

**TARSO MAGNO LEITE RIBEIRO**

**Dissecção endoscópica submucosa no tratamento da neoplasia superficial  
do esôfago: análise comparativa do método convencional versus técnica de  
tunelização**

**Universidade Federal de Minas Gerais**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**  
Belo Horizonte - MG  
**2019**

**TARSO MAGNO LEITE RIBEIRO**

**Dissecção endoscópica submucosa no tratamento da neoplasia superficial  
do esôfago: análise comparativa do método convencional versus técnica de  
tunelização**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientador: Prof. Dr. Vitor Nunes Arantes

Belo Horizonte, 2019

Ribeiro, Tarso Magno Leite.  
R484d Dissecção endoscópica submucosa no tratamento da neoplasia superficial do esôfago [manuscrito]: análise comparativa do método convencional versus técnica de tunelização. / Tarso Magno Leite Ribeiro. -- Belo Horizonte: 2019.  
51f.: il.  
Orientador (a): Vitor Nunes Arantes.  
Área de concentração: Endoscopia Digestiva.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Dissecção. 2. Neoplasias Esofágicas. 3. Ferimentos e Lesões/terapia. 4. Dissertação Acadêmica. I. Arantes, Vitor Nunes. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WI 260



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

**UFMG**

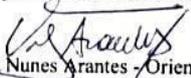
## FOLHA DE APROVAÇÃO

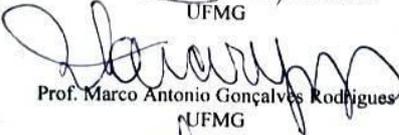
**DISSECÇÃO ENDOSCÓPICA SUBMUCOSA NO TRATAMENTO DA NEOPLASIA SUPERFICIAL DE ESÔFAGO: ANÁLISE COMPARATIVA DO MÉTODO CONVENCIONAL VERSUS TÉCNICA DE TUNELIZAÇÃO**

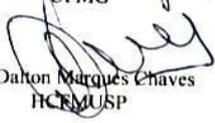
**TARSO MAGNO LEITE RIBEIRO**

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 06 de dezembro de 2019, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof. Vitor Nunes Arantes - Orientador  
UFMG

  
Prof. Marco Antonio Gonçalves Rodrigues  
UFMG

  
Dr. Dalton Marques Chaves  
HCRMUSP

Belo Horizonte, 06 de dezembro de 2019.

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitora:**

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

### **Vice-Reitor:**

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação:**

Prof. Fabio Alves da Silva Junior

### **Pró-Reitor de Pesquisa:**

Prof. Mário Fernando Montenegro Campos

### **Diretor da Faculdade de Medicina:**

Prof. Humberto José Alves

### **Vice-Diretora da Faculdade de Medicina:**

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

### **Coordenador do Centro de Pós-Graduação:**

Prof. Tarcizo Afonso Nunes

### **Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação:**

Profa. Eli Iola Gurgel Andrade

### **Chefe do Departamento de Clínica Médica:**

Profa. Valéria Maria Augusto

### **Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:**

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

### **Subcoordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto:**

Profa. Suely Meireles Rezende

### **Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:**

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Paulo Caramelli

Profa. Luciana Costa Faria

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Profa. Luciana Diniz Silva

Profa. Suely Meireles Rezende

Letícia Lemos Jardim – Discente Titular

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Hamilton e Rita, pelo apoio e incentivo para vencer mais uma etapa. Às minhas irmãs e familiares, por serem um porto seguro e um exemplo a seguir.

À minha esposa, Andressa, por entender os dias, as noites e toda a dedicação. Você foi essencial em todos os momentos.

Aos professores, preceptores, colegas e amigos do Instituto Alfa de Gastroenterologia, pela contribuição direta ou indireta a este trabalho, em especial aos colegas da residência de Endoscopia Digestiva.

Aos pacientes, pela confiança e apreço.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Vitor Nunes Arantes, por transmitir conhecimento médico e acadêmico, e ser solidário às minhas dificuldades em todo o processo. Serei sempre grato por todos os conselhos e ensinamentos.

## Resumo

**Introdução:** A dissecação endoscópica submucosa (ESD) é a abordagem de escolha para o tratamento de lesões neoplásicas superficiais do esôfago, permitindo maior taxa de ressecção em bloco e menor recorrência local. A ESD esofágica requer uma longa curva de aprendizado e ainda é restrita a centros terciários. As estratégias de ESD incluem a dissecação endoscópica com túnel submucoso (ESD-TD) e a dissecação endoscópica de submucosa convencional com incisão circunferencial (ESD-C). Existem escassos relatos no Ocidente comparando resultados clínicos de técnicas de ESD. **Objetivo:** comparar a performance e os resultados clínicos das técnicas de ESD-TD versus ESD-C. **Métodos:** Estudo retrospectivo de banco de dados coletados prospectivamente de um centro especializado em ESD, investigando pacientes consecutivos com neoplasia superficial de esôfago tipo carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma associado ao Esôfago de Barrett (EB), operados entre outubro de 2009 e dezembro de 2018. Após marcação das margens e a injeção submucosa, duas estratégias diferentes de dissecação foram avaliadas: ESD-TD – primeiro realizada incisão anal, seguida da incisão oral e confecção de túnel submucoso na direção oral-anal; ESD-C – incisão circunferencial, seguida de dissecação submucosa. Foram avaliadas as seguintes variáveis: dados demográficos, características clínico-patológicas, duração do procedimento, taxa de ressecção em bloco, taxa de ressecção R0, taxa de ressecção curativa, recorrência local e eventos adversos. **Resultados:** Foram realizados 65 procedimentos, 23 ESTD e 42 ESDC, com seguimento médio de 8 e 2,75 anos, respectivamente ( $p < 0,001$ ). As características demográficas dos pacientes e clínico-patológicas das lesões foram semelhantes nos dois grupos ( $p > 0,05$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre ESD-TD versus ESD-C nos seguintes desfechos: taxa de ressecção em bloco (91,3% vs 100%,  $p = 0,122$ ), ressecção R0 (65,2% vs 78,6%  $p = 0,241$ ), ressecção curativa (65,2% vs 73,8%,  $p = 0,466$ ), tempo médio do procedimento (118,7 min vs 102,4 min,  $p = 0,351$ ), taxa de recorrência local (8,7 vs 2,4,  $p = 0,284$ ), profundidade de invasão ( $p = 0,745$ ) e complicações relacionadas ao procedimento, como sangramento (0 vs 2,4%,  $p = 0,53$ ), perfuração (4,3% vs 0%,  $p = 0,610$ ), estenose (8,7% vs 9,5%  $p = 0,310$ ). Não houve mortalidade relacionada aos procedimentos. **Conclusão:** ESD-TD e ESD-C demonstraram ser igualmente seguras e efetivas, com baixas taxas de complicações e mortalidade zero, apresentando resultados clínicos semelhantes para pacientes com lesões neoplásicas superficiais do esôfago.

**Palavras-chaves:** Dissecação endoscópica de submucosa, neoplasias superficiais do esôfago, câncer precoce de esôfago, tunelização submucosa, tratamento endoscópico

## **Abstract:**

**Introduction:** Endoscopic submucosal dissection (ESD) is the best approach for treatment of esophageal superficial neoplastic lesions, achieving a high rate of *en bloc* R0 resection and low recurrence rate. Esophageal ESD requires a long learning curve and it is still restricted to tertiary centers. ESD strategy in the esophagus includes endoscopic submucosal tunnel dissection (ESD-TD) and the most traditional endoscopic submucosal dissection with circumferential incision (ESD-C). There are scarce reports in the West comparing clinical outcomes for existing ESD techniques. **Objective:** To compare the performance and clinical outcomes of ESD-TD and ESD-C. **Methods:** Single-center retrospective review of prospectively collected endoscopic data of a specialized ESD center in Brazil, investigating consecutive patients that underwent esophageal ESD for early squamous cells carcinoma and Barrett's neoplasia, between October 2009 and December 2018. After placement of markings and submucosal injection, two different ESD strategies were assessed: ESD-TD - first set the anal incision then proceed to oral incision followed by submucosal dissection and tunnel making in the oral-anal direction; ESD-C – proceed a circumferential incision outside tumor borders followed by submucosal dissection. The following variables were assessed: demographic data, clinical-pathologic characteristics, procedure duration, *en bloc* resection rate, R0 resection rate, curative resection rate, local recurrence and adverse events. **Results:** A total of 65 procedures were carried out, 23 ESD-TD and 42 ESD-C, with a mean follow-up of 8 years and 2.75 years respectively ( $p=0.001$ ). The demographic characteristics of patients and pathological data of the lesions were similar in both groups ( $p>0,05$ ). There was no statistically significant difference in terms of clinical outcome among ESD-TD versus ESDC: *en bloc* resection rate (91.3% vs 100%,  $p=0.122$ ), R0 resection rate (65.2% vs 78.6%  $p=0.241$ ), curative resection rate (65.2% vs 73.8%,  $p=0.466$ ), mean procedure time (118.7 min vs 102.4 min,  $p=0.351$ ), local recurrence rate (8.7 vs 2.4,  $p=0.284$ ), and procedure-related complications such as bleeding (0 vs 2.4%,  $p=0.53$ ), perforation (4.3% vs 0%,  $p=0.610$ ) and esophageal stricture (8.7% vs 9.5%  $p=0.310$ ). There was no mortality related to the procedures. **Conclusion:** ESD-TD and ESD-C demonstrated to be equally safe, with low complication rate and zero mortality, presenting similar results in terms of clinical outcome for patients with superficial esophageal neoplastic lesions.

**Keywords:** Endoscopic submucosal dissection, superficial esophageal neoplasm, early esophageal cancer, endoscopic resection

## **Lista de abreviações e siglas**

ESD - Dissecção Endoscópica de Submucosa

ESGE – *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*

EB – Esôfago de Barrett

ESD-C – Dissecção Endoscópica de Submucosa com Incisão Circunferencial

ESD-TD - Dissecção Endoscópica com Túnel Submucoso

CCE - Carcinoma de Células Escamosas

JES - *Japan Esophageal Society*

DAG – Displasia de Alto Grau

IAG – Instituto Alfa de Gastroenterologia

UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais

ASGE – *American Society for Gastrointestinal Endoscopy*

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

POEM - *Peroral Endoscopic Miotomy*

G-POEM - *Gastric Peroral Endoscopic Miotomy*

D-POEM – *Diverticular Peroral Endoscopic Myotomy*

FK – *Flush-knife*

## **Lista de tabelas**

Tabela 1. Dados epidemiológicos e características das lesões Ilustração esquemática da Dissecção endoscópica com túnel submucoso (ESD-TD).

Tabela 2. Desfechos relacionados aos procedimentos

## **Lista de figuras**

Figura 1. Ilustração esquemática da Dissecção endoscópica com túnel submucoso (ESD-TD).

Figura 2. Caso ilustrativo de Dissecção Endoscópica com Túnel Submucoso (ESD-TD).

Figura 2A. Lesão plana tipo 0-IIB avermelhada no esôfago.

Figura 2B. Após as marcações e a injeção submucosa, é realizada a incisão mucosa na margem anal para estabelecer o limite distal do túnel.

Figura 2C. A incisão na margem oral para iniciar a confecção do túnel submucoso.

Figura 2D. Dissecção do túnel na direção oral-anal.

Figura 2E. A incisão anal é alcançada e uma janela é aberta visualizando o lúmen.

Figura 2F. Incisões laterais são realizadas em cada lado.

Figura 2G. A ressecção completa do tumor é alcançada com a camada muscular própria intacta.

Figura 2H. Produto de ressecção endoscópica fixada, com 3 cm de tamanho.

Figura 2I. Histologia evidencia neoplasia intraepitelial de alto grau limitada a M1 com margens livres. Ressecção curativa.

Figura 3. Representação esquemática da Dissecção Endoscópica Submucosa com Incisão Circunferencial (ESD-C).

Figura 4. Caso ilustrativo de Dissecção Endoscópica Submucosa com Incisão Circunferencial (ESD-C).

Figura 4A. Lesão lugol-negativa, plana-elevada tipo 0-IIA no esôfago com marcações das margens.

Figura 4B. Após a injeção submucosa, é iniciada a incisão da mucosa na margem oral.

Figura 4C. A incisão semi-circunferencial que aborda o lado da gravidade é realizada com uma configuração da letra "C".

Figura 4D. Após o corte submucoso em alguma extensão, a incisão circunferencial é concluída.

Figura 4E. Dissecção submucosa na direção oral para anal.

Figura 4F. A ressecção completa do tumor é alcançada com o a camada muscular própria intacta.

Figura 4G. A amostra é fixada e corada com lugol. Observe lesão lugol-negativa cercada por margens coradas.

Figura 4H. A histologia revelou carcinoma espinocelular moderadamente diferenciado com invasão superficial da camada submucosa de até 200 micrômetros (SM1), com margens radiais e profundas livres (ressecção R0).

Figura 4I. A histologia também revelou invasão vascular e brotamento tumoral. A ressecção foi considerada não curativa e o paciente foi encaminhado para terapia oncológica adjuvante.

## SUMÁRIO

<u>1. TÍTULO</u> .....	9
<u>2. INTRODUÇÃO E ANTECEDENTES CIENTÍFICOS</u> .....	9
<u>3. OBJETIVOS</u> .....	16
<u>3.1. Objetivo geral</u> .....	16
<u>3.2. Objetivos específicos</u> .....	16
<u>4. PACIENTES E MÉTODOS</u> .....	16
<u>4.1. Pacientes e métodos</u> .....	16
<u>4.2. Análise estatística</u> .....	19
<u>6. ARTIGO</u> .....	22
<u>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u> .....	38
<u>8. APÊNDICES CONSIDERAÇÕES FINAIS</u> .....	39
<u>9. APÊNDICES</u> .....	43

## 1. TÍTULO

Dissecção endoscópica submucosa no tratamento da neoplasia superficial do esôfago: análise comparativa do método convencional versus técnica de tunelização.

