
Ressecção curativa	18 (72,0)	45 (84,9)	0,222
Complicações			
Sangramento	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Perfuração	0 (0,0)	1 (1,9)	1,000
Estenose	0 (0,0)	15 (28,3)	0,002
Recorrência local	0 (0,0)	1 (1,9)	1,000
Terapia adjuvante	0 (0,0)	5 (9,4)	0,170

DP - Desvio padrão; ESD - Dissecção endoscópica da submucosa (*Endoscopic submucosal dissection*)

Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

Quanto aos critérios de cura, os motivos para lesão não curativa, ocorrida em oito casos, foram: acometimento de camada submucosa profunda (n=5) e invasão linfovascular (n=3). Para estes, foi realizado tratamento adjuvante em seis pacientes através de quimiorradioterapia (n=4) e cirurgia (n=2).

4.5.2 Tratamento Conservador

Em 32 pacientes do grupo de CEC-E superficial, após avaliação multidisciplinar, foi optado pelo tratamento conservador do segundo tumor primário do esôfago devido a: não controle do tumor primário (n=24), baixo performance status (n=3), quatro pacientes estavam em programação de ressecção após término da QRT para o CEC-CP e um paciente foi diagnosticado com adenocarcinoma de pulmão.

4.5.3 Lesões Avançadas

Durante o período do estudo, 33 pacientes foram diagnosticados com tumor avançado de esôfago, 96,6% do sexo masculino, com média de idade de 58,5 anos. Quanto a localização do CEC-CP, as mais frequentes foram orofaringe (57,5%) e cavidade oral (21,2%). Em 75,7% dos casos, as neoplasias foram sincrônicas. O tratamento foi realizado através de quimiorradioterapia em 63%, esofagectomia 18% e conservador em 18% dos casos.

4.5.4 Sobrevida

Foram analisadas as informações de 1.886 pacientes com tempo mediano de seguimento de 35,4 meses.

Conforme Tabela 7 e Gráficos 7 a 8, verificaram-se sobrevidas distintas por grupo ($p < 0,001$). Apenas os pacientes com CEC-E avançado apresentaram sobrevida distinta das demais³. Este grupo apresentou a menor sobrevida – pode-se notar que aos 5 anos a probabilidade estimada de sobrevida foi apenas de 11,4%.

Tabela 7 - Função de sobrevivência acumulada por grupos

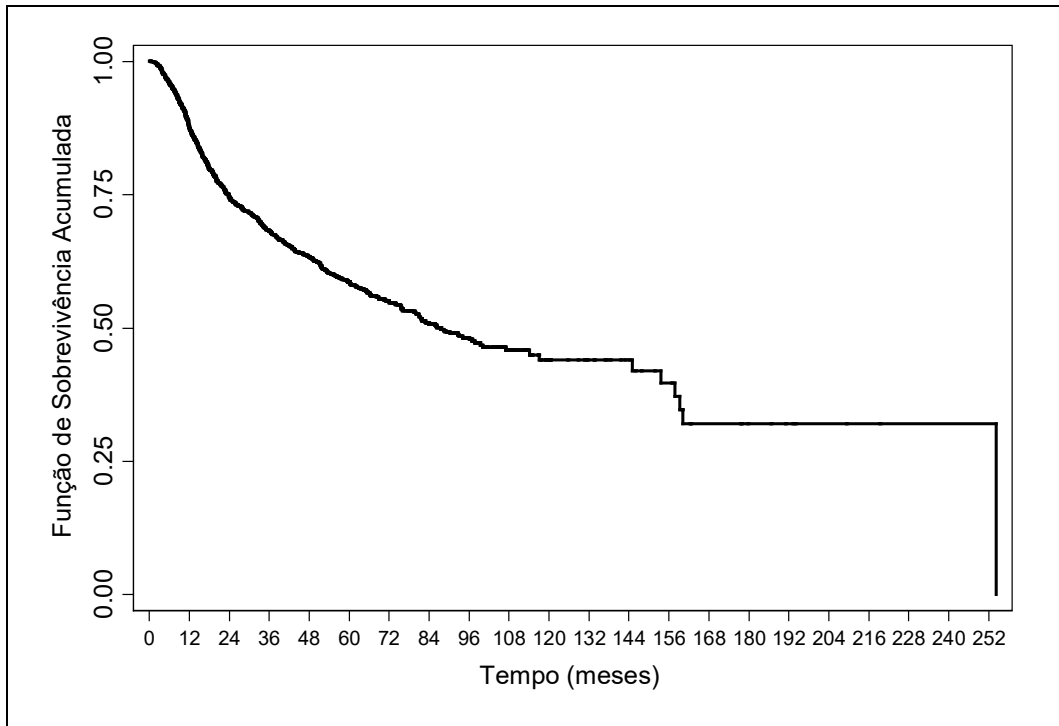
	% Acumulada de sobrevida			p
	1 ano	3 anos	5 anos	
Total	87,29 ± 0,78	68,16 ± 1,15	58,59 ± 1,29	-
Grupo				<0,001
Normal	87,53 ± 0,82	69,10 ± 1,20	60,05 ± 1,35	
Neoplasia superficial	90,75 ± 2,45	67,44 ± 4,12	54,75 ± 4,61	
Avançado	60,19 ± 8,59	25,34 ± 7,72	11,40 ± 5,90	
Subgrupos				<0,001
Normal	86,69 ± 0,95	68,10 ± 1,38	58,81 ± 1,55	
Lesão não displásica	90,44 ± 1,54	72,64 ± 2,42	64,24 ± 2,71	
NIE - baixo grau	89,66 ± 5,66	68,14 ± 8,78	53,16 ± 9,53	
NIE - alto grau	89,96 ± 3,89	66,95 ± 6,48	52,21 ± 7,34	
Carcinoma intramucoso	91,49 ± 4,70	63,90 ± 8,37	51,68 ± 9,33	
Carcinoma submucoso	94,12 ± 5,71	74,12 ± 11,41	74,12 ± 11,41	
Avançado	60,19 ± 8,59	25,34 ± 7,72	11,40 ± 5,90	

p - nível descritivo do teste de Log Rank.

Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

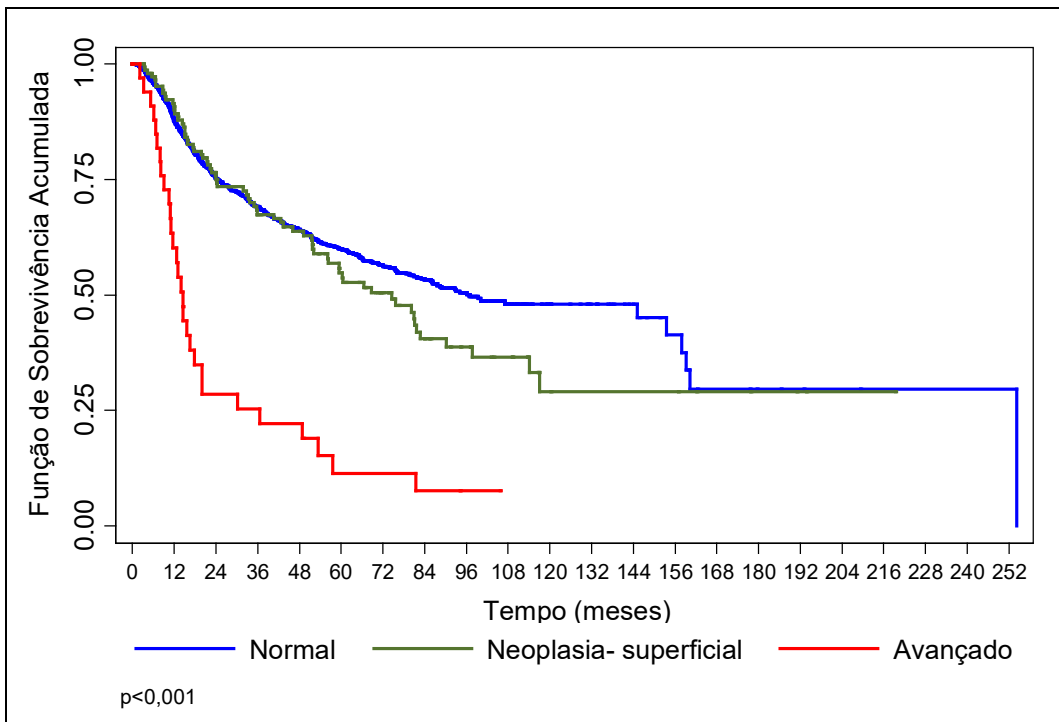
³ Testes de comparações múltiplas via correção de Bonferroni.

