

ADENOCARCINOMA VERSUS CARCINOMA EPIDERMÓIDE: ANÁLISE DE 306 PACIENTES EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma: analysis of 306 patients in university hospital

Valdir **TERCIOTI-JUNIOR**, Luiz Roberto **LOPES**, João de Souza **COELHO-NETO**

Trabalho realizado na Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo e Gastrocentro do Departamento de Cirurgia e Disciplina de Oncologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas - SP, Brasil.

DESCRITORES - Neoplasias esofágicas. Neoplasias de células escamosas. Adenocarcinoma. Esofagectomia.

Correspondência:

Nelson Adami Andreollo,
e-mail: nandreollo@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 23/04/2011
Aceito para publicação: 16/08/2011

HEADINGS - Esophageal neoplasms. Neoplasms, squamous cell. Adenocarcinoma. Esophagectomy.

RESUMO - Racional - A literatura médica tem registrado aumento progressivo e significativo da prevalência do adenocarcinoma do esôfago nos últimos anos e este fato tem importância epidemiológica nos tratamentos a serem instituídos, na evolução e prognóstico dos doentes. **Objetivo** - Analisar dados epidemiológicos dos carcinomas epidermóides e adenocarcinomas. **Métodos** - Estudo retrospectivo dos tumores de esôfago em hospital universitário analisando a prevalência dos carcinomas epidermóides e adenocarcinomas, suas respectivas localizações, tipos histopatológicos, os hábitos, as características de cor, sexo, idade e procedência dos doentes. Foram revistos os prontuários dos doentes operados e tratados por adenocarcinomas e carcinomas epidermóides do esôfago no período de 1983 a 2010. **Resultados** - Foram estudados 306 doentes assim distribuídos: 192 (62,7%) portadores de carcinoma espinocelular e 114 (37,3%) de adenocarcinoma de esôfago. Todos foram submetidos à ressecção cirúrgica (esofagectomia) com intenção curativa. Entre os casos com carcinoma espinocelular os dados obtidos foram: 80,7% brancos, 11,5% pardos, 7,8% negros, 88,0% do gênero masculino, 12,0% do feminino, média de idade 54,7 anos, 88,0% tabagistas e 77,7% etilistas. Entre os doentes com adenocarcinoma os dados obtidos foram: 92,1% brancos, 6,1% pardos, 1,8% negros, 85,1% homens, 14,9% mulheres, média de idade 57,9 anos, 66,7% tabagistas e 45,6% etilistas. **Conclusão** - O adenocarcinoma de esôfago tem apresentado incidência mais elevada nos últimos anos e este fato tem importância epidemiológica, nos tratamentos a serem instituídos, na evolução e prognóstico dos doentes.

ABSTRACT - Background - Medical literature has recorded a significant and progressive increase in the prevalence of esophageal adenocarcinoma in recent years, and this fact has epidemiological importance in the treatment, in the evolution and prognosis of patients. **Aim** - A retrospective study of esophageal tumors in university hospital, analyzing the prevalence of squamous cell carcinomas and adenocarcinomas, their locations, histological types, habits, characteristics, color, sex, age and origin of patients. **Methods** - Were reviewed the medical records of surgical patients treated for adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the esophagus in the period 1983 to 2010. **Results** - The 306 patients were distributed as follows: 192 (62.7%) patients with squamous cell carcinoma and 114 (37.3%) adenocarcinoma of the esophagus. All patients underwent surgical resection (esophagectomy) with curative intent. Among the cases with squamous cell carcinoma 80.7% were white, 11.5% mulatto, 7.8% black, 88.0% male, 12.0% female, mean age of 54.7 years, 88.0% were smokers and 77.7% were alcoholics. Among patients with adenocarcinoma 92.1% were white, 6.1% mixed race, 1.8% black, 85.1% male, 14.9% female, mean age 57.9 years; 66, 7% were smokers and 45.6% were alcoholics. **Conclusion** - Adenocarcinoma of the esophagus has shown a higher incidence in recent years and this fact has epidemiological importance, in the treatment to be instituted, in the evolution and prognosis of patients.

