

# Câncer de esôfago: epidemiologia, diagnóstico e tratamento

## *Esophageal Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment*

Ricardo C Queiroga<sup>1</sup> e Ana Paula Pernambuco<sup>2</sup>

### Resumo

O câncer de esôfago é uma neoplasia relativamente incomum e extremamente letal. No mundo ocidental, a doença tem maior frequência em homens, negros, com mais de 50 anos de idade e de nível sócio-econômico baixo. A distribuição epidemiológica sugere o envolvimento de fatores ambientais e alimentares, com uma predisposição genética pouco definida. As deficiências nutricionais associadas ao alcoolismo e ao tabagismo podem contribuir para o processo da carcinogênese. A presença de disfagia progressiva, odinofagia, desconforto retroesternal, dor epigástrica, náuseas e anorexia sugerem a existência de carcinoma esofágico. Os exames complementares utilizados para o diagnóstico do carcinoma esofágico incluem a radiografia com duplo contraste, a esofagoscopia com biópsia, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. A maioria dos pacientes com carcinoma de esôfago já chega ao cirurgião apresentando invasão tumoral local ou metástase em outros órgãos, e já não são mais passíveis de um tratamento curativo. Para estes, a dilatação endoscópica seriada e a colocação cirúrgica de gastrostomia ou jejunostomia são utilizadas como medidas paliativas. Detectando-se o carcinoma precocemente, o tratamento cirúrgico consiste em ressecção do tumor, dos linfonodos regionais e na reconstrução do trânsito esofagogástrico. Atualmente, os protocolos de tratamento englobam a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia. Embora nenhum dado de eficácia tenha sido publicado, esforços na detecção precoce do carcinoma esofágico demonstram que é possível detectá-lo ainda em um estágio assintomático.

**Palavras-chave:** Neoplasias esofágicas, Epidemiologia, Diagnóstico, Tratamento.

<sup>1</sup> Biólogo. Interno em Medicina pela Universidade Gama Filho, RJ - Brasil.

<sup>2</sup> Médica Gastroenterologista. Professora Adjunta da Universidade Gama Filho, RJ - Brasil.

Endereço para correspondência: A.P.P.F.R. Serviço de Hepatologia (8ª Enfermaria), Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro. Rua Santa Luzia, 206. CEP 22030-042. Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

## Abstract

Esophageal cancer is a relatively uncommon and extremely lethal malignant neoplasm. In the West, this disease is much more common in black males over 50 years of age with low socioeconomic status. Epidemiological distribution suggests the influence of environmental and nutritional factors, with a poorly defined genetic predisposition. Malnutrition associated with alcoholism and smoking can contribute to esophageal carcinogenesis. The presence of painful swallowing, progressive dysphagia, heartburn, stomachache, nausea, and anorexia are suggestive of esophageal cancer. Diagnostic methods for esophageal carcinoma include esophagogram, endoscopy with biopsy, computerized axial tomography, and magnetic resonance imaging. Most patients with esophageal cancer already present to the surgeon with local tumor invasion or metastases. Consequently, many are not candidates for curative treatment. For these, repeated endoluminal dilation therapy and surgical placement of a gastrostomy or jejunostomy tube are used as palliation. Early detection allows possible surgical resection of the tumor and local lymph nodes and reconstruction of the esophagogastric tract. Current treatment protocols include surgery, chemotherapy, and radiation therapy. Although no data on efficacy have been published, efforts at early detection of squamous cell cancer have demonstrated the possibility of detection in early asymptomatic stages.

**Key words:** Esophageal cancer, Epidemiology, Diagnosis, Treatment.

## EPIDEMIOLOGIA

O câncer de esôfago é uma neoplasia maligna relativamente incomum e extremamente letal. Acomete mais homens do que mulheres, surge com maior frequência depois dos 50 anos de idade (maior incidência aos 65) e parece estar associado a níveis sócio-econômicos mais baixos. Na América do Norte e na Europa Ocidental, a doença é muito mais comum em negros do que em brancos. Uma característica interessante é a sua rara ocorrência antes dos 30 anos<sup>1</sup>.