Gráfico 7 - Função de sobrevivência acumulada

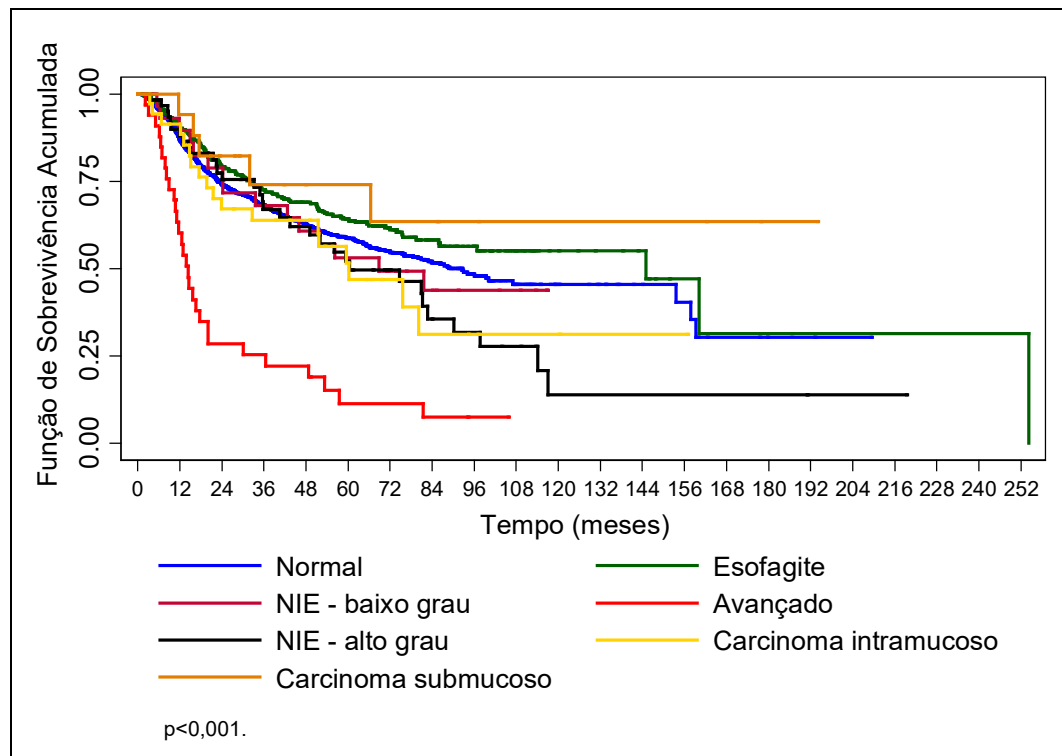


Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

Gráfico 8 - Função de sobrevivência acumulada por grupo



Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

Gráfico 9 - Função de sobrevivência acumulada por subgrupo

Conforme a Tabela 8, de uma forma geral, segundo o modelo de Kaplan-Meier⁴, o tempo médio de sobrevida foi de 122,09 meses (IC95%: 11,07 - 133,1), cerca de 10 anos. Já o tempo mediano de sobrevida foi de 87,52 meses (IC95%:74,35 - 100,7), cerca de 7,3 anos. O grupo classificado como avançado apresentou tempo médio de sobrevida de 27,09 meses, cerca de 2,3 anos (IC95%:16,81 - 37,38) inferior aos dos demais grupos (Anexo B).

⁴ O tempo médio é calculado via área sob a curva da função de sobrevivência acumulada.

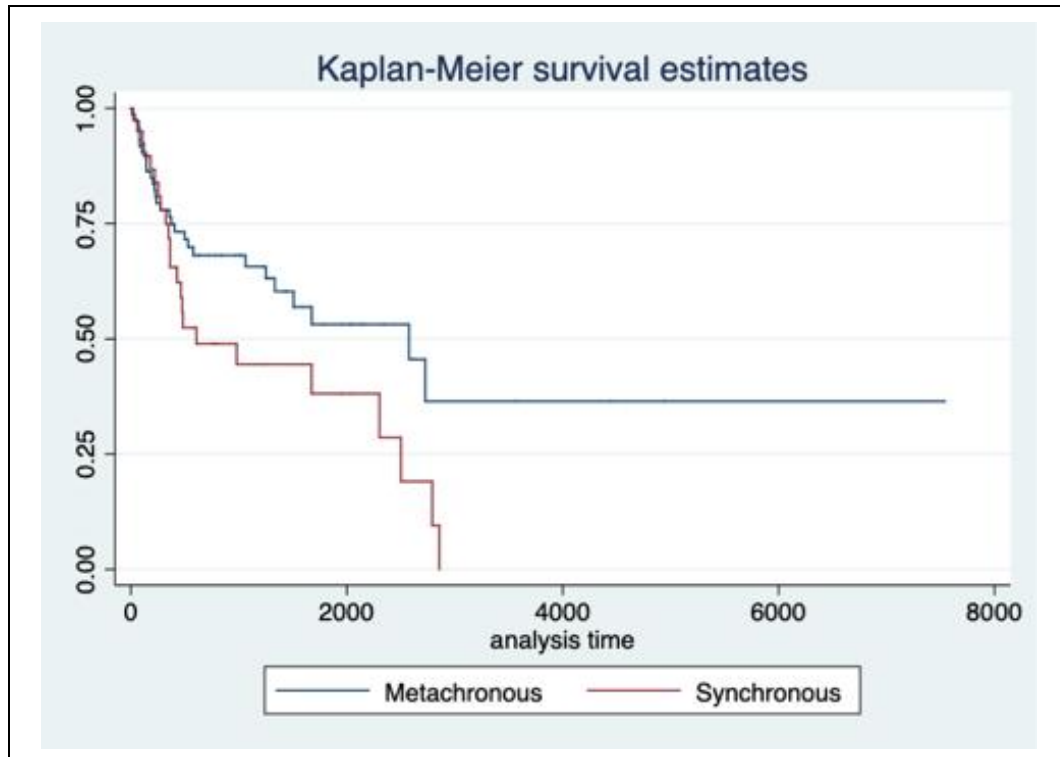
Tabela 8 - Estimativa da média e mediana de sobrevida (meses) via modelo de Kaplan-Meier

	Média (IC95%)	Mediana (IC95%)
Total	122,09 (111,07 - 133,1)	87,52 (74,35 - 100,7)
Grupo		
Normal	122,82 (108,77 - 136,86)	96,85 (76,9 - 116,81)
Neoplasia- superficial	99,24 (81,05 - 117,42)	74,61 (56,18 - 93,05)
Avançado	27,09 (16,81 - 37,38)	14,46 (11,77 - 17,14)
Subgrupo		
Normal	107,51 (97,98 - 117,05)	88,84 (67,03 - 110,64)
Lesão não displásica	132,49 (104,05 - 160,92)	145,08 (103,76 - 186,41)
NIE - baixo grau	71,38 (54,88 - 87,88)	68,76 (25,81 - 111,72)
NIE – alto grau	80,51 (57,50 - 103,52)	60,42 (31,29 - 89,54)
Carcinoma intramucoso	76,51 (52,94 - 100,07)	60,29 (34,27 - 86,31)
Carcinoma submucoso	135,48 (93,21 - 177,75)	-
Avançado	27,09 (16,81 - 37,38)	14,46 (11,77 - 17,14)

IC95% - Intervalo de Confiança de 95%.

(-) Não foi possível a estimativa.