INTRODUÇÃO

O câncer de esôfago no mundo é o oitavo tumor mais frequente, responsável por 481.000 novos casos em 2008 (3,8% do total de casos de câncer) e o sexto tumor como causa de morte com 406.000 óbitos (5,4% do total). A variação geográfica na incidência é muito marcante, variando até 20 vezes nas áreas de alto risco da China e áreas de baixo risco na África ocidental. Outras áreas de alto risco relativo são a África oriental e a porção centro-sul da Ásia e no Japão (apenas nos homens)⁷.

As estimativas do câncer de esôfago feitas pelo Instituto Nacional do Câncer no Brasil para 2010 seriam de 7.890 novos casos em homens e 2.740 novos casos em mulheres, totalizando 10.630 novos casos, sendo o oitavo tipo de câncer mais incidente na população brasileira¹³. Além disso, destaca-se a maior incidência deste tipo de neoplasia nas regiões sul e sudeste do Brasil, sendo os estados de São Paulo e Rio Grande do Sul os com maior incidência, respectivamente, no país^{13,21}.

O tabagismo e o etilismo são os agentes principais na Europa e na América do Norte, onde mais de 90% dos casos podem ser atribuídos a estes fatores. O tabaco mastigável é um importante fator na Índia subcontinental. O consumo de bebidas quentes, como o mate, aumenta o risco, sendo responsável pelas altas taxas no Uruguai, sul do Brasil e nordeste da Argentina^{6,10,12}.

Os cânceres de esôfago podem ser classificados quanto aos aspectos histopatológicos em carcinoma epidermóide ou espinocelular (CEC) e o adenocarcinoma. O primeiro é derivado do epitélio estratificado não queratinizado, característico da mucosa normal do esôfago. É o tipo histológico mais comum; ocorre mais frequentemente em homens a partir dos 50 anos e acomete principalmente os segmentos médio e inferior (mais de 80% dos casos) do órgão. Este tipo de tumor tem íntima correlação entre tabagismo e alcoolismo^{3,12}.

O adenocarcinoma no terço distal do esôfago, na maioria das vezes é decorrente da metaplasia intestinal do epitélio (esôfago de Barrett) e, portanto, secundário ao refluxo gastroesofágico crônico. Existe forte relação entre sua incidência e indivíduos obesos (IMC > 30 kg/m²). Esta neoplasia desenvolve-se no epitélio colunar displásico, principalmente na junção esofagogastrica e cárdia. Variantes raras dos adenocarcinomas incluem o carcinoma mucoepidermóide e o carcinoma adenóide cístico^{4,18,24}.

A melhor estratégia de tratamento para o câncer de esôfago é a realização de esofagectomia; entretanto, outras opções vêm sendo estudadas nos últimos anos tais como a realização de quimioterapia e radioterapia neo-adjuvantes^{11,22,23}.

Nos últimos anos, a literatura médica tem registrado aumento progressivo e significativo da

prevalência do adenocarcinoma do esôfago^{2,9,16,18}, e no Brasil não há informações concretas epidemiológicas sobre este fato.

O objetivo da pesquisa é analisar as principais características dos doentes operados no Hospital Universitário da Unicamp nos últimos 28 anos para o tratamento dos dois principais tipos tumorais do esôfago: o CEC e o adenocarcinoma.

MÉTODOS

Foi realizada revisão dos prontuários médicos com a finalidade de se identificar todos os casos com o diagnóstico de carcinoma epidermóide e adenocarcinoma do esôfago operados com intenção curativa no Hospital das Clínicas da UNICAMP no período de 1983 a 2010. Esta pesquisa recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

As características de cada doente, o tipo histológico e localização do tumor no esôfago e a sua frequência no decorrer dos anos foram revisadas e analisadas. As características incluíram a idade, o sexo, a raça, a procedência, o consumo de álcool e o tabagismo.

