

1. Considerações Iniciais

O câncer de esôfago constitui a terceira causa de morte por câncer digestivo na França.¹ Em geral seu prognóstico é ruim, com taxa de sobrevida em cinco anos de 15%.² No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer, em 2008 ocorreram 10.550 novos casos de câncer de esôfago, sendo 7.900 em homens e 2.650 em mulheres.³ O carcinoma de células escamosas (CCE) de esôfago predomina no sexo masculino (3,6:1) e entre o 5º e 7º decênios de vida.⁴ É uma das neoplasias malignas de pior prognóstico devido à detecção tardia, visto que 90% dos pacientes somente manifestam sintomas quando o tumor se encontra em estado avançado. No sul do Brasil, a taxa de mortalidade é de 14,3 e de 4,2 para cada 100.000 habitantes, respectivamente para homens e mulheres.⁵ Conforme dados do Ministério da Saúde, de 1979 a 2004, a taxa de mortalidade por câncer de esôfago em homens brasileiros aumentou em 11,5%.⁶ O prognóstico, por outro lado, melhora significativamente quando o diagnóstico é feito em estágio inicial, com taxas de sobrevida em 5 anos de até 95%.⁷

O grande desafio é estabelecer o diagnóstico do câncer de esôfago em estágio precoce, quando os pacientes são assintomáticos e as alterações macroscópicas são sutis. A detecção precoce do câncer de esôfago permite selecionar alternativas terapêuticas menos invasivas, com possibilidade de cura da doença. O melhor método para rastreamento da neoplasia esofagiana é a endoscopia digestiva alta.⁸ Sua aplicação na população geral não é justificável devido aos custos do procedimento, porém em uma população de alto risco, o rastreamento pode ser custo-eficaz. Existe associação do CCE do esôfago com os seguintes fatores (alguns comprovados e outros sugeridos): idade avançada, história familiar de câncer, sexo masculino, exposição à nitrosaminas, injúria térmica por bebidas quentes, deficiência de micronutrientes (riboflavina,

retinol, ácido ascórbico, alfatocoferol, selênio, magnésio, zinco), dieta pobre em frutas e vegetais frescos, radiação, abuso de álcool e tabaco, história de CCE de vias aerodigestivas superiores (VADS), lesões cáusticas do esôfago, acalásia, tilose e Síndrome de Plummer-Vinson, infecção pelo papilloma vírus humano.^{7,8} Dentre todos estes fatores, a história de CCE de VADS é o que guarda relação mais consistente com neoplasia sincrônica ou metacrônica de esôfago, sendo, por isso, recomendada a realização de endoscopia digestiva alta para rastreamento nessa população.^{7,8}

A cromoscopia empregando a solução de lugol é considerada método de eleição para o diagnóstico do CCE de esôfago.⁴ O lugol é um corante de reação, em que o iodo cora fortemente as células escamosas do esôfago ricas em glicogênio, e não cora as células neoplásicas e displásicas, que são pobres em glicogênio. Reações alérgicas, dor e risco da laringite e pneumonite aspirativa são fatores limitantes ao seu uso mais amplo. O tempo necessário para a ação do lugol e os custos do corante e do cateter aspensor, são fatores que interferem com a utilização do lugol na prática endoscópica diária.

O desenvolvimento de processadoras endoscópicas eletrônicas, com recursos de filtragem do comprimento de onda de luz branca dos endoscópios possibilitou o surgimento da cromoscopia digital, sem necessidade da aplicação de corantes. Os dois sistemas mais conhecidos são o *Narrow Band Imaging (NBI)* produzido pela empresa Olympus e o *Flexible Spectral Imaging Color Enhancement (FICE)* produzido pela empresa Fujinon. As vantagens teóricas destas modalidades sobre a cromoscopia convencional são, principalmente, a economia de tempo e de insumos, visto que a cromoscopia digital é acionada imediatamente no endoscópio e dispensa o uso de corantes e de cateteres. Existem poucos estudos comparativos entre a cromoscopia digital por *NBI* e a cromoscopia convencional no diagnóstico de neoplasias gastrointestinais precoces.⁹

Na literatura consultada não encontramos estudos científicos para validação do sistema *FICE* para o rastreamento da neoplasia superficial de células escamosas de esôfago.

No Japão, e em alguns países europeus, a ETN é utilizada de forma rotineira.¹⁰⁻¹² O benefício principal é a redução do reflexo de vômito em comparação com o acesso transoral, sendo possível dispensar o uso de sedativos, o que diminui os custos e riscos relacionados à sedação. Adicionalmente, nos pacientes com neoplasia maligna das VADS já submetidos a tratamento, a ETN é vantajosa devido ao encontro freqüente de alterações pós-cirúrgicas da anatomia e a ocorrência de trismo pós-radioterapia.⁹ Recentemente foram disponibilizados endoscópios ultrafinos de melhor resolução e com sistema de cromoscopia digital semelhante aos endoscópios convencionais. Contudo, não conseguimos identificar estudos no Brasil, e mesmo na América Latina, sobre o emprego da ETN com recursos de cromoscopia digital *FICE* para o rastreamento do CCE de esôfago.

Referências Bibliográficas

- 1- Blot WJ. Esophageal cancer trends and risk factors. *Semin Oncol* 1994; 21: 403–10
- 2- Remontet L, Esteve J, Bouvier Am, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Ver Epidemiol Sante Publique* 2003; 51: 3-30.
- 3- Estatísticas do Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro – Brasil, 2008.
<http://www.inca.gov.br> (acessado em 27/02/08)
- 4- Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H et al. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer* 1995; 76: 928-34.
- 5- Fagundes RB, de Barros SGS, Pütten ACK et al. Occult dysplasia is disclosed by lugol chromoendoscopy in alcoholics at high risk for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Endoscopy* 1999; 31:281-5.
- 6- Brasília: Ministério da Saúde. Indicadores/estatísticas. Disponível na internet:
www.saude.gov.br.
- 7- Moreira EF, Carvalho SD, Coelho JCCGP. Cromoscopia com lugol na detecção do câncer de esôfago. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED). Disponível em: www.sobed.org.br
- 8- American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 570-80
- 9- Lee YC, Wang CP, Chen CC, et al. Transnasal endoscopy with NBI and lugol-staining to screen patients with head and neck cancers whose conditions limit oral intubation with standard endoscope. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 408-17.
- 10- H. E. Mulcahy, A. Riches, M. Kiely, M. J. G. Farthing, P. D. Fairclough. A Prospective Controlled Trial of an Ultrathin Versus a Conventional Endoscope in Unsedated Upper Gastrointestinal Endoscopy. *Endoscopy* 2001; 33: 311-6.
- 11- Murata A, Akahoshi K, Sumida Y, Yamamoto H, Nakamura K, Nawata H. Prospective randomized trial of transnasal versus peroral endoscopy using an ultrathin videoendoscope in unsedated patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22: 482–5
- 12- Preiss C, Charton JP, Schumacher B, Neuhaus H. A randomized trial of unsedated transnasal small-caliber versus peroral small-caliber EGD versus conventional EGD. *Endoscopy* 2003; 35: 641-6
- 13- Ultra-thin endoscopes. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Technology Status Evaluation Report. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 893-8.

2. Objetivos

Constituem objetivos deste estudo: (1) avaliar a eficiência clínica e factibilidade de se usar a ETN sem sedação com luz branca, *FICE* e cromoscopia com lugol em pacientes com antecedentes de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço para rastreamento do CCE de esôfago; (2) analisar a tolerância dos pacientes ao exame transnasal sem sedação; (3) determinar a prevalência de neoplasia esofageana nesta população; (4) comparar o desempenho da endoscopia com luz branca e do sistema *FICE* para detecção do câncer esofágico.

3. Artigo

3.1 Introdução

O câncer esofágico usualmente é detectado em estágio avançado, o que, na maioria das vezes, impossibilita o tratamento curativo.¹ O consumo de álcool e de tabaco são os principais fatores predisponentes para o desenvolvimento do câncer de células escamosas (CCE) do trato aerodigestivo superior, de acordo com a teoria da cancerização de campo.²⁻⁴ O mais relevante fator associado com a ocorrência de lesões neoplásicas no esôfago é a história pessoal de carcinoma de células escamosas primário de cabeça e pescoço (CCECP).⁵ Neste subgrupo de pacientes, a prevalência de tumores esofágicos sincrônicos e metacrônicos é elevada e se situa entre 9,1% e 22,6%, conforme relatado por Lee et al⁶ ao analisarem os dados de uma série de artigos publicados. Esofagogastroduodenoscopia (EGD) associada a cromoscopia com lugol é considerada a melhor ferramenta de rastreamento do CCE de esôfago.^{5,7-9} Entretanto, a coloração com lugol aumenta o tempo e os custos do procedimento, e pode ocasionar efeitos adversos como espasmo esofágico, reações alérgicas, laringite e pneumonite aspirativa.⁹ Recentemente, foram desenvolvidos novos métodos de cromoscopia digital sem o uso de corantes, denominados *Narrow Band Imaging (NBI)* e *Flexible Spectral Imaging Color Enhancement (FICE)*. Estas técnicas têm sido aplicadas para a detecção precoce de lesões neoplásicas no trato gastrointestinal. Dados preliminares têm sugerido um benefício com o uso do *NBI* para o rastreamento de neoplasias esofagianas.^{6,10-13} Em relação ao sistema *FICE*, na literatura consultada não identificamos estudos que tenham investigado o seu papel no rastreamento do CCE esofágico.

EGD sob sedação intravenosa é considerado o método convencional de investigação diagnóstica do trato gastrointestinal alto.¹⁴ A sedação profunda com propofol, ou mesmo sedação conduzida por anesthesiologistas, vem se tornando cada vez mais popular em países como Brasil (observação pessoal) e Estados Unidos.¹⁵ Esta conduta, obviamente, aumenta os custos do procedimento, assim como os seus riscos. EGD sem sedação é raramente praticada no Brasil e no continente latino-americano, não havendo estudos sobre sua factibilidade nestas populações. Endoscopia Transnasal (ETN) com endoscópios ultrafinos foi proposta pela primeira vez por Shaker¹⁶, e se tornou método popular e bem aceito para exames diagnósticos em alguns países como Japão e França.¹⁷ Utilizando a nasofaringe como via de acesso ao esôfago, evita-se o contato com as terminações nervosas sensitivas da raiz da língua, que são responsáveis pela sensação de náusea e vômito. Desta forma, o procedimento endoscópico pode ser realizado com menor desconforto, dispensando-se a sedação, com redução conseqüente de riscos e custos.¹⁷ Recentemente, foi desenvolvida uma nova geração de endoscópios ultrafinos, que conta com recursos de alta resolução e cromoscopia digital, além da capacidade de realizar todas as manobras endoscópicas necessárias para o exame endoscópico tradicional (inclusive realização de biópsias). Em 2009, o Setor de Endoscopia Digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) lançou, de forma pioneira no Brasil, um programa de rastreamento do câncer de esôfago por ETN sem sedação associada à cromoscopia, em pacientes com CCECP.

Os objetivos deste estudo foram: (1) avaliar a eficiência clínica e factibilidade de se usar a ETN sem sedação com luz branca, *FICE* e cromoscopia com lugol em pacientes com antecedentes de CCECP para rastreamento do câncer de esôfago; (2) analisar a tolerância de nossos pacientes ao exame transnasal sem sedação; (3) determinar a prevalência de neoplasia esofagiana nesta

população; (4) comparar o desempenho da endoscopia com luz branca e do sistema *FICE* para detecção do câncer esofágico.

3.2 Pacientes e Métodos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (Anexo 1). Trata-se de estudo de corte transversal que recrutou pacientes adultos, respeitando-se os seguintes critérios de inclusão: (1) História presente ou passada de CCECP em programa de tratamento ou acompanhamento no Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG; (2) Ausência de metástases à distância ou falência do tratamento do câncer primário; (3) Concordância e consentimento em participar do estudo (Anexo 2). Pacientes com cirurgia nasal, coagulopatia, alergia a iodo, disfunção tireoidiana, esofagite intensa, monilíase, antecedentes de câncer esofágico ou esofagectomia, sintomas de obstrução esofágica e/ou em uso de cateter nasoenteral e co-morbidades descompensadas foram excluídos. Os pacientes foram interrogados quanto ao consumo de álcool e tabaco, sendo considerados etilistas aqueles com consumo diário acima de 80 mg/dia por mais de 15 anos, e tabagistas aqueles com consumo superior a 15 maços/ano.⁹

3.2.1 Endoscopia Transnasal

Os procedimentos foram realizados sem sedação utilizando-se endoscópios ultrafinos (EG-530N, Fujinon Fujifilm Co., Japão). Este endoscópio possui 5,9 mm de diâmetro na extremidade distal, comprimento do tubo de 1100 mm, e canal de trabalho de 2,0 mm, que permite a introdução de cateteres para cromoscopia e pinça de biópsia pediátrica. O preparo para o procedimento consistiu de aplicação nasal de vasoconstritor (nafazolina) e lidocaína gel, assim como anestesia tópica da faringe com lidocaína *spray*. Solução de dimeticona oral (60 ml) foi administrada antes do procedimento e todos os pacientes foram monitorados com oxímetro de pulso e monitor cardíaco. Uma bomba infusora de água (*JW-2, Fujinon Fujifilm Co., Japão*) foi conectada ao

canal de trabalho do endoscópio e o esôfago foi exaustivamente lavado até a remoção completa do muco e secreções.

Todos os pacientes foram submetidos à EGD seguido de exame metuculoso do esôfago com luz branca, cromoscopia *FICE* e cromoscopia com lugol a 0.8%. *FICE* é uma modalidade de cromoscopia digital que utiliza a tecnologia de filtragem do espectro de onda.¹⁸ Nesse sistema, 10 diferentes combinações de espectros de onda RGB (*red, green, blue*) são gerados. No presente estudo foram adotados as combinações padronizadas pelo fabricante (*Fujinon Fujifilm Co.*, Japão) correspondentes aos parâmetros 2 (vermelho – 550 nm, verde – 500 nm, azul – 470 nm) e 9 (vermelho – 550 nm, verde – 500 nm, azul – 400 nm) para inspeção esofágica.

ETN foi realizada conforme previamente descrito.¹⁹ Os pacientes foram examinados sem sedação prévia, posicionados em decúbito lateral esquerdo. O endoscópio foi lubrificado com lidocaína gel e a narina mais patente foi selecionada para entubação. O endoscópio foi introduzido pela cavidade nasal, tanto pelo meato inferior, quanto entre a turbina média e inferior. Se a cavidade nasal escolhida não permitia a passagem suave do endoscópio, a introdução era interrompida e o exame reiniciado pela outra narina. Quando a passagem do endoscópio era impossível por ambas as cavidades nasais, a ETN era considerada inviável e o exame reconduzido por via oral convencional, com uso de sedação a critério do endoscopista. Após introdução transnasal bem-sucedida, progredia-se o endoscópio até a nasofaringe com visibilização da orofaringe, epiglote, glote e seio piriforme. O endoscópio era então gentilmente introduzido através do esfíncter esofágico superior para acesso ao esôfago. Procurou-se realizar EGD até a segunda porção

duodenal. Em seguida, era realizado exame detalhado de toda a extensão do esôfago. Lavagem vigorosa da mucosa esofágica para remoção de muco e secreções precedia a inspeção endoscópica e cromoscopia, para favorecer a identificação de alterações sutis do padrão vascular e mínimas irregularidades da superfície mucosa. O endoscópio era introduzido e retirado de forma lenta e repetitiva, tantas vezes quanto necessário, de modo a permitir uma avaliação completa e detalhada do esôfago desde o esfíncter esofágico superior até a junção esofagogástrica.

Os procedimentos foram realizados por dois endoscopistas experientes e treinados em centros japoneses sobre os princípios técnicos da ETN, o uso do *FICE* e o manejo de lesões precoces gastrointestinais. Os dois endoscopistas foram randomizados para realizar o exame com luz branca convencional e *FICE* através da abertura de envelopes fechados antes do exame (Figura 1). O primeiro endoscopista realizava o exame com luz branca e registrava os achados. O segundo endoscopista, mascarado aos achados do primeiro exame, realizava o exame esofágico exclusivamente pela cromoscopia digital *FICE* disparada através de um comando do endoscópio. Em seguida, um cateter de 2 mm era introduzido no canal de trabalho do endoscópio e 10 a 20 ml de lugol a 0.8% eram instilados uniformemente por todo o esôfago. Os achados após a cromoscopia com lugol foram interpretados de forma conjunta e consensual pelos dois examinadores. O controle da duração do exame endoscópico e o preenchimento do questionário pós-procedimento foi registrado por dois outros investigadores do estudo. Anormalidades da mucosa esofágica e irregularidades suspeitas para neoplasia foram documentadas quanto à distância da narina e o tamanho. Fotos endoscópicas foram efetuadas e uma pinça de biópsia pediátrica foi empregada para biopsiar a lesão suspeita. As amostras foram processadas e

embebidas em parafina, e coradas com hematoxilina e eosina. Estudo histológico foi realizado por patologistas gastrointestinais experientes, mascarados aos achados endoscópicos. Reações adversas ao procedimento endoscópico e à coloração com lugol foram registradas e devidamente medicadas, quando pertinente.