A incidência do câncer de esôfago no mundo varia notavelmente. Ocorre mais frequentemente dentro de uma região que se estende da costa sul do Mar Cáspio, ao oeste, até o norte da China, a leste, abrangendo partes do Irã, Ásia Central, Afeganistão, Sibéria e Mongólia<sup>2</sup>.

Visando facilitar o estudo da incidência, classificam-se as regiões em baixa incidência (1/100.000: Noroeste da África e entre as mulheres de vários países); incidência intermediária (5/100.000: Caribe e Sudeste da América Latina e Índia); incidência elevada (15/100.000: homens de raça negra na África do Sul e América do Norte); incidência muito elevada (> 50/100.000: China, Irã e Litoral Caspiano)<sup>3</sup>.

No Brasil, segundo estimativas do Ministério da Saúde, vão ocorrer em 2005 cerca de 8.140 casos novos de câncer de esôfago em homens e 2450 em mulheres. Estes números esperados correspondem a taxas brutas de incidência de 8,99/100.000, entre os homens, e de 2,61/100.000, entre as mulheres. A relação entre os sexos

é de (3,3 homens:1 mulher), com pico de prevalência entre os homens, na 5ª e 6ª décadas de vida<sup>4</sup>.

Nos Estados Unidos, estima-se que os números de casos novos e de óbitos por câncer de esôfago, esperados para 2005, sejam, respectivamente, 14.250 e 13.300. Dos casos novos, 10.860 irão ocorrer em homens e 3.390 em mulheres<sup>5</sup>. Em todas as regiões, as taxas de incidência mudaram pouco nos últimos anos. As taxas de mortalidade se aproximam das taxas de incidência devido à alta letalidade desta neoplasia<sup>6</sup>.

As enormes diferenças epidemiológicas sugerem o envolvimento de fatores ambientais e alimentares, com uma predisposição genética pouco definida. A maioria desses cânceres, na Europa e nos Estados Unidos, é atribuída ao uso do álcool e do fumo, quer seja o fumado, mascado ou aspirado através da mucosa nasal. O fumo, isoladamente, aumenta o risco de câncer de esôfago em 2 a 4 vezes. É importante ressaltar que o risco relativo aumenta com a quantidade de tabaco consumida ou de álcool ingerida, fatores que atuam de modo sinérgico. O consumo de uísque está ligado à maior incidência do que o de vinho ou cerveja, devido ao seu maior teor alcoólico. Algumas bebidas alcoólicas possuem quantidades significativas de carcinógenos, como os hidrocarbonetos policíclicos, óleos de fúsel e nitrosaminas, além de outros compostos mutagênicos. As deficiências nutricionais associadas ao alcoolismo podem contribuir para o processo da carcinogênese<sup>7,8</sup>.

Dentre outros fatores, destacamos alimentos e bebidas quentes, vegetais em conservas (compostos nitrosos),

agentes infecciosos (vírus papiloma humano), fatores sócio-econômicos (má-nutrição), esôfago celíaco, síndromes de Plummer-Vinson ou de Paterson-Kelly, as deficiências de riboflavina, vitaminas A, C e E, zinco e molibdênio<sup>9-14</sup>.

Alguns fatores como a suscetibilidade individual e algumas lesões predisponentes, também favorecem esse tipo de câncer. Cita-se a tilose (tipo A), que é uma síndrome rara, autossômica dominante, a qual se caracteriza por hiperqueratose das palmas e plantas dos pés, com 95 % de possibilidade de desenvolvimento do câncer de esôfago<sup>15,16,17</sup>.

Os cânceres de esôfago podem ser classificados, segundo a histologia, em carcinoma epidermóide (ou escamoso) e adenocarcinoma. O primeiro é derivado do epitélio estratificado não-queratinizado, característico da mucosa normal do esôfago. Trata-se do tipo histológico mais comum e ocorre mais freqüentemente em homens a partir dos 50 anos. Esse tumor acomete principalmente os terços médio e inferior (mais de 80% dos casos) do esôfago. Existe uma íntima correlação entre alcoolismo e tabagismo nos pacientes portadores dessa neoplasia. Cabe ressaltar a existência de variantes do carcinoma epidermóide: carcinoma verrucoso, carcinoma epidermóide tipo basilóide e carcinoma (epidermóide) sarcomatóide<sup>18,19</sup>.