Os critérios de inclusão foram: 1) doentes com neoplasia de esôfago submetidos a ressecção cirúrgica; 2) histologia tumoral tipo carcinoma epidermóide ou adenocarcinoma; 3) localização tumoral nos segmentos médio e inferior do esôfago. Os doentes com prontuários não localizados ou com dados incompletos foram excluídos.

O total de doentes considerados no estudo foram 306 assim distribuídos: 192 (62,7%) portadores de carcinoma epidermóide e 114 (37,3%) portadores de adenocarcinoma.

RESULTADOS

Foram observados as seguintes frequências quanto à cor, sexo e idade dos doentes (Tabela 1).

TABELA 1 - Cor, sexo e idade (anos) dos 306 doentes analisados

Prevalência: cor, sexo e idade (anos)		CEC		Adenocarcinoma	
Cor	Branca	155	80,7 %	105	92,1%
	Parda	22	11,5 %	7	6,1%
	Preta	15	7,8 %	2	1,8%
Sexo	Masculino	169	88,0 %	97	85,1%
	Feminino	23	12,0 %	17	14,9%
Idade (anos)	Média	54,7		57,9	
	Desvio-padrão	8,8		11,8	
	Mínima	18		18	
	Mediana	55		60	
	Máxima	78		78	

A prevalência dos sintomas tabagismo e etilismo nos grupos está descrito na Tabela 2.

TABELA 2 - Sintomas de tabagismo e etilismo em 306 pacientes com câncer do esôfago

Sintomas	CEC		Adenocarcinoma	
Tabagismo - ausente	30	12,0 %	38	33,3 %
Tabagismo - presente	162	88,0 %	76	66,7 %
Etilismo - ausente	49	22,3 %	62	54,4 %
Etilismo - presente	143	77,8 %	52	45,6 %

Na localização tumoral, os CEC foram divididos em segmentos médio e inferior (Tabela 3).

TABELA 3 - Localização tumoral nos casos de CEC

Localização tumoral	CEC	
Terço médio	124	64,6 %
Terço inferior	68	35,4 %

A localização tumoral dos adenocarcinomas do esôfago foram divididos conforme a classificação de Siewert²⁰ (Tabela 4).

TABELA 4 - Localização tumoral do adenocarcinoma, conforme classificação de Siewert²⁰

Localização tumoral	Adenocarcinoma	
Tipo 1	18	15,8 %
Tipo 2	42	36,8 %
Tipo 3	54	47,4 %

Os graus histológicos do CEC e adenocarcinoma estão descritos na Tabela 5.

TABELA 5 - Graus histopatológicos do CEC e adenocarcinoma em 308 casos de câncer o esôfago

Grau de diferenciação	CEC		Adenocarcinoma	
Bem diferenciado	23	12,0 %	17	14,9 %
Moderadamente diferenciado	131	68,2 %	61	53,5 %
Pouco diferenciado	38	19,8 %	36	31,6 %

A procedência dos doentes considerando o estado brasileiro de origem é mostrado na Tabela 6.

TABELA 6 - Procedência dos doentes considerando o estado de origem

Procedência - Estado	CEC		Adenocarcinoma	
São Paulo (SP)	183	95,3 %	101	88,6 %
Minas Gerais (MG)	7	3,6 %	9	7,9 %
Rondonia (RO)	1	0,5 %	0	0 %
Santa Catarina (SC)	1	0,5 %	0	0 %
Paraná (PR)	0	0 %	2	1,8 %
Mato Grosso do Sul (MS)	0	0 %	2	1,8 %

DISCUSSÃO

Nos últimos dez anos, vários autores têm relatado progressivo aumento na prevalência do adenocarcinoma de esôfago e junção esofagogástrica nos países do ocidente^{2,5,8,16} e também em alguns

países do oriente⁹. Os principais fatores envolvidos são o refluxo gastroesofágico crônico e não tratado, o tabagismo e a obesidade. A infecção pelo *Helicobacter pylori* e o uso de anti-inflamatórios não esteroidais estão associados a baixo risco da doença. Entretanto, a não ingestão diária de frutas frescas, vegetais e cereais com fibras podem elevar estes risco^{5,8,12,18}.