3.2.2 Avaliação da tolerância ao exame

Após o exame, os pacientes foram observados na sala de recuperação. A tolerância ao exame foi registrada pelo endoscopista examinador e classificada como ruim, regular, boa e ótima.²⁰ Os pacientes foram interrogados por examinadores independentes sobre sensação dolorosa ou de desconforto relacionada ao exame endoscópico, tendo como referência uma escala numérica de intensidade de dor conforme previamente utilizado.²¹ A sensação dolorosa ou de desconforto foi quantificada em escala de 10, em que “0” representava nenhum desconforto/bem tolerado, e “10” representava desconforto intenso/péssima tolerância. Os resultados assinalados pelos pacientes na escala de dor foram distribuídos da seguinte maneira: 0 – ausente; 1-2 – leve; 3-7 – moderado; 8-10 – intenso. Os pacientes também foram questionados se aceitariam ser submetidos novamente a ETN no futuro. Aqueles pacientes que já haviam sido submetidos à EGD pela via oral foram perguntados como compararam a sensação de desconforto entre ETN e EGD peroral. Ademais, em caso de novo exame endoscópico, estes pacientes foram interrogados se prefeririam a via nasal ou oral.

3.2.3 Definições

As seguintes definições foram adotadas para padronizar os achados endoscópicos:

- 1- Exame negativo para neoplasia: mucosa esofagiana íntegra e com distribuição homogênea do padrão vascular, sem anormalidades consistentes com lesões neoplásicas.
- 2- Exame positivo para neoplasia: detecção de anormalidades tais como lesões elevadas ou deprimidas, alteração da cor, relevo ou interrupção do padrão vascular, nodularidade, friabilidade, lesões escavadas ou estenóticas.

As lesões neoplásicas superficiais foram classificadas macroscopicamente conforme as recomendações do Consenso de Paris.²² A soma da cromoscopia com lugol demonstrando lesão não corada e posteriormente rósea, associada a confirmação histológica por meio de biópsia com achado de displasia de alto grau ou carcinoma de células escamosas foi o padrão de referência adotado para confirmar o diagnóstico de neoplasia observado pelo exame com luz branca ou com *FICE*. Somente foram consideradas neoplásicas as lesões não-coradas maiores que cinco mm⁵ e que apresentaram uma mudança de coloração de amarela para rósea em até cinco minutos (“sinal da cor rosa”).^{23,24} Pequenas lesões não-coradas pelo lugol que não apresentassem o sinal da cor rósea, mesmo quando múltiplas, não foram classificadas como neoplásicas. A definição histológica de neoplasia seguiu os termos do Consenso de Viena revisado.²⁵

3.2.4 Análise estatística

O desfecho primário do estudo foi avaliar a factibilidade e tolerância de se realizar ETN em pacientes de alto risco para câncer esofágico em uma população brasileira, e analisar o desempenho e as taxas de detecção de neoplasia esofagiana pelo exame endoscópico com luz branca e com *FICE*. Os resultados foram apresentados como média e desvio-padrão para as variáveis contínuas e percentagens para as variáveis categóricas. Utilizando a cromoscopia com lugol somada ao estudo histológico como padrão de referência, foram calculados a sensibilidade, especificidade, valores preditivos (positivo e negativo), acurácia, Índice “J” de Youden e as razões de verossimilhança para o resultado positivo e para o resultado negativo com o exame de luz branca e o exame com *FICE*. O desempenho destes dois métodos diagnósticos foi comparado por meio da curva ROC. Cálculos estatísticos foram construídos através do software SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois SPSS version 17, EUA).

3.3. Resultados

3.3.1. Dados Demográficos

A Tabela 1 ilustra as características demográficas dos pacientes e a Figura 2 mostra o desfecho dos pacientes que foram referenciados para o estudo. Durante o período de 24 meses, 115 pacientes foram encaminhados ao setor de endoscopia digestiva para realização de ETN de rastreamento. Nove pacientes foram excluídos pelos seguintes motivos: uso de sonda nasointestinal (cinco casos), monilíase esofágica (três casos) e esofagite erosiva intensa (um caso). Portanto, 106 pacientes foram incluídos no estudo, 86 homens (81%), com idade média de 60,7 anos (intervalo: 31- 89 anos). Em apenas 10 pacientes (9,4%) nenhum fator predisponente para CCE de esôfago foi identificado. Antecedente de consumo abusivo de álcool foi observado em 87 pacientes (82%) e de tabagismo em 92 pacientes (87%), sendo que 83 indivíduos (78%) admitiram consumir álcool e tabaco. CCECP se originou da boca (39,6%), hipofaringe (22,7%), língua (20,8%) e laringe (15,1%). A maioria dos pacientes recrutados (68%) já havia finalizado o tratamento oncológico e cirúrgico e se encontrava em seguimento periódico. Aproximadamente um terço dos pacientes foi submetido à ETN antes de se iniciar o tratamento oncológico do câncer primário.

3.3.2 Avaliação da tolerância ao exame

ETN sem sedação foi concluída com êxito em 105 pacientes (99,1%). Uma paciente de 62 anos com cavidades nasais estreitas, impedindo a passagem do aparelho, teve seu exame convertido para endoscopia peroral sob sedação venosa com midazolam e meperidina. ETN associada ao

exame dirigido do esôfago com luz branca, FICE e lugol teve a duração média de 17 minutos (intervalo: 10 – 37 min).

Tolerância ao exame foi graduada pelos endoscopistas como excelente em 88 pacientes (83%), boa em 15 (14%), regular em um (0,9%) e ruim em dois (2%) (Figura 3). O desconforto ao exame segundo a escala de intensidade de dor foi caracterizado como ausente por 55 pacientes (52%), mínimo por 42 (40%), moderado por sete (6%) e intenso por dois (2%) (Figura 4). Embora 8 % dos pacientes considerassem o desconforto moderado e intenso, todos os pacientes aceitariam submeter-se a outra ETN, se necessário, no futuro. Apenas 41 pacientes (38,7%) já haviam sido submetidos à EGD peroral sob sedação. Neste subgrupo, quando interrogados sobre a realização de um novo exame, 29,3% dos pacientes afirmaram que prefeririam a via transnasal, 19,5% não tinham preferência, 41,5% prefeririam a via peroral com sedação e 9,7% não souberam responder. Não ocorreu nenhum episódio de epistaxe, trauma nasal, hipóxia ou descompensação cardiovascular. Desconforto torácico e abdominal superior atribuído à cromoscopia com lugol foi relatado por oito pacientes (7,5%), todos tratados com analgésico oral.

3.3.3 Resultados do rastreamento do câncer de esôfago

Treze lesões neoplásicas esofagianas comprovadas histologicamente foram identificadas na população do estudo, o que resulta em taxa de detecção (prevalência) de 12,3%. Os resultados do exame histológico foram carcinoma de células escamosas em dez pacientes e neoplasia intra-epitelial de alto grau em três casos. Todas as lesões neoplásicas não-coradas ao lugol se tornaram róseas alguns minutos após a cromoscopia, conforme ilustrado nas Figuras 7 e 8 (as figuras 5, 6, 9 e 10 se referem ao mesmo caso). Todas as lesões neoplásicas foram detectadas pelo *FICE*. Exame com luz branca não detectou uma lesão displásica plana (taxa de falso negativo: 7,7%).

Ocorreu um exame falso positivo observado com *FICE*. Esta lesão tornou-se pouco corada à cromoscopia com lugol e não apresentou o sinal da cor rósea. Ainda assim foram tomadas biópsias e a histologia revelou processo inflamatório (taxa de falso positivo com *FICE*: 1,07%). As Tabelas 2 e 3 demonstram a associação entre as neoplasias esofágicas comprovadas histologicamente e os achados no ETN com luz branca e com *FICE*, respectivamente, para fins dos cálculos dos índices de desempenho dos testes diagnósticos. A Tabela 4 ilustra a performance do exame com luz branca e com *FICE*. Ambas técnicas apresentaram elevada sensibilidade, especificidade e acurácia para identificar neoplasia esofagiana, com intervalos de confiança superponíveis, não sendo observada diferença entre os dois métodos. O cálculo do desempenho dos testes pela curva ROC mostrou que a área sob a curva foi ligeiramente superior para o método *FICE* em relação à luz branca, porém esta diferença foi mínima (Figura 11).

Pacientes com diagnóstico positivo de neoplasia esofagiana foram referidos para estadiamento locorregional por meio de tomografia computadorizada e ultrassom endoscópico. As lesões neoplásicas foram classificadas como superficiais (T1) em dez pacientes, e oito delas foram consideradas adequadas para tratamento endoscópico e removidas pela técnica de dissecação endoscópica da submucosa (DES). DES não foi indicada em dois pacientes com neoplasias superficiais porque as lesões eram circunferenciais. Cinco pacientes foram referenciados para o departamento de oncologia para abordagem terapêutica especializada. A Tabela 5 resume as características clínicas e patológicas, bem como o desfecho dos pacientes em que se identificou neoplasia esofagiana.

3.4. Discussão

Existem hoje evidências científicas convincentes que o CCE de esôfago sincrônico ou metacrônico é freqüente em pacientes com CCECP (cavidade oral, orofaringe, hipofaringe, laringe).^{3,5,6,9-13,19} Além disso, o câncer esofágico metacrônico tem sido identificado em intervalos variados e o risco parece não diminuir com o tempo.²⁶ Portanto, neste momento, endoscopia digestiva alta de rastreamento deve ser formalmente recomendada em todos os pacientes com antecedentes ou diagnóstico recente de CCECP.²⁶ O presente estudo reforça esta necessidade ao revelar, em uma população brasileira, taxa de prevalência de neoplasia de 12,3%, dentro das estimativas compiladas no estudo de Lee et al.⁶ Outros dois estudos brasileiros que se dedicaram a rastrear o CCE de esôfago em pacientes com CCECP também encontraram taxas expressivas de neoplasia da ordem de 7,3%⁵ e 8,3%.²⁷ É importante ressaltar que 77% dos tumores identificados em nosso estudo foram caracterizados como superficiais possibilitando o tratamento efetivo por métodos minimamente invasivos, tais como a dissecação endoscópica de submucosa. Esta prevalência também foi verificada em outras séries de rastreamento endoscópico do CCE de esôfago, com taxas de neoplasia precoce em 78%⁵, 62%⁶ e 80%¹⁹ dos casos. Apesar dessas evidências, não identificamos na literatura dados consistentes sobre a relação custo-eficiência desta estratégia de rastreamento em pacientes com CCECP, e se esta política de fato se traduz em aumento de sobrevida e qualidade de vida destes pacientes.

EGD tem algumas desvantagens quando empregada como modalidade de rastreamento. Primeiramente, EGD é um procedimento invasivo, apesar de extremamente seguro. Na maioria das unidades de endoscopia digestiva ocidentais, a EGD é realizada sob sedação intravenosa, e nos dias atuais, é cada vez mais frequente o uso de drogas sedativas potentes como o propofol.

Certamente esta abordagem minimiza a ansiedade do paciente e facilita a realização de um exame endoscópico confortável, porém à custa de morbidade induzida pela sedação e incremento nos custos associados ao procedimento, tais como monitoração, período de recuperação em instalações próprias, transporte com acompanhante, e aumento no número de horas de trabalho perdidas. Desta forma, o impacto econômico do uso rotineiro de sedação em procedimentos endoscópicos diagnósticos pode afetar negativamente a relação custo-eficácia da EGD como modalidade de rastreamento. A realização de procedimentos endoscópicos sem sedação poderia constituir uma alternativa redutora de custos, desde que a capacidade de detecção de lesões não fosse comprometida por um exame desenvolvido com menor tolerância pelo paciente, ou pelo uso de endoscópios com menor resolução. Esta limitação, existente nos primeiros protótipos de endoscópios ultrafinos, já se encontra solucionada com a nova geração de aparelhos de alta resolução.²⁸

O uso de corantes como o lugol, que se baseia em uma reação química entre o iodo e o glicogênio contido nas células epiteliais normais, é recomendado para aumentar a detecção do câncer precoce e da displasia no esôfago. Dubuc et al.⁹ demonstraram a importância da cromoscopia com lugol em estudo multicêntrico envolvendo 62 centros franceses integrantes de programa de rastreamento de câncer de esôfago em pacientes de alto risco. Os autores relataram que 20% dos carcinomas e dois terços das displasias de alto grau não foram reconhecidas com exame endoscópico convencional e somente foram detectadas após a cromoscopia com lugol.⁹ Contudo, a cromoscopia com lugol consome tempo, adiciona custos e pode causar reações adversas, dentre elas, dor abdominal e torácica queixada por 7,5% dos pacientes no presente estudo. A substituição da cromoscopia com lugol por um método inócua, igualmente confiável, e de fácil

uso na prática clínica é uma proposta atraente e objeto de intensa pesquisa após a introdução das técnicas de cromoscopia digital.^{6,10-13,18}

No presente estudo relatamos a experiência de um programa inovador de rastreamento do CCE de esôfago em uma população brasileira de alto risco por meio da ETN sem sedação com uso de cromoscopia digital e com lugol. Na literatura consultada não encontramos dados sobre a eficiência desta estratégia em populações da América Latina. Nossos resultados mostram claramente que a ETN, quando realizada por endoscopista treinado e com anestesia tópica local, é um procedimento factível, seguro e bem tolerado. A vasta maioria de nossos pacientes (92%) caracterizou o desconforto como ausente ou mínimo, e o exame completo por via nasal foi alcançado em todos os pacientes, exceto em uma paciente com cavidade nasal estreita que impediu a passagem do endoscópio. É importante notar que os procedimentos foram relativamente longos, com duração variável entre 10 e 37 minutos, média de 17 minutos, muito acima da duração da endoscopia alta convencional, e semelhante à duração dos exames transnasais com uso do *NBI* descrito por Lee et al⁶ e por Su et al.¹⁹ Este período longo de duração do exame pode ser explicado pelo exame meticuloso do esôfago, condição crucial para a detecção de neoplasia precoce. Ademais, o endoscópio ultrafino tem canal de trabalho de 2 mm, o que requer maior tempo para aspiração dos fluidos. Entretanto, este tempo adicional pode ser facilmente compensado pela liberação imediata dos pacientes após o exame. Os excelentes resultados em termos de tolerância dos pacientes observados neste estudo estão de acordo com dados relatados por outros investigadores que empregaram a via transnasal para rastreamento do esôfago em pacientes com CCECP.^{6,19} É interessante que nossos resultados são superiores àqueles obtidos em ensaios clínicos dedicados a comparar a tolerabilidade da ETN com a EGD peroral em uma população geral de pacientes.^{29,30} Estes ensaios mostraram taxas de falha do

acesso endoscópico por via nasal em até 8% dos casos.^{29,30} O único evento adverso observado no presente estudo foi desconforto torácico atribuído ao uso do lugol, não sendo registrada nenhuma complicação diretamente relacionada ao trajeto nasal. Estes resultados também estão em desacordo com os estudos de ETN na população em geral, que documentaram taxas de epistaxe de até 5,8%.³⁰ Deve-se reconhecer, entretanto, que os excelentes resultados obtidos em termos de tolerância e eventos adversos, podem não ser representativos da população geral de pacientes que se submetem a endoscopia alta. Nosso estudo enfocou um grupo de pacientes com diagnóstico de tumor primário das vias aerodigestivas superiores. Esta população sabidamente está mais habituada a submeter-se a exames por via nasal de vigilância e acompanhamento, condição que poderia explicar porque estes pacientes são mais tolerantes e resistentes ao desconforto da ETN.

Em relação à detecção do câncer, nosso estudo demonstrou que tanto o exame endoscópico com luz branca, quanto com *FICE*, constituem ferramentas diagnósticas extremamente eficientes para rastrear a neoplasia esofágica. Elevadas taxas de sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos e razões de verossimilhança para detecção tumoral foram notadas em ambas as técnicas, como mostrado na Tabela 4. Embora a análise comparativa do desempenho dos dois procedimentos pela curva *ROC* (Figura 11) tenha evidenciado ligeira superioridade do *FICE* em relação à luz branca, os valores das áreas sob a curva foram muito próximos (luz branca – 0,956; *FICE* – 0,99), podendo esta diferença ser resultante apenas do acaso. Reforça este aspecto a semelhança dos índices de avaliação de desempenho, cujos intervalos de confiança a 95% foram praticamente superponíveis. O desempenho diagnóstico do exame com luz branca e do *FICE* foram comparados com padrão de referência altamente acurado, baseado na combinação de lesões não-coradas ao lugol com consecutivo sinal da cor rósea somada à confirmação histológica. O verdadeiro padrão ouro em estudos deste tipo seria o exame histopatológico do

esôfago para pesquisa de neoplasia oculta, uma estratégia proibitiva por razões óbvias. Portanto, temos que admitir que os resultados apresentados neste e nos demais estudos do gênero na literatura tendem a superestimar o valor da detecção endoscópica de lesões neoplásicas porque a taxa real de falso-negativos é impossível de ser determinada.

