**Estudo comparativo entre o corticoide intralesional e corticoide via oral na prevenção de estenose de esôfago pós dissecção endoscópica submucosa**

**Prospective, randomized trial of intralesional steroid injection versus oral prednisolone in prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection**

Keywords: endoscopy submucosal dissection; ESD; esophageal stenosis; esophageal stricture, steroid injection; oral prednisolone

Palavras-chave: dissecção endoscópica submucosa; ESD; estenose de esôfago, injeção corticoide, prednisolona oral

Pesquisador Executante: Joel Fernandez de Oliveira

Pesquisador Responsável: Fauze Maluf Filho

Resumo

A ressecção endoscópica de neoplasias superficiais de esôfago já é uma realidade apresentando importantes vantagens quando comparada a esofagectomia como menor número de complicações e melhor qualidade de vida. No entanto ressecções extensas podem levar a estenoses de difícil manejo. Existem diversas terapias disponíveis com o intuito de prevenir essa estenose porém, até hoje, não há definição do padrão ouro.

O objetivo desse estudo consiste em comparar a utilização de corticoide injetável no leito ressecado com o corticoide oral e avaliar a taxa de estenose após a ressecção, número de dilatações para resolução da estenose e complicações.

Introdução

Carcinoma de esôfago é o 8o tipo de câncer mais comum e a 6a causa de mortes relacionadas ao câncer 1. Dentre os tipos histológicos, o adenocarcinoma é o tipo mais comum no ocidente, seguido pelo carcinoma epidermóide 2.

Segundo as diretrizes Sociedade Japonesa do Esôfago, as neoplasias intraepiteliais de alto grau, incluindo o carcinoma de células escamosas não invasivo (carcinoma in situ, m1) e carcinoma intramucoso invasivo limitado à lâmina própria (m2) sem invasão angiolinfática ou metástases à distância, são consideradas indicações absolutas de ressecção endoscópica, incluindo dissecção endoscópica da submucosa (ESD) 3. Lesões mais profundas, acometendo a muscular da mucosa (m3) e até 200 μm da submucosa (sm1), são consideradas indicações expandidas, pois apresentam uma probabilidade de metástase linfonodal entre 10% a 15% 4, 5.

A ressecção endoscópica de neoplasias esofágicas superficiais é amplamente utilizada como alternativa à esofagectomia, pois é menos invasiva, além de apresentar bons resultados clínicos 6, 7. Em comparação com a esofagectomia, os pacientes submetidos à ressecção endoscópica apresentam menor tempo de internação, menor incidência de complicações e melhor qualidade de vida em longo prazo 8, 9. A taxa média de eventos adversos do ESD esofágico é de 12,6%, incluindo sangramento (1,5%), perfuração (4,6%) e estenose (6,5%)24.

No entanto, a reparação de úlcera esofágica, provocada pela ressecção endoscópica, que ocupa três quartos ou mais da circunferência do órgão, pode resultar na formação de estenose10. Desse modo, a taxa de estenose esofágica após ESD extensa pode chegar a 88% a 100% 11, 12, 13, 14. Sabe-se também que uma vez desenvolvida a estenose, sua resolução envolve tratamento dilatador intensivo15.

No passado, não havia consenso sobre o uso de terapias preventivas para estenose de esôfago após ESD extensa. No entanto, recentemente, Oliveira et al 16 demonstraram, através de revisão sistemática e meta-análise, que o uso dessas terapias diminui a taxa de estenose (40% em média), diminuiu o número de dilatações para resolução da estenose (8 sessões à menos), sem alterar o número de complicações.

Teoricamente, os corticoides são a escolha mais adequada devido ao seu mecanismo de ação, modulando a cicatrização de feridas através da prevenção da inflamação, por redução da prolil hidroxilase, o que ajuda a reduzir a produção de colágeno 17,18,19,20.

Entretanto, o tratamento com corticoide, especialmente em altas doses via oral, pode causar diversos efeitos adversos, como imunossupressão, diabetes, desordens psiquiátricas, osteoporose, lesão óptica e úlcera péptica 17. Assim, a utilização da injeção local de corticoide poderia minimizar estes efeitos secundários. Contudo, a injeção local implica em riscos de sangramento e perfuração21, além de ser de uso limitado em pacientes em terapia anticoagulante ou antiplaquetária.

Objetivo

O objetivo deste estudo é comparar a injeção local de corticoide e a utilização de corticoide oral para prevenção da estenose pós ressecção endoscópica submucosa extensa do carcinoma superficial do esôfago, com relação a taxa de estenose, número de dilatações necessárias para resolução da estenose e frequência de complicações.