Para análise mais pormenorizada, foi realizada a comparação das sobrevidas entre os tumores sincrônicos e metacrônicos. Conforme o Gráfico 10, o grupo dos tumores metacrônicos apresentou maior sobrevida.

Gráfico 10 - Função de sobrevivência sincrônicos x metacrônicos

Fonte: Banco de dados do serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo - ICESP.

5 DISCUSSÃO

5.1 Caracterização da Casuística Utilizada

O carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço é um termo genérico que engloba o conjunto de neoplasias malignas no trato aerodigestivo superior e se configura como uma das principais causas de morbidade e mortalidade por neoplasia maligna no Brasil [Ministério da Saúde, Portaria nº 516, de 17 de junho de 2015]. Informações de registros de Câncer de Base Populacional e de Registros Hospitalares dão conta que o CEC-CP no Brasil é mais comum entre homens com idade de 40 e 69 anos, tabagistas ou etilistas (Ministério da Saúde, 2015).

No presente estudo, foram avaliados pacientes com CEC-CP admitidos no Instituto do Câncer no período de 2010 a 2018. Para a análise, incluímos aqueles que adentraram no Programa de Rastreamento Endoscópico de Neoplasia de Esôfago. A coleta de dados ocorreu de maneira retrospectiva, sendo realizada através de prontuário eletrônico, banco de dados e análise de imagens endoscópicas.

Embora mais de quatro mil pacientes tenham sido atendidos no Serviço de Cabeça e Pescoço durante o período avaliado, cerca de 32% foram excluídos por possuírem doença avançada no momento do diagnóstico. Acreditamos que, por ser um hospital oncológico de referência para todo o país, se torna uma das poucas alternativas para situações mais

graves, sendo este o provável motivo para a alta taxa de estadios mais avançados. Mesmo assim, dos pacientes selecionados, a maioria possuía capacidade funcional com restrição de atividades físicas moderadas e estadiamento oncológico IV, o que reflete o diagnóstico tardio nessa população e a mortalidade global encontrada de 40,3%.

Também foram excluídos aqueles com histologia diferente de CEC, compreendendo aproximadamente 10% da casuística geral, refletindo os dados publicados na literatura (Marur e Forastiere, 2008; Pfister *et al.*, 2020).

Na última década, houve uma mudança na distribuição quanto ao sítio primário, havendo aumento do CEC de orofaringe e declínio das neoplasias malignas da laringe e da hipofaringe. Estas mudanças foram observadas em paralelo à diminuição do consumo de cigarro e a identificação do papiloma vírus humano (HPV) como um importante fator de risco (Marur *et al.*, 2016; Cohen *et al.*, 2018). Na nossa casuística, os cânceres de orofaringe e laringe foram os mais comuns, com frequências semelhantes, o que pode refletir a tendência descrita acima. A classificação atualizada dos tumores de cabeça e pescoço, publicada em 2016, leva em consideração para estadiamento e prognóstico a presença ou não do vírus HPV. Tal classificação não foi usada no presente estudo por ter sido publicada posteriormente ao início da alocação dos pacientes (Lydiatt *et al.*, 2017).

A ocorrência de segundo tumor primário em pacientes com CEC-CP ilustra o conceito de cancerização de campo, onde a exposição a carcinógenos leva a um processo de inflamação crônica da mucosa e, posteriormente, ao desenvolvimento de condições pré-malignas e malignas.

Esse processo está associado ao desencadeamento de vias de sinalização moleculares que disparam a sequência hiperplasia-displasia-carcinoma (Porcheri *et al.*, 2019).

Estudo genético recente, que analisou a relação entre os tumores sincrônicos de cabeça e pescoço com os de esôfago através de comparação de alterações genômicas, comprovou que os dois tumores são de fato neoplasias primárias separadas e não metástases (Sunpaweravong *et al.*, 2019).

Na presente casuística, 357 (18,9%) pacientes foram diagnosticados com um segundo tumor primário fora da cabeça e pescoço, sendo a maioria no esôfago (149/41%) e pulmão (63/17,6%). Esses resultados reforçam a teoria de que o trato aerodigestório destes pacientes possuem alterações que aumentam o risco de tumores sincrônicos e metacrônicos.

5.2 Prevalência

Apesar da evidência de que os pacientes portadores de CEC-CP possuem maior risco para o desenvolvimento de múltiplas neoplasias malignas, mais comumente no esôfago, não há dados consistentes sobre a eficácia dos programas de rastreamento em pacientes com CEC-CP em relação ao aumento da sobrevida e melhora do prognóstico.

Estudos prospectivos de prevalência de CEC-E na população de CEC-CP, a grande maioria em países orientais, têm reportado taxas de 5,1 a 12,5%, com diferenças atribuídas tanto à variação geográfica quanto à localização do tumor primário na cabeça e pescoço (Yokoyama *et al.*, 1995;

Dubuc *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2009; Su *et al.*, 2013; Gong *et al.*, 2016). Estas taxas são muito maiores do que as estimadas para a população geral, que é de 0,74% (Liang *et al.*, 2017). É importante salientar que a taxa de detecção pode variar bastante entre os estudos porque a incidência dos tumores metacrônicos aumenta proporcionalmente à duração do seguimento. Além disso, existem variações em relação ao desenho dos estudos, diferentes formas de rastreamento, populações heterogêneas e diferentes desfechos.

O desenvolvimento de técnicas de cromoscopia (inicialmente com o Lugol e depois com cromoscopia digital) aumentou consideravelmente a detecção de neoplasias precoces de esôfago. Isso fica bem claro quando analisamos o resultado dos programas de rastreamento antes dos anos 2000. Petit *et al.* (2001) rastrearam 1560 pacientes com CEC-CP entre 1987 e 1997 com endoscopia bianual sem cromoscopia. Cinquenta cânceres metacrônicos foram diagnosticados (prevalência global de 3,2%). Destes, 86% era câncer invasivo. A causa de morte de 41,1% dos pacientes foi relacionada ao tumor de esôfago, 28,9% relacionada a causas não malignas e 26,6% a neoplasia fora do esôfago. Com estes resultados, os autores concluíram que o benefício do rastreamento seria discutível.

Com a utilização rotineira da cromoscopia e o aperfeiçoamento da técnica, os resultados melhoraram consideravelmente, aumentando tanto a taxa de detecção global quanto a porcentagens de tumores superficiais.

Técnicas mais modernas de endomicroscopia confocal, que tem capacidade de avaliar microscopicamente o tecido em tempo real, pode diminuir ou até eliminar a necessidade de biópsias, possuindo sensibilidade

de 94,1%, especificidade de 90% e acurácia de 91,9% na diferenciação diagnóstica das lesões esofágicas não neoplásicas e neoplásicas Lugol negativas (Safatle-Ribeiro *et al.*, 2017).

Destaca-se estudo populacional de 68.131 pacientes portadores de CEC-CP, onde destes, 9.707 (14,2%) foram submetidos a rastreamento com EDA de 1999 a 2012. A incidência anual do segundo tumor primário no esôfago aumentou consideravelmente durante o período do estudo, indo de 1% em 1999 a 2,4% em 2009. A incidência cumulativa dos tumores metacrônicos foi de 1,4% e 2,7% em 5 e 10 anos, respectivamente, e essa incidência continuou a aumentar mesmo após o período de seguimento de 10 anos (Tseng *et al.*, 2020).

Em estudo recente, Chen *et al.* (2020a), numa coorte de 1042 pacientes, encontraram incidência de 17,4% de CEC-E sincrônico. Na análise final foram incluídos 175 pacientes para rastreamento de CEC-E metacrônico por um período de 10 anos. Destes, 17 pacientes desenvolveram displasia de baixo grau e três pacientes, CEC (1,7%). O tempo médio de desenvolvimento do tumor metacrônico foi de 12 a 53 meses (média de 27,7 meses).

Devido às variações demográficas na incidência de CEC-E no mundo, a grande maioria dos trabalhos publicados são oriundos de populações orientais. No Brasil, Tincani *et al.* (2000) publicaram o primeiro estudo prospectivo, onde 60 pacientes com CEC-CP foram rastreados endoscopicamente com Lugol. Foram detectadas 42 lesões iodo-negativas em 33 pacientes (55%), sendo cinco carcinomas superficiais (8,3%).

