

**H-44015**

## Projeto de Pesquisa

**ACEITABILIDADE E DESEMPENHO DE UMA TECNOLOGIA DE BIÓPSIA ÓPTICA, PORTÁTIL, AUTOMATIZADA E DE REALIDADE AUMENTADA PARA RASTREIO DE CANCER DO TRATO GASTROINTESTINAL: UM ESTUDO CLINICO NO BRASIL**

**Número do protocolo: H-44015**

### Investigador principal Baylor Colege

Nome: SHARMILA ANANDASABAPATHY      Telefone: 713-798-8105  
Id: 184677 Fax:  
Departamento: MEDICINA: GASTROENTEROLOGIA      E-mail:  
anandasa@bcm.tmc.edu  
Centro: Mail Stn: BCM271

### Investigador Principal do ICESP

**Nome: Prof. Dr. Fauze Maluf-Filho**

CRM: 60.036. Coordenador do Serviço de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Intervencionista – ICESP.

### Contato Administrativo

Nome: MADELEINE ELISE ALLMAN Telefone: 713-798-7585  
Id: 201405 Fax:  
Email: allman@bcm.tmc.edu  
Mail Stn: BCM271

Não há conflito de interesse a declarar

### Co-Investigadores

Nome: JANE RICHARDS MONTEALEGRE Telefone: 832-822-4200  
Id: 175512 Fax:  
Departamento: PEDIATRIA: ONCOLOGIA Email: jrmontea@bcm.tmc.edu  
Centro: Mail Stn: BCM320

Nome: ELENA PETROVA Telefone: 713-798-4951  
Id: 201265 Fax:  
Departamento: MEDICINA: GASTROENTEROLOGIA Email: epetrov@bcm.tmc.edu  
Centro: Mail Stn: BCM271

Nome: FAUZE MALUF-FIHLO Telefone: 3892-2296  
Instituição: Universidade de São Paulo

## **H-44015**

E-mail: fauze.maluf@terra.com.br

Endereço: Av. Dr. Arnaldo Vieira de Carvalho, 251

Nome: REBECCA RICHARDS-KORTUM Telefone:

Id: Fax não-Baylor:

Instituição: Rice University Email: rkortum@rice.edu

Endereço:

Nome: SANDY DAWSEY Telefone:

Id: Fax não-Baylor:

Instituição: NIH Email: dawseys@mail.nih.gov

Endereço:

### **Fonte de financiamento:**

Organização: INSTITUTOS NACIONAIS DE SAÚDE (NIH)

### **Centro Coordenador**

BCM: Baylor College of Medicine

RICE Universidade

### **Centro de Pesquisa - Brasil**

Instalação / Instituição: Universidade de São Paulo

Contato / Investigador: Dr. Fauze Maluf-Fihlo

Número de telefone:

### **Introdução**

Os cânceres de trato gastrointestinal superior (esôfago, estômago) são responsáveis por 14% de toda a mortalidade global por câncer, com taxas de sobrevida em cinco anos de 15% -20% e uma carga significativamente maior destas doenças no mundo em desenvolvimento devido ao atraso no diagnóstico. Enquanto a endoscopia mostrou melhorar drasticamente a sobrevida em países de alta renda que implementaram triagem endoscópica nacionalmente (Coréia, Japão, etc.). O Brasil e a maior parte da América Latina têm importantes limitações de capacidade (equipamentos, infra-estrutura, médicos) impedindo o sucesso. De fato, as taxas de sobrevivência caem drasticamente uma vez que esses tumores ultrapassam a camada submucosa, reforçando a importância da detecção precoce. Além disso, a detecção precoce permite a terapia endoscópica (ablação ou ressecção endoscópica), uma alternativa significativamente menos dispendiosa e mais segura do que uma esofagectomia cirúrgica. O melhor para avaliação para todos os cânceres gastrointestinais é a endoscopia.

Especificamente, para a neoplasia de células escamosas do esôfago (ESCN), a endoscopia envolve a cromoescopia com solução de Lugol com coloração de iodo e biópsia direcionada de áreas não coradas (anormais). A triagem é realizada em pacientes de "alto risco" (câncer de cabeça e pescoço, regiões de alta prevalência). Enquanto Lugol é o método mais sensível para a detecção de ESCN, a especificidade é pobre: áreas de inflamação aparecem não coradas e indistinguíveis de câncer, levando a altas taxas de falso-positivos. Outras novas modalidades de "campo amplo" (autofluorescência, imagem de banda estreita) foram propostos como técnicas de "bandeira vermelha", mas são menos sensíveis do que a cromoscopia com solução de Lugol e similarmente limitados por altas taxas de falso-positivos, por baixa resolução espacial. Como resultado, múltiplas biópsias desnecessárias são realizadas com aumento subsequente no custo e no risco.