O adenocarcinoma surge na parte distal do esôfago, na presença de refluxo gástrico crônico e metaplasia gástrica do epitélio (esôfago de Barrett). Existe uma forte relação entre sua incidência e indivíduos obesos (IMC >30 Kg/m<sup>2</sup>). O adenocarcinoma desenvolve-se no interior do epitélio colunar displásico principalmente na junção esôfago-gástrica/cárdia. Mesmo antes da neoplasia se tornar detectável, observam-se aneuploidia e mutações do p53 no epitélio displásico. Variantes raras dos adenocarcinomas incluem o carcinoma mucoso-epidermóide e o carcinoma adenóide-cístico<sup>20-25</sup>.

Freedman et al.<sup>26</sup> relatam uma provável associação entre a colecistectomia e o risco elevado de adenocarcinoma do esôfago, possivelmente por uma toxicidade do refluxo duodenal na mucosa esofágica.

Por motivos ainda não esclarecidos, a incidência de câncer epidermóide de esôfago diminuiu tanto na população negra quanto na branca nos EUA nos últimos 20 anos, enquanto se constatou uma notável elevação na taxa de adenocarcinomas, particularmente em homens brancos nesse país<sup>5,27</sup>.

## DIAGNÓSTICO

O carcinoma esofágico tem início insidioso e produz disfagia e obstrução progressiva e tardia. Os pacientes se

ajustam, em nível subconsciente, à sua maior dificuldade de deglutição alterando progressivamente sua dieta de alimentos sólidos para líquidos. Os outros sintomas para os quais os médicos devem estar atentos são uma leve odinofagia, desconforto retroesternal, sensação de corpo estranho no esôfago proximal, dor epigástrica, anorexia, náuseas, perda sangüínea e emagrecimento sem causa aparente<sup>28</sup>.

A disseminação do carcinoma de esôfago pode ocorrer por contigüidade, via linfática, hematogênica e intramural. O aparecimento de linfonodos endurecidos, palpáveis na fossa supraclavicular (nódulo de Troisier-Virchow) e na axila (nódulo de Ireland), geralmente significa doença metastática. Os tumores do terço superior ou médio drenam para linfonodos cervicais profundos, para-esofágicos, mediastínicos posteriores e traqueobrônquicos. Os do terço distal, para os linfonodos para-esofágicos, celíacos e do hilo esplênico. As metástases à distância mais importantes são fígado e pulmão<sup>29,30</sup>.

O exame radiológico deve incluir o duplo contraste para estudo do relevo mucoso, o que permite diagnosticar 70 % dos tumores superficiais e mais de 90 % do total de casos de carcinoma do esôfago<sup>29</sup>.

A esofagoscopia, complementada pela biópsia e citologia, constitui o melhor método diagnóstico do câncer do esôfago. À visão endoscópica, a neoplasia pode apresentar-se de aspecto vegetante, ulcerado ou infiltrante. Os tumores superficiais são identificados como pequenas lesões planas, erosivas ou elevadas. Qualquer irregularidade da mucosa no tocante à coloração, brilho ou relevo deve ser considerada suspeita<sup>29</sup>.

Um recurso adicional para identificação do tecido neoplásico em meio do epitélio normal consiste no uso de corantes, especialmente a solução de lugol a 3 %, que tem a propriedade de corar em marrom as células normais, por seu conteúdo de glicogênio, enquanto as células neoplásicas permanecem claras, orientando com maior precisão o local da biópsia<sup>30</sup>.

Além da biópsia, deve ser feita a citologia exfoliativa, colhendo-se o material por meio de uma pequena escova durante o exame endoscópico. Quando apenas o exame citológico mostra a presença de células displásicas, o paciente deverá ser acompanhado e a biópsia repetida até a completa elucidação do caso<sup>31</sup>.

A ultra-sonografia endoscópica possibilita avaliar a invasão da parede do esôfago e a biópsia de linfonodos periesofágicos suspeitos. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são utilizadas para o estadiamento<sup>29</sup>.