Hashimoto *et al.* (2005), ao avaliar prospectivamente 326 sujeitos com CEC-CP submetidos a Endoscopia com Lugol, detectaram 24 CEC-E, numa prevalência de 7,36%, dos quais 78% eram precoces. Por fim, utilizando endoscopia transnasal e cromoscopia digital, Arantes *et al.* (2013) avaliaram consecutivamente 106 pacientes e detectaram 13 CEC-E (12,3%), sendo 77% no estágio precoce.

No presente estudo, ao investigar a prevalência do segundo tumor primário em esôfago numa coorte mais expressiva de pacientes com CEC-CP, a prevalência foi de 7,9%, dentro da média dos dados disponíveis na literatura.

5.3 População de Risco

A identificação de fatores de risco é de extrema importância para um melhor resultado e prognóstico dos programas de detecção. As neoplasias de cabeça e pescoço são heterogêneas e variáveis relacionadas ao paciente e ao tumor podem influenciar a incidência de câncer de esôfago.

Chow *et al.* (2009) avaliaram os fatores preditivos associados a incidência de tumor sincrônico de esôfago em 188 pacientes com CEC-CP. Na análise multivariada, apenas a localização do tumor foi significativamente associada e, nesta casuística, o tumor isolado de cavidade oral foi raramente associado ao risco do segundo tumor.

Gong *et al.* (2016), em estudo prospectivo de 458 pacientes, onde foi diagnosticado tumor sincrônico de esôfago em 24 deles (5,2%), a análise univariada revelou que tabagismo, etilismo, localização do tumor de CP e

envolvimento do seio piriforme foram associados ao STP. Na análise multivariada, apenas o envolvimento do seio piriforme foi fator independente de risco (OR 171,2, 95% IC 22,25-1317.23, $p < 0,001$).

No presente estudo, após comparar tais características com base no desenvolvimento ou não de CEC-E através de análise uni e multivariada, verificou-se que os pacientes com tumores de cavidade oral e orofaringe apresentaram risco significativamente maior que outras localidades. Esse achado sugere que a localização do tumor primário está associada ao posterior desenvolvimento de neoplasia de esôfago e tende a seguir o eixo aerodigestivo, provavelmente por contiguidade.

Existem poucos dados na literatura sobre o efeito do tratamento inicial do CEC-CP no risco de desenvolver um segundo tumor primário. Estudo de caso-controle que avaliou indivíduos submetidos ou não à radioterapia para câncer de cavidade oral evidenciou que, nos primeiros 5 anos, a incidência de um segundo tumor primário na CP foi menor no grupo dos irradiados em comparação com o grupo controle (10,3% vs 62,5%, $p < 0,001$). No entanto, o efeito preventivo pareceu diminuir com o tempo e, após 5 anos da radioterapia, o risco de um segundo tumor primário cresceu entre os pacientes irradiados (Rennemo *et al.*, 2009). É importante ressaltar que a radioterapia utilizada para o CEC-CP inclui a parte proximal do esôfago, o que poderia explicar a baixa frequência de lesões nessa topografia. Aliado a isso, tem-se o fato de que, devido ao risco de broncoaspiração, evita-se usar o Lugol próximo às vias aéreas. Dessa forma, apenas o NBI é usado no esôfago proximal, podendo, teoricamente, diminuir a taxa de detecção.

5.3.1 Displasia

Inicialmente, a hiperproliferação celular leva ao aumento do número de células no epitélio (hiperplasia), sem haver mudança na forma. Se a divisão se torna desregulada, as células passam a mudar de forma e a perder as características morfológicas clássicas, um estágio chamado de displasia. Nos graus avançados de displasia (carcinoma in situ), as células apresentam alterações morfológicas mais intensas, porém permanecem dentro do tecido, sem avançar para estruturas adjacentes. Com a evolução do processo, as células displásicas invadem a membrana basal e os tecidos e órgãos adjacentes, dando origem às metástases (Porcheri *et al.*, 2019).

A história natural do CEC precoce de esôfago permanece incerta, mas alguns estudos populacionais mostraram que, semelhante ao que acontece com o adenocarcinoma, a displasia pode ser a lesão precursora. O risco de progressão para carcinoma pode ser estratificado de acordo com os graus de displasia (Wang *et al.*, 2005b; Taylor *et al.*, 2013). Entretanto, nem todos os casos de displasia progride, alguns podem permanecer estáveis ou até regredir com o tempo (Wang *et al.*, 2017).

De acordo com a literatura, a displasia de alto grau tem alto potencial maligno e deve ser ressecada, no entanto, o tratamento da displasia de baixo grau permanece controverso. A ressecção endoscópica deve ser considerada quando as lesões estão associadas a alto risco de progressão durante o seguimento ou suspeita de lesões mais avançadas na histologia da peça após a ressecção (Kim e Jang, 2015). No esôfago, baseado na morfologia dos IPCL, a neoplasia intraepitelial de baixo grau é classificada

na categoria A, pela ausência de irregularidades severas (tortuosidade, dilatação, calibre irregular e diferentes formas). De acordo com essa classificação, a DBG não tem indicação de ressecção endoscópica (Oyama *et al.*, 2017). Como consequência, lesões esofágicas diagnosticadas como adenoma com displasia de baixo grau no Ocidente são usualmente indicativas de seguimento endoscópico; enquanto no Oriente, ao serem classificadas como carcinoma não invasivo, há a indicação de ressecção.

Neste estudo, as displasias de baixo grau foram classificadas como não neoplásicas. Não obstante, 18 pacientes que tiveram lesões classificadas como displasia de baixo grau evoluíram para câncer. Após a análise multivariada, verificou-se que os pacientes com displasia de baixo grau têm risco 6,5 vezes maior de desenvolver carcinoma [IC95% 3,00 - 14,09]. Este dado corrobora a avaliação criteriosa das lesões cujo anatomopatológico evidencia displasia de baixo grau e o tratamento das mesmas deve ser indicado sempre na dúvida diagnóstica.

Apesar diferenças estatisticamente significantes observadas no estadiamento, tratamento e capacidade funcional, devemos fazer uma ressalva na interpretação destes resultados devido ao pequeno número de casos.

5.4 Tratamento Endoscópicos das Lesões Superficiais

O principal racional do rastreamento é o diagnóstico do câncer de esôfago em estágio precoce, que permite um tratamento endoscópico minimamente invasivo. Neste estágio, onde a lesão está confinada nas camadas mucosa e submucosa, as alterações endoscópicas são sutis e podem passar despercebidas caso não seja realizado um exame criterioso.

Na nossa casuística, das 229 lesões diagnosticadas em 181 pacientes, 85,5% tinham o aspecto superficial à endoscopia, sendo a maioria neoplasia intraepitelial de alto grau. Esta frequência também foi verificada em outras séries de rastreamento endoscópico do CEC-E, com taxas de neoplasia precoce em 78% (Hashimoto *et al.*, 2005), 62% (Lee *et al.*, 2009) e 80% (Yokoyama *et al.*, 1995) dos casos.

A endoscopia com cromoscopia utilizando corantes (Lugol) e a NBI é o melhor método para o diagnóstico e delimitação das lesões superficiais. Elevadas taxas de sensibilidade e especificidade para detecção tumoral foram notadas em ambas as técnicas. Entretanto, seu uso rotineiro ainda é restrito na prática em alguns centros brasileiros e expressiva parte da população, principalmente a de alto risco, fica desprovida de um exame eficiente e seguro para a detecção precoce. Acreditamos que a alta taxa de detecção de neoplasia precoce na nossa casuística deveu-se pelo protocolo de rastreamento com ambas as técnicas.