Microendoscopia confocal, uma técnica de imagem de alta resolução que avalia a mucosa em uma resolução de 1 µm e ampliação de 1100 vezes, revolucionou a vigilância endoscópica do câncer, permitindo que os endoscopistas observem a mucosa em um nível celular. Quando o confocal é acoplado à imagem no campo da imagem do Lugol, as taxas de precisão aumentam para 95% com uma dramática melhoria na especificidade. No entanto, as plataformas de focais são caras (> US\$ 175.000), volumosas e disponíveis apenas em poucos centros terciários em todo o mundo. Por fim, a interpretação das imagens semelhantes à histopatologia requer treinamento extensivo e apresentam uma limitação significativa em ambientes de poucos recursos com endoscopistas menos experientes. Dada a limitação das abordagens existentes, o alto custo, a necessidade de especialização em imagem confocal e o prognóstico sombrio do câncer de esôfago quando ultrapassa a mucosa, existe uma grande necessidade de tecnologias mais precisas e acessíveis. Um método robusto, de baixo custo, móvel e automatizado para delinear o ESCN poderia permitir biópsias mais precisas e seletivas, reduzir a número de pacientes perdidos para acompanhamento e facilitar a terapia endoscópica minimamente invasiva imediata (ressecção, ablação).

### **Justificativa**

Temos um ensaio clínico atualmente na China e nos EUA que fornece significativo suporte para a segurança, custo-efetividade, precisão e eficiência de uma abordagem guiada por HRME nas mãos de clínicos experientes. Para melhorar a funcionalidade, portabilidade e uso mais amplo deste dispositivo por não-especialistas, desenvolvemos recentemente um protótipo da plataforma marHRME com interpretação da realidade aumentada (AR) automatizada que fornece uma visão endoscópica + micro-endoscópica sobreposta, facilitando o diagnóstico e biópsias direcionadas.

Nossa hipótese é que esse dispositivo móvel com diagnóstico de AR através de biópsia óptica pode eficientemente e com precisão facilitar a detecção de câncer endoscópico em LMICs com profissionais menos experientes e aceitável para profissionais e pacientes.

## **H-44015**

### Objetivos

#### Objetivo Principal

Avaliar a tecnologia de Microendoscopia de Alta Resolução com Realidade Aumentada (marHRME) em termos de desempenho, eficiência e impacto.

#### Objetivos Específicos

- (1) aumentar a precisão da endoscopia com Lugol (LCE),
- (2) Avaliar a precisão da HRME entre os endoscopiastas novatos, e os endoscopistas especialistas,
- (3) Determinar a confiança do usuário entre os endoscopiastas novatos, e os endoscopistas especialistas
- (4) Determinar a eficiência e impacto da LCE pela avaliação da quantidade de biópsias e procedimentos secundários realizados

### **Categoria de risco**

Pesquisa envolvendo risco maior do que mínimo e sem perspectiva de benefício direto ao indivíduo, mas provavelmente produzirá conhecimento generalizável sobre o distúrbio ou condição do participante.

### **Desenho / Procedimento**

#### **F1 desenho**

##### Método

Trata-se de um ensaio clínico, de braço único, onde serão incluídos 200 indivíduos de alto risco submetidos ao teste de cromoendoscopia com Lugol (LCE) seguido por marHRME para rastreamento e vigilância do ESCN, para avaliar o desempenho diagnóstico e eficiência deste dispositivo automatizado de “biópsia óptica”. Todos os procedimentos serão realizados no Serviço de Endoscopia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP.

.

Baylor é o centro coordenador do estudo, ou seja, irá receber os dados e monitorar/coordenar o estudo. A equipe do estudo da Baylor irá viajar até o ICESP para iniciar o estudo e fornecer treinamento sobre coleta de dados, uso e armazenamento do medicamento e dispositivo, e procedimentos do estudo, além de realizar visitas anuais para monitorar o progresso e, no final do estudo, para o encerramento do estudo.

A equipe do estudo da Baylor irá supervisionar o início do ensaio clínico e os primeiros 5 casos para garantir a coleta de dados válidos, e irá se comunicar mensalmente (ou com mais frequência, conforme necessário) com a equipe de pesquisa do ICESP, para responder a perguntas e monitorar procedimentos de coleta de dados.