Existe, na literatura, uma série de estudos dedicados a elucidar o benefício da cromoscopia digital como o *NBI* na detecção da neoplasia precoce, com resultados promissores.¹⁰⁻¹³ Lee et al.⁶ estudaram o papel do *NBI* através da ETN em pacientes com CCECP para rastreamento do CCE de esôfago, e demonstraram sensibilidade, especificidade e acurácia superiores com o uso do *NBI* em comparação ao exame com luz branca. O presente estudo é o primeiro utilizando a ETN para comparar a cromoscopia digital por uma modalidade diferente (*FICE*) com o exame com luz branca de modo mascarado no rastreamento do CCE de esôfago, com dois examinadores que repetiram seus exames de forma independente no mesmo paciente. Esta metodologia difere do estudo de Lee et al.⁶, no qual o mesmo operador realizou todos os procedimentos, o que torna difícil descartar um viés de interpretação. Embora o exame com luz branca não tenha detectado uma lesão neoplásica plana reconhecida pela técnica *FICE*, os dados não mostraram diferença no desempenho diagnóstico das duas modalidades. Nossa hipótese é que o erro tipo “*beta*” possa ter ocorrido e a diferença, se existente, não pôde ser demonstrada devido a número insuficiente de pacientes positivos para neoplasia, o que reduz o poder de nossa amostra para afirmar que de fato não exista esta diferença. Também há de se considerar que, como os dois examinadores são endoscopistas experientes no reconhecimento e tratamento da neoplasia precoce, a taxa de detecção com a luz branca possa ter sido superestimada, e não seja representativa das taxas de detecção usuais da população geral de endoscopistas. Nossa percepção é que a combinação do exame com luz branca e *FICE* pode vir a substituir a cromoscopia com lugol no rastreamento de

lesões esofagianas, o que seria um grande benefício prático em termos de redução de custos e aumento da eficiência do exame. Outro estudo recente sugere que a cromoscopia *FICE* melhora a habilidade de detecção de neoplasias superficiais por meio de endoscópios ultra-finos, sem a necessidade do uso de corantes.³¹ Esta tendência igualmente foi ratificada em consenso recente de endoscopistas asiáticos, que advogou a substituição da cromoscopia com lugol pela cromoscopia digital com NBI em procedimentos endoscópicos rotineiros.³² Estudos adicionais são necessários para comprovar que a cromoendoscopia digital pelo sistema *FICE* utilizando endoscópios ultra-finos de menor resolução é de fato um confiável substituto da cromoscopia com lugol no rastreamento de neoplasias esofagianas.

Em conclusão, o presente estudo mostrou que a *ETN* sem sedação é uma ferramenta diagnóstica factível, bem tolerada e segura em pacientes brasileiros selecionados com CCECP. A prevalência da neoplasia esofagiana nesta população é elevada, o que reforça a necessidade de rastrear esta população. O desempenho do exame endoscópico com luz branca é semelhante ao do sistema *FICE* para detecção de neoplasia esofageana. A combinação destes dois métodos pode, potencialmente, substituir o emprego da cromoscopia com lugol.

3.5 Referências Bibliográficas

- 1- Hölscher A H, Bollschweiler E, Schneider P M, Siewert J R. Prognosis of Early Esophageal Cancer. *Cancer* 1995; 76: 178-86.
- 2- Yu M C, Garabrandt D H, Peters J M, Mack T M. Tobacco, alcohol, diet, occupation and carcinoma of the esophagus. *Cancer Res* 1988; 48:3843-8.
- 3- Okumura T, Aruga H, Inohara H, et al. Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract for the presence of second primary cancers in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 1993; Suppl. (501): 103-6.
- 4- Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6: 963-8.
- 5- Hashimoto C, Iriya K, Baba ER, et al. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *Am J Gastro* 2005; 100: 275-82.
- 6- Lee YC, Wang CP, Chen CC, et al. Transnasal endoscopy with NBI and lugol-staining to screen patients with head and neck cancers whose conditions limit oral intubation with standard endoscope. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 408-17.
- 7- Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H et al. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer* 1995; 76:928-34.
- 8- Fagundes RB, de Barros SGS, Pütten ACK et al. Occult dysplasia is disclosed by lugol chromoendoscopy in alcoholics at high risk for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Endoscopy* 1999; 31:281-5.
- 9- Dubuc J, Legoux JL, Winnock M, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: A prospective study conducted in 62 french endoscopy centers. *Endoscopy* 2006; 38: 690-5.
- 10- Takenaka R, Kawahara Y, Ohada H, et al. Narrow-band imaging provides reliable screening for esophageal malignancy in patients with head and neck cancers. *Am J Gastro* 2009; 104; 2942-8.
- 11- Ishihara R, Takeuchi Y, Chatani R. Prospective evaluation of narrow-band imaging endoscopy for screening of esophageal squamous mucosal high-grade neoplasia in experienced and less experienced endoscopists. *Dis Esophagus* 2010; 23: 480-6.
- 12- Kuraoka K, Hoshino E, Tsuchida T, Fujisaki J, Takahashi H, Fujita R. Early esophageal cancer can be detected by screening endoscopy assisted with narrow-band imaging (NBI). *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 63-6.

- 13- Lee CT, Chang CY, Lee YC, et al. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. *Endoscopy* 2010; 42: 613-9.
- 14- McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 910-23.
- 15- Inadomi JM, Gunnarson CL, Rizzo JA, Fang H. Projected increased growth rate of anesthesia professional-delivered sedation for colonoscopy and EGD in the United States: 2009 to 2015. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 580-6.
- 16- Shaker R. Unsedated trans-nasal pharyngoesophagogastrroduodenoscopy (T-EGD): technique. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 346-8.
- 17- Maffei M, Dumonceau JM. Transnasal esogastroduodenoscopy (EGD): comparison with conventional EGD and new applications. *Swiss Med Wkly*; 2008; 138: 658-64.
- 18- Teixeira CR, Torresini RS, Canali C, et al. Endoscopic classification of the capillary-vessel pattern of colorectal lesions by spectral estimation technology and magnifying zoom imaging. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 750-6.
- 19- Su YY, Fang FM, Chuang HC, Luo SD, Chien CY. Detection of metachronous esophageal squamous carcinoma in patients with head and neck cancer with use of transnasal esophagoscopy. *Head Neck* 2010; 32: 780-5.
- 20- Trevisani L, Cifala V, Sartori S, Gilli G, Matarese G, Abbasciano V. Unsedated ultrathin upper endoscopy is better than conventional endoscopy in routine outpatient gastroenterology practice: A randomized trial. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 906-11.
- 21- Murata A, Akahoshi K, Sumida Y, Yamamoto H, Nakamura K, Nawata H. Prospective randomized trial of transnasal versus peroral endoscopy using an ultrathin videoendoscope in unsedated patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 482-5
- 22- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions. *Gastrointest Endosc* 2003; 58 (suppl 6): S3-S43.
- 23- Shimizu Y, Omori T, Yokyama A, et al. Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with iodine staining: High-grade intraepithelial neoplasia turns pink within a few minutes. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 546-50.
- 24- Ishihara R, Yamada T, Iishi H, et al. Quantitative analysis of the color change after iodine staining for diagnosing esophageal high-grade intraepithelial neoplasia and invasive cancer. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 213-8.
- 25- Schempler RJ, Riddel RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251-5.

- 26- American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 570-80.
- 27- Tincani AJ, Brandalise N, Altemani A, et al. Diagnosis of superficial esophageal cancer and dysplasia using endoscopic screening with a 2% lugol dye solution in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2000; 22: 170-4.
- 28- Ultra-thin endoscopes. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Technology Status Evaluation Report. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 893-8.
- 29- Preiss C, Charton JP, Schumacher B, Neuhaus H. A randomized trial of unsedated transnasal small-caliber versus peroral small-caliber EGD versus conventional EGD. *Endoscopy* 2003; 35: 641-6.
- 30- Yagi J, Adachi K, Arima N, et al. A prospective randomized comparative study on the safety and tolerability of transnasal esophagogastroduodenoscopy. *Endoscopy* 2005; 37: 1226-31.
- 31- Tanioka Y, Yanai H, Sakaguchi E. Ultraslim Endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement for upper gastrointestinal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 11-15.
- 32- Uedo N, Fujishiro M, Goda K, et al. Role of narrow-band imaging for diagnosis of early-stage esophagogastric cancer: Current consensus of experienced endoscopists in Asia-Pacific regions. *Dig Endosc* 2011; 23 Suppl 1: 58-71.

3.6. Tabelas

TABELA 1. Características demográficas de 106 pacientes submetidos à ETN sem sedação para rastreamento do câncer de esôfago

Idade média, anos (intervalo)	60,7 (31-89)
Masculino/feminino (%)	86/20 (81/19)
Sítio do tumor primário de cabeça e pescoço, n (%)	
Boca	42 (39,6%)
Hipofaringe	24 (22,7%)
Língua	22 (20,8%)
Laringe	16 (15,1%)
Outros	2 (1,9%)
Fatores Predisponentes, n (%)	
Álcool	87 (82)
Tabaco	92 (87)
Álcool + Tabaco	83 (78)

TABELA 2: Associação entre os achados do exame endoscópico com luz branca e os casos comprovados de lesões esofágicas neoplásicas, para fins de cálculo do desempenho do teste diagnóstico.

		Lesão esofágica neoplásica		Total
		Presente	Ausente	
Exame com Luz-Branca	Positivo para lesão	12	1	13
	Negativo para lesão	1	92	93
Total		13	93	106

TABELA 3: Associação entre os achados do exame endoscópico com *FICE* e os casos comprovados de lesões esofágicas neoplásicas, para fins de cálculo do desempenho do teste diagnóstico

		Lesão esofágica neoplásica		Total
		Presente	Ausente	
Exame com <i>FICE</i>	Positivo para lesão	13	1	14
	Negativo para lesão	0	92	92
Total		13	93	106

FICE: Flexible Spectral Imaging Color Enhancement

TABELA 4: Desempenho do exame endoscópico com luz branca e do sistema *FICE* para detecção de lesões neoplásicas de esôfago

Índice	Luz-Branca	<i>FICE</i>
Sensibilidade (IC95%)	92.3 % (62.1%-99.6%)	100.0% (71.7%-100.0%)
Especificidade (IC95%)	98.9% (93.3%-99.9%)	98.9% (93.3%-99.9%)
Valor preditivo positivo* (IC95%)	92.3% (62.1%-99.6%)	92.8% (64.2%-99.6%)
Valor preditivo negativo * (IC95%)	98.9% (93.3%-99.9%)	100% (95.0%-100.0%)
Probabilidade de doença após teste negativo * (IC95%)	1,1% (0.08%-6.1%)	0% (0.0%-4.4%)
Razão de verossimilhança para teste positivo (presença de lesão)	85.8 (12.1-606.8)	93.0 (13.2-653.6)
Razão de verossimilhança para teste negativo (ausência de lesão)	0.08 (0.01-0.51)	0.0 (0.0-1.02)
Acurácia Global (IC95%)	98.1% (92.7%-99.7%)	99% (94.0%-99.9%)
Índice 'J' de Youden (IC95%)	96.2% (91.3%-98.8%)	98.1% (92.5%-99.6%)

* Prevalência = 12.3%; IC = Intervalo de confiança

FICE: Flexible Spectral Imaging Color Enhancement

Tabela 5 – Características clínico-patológicas e desfecho de 13 pacientes com neoplasia esofagiana detectada por meio de endoscopia transnasal de rastreamento.

No.	Idade/Sexo	Câncer primário	Diagnóstico ETN	Classificação de Paris	Luz branca	FICE	Tratamento	Histologia	Desfecho
1	69 / M	Cavidade oral	Neoplasia infiltrativa	NA	Sim	Sim	QT/RT	CCE	Vigilância oncológica
2	54 / M	Hipofaringe	Neoplasia infiltrativa	NA	Sim	Sim	QT/RT	CCE	Vigilância oncológica
3	37 / F	Hipofaringe	Neoplasia protusa	OIs	Sim	Sim	QT/RT	CCE	Vigilância oncológica
4	46 / M	Cavidade oral	Lesão Circumferencial	OIIb	Sim	Sim	QT/RT	CCE	Vigilância oncológica
5	50 / M	Cavidade oral	Lesão Circumferencial	OIIb	Sim	Sim	QT/RT	CCE	Vigilância oncológica
6	59 / M	Laringe	Lesão deprimida	OIIc	Sim	Sim	ESD	CCE	Falência ESD devido ao “non-lifting sign” QT/RT
7	58 / M	Hipofaringe	Lesão deprimida	OIIc	Sim	Sim	ESD	CCE	SM1 LøVø Margem lateral acometida QT/RT
8	62 / F	Orofaringe	Lesão plana	OIIb	Sim	Sim	ESD	CCE	M3 LøVø Margens livres QT/RT
9	68 / M	Laringe	Lesão plana	OIIb	Sim	Sim	ESD	CCE	M1 LøVø Margens livres
10	48 / M	Cavidade oral	Lesão elevada	OIIa	Sim	Sim	ESD	CCE	M2 LøVø Margens livres
11	49 / M	Cavidade oral	Lesão plana	OIIb	Sim	Sim	ESD	DAG	M1 LøVø Margens livres
12	69 / F	Cavidade oral	Lesão plana	OIIb	Sim	Sim	ESD	DAG	M1 LøVø Margens livres
13	53/M	Laringe	Lesão plana	OIIb	No	Sim	ESD	DAG	M2 LøVø Margens livres

Legendas: M – masculino, F – feminino, NA – não aplicável, TNE – endoscopia transnasal, CCE – carcinoma de células escamosas de esôfago, DAG – displasia alto-grau, ESD – dissecação endoscópica de submucosa, L – invasão linfática, V – invasão vascular, FICE - Flexible Spectral Imaging Color Enhancement, QT – quimioterapia, RT – radioterapia, Ø – ausência, M 1 – epitélio, M2 – lamina própria, M3 – muscularis mucosa, SM1 – submucosa superficial

3.7. Figuras

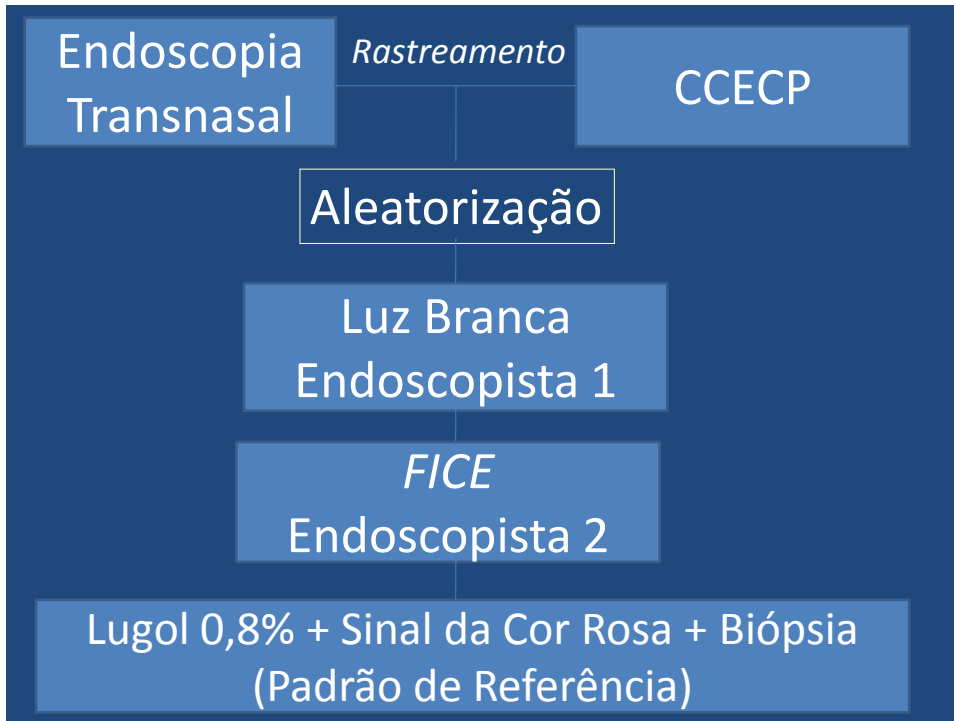


FIGURA 1: Desenho do estudo

CCECP: carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço

FICE: *Flexible Spectral Imaging Color Enhancement*

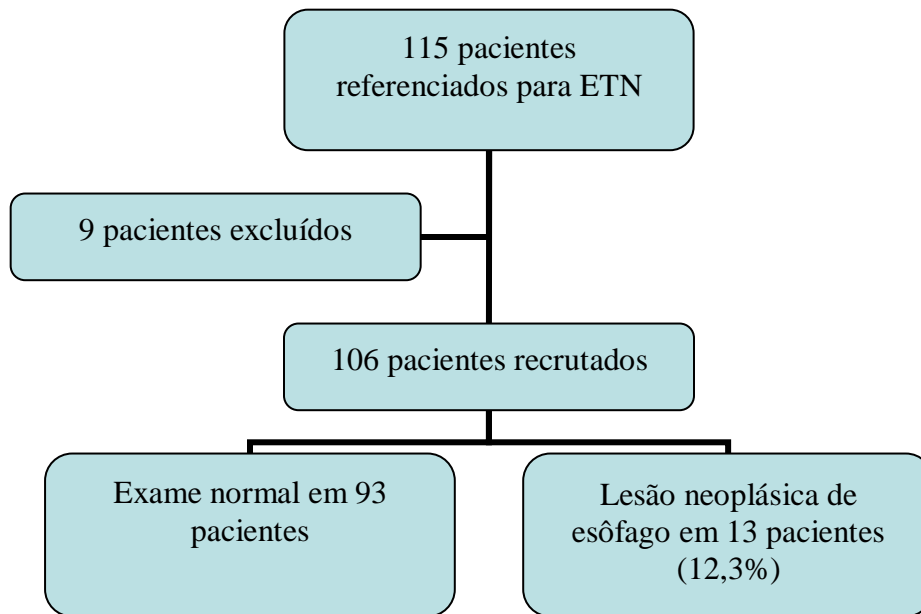


FIGURA 2: Desfecho dos 115 pacientes encaminhados para o estudo.