Para comparação dos métodos de tratamento endoscópico do CEC-E precoce, Takahashi *et al.* (2010) avaliaram retrospectivamente 300 pacientes submetidos à EMR e ESD. A taxa de ressecção em bloco foi de 100% no

grupo do ESD e 53% no grupo EMR e a taxa de recorrência local foi de 1 e 10%, respectivamente. Não houve diferença na sobrevida em mais de 4 anos de seguimento. Estudo de meta-análise mostrou que a ESD possui maiores taxas de ressecção curativa e menor recorrência local comparada com a EMR, no entanto, com maior tempo de procedimento e taxas de perfuração e sangramento (Cao *et al.*, 2009).

Até 2014, 15 estudos tinham sido publicados especificamente sobre ESD no CEC-E, totalizando 970 lesões. A taxa média de ressecção em bloco foi de 83,3% a 100%, taxa de ressecção a R0 de 78% a 100%, taxa de ressecção curativa de 69% a 100%, recorrência local de 0% a 2,6%, mortalidade relacionada ao procedimento de 0%, complicações: sangramento de 0% a 22,8%, perfuração de 0% a 4%, tempo médio de procedimento de 24 min a 160 min (Pimentel-Nunes *et al.*, 2015).

Toyonaga *et al.* (2013) publicaram extensa série de casos após a realização de 1635 DES. Destas, 138 no esôfago. As taxas de ressecção R0, sangramento e perfuração foram de 95,7%, 0% e 0%, respectivamente.

A experiência inicial brasileira foi descrita por Chaves *et al.* em 2010 e 2013. Neste último estudo, participaram cinco centros, dentre eles o Instituto do Câncer de São Paulo (ICESP) e o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Das dezesseis lesões esofágicas, 14 eram carcinoma de células escamosas. A taxa de ressecção em bloco foi de 81,2%. Dentre as complicações, dois pacientes desenvolveram pneumomediastino sem evidências de perfuração, tratados clinicamente; e um paciente desenvolveu estenose, manejada com dilatações endoscópicas.

Ao comparar os resultados da ESD de CEC-E em paciente com e sem CEC-CP, a autora e colaboradores concluíram que os primeiros desenvolveram a neoplasia em idades mais jovens e com mais frequência de tabagismo e etilismo. A profundidade de invasão das neoplasias esofágicas do grupo com CEC-CP foi significativamente menor (tumores mais precoces). Estes resultados corroboram potencialmente o efeito do rastreamento realizado nesta população de risco, ao proporcionar o diagnóstico mais precoce. Não houve diferença estatística em relação ao tamanho e número de lesões, tempo de procedimento, ressecção em bloco, ressecção R0, ressecção curativa, recorrência, efeitos adversos e sobrevida global (Moura *et al.*, 2020).

No presente estudo, as taxas de ressecção em bloco e ressecção R0 foram compatíveis ao descrito na literatura, sendo significativamente maior nas lesões ressecadas por ESD versus mucosectomia (84% vs 100% e 72% e 98,1%, respectivamente). Pôde-se ver que a taxa de complicação foi baixa, demonstrando que se trata de técnica factível e com baixa chance de recorrência local. Devido ao maior tamanho das lesões tratadas por ESD, 28,3% dos pacientes desenvolveram estenose, que foram tratadas por dilatações seriadas.

5.5 Sobrevida

O desenvolvimento de um segundo tumor primário (STP) está associado a prognóstico reservado em pacientes com CEC-CP. Murakami *et al.* (1999) demonstraram que a sobrevida em 5 anos de pacientes com STP

foi significativamente maior naqueles cujo CEC-E foi diagnosticado durante exame periódico; enquanto a sobrevida em relação ao CEC-CP foi igual.

Em estudo conduzido por Lim *et al.* (2015), que avaliou a eficácia do rastreamento de esôfago em pacientes de risco, a sobrevida de 3 anos foi de 71,2% nos pacientes com CEC-CP e 48,2% naqueles com CEC-CP e CEC-E ($p < 0,0001$). Quando comparou o CEC-E precoce e avançado, a sobrevida de 3 anos também se mostrou significativamente maior no primeiro grupo (77,7% x 21,7%, $p = 0,01$).

Quando comparamos os tumores sincrônicos e metacrônicos, vimos que a sobrevida é maior no último grupo ($p = 0,04$, HR 1,75, IC 95% 1,01-3,02). A principal razão para isso é que as neoplasias sincrônicas tendem a ser mais agressivas. Como vimos, 75,7% do CEC-E avançado era sincrônico, enquanto apenas 35,3% do CEC-E superficial foi diagnosticado em até 6 meses do tumor primário de cabeça e pescoço.

Na presente casuística, a sobrevida global foi de 87,2%, 68,1% e 58,59% em 1, 3 e 5 anos, respectivamente. Quando comparados por grupos, aqueles com CEC-CP e CEC-E detectado no estágio precoce tiveram curvas de sobrevida semelhantes, enquanto o grupo de CEC-E avançado teve prognóstico significativamente pior, com probabilidade estimada de sobrevida de apenas 11,4% em 5 anos.

Estudos prévios demonstraram que o estágio clínico do CEC-E é um dos fatores independentes de prognósticos, enquanto o estágio clínico do CEC-CP não esteve relacionado estatisticamente à sobrevida global. A provável explicação para estes resultados é que o câncer de esôfago tem

prognóstico muito pior que o câncer de cabeça e pescoço e a sobrevida global dos pacientes com ambos os tumores acaba sendo determinada pelo câncer de mais gravidade (Park e Lee., 2015; Chen *et al.*, 2020b).

Esses resultados podem demonstrar que a detecção precoce do câncer de esôfago através de um programa de rastreamento melhora o prognóstico de pacientes com CEC-CP. No entanto, é importante ressaltar o possível efeito do viés do tempo de antecipação (lead time bias, em inglês), onde a realização do rastreamento antecipa o diagnóstico do câncer, porém não necessariamente determina o aumento real da sobrevida, visto que não se leva em consideração o período assintomático da história natural do câncer precoce de esôfago. Uma forma de suplantar essa limitação do estudo, seria comparar a mortalidade nas populações rastreadas com as não rastreadas.

6 CONCLUSÕES

Pacientes com CEC-CP devem ser considerados de alto risco para um segundo tumor primário no esôfago. O programa de rastreamento do ICESP detectou CEC-E em 7,9% dos indivíduos, a maioria (77,8%) no estágio precoce.

A população de maior risco para desenvolver um segundo tumor primário no esôfago foi a de homens, com neoplasia de cavidade oral e orofaringe e/ou com endoscopias prévias demonstrando displasia de baixo grau.

As lesões esofágicas superficiais diagnosticadas endoscopicamente são, na maioria dos casos, do tipo plano e localizadas no terço médio do esôfago. Quando ressecadas por ESD, possuem taxas de ressecção em bloco e a R0 estatisticamente melhores.

O estudo demonstrou que a detecção precoce melhora a sobrevida. Quando estratificado em grupos, os pacientes com neoplasia superficial de esôfago tiveram sobrevida semelhante aos que não foram detectadas lesões ou aos que tiveram lesões não neoplásicas. Por outro lado, quando o câncer de esôfago foi diagnosticado já na fase tardia, a sobrevida foi estatisticamente inferior.

Podemos concluir, portanto, que o Programa de rastreamento de neoplasia superficial de esôfago do ICESP em pacientes com câncer de

cabeça e pescoço foi eficaz no aumento da detecção e pode potencialmente aumentar a sobrevida desses pacientes. Esta medida deve ser considerada no planejamento de campanhas públicas de saúde.