## 2. INTRODUÇÃO E ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

A técnica de dissecção endoscópica de submucosa (ESD) foi inicialmente desenvolvida no Japão no final dos anos 90, com o objetivo de permitir a ressecção em monobloco de lesões neoplásicas superficiais do estômago com tamanho superior a 2 cm. Nos anos seguintes no Japão, e rapidamente em outros países da Ásia, a técnica se difundiu sendo utilizada amplamente para tratamento das neoplasias superficiais do trato gastrointestinal<sup>1,2</sup>. A técnica vem sendo empregada cada vez mais na Europa e se expandindo para os outros países ocidentais de forma lenta e gradual<sup>3,4</sup>. A ESD está bem estabelecida no tratamento minimamente invasivo das lesões pré-neoplásicas e tumores precoces do trato gastrointestinal<sup>3</sup>. O seu emprego no esôfago ocorreu posteriormente, por tratar-se de procedimento de maior complexidade, sendo sua execução técnica mais difícil se comparado ao estômago devido a parede mais fina do órgão, espaço intraluminal restrito, impossibilidade de trabalhar em retroflexão, além dos batimentos cardíacos ou movimentos respiratórios que podem causar instabilidade do aparelho. O desenvolvimento de novos acessórios, associado ao refinamento e padronização da técnica de ESD, tem difundido a aplicação desta modalidade no manejo das neoplasias superficiais do esôfago<sup>5-8</sup>.

A ressecção endoscópica das neoplasias esofágicas possui morbidade significativamente menor quando comparada a esofagectomia cirúrgica<sup>9,10</sup>. Poucos estudos retrospectivos comparam a ESD com a terapia cirúrgica<sup>9</sup>. A terapêutica endoscópica aparenta ser mais segura com menores taxas de morbidade e mortalidade, enquanto a esofagectomia possui menores taxas de recorrência local<sup>9</sup>. Contudo, a maioria das recorrências das ESD podem ser manejadas com novos procedimentos endoscópicos, além disso, não se observa diferença significativa na mortalidade a longo prazo<sup>9</sup>. As modalidades de ressecção endoscópica desenvolvidas para o tratamento das neoplasias superficiais do esôfago são a mucosectomia e a ESD<sup>9</sup>.

As vantagens principais da ESD sobre a mucosectomia são a maior taxa de ressecção em bloco com margens livres produzindo espécime adequado para avaliação histológica, e, do ponto de

vista clínico, a obtenção de uma ressecção local de maior potencial curativo e menor taxa de recorrência<sup>5,9,11-17</sup>. A avaliação histológica do espécime permite definir se a ressecção foi R0 (margens laterais e profundas livres) e se existem fatores de risco para metástase linfonodal<sup>9</sup>. As principais limitações da ESD são a dificuldade técnica, duração mais prolongada do procedimento se comparado a mucosectomia, e maiores taxas de eventos adversos, especialmente se realizada por endoscopistas iniciantes<sup>6,18</sup>. No ocidente e especialmente no Brasil, o procedimento é restrito a poucos centros terciários, devido à longa curva de aprendizado, custo mais elevado e às reduzidas taxas de detecção das neoplasias em estágio precoce<sup>4,6,19,22</sup>.

A seleção adequada do paciente a ser submetido a ESD é de suma importância para desfecho favorável<sup>21</sup>. A avaliação macroscópica da lesão e sua classificação morfológica conforme a classificação de Paris têm relação íntima com o grau de profundidade da invasão neoplásica<sup>5,7,9,23</sup>. Dois tipos histológicos foram incluídos neste estudo: o carcinoma de células escamosas (CCE) do esôfago e as displasias e adenocarcinoma precoce associado ao esôfago de Barrett (EB). Existem duas estratégias principais de ESD no esôfago: a ESD convencional com incisão circunferencial (ESD-C) e a ESD por meio da criação de um túnel submucoso (ESD-TD).

## CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DO ESÔFAGO

O CCE é o tipo histológico mais comum no Brasil das neoplasias malignas do esôfago e o grande desafio, nos países ocidentais, é estabelecer o diagnóstico em estágio precoce, quando os pacientes são assintomáticos e as alterações endoscópicas são sutis, casos em que as intervenções terapêuticas endoluminais permitem preservar o órgão e a qualidade de vida dos pacientes<sup>7,8,19,20</sup>. A ressecção endoscópica está indicada quando o risco de invasão linfonodal é baixo (<3%). A incidência de metástase linfonodal está diretamente relacionada a profundidade de invasão, histologia do tumor e diferenciação além de invasão linfática e vascular. Quando a lesão é classificada de acordo com a profundidade de invasão (Classificação de Vienna) em carcinoma intraepitelial ou carcinoma *in situ* (m1) ou restrito a lâmina própria (m2) o risco de disseminação linfonodal é próximo de zero e a excisão completa é considerada curativa. Quando o câncer invade a camada muscular da mucosa (m3) e a porção superior da submucosa até 200 µm (sm1) o risco de metástases varia de 8% a 18% e 11% a 53% respectivamente. Nestes casos outros parâmetros como a invasão angio-linfática devem ser investigados, sendo o risco de metástases sem invasão angio-linfática, menor que 4,7% para

lesões m3 e sm1<sup>7,9,23,24</sup>. Devido ao alto risco de metástases linfonodais a ressecção em bloco da lesão é mandatória, dessa forma, a ESD é técnica de escolha para o tratamento do CCE de esôfago<sup>17</sup>.

A mucosectomia com cap pode ser uma alternativa para lesões pequenas (menores do que 10 mm)<sup>4,9,11</sup>. Atualmente a ESD constitui o método de eleição para o tratamento da neoplasia esofagiana precoce no Japão, e este procedimento vem sendo incorporado no Brasil e em outros países ocidentais. De acordo com a *Japan Esophageal Society* (JES) é considerado indicação absoluta para ESD as lesões planas (tipo 0-II de Paris) m1-m2 acometendo até 2/3 da circunferência, enquanto a indicação relativa é definida como invasão m3-sm1 acometendo até 3/4 da circunferência<sup>24</sup>. Também segundo o *Guideline da European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE), a ESD é considerada a primeira opção terapêutica para tratamento do CCE superficial do esôfago, conferindo maiores taxas de ressecção em bloco, estadiamento histológico adequado e evitando a perda de informações histológicas importantes<sup>9</sup>.

#### DISPLASIA E ADENOCARCINOMA ASSOCIADO AO ESÔFAGO DE BARRETT

As evidências científicas mais sólidas na literatura sobre a eficácia e segurança da ESD no CCE provém de países asiáticos<sup>3,12</sup>. Os dados de ESD nos casos de lesões associadas ao EB são menos robustos, provavelmente pela dificuldade de acesso à técnica no ocidente e levando em conta que a prevalência do adenocarcinoma é baixa no oriente<sup>11,25</sup>. Embora a incidência do esôfago de Barrett nos países asiáticos seja baixa e o adenocarcinoma uma condição rara, nos países ocidentais tem sido observado uma incidência crescente destas afecções a níveis alarmantes<sup>12</sup>. Nos pacientes com EB e displasia sem lesões visíveis, as terapias ablativas, como a radiofrequência tem sido recomendada. A ESGE recomenda a ressecção endoscópica com intenção curativa nos pacientes com EB e presença de lesões displásicas ou neoplásicas visíveis. Nesses casos a mucosectomia é uma alternativa aceitável, já que a ESD não se mostrou superior em relação a taxas de complicações, margens acometidas, linfonodos positivos, recorrência local ou câncer metacrônico<sup>26</sup>. A limitação da mucosectomia é a maior taxa de ressecção em *piecemeal* com perda de informações histológicas importantes para determinar se a ressecção foi curativa, definida pelos padrões oncológicos de margens livres. Ainda são necessários estudos que ajudem a definir o papel da ESD nessas lesões. As neoplasias de Barrett com displasia de alto grau (DAG) e carcinoma T1a são associadas com baixo risco de metástases linfonodais, variando de 0%-10%<sup>9,10,26,27</sup>. Não há evidências de acometimento linfonodal nos

pacientes com DAG<sup>28</sup>. O tratamento mais aceito para o adenocarcinoma de Barrett por endoscopistas ocidentais, é a combinação de mucosectomia das lesões focais complementada por ablação por radiofrequência do epitélio metaplásico residual. Essa estratégia combinada reduz o risco de neoplasia metacrônica<sup>9,29</sup>. As recomendações da ESGE, corroborada por estudos japoneses, são que em casos selecionados de adenocarcinoma superficial associado ao esôfago de Barrett, a ESD é preferível, como em lesões maiores que 15 mm, dificuldade na elevação da lesão (fibrose local) e lesões com risco maior de invasão da submucosa<sup>9,22</sup>. Como a ESD pode melhorar a análise da peça histológica com informações sobre a profundidade de invasão ou diferenciação, as evidências mais atuais sugerem um papel cada vez maior da ESD no tratamento de lesões focais associadas ao EB<sup>9,11,12,16,17</sup>.

A técnica de dissecação endoscópica com túnel submucoso (ESD-TD) no esôfago teve início no Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG) da Universidade federal de Minas Gerais (UFMG) em outubro de 2009, após treinamento no Japão e posteriormente à realização de 25 casos de ESD em estômago e reto nesta instituição. Esta técnica foi utilizada para tratamento de neoplasia superficial do esôfago até outubro de 2012. A partir desta data, a técnica utilizada passou a ser a ESD convencional com incisão circunferencial (ESD-C). Vários estudos têm sido publicados acerca da ESD para o tratamento de neoplasias superficiais do esôfago, entretanto existem raros estudos comparando as diferentes técnicas de dissecação. O presente estudo tem como objetivo descrever os aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e evolutivos dos pacientes submetidos a tratamento endoscópico das neoplasias superficiais do esôfago e comparar a performance e os desfechos evolutivos da ESD-TD e ESD-C. Trata-se de estudo inédito fora da Ásia, desenvolvido em um dos centros pioneiros da técnica de ESD no Brasil e na América Latina e que provavelmente representa uma das maiores casuísticas do gênero nestes países.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

O estudo tem como objetivo primário comparar a performance e os resultados clínicos das técnicas de ESD-TD versus ESD-C.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- a) descrever o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos a ESD
- b) comparar as técnicas de ESD-TD e ESD-C quanto ao tempo dos procedimentos, taxas de ressecção em bloco, taxa de ressecção R0, taxas de ressecção curativa, taxas de complicação e estadiamento histológico.
- c) avaliar comparativamente o seguimento clínico, complicações e recidiva.

### **4. PACIENTES E MÉTODOS**

#### **Métodos**

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, tipo coorte histórico, realizado a partir de dados obtidos de prontuários dos pacientes com indicação de ressecção endoscópica devido a neoplasia superficial do esôfago. Foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, com idade superior a 18 anos acompanhados no Hospital das Clínicas da UFMG e que preenchiam os critérios de inclusão.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - CAAE 65962817.2.0000.5149 (Apêndice B) - e todos os pacientes submetidos a ESD e que foram incluídos no estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A).

No intuito de fornecer informações sobre os resultados e segurança da ESD em lesões superficiais do esôfago no nosso meio, esse trabalho objetivou executar análise comparativa de duas técnicas de ESD realizadas no setor de Endoscopia Digestiva do IAG da UFMG.

## Pacientes

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos diagnosticados com neoplasias superficiais de esôfago submetidos a ESD entre outubro de 2009 e dezembro de 2018, no setor de Endoscopia Digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. As variáveis clínicas, epidemiológicas e evolutivas foram estudadas em toda a amostra e separadamente no grupo de pacientes submetidos a ESD-TD (Grupo 1) e nos pacientes submetidos a ESD-C (Grupo 2), sendo realizada a comparação entre ambos. As variáveis e os desfechos incluídos no estudo foram os seguintes: dados demográficos, características clínico-patológicas, duração do procedimento, taxa de ressecção em bloco, taxa de ressecção R0, taxa de ressecção curativa, recorrência local e eventos adversos.

Todos os procedimentos foram realizados por endoscopista treinado (V.A.). Pacientes que apresentavam sinais de doença avançada ou não apresentaram elevação da lesão do esôfago após injeção de solução salina ou osmótica na submucosa (*lifting sign*), não foram incluídos no estudo. Todos os pacientes foram submetidos a uma endoscopia digestiva alta com equipamento de alta definição e a morfologia foi descrita utilizando a Classificação de Paris<sup>30</sup>. As lesões tipo CCE foram estudadas com cromoscopia com Lugol 0,8%, para procura de lesões sincrônicas, definição do tamanho e das margens da lesão. Foram consideradas para tratamento endoscópico àquelas com sinal da cor rósea, que possui um elevado valor preditivo para a presença de CCE do esôfago. Nas lesões associadas ao EB, foi utilizado a cromoscopia com ácido acético a 1,5% para melhor estudo e definição terapêutica. Foram realizadas biópsias das lesões para definição histológica.

A indicação de tratamento por ESD foi baseada nas indicações da JES e ESGE<sup>9,24</sup>. Lesões com evidências pré-operatórias de doença avançada pela endoscopia digestiva alta, tomografia computadorizada ou ultrassonografia endoscópica, foram excluídas para o tratamento endoscópico da neoplasia. O ultrassom endoscópico foi empregado nos pacientes com risco de invasão submucosa profunda e/ou metástase linfonodal. As ressecções em bloco foram consideradas naqueles procedimentos em que as lesões foram retiradas em peça única. Ressecções R0 foram caracterizadas como lesões ressecadas em bloco e que as margens profundas e laterais estavam livres dos tumores. As recorrências foram definidas quando nos seguimentos foram observados, e histologicamente confirmados, presenças de neoplasias nos sítios de ressecções prévias. As ressecções curativas foram definidas nas lesões associadas ao EB como as ressecções R0 de DAG ou adenocarcinoma bem ou moderadamente diferenciado sem invasão linfática ou vascular e naqueles casos com invasão submucosa em que a

profundidade não ultrapassou 500µm (T1Bsm1). Nas lesões tipo CCE foram consideradas ressecções curativas, aquelas ressecções R0 com lesões superficiais até m2, e naqueles m3/sm1 ( $\leq 200 \mu\text{m}$ ) bem diferenciados sem invasão linfovascular. Nas lesões que não preenchem tais critérios para ressecção curativa, os pacientes foram encaminhados para definição de terapias oncológicas complementares de acordo com as características e tipo da lesão, além da performance status do paciente.