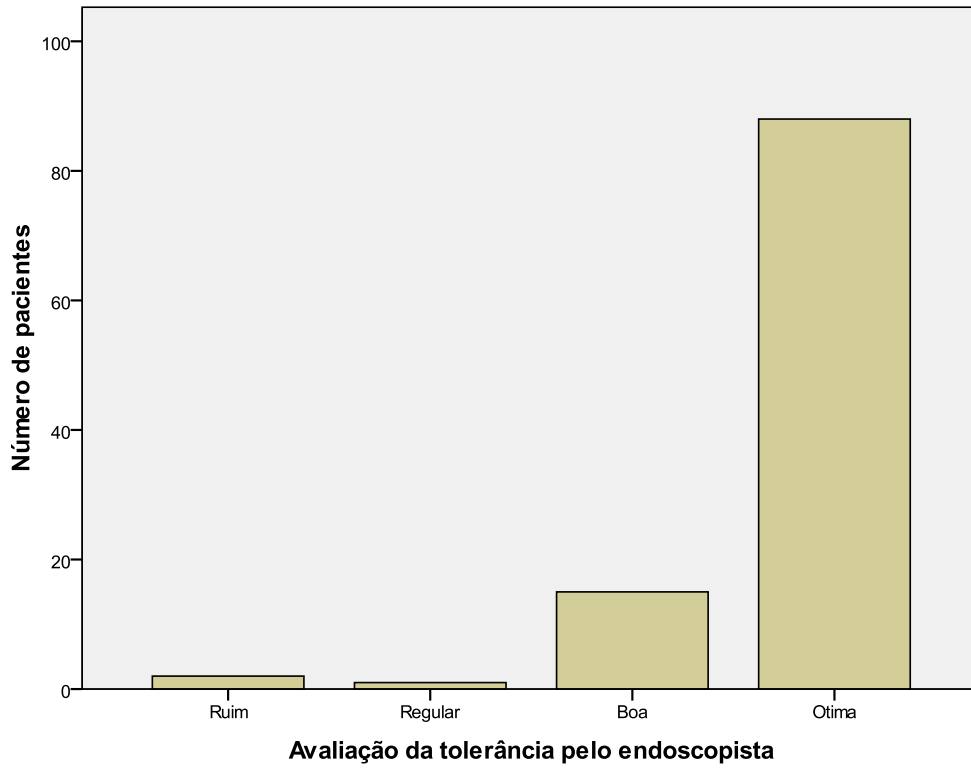


FIGURA 3: Avaliação da tolerância dos pacientes à ETN, realizada pelos endoscopistas.

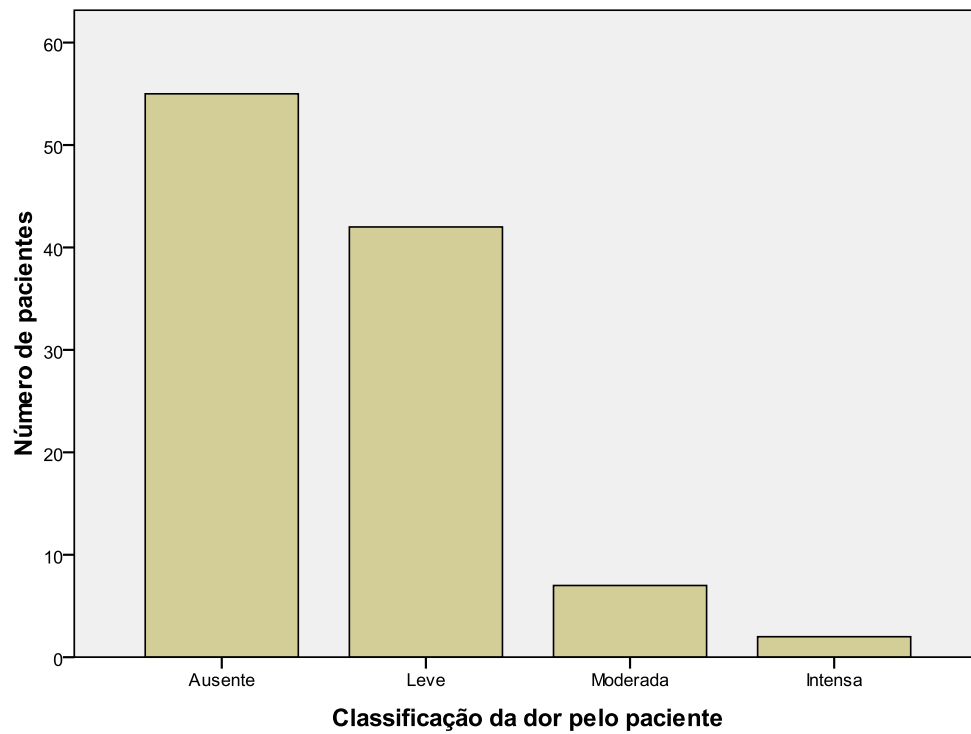


FIGURA 4: Classificação da sensação de dor e desconforto pelos pacientes de acordo com escala de intensidade de dor de 0 a 10.

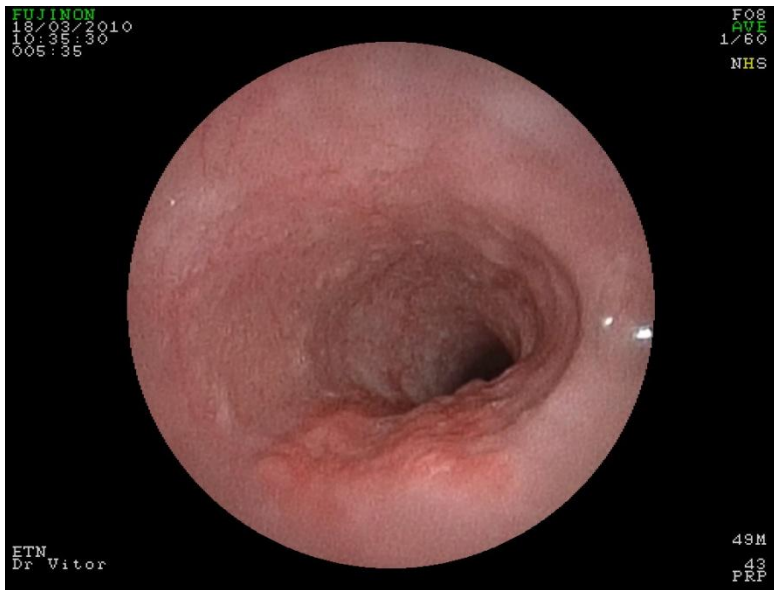


FIGURA 5: Lesão neoplásica precoce de esôfago tipo 0IIa, detectada pelo exame com luz-branca

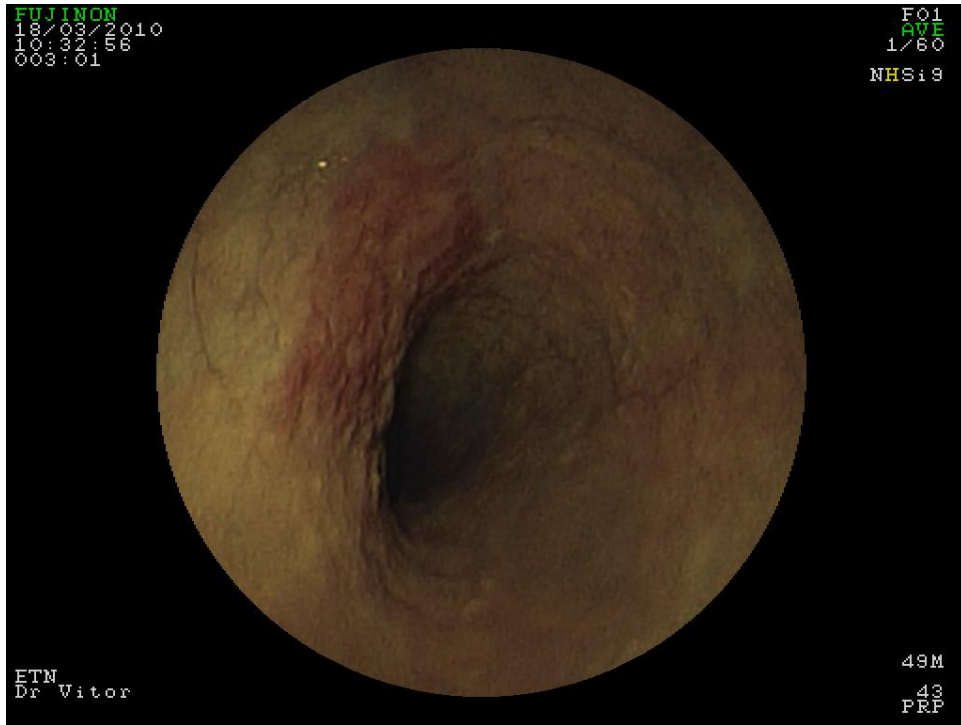


FIGURA 6: Cromoscopia digital FICE



FIGURA 7 – Cromoscopia com lugol. Observe área não corada de tonalidade amarela maior que 5 mm



FIGURA 8 – Característico sinal da cor rósea 5 min após a cromoscopia com lugol



FIGURA 9 – Lesão ressecada em bloco por técnica de dissecação endoscópica de submucosa

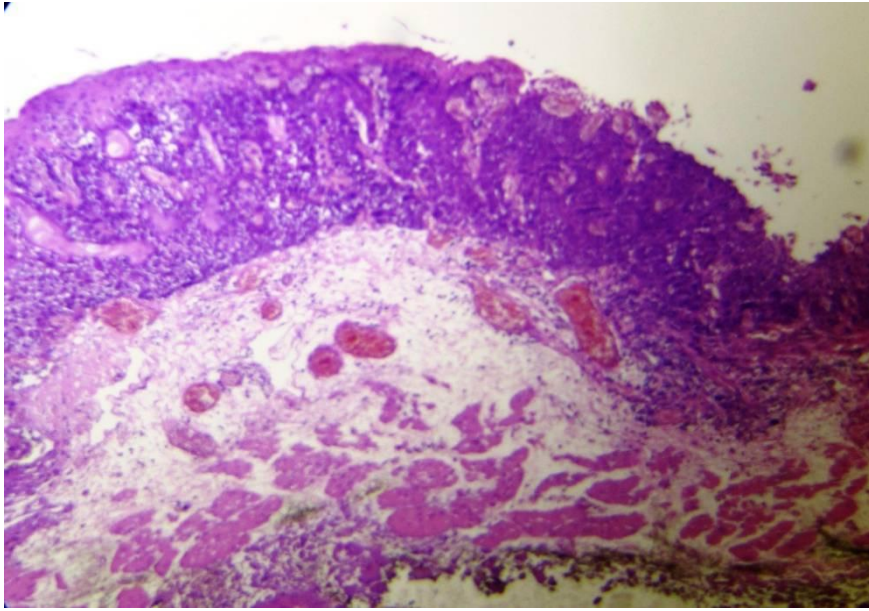


FIGURA 10 – Histologia da peça de ressecção corada com H&E mostrando carcinoma de células escamosas limitados ao epitélio e lâmina própria (M2) sem invasão vascular ou linfática e com preservação da muscularis mucosa.

Test Result Variable(s)	Area
Com FICE	.995
EDA luz branca	.956

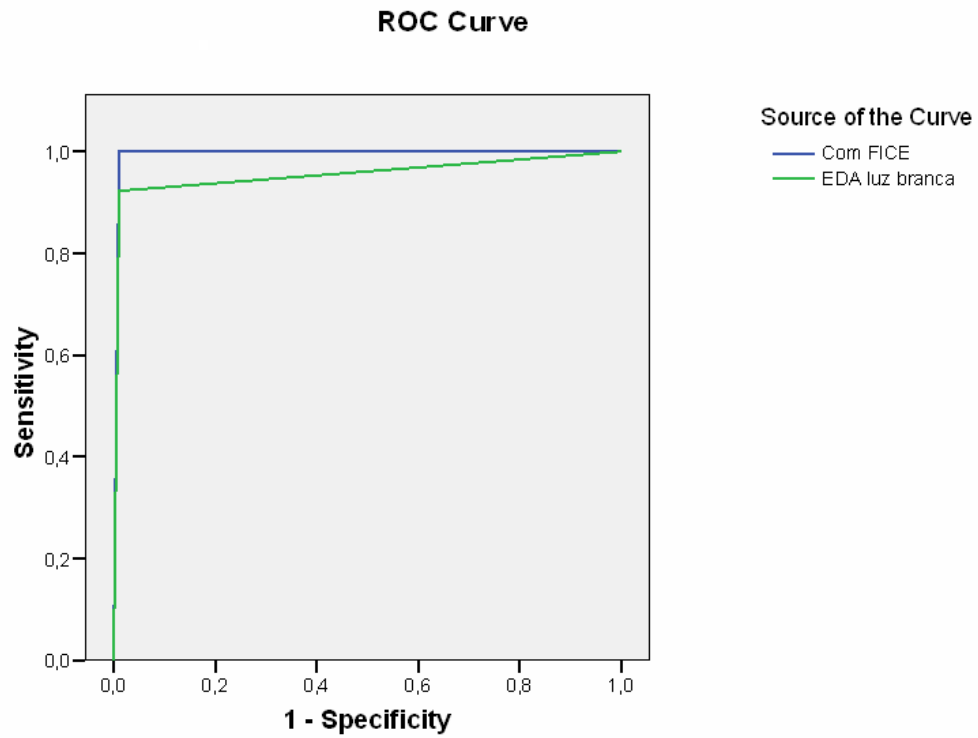


Figura 11: Cálculo da área sob a curva (Curva *ROC*) para o exame endoscópico com luz-branca e com *FICE* para detecção de neoplasia de esôfago.

4. Considerações Finais

No presente estudo pudemos demonstrar que a ETN sem sedação pode ser uma realidade também no Brasil e em outros países latino-americanos, da mesma forma como esta modalidade já se encontra amplamente difundida em países como o Japão e a França. O aprendizado da ETN é simples para o endoscopista capacitado a realizar EGD. É necessário conhecer a anatomia da cavidade nasal e nasofaringe e a rota de inserção do endoscópio. A partir da hipofaringe o exame segue os mesmos passos da EGD convencional, bastando acompanhar o procedimento com profissional treinado para se familiarizar e dominar a técnica. No Japão, pudemos observar que a difusão da ETN é um fenômeno tão importante, que os pacientes privilegiam realizar seus exames endoscópicos em clínicas que disponham deste recurso. As principais razões desta preferência são a dispensa do acompanhante e a conveniência do paciente regressar imediatamente aos seus afazeres, reduzindo o número de horas de trabalho perdida. Também no Brasil temos observado que os pacientes referenciados para realização de exames endoscópicos têm tido dificuldade crescente de encontrar um acompanhante com disponibilidade de escoltá-los ao setor de endoscopia, por lá permanecer enquanto é realizado todo o processo e finalmente deixá-los em casa, sendo que é recomendação expressa que o paciente não permaneça sozinho por pelo menos 12 horas. Pelo sistema vigente, apenas para se realizar um exame endoscópico diagnóstico, o paciente e seu acompanhante precisam sacrificar um dia inteiro de atividades. É impossível negligenciar que, para um número crescente de pacientes, este privilégio é inatingível e com isso acabam por postergar seus exames, colocando sob risco a própria saúde.

Em paralelo a isto existe a realidade das complicações advindas da sedação intravenosa. Sabemos que mais da metade das complicações de uma EGD diagnóstica ocorre direta ou indiretamente da

aplicação de medicamentos sedativos. As complicações mais graves, e inclusive os óbitos, são consequência da sedação em substancial parcela dos casos. Isto justifica o rigor cada vez maior das autoridades sanitárias com a normatização de clínicas e consultórios que realizam exames de endoscopia. As exigências atuais estão atingindo o limite do sustentável para a saúde financeira do sistema. Como consequência, no Brasil e em vários países pelo mundo, os pequenos centros de endoscopia situados fora do ambiente hospitalar estão sendo desativados, por não conseguirem atender todas as medidas legais exigidas, onde uma importante fração tem a ver com a logística necessária para promover a sedação de um paciente.

Amparados nestas observações e reflexões, em 2007 após visitar centros de referência em endoscopia no Japão, decidimos que era chegado o momento de tentarmos quebrar alguns paradigmas no sistema de endoscopia brasileiro e nos motivamos a mover adiante este projeto de aplicar a ETN sem sedação em um grupo selecionado de nossos pacientes. Elegemos os pacientes com neoplasia primária de vias aerodigestivas superiores (VADS) porque há tempos observamos na literatura médica que este grupo de pacientes apresenta elevada prevalência de lesões neoplásicas sincrônicas ou metacrônicas de esôfago, e apesar das evidências científicas contundentes, não existia um programa formal de rastreamento destes indivíduos em nosso meio. Com relativa frequência, encontrávamos em nossa prática pacientes que haviam conseguido erradicar seu tumor primário de cabeça e pescoço após muitos anos de luta e dedicação, cirurgias algumas vezes mutiladoras e numerosas sessões de radio e quimioterapia, mas que com o passar dos anos acabavam sucumbindo a uma neoplasia esofagiana avançada arrasadora para estes fragilizados doentes. A ETN é particularmente benéfica nos pacientes com tumor de cabeça e pescoço devido às frequentes alterações anatômicas pós-cirúrgicas existentes, bem como o

comprometimento da via aérea e a freqüente ocorrência de trismo pós-radioterapia. Por estes motivos selecionamos este grupo de pacientes como objeto deste estudo.

Nossos dados demonstram claramente que, neste grupo particular de pacientes, a ETN é a melhor opção de exame endoscópico, refletida na elevada taxa de aceitação do método (todos os pacientes aceitaram tentar o exame) e na percepção de 92% de nossos pacientes que o exame não provocou nenhum desconforto ou este foi mínimo, como ocorre em qualquer exame invasivo. É interessante observar que este estudo ocasionou uma mudança significativa no protocolo de abordagem propedêutica do Grupo de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Após divulgarmos os resultados preliminares deste estudo, os cirurgiões começaram a referir todos os novos casos de CCECP para ETN pré-operatória para *screening* de câncer de esôfago.