Métodos

Trata-se de estudo prospectivo, randomizado, desenvolvido em centro único, em pacientes com diagnóstico de neoplasia superficial de esôfago submetidos à ressecção endoscópica submucosa numa extensão maior ou igual a 3/4 da circunferência do órgão. O estudo será registrado na plataforma clinicaltrials.gov.

Os pacientes candidatos ao estudo são randomizados após abertura de envelope selado no momento do procedimento, de acordo com uma lista previamente formulada pelo programa randomizer.org. Esta lista não é de conhecimento dos pesquisadores. O grupo CL será submetido à injeção de corticoide local (leito ressecado) em seguida ao ESD e o grupo CS iniciará o uso de corticoide oral no terceiro dia após o procedimento com diminuição gradual por 8 semanas.

Critérios de inclusão

* Pacientes com diagnóstico de neoplasia superficial de esôfago submetidos a ressecção endoscópica submucosa maior do que 3/4 da circunferência do órgão;
* Ausência de metástases linfonodais ou à distância, avaliadas através de ecoendoscopia, tomografia helicoidal e PET-CT;
* Termo de consentimento informado assinado

Critérios de exclusão

* Presença de neoplasia invasiva de esôfago
* Cirrose hepática
* Diabetes melito com glicemia de jejum acima de 200mg%
* Uso de corticoterapia nos 30 dias que antecedem a ESD
* INR > 1,5
* Contagem de plaquetas inferior a 50.000
* Úlcera gastrointestinal ativa
* Doença psiquiátrica severa
* Glaucoma
* Histórico de alergia ou hipersensibilidade à corticoide ou inibidor de bomba de prótons

Serão coletados idade, sexo, comorbidades e uso de medicamentos. Serão também coletadas as características endoscópicas e histopatológicas da lesão, tais como extensão longitudinal, extensão circunferencial e tipo histológico.

Os pacientes do grupo CL serão submetidos à sessão única imediatamente após o ESD enquanto os pacientes do grupo CS iniciarão a ingestão no terceiro dia após o ESD com diminuição progressiva seguida de suspensão atingindo 8 semanas. Todos os pacientes serão submetidos a avaliação endoscópica após 7 dias.

Os desfechos clínicos a ser comparados entre os grupos serão taxa de estenose, número de sessões de dilatações para resolução da estenose, disfagia, dor, perfuração, sangramento, mediastinite, monilíase esofágica, piora dos índices glicêmicos (coleta de glicemia de jejum em 4, 8 e 12 semanas) e desenvolvimento de úlcera péptica. O desfecho principal será o número de sessões de dilatação necessárias para resolução da estenose. Há dois estudos na literatura que utilizaram respectivamente corticoide por via oral22 e através de injeções na submucosa23 para evitar estenose esofágica após a realização de ESD. Apesar da grande diferença entre as populações avaliadas nesses estudos (ESD > 100% da circunferência contra ESD < 100%), devido à escassez de dados na literatura foram utilizados os valores do número de dilatações destes estudos para o cálculo da amostra (13,8 ± 6,9 e 6,1 ± 6,2 respectivamente), levando-se em consideração os desvios-padrão, a amostra necessária para demonstrar a diferença entre os grupos é de 13 pacientes. Considerando-se 15% de taxa de perda, serão incluídos 30 pacientes no total.

Devido ao tamanho amostral limitado, as variáveis numéricas foram descritas usando medidas de tendência central e dispersão, especificamente a mediana, o primeiro quartil (Q1) e o terceiro quartil (Q3). As variáveis categóricas foram descritas utilizando frequências relativas, expressas em porcentagem.

Para avaliar a associação entre variáveis numéricas e categóricas, empregou-se o teste de Mann-Whitney. No caso de comparações entre variáveis categóricas, o teste de Fisher foi utilizado quando ambas as variáveis tinham dois níveis. Para variáveis categóricas com três níveis ou mais, utilizou-se o teste do qui-quadrado.

É importante destacar que, mesmo quando os resultados não atingiram um valor de p < 0,05 , alguns foram considerados estatisticamente tendenciosos e clinicamente relevantes. Devido ao pequeno tamanho da amostra, um nível de significância de p = 0,20 foi adotado como critério para relevância estatística.