A TC permite classificar o câncer de esôfago em

quatro estádios: I) lesão polipóide intraluminal ou espessamento localizado da parede esofágica (3 a 5 mm), sem invasão mediastinal ou metástases; II) espessamento da parede esofágica (>5mm), sem invasão dos órgãos adjacentes ou metástases; III) espessamento da parede esofágica com extensão direta para o tecido circunjacente, presença ou ausência de adenopatia local ou regional, sem metástase à distância; e IV) metástase à distância<sup>30</sup>.

Outras técnicas potencialmente capazes de identificar o epitélio displásico incluem a cromoendoscopia e a espectroscopia de fluorescência induzida por laser<sup>32,33</sup>.

## TRATAMENTO

Infelizmente, a maioria dos pacientes com carcinoma de esôfago já chega ao cirurgião apresentando invasão tumoral local ou metástase em outros órgãos, e já não são mais passíveis de um tratamento curativo. Alguns desses pacientes são inoperáveis, isto é, já apresentam um estado geral tão comprometido pela evolução da doença que não podem ser levados à cirurgia. O grupo de pacientes com indicação cirúrgica pode ser dividido em: ressecável e irressecável. No primeiro grupo, o tratamento consiste em ressecção do tumor, dos linfonodos regionais e na reconstrução do trânsito esofagogástrico<sup>34</sup>.

No caso do paciente com câncer esofágico incurável e cirurgicamente irressecável, os principais problemas consistem em disfagia, desnutrição e controle das fístulas traqueoesofágicas. As abordagens paliativas incluem dilatação endoscópica seriada, colocação cirúrgica de gastrostomia ou jejunostomia para hidratação e alimentação, colocação endoscópica de uma endoprótese (*stent*) de metal expansiva para manter-se a luz patente e ocluir fístulas. Pode-se realizar a terapia fotodinâmica. No entanto, a fulguração endoscópica do tumor obstrutivo com laser Nd:YAG parece ser a mais promissora dessas técnicas<sup>35-40</sup>.

Vários protocolos de tratamento, incluindo a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia, têm sido propostos na última década. É importante ressaltar que nenhum dos três tipos de tratamento citados, isoladamente se mostrou eficaz. Atualmente, é preconizada a associação de duas ou até mesmo das três modalidades de tratamento<sup>34,41</sup>.

Uma metanálise envolvendo a combinação quimioterapia e radioterapia no pré-operatório, em 26 pacientes nos estágios II e III, demonstrou que o aumento da dose da radioterapia melhorou o prognóstico dos pacientes. Cabe citar que altas doses tanto de 5-fluoracil como de cisplatina também estão associadas a uma melhor resposta terapêutica<sup>42</sup>.

Estudos randomizados, comparando radioterapia e quimioterapia no pré-operatório mais cirurgia contra a

cirurgia isolada, demonstraram que não há nenhuma diferença significativa na sobrevivência dos pacientes analisados. O desenvolvimento de marcadores moleculares permitirá melhor seleção dos pacientes para o tratamento quimioterápico<sup>43,44</sup>.

Esforços para a detecção precoce do carcinoma esofágico têm se concentrado na pesquisa citológica ou em exames endoscópicos em áreas onde sua incidência é alta. Embora essas pesquisas demonstrem que é possível detectar o carcinoma esofágico em estágios assintomáticos, nenhum dado de eficácia (e.g., redução da mortalidade) foi publicado. Dentre as áreas estudadas, deve-se citar China<sup>45,46</sup>, Irã<sup>47</sup>, África do Sul<sup>48,49</sup>, Itália<sup>50</sup> e Japão<sup>51</sup>. Nos Estados Unidos, as pesquisas foram direcionadas para indivíduos que apresentavam elevados fatores de risco<sup>52,53</sup>.