A classificação destes tumores mais utilizada na literatura foi proposta por Siewert et al.²⁰, conhecida como I, II e III, respectivamente, localizados no esôfago, junção esofagogástrica e fundo gástrico. É amplamente empregado pelos autores para orientar a operação a ser realizada e a reconstrução do trato digestivo.

O aumento da frequência da doença tem sido enfatizada nas publicações de vários países. Devesa et al.⁴ cita aumento de 8% a 10 % por ano na incidência de adenocarcinoma esofágico e da cárdia entre os homens norte-americanos desde 1976, taxa de crescimento mais alta que outros tipos de tumores. Blot et al.² confirmam os dados anteriores, destacando que ao contrário do adenocarcinoma do esôfago e da cárdia, o CEC e o adenocarcinoma distal do estômago mostram tendência de leve declínio na incidência, no mesmo período de estudo.

Pera et al.¹⁶ nos Estados Unidos concluíram que houve aumento de cinco a seis vezes na incidência de adenocarcinoma esofágico entre 1935 e 1971 e depois entre 1974 e 1981. Além disso, menos que 10% dos doentes com adenocarcinoma apresentam previamente esôfago de Barrett¹⁷.

Siegel et al.¹⁹ na Suíça enfatizam a elevação da doença relacionada ao refluxo gastroesofágico e ingestão de grande quantidade de gorduras.

Wayman et al.²⁸ relatam que no Reino Unido, entre os anos de 1984 e 1993 foram registrados o total de 22.300 casos de cânceres gástricos e esofágicos em população estimada de 6,7 milhões de habitantes. Enquanto neste período a incidência de câncer gástrico diminuiu de 12,8 para 10,5 casos, o câncer esofágico aumentou de 4,6 para 5,4 casos por 100.000 habitantes e a incidência do adenocarcinoma da cárdia elevou-se na proporção de 29,1% para 52,2%. Estes autores enfatizam a importância de considerar o adenocarcinoma da junção esofagogástrica como distintos do adenocarcinoma gástrico nos registros de bases populacionais de câncer, objetivando futuras análises epidemiológicas. Triboulet et al.²⁶ relatam também elevação da doença na França.

Naves et al.¹⁴, na Argentina, analisaram as biópsias endoscópicas de doentes com tumores esofágicos em vários períodos e constataram que os homens constituem 75,6% dos adenocarcinomas e 57,1% dos carcinomas epidermóides. A média de idade dos portadores de adenocarcinomas foi de 66 anos e 67,9 anos nos carcinomas epidermóides e concluem que ocorreu elevação de 10% na incidência dos adenocarcinomas nos períodos analisados. Andreu Garcia enfatiza a elevação dos adenocarcinomas no

Chile e Colômbia e discutem a etiopatologia da doença¹.

Hashibe et al.⁶ analisaram os cânceres esofágicos em centros hospitalares da Romênia, República Checa, Polônia e Rússia relacionando-os ao alcoolismo e tabagismo. Concluíram que a ingestão continuada de álcool e o cigarro elevam o risco de carcinomas epidermóides; no entretanto, o consumo de álcool não elevou a incidência dos adenocarcinomas esofágicos.

Kusano et al.⁹ no Japão revisaram um total de 6.953 pacientes operados de adenocarcinomas gástricos avançados no período de 1962 a 2005, sendo que 520 pacientes eram portadores de adenocarcinoma da junção esofagogástrica. Estes autores observaram incidência de 2,3% do adenocarcinoma da junção no período de 1962 a 1965 e aumento para 10,0% no período de 2001 a 2005. Outro dado fornecido pelos autores foi o aumento da proporção dos tumores Siewert tipo II de 28,5% (1962 a 1965) para 57,3% (2001 a 2005), enquanto os tumores Siewert do tipo I permaneceram com a sua incidência próximo a 1,0%.