Os elevados índices de aceitação e desempenho observados no corrente estudo podem ser representativos apenas deste subgrupo particular de pacientes, cabendo um desafio agora ainda maior de estudarmos outras populações brasileiras quanto à aceitação do método. Pensamos que novas frentes de trabalho devem ser abertas imediatamente almejando pelo menos seis grupos-alvo de pacientes no primeiro momento: (1) portadores de esôfago de Barrett, que poderiam realizar os exames de vigilância por ETN, tendo em vista o aparente crescimento da incidência do adenocarcinoma de junção esofagogástrica; (2) pacientes com queixas de refluxo gastroesofágico (alguns otorrinolaringologistas já incorporaram a ETN na propedêutica de seus pacientes com sintomas otorrinolaringológicos atribuídos ao refluxo); (3) *screening* de varizes esofágicas em pacientes cirróticos; (4) manejo de pacientes com obesidade mórbida, tanto no pré-operatório quanto na vigilância pós-cirúrgica, visto que estes são os pacientes cuja sedação venosa implica

em maiores riscos; (5) rastreamento de pacientes com fatores de risco para neoplasia gástrica, tais como história familiar ou antecedente de gastrite atrófica e metaplasia intestinal; (6) pacientes dispépticos que poderiam vir ao consultório do gastroenterologista e no mesmo ato da consulta já receberem seu exame endoscópico de modo eficiente e resolutivo. Caso se consiga reproduzir nestas diversas populações as mesmas taxas de aceitação e eficácia que encontramos em nosso estudo, e considerando-se que a ETN requer um aparato menor e pode ser realizada perfeitamente em unidades ambulatoriais de nível primário e em consultórios. Nossa visão é que a ETN permitirá o renascimento da endoscopia de consultório (*in-office Endoscopy*), favorecendo a implantação de políticas de saúde para rastreamento do câncer digestivo alto em populações de alto risco no Brasil e em outros países, em particular na Zona Andina, que apresenta uma das mais elevadas taxas incidência do adenocarcinoma de estômago a nível mundial. Tais programas já existem, por exemplo, no Japão, onde ônibus itinerantes equipados com ETN se dirigem a zonas afastadas e de difícil acesso para realização de endoscopia de *screening* nestas populações. Cumpre registrar que o Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG está iniciando, em 2011, programa-piloto de realização de ETN em nível ambulatorial no recém-inaugurado Instituto Jenny de Andrade Faria.

Outro aspecto importante a ser enfatizado no presente estudo foi o elevado desempenho que os testes diagnósticos avaliados - tanto a endoscopia convencional por luz branca quanto o exame com cromoscopia digital *FICE* - apresentaram para a detecção da neoplasia esofágica, quando comparados ao padrão de referência. Esta acurácia se reflete nos elevados índices de especificidade e valor preditivo negativo, e a precisão desta estimativa nos estreitos intervalos de confiança a 95% (< 10) destes índices, que demonstraram que se o exame for positivo para neoplasia, a probabilidade de o indivíduo de fato ter a doença é muito elevada (estimativa entre

93% a 99%, com uma confiança de 95%). Estes resultados também demonstram que a população de indivíduos não doentes reunidas neste estudo foi suficiente para fundamentarmos estas conclusões. Em relação aos índices de sensibilidade e valor preditivo positivo, embora também elevados, quando analisamos os intervalos de confiança a 95% observamos que eles foram mais alargados que o desejável. Isto reflete o pequeno número de casos positivos para neoplasia na população estudada, ainda que uma prevalência de 12,3% possa ser considerada expressiva. Para estreitarmos este intervalo de confiança teríamos que recrutar uma população pelo menos 2 a 3 vezes superior àquela estudada. Para atingir esta meta, pretendemos convidar alguns centros de referência na América Latina para se juntarem ao nosso grupo e conduzirmos um estudo multicêntrico sobre o uso da ETN de rastreamento nesta população de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Em relação à razão de verossimilhança para o teste positivo, o valor encontrado foi bastante elevado e reflete que a chance de um indivíduo com o exame endoscópico positivo para neoplasia ter a doença é 85 vezes maior do que um indivíduo não doente. O intervalo de confiança a 95% da razão de verossimilhança para o teste positivo, à primeira vista pode parecer excessivamente largo (12 a 606), porém é fundamental observar que o limite inferior do intervalo de confiança ainda é superior a 10, o que significa que o teste positivo é confirmatório da doença com uma chance elevada (pelo menos 12 vezes). O intervalo de confiança da razão de verossimilhança para o teste negativo foi satisfatório, refletindo que o número de pacientes incluídos no estudo sem a doença foi adequado e demonstrando que a chance de um exame endoscópico negativo para neoplasia existir em um paciente que tem a doença em relação ao que não tem a doença é de apenas 0,08, portanto menor que 0,1, o que permite afastar a doença com precisão bastante elevada. Os índices globais - acurácia e Índice “J” de Youden – também apresentaram intervalos de confiança a 95% estreitos. Estes valores mostram inequivocamente que a precisão da estimativa da acurácia dos métodos, considerando-se

não apenas os resultados corretos (acurácia), mas também os incorretos (avaliados pelo Índice “J” de Youden) foi satisfatoriamente elevada.

Portanto, a síntese destes resultados indica que a somatória da avaliação endoscópica com luz branca associada ao recurso de cromoscopia digital FICE poderia substituir a cromoscopia com lugol hoje ainda considerada a modalidade padrão ouro para detecção da neoplasia precoce de esôfago. Para que esta afirmativa realmente se confirme, é fundamental que se aumente a amostra de pacientes estudados com duplo objetivo: aumentar a precisão da estimativa de alguns índices de desempenho, em particular a sensibilidade e o valor preditivo negativo, e validar estes resultados por outros grupos de pesquisadores, com diferentes graus de experiência, e que sejam mais representativos da população geral de endoscopistas. Esta substituição seria extremamente benéfica se considerarmos não apenas a redução dos custos e dos efeitos colaterais resultantes do uso do lugol, mas também porque, segundo a observação de alguns endoscopistas japoneses *experts*, a cromoscopia com lugol é capaz de induzir uma reação inflamatória de contato no esôfago que prejudica a delimitação da lesão no ato da ressecção endoscópica, especialmente se esta for realizada num prazo inferior a 4 semanas (Prof. Hironori Yamamoto, comunicação pessoal), sendo recomendado aguardar pelo menos um mês para se agendar a dissecação endoscópica de submucosa após o uso do lugol.

Podemos concluir afirmando que a perspectiva que se abre a partir de estudos como o presente, é que a ETN sem sedação se afirme também em nosso meio e possibilite a expansão e introdução de programas de rastreamento do câncer gastrointestinal alto em populações de alto risco na América Latina, particularmente em determinadas zonas e pequenas cidades que dispõem apenas

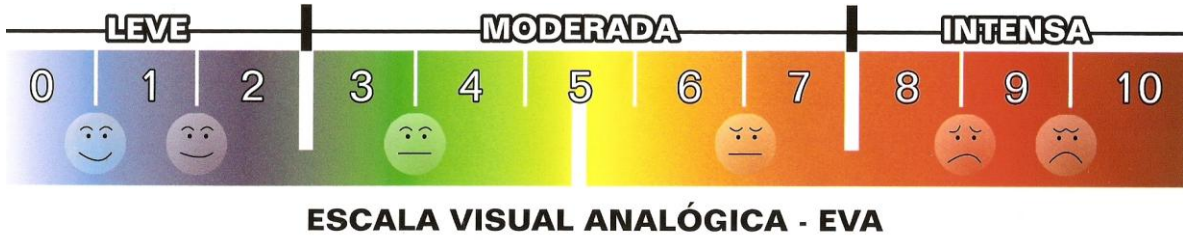
de centros básicos de atenção primária à saúde. Com esta política poderíamos almejar, de forma eficiente e segura, modificar as estatísticas atuais de detecção de neoplasia no mundo ocidental, em especial na América Latina, que mostram uma prevalência absoluta do diagnóstico do câncer em estágio muito avançado, quando muito pouco ou nada se pode fazer pelos pacientes.

Anexos

Anexo 1 – Folha de aprovação do comitê de ética em pesquisa (COEP-UFMG)

ANEXO 2 - CERTIFICADO DE QUALIFICAÇÃO

ANEXO 3 – ESCALA NUMÉRICA DE INTENSIDADE DE DOR



APÊNDICES

APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) paciente,

A sua condição clínica favorece o surgimento de lesões benignas e malignas no esôfago. Tais lesões como regra geral não manifestam sintomas, exceto se estiverem com grau muito avançado. Atualmente é recomendado que os pacientes que tenham problemas de saúde parecidos com o que você possui, sejam submetidos a uma endoscopia digestiva alta para prevenção e detecção precoce de doenças no esôfago. Estas doenças quando existentes e detectadas em estágios iniciais têm alta chance de cura, o que não ocorre quando detectadas tardiamente.

Estamos realizando um estudo científico para verificar se a realização de endoscopia com endoscópios ultrafinos delicados de apenas 5 mm, introduzidos pelo nariz e equipados com tecnologias avançadas de imagens endoscópicas permitem detectar estas lesões com maior precisão e segurança. Desta forma, queremos convidar-lhe a participar deste estudo.

O exame transnasal não causa dor e é menos incômodo que a via convencional pela boca, dispensando o uso de sedativos e seus riscos. Faremos um estudo detalhado de seu esôfago, inclusive com uso de corantes, que permitem detectar alterações muito iniciais. Os corantes são à base de iodo, portanto se você for alérgico a iodo não poderá participar do estudo. Os riscos do exame são mínimos, menores que 1%, podendo ser observados raramente pequenos sangramentos nasais, reflexos de vômito e tonteira. Complicações sérias como depressão respiratória, hemorragias, perfuração, reações alérgicas e infecções são extremamente raras. Caso alguma intercorrência ocorra você será prontamente atendido no Hospital das Clínicas da UFMG.

Gostaríamos de incluir os dados do seu exame neste estudo e para tanto solicitamos sua autorização para colher os dados clínicos necessários para esta pesquisa. É importante enfatizar que será preservado o sigilo absoluto em relação aos seus dados pessoais, e que todo o material desta pesquisa será utilizado com o único fim de promover a evolução da medicina com o objetivo de melhor ajudar futuros pacientes com problemas semelhantes ao seu.

Sua participação no estudo é voluntária, isenta de despesas e não há nenhum tipo de compensação financeira. Caso se recuse a participar isso não afetará sua relação com sua equipe médica. Ao assinar este formulário, você autoriza aos pesquisadores, ao Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da UFMG e autoridades regulatórias a consultar seus registros médicos a fim de conferir os dados coletados neste estudo com o que está escrito nos registros. Sua identidade não será revelada e as leis regulando tais procedimentos serão seguidas. Este estudo seguirá as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos – Resolução número 196/96 e 215/97 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os registros identificando você serão mantidos de modo confidencial e sua identidade será mantida de modo confidencial inclusive quando o estudo for publicado.

Caso haja questões a fazer sobre este Termo de Consentimento ou alguma dúvida que não tenha sido esclarecida, por gentileza entre em contato conosco ou com o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG. Neste documento encontram-se listados os endereços e telefones de todos os pesquisadores envolvidos no estudo bem como do COEP-UFMG. Somente assine este documento, se consentir integralmente com os termos deste.

Eu li e entendi o texto acima e da forma como me foi descrito pelo pesquisador. Com minha assinatura, concordo em participar do estudo descrito acima.

Belo Horizonte, de de

Nome do (a) Paciente ou Responsável Legal:

Documento:



Universidade Federal de Minas Gerais

UFMG

Hospital das Clínicas

Assinatura: _____

Paciente ou Responsável Legal

Investigador Principal: Dr. Vitor Arantes

Assinatura: _____

Dr. Vitor Arantes

Instituto Alfa de Gastroenterologia - HC/UFMG

Av. Alfredo Balena, 110 - 2º andar - Sta. Efigênia - Belo Horizonte, MG

Telefone: (31) **34099248**

Demais pesquisadores envolvidos:

Dr. Walton Albuquerque

Telefone: (31) 34099248

Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Telefone: (31) 3409-9403

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa

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

Campus Pampulha - Belo Horizonte, MG - Cep: 31270-901

Telefone: (31) 3409-4592 coep@prpq.ufmg.br

Apêndice 2 – Formulário de coleta de dados

Protocolo de pesquisa - Rastreamento do carcinoma de células escamosas de esôfago em população de alto risco pela endoscopia transnasal e cromoendoscopia digital

Registro: Número do exame:

Nome:

Inclusão 1- () sim 2- () não

Contato: Tel:

Idade:

Sexo: 1- () M 2- () F

Raça: 1- () leucoderma 2- () faioderma 3- () melanoderma

Local da neoplasia maligna de base:

1 - () faringe 2- () língua 3- () boca (inclui gengivas, palato e soalho)

4- () hipofaringe 5- () laringe

Fatores de risco 1- () abuso de álcool 2- () tabaco 3- () lesões cáusticas

Condição da Neoplasia maligna de base

1- () em acompanhamento 2- () em tratamento 3- () recidiva 4- () pré-tto

Tratamento para doença de base

1- () cirurgia

2- () RXT

3- () QT

4 () Combinado

Intubação com sucesso da narina escolhida

1- () sim 2 - () não Razões do insucesso da intubação

1- () dor 2- () tamanho das narinas

Tolerância ao exame: 1- () Ótima 2- () Boa 3- () Regular 4- () Ruim

EVA(avaliação da dor pelo paciente)1- () 2- () 3- () 4- () 5- () 6- () 7- () 8- () 9- () 10- ()

Exame concluído

1- () sim 2- () não Motivo:

Achados a EDA

Sem FICE 1() positivo 2() negativo 3() outro Examinador: 1 () V 2 () W

Com FICE 1() positivo 2() negativo 3() outro Examinador: 1 () V 2 () W

Com lugol 1() positivo 2() negativo 3() outro Examinador: 1 () V 2 () W

Biópsias

1- () Sim 2- () Não

Local da biópsia: cm da narina 1() TS 2() TM 3() TI

Resultado da Biópsia

1- () Cce 2- () adenocarcinoma 3- () displasia alto grau 4() displasia de baixo grau 5()
lesão benigna 6- () indefinido para displasia 7 () processo inflamatório

Necessidade de sedação

1- () sim 2- () não

Quantidade de lugol utilizado em ml

Duração do exame

Reações adversas

1- () Hemorragia 2- () dor 3- () reação alérgica ao lugol 4- () outro

Critérios de exclusão

1- () Recusa em submeter-se ao procedimento e assinar o termo de consentimento

2- () Cirurgia nasal prévia

3- () Alergia ao iodo

4- () Distúrbios de coagulação

5- () Contra-indicação clínica à realização do procedimento de endoscopia

6- () Presença de metástases

7- () Obstrução oroesofagiana completa

Apêndice 3 – Artigo completo em inglês submetido a periódico internacional

Effectiveness of unsedated transnasal endoscopy with white-light, FICE and lugol staining for esophageal cancer screening in high-risk patients

Institutions:

Endoscopy Unit, Alfa Institute of Gastroenterology, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte - MG, Brazil,
Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, USA

Authors:

Vitor Arantes (MD, MSc, PhD) – Alfa Institute of Gastroenterology, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte – Brazil
Walton Albuquerque (MD, PhD) - Alfa Institute of Gastroenterology, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte – Brazil
Jose Maria Porcaro Salles (MD) - Alfa Institute of Gastroenterology, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte – Brazil
Carlos Alberto Freitas Dias (MD) - Alfa Institute of Gastroenterology, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte – Brazil
Luiz Ronaldo Alberti - Alfa Institute of Gastroenterology, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte – Brazil
Michel Kahaleh (MD, AGAF, FACG, FASGE) - Division of Gastroenterology & Hepatology, Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, USA
Teresa Cristina Abreu Ferrari (MD, PhD) - Alfa Institute of Gastroenterology, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte – Brazil
Luiz Gonzaga Vaz Coelho (MD, PhD) - Alfa Institute of Gastroenterology, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte – Brazil

Conflict of Interests and Source of Funding

The present study followed the rules and recommendations of the Helsinki Declaration.

There is no conflict of interest to be declared by the following authors: Vitor Arantes, Walton Albuquerque, Jose Maria Porcaro Salles, Carlos Alberto Freitas Dias, Luiz Ronaldo Alberti, Tereza Cristina Abreu Ferrari, Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Michel Kahaleh has declared the following conflicts of interest:

Consultant for Boston Scientific, Fuji and XLumena
Grants for the Institution from Boston Scientific, XLumena, ManauKea, Emcision

Corresponding Author

Vitor Arantes, MD, MSc, PhD
Rua Florália 18, apt. 1201, Carmo
Belo Horizonte – MG – Brazil 30310690
e-mail: arantesvitor@hotmail.com, arantesvitor@ufmg.br
Tel – 55 31 96173441
Fax – 55 31 3280 4147

Effectiveness of unsedated transnasal endoscopy with white-light, FICE and lugol staining for esophageal cancer screening in high-risk patients

ABSTRACT

Background and aims: Transnasal endoscopy (TNE) has been proposed to screen for esophageal squamous-cell cancer (ESCC) in Asia. This study aimed to assess the feasibility and tolerance of Brazilian patients to undergo unsedated TNE for screening, the prevalence of ESCC in this population and the effectiveness of white-light endoscopy (WLE) and digital chromoendoscopy (FICE) to diagnose esophageal neoplasia.