7 ANEXOS

Anexo A - Estadiamento do câncer de cabeça e pescoço segundo a Classificação TNM²²

Estadiamento Câncer Cabeça e Pescoço

T	Descrito em cada subsítio (vide abaixo)
Nx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Sem metástases em linfonodos regionais
N1	Linfonodo regional único, ipsilateral ao tumor e com ≤ 3 cm nas maiores dimensões
N2a	Linfonodo regional único, ipsilateral ao tumor e com tamanho entre 3cm e 6cm
N2b	Múltiplos linfonodos regionais comprometidos, ipsilaterais ao tumor, nenhum com mais de 6 cm nas suas maiores dimensões.
N2c	Linfonodos regionais bilaterais ou ontralaterais comprometidos, nenhum maior que 6 cm em sua maior dimensão
N3	Linfonodo regional comprometido com mais de 6 cm em sua maior dimensã
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Estadio Clínico	TNM
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0 T1-3 N1 M0
IVa	T4a N0-2 M0 T1-3 N2 M0
IVb	Tqq N3 M0 T4b Nqq M0
IVc	Tqq Nqq M1

Cavidade Oral

Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidências do tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor \leq 2 cm nas maiores dimensões
T2	Tumor $>$ 2 cm e \leq 4cm nas maiores dimensões
T3	Tumor $>$ 4 cm nas maiores dimensões
T4a	Tumor invade somente as estruturas adjacentes (ex., através do osso cortical da mandíbula ou da maxila até musculatura profunda extrínseca da língua, como músculos genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso, ou seios maxilares, ou pele da face).
T4b	Tumor invade espaço mastigatório, placas pterigoideas ou base do crânio ou envolve circunferencialmente a artéria carótida interna.

Orofaringe

Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidências do tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor \leq 2 cm nas maiores dimensões
T2	Tumor $>$ 2 cm e \leq 4cm nas maiores dimensões
T3	Tumor $>$ 4 cm nas maiores dimensões
T4a	Tumor invade a laringe, musculatura extrínseca da língua, músculo pterigoide medial, palato duro ou mandíbula (extensão mucosa para superfície lingual da epiglote a partir do tumor primário da base da língua e valécula não constitui invasão de laringe)
T4b	Tumor invade musculatura pterigoide lateral, placas pterigoideas, nasofaringe lateral ou base de crânio ou encarcera a artéria carótida

Laringe

Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidências do tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
Supraglote	
T1	Tumor limitado a um subsítio da supraglote com mobilidade de corda vocal normal
T2	Tumor invade a mucosa de mais de um subsítio da supraglote ou glote ou alguma região fora da supraglote (mucosa da base da língua, valécua, parede medial do seio piriforme) sem fixação da laringe
T3	Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invasão de uma das seguintes estruturas: área pós-cricóide, espaço pré-epiglótico, espaço paraglótico e/ou córtex interna da cartilagem tireoidiana
T4a	Tumor invade a cartilagem tireoides e/ou estruturas além da laringe, como traqueia, partes moles do pescoço incluindo musculatura extrínseca profunda da base da língua, tireoides ou esôfago
T4b	Tumor invade espaço pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou estruturas mediastinais
Glote	
T1	Tumor limitado a corda vocal com mobilidade normal da mesma (pode envolver comissura anterior ou posterior)
T1a	tumor limitado a uma corda vocal
T1b	tumor envolve ambas as cordas vocais
T2	Tumor invade a cartilagem tireoide e/ou estruturas além da laringe, como traqueia, partes moles do pescoço incluindo musculatura extrínseca profunda da base da língua, tireoide ou esôfago
T3	Tumor invade espaço pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou estruturas mediastinais
T4a	Tumor invade além da córtex interna da cartilagem tireoide e/ou estruturas além da laringe, como traqueia, partes moles do pescoço incluindo musculatura extrínseca profunda da base da língua, tireoide ou esôfago
T4b	Tumor invade espaço pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou estruturas mediastinais
Subglote	
T1	Tumor limitado a subglote
T2	Tumor se estende à corda vocal, com mobilidade normal ou diminuída
T3	Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal
T4a	Tumor invade a cartilagem tireoides ou cricoide e/ou invade tecidos além da laringe (traqueia, partes moles do pescoço incluindo musculatura extrínseca profunda da base da língua, tireoide ou esôfago)
T4b	Tumor invade espaço pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou estruturas mediastinais

Hipofaringe

T1	Tumor limitado a um subsítio da hipofaringe e/ ou menor que 2 cm em sua maior dimensão
T2	Tumor invade mais de um subsítio ou sítios adjacentes ou mede entre 2 e 4 cm, sem fixação da hemilaringe
T3	Tumor com mais de 4 cm na sua maior dimensão ou com fixação da hemilaringe ou extensão para o esôfago.
T4a	Tumor invade cartilagem tireoide ou cricoide, osso hioideo, glândula tireoide ou tecidos de partes moles do compartimento central
T4b	Tumor invade espaço pré-vertebral, engloba a artéria carótida ou estruturas mediastinais

Nasofaringe

Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidências do tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor confinado à nasofaringe com ou sem extensão para orofaringe, fossa nasal, mas sem extensão parafaríngea*
T2	Tumor com extensão parafaríngea*
T3	Tumor que invade estruturas ósseas do crânio e/ ou seios paranasais
T4	Tumor com extensão intracraniana e/ou envolvimento de nervos cranianos, fossa infratemporal, hipofaringe, órbita ou espaço mastigador

Anexo B - Número de eventos e censuras para total e grupos

Fatores	N	Óbito	Censuras	
			N	%
Total	1.886	733	1153	61,1%
Grupo				
Normal	1.327	500	827	62,3%
Esofagite	378	133	245	64,8%
NIE - baixo grau	32	15	17	53,1%
NIE - alto grau	63	33	30	47,6%
Carcinoma intramucoso	36	18	18	50,0%
Carcinoma submucoso	17	5	12	70,6%
Avançado	33	29	4	12,1%
Grupo - 3 classes				
Normal	1.705	633	1072	62,9%
Neoplasia- superficial	148	71	77	52,0%
Avançado	33	29	4	12,1%

8 REFERÊNCIAS

Adjei Boakye E, Buchanan P, Hinyard L, Osazuwa-Peters N, Schootman M, Piccirillo JF. Incidence and risk of second primary malignant neoplasm after a first head and neck squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;144(8):727-37.

Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, Denlinger CS, Enzinger PC, Fanta P, Farjah F, Gerdes H, Gibson M, Glasgow RE, Hayman JA, Hochwald S, Hofstetter WL, Ilson DH, Jaroszewski D, Johung KL, Keswani RN, Kleinberg LR, Leong S, Ly QP, Matkowskyj KA, McNamara M, Mulcahy MF, Paluri RK, Park H, Perry KA, Pimiento J, Poultides GA, Roses R, Strong VE, Wiesner G, Willett CG, Wright CD, McMillian NR, Pluchino LA. Esophageal and esophagogastric junction cancers, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(7):855-83.

Arantes V, Albuquerque W, Salles JM, Freitas Dias CA, Alberti LR, Kahaleh M, Ferrari TC, Coelho LG. Effectiveness of unsedated transnasal endoscopy with white-light, flexible spectral imaging color enhancement, and lugol staining for esophageal cancer screening in high-risk patients. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(4):314-21.

Arnold M, Soerjomataram I, Ferlay J, Forman D. Global incidence of oesophageal cancer by histological subtype in 2012. *Gut*. 2015;64(3):381-7.

ASGE Technology Committee, Maple JT, Abu Dayyeh BK, Chauhan SS, Hwang JH, Komanduri S, Manfredi M, Konda V, Murad FM, Siddiqui UD, Banerjee S. Endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(6):1311-25.

Barrios E, Sierra MS, Musetti C, Forman D. The burden of oesophageal cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44:S53-61.

Baxi S, Fury M, Ganly I, Rao S, Pfister D. Ten years of progress in head and neck cancers. *Bone*. 2008;23(1):1-7.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.

Cao Y, Liao C, Tan A, Gao Y, Mo Z, Gao F. Meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for tumors of the gastrointestinal tract. *Endoscopy*. 2009;41(9):751-7.

Carey RM, Fathy R, Shah RR, Rajasekaran K, Cannady SB, Newman JG. Association of type of treatment facility with overall survival after a diagnosis of head and neck cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1919697.

Chaves DM, Maluf Filho F, de Moura EG, Santos ME, Arrais LR, Kawaguti F, Sakai P. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of early esophageal and gastric cancer--initial experience of a western center. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010 Apr;65(4):377-82.