Se o paciente concordar em participar do estudo, ele (ou o seu responsável legal) deverá assinar o termo de consentimento informado, previamente aprovado pela Cappesq. Uma cópia do termo será assinada pelo paciente (ou responsável legal) antes de serem realizados quaisquer testes. O original será mantido no prontuário do paciente.

Preparo e Etapas técnicas do procedimento

Todos os pacientes serão informados sobre o procedimento e seus riscos e benefícios, e será solicitado a todos que preencham e assinem um “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”.

Antes do procedimento, serão colhidos histórias clínica e exames laboratoriais.

Os pacientes serão submetidos à ressecção endoscópica submucosa no setor de endoscopia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), sob anestesia geral, por um único operador, com mais de 70 casos de ESD.

O procedimento inicial, que será o mesmo em ambos os grupos, consiste numa técnica consagrada, indicada para ressecções de lesões superficiais do aparelho digestivo conhecida como ESD. Inicialmente é realizada a cromoscopia e demarcação da lesão. Em seguida é realizada a injeção submucosa com solução salina seguido de tunelização da região demarcada afim de se ressecar a camada mucosa.

Caso o paciente esteja no grupo CL, imediatamente após o procedimento, será realizada a injeção de 20 alíquotas de 1ml de solução de Triancinolona (5 mg/ml) no leito ressecado (submucosa residual), através de agulha de esclerose, totalizando 100 mg.

Caso o paciente esteja no grupo CS, o uso de predinisolona, na dose de 30 mg/dia, será iniciado três dias após o procedimento. Em seguida, a dose será diminuída gradualmente (30, 30, 25, 25, 20, 15, 10 e 5) a cada 7 dias, totalizando 8 semanas de tratamento.

Todos os pacientes realizarão uso de 40mg de omeprazol por via oral por 8 semanas e serão submetidos a exames de endoscopia semanais no 1 º mês, quinzenais no 2º mês e avaliações mensais até o 6 º mês. Durante esse período poderão ser realizados exames adicionais à critério clínico. Os pontos de corte definidos para as comparações dos resultados serão em 12 e 24 semanas.

Tendo em vista que ambas as técnicas já são amplamente utilizadas em nosso serviço e que as complicações graves (perfuração, mediastinite) ocorrem imediatamente ou nas primeiras 48 horas pós ESD (período o qual o paciente fica internado) e a complicação mais comum (estenose) ocorre dentro do primeiro mês pós ESD (período em que serão realizadas endoscopias semanais) o seguimento ocorrerá conforme rotina já estabelecida. Qualquer evento adverso ou risco à segurança do paciente, será acompanhado em todas essas avaliações ou conforme ocorra qualquer queixa do paciente. Todos os eventos adversos graves serão enviados ao CEP (comitê de ética em pesquisa).

Serão realizadas dilatações balonadas sempre que houver resistência ou estenose à passagem do aparelho endoscópico padrão (9,8 mm) ou escala de disfagia ≥ 2. A escala de disfagia é definida da seguinte maneira: 0 capaz de ingerir qualquer dieta, 1 incapaz de ingerir alguns alimentos sólidos, 2 capaz de ingerir alimentos pastosos, 3 capaz de ingerir alimentos líquidos e 4 incapaz de ingerir líquidos. Na primeira sessão de dilatação, será realizada dilatação balonada para 12mm. Nas sessões ulteriores, o objetivo será atingir 16mm. Ao ser atingido este diâmetro, as sessões de dilatação serão interrompidas e somente serão retomadas se os critérios supracitados forem preenchidos. Com 12 e com 24 semanas, os desfechos serão compilados e comparados entre os grupos CL e CS.

Resultados esperados

Avaliar se a terapia com uma injeção única de corticoide no leito ressecado pode ser mais eficaz que a corticoterapia oral por 8 semanas, associado a menores efeitos colaterais sistêmicos.

Cronograma do projeto

* Coleta de dados dos pacientes envolvidos – 18 meses (julho de 2016 a janeiro de 2018)
* Análise estatística dos dados – 3 meses (janeiro de 2018 a março de 2018)
* Confecção do manuscrito para publicação – 3 meses (março de 2018 a junho)

Referências Bibliográficas

1 Herszényi L, Tulassay Z (2010) Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors. Eur Rev Med Pharmacol Sci 14: 249-258 [PMID: 20496531]

2 Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF (1998) Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. Cancer 83: 2049-2053 [PMID: 9827707]

3.  Kuwano H, Nishinuma Y, Ohtsu A, Kato H, Kitagawa Y, Tamai S, Toh Y and Matsubara H (2007) Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus. April 2007 edition: part I. Edited by the Japan Esophageal Society. Esophagus 5:61–73

4. Endoscopic Classification Review Group (2005) Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract: Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. Endoscopy 37(6):570–578.