Patients and Methods: Cross-sectional study that enrolled patients with head and neck squamous-cell cancer (HNSCC) referred to ESCC screening. Patient's tolerance was rated by a numeric pain intensity scale. Interventions: unsedated TNE with WLE and FICE examination of the esophagus, in a tandem fashion with blinded operators, followed by lugol chromoscopy. Performance of WLE and FICE for neoplasia detection was compared to the reference standard (lugol chromoscopy plus histology).

Results: A total of 106 patients were recruited. TNE was feasible in 99.1%, and 92% of the patients rated the discomfort as absent or minimal. Thirteen ESCC were detected (12.3%), with 10 early cancers (77%). The tests showed an excellent performance and there was no difference between WLE (sensitivity - 92.3%, specificity - 98.9%, accuracy - 98.1%, AUC - .995) and FICE (sensitivity - 100 %, specificity - 98.9%, accuracy - 99%, AUC - .956) for esophageal neoplasia detection.

Conclusions: Unsedated TNE is feasible, well-accepted and an efficient diagnostic tool for the screening of ESCC. The elevated rate of esophageal neoplasia, strengthen the recommendations to screen patients with HNSCC. The yield of WLE and FICE were similar for ESCC detection.

Introduction

Esophageal cancer is detected at an advanced stage precluding curative treatment in most patients.¹ Alcohol and tobacco consumption are the main predisposing factors to the development of aerodigestive squamous-cell cancer type, according to the theory of field cancerization.²⁻⁴ In addition, recent epidemiological studies have indicated a possible carcinogenetic relationship between human papilloma virus infection and oropharyngeal⁵ and esophageal cancer⁶, at least in regions with a high incidence of esophageal carcinoma, such as certain Chinese geographic areas.^{6,7} The most relevant factor associated to the occurrence of esophageal squamous-cell cancer (ESCC) is the history of primary head and neck squamous cell cancer (HNSCC).⁸ In this patients the prevalence of synchronous or metachronous ESCC ranges from 9.1% to 22.6%, according to a compilation of series reviewed by Lee et al.⁹ Esophagogastroduodenoscopy (EGD) with lugol staining is the best screening tool for ESCC.^{8,10,12} However, lugol staining adds time and costs, and may cause adverse events.⁸ Recently, new methods of digital chromoendoscopy such as *Narrow Band Imaging (NBI)* and *Flexible Spectral Imaging Color Enhancement (FICE)* have been developed. Preliminary data has suggested that *NBI* is beneficial for screening esophageal tumours.^{9,13-16} On the other hand, the role and effectiveness of *FICE* chromoendoscopy in the screening for ESCC remains to be determined.

EGD under sedation is the standard approach for endoscopic routine procedures.¹⁷ Moreover, the use of deep sedation with propofol or even anesthesia-sedation has gained popularity;¹⁸ an approach that probably increases costs and also raises safety concerns. Transnasal endoscopy (TNE) with ultra-thin endoscopes has been proposed by Shaker,¹⁹ but has gained acceptance in only certain countries, such as Japan and France.²⁰ Using the nasopharynx to access the upper gastrointestinal tract, and sparing the sensitive terminations at the tongue, TNE causes less sensation of nausea and gagging episodes. Therefore, it can be undertaken with

minimal discomfort without requiring sedation, which minimizes risks and costs.²⁰ A new generation of ultra-thin endoscopes have been developed with high-resolution images, digital chromoendoscopy capability, and improved maneuverability with functions similar to a standard gastroscope.

In 2009, we initiated at our Institution, a program for ESCC screening by means of unsedated TNE with chromoendoscopy in patients with HNSCC. The objectives of this study were: (1) to assess the clinical effectiveness of TNE with white-light endoscopy (WLE), FICE and lugol staining in patients with HNSCC to screen for ESCC; (2) to assess the feasibility and the acceptance of Brazilian patients to undergo unsedated TNE; (3) to assess the prevalence of esophageal neoplastic lesions in our population; (4) to determine and compare the performance of WLE and FICE for esophageal cancer detection.

Patients and Methods

The investigation and consent form was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais. This is a cross-sectional single-center study that enrolled adult patients according to the following inclusion criteria: (1) current or past history of primary HNSCC under treatment or surveillance; (2) absence of distant metastasis or treatment failure of the primary cancer; (3) absence of esophageal symptoms such as dysphagia; (4) agreement to participate in the study with a signed informed consent. Patients with previous nasal surgery, coagulopathy, iodine allergy, thyroid dysfunction, esophagitis, prior esophageal cancer or resection, or using nasogastric feeding tubes were excluded. Patients were interrogated about duration and quantity of alcohol and tobacco consumption, and considered smokers if consumed more than 15 packages-years, and alcoholics if ingested more than 80 g of ethanol per day.

Transnasal endoscopy procedures

TNE was performed without sedation with an ultra-thin endoscope (EG-530N, Fujinon Fujifilm Co.), that has 5.9 mm of diameter in the distal end, an operating length of 1100 mm, and a 2.0 mm working channel that enables the introduction of catheters for chromoscopy and forceps for biopsies. This slim-endoscope has a high resolution Charge Coupled Device (CCD) with 410K pixels, and the image is processed through high definition processors platforms (EPX-4400). Preparation for the procedure consisted of nasal application of vasoconstrictors (naphazolin) and 2% lidocaine jelly as well as pharyngeal anesthesia with 10% lidocaine spray. Dimethicone solution (60 cc) was ingested before the procedure, and all patients had their pulse oximetry and electrocardiogram monitored. A water pump infusion (*JW2, Fujinon Fujifilm Co., Japan*) was connected to the biopsy channel of the endoscope and the esophagus was insistently washed until complete removal of mucus and secretions was achieved.

In a single session, all patients underwent a complete EGD and a meticulous esophageal examination. Esophagoscopy was carried out in a tandem fashion (“back-to-back”), by 2 experienced endoscopists (VA, WA), following the sequence white-light, FICE and lugol chromoscopy. Both operators have extensive experience in the recognition and management of early neoplastic lesions and were previously trained in FICE and chromoendoscopy in Japan. The endoscopists were randomly allocated by opening sealed envelopes before the procedure (Figure 1). The first operator carried out WLE. The second endoscopist, blinded to the initial findings, performed the esophageal inspection exclusively with FICE. Afterwards both operators joined for lugol chromoscopy and interpretation of the findings. FICE is a modality of digital chromoendoscopy that uses spectral estimation technology²¹ and proportionate 10 different combinations of filtered RGB wave lengths signaling. FICE settings original from the

manufacturer were adopted for esophageal inspection with 2 different combinations of wavelength parameters: 1) red – 550 nm, green– 500 nm, blue – 470 nm; 2) red– 550 nm, green – 500 nm, blue – 400 nm.

TNE was performed as previously described.²² Patients were examined fully awake, positioned in the left lateral decubitus. The most patent narine was selected for intubation. The endoscope was introduced into the nasal cavity either along the inferior meatus or between the middle and inferior turbinate. If the chosen nasal cavity failed to permits smooth passage of the endoscope, the other cavity was attempted. When the passage of the slim-endoscope was not possible through both nasal cavities, TNE was considered failed, and the approach switched to oral EGD. Once the nasal introduction was successful, the endoscope was advanced into the nasopharynx in the direction of the oropharynx, epiglottis and piriform sinus. The endoscope was then gently negotiated through the upper esophageal sphincter to access the esophagus. A complete EGD up to the second portion of the duodenum was always attempted. Then a focused examination of the esophagus was performed. The entire length of the esophagus was evaluated thoroughly after vigorous washing and removal of mucus and secretions, with special attention given to the identification of subtle mucosal irregularities or abnormalities of the vascular pattern. Afterwards, a 2 mm catheter was inserted and 10 to 15 cc of 0.8% lugol was instilled uniformly over the entire esophagus. The findings after staining with lugol were analyzed by the 2 attending endoscopists, that reached a consensual agreement about the existence (or not) of a neoplastic lesion. The duration of the exam and the post-procedure questionnaire were registered by separate investigators (CAFD, LRA). Abnormal esophageal mucosal lesions or irregularities suspicious for neoplasia were recorded regarding distance from the patient's nostril and size. Static photos of the abnormalities were taken and a pediatric forceps were used for sampling.

Specimens were processed and embedded in paraffin, and stained with hematoxylin and eosin. Histological assessment was performed by senior gastrointestinal pathologists blinded to the endoscopic findings. Adverse reactions were documented and managed according to standard of care.

Assessment of patient tolerance

Patient tolerance was noted by the attending endoscopists and rated as poor, fair, good and excellent.²³ After TNE, patients were observed in the recovery room for 30 minutes; and then, were interrogated about pain or discomfort sensation applying a previously used numeric pain intensity scale.²⁴ The sensation of pain and discomfort were quantified on a 10-mm scale (where “0” represented no discomfort/well tolerated and “10” corresponded to extreme discomfort/poorly tolerated). The results of the pain scale were distributed in the following manner: 0 – absent; 1-2 – minimal; 3-7 – moderate; 8-10 – intense. Patients were also questioned about their willingness to undergo TNE again. Those patients with a previous experience with peroral EGD were asked to compare the sensation of discomfort between TNE and EGD, and if they would prefer to undergo a repeat endoscopic procedure through the oral or nasal approach.

Definitions

The following definitions were used:

1-TNE negative for neoplasia: preservation of the integrity of the esophageal mucosa with homogeneous vascular distribution.

2-TNE positive for neoplasia: detection of abnormalities such as elevated, depressed or stenotic lesions, color alteration, nodularity, friability, interruption of the blood vessels. Macroscopic description of the superficial lesions followed the Paris Classification.²⁵

The reference standard adopted to confirm the diagnosis of neoplasia was lugol chromoscopy with detection of unstained lesions plus biopsy confirmation of either high-grade dysplasia or squamous cell cancer. Well-demarcated unstained areas larger than 5 mm, particularly when there was a color change from yellow to pink within 5 minutes (pink color sign),^{26,27} were considered positive for neoplasia and biopsies taken for confirmation. Lugol voiding lesion smaller than 5 mm or without the pink color sign, even when multiple, were not considered neoplastic. Histological definitions of neoplastic lesions followed the reviewed Vienna consensus.²⁸

Statistical Analysis

The primary outcome measures were the feasibility and acceptance of TNE in a Brazilian high-risk population, and the performance and rates of detection of neoplasia through WLE and FICE examination. The sample size was calculated considering the following parameters: sensitivity and specificity for the diagnostic test ranging from 96% to 99%; total width of the confidence interval of 0.10; and confidence level for this interval of 95%. The estimated sensitivity and specificity were calculated taking into account the initial results observed during the first 12 months of this investigation. Therefore, the estimated sample size for this study was 15 to 59 patients with neoplasia and the same number of patients without neoplasia.

The results were presented as mean and standard deviation for continuous variables and as proportions for categorical variables. By using lugol chromoscopy plus histology as the standard criterion, we calculated the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, overall accuracy, the Youden 'J' index, and the likelihood ratios for positive or negative results with WLE and FICE. The tests performances were compared by means of a ROC curve. Statistical analyses were conducted by using a statistical software package (SPSS Inc., Chicago, Illinois SPSS version 17).

Results

Demographic Data

During 24 months, 115 patients were referred for esophageal cancer screening (Figure 2). Nine patients were excluded due to nasoenteral tube use (5 cases), esophageal candidiasis (3 cases) and severe erosive esophagitis (1 case). Therefore, 106 patients were included in the study. Table 1 shows the demographic characteristics of the patients. Past history of alcohol abuse was noted in 87 patients (82%) and tobacco consume was admitted by 92 patients (87%). A total of 83 patients (78%) were abusers of both alcohol and tobacco. Primary HNSCC originated from the oral cavity (39.6%), hypopharynx (22.7%), tongue (20.8%) and larynx (15.1%). Most of the patients (68%) had already finalized their oncological and surgical management against the primary tumor; and, 30% of the patients underwent TNE ahead of starting their oncological therapy.

Patient tolerance assessment

Unsedated TNE was accomplished in 105 patients (99.1%) as one individual with narrow nasal cavities had her examination switched to peroral EGD with sedation. Exam duration ranged

from 10 to 37 minutes (mean: 17 min.). Patient tolerance was rated by the endoscopists as excellent in 88 patients (83%), good in 15 (14%), fair in one (1%) and poor in 2 (2%) (Figure 3). Examination discomfort according to the pain intensity scale was rated as absent by 55 patients (52%), minimal by 42 (40%), moderate by 7 (6%) and intense by 2 (2%) (Figure 4). All patients stated that they would accept to undergo again unsedated TNE if needed in the future. A total of 41 patients (38.7%) informed that had undergone sedated EGD previously. Considering this group, 12 patients (29.3%) preferred to undergo TNE if needed in the future, 8 (19.5%) had no preference, 17 (41.5%) would rather receiving sedated EGD and 4 (9.7%) declined to answer. There was no episode of epistaxis, nasal lesion, hypoxia or cardiovascular alteration. Thoracic pain attributed to lugol were reported by 8 patients (7.5%), and successfully managed with analgesics.

Esophageal cancer screening results

Thirteen histologically proven esophageal neoplastic lesions were identified in this population, reaching a detection rate of 12.3%. Histology showed squamous-cell cancer in 10 patients and intraepithelial high-grade neoplasia in 3. All neoplastic lesions presented the characteristic color transformation from unstained yellow to pink within a few minutes after lugol chromoscopy (“pink color sign”) as illustrated in Figure 5. FICE examination detected all 13 neoplastic lesions. WLE missed one flat (0IIb) dysplastic lesion, measuring 1.5 cm and situated in the distal third of the esophagus (WLE false negative rate – 7.7%). In 5 patients we observed small well-delineated unstained lesions after lugol application, which went unnoticed on both WLE and FICE evaluations. However, none of these lesions presented the pink color sign and the histological assessment was negative for neoplasia. There was one abnormality depicted only at FICE examination that was primarily considered a flat neoplastic lesion by the examiner.

Subsequent lugol chromoscopy demonstrated that this lesion became barely unstained, without the pink color sign and the biopsy was consistent with inflammatory alterations. Therefore this abnormality was considered false positive result of FICE (false positive rate – 1.1%). Tables 2 and 3 shows, respectively, the distribution of the results of WLE and FICE examinations in relation to the reference standard, in order to calculate the performance of the tests. Table 4 shows the overall performance of WLE and FICE examinations. Both techniques were highly accurate to identify and rule out esophageal neoplastic lesions, and there was no difference between them. We also calculated the tests performance parameters excluding the 3 advanced lesions from the analysis, and the index values were practically the same to the overall results described in Table 4, with minor variations. Considering only the flat lesions, sensitivity, specificity and accuracy for WLE were 90%, 98.9% and 98.1%; and, for FICE these indexes were 100%, 98.9% and 99%, respectively. Therefore, in this population, the performance of both WLE and FICE for the detection of exclusively flat lesions also did not show any superiority of one imaging technique over the other.

Patients with a positive diagnosis of esophageal neoplasia where referred to locoregional staging by computed tomography and endoscopic ultrasound. Neoplastic lesions were classified as superficial (T1) in 10 patients, and 8 of them were scheduled to undergo endoscopic submucosal dissection (ESD). Individuals with advanced esophageal neoplasms or flat circumferential tumors were referred to oncological management with chemotherapy and radiotherapy. Patients with early esophageal tumors resected endoscopically, and with favorable results at the specimen histological analysis, have undergone periodic endoscopic follow-up, ranging from 3 to 18 months, without detection of local recurrence or metachronous tumors.

Table 5 summarizes the clinical-pathologic data and the outcome of the patients with esophageal neoplasia.

Discussion

There is convincing evidence that synchronous or metachronous ESCC occurs frequently in patients with primary HNSCC (oral cavity, oropharynx, hypopharynx, larynx).^{3,8,9,12-16,22} In addition, metachronous esophageal cancers have been identified at different intervals, and the risk does not appear to decrease with time.²⁹ Therefore, screening upper endoscopy should be recommended to all patients with past history or newly diagnosed HNSCC.²⁹ The 12.3% rate of ESCC observed in our study further validates and reinforces this recommendation, previously demonstrated also by other Brazilian investigators.^{8,30} It is of note that 77% of the neoplasms identified in our study were staged as superficial, which enables the management by endoscopic resection. These results are in agreement with other series of ESSC screening that showed rates of early cancer detection as high as 62%⁹, 78%⁸, and 80%²². Despite this evidence, sufficient data on the cost-effectiveness of this strategy is still lacking and it remains to be proved whether endoscopic screening will ultimately benefit HNSCC patients in terms of increased overall survival and quality of life.

The routine use of sedation for EGD carries a significant economic impact, which may adversely affect the cost-effectiveness of its use as a screening tool. Unsedated endoscopic procedures could be a cost-saving alternative, as long as detecting capability is not compromised by impaired tolerance or acceptance, or by the use of lower-resolution endoscopes, a limitation solved with the new generation of ultra-thin endoscopes.³¹ A second drawback for EGD is that

flat neoplastic lesions in the esophagus often present with discrete alterations, and may be missed if a diligent endoscopic examination with adequate cleaning of the mucus and careful mucosal inspection is not adopted. For this reason, lugol chromoendoscopy is recommended to enhance the detection of early cancer and dysplasia in the esophagus.¹² In a multicenter study for esophageal cancer screening, the authors reported that 20% of the carcinomas and two-thirds of the high-grade dysplastic lesions were not recognized by conventional EGD and were detected only after lugol chromoscopy.¹² However, lugol chromoscopy is time-consuming, adds costs, and, among its side-effects, it may be painful in about 7.5% of the patients, as noted in our study. The substitution of lugol staining for a reliable, safer and more comfortable technique sounds attractive and has been a subject of research with the development of digital chromoendoscopy.