Dentre as estratégias técnicas para a dissecação submucosa das lesões de esôfago, foram utilizados a ESD-TD de outubro de 2009 a outubro de 2012 e a ESD-C a partir de outubro de 2012 até dezembro 2018. Independente da técnica utilizada os seguintes passos foram comuns e realizados em todos os pacientes: exame minucioso da lesão-alvo, insuflação de CO<sub>2</sub>, utilização de endoscópios com cromoscopia digital, contendo em sua extremidade distal um dispositivo plástico acoplado e fixado (cap) com 4mm de comprimento. Em seguida cromoscopia para delineamento preciso dos limites da lesão. Realizadas as dissecações submucosas com estilete curto de 1,5mm de comprimento com ponta arredondada (*Flush-knife Ball-tiped 1.5, Fujifilm Co, Japão.*), que permite realizar todos os passos da ESD: marcação, incisão, dissecação submucosa, injeção simultânea de solução salina e hemostasia dos vasos sanguíneos. Procedeu-se à marcação dos limites de ressecção com Flush-Knife (FK), respeitando-se margens mínimas de 2mm. As injeções na submucosa foram realizadas com cateteres injetores de 25 Gauge com uma primeira bolha submucosa com solução salina a 0.9% seguida da injeção de solução viscosa de hialuronato de sódio 0,4%. Os vasos perfurantes do esôfago identificados e isolados, e hemostasia realizada com FK com aplicação de coagulação de cada lado do vaso, seguido da secção do vaso com coagulação forçada. Caso a manobra hemostática com FK não fosse eficaz, realizou-se a hemostasia com pinça de coagulação (*coag grasper, Olympus Co. Japão*). Quando finalizada a ressecção, o espécime foi recuperada com pinça de corpo estranho, tomando-se o cuidado de apreender o espécime pela sua face submucosa. O sítio de ressecção cuidadosamente examinado, vasos protuberantes coagulados e lacerações da camada muscular própria aproximadas por cliques.

A técnica de ESD-TD consistiu em realizar a injeção submucosa na margem anal da lesão, seguido de incisão transversal da mucosa fora da marcação até a submucosa profunda criando um sulco próximo a muscular própria determinando o limite distal do túnel. Repetiu-se o mesmo processo na margem proximal da lesão. A dissecação da submucosa foi então realizada sob visão frontal na direção oral-anal e quando a incisão distal atingida, a dissecação foi

estendida lateralmente em ambos lados, incisando-se os limites laterais do tumor. Novas injeções realizadas e a dissecação expandida em cada lado até completar a ressecção.

Na técnica de ESD-C, a injeção submucosa foi iniciada na margem proximal da lesão, prosseguindo-se em injeções sucessivas de 1ml a 3ml ao longo de uma das margens laterais e, finalmente, na margem distal, sendo observada uma elevação satisfatória da lesão (lifting-sign). Procedeu-se então à incisão da mucosa com FK até a totalidade da circunferência, criando uma ilha de mucosa. Após a incisão mucosa foram realizadas novas injeções de solução viscosa com melhor visualização da camada submucosa, seguida de dissecação no sentido oral-anal (Coagulação Forced Efeito 2, 40 Watts), criando-se então um retalho a partir da borda lateral em direção ao centro da lesão com movimento do FK paralelo ao eixo da parede esofagiana. Precedendo à aplicação de corrente elétrica, aplicadas novas injeções de solução salina na submucosa. A incisão mucosa no esôfago não foi feita na totalidade dos pacientes em toda a circunferência, sendo realizada parcialmente formando uma configuração em “C” de acordo com a localização e as características da lesão. Todos os pacientes foram acompanhados com *follow-up* em 3 e 6 meses, e depois anualmente com endoscopia de alta resolução e cromoscopia com biópsias de áreas suspeitas até Julho de 2019.

## 4.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise descritiva com frequência e proporção para as variáveis categóricas e média, desvio padrão e mediana para as variáveis contínuas. Para avaliar a associação utilizamos o teste de Qui Quadrado de Pearson e na comparação das variáveis contínuas foram utilizados o teste t de Student para as variáveis com distribuição normal e teste de Mann Whitney para as variáveis que não seguem a distribuição normal. As análises foram realizadas no software STATA (Stata Corporation, College Station, Texas) versão 12.0. considerando um nível de 5% de significância.

O tamanho amostral de 23 indivíduos no grupo ESTD e 42 indivíduos no grupo ESD obteria um poder amostral de 81,3 na detecção de uma diferença de pelo menos 0,31 pontos proporcionais entre as duas técnicas em estudo. Considerou-se nesse cálculo que a proporção de ressecção R0 no grupo ESD seria igual a 0,80. Aplicou-se o teste Z para detecção de

diferenças entre duas proporções. O nível de significância foi de 0,05 e o software utilizado foi o G.Power 3.0.10.

## 6. ARTIGO

### **Dissecção endoscópica de submucosa no tratamento da neoplasia superficial do esôfago: análise comparativa do método convencional versus técnica de tunelização.**

#### **Resumo**

**Introdução:** A dissecção endoscópica submucosa (ESD) é a abordagem de escolha para o tratamento de lesões neoplásicas superficiais do esôfago, permitindo maior taxa de ressecção em bloco e menor recorrência local. A ESD esofágica requer uma longa curva de aprendizado e ainda é restrita a centros terciários. As estratégias de ESD incluem a dissecção endoscópica com túnel submucoso (ESD-TD) e a dissecção endoscópica de submucosa convencional com incisão circunferencial (ESD-C). Existem escassos relatos no Ocidente comparando resultados clínicos de técnicas de ESD. **Objetivo:** comparar a performance e os resultados clínicos das técnicas de ESD-TD versus ESD-C. **Métodos:** Estudo retrospectivo de banco de dados coletados prospectivamente de um centro especializado em ESD, investigando pacientes consecutivos com neoplasia superficial de esôfago tipo carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma associado ao Esôfago de Barrett (EB), operados entre outubro de 2009 e dezembro de 2018. Após marcação das margens e a injeção submucosa, duas estratégias diferentes de dissecção foram avaliadas: ESD-TD – primeiro realizada incisão anal, seguida da incisão oral e confecção de túnel submucoso na direção oral-anal; ESD-C – incisão circunferencial, seguida de dissecção submucosa. Foram avaliadas as seguintes variáveis: dados demográficos, características clínico-patológicas, duração do procedimento, taxa de ressecção em bloco, taxa de ressecção R0, taxa de ressecção curativa, recorrência local e eventos adversos. **Resultados:** Foram realizados 65 procedimentos, 23 ESTD e 42 ESDC, com seguimento médio de 8 e 2,75 anos, respectivamente ( $p < 0,001$ ). As características demográficas dos pacientes e clínico-patológicas das lesões foram semelhantes nos dois grupos ( $p > 0,05$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa entre ESD-TD versus ESD-C nos seguintes desfechos: taxa de ressecção em bloco (91,3% vs 100%,  $p = 0,122$ ), ressecção R0 (65,2% vs 78,6%  $p = 0,241$ ), ressecção curativa (65,2% vs 73,8%,  $p = 0,466$ ), tempo médio do procedimento (118,7 min vs 102,4 min,  $p = 0,351$ ), taxa de recorrência local (8,7 vs 2,4,  $p = 0,284$ ), profundidade de invasão ( $p = 0,745$ ) e complicações relacionadas ao procedimento, como sangramento (0 vs 2,4%,  $p = 0,53$ ), perfuração (4,3% vs 0%,  $p = 0,610$ ), estenose (8,7% vs 9,5%  $p = 0,310$ ). Não houve mortalidade relacionada aos procedimentos. **Conclusão:** ESD-TD e ESD-C demonstraram ser

igualmente seguras e efetivas, com baixas taxas de complicações e mortalidade zero, apresentando resultados clínicos semelhantes para pacientes com lesões neoplásicas superficiais do esôfago.

**Palavras-chaves:** Dissecção endoscópica de submucosa, neoplasias superficiais do esôfago, câncer precoce de esôfago, tunelização submucosa, tratamento endoscópico

## Introdução

A técnica de dissecação endoscópica de submucosa (ESD) foi inicialmente desenvolvida no Japão no final dos anos 90, com o objetivo de permitir a ressecção em monobloco de lesões neoplásicas superficiais do estômago com tamanho superior a 2 cm. Nos anos seguintes no Japão, e rapidamente em outros países da Ásia, a técnica se difundiu sendo utilizada amplamente para tratamento das neoplasias superficiais do trato gastrointestinal<sup>1,2</sup>. A técnica vem sendo empregada cada vez mais na Europa e se expandindo para os outros países ocidentais de forma lenta e gradual<sup>3,4</sup>. A ESD está bem estabelecida no tratamento minimamente invasivo das lesões pré-neoplásicas e tumores precoces do trato gastrointestinal<sup>3</sup>. O seu emprego no esôfago ocorreu posteriormente, por tratar-se de procedimento de maior complexidade, sendo sua execução técnica mais difícil se comparado ao estômago devido a parede mais fina do órgão, espaço intraluminal restrito, impossibilidade de trabalhar em retroflexão, além dos batimentos cardíacos ou movimentos respiratórios que podem causar instabilidade do aparelho. O desenvolvimento de novos acessórios, associado ao refinamento e padronização da técnica de ESD, tem difundido a aplicação desta modalidade no manejo das neoplasias superficiais do esôfago<sup>5-8</sup>.

A ressecção endoscópica das neoplasias esofágicas possui morbidade significativamente menor quando comparada a esofagectomia cirúrgica<sup>9,10</sup>. Poucos estudos retrospectivos comparam a ESD com a terapia cirúrgica<sup>9</sup>. A terapêutica endoscópica aparenta ser mais segura com menores taxas de morbidade e mortalidade, enquanto a esofagectomia possui menores taxas de recorrência local<sup>9</sup>. Contudo, a maioria das recorrências das ESD podem ser manejadas com novos procedimentos endoscópicos, além disso, não se observa diferença significativa na mortalidade a longo prazo<sup>9</sup>. As modalidades de ressecção endoscópica desenvolvidas para o tratamento das neoplasias superficiais do esôfago são a mucosectomia e a ESD<sup>9</sup>.

As vantagens principais da ESD sobre a mucosectomia são a maior taxa de ressecção em bloco com margens livres produzindo espécime adequado para avaliação histológica, e, do ponto de vista clínico, a obtenção de uma ressecção local de maior potencial curativo e menor taxa de recorrência<sup>5,9,11-17,31</sup>. A avaliação histológica do espécime permite definir se a ressecção foi R0 (margens laterais e profundas livres) e se existem fatores de risco para metástase linfonodal<sup>9</sup>. As principais limitações da ESD são a dificuldade técnica, duração mais prolongada do procedimento se comparado a mucosectomia, e maiores taxas de eventos adversos, especialmente se realizada por endoscopistas iniciantes<sup>6,18,32</sup>. No ocidente e especialmente no Brasil, o procedimento é restrito a poucos centros terciários, devido à longa curva de

aprendizado, custo mais elevado e às reduzidas taxas de detecção das neoplasias em estágio precoce<sup>4,6,19-22</sup>.

Dois tipos histológicos foram incluídos neste estudo: o carcinoma de células escamosas (CCE) do esôfago e as displasias e adenocarcinoma precoce associado ao esôfago de Barrett (EB). Existem duas estratégias principais de ESD no esôfago: a ESD convencional com incisão circunferencial (ESD-C) e a ESD por meio da criação de um túnel submucoso (ESD-TD) para o tratamento de neoplasias superficiais do esôfago, entretanto existem raros estudos comparando essas duas técnicas. O presente estudo tem como objetivo descrever os aspectos epidemiológicos, clínico-patológicos e evolutivos dos pacientes submetidos a tratamento endoscópico das neoplasias superficiais do esôfago e comparar a performance e os desfechos evolutivos da ESD-TD versus ESD-C.

## **Método**

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, realizado a partir de dados coletados prospectivamente. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais CAAE 19816919.2.0000.5149 e os pacientes que aceitaram participar do trabalho assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## **Pacientes**

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos diagnosticados com neoplasias superficiais de esôfago submetidos a ESD entre outubro de 2009 e dezembro de 2018, no setor de Endoscopia Digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. As variáveis clínicas, epidemiológicas e evolutivas foram estudadas em toda a amostra e separadamente no grupo de pacientes submetidos a ESD-TD (Grupo 1) e nos pacientes submetidos a ESD-C (Grupo 2), sendo realizada a comparação entre ambos. As variáveis e os desfechos incluídos no estudo foram os seguintes: dados demográficos, características clínico-patológicas, duração do procedimento, taxa de ressecção em bloco, taxa de ressecção R0, taxa de ressecção curativa, recorrência local e eventos adversos.