5. Participants in the Paris Workshop (2003) The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc 58(6 Suppl):S3–S43.

6. Katada C, Muto M, Manabe T, et al. (2003) Esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection of superficial esophageal lesions. Gastrointest Endosc 57:165–169.

7. Chennat J, Konda VJ, Ross AS, et al. (2009) Complete Barrett’s eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma-an American single-center experience. Am J Gastroenterol 104:2684–2692.

8. Repici A, Hassan C, Carlino A, et al. (2010) Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: result from a prospective western series. Gastrointest Endosc 71:715–721.

9. Neuhaus H (2009) Endoscopic submucosal dissection in the upper gastrointestinal tract: present and future view of Europe. Dig Endosc 21:S4–S6.

10. Mori H, Rafiq K, Kobara H, Fujihara S, Nishiyama N, Oryuu M, Suzuki Y, Masaki T (2013) Steroid permeation into the artificial ulcer by combined steroid gel application and balloon dilatation: prevention of esophageal stricture. J Gastroenterol Hepatol 28(6):999-1003. doi: 10.1111/jgh.12154. PubMed PMID: 23425051.

11. Katada C, Muto M, Manabe T, et al. (2003) Esophageal stenosis after endoscopic mucosal resection of superficial esophageal lesions. Gastrointest Endosc 57:165–169

12. Ono S, Fujishiro M, Niimi K, et al. (2009) Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms. Gastrointest Endosc 70: 860–866

13. Isomoto H, Yamaguchi N, Nakayama T, et al. (2011) Management of esophageal stricture after complete circular endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. BMC Gastroenterol11:46

14. van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, et al. (2011) Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett’s oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomized trial. Gut 60:765–773.

15. Wang C, Lu X, Chen P (2013) Clinical value of preventive balloon dilatation for esophageal stricture. Exp Ther Med 5(1):292-294. Epub 2012 Oct 19. PubMed PMID: 23250491; PubMed Central PMCID: PMC3524279.

16. Oliveira JF, Moura EG, Bernardo WM, Ide E, Cheng S, Sulbaran M, Santos CM, Sakai P. Prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis. Surg Endosc. 2015 Oct 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26487197.

17. Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T, et al. (2011) Usefulness of oral prednisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. Gastrointest Endosc 73: 1115–1121.

18. Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, Sato Y, Narisawa R, Aoyagi Y (2011) The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. Gastrointest Endosc 74(6):1389-93. doi: 10.1016/j.gie.2011.07.070. PubMed PMID: 22136782.

19. Miyashita M, Onda M, Okawa K *et al*. Endoscopic dexamethasone injection following balloon dilatation of anastomotic stricture after esophagogastrostomy. *Am. J. Surg.* 1997; **174**: 442–4.

20. Werner S, Grose R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol. Rev.* 2003; 83: 835–70.

21. Kochhar R, Makharia GK. Usefulness of intralesional triamcinolone in treatment of benign esophageal strictures. Gastrointest Endosc 2002; 56:829-34.

22. Sato H, Inoue H, Kobayashi Y, Maselli R, Santi EG, Hayee B, Igarashi K, Yoshida A, Ikeda H, Onimaru M, Aoyagi Y, Kudo SE (2013) Control of severe strictures after circumferential endoscopic submucosal dissection for esophageal carcinoma: oral steroid therapy with balloon dilation or balloon dilation alone. Gastrointest Endosc 78(2):250-7. doi: 10.1016/j.gie.2013.01.008. Epub 2013 Feb 27. PubMed PMID: 23453294.

23. Takahashi H, Arimura Y, Okahara S, Kodaira J, Hokari K, Tsukagoshi H, Shinomura Y, Hosokawa M (2015) A randomized controlled trial of endoscopic steroid injection for prophylaxis of esophageal stenoses after extensive endoscopic submucosal dissection. BMC Gastroenterol 15(1):1. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25609176; PubMed Central PMCID: PMC4308850.

24. Park HC, Kim DH, Gong EJ, Na HK, Ahn JY, Lee JH, Jung KW, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Jung HY, Kim JH. Ten-year experience of esophageal endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal neoplasms in a single center. Korean J Intern Med. 2016 Nov;31(6):1064-1072. PubMed PMID: 27618866; PubMed Central PMCID: PMC5094928.