Por se tratar de uma neoplasia extremamente agressiva e de prognóstico reservado, pacientes provenientes de áreas de alta incidência deverão ser submetidos a uma análise mais minuciosa. No futuro, marcadores moleculares poderão facilitar e identificar os pacientes com maior predisposição para o desenvolvimento dessa neoplasia, assim como a escolha da modalidade terapêutica (quimioterapia, radioterapia e/ou cirurgia).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Devessa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinomas in the United States. *Cancer*. 1998;83:2049.
2. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 613-4.
3. Alves GJ. *Temas de atualização em gastroenterologia*. Rio de Janeiro: Livraria Rubio; 2002. p 127-32.
4. Instituto Nacional de Câncer [homepage na Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c1996-2005 [citado em 5 Set 2005]. Estimativa 2005: incidência de câncer no Brasil. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2005/versaofinal.pdf>.
5. American Cancer Society [homepage on the Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2005 [citado em 5 Set 2005]. *Cancer Facts and Figures 2005*. Available from: <http://www.cancer.org>.
6. Johnson MC. The Esophagus. *Gastroenterology*. 2001;28(3):459-485.
7. Riddel RH, Path FRC. Early detection of neoplasia of the esophagus and gastroesophageal junction. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:853.
8. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Esôfago*. In: Robbins SL. *Patologia estrutural e funcional*. 6a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 698-707.
9. Rolón PA, Castellsagué X, Benz M, Munoz N. Hot and

- cold mate drinking and esophageal cancer in Paraguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995;4(6):595-605.
10. Lagergren J, Wang Z, Bergström R, Dillner J, Nyren O. Human papillomavirus infection and esophageal cancer: a nationwide seroepidemiologic case-control study in Sweden. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(2):156-62.
  11. Sur M, Cooper K. The role of the human papilloma virus in esophageal cancer. *Pathology.* 1998;30(4):348-54.
  12. Ferguson A, Kingstone K. Coeliac disease and malignancies. *Acta Paediatr.* 1996;Suppl 412:78-81.
  13. Lederer J. Os oligoelementos: alimentação e câncer. São Paulo: Manole; 1990.
  14. Livstone EM, Skinner DB. Tumores do Esôfago. In: Berk JE. *Bockus gastroenterologia.* São Paulo: Ed. Santos; 1991.
  15. Ellis A, Field JK, Field EA, Friedmann PS, Fryer A, Howard P, et al. Tylosis associated with carcinoma of the esophagus and oral leukoplakia in a large Liverpool family: a review of six generations. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1994;30(2):102-12.
  16. Risk JM, Mills HS, Garde J, Dunn JR, Evans KE, Hollstein M, et al. The tylosis esophageal cancer (TOC) locus: more than just a familial cancer gene. *Dis Esophagus.* 1999;12(3):173-6.
  17. Maillefer RH, Greydanus MP. To B or not to B: is Tylosis B truly benign? *Am J Gastroenterol.* 1999;94:829-34.
  18. Hamilton SR, Aaltonen. Tumours of the Digestive System. In: *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology & Genetics.* Lyon: IARC Press; 2000.
  19. Goldman L, Ausiello D. Cecil: tratado de medicina interna. 22ª ed. [s.l.]: Ed. Elsevier; 2005.
  20. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340(11):825-31.
  21. Koop H. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy.* 2004;36(2):103-9.
  22. Skacel M, Petras RE, Gramlich TL, Sigel JE, Richter JE, Goldblum JR. The diagnosis of low-grade dysplasia in Barrett's esophagus and its implications for disease progression. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(12):3383-7.
  23. Lagergren J, Bergström R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med.* 1999;130(11):883-90.
  24. Reid BJ, Blount PL, Rubin CE, Levine DS, Haggitt RC, Rabinovitch PS. Flow-cytometric and histological progression to malignancy in Barrett's esophagus: prospective endoscopic surveillance of a cohort. *Gastroenterology.* 1992;102(4 Pt 1):1212-9.
  25. Wijnhoven BP, Tilanus HW, Dinjens WN. Molecular biology of Barrett's adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2001;233(3):322-37.
  26. Freedman J, Ye W, Naslund E, Lagergren J. Association between Cholecystectomy and adenocarcinoma of the Esophagus. *Gastroenterology.* 2001;121:548-53.
  27. Blot WJ, McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol.* 1999;26(5 Suppl 15):2-8.
  28. Dani R. *Gastroenterologia Essencial.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998.
  29. Vieira OM, Chaves CP, Manso JEF, Eulálio JMR. *Clínica Cirúrgica: fundamentos teóricos e práticos.* São Paulo: Atheneu; 2002. p. 193-8.
  30. López M, Laurentys-Medeiros J. *Semiologia Médica: as bases do diagnóstico clínico.* 4a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p. 683-94.
  31. Porto CC. *Semiologia Médica.* 4a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p. 636-8.
  32. Canto MI, Setrakian S, Petras RE, Blades E, Chak A, Sivak MV Jr. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc.* 1996;44(1):1-7.
  33. Panjehpour M, Overholt BF, Vo-Dinh T, Haggitt RC, Edwards DH, Buckley FP. Endoscopic fluorescence detection of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* 1996;111(1):93-101.
  34. Vinhaes JC. *Clínica e terapêutica cirúrgicas.* 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
  35. Townsend MC, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston: textbook of surgery.* 17th ed. Philadelphia: Ed. Elsevier; 2004. p. 1091-1150.
  36. Tietjen TG, Pasricha PJ, Kalloo NA. Management of malignant esophageal stricture with esophageal dilation and esophageal stents. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1994;4(4):851-62.
  37. Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, McCaughan JS Jr, Gerdes H, Overholt BF, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 1995;42(6):507-12.
  38. Kubba AK. Role of photodynamic therapy in the management of gastrointestinal cancer. *Digestion.* 1999;60(1):1-10.
  39. Heier SK, Heier LM. Tissue sensitizers. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1994;4(2):327-52.
  40. Bourke MJ, Hope RL, Chu G, Gillespie PE, Bull C, O'Rourke I, et al. Laser palliation of inoperable malignant dysphagia: initial and at death. *Gastrointest Endosc.* 1996;43(1):29-32.
  41. Decamp MM, Sugarbaker DJ. Esophageal cancer: adjuvant therapy. In: Pearson FG. *Esophageal surgery.* New York: Churchill-Livingstone; 1995.
  42. Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R. Preoperative chemoradiotherapy in esophageal cancer: Evidence of dose response [abstract]. *Proc ASCO.* 247a;2000.