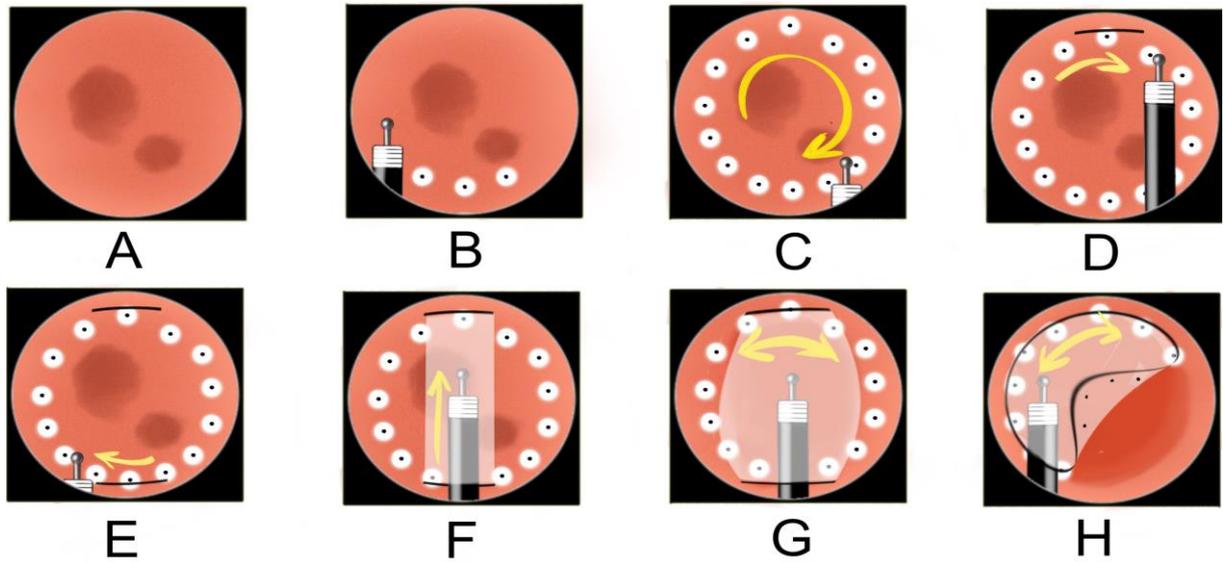
Todos os pacientes foram submetidos a uma endoscopia digestiva alta com equipamento de alta definição e a morfologia foi descrita utilizando a Classificação de Paris. A indicação de tratamento endoscópico por DES foi baseada nas indicações da *Japan Esophageal Society* (JES) e da *ESGE*. Lesões com evidências pré-operatórias de doença avançada pela endoscopia digestiva alta (EDA), tomografia computadorizada ou ultrassonografia endoscópica, ou ainda,

que não apresentaram elevação da lesão do esôfago após injeção de solução na submucosa (*lifting sign*), tiveram a terapêutica endoscópica contra-indicada e não foram incluídos no estudo. Independente da técnica utilizada os seguintes passos foram comuns e realizados em todos os pacientes: exame minucioso da lesão-alvo, insuflação de CO<sub>2</sub>, utilização de gastroscópio de canal único (RD450 Fujifilm Co., Japan), bomba de água (JW2; Fujifilm Co.) e unidade eletrocirúrgica VIO 300D (ERBE, Turbinger, Germany), contendo em sua extremidade distal um dispositivo plástico acoplado e fixado (cap) com 4mm de comprimento. Em seguida cromoscopia para delineamento preciso dos limites da lesão. Realizadas as disseções submucosas com estilete curto de 1,5mm de comprimento com ponta arredondada (*Flush-knife Ball-tiped 1.5, Fujifilm Co, Japão.*), que permite realizar todos os passos da ESD: marcação, incisão, disseção submucosa, injeção simultânea de solução salina e hemostasia dos vasos sanguíneos. Procedeu-se à marcação dos limites de ressecção com Flush-Knife (FK), respeitando-se margens mínimas de 2mm. As injeções na submucosa foram realizadas com cateteres injetores de 25 Gauge com uma primeira bolha submucosa com solução salina a 0.9% seguida da injeção de solução viscosa de hialuronato de sódio 0,4%. Os vasos perfurantes do esôfago identificados e isolados, e hemostasia realizada com FK com aplicação de coagulação de cada lado do vaso, seguido da secção do vaso com coagulação forçada. Caso a manobra hemostática com FK não fosse eficaz, realizou-se a hemostasia com pinça de coagulação (*coag grasper, Olympus Co. Japão*). Quando finalizada a ressecção, o espécime foi recuperado com pinça de corpo estranho, tomando-se o cuidado de apreender o espécime pela sua face submucosa. O sítio de ressecção cuidadosamente examinado, vasos protuberantes coagulados e lacerações da camada muscular própria aproximadas por cliques.

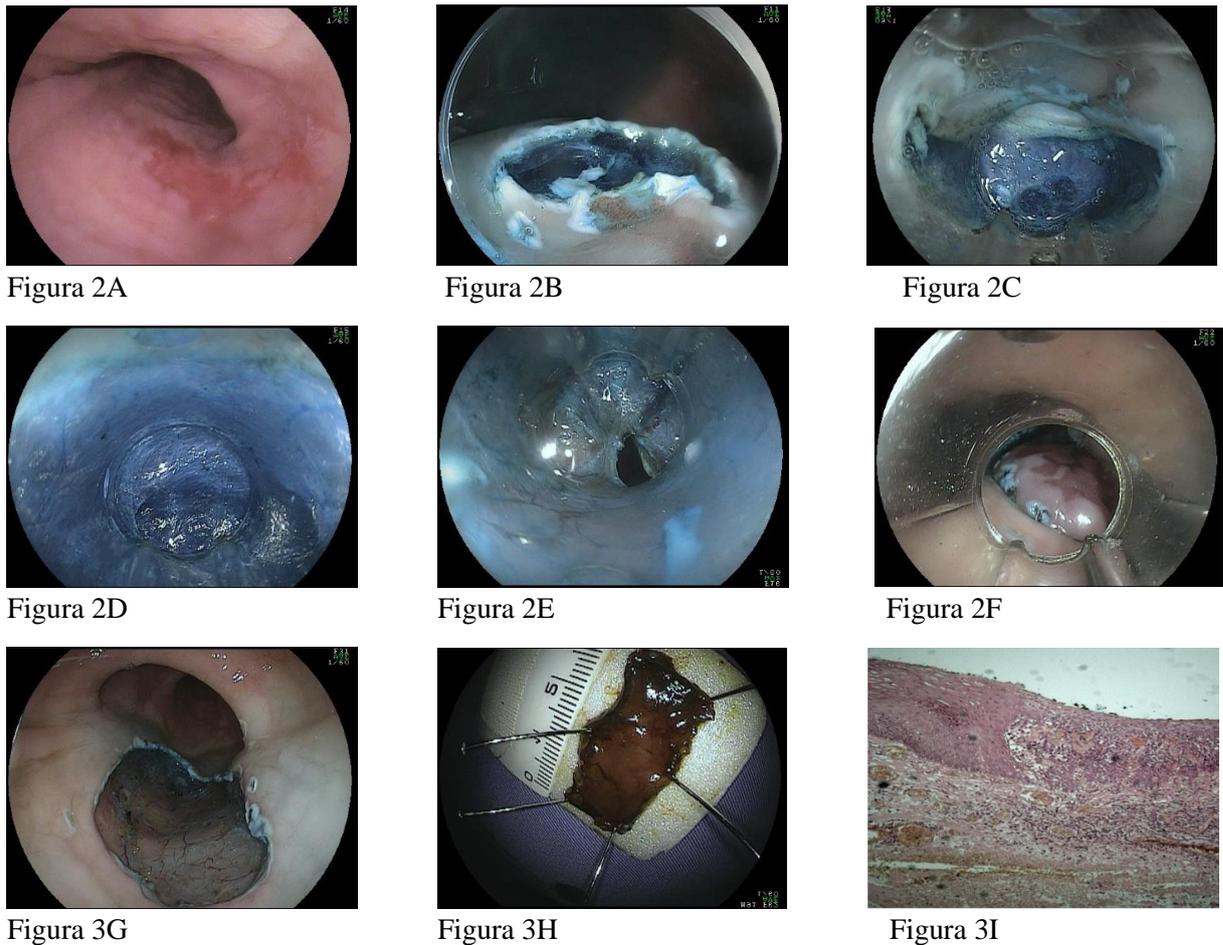
### **Dissecção endoscópica com túnel submucoso (ESD-TD)**

A técnica de ESD-TD consistiu em realizar a injeção submucosa na margem anal da lesão, seguido de incisão transversal da mucosa fora da marcação até a submucosa profunda criando um sulco próximo a muscular própria determinando o limite distal do túnel. Repetiu-se o mesmo processo na margem proximal da lesão. A disseção da submucosa foi então realizada sob visão frontal na direção oral-anal e quando a incisão distal atingida, a disseção foi estendida lateralmente em ambos lados, incisando-se os limites laterais do tumor. Novas injeções realizadas e a disseção expandida em cada lado até completar a ressecção. As figuras 1 e 2 são ilustrativas da técnica de ESD-TD.

**Figura 1. Ilustração esquemática da Dissecção endoscópica com túnel submucoso (ESD-TD).**



**Figura 2. Caso ilustrativo de Dissecção Endoscópica com Túnel Submucoso (ESD-TD).**

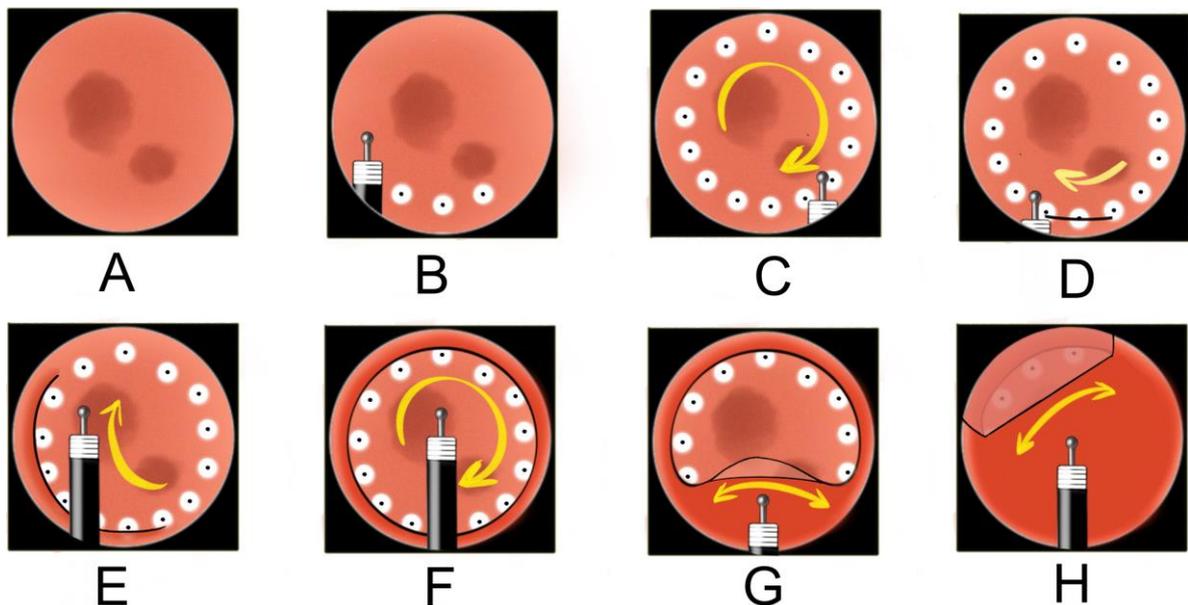


Figuras 2: A- Lesão plana tipo 0-IIB avermelhada no esfôgado. B- Após as marcações e a injeção submucosa, é realizada a incisão mucosa na margem anal para estabelecer o limite distal do túnel. C- A incisão na margem oral para iniciar a confecção do túnel submucoso. D- Dissecção do túnel na direção oral-anal. E- A incisão anal é alcançada e uma janela é aberta - visualizando o lúmen. F- Incisões laterais são realizadas em cada lado. G- A ressecção completa do tumor é alcançada com a camada muscular própria intacta. H- Produto de ressecção endoscópica fixada, com 3 cm de tamanho. I- Histologia evidencia neoplasia intraepitelial de alto grau limitada a M1 com margens livres. Ressecção curativa.

### Dissecção endoscópica submucosa convencional com incisão circunferencial (ESD-C).

Na técnica de ESD-C, a injeção submucosa foi iniciada na margem proximal da lesão, prosseguindo-se em injeções sucessivas de 1ml a 3ml ao longo de uma das margens laterais e, finalmente, na margem distal, sendo observada uma elevação satisfatória da lesão (lifting-sign). Procedeu-se então à incisão da mucosa com FK até a totalidade da circunferência, criando uma ilha de mucosa. Após a incisão mucosa foram realizadas novas injeções de solução viscosa com melhor visualização da camada submucosa, seguida de dissecção no sentido sentido oral-anal (Coagulação Forçada Efeito 2, 40 Watts), criando-se então um retalho a partir da borda lateral em direção ao centro da lesão com movimento do FK paralelo ao eixo da parede esofagiana. Precedendo à aplicação de corrente elétrica, aplicadas novas injeções de solução salina na submucosa. A incisão mucosa no esôfago não foi feita na totalidade dos pacientes em toda a circunferência, sendo realizada parcialmente formando uma configuração em “C” de acordo com a localização e as características da lesão. As figuras 3 e 4 são ilustrativas da técnica de ESD-C.