Na Índia, Tony et al.²⁵ revisaram 476 casos de câncer de esôfago distal de ambos os tipos histológicos (CEC e adenocarcinoma), no período de 1985 a 2004 e confirmaram padrão consistente na mudança da frequência e histologia no período, com aumento do adenocarcinoma da junção esofagogástrica significância estatística. Além disso, não houve mudança no padrão da incidência de CEC do esôfago distal no período estudado.

Olsen et al.¹⁵ estudando adenocarcinomas esofágicos e da transição esofagogástrica na Austrália constataram que estes doentes apresentam respectivamente índices de massa corpórea e refluxos ácidos elevados mais elevados, respectivamente, em 23% e 36%, comparando com grupos controles. A conclusão final destes autores é que a ocorrência destes tumores pode ser perfeitamente prevenida mantendo-se IMC dentro dos limites da normalidade, evitando-se o tabagismo e controlando-se o refluxo gastroesofágico sintomático.

Wang et al.²⁷ na China relatam que epidemiologicamente o adenocarcinoma da junção tem distribuição geográfica muito similar ao CEC, especialmente nas províncias de Linzhou (Linxian), Henan Province e regiões norte do país, as quais tem as maiores incidências mundiais de CEC. E ambos os tipos histológicos nestas áreas são referidos como tumores esofágicos pelo público em geral devido ao sintoma de disfagia. Além disso, também enfatizam que provavelmente o adenocarcinoma é entidade distinta, uma vez que a incidência de esôfago de Barrett no país é muito baixa.

Esta pesquisa teve a finalidade de revisar a frequência dos dois tipos histológicos do câncer esofágico mais prevalentes, os seus principais sintomas, a sua procedência e o perfil dos pacientes tratados e operados em um hospital universitário de referência.

Ambos os grupos estudados apresentaram

distribuição semelhante quanto a cor, sexo e idade sendo o câncer de esôfago mais comum em indivíduos de cor branca, do sexo masculino e após a sexta década de vida. Além disso, destacam-se os antecedentes pessoais de tabagismo e etilismo em ambos os grupos como também se vê na literatura médica^{6,21}. O tipo histológico mais frequente em ambos os tumores foi o moderadamente diferenciado (adenocarcinoma – 53,5%; CEC – 68,2%). O local mais frequente do adenocarcinoma foi do tipo III da classificação de Siewert (47,4%), seguido pelo tipo II (36,8%). O local mais frequente do CEC foi no segmento médio do esôfago (64,6%).

Outro aspecto observado foi a procedência dos pacientes, tanto a cidade como o seu respectivo estado de origem. A grande maioria dos doentes foi referenciada ao hospital da região metropolitana de Campinas, consequentemente, a grande maioria provém do Estado de São Paulo.

CONCLUSÃO

O adenocarcinoma de esôfago tem apresentado incidência mais elevada nos últimos anos e este fato tem importância epidemiológica, nos tratamentos a serem instituídos, na evolução e prognóstico dos doentes.