43. Burmeister BH, Smithers BM, Fitzgerald L. Randomized phase III trial of preoperative chemoradiation followed by surgery (CR-S) versus surgery alone (S) for localized resectable cancer of the esophagus. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001;19:305-13.
44. Urba SG, Orringer MB, Turrisi A. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2001;19:306-320.
45. Shen O, Liu SF, Dawsey SM, Cao J, Zhou B, Wang DY, et al. Cytologic screening for esophageal cancer: results from 12,877 subjects from a high-risk population in China. *Int J Cancer*. 1993;54(2):185-8.
46. Dawsey SM, Lewin KJ, Wang GQ, Liu FS, Nieberg RK, Yu Y, et al. Squamous esophageal histology and subsequent risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. A prospective follow-up study from Linxian, China. *Cancer*. 1994;74(6):1686-92.
47. Dowlathshahi K, Daneshbod A, Mobarhan S. Early detection of cancer of esophagus along Caspian Littoral. Report of a pilot project. *Lancet*. 1978;1(8056):125-6.
48. Jaskiewicz K, Venter FS, Marasas WF. Cytopathology of the esophagus in Transkei. *J Natl Cancer Inst*. 1987;79(5):961-7.
49. Tim LO, Leiman G, Segal I, Hamilton DG, Mannell A. A suction-abrasive cytology tube for the diagnosis of esophageal carcinoma. *Cancer*. 1982;50(4):782-4.
50. Aste H, Saccomanno S, Munizzi F. Blind pan-esophageal brush cytology. Diagnostic accuracy. *Endoscopy*. 1984;16(5):165-7.
51. Nabeya K. Markers of cancer risk in the esophagus and surveillance of high-risk group. In: Sherlock P, Morson BC, Barbara L, editors. *Precancerous lesions of the gastrointestinal tract*. New York: Raven Press; 1983. p. 71-86.
52. Dowlathshahi K, Skinner DB, DeMeester TR, Zachary L, Bibbo M, Wied GL. Evaluation of brush cytology as an independent technique for detection of esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89(6):848-51.
53. Jacob P, Kahrilas PJ, Desai T, Hidvegi D, Walloch J, Yokoo H. Natural history and significance of esophageal squamous cell dysplasia. *Cancer*. 1990;65(12):2731-9.