**Figura 3. Representação esquemática da Dissecção Endoscópica Submucosa com Incisão Circunferencial (ESD-C).**



**Figura 4. Caso ilustrativo de Dissecção Endoscópica Submucosa com Incisão Circunferencial (ESD-C).**



Figura 4A

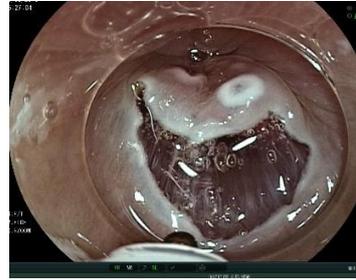


Figura 4B



Figura 4C



Figura 4D



Figura 4E



Figura 4F



Figura 4G

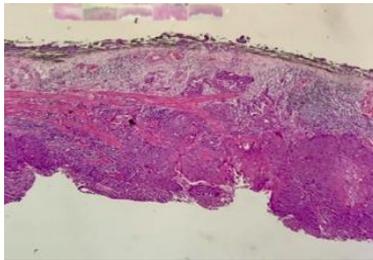


Figura 4H

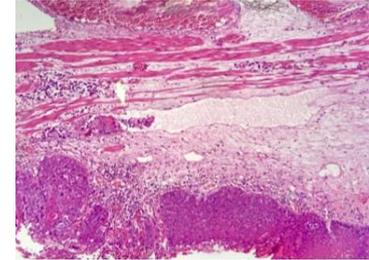


Figura 4I

Figuras 4: A- Lesão lugol-negativo plano-elevada tipo 0-IIA no esôfago com marcações das margens. B- Após a injeção submucosa, é iniciada a incisão da mucosa na margem oral. C- A incisão semi-circunferencial que aborda o lado da gravidade é realizada com uma configuração da letra "C". D- Após o corte submucoso em alguma extensão, a incisão circunferencial é concluída. E- Dissecção submucosa na direção oral para anal. F- A ressecção completa do tumor é alcançada com a camada muscular própria intacta. G- A amostra é fixada e corada com lugol. Observe lesão lugol-negativa cercada por margens coradas. H- A histologia revelou carcinoma espinocelular moderadamente diferenciado com invasão superficial da camada submucosa de até 200 micrômetros (SM1), com margens radiais e profundas livres (ressecção R0). I- A histologia também revelou invasão vascular e brotamento tumoral. A ressecção foi considerada não curativa e o paciente foi encaminhado para terapia oncológica adjuvante.

## Definições

As ressecções em bloco foram consideradas naqueles procedimentos em que as lesões foram retiradas em peça única. Ressecções R0 foram caracterizadas como lesões ressecadas em bloco e que as margens profundas e laterais estavam livres dos tumores. As recorrências foram definidas quando nos seguimentos foram observados, e histologicamente confirmados, presenças de neoplasias nos sítios de ressecções prévias. As ressecções curativas foram

definidas nas lesões associadas ao EB como as ressecções R0 de DAG ou adenocarcinoma bem ou moderadamente diferenciado sem invasão linfática ou vascular e naqueles casos com invasão submucosa em que a profundidade não ultrapassou 500 $\mu$ m (T1Bsm1). Nas lesões tipo CCE foram consideradas ressecções curativas, aquelas ressecções R0 com lesões superficiais até m2, e naqueles m3/sm1 ( $\leq 200$   $\mu$ m) bem diferenciados sem invasão linfovascular. Nas lesões que não preenchiam tais critérios para ressecção curativa, os pacientes foram encaminhados para definição de terapias oncológicas complementares de acordo com as características e tipo da lesão, além da performance status do paciente. Todos os pacientes foram acompanhados com *follow-up* em 3 e 6 meses, e depois anualmente com endoscopia de alta resolução e cromoscopia com biópsias de áreas suspeitas até julho de 2019.

### **Análise estatística**

Foi realizada uma análise descritiva com frequência e proporção para as variáveis categóricas e média, desvio padrão e mediana para as variáveis contínuas. Para avaliar a associação utilizamos o teste de Qui Quadrado de Pearson e na comparação das variáveis contínuas foram utilizados o teste t de Student para as variáveis com distribuição normal e teste de Mann Whitney para as variáveis que não seguem a distribuição normal. As análises foram realizadas no software STATA (Stata Corporation, College Station, Texas) versão 12.0. considerando um nível de 5% de significância.

O tamanho amostral de 23 indivíduos no grupo ESTD e 42 indivíduos no grupo ESD obteria um poder amostral de 81,3 na detecção de uma diferença de pelo menos 0,31 pontos proporcionais entre as duas técnicas em estudo. Considerou-se nesse cálculo que a proporção de ressecção R0 no grupo ESD seria igual a 0,80. Aplicou-se o teste Z para detecção de diferenças entre duas proporções. O nível de significância foi de 0,05 e o software utilizado foi o G.Power 3.0.10.

### **Resultados**

No período entre 2009 e 2018, um total de 65 procedimentos foram realizados, assim distribuídos: 23 ESD-TD (grupo 1) e 42 ESD-C (grupo 2). A média de *follow-up* foi de 8 anos para o ESD-TD e 2,75 anos para a ESD-C ( $p < 0,001$ ). As características dos pacientes foram semelhantes nos dois grupos, e encontram-se descritos na Tabela 1. No grupo ESD-TD, 19 (82,6%) pacientes eram do sexo masculino e 4 (17,4%) do sexo feminino, com uma média de idade de  $64,6 \pm 12,4$  anos. Dos pacientes submetidos à ESD-C, 30 eram do sexo masculino (71,4%) e 12 do sexo feminino (28,6%), e a média de suas idades foi de  $64,9 \pm 9,8$  anos

( $p=0,317$ ). Em relação ao tamanho do tumor, o grupo ESD-TD teve uma média de  $28,9\pm 12$ mm, enquanto o grupo ESD-C obteve uma média de  $35,8\pm 19,9$ mm ( $p=0,380$ ). Quanto à localização do tumor no esôfago, no grupo ESTD, 1 lesão era localizada no terço superior (4,3%), 8 no terço médio (34,8%) e 12 no terço inferior (60,9%). No grupo ESD-C, 6 lesões (14,3%) eram localizadas no terço superior, 20 (47,6%) no terço médio e 16 (38,1%) no terço inferior, com valor de  $p=0,165$ .

Conforme a classificação de Paris as lesões foram distribuídas da seguinte forma nos grupos 1 e 2, respectivamente: 0-IIa em 4 (17,4%) e 12 lesões (28,6%), 0-IIb em 15 (65,2%) e 24 lesões (57,1%), 0-IIc em 3 (13%) e 5 lesões (11,9%), e formas mistas em 1 (4,3%) e 1 lesão (2,4%). Quanto ao tipo histológico da lesão, o grupo ESD-TD possuiu 17 lesões do tipo CCE (73,9%) e 6 (26,1%) com displasia ou adenocarcinoma associado com esôfago de Barrett. Já no grupo ESD-C, 23 (54,8%) lesões eram CCE e 19 (45,2%) displasia ou adenocarcinoma associado a EB ( $p=0,129$ ).

**Tabela 1. Dados epidemiológicos e características das lesões**

<b>Características</b>	<b>ESTD</b>	<b>ESDC</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Procedimentos</b>	23	42	-
<b>Sexo</b>			0,317****
Masculino	19 (82,6%)	30 (71,4%)	
Feminino	4 (17,4%)	12 (28,6%)	
<b>Idade (anos) média± DP</b>	64,6 ± 12,4	64,8 ± 9,8	0,947*
<b>Tamanho do tumor (mm) ± DP</b>	28,9 ± 12	35,8 ± 19,9	0,380***
<b>Localização tumoral no esôfago</b>			0,165*
Terço superior	1 (4,3%)	6 (14,3%)	
Terço médio	8 (34,8%)	20 (47,6%)	
Terço inferior	14 (60,9%)	16 (38,1%)	
<b>Classificação de Paris</b>			0,773*
Elevada 0-IIa	4 (17,4%)	12 (28,6%)	
Plana 0-IIb	15 (65,2%)	24 (57,1%)	
Deprimida 0-IIc	3 (13%)	5 (11,9%)	
Tipos Mistos	1 (4,3%)	1 (2,4%)	
<b>Extensão Luminal</b>			0,147*
<1/2	14 (60,9%)	15 (35,7%)	
≥1/2	5 (21,7%)	16 (38,1%)	
>2/3	4 (17,4%)	11 (26,2%)	
<b>Tipo da Lesão</b>			0,129*
CCE	17 (73,9%)	23 (54,8%)	
Displasia ou Adenocarcinoma associado a EB	6 (26,1%)	19 (45,2%)	

DP: Desvio Padrão. \* Teste Chi quadrado. \*\* Fisher. \*\*\*Teste de Mann Whitney. \*\*\*\* Teste t-Student. EB: Esôfago de Barret. CCE: Carcinoma de Células Escamosas.

Não houve diferenças estatisticamente significativas nos desfechos dos procedimentos (ESD-TD e ESD-C), conforme demonstrado na Tabela 2. A taxa de ressecção em bloco foi de 91,3% na ESD-TD (21 pacientes) e de 100% na ESD-C (42 pacientes), com  $p=0,122$ . A ressecção R0 foi de 65,2% (15 pacientes) na ESD-TD e de 78,6% na ESD-C (33 pacientes), com valor de  $p=0,241$ . A ressecção curativa foi de 65,2% na ESD-TD e 73,8% na ESD-C ( $p=0,466$ ). Quanto ao tempo de duração do procedimento, ESD-TD obteve uma média de 118,7 minutos, e ESD-C de 102,4 minutos ( $p=0,351$ ). A recorrência local ocorreu em 2 pacientes submetidos à técnica com tunelização (8,7%) e em 1 paciente submetido a técnica convencional (2,4%),  $p=0,284$ . A profundidade de invasão tumoral foi semelhante nos dois grupos ( $p=0,745$ ), 12 lesões (52,2%) no grupo ESD-TD estavam localizadas até M1/M2, enquanto o grupo ESD-C apresentou 21 lesões (50%) até esta profundidade. Em M3/SM1, ocorreram 9 lesões no grupo ESD-TD (39,1%) e 12 no grupo ESD-C (28,6%). Em SM2/SM3 houve 2 lesões no grupo ESD-TD (8,7%) e 9 no grupo ESD-C (21,4%). Em relação às complicações relacionadas ao procedimento, os grupos 1 e 2 obtiveram uma taxa de sangramento de 0% e 4,8% (2 pacientes), ( $p=0,53$ ), perfuração 4,3% (1 paciente) e 0% ( $p=0,610$ ) e estenose 8,7% (2 pacientes) e 9,5% (4 pacientes), ( $p=0,310$ ), respectivamente. A perfuração esofágica foi tratada com aplicação de cliques metálicos, manejo clínico com hidratação e antibioticoterapia. Dois pacientes apresentaram sangramento maior, sendo necessário a abordagem endoscópica com hemostasia mecânica com cliques. Não houve mortalidade relacionada aos procedimentos.

**Tabela 2. Desfechos relacionados aos procedimentos**

<b>Característica</b>	<b>ESTD</b>	<b>ESDC</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Ressecção curativa</b>	15 (65,2%)	31 (73,8%)	0,466*
<b>Ressecção R0</b>	15 (65,2%)	33 (78,6%)	0,241*
<b>Ressecção em bloco</b>	21 (91,3%)	42 (100%)	0,122**
<b>Tempo de procedimento (min)</b>	118,7 ± 50,8	102,4 ± 40,4	0,351***
<b>Recorrência</b>	2 (8,7%)	1 (2,4%)	0,284**
<b>Profundidade de invasão do tumor</b>			0,745*
M1/M2	12 (52,2%)	21 (50%)	
M3/SM1	9 (39,1%)	12 (28,6%)	
SM2/SM3	2 (8,7%)	9 (21,4%)	
<b>Complicações relacionadas ao procedimento</b>			
Sangramento	0	2 (4,8%)	0,536**
Perfuração	1 (4,3%)	0	0,610**
Estenose	2 (8,7%)	4 (9,5%)	0,310*

\* Teste Chi Quadrado. \*\* Teste de Fisher. \*\*\*Teste de Mann Whitney. \*\*\*\* Teste t-Student.

## Discussão

Neste estudo foram seguidas as recomendações da ESGE e JES para indicação do tratamento endoscópico das neoplasias superficiais do esôfago tipo CCE e nas lesões focais associadas ao EB<sup>9,24</sup>. Os participantes do presente estudo eram semelhantes nos dois grupos estudados, sendo em sua maioria homens (74,5%), com idade média de 64 anos, o tamanho das lesões com mediana de 30mm, localizados em sua maioria nos terços médio e inferior do esôfago (89,3%), classificados como tipo 0-IIb de Paris (60%). Com relação ao tipo histológico 61,5% eram CCE e 38,5% tipo adenocarcinoma associado ao EB. A maior proporção de CCE neste estudo provavelmente se deve ao programa de *screening* para lesões superficiais do esôfago em pacientes com câncer de cabeça e pescoço da instituição onde foi realizado.

Vários estudos têm sido publicados acerca da ESTD e da ESDC para o tratamento de neoplasias superficiais do esôfago, entretanto existem raros estudos comparando as diferentes técnicas em humanos, sendo inédito no ocidente<sup>33</sup>. Os resultados obtidos no presente estudo com relação a duração do procedimento, taxa de ressecção em bloco, taxa de ressecção R0, taxa de ressecção curativa, recorrência local e eventos adversos são semelhantes aos dados de centros terciários no ocidente e na Ásia, além de semelhantes entre os dois grupos estudados.

Gomercic *et al*, publicou um estudo experimental em animais, randomizado com 19 procedimentos, comparando as duas técnicas, demonstrando desfechos semelhantes quanto ao tempo de procedimento, taxas de ressecção em bloco, taxas de complicações, sendo que a técnica que utilizou a tunelização obteve margens profundas de maior qualidade, sendo maior a espessura do espécime de dissecção<sup>33</sup>.