REFERÊNCIAS

1. Andreu Garcia M. Esophageal adenoma-carcinoma and Barrett's esophagus. *Gastric adenocarcinoma and Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31 Suppl 4:66-9.
2. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus and Gastric Cardia. *JAMA*. 1991;265(10):1287-9.
3. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol*. 2004;31(4):450-64.
4. Devesa SS, Fraumeni JF. The Rising Incidence of Gastric Cardia Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(9):747-9.
5. Hansson L-E, Sparén P, Nyrén O. Increasing incidence of both major histological types of esophageal carcinomas among men in Sweden. *Int J Cancer*. 1993;54(3):402-7.
6. Hashibe M, Boffetta P, Janout V, Zaridze D, Shangina O, Mates D, Szeszenia-Dabrowska N, Bencko V, Brennan P. Esophageal cancer in Central and Eastern Europe: tobacco and alcohol. *Int J Cancer*. 2007;120(7):1518-22.
7. International Agency for Research on Cancer. 2008. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/Oesophagus.pdf>.
8. Keeney S, Bauer TL. Epidemiology of adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Surg Oncol Clin N Am*. 2006;15(4):687-96.
9. Kusano C, Gotoda T, Khor CJ, Katai H, Kato H, Taniguchi H, et al. Changing trends in the proportion of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in a large tertiary referral center in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(11):1662-5.
10. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyrén O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *Int J Cancer*. 2000;85:340-6.
11. Law S, Wong J. The Current Management of Esophageal Cancer. *Adv Surg*. 2007;41:93-119.
12. Lundell LR. Etiology and risk factors for esophageal carcinoma. *Dig Dis*. 2010;28(4-5):641-4.

13. National Cancer Institute. Incidence of cancer in Brasil:2010. Rio de Janeiro,2009.
14. Naves AE, Lapalma F, Rodríguez Ciancio JI. Relative frequency of esophageal squamous carcinoma and adenocarcinoma in a series of endoscopic biopsies performed in Rosario, Argentina. *Rev Panam Salud Publica.* 2007;22(6):383-8.
15. Olsen CM, Pandeya N, Green AC, Webb PM, Whiteman DC; Australian Cancer Study. Population attributable fractions of adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Am J Epidemiol.* 2011;174(5):582-90.
16. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology.* 1993;104(2):510-3.
17. Pera M, Manterola C, Vidal O, Grande L. Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2005;92(3):151-9.
18. Ryan AM, Duong M, Healy L, Ryan SA, Parekh N, Reynolds JV, Power DG. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: Epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(4):309-19
19. Siegel G, Wagner M, Seiler Ch. Carcinomas of the esophago-gastric junction: surgical strategies. *Swiss Surg.* 2003;9(3):121-6.
20. Siewert JR, Stein HJ, Feith M. Adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. *Scand J Surg.* 2006;95(4):260-9.
21. Terciotti Jr. V, Lopes LR, Coelho Neto JDS, Andreollo NA. New aspects of the neo-adjvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma: a review of medical literature. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2009;22:33-40.
22. Terciotti Jr. V, Lopes LR, Coelho-Neto JDS, Andreollo NA. Does neoadjuvant therapy increase postoperative complications of esophagectomy? *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2010;23:168-72.
23. Terciotti Jr. V, Lopes LR, Coelho-Neto JDS, Carvalheira JB, Andreollo NA. Local effectiveness and complications of neoadjuvant therapy in esophageal squamous cell carcinoma: radiotherapy versus chemoradiotherapy. *Rev Col Bras Cir.* 2011;38(4):227-34.
24. Thomas T; Abrams KR; Caestecker JS; Robinson RJ. Meta-analysis: cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1464-77.
25. Tony J, Kumar S, Thomas V. Time trends and pathological profile of carcinoma lower oesophagus and gastro-oesophageal junction over the last 20 years - an experience from South India. *Trop Gastroenterol.* 2007;28(3):113-6.
26. Triboulet JP, Mariette C. Oesophageal cancer: what's new during the last 10 years?. *Bull Cancer.* 2008;95(4):425-31.
27. Wang LD, Zheng S, Zheng ZY, Casson AG. Primary adenocarcinomas of lower esophagus, esophagogastric junction and gastric cardia: in special reference to China. *World J Gastroenterol.* 2003;9(6):1156-64.
28. Wayman J, Forman D, Griffin SM. Monitoring the changing pattern of esophago-gastric cancer: data from a UK regional cancer registry. *Cancer Causes Control.* 2001;12(10):943-9.