9,13-16,21

In the present study, we report the results of a screening program designed to detect ESCC in a Brazilian high-risk population by means of unsedated TNE with WLE, FICE and lugol chromoendoscopy, applied in a sequential manner. Our results show that TNE is feasible, safe and well-accepted. The vast majority of the patients (92%) reported none or minimal discomfort, and the examination was successfully accomplished in all patients, except in one individual with narrow nasal cavities. It is noteworthy that the procedures were quite long, ranging from 10 to 37 minutes (mean duration - 17 minutes), similar to other studies that used TNE with NBI for ESCC screening.^{9,22} This may be due, at least in part, to a meticulous esophageal examination. Additionally, the ultra-thin endoscope has a 2 mm working channel, which requires more time for fluids aspiration. However, this extra-time can be compensated by early patient's discharge. The favorable results in terms of patient tolerance observed in this study are in agreement with data from other investigators that used TNE for esophageal screening in patients with primary

HNSCC.^{9,22} It is interesting that our results are superior to those from clinical trials that compared TNE and peroral EGD in patients referred for endoscopy for other reasons such as dyspepsia or reflux symptoms,^{33,34} which demonstrated rates as high as 8% of failed nasal examinations.^{33,34} The only adverse event observed in our study was esophageal discomfort due to lugol staining. These results are also in contrast to the use of TNE in general populations, which documented a 5.8% rate of epistaxis.³⁴ The satisfactory acceptability of TNE and the low rate of adverse events noted in our study, may not be representative of the general population of patients referred to routine EGD. We targeted patients with HNSCC, who frequently undergo nasopharyngeal examinations, which may explain why these patients are more tolerant and resilient to TNE.

In terms of cancer detection, either WLE or FICE proved to be highly effective tools to screen for esophageal neoplasia. Elevated rates of sensitivity, specificity, accuracy, predictive values and likelihood ratios for detecting or ruling out tumors were noted for both techniques. Although the comparative analysis of the ROC curves demonstrated slight superiority of FICE over WLE, the area under the curve for both tests were very similar, and this minor difference may be attributed to chance. This interpretation is strengthened by the overlapping results of the 95% confidence intervals (CI) observed in the tests performance analysis. WLE and FICE findings were compared to a reliable reference standard based on a combination of well-delineated lugol-unstained lesions with a consecutive pink color sign, identified consensually by 2 experienced examiners and followed by a confirmatory histology reported by an independent gastrointestinal pathologist. The ideal gold standard would be the histopathological examination of the entire esophagus, an approach obviously unfeasible. Therefore, the results presented in this and in other similar studies may in fact overestimate the yield of the endoscopic detection of

neoplastic lesions, because the real rate of false-negative examinations is difficult to be determined.

There is a series of studies dedicated to elucidate the benefit of NBI for the detection of early neoplasia with promising results.¹³⁻¹⁶ Lee et al. applied NBI with TNE in patients with HNSCC and demonstrated better results with NBI in terms of sensitivity, specificity and accuracy.⁹ Our study is the first investigation performed with TNE that compared FICE with WLE in a blinded manner, by means of a tandem examination (“back-to-back”) carried out by 2 independent operators. This methodology differs from the study by Lee et al.⁹, where all procedures were carried out by the same operator, introducing a possible bias of interpretation that is difficult to rule out. Although WLE in our series did miss one flat neoplastic lesion that was recognized by FICE, the data analysis did not demonstrate any significant differences in overall performance between both techniques. A satisfactory number of patients without neoplasia were recruited, as reflected by the narrow width of the 95%CI for specificity. The limited number of patients with neoplasia, typically observed in screening studies, explains the wide range of the 95%CI for sensitivity. Therefore, it is possible that a difference in terms of sensitivity between WLE and FICE, if existent, could not be demonstrated due to the insufficient number of patients with esophageal cancer. A larger study including more patients with cancer, could more confidently ascertain the true sensitivity of both imaging techniques. Our current perception is that the combination of WLE and FICE could replace lugol chromoscopy to screen for esophageal superficial lesions, which would be a great benefit in terms of cost-savings and improving the efficiency of endoscopic screening. This assumption is supported by the fact that no neoplastic lesions encountered after lugol staining was overlooked by the sum of WLE and FICE evaluations.^{8,12} Other authors also have suggested that FICE could improve the ability of

ultra-slim endoscopy to detect superficial neoplasia in the upper gastrointestinal tract, and replace the use of dye staining.³⁴ This tendency was also stated in a recent consensus advocating the replacement of lugol chromoscopy by NBI for routine endoscopic procedures.³⁵ However, further studies are required to clarify if FICE is in fact a reliable substitute to lugol staining in the esophagus.

In conclusion, this cross-sectional study showed that unsedated TNE is feasible, well-accepted, safe, and an efficient diagnostic tool for the screening of esophageal neoplasia in high-risk patients. The elevated rate of esophageal neoplasms observed in this population, further strengthen the recommendations to screen these patients. The yield of WLE and FICE were similar for esophageal neoplasia detection, and the combination of both techniques may replace the use of lugol chromoscopy. We envision that TNE with digital chromoendoscopy can potentially expand and facilitates the introduction of programs for screening upper gastrointestinal cancer in high-risk population.

References

- 1- Hölischer A H, Bollschweiler E, Schneider P M, Siewert J R. Prognosis of early esophageal cancer. *Cancer* 1995; 76: 178-86.
- 2- Yu M C, Garabrandt D H, Peters J M, Mack T M. Tobacco, alcohol, diet, occupation and carcinoma of the esophagus. *Cancer Res* 1988; 48: 3843-8.
- 3- Okumura T, Aruga H, Inohara H, et al. Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract for the presence of second primary cancers in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 1993; Suppl. (501): 103-6.
- 4- Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953; 6: 963-8.
- 5- Lambert R, Sauvaget C, De Camargo Cancela M, Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 633-41.

- 6- Yao PF, Li GC, Xia HS, et al. Evidence of human papilloma virus infection and its epidemiology in esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1352-5.
- 7- Zheng S, Vuitton L, Sheyhidin I, Vuitton DA, Zhang Y, Lu X. Northwestern China: a place to learn more on oesophageal cancer. Part one: behavioral and environmental risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 917-25.
- 8- Hashimoto C, Iriya K, Baba ER, et al. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *Am J Gastro* 2005; 100: 275-82.
- 9- Lee YC, Wang CP, Chen CC, et al. Transnasal endoscopy with NBI and lugol-staining to screen patients with head and neck cancers whose conditions limit oral intubation with standard endoscope. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 408-17.
- 10- Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H et al. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer* 1995; 76: 928-34.
- 11- Fagundes RB, de Barros SGS, Pütten ACK et al. Occult dysplasia is disclosed by lugol chromoendoscopy in alcoholics at high risk for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Endoscopy* 1999; 31: 281-5.
- 12- Dubuc J, Legoux JL, Winnock M, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: A prospective study conducted in 62 french endoscopy centers. *Endoscopy* 2006; 38: 690-5.
- 13- Takenaka R, Kawahara Y, Ohada H, et al. Narrow-band imaging provides reliable screening for esophageal malignancy in patients with head and neck cancers. *Am J Gastro* 2009; 104; 2942-8.
- 14- Ishihara R, Takeuchi Y, Chatani R. Prospective evaluation of narrow-band imaging endoscopy for screening of esophageal squamous mucosal high-grade neoplasia in experienced and less experienced endoscopists. *Dis Esophagus* 2010; 23: 480-6.
- 15- Kuraoka K, Hoshino E, Tsuchida T, Fujisaki J, Takahashi H, Fujita R. Early esophageal cancer can be detected by screening endoscopy assisted with narrow-band imaging (NBI). *Hepatogastroenterology* 2009; 56: 63-6.
- 16- Lee CT, Chang CY, Lee YC, et al. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. *Endoscopy* 2010; 42: 613-9.

- 17- McQuaid KR, Laine L. A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 910-23.
- 18- Inadomi JM, Gunnarson CL, Rizzo JA, Fang H. Projected increased growth rate of anesthesia professional-delivered sedation for colonoscopy and EGD in the United States: 2009 to 2015. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 580-6.
- 19- Shaker R. Unsedated trans-nasal pharyngoesophagogastroduodenoscopy (T-EGD): technique. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 346-8.
- 20- Maffei M, Dumonceau JM. Transnasal esogastroduodenoscopy (EGD): comparison with conventional EGD and new applications. *Swiss Med Wkly*; 2008; 138: 658-64.
- 21- Teixeira CR, Torresini RS, Canali C, et al. Endoscopic classification of the capillary-vessel pattern of colorectal lesions by spectral estimation technology and magnifying zoom imaging. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 750-6.
- 22- Su YY, Fang FM, Chuang HC, Luo SD, Chien CY. Detection of metachronous esophageal squamous carcinoma in patients with head and neck cancer with use of transnasal esophagoscopy. *Head Neck* 2010; 32: 780-5.
- 23- Trevisani L, Cifala V, Sartori S, Gilli G, Matarese G, Abbasciano V. Unsedated ultrathin upper endoscopy is better than conventional endoscopy in routine outpatient gastroenterology practice: A randomized trial. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 906-11.
- 24- Murata A, Akahoshi K, Sumida Y, Yamamoto H, Nakamura K, Nawata H. Prospective randomized trial of transnasal versus peroral endoscopy using an ultrathin videoendoscope in unsedated patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 22: 482-5.
- 25- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions. *Gastrointest Endosc* 2003; 58 (suppl 6): S3-S43.
- 26- Shimizu Y, Omori T, Yokyama A, et al. Endoscopic diagnosis of early squamous neoplasia of the esophagus with iodine staining: High-grade intraepithelial neoplasia turns pink within a few minutes. *J Gastro Hepatol* 2008; 23: 546-50.
- 27- Ishihara R, Yamada T, Iishi H, et al. Quantitative analysis of the color change after iodine staining for diagnosing esophageal high-grade intraepithelial neoplasia and invasive cancer. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 213-8.
- 28- Schempler RJ, Riddel RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251-5.

- 29- American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 570-80.
- 30- Tincani AJ, Brandalise N, Altemani A, et al. Diagnosis of superficial esophageal cancer and dysplasia using endoscopic screening with a 2% lugol dye solution in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2000; 22: 170-4.
- 31- Ultra-thin endoscopes. American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Technology Status Evaluation Report. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 893-8.
- 32- Preiss C, Charton JP, Schumacher B, Neuhaus H. A randomized trial of unsedated transnasal small-caliber versus peroral small-caliber EGD versus conventional EGD. *Endoscopy* 2003; 35: 641-6.
- 33- Yagi J, Adachi K, Arima N, et al. A prospective randomized comparative study on the safety and tolerability of transnasal esophagogastroduodenoscopy. *Endoscopy* 2005; 37: 1226-31.
- 34- Tanioka Y, Yanai H, Sakaguchi E. Ultraslim endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement for upper gastrointestinal neoplasms. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 11-15.
- 35- Uedo N, Fujishiro M, Goda K, et al. Role of narrow-band imaging for diagnosis of early-stage esophagogastric cancer: Current consensus of experienced endoscopists in Asia-Pacific regions. *Dig Endosc* 2011; 23 Suppl 1: 58-71.

Figure Legends

Figure 1: Study design

Figure 2: Clinical outcome of 115 patients (pts) referred to TNE for esophageal cancer screening.

Figure 3: Assessment of patient's tolerance to TNE according to the endoscopist's evaluation.

Figure 4: Assessment of patient's pain and discomfort sensation according to a pain intensity numeric scale (0-10).

Figure 5: Esophageal superficial neoplasia type 0IIA detected on TNE

A- White-light endoscopy

B – FICE

C – Lugol chromoscopy – unstained lesion

D – Lugol chromoscopy – typical “pink color sign” after 5 minutes

E – Complete en-block resection by endoscopic submucosal dissection

F – Histology of the specimen stained with hematoxylin eosin shows squamous cell carcinoma limited to the epithelium and lamina propria (M2) without lymphatic or vascular invasion.

Figure 6: Figure 6: ROC curve calculation for white-light endoscopy (WLE) and *FICE* for detection of esophageal neoplastic lesions (Area under curve for *FICE*: .995; area under curve for WLE: .956).

Apêndice 4 – Projeto de pesquisa inicial



Universidade Federal de Minas Gerais

UFMG

Hospital das Clínicas

Belo Horizonte, 18 de fevereiro de 2009

Exmo. Sr.

Prof. Dr. Carlos Faria dos Santos Amaral

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Prezado Carlos,

Pela presente, encaminho-lhe o Projeto de Pesquisa “Rastreamento do carcinoma de células escamosas de esôfago em população de alto risco pela endoscopia digestiva transnasal e cromoendoscopia digital”, que comporá a tese de doutorado do aluno Vitor Arantes, para apreciação do Colegiado do Programa.

Atenciosamente

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Orientador

I.3. INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL:

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG
INSTITUTO ALFA DE GASTROENTEROLOGIA

I.4. PROJETO APROVADO EM

Diretor da Unidade

Chefe do Departamento

Recebido na Comissão de Ética da UFMG em

Para o relator em

Parecer avaliado em reunião de

Aprovado: Diligência/pendências:
Não aprovado:

II. TÍTULO DO PROJETO

Rastreamento do carcinoma de células escamosas de esôfago em população de alto risco pela endoscopia digestiva transnasal e cromoendoscopia digital

II. SUMÁRIO DO PROJETO (NÃO EXCEDA O ESPAÇO ABAIXO)

O rastreamento de neoplasias esofagianas precoces está indicado em pacientes de alto risco, principalmente naqueles portadores de neoplasia malignas de cabeça e pescoco e da região traqueo-brônquica. Geralmente recomenda-se como método de rastreamento nesta população a realização de endoscopia digestiva alta associada ao uso de corantes tais como o lugol, para facilitar o diagnóstico das neoplasias superficiais. A endoscopia por via transnasal surgiu a partir do desenvolvimento de endoscópicos ultra-finos de 5 mm de diâmetro, que podem ser introduzidos através das fossas nasais e que permitem o estudo completo do trato digestivo alto. A endoscopia transnasal geralmente é melhor tolerada dispensando a realização de sedação, com redução dos riscos, do tempo de procedimento e dos custos do exame endoscópico. A cromoendoscopia digital foi desenvolvida recentemente, e consiste na subtração de determinados comprimentos de onda do feixe de luz branca dos endoscópios, com o sentido de permitir distinguir pequenas lesões neoplásicas superficiais da mucosa circunjacente, sem a necessidade de corantes. Os benefícios sugeridos desta tecnologia são a economia de tempo e de recursos, dispensando o uso de corantes e de cateteres para a realização da cromoscopia. O presente estudo prospectivo tem o objetivo de realizar o rastreamento do carcinoma de células escamosas de

esôfago em pacientes de alto risco através da endoscopia digestiva transnasal e da cromoendoscopia digital.

Palavras-chave (8 palavras, no máximo):

Carcinoma de células escamosas de esôfago, rastreamento, cromoscopia, endoscopia transnasal, diagnóstico

Data prevista para o início do projeto: após aprovação pelo COEP-UFMG

Data prevista para o encerramento: 31/03/2012

Declaração de apoio institucional

Eu confirmo ter lido este protocolo e, se a proposta for financiada, o trabalho será realizado e administrado pelo Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG, de acordo com as condições gerais do edital e das normas do Conselho Nacional de Saúde. Eu também confirmo que os Pesquisadores Principais são funcionários desta instituição.

Nome: Paulo Roberto Savassi Rocha Data: 06\04\2009

Cargo: Chefe do Instituto Alfa de Gastroenterologia

DESCRIÇÃO DA PESQUISA

II.1 - Antecedentes científicos, relevância e justificativa da pesquisa (explicitando as referências bibliográficas)

II.2 - Objetivos da pesquisa / Hipóteses a testar

II.3 - Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa – (anexo 1)

II.4 - Plano de coleta e análise dos dados

II.5 - Análise crítica dos possíveis riscos e benefícios

II.6 - Plano de divulgação dos resultados

II.7 - Explicitação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa

ANEXO 1

II.1. Introdução - Antecedentes científicos, relevância e justificativa da pesquisa

O câncer de esôfago constitui a terceira causa de morte por câncer digestivo na França.¹ Em geral o prognóstico deste câncer é ruim, com taxa de sobrevida em 5 anos de apenas 15%.² No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer, em 2008 devem ocorrer 10550 novos casos de câncer de esôfago, sendo 7900 em homens e 2650 em mulheres³. O carcinoma de células escamosas (CCE) de esôfago predomina no sexo masculino (3,6:1) e entre a 5ª e 7ª décadas de vida⁴. É uma das neoplasias malignas de pior prognóstico devido à detecção tardia, visto que 90% dos pacientes somente manifestam sintomas quando o tumor se encontra em estado avançado. No sul do Brasil, a taxa de mortalidade é de 14,3 e de 4,2 para cada 100.000 habitantes, respectivamente para homens e mulheres.⁵ Conforme dados do Ministério da Saúde, de 1979 a 2004, a taxa de mortalidade por câncer de esôfago em homens brasileiros aumentou em 11,52%.⁶ O prognóstico, por outro lado, melhora significativamente quando se faz o diagnóstico em estágios precoces da doença, com taxas de sobrevida em 5 anos de até 95%.⁷

O grande desafio é estabelecer o diagnóstico do câncer de esôfago em estágio precoce, quando os pacientes são assintomáticos e as alterações macroscópicas são sutis. A detecção precoce do câncer de esôfago permite selecionar alternativas terapêuticas com possibilidade de cura da doença. O melhor método para *screening* da neoplasia esofagiana é a endoscopia digestiva alta. Sua aplicação na população geral não é justificável devido aos custos do procedimento, porém em uma população de alto risco para CCE de esôfago um programa de rastreamento pode ser custo-eficaz. Os fatores predisponente para o CCE do esôfago, alguns comprovados e outros sugeridos são idade avançada, história familiar de câncer, sexo masculino, exposição a nitrosaminas, injúria térmica por bebidas quentes, deficiência de micronutrientes

(riboflavina, retinol, ácido ascórbico, alfatocoferol, selênio, magnésio, zinco), dieta pobre em frutas e vegetais frescos e radiação, abuso de álcool e tabaco, história pessoal de neoplasia de cabeça e pescoço, lesões cáusticas do esôfago, acalásia, tilose e Síndrome de Plummer-Vinson.^{7,8} De todos estes fatores de risco, a história de neoplasia de cabeça e pescoço e vias aéreas é a que guarda uma relação mais estreita, com incidência de neoplasia sincrônica de esôfago entre 3 e 14%, sendo indicado em todos os pacientes uma endoscopia digestiva alta para rastreamento de câncer esofágico.⁷

A cromoscopia com a solução de lugol é considerada método de eleição para o diagnóstico do carcinoma espinocelular superficial do esôfago.⁴ O lugol é um corante de reação química, onde o iodo cora fortemente as células escamosas do esôfago ricas em glicogênio, não corando as células neoplásicas e displásicas que são imaturas e pobres em glicogênio. Reações alérgicas, dor e o risco da laringite e pneumonite aspirativa são fatores limitantes ao seu uso mais amplo. O tempo necessário para a ação do lugol, o custo do corante e do cateter aspensor e o prolongamento do exame são fatores que interferem com a utilização do lugol na prática endoscópica diária.