Os estudos asiáticos existentes comparando as duas técnicas abordam somente as lesões de CCE, sendo inédito essa comparação abordando também lesões associadas ao EB. Um estudo recente por Li *et al* comparou desfechos a curto prazo das duas técnicas de dissecção ESDC versus ESTD para tratamento do CCE precoce com total de 40 pacientes. Notou-se que a ESTD apresentou um menor tempo de dissecção ( $p=0,047$ ), não sendo observado diferença no tempo de procedimento, taxa de ressecção em bloco e ressecção R0. Não houve diferença significativa em eventos adversos como perfuração, sangramento ou estenose<sup>23</sup>. O presente estudo comparativo das duas técnicas também não evidenciou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos ESTD e ESDC nas seguintes variáveis: tempo de procedimento, ressecção em bloco, ressecção curativa e eventos adversos (perfuração, sangramento e estenose). Nestas variáveis foi observado uma pequena diferença nos desfechos favorável a ESDC sobre a ESTD,

sem significância estatística e que pode estar relacionado ao efeito da curva de aprendizado do endoscopista, já que a técnica convencional foi realizada posteriormente à ESTD.

De maneira geral os resultados obtidos nas ressecções submucosas nos países asiáticos são superiores em relação às taxas de ressecção em bloco, ressecção R0 e ressecção curativa quando comparado aos encontrados na América do Norte, América Latina e Europa<sup>34</sup>. A maioria dos estudos indicam uma taxa de ressecção em bloco do CCE superficial em torno de 83-100%, ressecção R0 entre 78-100% e uma taxa de recorrência local de 0-2,6%<sup>9,17,18,21,32</sup>. As taxas reportadas nas lesões associadas ao esôfago de Barrett variam de 90 a 100% de ressecções em bloco, ressecções R0 de 64% a 85%, ressecções curativas do adenocarcinoma precoce entre 48% e 96% e ressecções curativas do adenocarcinoma precoce e displasias de alto grau de 38,5% a 64%<sup>10,16,17,32,25</sup>. Existe uma dificuldade em comparar alguns estudos já que as definições destas ressecções citadas anteriormente podem variar ou não serem descritas nos estudos, especialmente as ressecções curativas. Uma metanálise publicada recentemente por Yang *et al*, avaliando as ESD associadas ao EB não evidenciou diferença entre ressecções R0 e ressecção curativa com relação ao local do procedimento (Asia versus Ocidente), tamanho do EB, características da lesão, tempo de procedimento e *follow-up*<sup>12</sup>. A taxa de ressecção em bloco foi de 92.9% (IC 95%, 90.3%-95.2%), ressecção R0 de 74.5% (IC95% CI, 66.3%-81.9%) e ressecção curativa de 64.9% (IC 95%, 55.7%-73.6%). As taxas de perfuração, sangramento e estenose foram de 1.5% (IC 95%, 0.4%-3.0%), 1.7% (IC 95%, 0.6%-3.4%) e 11.6% (95% IC, 0.9%-29.6%) respectivamente. Follow up médio de 22.9 meses (IC 95%, 17.5-28.3) com incidência de recorrência após ressecção curativa de 0.17% (IC 95%, 0%-.3%). O tempo médio de procedimento foi de 107.5 minutos<sup>12</sup>. Os autores concluíram que a ESD constitui uma terapia efetiva para o tratamento das lesões associadas ao EB<sup>9,12,16</sup>. O tempo médio do procedimento no presente estudo foi de 118,7 min no grupo ESTD e 102,4 min no grupo ESDC (p=0,351). Ademais no presente estudo a performance do método foi analisada incluindo lesões tipo CCE e àquelas associadas ao EB, demonstrando taxas de ressecção em bloco (96,9%), ressecção R0 (73,8%) e ressecção curativa (70,8%) semelhantes à meta-análise publicada por Yang *et al*<sup>12</sup> e aos demais dados dos centros ocidentais que realizam ESD, incluindo as lesões superficiais de CCE e àquelas associadas ao EB<sup>16</sup>. Tais desfechos também foram semelhantes entre ESDC e ESTD<sup>35,36</sup>.

Os efeitos adversos mais comuns da ESD são o sangramento, perfuração e estenose. O manejo dessas complicações é tecnicamente mais difícil no esôfago<sup>17</sup>. O sangramento significativo é menos comum no esôfago quando comparado a outros sítios como o estômago<sup>17</sup>. Alguns

autores consideram somente o sangramento tardio como evento adverso da ESD, sendo o sangramento peroperatório um evento usual<sup>17</sup>. No presente estudo consideramos o sangramento maior com necessidade de hemostasia mecânica durante o procedimento como evento adverso. Sangramento pode ser observado em uma taxa que varia de 0-22.8% dos procedimentos, variando muito também a definição pelos autores. Em mais de 95% dos pacientes a conduta é conservadora, necessitando de intervenções em menos de 10% dos casos<sup>9,17,21,26</sup>. Foi observado em nossa série sangramento de maior proporção em 2 pacientes no grupo ESDC, constituindo 3,1% de todos os procedimentos, em ambos casos controlados por coagulação e aplicação de endoclipes.

A perfuração é a complicação mais temida da ESD no esôfago. O manejo endoscópico da complicação com a utilização de materiais adequados e com insuflação de CO<sub>2</sub> durante o procedimento, resultam em consequências mínimas ao paciente. Pequenas perfurações podem ser observadas durante o procedimento e tratadas com sucesso por cliques endoscópicos, ficando a cirurgia de urgência indicada para perfurações extensas não controladas endoscopicamente<sup>9,16,20</sup>. O achado de pneumomediastino, derrame pleural e pneumotórax não é incomum nestes pacientes e não indica abordagem cirúrgica, sendo a grande maioria tratados conservadoramente, sem necessidade de novas intervenções<sup>16</sup>. Os pacientes que apresentaram tal complicação neste estudo foram tratados e acompanhados clinicamente com monitorização, jejum, hidratação e antibioticoterapia venosa, com boa evolução clínica e sem necessidade de cirurgia. As taxas de perfuração variam de 0-10% dependendo principalmente da experiência do endoscopista, sendo que no Japão gira em torno de 2%<sup>17,21,37</sup>. No presente estudo ocorreu uma perfuração com necessidade de colocação de clipe metálico no grupo ESTD, sendo 1,5% dos procedimentos.

As lesões com maior profundidade de invasão (>pT1m2) e envolvendo mais de 75% da circunferência do órgão estão associados a um maior risco de estenose esofagiana, sendo encontradas taxas de até 100% naqueles submetidos à excisão circunferencial de 360 graus. As estenoses podem ser tratadas por dilatações endoscópicas. O uso de corticoesteróides via oral ou injetados localmente podem estar relacionados à diminuição do risco de evolução para estenose, assim como algumas técnicas experimentais como a utilização de enxertos de mucosa esofagiana e de outros sítios<sup>9,16,38</sup>. A estenose do esôfago pode ocorrer em cerca de 10-20% dos pacientes submetidos a ESD<sup>16</sup>. Ao todo 15 pacientes submetidos à ESD semi-circunferencial receberam corticoesteróides com prednisona por via oral em doses semanais decrescentes para prevenir a estenose. Tivemos 6 pacientes que evoluíram com estenose pós-ESD (9,2%) com

taxas semelhantes entre os dois grupos. Em todos os casos o sítio de ressecção foi superior a  $\frac{3}{4}$  da circunferência e foram tratados endoscopicamente com sessões de dilatação com sucesso.

A ESTD foi realizada em nosso serviço entre 2009 e 2012, porém podemos considerar uma técnica emergente. O domínio da técnica é importante já que a utilização de túnel submucoso para dissecção se mostrou efetiva para tratamento de grandes lesões superficiais do esôfago e àquelas circunferenciais, miotomia endoscópica peroral (POEM) e possíveis métodos diagnósticos e terapêuticos fora do trato gastrointestinal como ressecção de linfonodos e tumores benignos no mediastino e cavidade abdominal<sup>39,40</sup>. Alguns estudos sugerem que a ESTD pode ser superior à ESDC no tratamento das neoplasias superficiais extensas do esôfago<sup>36</sup>. O domínio da técnica pelo endoscopista pode ser importante também como curva de aprendizado para ressecção de tumores subepiteliais<sup>39,40</sup>. O uso da tunelização também está presente em novas técnicas para divertículos do esôfago (D-POEM) e doenças do esvaziamento gástrico como gastroparesia diabética e pós-gastrectomia (G-POEM)<sup>39</sup>. Alterações na técnica desenvolvida no presente estudo, como a realização de mais de um túnel submucoso têm sido descritas para determinados tipos de lesões, especialmente as mais extensas e circunferenciais<sup>41,42</sup>.

O presente estudo apresenta uma das maiores casuísticas no tratamento das neoplasias superficiais do esôfago nos países da América Latina, entretanto existem algumas limitações que devem ser observadas. Trata-se de um estudo unicêntrico baseado em dados retrospectivos. Os procedimentos foram realizados por um único operador com treinamento extenso na técnica o que limita a reprodutibilidade destes resultados em outros serviços. O tempo de seguimento do grupo 2 foi inferior ao grupo 1. Não é possível descartar o efeito da curva de aprendizado na análise dos desfechos clínicos, em especial no Grupo 2 (ESDC). Finalmente o número de pacientes incluído é relativamente pequeno e diferente entre os dois grupos.

## **Conclusão**

A ESD é factível e segura no tratamento das neoplasias superficiais do esôfago, com altas taxas de ressecção em bloco, ressecção R0 e ressecções curativas com baixas taxas de eventos adversos menores. As técnicas de ESTD e ESDC apresentaram resultados e desfechos clínicos semelhantes, com baixas taxas de complicações e mortalidade zero.

## Referências bibliográficas

1. Draganov PV, Gotoda T, Chavalitdhamrong D, Wallace MB. Techniques of endoscopic submucosal dissection: application for the Western endoscopist? *Gastrointest Endosc*, v. 78, n. 5, p. 677-88, Nov 2013.
2. Gotoda T, Kondo H, Ono H, et al. A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions: report of two cases. *Gastrointest Endosc*, v. 50, n. 4, p. 560-3, Oct 1999.
3. Draganov PV, Wang AY, Othman MO, Fukami N. AGA Institute Clinical Practice Update: Endoscopic Submucosal Dissection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*, v. 17, n. 1, p. 16-25, Jan 2019.
4. Bourke MJ, Newhaus H, Bergman JJ. Endoscopic Submucosal Dissection: Indications and Application in Western Endoscopy Practice. *Gastroenterology*, v. 154, n. 7, p. 1887-1900.e5, May 2018.
5. Ishihara R, Iishi H, Uedo N, et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc*, v. 68, n. 6, p. 1066-72, Dec 2008.
6. Tsou YK, Chuang WY, Liu CY, et al. Learning curve for endoscopic submucosal dissection of esophageal neoplasms. *Dis Esophagus*, v. 29, n. 6, p. 544-50, Aug 2016.
7. Arantes V, Albuquerque W, Dias CAF, Cabral MMDA, Yamamoto H. Standardized endoscopic submucosal tunnel dissection for management of early esophageal tumors (with video). *Gastrointest Endosc*, v. 78, n. 6, p. 946-52, Dec 2013.
8. Davydov M, Delektorskaya VV, Kuvshinov YP, et al. Superficial and early cancers of the esophagus. *Ann N Y Acad Sci*, v. 1325, p. 159-69, Sep 2014.
9. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*, v. 47, n. 9, p. 829-54, Sep 2015.
10. Sepesi B, Watson TJ, Zhou D et al. Are endoscopic therapies appropriate for superficial submucosal esophageal adenocarcinoma? An analysis of esophagectomy specimens. *J Am Coll Surg*, v. 210, n. 4, p. 418-27, Apr 2010. ISSN 1072-7515.
11. Barret M, Cao D, Beuvon F, et al. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia. *United European Gastroenterol J*, v. 4, n. 2, p. 207-15, Apr 2016.
12. Yang D, Zou F, Xiong S. et al. Endoscopic submucosal dissection for early Barrett's neoplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*, v. 87, n. 6, p. 1383-1393, Jun 2018.