Chaves DM, Moura EG, Milhomem D, Arantes VN, Yamazaki K, Maluf F, Albuquerque W, Conrado AC, Araújo JC, Uejo PH, Sakai P. Initial experience of endoscopic submucosal dissection in Brazil to treat early gastric and esophageal cancer: a multi-institutional analysis. *Arq Gastroenterol*. 2013;50(2):148-52.

Chen J, Shen C, Hu C, Wang C, Zhu Y, Lu X. Long-term treatment results and prognostic factors of synchronous and metachronous squamous cell carcinoma of head and neck and esophagus. *Transl Cancer Res*. 2020b;9(1):240-8.

Chen Y, Zhao Y, Zhao X, Shi R. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early esophageal squamous cell neoplasms: a retrospective single-center study in China. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016:3741456.

Chen YH, Wang YK, Chuang YS, Hsu WH, Kuo CH, Wu CW, Chan LP, Wu MT, Wu IC. Endoscopic surveillance for metachronous esophageal squamous cell neoplasms among head and neck cancer patients. *Cancers (Basel)*. 2020a;12(12):3832.

Chow TL, Lee DTY, Choi CY, Chan TTF, Lam SH. Prediction of simultaneous esophageal lesions in head and neck squamous cell carcinoma: A multivariate analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(9):882-5.

Chung CS, Liao LJ, Lo WC, Chou YH, Chang YC, Lin YC, Hsu WF, Shueng PW, Lee TH. Risk factors for second primary neoplasia of esophagus in newly diagnosed head and neck cancer patients: A case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:154.

Codipilly DC, Qin Y, Dawsey SM, Kisiel J, Topazian M, Ahlquist D, et al. Effectiveness evaluation of organized screening for esophageal cancer: a case-control study in Linzhou city, China. *Sci Rep.* 2018a;12(3):4-10.

Codipilly DC, Qin Y, Dawsey SM, Kisiel J, Topazian M, Ahlquist D, Iyer PG. Screening for esophageal squamous cell carcinoma: recent advances. *Gastrointest Endosc.* 2018b;88(3):413-26.

Cohen N, Fedewa S, Chen AY. *Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population.* Vol. 30, Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. W.B. Saunders; 2018. p. 381-95.

Curtius K, Wright NA, Graham TA. An evolutionary perspective on field cancerization. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(1):19-32.

Das S. Synchronous and Metachronous Cancers: An Update. *Ann Clin Case Rep.* 2017;2:1388.

Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut*. 2002;51(1):130-1.

Dubuc J, Legoux J-, Winnock M, Seyrig J-, Barbier J-, Barrioz T, Laugier R, Boulay G, Grasset D, Sautereau D, Grigoresco D, Butel J, Scoazec J-, Ponchon T; Société Française 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(7):690-5.

Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(6):1471-4.

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 JF Jr. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(18):1404-13.

Fukuhara T, Hiyama T, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Arihiro K, Chayama K. Characteristics of esophageal squamous cell carcinomas and lugol-voiding lesions in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(2):e27-33.

Gong EJ, Kim DH, Ahn JY, Choi KS, Jung KW, Lee JH, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Jung HY, Kim JH, Roh JL, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Routine endoscopic screening for synchronous esophageal neoplasm in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a prospective study. *Dis Esophagus*. 2016;29(7):752-9.

Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, Navarro-Rodriguez T, Zerbini MC, Eisig JN, Barbuti R, Chinzon D, Moraes-Filho JP. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):275-82.

Ide E, Maluf-Filho F, Chaves DM, Matuguma SE, Sakai P. Narrow-band imaging without magnification for detecting early esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2011;17(39):4408-13.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2017.

Japan Esophageal Society. Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I. Esophagus. 2017;14(1):1-36.

Katada C, Muto M, Nakayama M, Tanabe S, Higuchi K, Sasaki T, Azuma M, Ishido K, Katada N, Yamashita K, Nemoto M, Shibata T, Masaki T, Okamoto M, Koizumi W. Risk of superficial squamous cell carcinoma developing in the head and neck region in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2012;122(6):1291-6.

Khoshbaten M, Naderpour M, Mohammadi G, Alipoor SH, Estakhri R, Fazeli Z. Epidemiology of esophageal lesions in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Asian Pacific J Cancer Prev Apjcp*. 2010;11(4):863-5.

Kim JS, Kim BW, Shin IS. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for superficial squamous esophageal neoplasia: A meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(8):1862-9.

Kim JW, Jang JY. Optimal management of biopsy-proven low-grade gastric dysplasia. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(4):396-40.

Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, Kato H, Kitagawa Y, Kusano M, Shimada H, Takiuchi H, Toh Y, Doki Y, Naomoto Y, Matsubara H, Miyazaki T, Muto M, Yanagisawa A. Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus april 2012 edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus*. 2015;12(1):1-30.

Lee YC, Wang CP, Chen CC, Chiu HM, Ko JY, Lou PJ, Yang TL, Huang HY, Wu MS, Lin JT, Hsiu-Hsi Chen T, Wang HP. Transnasal endoscopy with narrow-band imaging and Lugol staining to screen patients with head and neck cancer whose condition limits oral intubation with standard endoscope (with video). *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 Pt 1):408-17.

Liang H, Fan JH, Qiao YL. Epidemiology, etiology, and prevention of esophageal squamous cell carcinoma in China. *Cancer Biol Med*. 2017;14(1):33-41.

Lim H, Kim DH, Jung HY, Gong EJ, Na HK, Ahn JY, Kim MY, Lee JH, Choi KS, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Kim JH. Clinical significance of early detection of esophageal cancer in patients with head and neck cancer. *Gut Liver*. 2015;9(2):159-66.

Lopes AB, Fagundes RB. Esophageal squamous cell carcinoma - precursor lesions and early diagnosis. *World J Gastrointest Endosc*. 2012;4(1):9-16.

Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, Loomis AM, Shah JP. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):122-37.

Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):489-501.

Marur S, Forastiere AA. *Head and neck squamous cell carcinoma: update on epidemiology, diagnosis, and treatment*. Vol. 91, Mayo Clinic Proceedings. Elsevier Ltd; 2016. p. 386-96.

Ministério da Saúde. Portaria nº 516, de 17 de junho de 2015 [internet]. 2015 [citado em: 2021 set 15]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2015/prt0516_17_06_2015.html.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Rastreamento. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. (Série A. Normas e Manuais Técnicos - Cadernos de Atenção Primária, n. 29).

Morita FH, Bernardo WM, Ide E, Rocha RS, Aquino JC, Minata MK, Yamazaki K, Marques SB, Sakai P, de Moura EG. Narrow band imaging versus lugol chromoendoscopy to diagnose squamous cell carcinoma of the esophagus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017;17(1):1-14.

Moura RN, Arantes VN, Ribeiro TML, Guimarães RG, de Oliveira JF, Kulcsar MAV, Sallum RAA, Ribeiro-Junior U, Maluf-Filho F. Does a history of head and neck cancer affect outcome of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma? *Endosc Int Open*. 2020;8(7):E900-10.

Murakami S, Hashimoto T, Noguchi T, Hazamada S, Uchida Y, Suzuki M, Yanagisawa S. The utility of endoscopic screening for patients with esophageal or head and neck cancer. *Dis Esophagus*. 1999;12(3):186-90.

Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, Omori T, Sugiura H, Goda K, Kaise M, Inoue H, Ishikawa H, Ochiai A, Shimoda T, Watanabe H, Tajiri H, Saito D. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1566-72.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.

Ono S, Fujishiro M, Niimi K, Goto O, Kodashima S, Yamamichi N, Omata M. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms. *Gastrointest Endosc.* 2009;70(5):860-6.

Oyama T, Inoue H, Arima M, Momma K, Omori T, Ishihara R, Hirasawa D, Takeuchi M, Tomori A, Goda K. Prediction of the invasion depth of superficial squamous cell carcinoma based on microvessel morphology: magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society. *Esophagus.* 2017;14(2):105-12.

Park JM, Seok Lee I, Young Kang J, Nyol Paik C, Kyung Cho Y, Woo Kim S, Choi MG, Chung IS. Acute esophageal and gastric injury: Complication of Lugol's solution. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42(1):135-7.