O desenvolvimento de processadoras endoscópicas eletrônicas, com recursos de filtragem do comprimento de onda de luz branca dos endoscópios possibilitou o surgimento da cromoscopia digital, sem necessidade da aplicação de corantes. Os dois sistemas mais conhecidos são o *Narrow Band Imaging* (NBI) produzido pela empresa Olympus e o *Fuji Intelligent Chromo Endoscopy* (FICE) produzido pela empresa Fujinon. As vantagens teóricas destes sistemas eletrônicos sobre a cromoscopia convencional são principalmente a economia de tempo e de recursos, visto que a cromoscopia é acionada com o toque de um botão pelo endoscopista e dispensa o uso de corantes e cateteres. Existem poucos estudos comparativos entre a cromoscopia eletrônica por NBI e a cromoscopia convencional no diagnóstico de neoplasias gastrointestinais

precoces.⁹ Até o presente momento nenhum estudo validou o sistema FICE para o rastreamento da neoplasia superficial de células escamosas de esôfago.

No Japão e em alguns países europeus como a França, a endoscopia digestiva alta feita por via transnasal é usada rotineiramente.¹⁰⁻¹² A grande vantagem é o menor reflexo de vômito que o exame provoca em comparação com o acesso transoral, sendo possível dispensar o uso de sedativos, reduzindo os custos do exame e eliminando os riscos relacionados à sedação. Outra vantagem da endoscopia transnasal é poder ser realizada em unidades ambulatoriais de nível básico e consultórios, visto não requerer o mesmo aparato exigido para procedimentos sob sedação. Adicionalmente, nos pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço, a endoscopia transnasal é particularmente benéfica devido às frequentes alterações anatômicas pós-cirúrgicas existentes, o comprometimento da via aérea e a ocorrência de trismo pós-radioterapia. Recentemente foram disponibilizados endoscópios ultra-finos que possuem sistema de cromoscopia eletrônica pelo sistema FICE ou NBI, porém ainda se desconhece se estes equipamentos ultra-finos possuem a mesma resolução dos endoscópios convencionais. Da mesma forma inexistem estudos no Brasil sobre o emprego de endoscopia por via transnasal no rastreamento de neoplasia de esôfago.

II.2. Objetivos da pesquisa

O presente estudo tem o objetivo de analisar a exequibilidade, a taxa de detecção e a performance do rastreamento do carcinoma de células escamosas de esôfago em pacientes portadores de neoplasia de cabeça e pescoço utilizando a endoscopia transnasal e a cromoendoscopia digital pelo sistema FICE.

II.3 Pacientes e Métodos - Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa

Desenho:

Estudo prospectivo com análise da performance de teste diagnóstico (endoscopia digestiva transnasal e cromoscopia digital) na detecção do carcinoma de células escamosas de esôfago comparando-se com padrão de referência (cromoscopia com lugol, biópsias dirigidas de áreas lugol negativa > 5 mm e estudo histológico).

Critérios de Inclusão:

Pacientes referenciados ao setor de endoscopia digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG pelo ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e que preencham os seguintes critérios:

- História progressiva ou atual de neoplasia de cabeça e pescoço (orofaringe, língua, boca, hipofaringe, laringe) ou traqueo-brônquica.
- Concordância em participar do estudo e assinar o TCLE

Critérios de Exclusão:

- Recusa em submeter-se ao procedimento e assinar o termo de consentimento
- Cirurgia nasal prévia
- Alergia ao iodo
- Distúrbios de coagulação
- Contra-indicação clínica à realização do procedimento de endoscopia
- Presença de metástases à distância
- Obstrução oroesofágica completa
- Exame endoscópico recente nos últimos 12 meses.

Procedimento:

O procedimento de endoscopia transnasal e cromoendoscopia serão realizados por endoscopistas experientes, com mais de 10 mil endoscopias digestivas altas diagnósticas, do Instituto Alfa de Gastroenterologia e que receberam treinamento em FICE e endoscopia transnasal no Japão (VA, WA). Será empregado endoscópio ultra-fino da marca Fujinon EG350N (Fujinon Co, Japão), com calibre de 5,9 mm, adaptado à Processadora de Imagens Fujinon 4400 com software para cromoscopia digital pelo sistema FICE. Será realizada anestesia tópica da nasofaringe e instilação de vasoconstritor nasal. Os procedimentos inicialmente serão realizados sem sedação. Em casos selecionados, cujo grau de desconforto for elevado, poderá ser empregada sedação venosa com monitoração cardiopulmonar. Será realizada primeiramente aspiração de secreções e limpeza da parede esofágica com mucolítico. Em seguida será feita esofagoscopia completa com luz branca ou por cromoscopia digital que será definida aleatoriamente. Os achados serão registrados e serão produzidas fotos endoscópicas de todos os casos. Em seguida um segundo endoscopista mascarado ao primeiro exame realizará também uma esofagoscopia completa com técnica diferente da realizada no primeiro exame (FICE ou luz branca), sendo registrados os achados e as fotos. Este mesmo endoscopista imediatamente fará a cromoscopia com lugol a 1,5% e realizará biópsias das áreas lugol-negativas > 5 mm, sendo enviado os espécimes para patologia. A análise histopatológica será padronizada e realizada por patologistas experientes em patologia gastrointestinal, com mais de duas mil lâminas de biópsias endoscópicas de esôfago examinadas, com os seguintes objetivos: confirmação histológica da neoplasia ou displasia, caracterização do grau de diferenciação tumoral. Os patologistas serão mascarados quanto aos aspectos endoscópicos e da cromoscopia. Será cronometrado o tempo de exame pelo marcador digital do monitor. Será documentada a tolerância (ou intolerância) do paciente ao exame, através de uma escala visual analógica de 1 a 10 (1 – nenhum incômodo; 10 –

insuportável) que será preenchida pelo paciente após o exame.¹³ Os pacientes que tiverem o diagnóstico de neoplasia de esôfago serão encaminhados para tratamento especializado.

Cálculo Amostral

O Grupo de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da UFMG atende uma média de 150 casos novos\ano com neoplasia de cabeça e pescoço e região traqueo-brônquica, dos quais cerca de 80 pacientes são operados anualmente. Estes pacientes serão referenciados para o setor de Endoscopia Digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia para inclusão no estudo. O presente estudo tem a estimativa de examinar 120 pacientes\ano resultando em um total de 360 pacientes a serem incluídos nesta série.

Análise Estatística

Serão coletados dados gerais como idade, gênero, consumo de álcool e tabaco, tipo de neoplasia, tratamento realizado, achados à endoscopia de luz branca, cromoscopia digital, cromoscopia com lugol, biópsias, reações adversas, complicações e tolerância do paciente ao exame.

O padrão ouro será a cromoscopia com lugol e a biópsia dirigida de áreas lugol-negativas maiores que 5 mm. Será calculada a sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo, valor preditivo positivo e acurácia da endoscopia transnasal com luz branca e da cromoendoscopia digital no diagnóstico da neoplasia esofágica precoce. Diferenças estatísticas serão calculadas a partir do teste “t” de student ou qui-quadrado, sendo considerado significativo para valores (p) inferiores a 0,05.

II.3.1 Referências bibliográficas

- 14- Blot WJ. Esophageal cancer trends and risk factors. *Semin Oncol* 1994; 21: 403–410
- 15- Remontet L, Esteve J, Bouvier Am, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Ver Epidemiol Sante Publique* 2003; 51: 3-30.
- 16- Estatísticas do Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro – Brasil, 2008. <http://www.inca.gov.br> (acessado em 27/22/08)
- 17- Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H et al. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer* 1995; 76:928-34.
- 18- Fagundes RB, de Barros SGS, Pütten ACK et al. Occult dysplasia is disclosed by lugol chromoendoscopy in alcoholics at high risk for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Endoscopy* 1999; 31:281-285.
- 19- Brasília: Ministério da Saúde. Indicadores/estatísticas. Disponível na internet: www.saude.gov.br.
- 20- Moreira EF, Carvalho SD, Coelho JCCGP. Cromoscopia com lugol na detecção do câncer de esôfago. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED). Disponível em: www.sobed.org.br
- 21- American Society for Gastrointestinal Endoscopy. ASGE guideline:the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006;63(4):570-580

II.5. Análise crítica dos possíveis riscos e benefícios

Os pacientes serão submetidos ao procedimento de endoscopia transnasal e cromoscopia com lugol e biópsias que é o método diagnóstico de escolha para ser empregado em população de alto risco para câncer de esôfago. Os riscos dividem-se em 2 grupos:

- a) Riscos relacionados à cromoscopia com lugol: reação alérgica, dor, laringite e pneumonite aspirativa, parada cardio-respiratória, Deve-se ressaltar que os procedimentos são realizados por endoscopista pertencente ao corpo clínico do Hospital das Clínicas e o exame (procedimento) será realizado em local que conta com todos os recursos humanos e materiais para monitorização hemodinâmica e ressuscitação cardio-pulmonar .
- b) Riscos relacionados ao procedimento endoscópico: muito raros, em torno de 0,05% dos casos, sendo as principais complicações hemorragia nasal, dor nasal, hemorragia gastrointestinal, perfuração, infecção, necessidade de tratamento cirúrgico, sepsis.

Os benefícios deste procedimento são o de realizar um exame de rastreamento com endoscópios ultra-finos de tecnologia avançada, que pouparão os pacientes dos riscos da sedação e oferecerão ao mesmo a oportunidade de detectar precocemente o câncer de esôfago, permitindo um tratamento com melhor perspectiva de cura e melhor qualidade de vida.

II.6. Plano de divulgação dos resultados

Os resultados serão apresentados em congressos nacionais e internacionais, e também publicados em periódico especializado de reconhecida credibilidade. Os resultados obtidos comporão tese de doutorado a ser defendida junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto área de concentração em Ciências Aplicadas ao Aparelho Digestivo.

II.7. Explicação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa

Caso a análise dos resultados preliminares ao término do primeiro ano de execução do projeto demonstre intercorrências ou óbitos inesperados, o estudo poderá ser suspenso ou até mesmo interrompido em definitivo, sendo o Comitê de Ética imediatamente comunicado desta decisão.

II.8. Local da pesquisa

A pesquisa será realizada no Hospital das Clínicas da UFMG, Setor de Endoscopia Digestiva e de Patologia do Instituto Alfa de Gastroenterologia, do Hospital das Clínicas da UFMG. Este setor possui todos os equipamentos necessários para a realização de procedimentos endoscópicos.

II.9. Orçamento financeiro detalhado

Os recursos para realização do procedimento endoscópico e histopatológico, incluindo despesas de internação hospitalar (quando necessária), gastos com medicamentos e insumos serão cobertos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) ou pelo Sistema de Saúde Suplementar, visto serem estes procedimentos indicados de rotina na abordagem destes pacientes. Não haverá custo adicional à instituição ou ao paciente pela realização da cromoscopia digital.

II.10. Explicitação de existência ou não de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas

Não haverá nenhuma restrição quanto à divulgação pública dos resultados, e os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

II.11. Declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados

Os dados clínicos e o material coletado serão empregados exclusivamente para o desenvolvimento do estudo presente.

III. INFORMAÇÕES RELATIVAS AOS SUJEITOS DA PESQUISA

III.1. Descrição das características da população a estudar

A população a ser estudada envolve pacientes adultos com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos, qualquer etnia e grupo social, em tratamento para neoplasia de cabeça e pescoço ou traqueo-brônquica e que concordem, após devidamente esclarecidos sobre o mesmo, em participar do estudo apondo sua assinatura no termo de consentimento livre e esclarecido.

III.2. Descrição dos métodos que possam afetar diretamente os sujeitos da pesquisa

Os métodos a serem empregados incluem a endoscopia transnasal e a cromoscopia digital e com lugol, com biópsias se necessário. São procedimentos sedimentados para esta condição clínica, realizado em local que conta com todos os recursos humanos e materiais para monitorização hemodinâmica e ressuscitação cardio-pulmonar, se necessário. A anestesia e a cirurgia são realizadas por médicos pertencentes ao corpo clínico do Hospital das Clínicas.

Os riscos destes procedimentos dividem-se em dois grupos:

- a) Riscos relacionados à cromoscopia com lugol: reação alérgica, dor, laringite e pneumonite aspirativa, parada cardio-respiratória, Deve-se ressaltar que os procedimentos são realizados por endoscopistas pertencentes ao corpo clínico do Hospital das Clínicas e o exame (procedimento) será realizado em local que conta com todos os recursos humanos e materiais para monitorização hemodinâmica e ressuscitação cardio-pulmonar .
- b) Riscos relacionados ao procedimento endoscópico: muito raros, em torno de 0,05% dos casos, sendo as principais complicações hemorragia nasal, dor nasal, hemorragia gastrointestinal, perfuração, infecção, necessidade de tratamento cirúrgico, sepse.

III.3. Identificação das fontes de material para a pesquisa

Prontuários médicos, laudo descritivo da endoscopia com e sem cromoscopia digital e lugol, laudos de procedimentos endoscópicos e histopatologia, catálogo interno do serviço de endoscopia e gravações em vídeos e fotos dos procedimentos. Os dados coletados serão utilizados exclusivamente para os propósitos do estudo presente.

III.4. Descrição do plano de recrutamento de indivíduos e os procedimentos a serem seguidos

Os indivíduos serão selecionados dentre todos os pacientes referenciados ao Setor de Endoscopia Digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia pela equipe de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, mediante consulta clínica com um dos pesquisadores, em conformidade com todos os pré-requisitos antes citados

III.5. Anexar o formulário de consentimento livre e esclarecido (de acordo com o item IV da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde)

Formulário de consentimento livre e esclarecido (ver anexo).

III.6. Descrição de quaisquer riscos, com avaliação de sua possibilidade e gravidade

Os métodos diagnósticos a serem empregados incluem a endoscopia digestiva alta por via transnasal, com ou sem biópsias e cromoscopia com lugol. São procedimentos rotineiros para esta condição clínica, realizado em local que conta com todos os recursos humanos e materiais para monitorização hemodinâmica e ressuscitação cardio-pulmonar, se necessário.

Os riscos destes procedimentos dividem-se em dois grupos:

- a) Riscos relacionados à cromoscopia com lugol: reação alérgica, dor, laringite e pneumonite aspirativa, parada cardio-respiratória, Deve-se ressaltar que os procedimentos são realizados por endoscopista pertencente ao corpo clínico do Hospital das Clínicas e o exame (procedimento) será realizado em local que conta com todos os recursos humanos e materiais para monitorização hemodinâmica e ressuscitação cardio-pulmonar .
- b) Riscos relacionados ao procedimento endoscópico: muito raros, em torno de 0,05% dos casos, sendo as principais complicações hemorragia nasal, dor nasal, hemorragia gastrointestinal, perfuração, infecção, necessidade de tratamento cirúrgico, sepse.

III.7. Descrição das medidas para proteção ou minimização de quaisquer riscos eventuais)

Todos os sujeitos serão previamente avaliados com análise detalhada de sua história clínica, exames laboratoriais e métodos de imagem. A endoscopia será feita a nível ambulatorial. Os procedimentos serão realizados sem sedação. Os pacientes permanecerão sob observação e tratamento precoce de qualquer intercorrência após os exames. Apenas os pesquisadores terão acesso ao banco de dados dos estudos e a confidencialidade portanto será preservada.

III.8. Explicitar se há previsão de ressarcimento de gastos (quais) aos sujeitos da pesquisa

Não há previsão de ressarcimento de gastos aos sujeitos da pesquisa.

IV. TERMO DE COMPROMISSO

Os pesquisadores se comprometem a cumprir rigorosamente os termos da Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde.

V. QUALIFICAÇÃO DOS PESQUISADORES

Curriculum vitae dos pesquisadores envolvidos acham-se cadastrados no Sistema Lattes.