13. Kim JS, Kim BW, Shin IS. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for superficial squamous esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*, v. 59, n. 8, p. 1862-9, Aug 2014.
14. Shimizu Y, Takahashi M, Yoshida T, et al. Endoscopic resection (endoscopic mucosal resection/ endoscopic submucosal dissection) for superficial esophageal squamous cell carcinoma: current status of various techniques. *Dig Endosc*, v. 25 Suppl 1, p. 13-9, Mar 2013.
15. Takahashi H, Arimura Y, Masao H, et al. 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*, v. 72, n. 2, p. 255-64, 264.e1-2, Aug 2010.
16. Yang D, Coman RM, Kahaleh M, et al. Endoscopic submucosal dissection for Barrett's early neoplasia: a multicenter study in the United States. *Gastrointest Endosc*, v. 86, n. 4, p. 600-607, Oct 2017.
17. Aadam AA, Abd S. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal cancer. *Dis Esophagus*, v. 31, n. 7, Jul 1 2018,
18. Ma MX, Bourke MJ. Endoscopic submucosal dissection in the West: Current status and future directions. *Dig Endosc*, v. 30, n. 3, p. 310-320, May 2018.
19. Arantes V, Forero P, Yoshimura K, Toyonaga T. Avanços na abordagem do carcinoma precoce de esôfago. *Advances in the management of early esophageal carcinoma. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 39 2012.
20. Chaves DM, Maluf Filho F, de Moura EG, et al. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of early esophageal and gastric cancer--initial experience of a western center. *Clinics (Sao Paulo)*, v. 65, n. 4, p. 377-82, Apr 2010.
21. Maple JT, Dayyeh BKA, Chauhan SS, et al. Endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*, v. 81, n. 6, p. 1311-25, 2015.
22. Ishihara R, Goda K, Oyama T. Endoscopic diagnosis and treatment of esophageal adenocarcinoma: introduction of Japan Esophageal Society classification of Barrett's esophagus. *J Gastroenterol*, v. 54, n. 1, p. 1-9, Jan 2019.
23. Li Y, Wang K, Shi Y, et al. Comparison of Short-Term Efficacy Between Endoscopic Submucosal Tunnel Dissection and Endoscopic Submucosal Dissection in Treatment of Wide Esophageal Squamous Cell Carcinoma of Early Stage. *J Clin Gastroenterol*, Sep 10 2019.
24. Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Carcinoma of the Esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus*, v. 12, p. 1-30, 2015. ISSN 1612-9059 (Print)

25. Probst A, Aust D, Märkl B, et al. Early esophageal cancer in Europe: endoscopic treatment by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*, v. 47, n. 2, p. 113-21, Feb 2015. ISSN 0013-726x
26. Sgourakis G, Gockel I, Lang H. Endoscopic and surgical resection of T1a/T1b esophageal neoplasms: a systematic review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(9), 1424, 2013.
27. Liu L, Hofstetter WL, Rashid A, et al. Significance of the depth of tumor invasion and lymph node metastasis in superficially invasive (T1) esophageal adenocarcinoma. *The American journal of surgical pathology*, 29(8), 1079-1085, 2005.
28. Dunbar KB, Spechler SJ. The risk of lymph node metastases in patients with high grade dysplasia or intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review. *The American journal of gastroenterology*, 107(6), 850, 2012.
29. Pech O, May A, Manner H, et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology*, 146(3), 652-660, 2014.
1. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*, v. 58, n. 6 Suppl, p. S3-43, Dec 2003.
2. Oyama T. Esophageal ESD: technique and prevention of complications. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics*, 24(2), 201-212, 2014.
3. Ning B, Abdelfatah MM, Othman MO. Endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early stage esophageal cancer. *Annals of cardiothoracic surgery*, 6(2), 88, 2017.
4. Gomercic C, Vanbiervliet G, Gonzalez JM, et al. Prospective randomized comparison of endoscopic submucosal tunnel dissection and conventional submucosal dissection in the resection of superficial esophageal/gastric lesions in a living porcine model. *Endosc Int Open*, v. 3, n. 6, p. E577-83, Dec 2015.
5. Daoud DC, Suter N, Durand M, Bouin M, Faulques B, von Renteln D. Comparing outcomes for endoscopic submucosal dissection between Eastern and Western countries: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*, v. 24, n. 23, p. 2518-2536, Jun 21 2018.
6. Wang J, Zhu XN, Zhu LL, et al. Efficacy and safety of endoscopic submucosal tunnel dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma and precancerous lesions. *World J Gastroenterol*, v. 24, n. 26, p. 2878-2885, Jul 14 2018.
7. Zhang W, Zhai Y, Chai N, Lighu E, Li H, Feng X. Single and double-tunnel endoscopic submucosal tunnel dissection for large superficial esophageal squamous cell neoplasms. *Endoscopy*, v. 50, n. 5, p. 505-510, May 2018.

8. Yu M, Tan Y, Liu D. Strategies to prevent stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection. *Ann Transl Med*, v. 7, n. 12, p. 271, Jun 2019.
9. Martinek J, Juhas S, Dolezel R, et al. Prevention of esophageal strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection. *Minerva Chir*, v. 73, n. 4, p. 394-409, Aug 2018.
10. Chai NL, Li HK, Linghu EQ, et al. Consensus on the digestive endoscopic tunnel technique. *World J Gastroenterol*, v. 25, n. 7, p. 744-776, Feb 21 2019.
11. Zhai YQ, Li HK, Linghu EQ. Endoscopic submucosal tunnel dissection for large superficial esophageal squamous cell neoplasms. *World J Gastroenterol*, v. 22, n. 1, p. 435-45, Jan 7 2016.
12. Gan T, Yang JL, Zhu LL, Wang YP, Yang L, Wu JC. Endoscopic submucosal multi-tunnel dissection for circumferential superficial esophageal neoplastic lesions (with videos). *Gastrointest Endosc*, v. 84, n. 1, p. 143-6, Jul 2016.
13. Zhu LL, Wu JC, Wang YP, et al. Endoscopic Submucosal Single- or Multi-tunnel Dissection for Near-Circumferential and Circumferential Superficial Esophageal Neoplastic Lesions. *Gastroenterol Res Pract*, v. 2019, p. 2943232, 2019.

### **Considerações finais**

O presente estudo demonstra que as técnicas de ESTD e ESDC são efetivas para o tratamento das neoplasias precoces do esôfago e estão associadas com uma alta taxa de ressecção em bloco, ressecções R0 e ressecções curativas. Os procedimentos são seguros com baixa incidência de complicações como sangramento e perfuração, que habitualmente podem ser manejados de forma endoscópica ou expectante, sem a necessidade de outras intervenções mais agressivas. O treinamento adequado do endoscopista com exame minucioso e a caracterização adequada da lesão são essenciais para o diagnóstico precoce e definição da melhor abordagem ao paciente. Novos estudos randomizados são necessários para definir melhor o papel de cada técnica. O domínio da técnica de ESD-TD é importante para endoscopistas que trabalham com alta complexidade e que têm interesse no tratamento de lesões grandes e circunferenciais, tumores subepiteliais e de novas abordagens endoscópicas como POEM, G-POEM e Z-POEM.

## Apêndice A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você, \_\_\_\_\_, paciente do Hospital das Clínicas da UFMG, está sendo convidado para participar de um projeto de pesquisa e tem o direito de saber sobre sua participação. O projeto tem como objetivo estudar a evolução dos pacientes submetidos ao procedimento de dissecação endoscópica de submucosa, bem como avaliar os fatores associados à resposta ao tratamento da doença.

Sua participação neste estudo é voluntária e gratuita. Você tem a liberdade de se recusar participar do estudo. Se aceitar participar você pode retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado. Com este termo você permitirá que as informações sobre a sua doença contidas no seu prontuário sejam utilizadas na pesquisa, bem como fragmentos de tecidos já coletados nos procedimentos de endoscopia (dissecções endoscópicas e biópsias), sejam utilizados para análise.

A identificação do paciente é sigilosa, de forma que apenas os pesquisadores do projeto terão acesso aos dados na íntegra. No momento da divulgação dos resultados da pesquisa serão omitidos os dados que possam identificar o participante. O benefício esperado é o melhor entendimento da evolução e desfecho dos pacientes submetidos à dissecação endoscópica de submucosa. Os riscos relacionados ao estudo são mínimos, tais como: desconforto e constrangimento em responder às perguntas e quebra de sigilo referente aos dados obtidos. Para evitar esses possíveis riscos, as informações coletadas serão mantidas em sigilo até a publicação dos resultados e para evitar constrangimentos, a abordagem para responder as perguntas, quando necessária, será realizada de maneira discreta e em ambiente reservado.

Os médicos responsáveis pela pesquisa (Dr. Vitor Nunes Arantes e Dr. Tarso Magno Leite Ribeiro) poderão ser contactados através do telefone 34099247. O telefone do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais é 34094592 e pode ser contactado em caso de dúvidas éticas sobre o estudo (Dados detalhados no rodapé da página).

Eu, \_\_\_\_\_ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico.

Eu, \_\_\_\_\_, registro número \_\_\_\_\_ do Hospital das Clínicas da UFMG, após esclarecido sobre a pesquisa, aceito a participar do estudo, concordando com o uso, na pesquisa, das informações da minha doença.

Nome completo do participante: \_\_\_\_\_  
Assinatura: \_\_\_\_\_ Data:

**Pesquisador Responsável: Dr Vitor Nunes Arantes**

Endereço: Av. Professor Alfredo Balena, 110 – 2º andar

CEP: 30130-100 / Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 3409- 9247

E-mail: arantesvitor@ufmg.br

Assinatura do pesquisador responsável: \_\_\_\_\_ Data:

**Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:**

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005. Campus Pampulha.

Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901. E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592

Número do documento: \_\_\_\_\_

## Apêndice B

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Análise descritiva de duas técnicas de dissecação endoscópica de submucosa (DES) para tratamento de neoplasias superficiais do esôfago: DES com tunelização e DES com incisão semicircunferencial

**Pesquisador:** Vitor Arantes

**Área Temática:** Novos procedimentos terapêuticos invasivos;

**Versão:** 1

**CAAE:** 19816919.2.0000.5149

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas - Universidade Federal de Minas Gerais

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.586.778

#### Apresentação do Projeto:

Segundo os autores:

A dissecação endoscópica de submucosa (DES), técnica amplamente difundida na Ásia, presente em poucos centros no ocidente e especialmente na América Latina, está bem estabelecida como tratamento das neoplasias superficiais do trato gastrointestinal. É considerado tratamento de escolha nos tumores precoces de esôfago, especialmente nos casos de CCE e neoplasias associadas ao esôfago de Barrett maiores que 15 mm. A técnica de DES no esôfago com tunelização teve início no Instituto Alfa de Gastroenterologia - UFMG em outubro de 2009, após longo treinamento e após a curva de aprendizado com 25 casos de DES em estômago e reto nesta instituição. Foram realizados 25 procedimentos que preenchiam as indicações para tratamento de neoplasia superficial do esôfago até outubro de 2012. A partir desta data, após novo treinamento, a técnica utilizada foi a de DES com incisão semicircunferencial até a presente data. Todos os procedimentos foram realizados pelo endoscopista Prof. Dr. Vitor Nunes Arantes ( V.A.) após curva de aprendizado descrita acima. Este projeto de pesquisa tem o objetivo de realizar uma análise descritiva dos resultados e segurança destas duas técnicas no tratamento dos tumores precoces do esôfago. Trata-se de estudo inédito fora do Japão, desenvolvido em um dos centros pioneiros da técnica de ESD no Brasil e na América Latina e que provavelmente representa a maior casuística

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.586.778

do gênero nestes países. Diante do exposto acima, faz-se necessário o conhecimento dos resultados obtidos com as técnicas de dissecação endoscópica de submucosa nos poucos centros que realizam estes procedimentos para que possamos guiar as condutas na prática médica.

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, tipo coorte histórico, realizado a partir de dados obtidos de prontuários dos pacientes com indicação de DES de esôfago devido a neoplasia superficial realizados pelas técnicas de tunelização e de incisão semicircunferencial e acompanhados no setor de Endoscopia Digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Esta coleta de dados já vem sendo realizada, sendo inseridos até o momento 65 pacientes, sendo que 23 submetidos a DES com tunelização entre outubro de 2009 a outubro de 2012 e outros 42 pacientes submetidos a DES com incisão semicircunferencial de outubro de 2012 até a presente data.

**Critério de Inclusão:**

Serão incluídos pacientes de ambos os sexos diagnosticados com neoplasias superficial de esôfago classificadas como tipo 0-II de Paris e submetidos a tratamento pela técnica de DES com tunelização de outubro de 2009 até outubro de 2012 e pela técnica de DES com incisão semicircunferencial de outubro de 2012 até a presente data, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais por um único endoscopista (V.A.)

**Critério de Exclusão:**

Pacientes que não apresentaram elevação da lesão do esôfago após injeção de solução na submucosa (lifting sign), tiveram o procedimento abortado.

**Objetivo da Pesquisa:**

Segundo os autores:

**Hipótese:**

Possibilidade de uma das técnicas de ESD (ESD com tunelização e ESD com incisão semicircunferencial) ser superior a outra, com relação a taxa de ressecção em bloco, ressecção com margem livre e ressecção curativa no tratamento das neoplasias superficiais do esôfago.

**Objetivo Primário:**

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005  
**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901  
**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE  
**Telefone:** (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.586.778

Realizar análise descritiva da taxa de ressecção curativa de neoplasias superficiais do esôfago através das técnicas de disseção endoscópica de submucosa (DES) com tunelização realizadas entre outubro de 2009 e outubro de 2012 e disseção endoscópica de submucosa com incisão semicircunferencial realizadas de outubro de 2012 até a data atual, no setor de Endoscopia Digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia – UFMG.

Objetivo Secundário:

a) avaliar o perfil epidemiológico dos pacientes submetidos a DES b) avaliar aspectos endoscópicos e histológicos nos dois grupos de pacientes como tempo dos procedimentos, taxas de ressecção em bloco, taxas de ressecção R0, taxas de complicação, estadiamento e outros aspectos histológicos; c) avaliar aspectos evolutivos tais como taxas de recidiva e seguimento clínico.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Conforme os autores:

Riscos:

Os riscos relacionados ao estudo são mínimos, tais como: desconforto e constrangimento em responder às perguntas e quebra de sigilo referente aos dados obtidos. Para evitar esses possíveis riscos, as informações coletadas serão mantidas em sigilo até a publicação dos resultados e para evitar constrangimentos, a abordagem para responder as perguntas, quando necessária, será realizada de maneira discreta e em ambiente reservado.

Benefícios:

No intuito de fornecer informações sobre os resultados e segurança da DES em lesões superficiais do esôfago no nosso meio, esse trabalho objetiva fornecer uma análise comparativa de duas técnicas de DES realizadas no setor de Endoscopia Digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia da UFMG.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O estudo irá avaliar uma coorte retrospectiva a partir de dados secundários de papeletas clínicas. Portanto, trata-se de um projeto de baixo risco ético. Por outro lado, o projeto irá avaliar duas abordagens metodológicas para a ressecção endoscópica de submucosa e comparar a epidemiologia e os resultados das técnicas.

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II

**CEP:** 31.270-901

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.586.778

O TCLE é claro e simples, mas como o estudo é retrospectivo, traz as informações necessárias. Entretanto, o TCLE não se inicia com a forma de convite. Ademais, o pesquisador principal enviou solicitação de dispensa de TCLE ao Departamento de Cirurgia, o que é plausível, dado que o próprio pesquisador admite que a aplicação do TCLE possa não se concretizar para todos os indivíduos pela perda de contato ou por morte do mesmo. Não foi apresentado o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados

TCLE – Inadequado

Projeto completo – Adequado

Folha de rosto – Adequado

Parecer consubstanciado favorável do Departamento de Cirurgia da UFMG – Adequado

Anuência da Gerência de Ensino e Pesquisa do HC/UFMG – Adequado

CV do pesquisador principal – Adequado

Anuência da

Foram ainda apresentados

Anuência Unidade de Gastroenterologia e Cirurgia do Aparelho Digestivo do HC/UFMG

Parecer favorável da Pós-graduação em Saúde do Adulto da FM-UFMG.