Park JW, Lee SW. Clinical outcomes of synchronous head and neck and esophageal cancer. *Radiat Oncol J.* 2015;33:172-8.

Petit T, Georges C, Jung GM, Borel C, Bronner G, Flesch H, Massard G, Velten M, Haegele P, Schraub S. Systematic esophageal endoscopy screening in patients previously treated for head and neck squamous-cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2001;12(5):643-6.

Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM, Bruce JY, Busse PM, Caudell JJ, Cmelak AJ, Colevas AD, Eisele DW, Fenton M, Foote RL, Galloway T, Gillison ML, Haddad RI, Hicks WL, Hitchcock YJ, Jimeno A, Leizman D, Maghami E, Mell LK, Mittal BB, Pinto HA, Ridge JA, Rocco JW,

Rodriguez CP, Shah JP, Weber RS, Weinstein G, Witek M, Worden F, Yom SS, Zhen W, Burns JL, Darlow SD. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(7):873-98.

Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, Amato A, Berr F, Bhandari P, Bialek A, Conio M, Haringsma J, Langner C, Meisner S, Messmann H, Morino M, Neuhaus H, Piessevaux H, Rugge M, Saunders BP, Robaszkiewicz M, Seewald S, Kashin S, Dumonceau JM, Hassan C, Deprez PH. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Sep;47(9):829-54.

Porcheri C, Meisel CT, Mitsiadis T. Multifactorial contribution of notch signaling in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2019 26;20(6):1520.

Priante AVM, Gross JL, Sztokfisz CZ, Nishimoto IN, Kowalski LP. Diagnosis of second primary tumor and long-term survival after single initial triple endoscopy in patients with head and neck cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;271(8):2285-92.

Rennemo E, Zätterström U, Evensen J, Boysen M. Reduced risk of head and neck second primary tumors after radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2009;93(3):559-62.

Rice TW, Blackstone EH, Rusch VW. Editorial: 7th edition of the AJCC cancer staging manual: Esophagus and esophagogastric junction. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(7):1721-4.

Rice TW. Esophageal cancer staging. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;48(3):157-63.

Rizvi QU, Balachandran A, Koay D, Sharma P, Singh R. Endoscopic management of early esophagogastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017;26(2):179-91.

Safatle-Ribeiro AV, Baba ER, Faraj SF, Rios JT, de Lima MS, Martins BC, Geiger SN, Pennacchi C, Gusman C, Kawaguti FS, Uemura RS, de Melo ES, Ribeiro U Jr, Maluf-Filho F. Diagnostic accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy in Lugol-unstained esophageal superficial lesions of patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(6):1195-207.

Sallum RAA. Resultados da esofagectomia por videotoracoscopia em pacientes com câncer do esôfago. Universidade de São Paulo; 2015.

Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Fléjou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000;47(2):251-5.

Shah PM, Gerdes H. Endoscopic options for early stage esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(1):20-30.

Shahid MW, Wallace MB. Endoscopic imaging for the detection of esophageal dysplasia and carcinoma. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2010;20(1):11-24.

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 cancers. *Gastrointest Endosc*. 2001;53(1):1-5.

Shiozaki H, Tahara H, Kobayashi K, Yano H, Tamura S, Imamoto H, Yano T, Oku K, Miyata M, Nishiyama K, et al. Endoscopic screening of early esophageal cancer with the Lugol dye method in patients with head and neck cancers. *Cancer*. 1990 15;66(10):2068-71.

Su YY, Chen WC, Chuang HC, Guo CS, Lin YT, Luo SD, Fang FM, Chien CY. Effect of routine esophageal screening in patients with head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(4):350-4.

Sunpaweravong S, Bunbanjerdasuk S, Pongrujikorn T, Naktang C, Sunpaweravong P, Nitiruangjaras A, Dechaphankul T, Jinawath N. Clonal relationship of synchronous head and neck cancer and esophageal cancer assessed by single nucleotide polymorphism-based loss of heterozygosity analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1174.

Takahashi H, Arimura Y, Masao H, Okahara S, Tanuma T, Kodaira J, Kagaya H, Shimizu Y, Hokari K, Tsukagoshi H, Shinomura Y, Fujita M. Endoscopic submucosal dissection is superior to conventional endoscopic resection as a curative treatment for early squamous cell carcinoma of the esophagus (with video). *Gastrointest Endosc.* 2010;72(2):255-64, 264.e1-2.

Takenaka R, Kawahara Y, Okada H, Hori K, Inoue M, Kawano S, Tanioka D, Tsuzuki T, Uemura M, Ohara N, Tominaga S, Onoda T, Yamamoto K. Narrow-band imaging provides reliable screening for esophageal malignancy in patients with head and neck cancers. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(12):2942-8.

Taylor PR, Abnet CC, Dawsey SM. Squamous dysplasia-The precursor lesion for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(4):540-52.

The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(6 Suppl):S3-43.

Tincani AJ, Brandalise N, Altemani A, Scanavini RC, Valério 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(2):170-4.

Tomizawa Y, Wang KK. Screening, surveillance, and prevention for esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38(1):59-73.

Toyonaga T, Man-i M, East JE, Nishino E, Ono W, Hirooka T, Ueda C, Iwata Y, Sugiyama T, Dozaiku T, Hirooka T, Fujita T, Inokuchi H, Azuma T. 1,635 Endoscopic submucosal dissection cases in the esophagus, stomach, and colorectum: complication rates and long-term outcomes. *Surg Endosc.* 2013 Mar;27(3):1000-8.

Tseng CM, Wang HH, Lee CT, Tai CM, Tseng CH, Chen CC, Tsai YN, Chen TH, Hsu MH, Wang CC, Hwang TZ, Wang HP, Wang WL. A nationwide population-based study to assess the risk of metachronous esophageal cancers in head and neck cancer survivors. *Sci Rep.* 2020;10(1):884.

Wang GQ, Abnet CC, Shen Q, Lewin KJ, Sun XD, Roth MJ, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, Dawsey SM. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut.* 2005b;54(2):187-92.

Wang JW, Guan CT, Wang LL, Chang LY, Hao CQ, Li BY, Lu N, Wei WQ. Natural history analysis of 101 severe dysplasia and esophageal carcinoma cases by endoscopy. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:9612854.

Wang KK, Wongkeesong M, Buttar NS. American Gastroenterological Association technical review on the role of the gastroenterologist in the management of esophageal carcinoma. *Gastroenterology.* 2005a;128:1471-505.

Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and statistical study. *Am J Cancer.* 1932;16:1358-414.

Watanabe S, Ogino I, Inayama Y, Sugiura M, Sakuma Y, Kokawa A, Kunisaki C, Inoue T. Impact of the early detection of esophageal neoplasms in hypopharyngeal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13(2):e3-10.

Wei WQ, Chen ZF, He YT, Feng H, Hou J, Lin DM, Li XQ, Guo CL, Li SS, Wang GQ, Dong ZW, Abnet CC, Qiao YL. Long-term follow-up of a community assignment, one-time endoscopic screening study of esophageal cancer in China. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1951-7.

Yang J, Wei WQ, Niu J, Liu ZC, Yang CX, Qiao YL. Cost-benefit analysis of esophageal cancer endoscopic screening in high-risk areas of China. *World J Gastroenterol*. 2012;18(20):2493-501.

Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H, Maruyama K, Okuyama K, Takahashi H, Yokoyama T, Yoshino K, Hayashida M, Ishii H. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer*. 1995 15;76(6):928-34.

Yoshida Y, Goda K, Tajiri H, Urashima M, Yoshimura N, Kato T. Assessment of novel endoscopic techniques for visualizing superficial esophageal squamous cell carcinoma: Autofluorescence and narrow-band imaging. *Dis Esophagus*. 2009;22(5):439-46.

Zheng X, Mao X, Xu K, Lü L, Peng X, Wang M, Xu G, Hua Z, Wang J, Xue H, Wang J, Lu C. Massive endoscopic screening for esophageal and gastric cancers in a high-risk area of China. *PLoS One*. 2015;10(12):1-10.