Não foi apresentado

Termo de compromisso de utilização de dados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sou favorável pela colocação do projeto em diligência para atendimento às seguintes pendências

1- TCLE: iniciar o TCLE no formato de carta convite tais como “você está sendo convidado” ou “gostaríamos de convidá-lo para participar...”

2- Apresentação do TCUD conforme normas do CEP UFMG. O modelo para o TCUD pode ser

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II

**CEP:** 31.270-901

**UF:** MG

**Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.586.778

encontrado no site: <https://www.ufmg.br/bioetica/coep/tcud/>

3- Ajustar o cronograma para que a pesquisa ocorra somente após a aprovação do comitê de ética.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1360988.pdf	26/08/2019 10:05:07		Aceito
Parecer Anterior	parecerGEP.pdf	26/08/2019 10:04:38	Vitor Arantes	Aceito
Parecer Anterior	pareceraprovado2.pdf	12/08/2019 09:53:37	Vitor Arantes	Aceito
Parecer Anterior	pareceraprovado1.pdf	12/08/2019 09:53:15	Vitor Arantes	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostoassinada.pdf	08/07/2019 18:19:44	Vitor Arantes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoESD2019.docx	24/05/2019 18:47:41	Vitor Arantes	Aceito
Parecer Anterior	parecerfinal.pdf	24/05/2019 18:44:45	Vitor Arantes	Aceito
Parecer Anterior	parecer3.pdf	24/05/2019 18:42:41	Vitor Arantes	Aceito
Parecer Anterior	parecer2.pdf	24/05/2019 18:42:25	Vitor Arantes	Aceito
Parecer Anterior	parecer1.pdf	24/05/2019 18:42:09	Vitor Arantes	Aceito
Parecer Anterior	pareceranterior.pdf	24/05/2019 18:40:56	Vitor Arantes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	TCLE2019.docx	24/05/2019 17:31:07	Vitor Arantes	Aceito

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.586.778

Justificativa de Ausência	TCLE2019.docx	24/05/2019 17:31:07	Vitor Arantes	Aceito
---------------------------	---------------	------------------------	---------------	--------

**Situação do Parecer:**

Pendente

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Sim

BELO HORIZONTE, 19 de Setembro de 2019

Assinado por:

Eliane Cristina de Freitas Rocha  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

**Bairro:** Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

**UF:** MG **Município:** BELO HORIZONTE

**Telefone:** (31)3409-4592

**E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

## PARECER

Belo Horizonte, 22 de julho de 2019.

Declaramos para fins de comprovação no Comitê de Ética em Seres Humanos — COEP/UFMG que o projeto de pesquisa intitulado: "Análise descritiva de duas técnicas de dissecação endoscópica de submucosa (DES) para tratamento de neoplasias superficiais do esôfago: DES com tunelização e DES com incisão semicircunferencial" de responsabilidade do Prof. Vitor Nunes Arantes foi avaliado por essa Gerência e consideramos de suma relevância e de interesse para à instituição. Portanto, o projeto de pesquisa foi aprovado para ser desenvolvido no âmbito do Hospital das Clínicas da UFMG-Ebserh, sendo o parecer final encaminhado à Gerência de Ensino e Pesquisa.

Atenciosamente,  
*Fabíola Rodrigues Lemos Dias*  
 Fabíola Rodrigues Lemos Dias  
 Presidente do Sistema de Administração HC/UFMG  
 Unidade de Apoio Comunitário HC/UFMG  
 Telefone: 31841818  
 e-mail: fabiola@ufmg.br

Secretária da EEP.HC - UFMG/Ebserh

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais — [www.hc.ufmg.br](http://www.hc.ufmg.br)  
 Av. Prof. Alfredo Belena, 110 - 10 andar - ala leste - Bairro Santa Efigênia - CEP 30130.100 - BELO HORIZONTE - MG  
 Telefone: (31)3409-9612 - 3409-9613 FAX: 31)3409-9380 e-mail: [dirgeral@hc.ufmg.br](mailto:dirgeral@hc.ufmg.br)

30/10/2019

Yahoo Mail - RES: RES: Projeto de pesquisa plataforma Brasil

## RES: RES: Projeto de pesquisa plataforma Brasil

De: CONEP - COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA ([conep@saude.gov.br](mailto:conep@saude.gov.br))

Para: [tarsomagnor@yahoo.com.br](mailto:tarsomagnor@yahoo.com.br)

Data: segunda-feira, 21 de outubro de 2019 16:04 BRT

Boa tarde,

Foi realizada a devolução do protocolo ao CEP. Agradecemos o contato.

Atenciosamente,

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP/CNS/MS  
 Tel.: (61) 3315-5877  
 Fax.: (61) 3315-5878

- Para suas respostas utilize sempre o endereço de correio [conep@saude.gov.br](mailto:conep@saude.gov.br). Nunca responda para o correio [conep.respostas@saude.gov.br](mailto:conep.respostas@saude.gov.br), pois suas mensagens serão redirecionadas e excluídas.

<input checked="" type="checkbox"/> Marcar Todas	<input checked="" type="checkbox"/> Não Aprovado no CEP	<input checked="" type="checkbox"/> Recurso Submetido ao CEP
<input checked="" type="checkbox"/> Aprovado	<input checked="" type="checkbox"/> Pendência Documental Emitida pela CONEP	<input checked="" type="checkbox"/> Recurso Submetido à CONEP
<input checked="" type="checkbox"/> Em Apreciação Ética	<input checked="" type="checkbox"/> Pendência Documental Emitida pelo CEP	<input checked="" type="checkbox"/> Recurso não Aprovado no CEP
<input checked="" type="checkbox"/> Em Edição	<input checked="" type="checkbox"/> Pendência Emitida pela CONEP	<input checked="" type="checkbox"/> Retirado
<input checked="" type="checkbox"/> Em Recepção e Validação Documental	<input checked="" type="checkbox"/> Pendência Emitida pelo CEP	<input checked="" type="checkbox"/> Retirado pelo Centro Coordenador
<input checked="" type="checkbox"/> Não Aprovado - Não Cabe Recurso		
<input checked="" type="checkbox"/> Não Aprovado na CONEP		

**LISTA DE PROJETOS DE PESQUISA:**

Tipo	CAAE	Versão	Pesquisador Responsável	Comitê de Ética	Instituição	Origem	Última Apreciação	Situação	Ação
P	34480414.4.0000.5149	2	Vitor Arantes	5149 - Universidade Federal de Minas Gerais		PO	PO	Aprovado	
P	19816919.2.0000.5149	2	Vitor Arantes	5149 - Universidade Federal de Minas Gerais		PO	PD	Aprovado	
P	65003516.2.0000.5149	3	AMAURY TEIXEIRA XAVIER	5149 - Universidade Federal de Minas Gerais		PO	E1	Em Edição	
P		1	Vitor Arantes	5149 - Universidade Federal de Minas Gerais		PO	PD	<a href="#">Pendência Documental Emitida pelo CEP</a>	
P	30662214.4.0000.5149	2	Vitor Arantes	5149 - Universidade Federal de Minas Gerais		PO	PO	<a href="#">Pendência Emitida pela CONEP</a>	

## Apêndice C

EISSN 2148-5607 VOLUME 30 SUPPLEMENT 3 SEPTEMBER 2019 turkjgastroenterol.org



# TURKISH JOURNAL OF Gastroenterology

OFFICIAL JOURNAL OF THE TURKISH SOCIETY OF GASTROENTEROLOGY

Turk J Gastroenterol 2019; 30(Suppl 3): S137-S912

World Congress of Gastroenterology Abstracts

## OP-19

## Endoscopic submucosal dissection with tunneling method versus circumferential incision for treatment of superficial esophageal cancer

Tarso Magno Leite Ribeiro<sup>1</sup>, Vitor Arantes<sup>2</sup>, Jonas Augusto Ramos<sup>1</sup>, Roberto Gardone Guimarães<sup>2</sup><sup>1</sup>Federal University of São João Del Rei, Brazil<sup>2</sup>School of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

**Background/Aims:** Endoscopic submucosal dissection (ESD) is the best approach to treat esophageal superficial neoplastic lesions, enabling a higher rate of *en bloc* R0 resection and a lower recurrence rate. Esophageal ESD requires a long learning curve and still is restricted to tertiary centers. Esophageal ESD strategies include a tunneling method (TM) and the most traditional circumferential incision (CI). There are scarce reports in the West comparing clinical outcomes for existing ESD techniques. This study aimed to compare two esophageal ESD techniques: TM versus CI.

**Materials and Methods:** Single-center retrospective review of prospectively collected endoscopic data of a specialized ESD center in Brazil, investigating consecutive patients that underwent esophageal ESD between October 2009 and December 2018. After placement of markings and submucosal injection, two different ESD strategies were assessed: TM- first set the distal incision then proceed to oral incision followed by submucosal dissection in the oral-anal direction; CI – proceed a circumferential incision outside tumor borders followed by submucosal dissection. The following variables were assessed: demographic data, clinical-pathologic characteristics, procedure duration, *en bloc* resection rate, R0 resection rate, curative resection rate, local recurrence and adverse events.

**Results:** A total of 65 procedures were carried out, 23 TM and 42 CI, with a mean follow-up of 8 years and 2.75 years respectively ( $p < 0.001$ ). Patient demographics and baseline characteristics are described in Table 1. Table 2 presents the clinical outcome of both ESD procedures. There was no statistically significant difference in terms of clinical outcome among ESD with TM versus CI: *en bloc* resection rate (91.3% vs 100%,  $p = 0.122$ ), R0 resection (65.2% vs 78.6%  $p = 0.241$ ), curative resection (65.2% vs 73.8%,  $p = 0.466$ ), average procedure time (118.7 min vs 102.4 min,  $p = 0.351$ ), local recurrence rate (8.7 vs 2.4,  $p = 0.284$ ), and procedure-related complications such as bleeding (0 vs 2.4%,  $p = 0.53$ ), perforation (8.7% vs 4.8%,  $p = 0.610$ ) and stricture (8.7% vs 9.5%  $p = 0.310$ ). Lesions were more superficial in patients that underwent ESD with CI ( $p < 0.003$ ). There was no mortality related to the procedures.

**Conclusion:** ESD with TM or CI demonstrated to be equally safe, with low complication rate and zero mortality, presenting similar results in terms of clinical outcome for patients with superficial esophageal neoplastic lesions.

**Keywords:** Endoscopic submucosal dissection, esophageal cancer, therapeutic endoscopy

**Table 1.** Baseline characteristics

Characteristic	TM ESD	CI ESD	P value
Number of Patients	23	42	-
Gender			0.317****
Male	19 (82.6%)	30 (71.4%)	
Female	4 (17.4%)	12 (28.6%)	
Age (years) mean±SD	64.6±12.4	64.8±9.8	0.947*
Tumor size (mm)±SD	28.9±12	35.8±19.9	0.380***
Location of the tumor in the esophagus			0.165*
Upper one-third	1 (4.3%)	6 (14.3%)	
Middle one-third	8 (34.8%)	20 (47.6%)	
Lower one-third	14 (60.9%)	16 (38.1%)	

**Table 1.** Baseline characteristics

Characteristic	TM ESD	CI ESD	P value
Paris Classification			0.773*
Elevated 0-IIa	4 (17.4%)	12 (28.6%)	
Flat 0-IIb	15 (65.2%)	24 (57.1%)	
Depressed 0-IIc	3 (13%)	5 (11.9%)	
Mixed types	1 (4.3%)	1 (2.4%)	
Luminal extent			0.147*
<1/2	14 (60.9%)	15 (35.7%)	
≥1/2	5 (21.7%)	16 (38.1%)	
>2/3	4 (17.4%)	11 (26.2%)	
Lesion Type			0.129*
SCC	17 (73.9%)	23 (54.8%)	
Dysplasia or adenocarcinoma associated with BE	6 (26.1%)	19 (45.2%)	

SD: Standard deviation. \* Chi square test. \*\* Fisher. \*\*\*Mann Whitney test. \*\*\*\* t-Student test. BE=Barretts Esophagus. SCC: Squamous Cell Carcinoma.

**Table 2.** ESD outcomes

Characteristic	TM ESD	CI ESD	P value
Curative resection	15 (65.2%)	31 (73.8%)	0.466*
R0 Resection	15 (65.2%)	33 (78.6%)	0.241*
En bloc resection	21 (91.3%)	42 (100%)	0.122**
Procedure time (min)	118.7±50.8	102.4±40.4	0.351***
Recurrence	2 (8.7%)	1 (2.4%)	0.284**
Tumor invasion depth			0.003*
Dysplasia/intraepithelial neoplasia (M1)	8 (34.8%)	20 (47.6%)	
Lamina propria mucosae (M2)	4 (17.4%)	1 (2.4%)	
Muscularis mucosae (M3)	5 (21.7%)	12 (28.6%)	
Submucosa (SM1)	4 (17.4%)	0	
Submucosa (SM2)	0	8 (19%)	
Submucosa (SM3 or deeper)	2 (8.7%)	1 (2.4%)	
Procedure-related complications			
Bleeding	0	2 (4.8%)	0.536**
Perforation	2 (8.7%)	2 (4.8%)	0.610**
Pneumomediastinum	2 (8.7%)	0	0.122**
Stricture	2 (8.7%)	4 (9.5%)	0.310*

\* Chi square test. \*\* Fisher. \*\*\*Mann Whitney test. \*\*\*\* t-Student test.