### Materiais e Métodos

Serão incluídos 50 pacientes que serão submetidos à endoscopia para triagem ou vigilância de ESCC. Os pacientes serão recrutados no serviço de endoscopia diagnóstica e intervencionista do ICESP, coordenado pelo Prof. Fauze Maluf Filho e sua equipe do estudo.

Todos os participantes do estudo serão submetidos ao exame endoscópico com Luz Branca e a Cromoendoscopia com Lugol (LCE), que é a procedimento padrão na instituição. Todas as áreas anormais (suspeitas) serão registradas com LCE bem como o plano de ação (Biópsia vs. Não Biópsia vs. Tratamento). Seguindo a LCE, todos os sujeitos do estudo receberão Microendoscopia de Alta Resolução com Realidade Aumentada (marHRME) portátil com o agente de contraste do estudo (Proflavine) em qualquer anormalidade identificada pelo LCE áreas, bem como áreas normais de LCE (proporção de 1: 4 anormal ao normal). A leitura clínica será registrada de forma subjetiva e o nível de confiança em seu diagnóstico (alto, baixo) e seu plano de ação (Biópsia vs. Não Biópsia vs. Tratamento). as mesmas áreas anormais e normais serão registradas com o marHRME e registrar a leitura do software, o nível de confiança do médico e o plano de ação. Finalmente, as áreas fotografadas serão biopsiadas ou ressecadas e avaliadas por um patologista. Todos os avaliados receberão tanto o tratamento padrão quanto a imagem do marHRME.

Depois que os dados forem coletados no ICESP, os dados não identificados serão transferidos para a CRF da Baylor, que é a responsável pela gestão e análise dos dados.,

#### **Critério de inclusão:**

- Pacientes ambulatoriais submetidos à avaliação com cromoendoscopia com Lugol de rotina (avaliação padrão) com suspeita ou presença de neoplasia de células escamosas do esôfago
- pacientes ambulatoriais encaminhados para a clínica com qualquer histórico prévio de displasia de células escamosas para vigilância.
- Pacientes atendidos em ambulatórios com alto risco de displasia/neoplasia esofágica, incluindo pacientes com história conhecida de câncer de cabeça/pescoço.

**Critério de exclusão:**

- Alergia ou reação prévia ao agente de contraste fluorescente proflavina
- -
- 
- Pacientes que não possuem condição clínica para realizar os procedimentos do estudo, conforme avaliação da equipe de pesquisa.
- Pacientes com carcinoma de células escamosas avançado no esôfago distal, ou lesão esofágica / suspeita de malignidade maior ou igual a 2cm de tamanho não passível de terapia endoscópica –
- Paciente incapaz de realizar a endoscopia de rotina com biópsia
- mulheres grávidas ou amamentando
- - tempo de protrombina superior a 50% do controle; PTT maior que 50 seg, ou INR maior que 2,0 –
- Pacientes incapazes de tolerar endoscopia digestiva alta devido a instabilidade cardiorrespiratória ou outros problemas médicos significativos.
- 

**Procedimento**

Duzentos indivíduos (n = 200) já agendados para triagem endoscópica, devido a um alto risco de ESCC (história de câncer de cabeça e pescoço; tabagismo pesado e álcool, outros fatores de risco dietéticos ou geográficos), ou pacientes em vigilância por displasia prévia , serão alocados para o presente estudo.

A cromoendoscopia com Lugol é a atual avaliação padrão para triagem e vigilância do câncer de esôfago na instituição. Para manter este padrão de atendimento e recrutar pacientes já programados para endoscopia, a LCE será realizada em todos os pacientes, seguido por marHRME nas áreas de Lugol-negativas (áreas não coradas). Os sujeitos serão sedados por protocolo padrão (sedação IV) e submetidos a endoscopia com luz branca e com aplicação de Lugol. Em cada paciente do estudo, a localização da área não corada por Lugol (altura, quadrante) serão registradas e as imagens digitais obtidas. A impressão clínica do endoscopista será registrada para cada área anormal – não corada por Lugol e lesões visíveis ('não neoplásicas' vs. 'neoplásicas') bem como seu plano de tratamento proposto: a. sem biópsia, b. biópsia, c. tratamento endoscópico. Subsequentemente, o marHRME será realizado em todos os locais não corados (anormais) por Lugol antes da biópsia. O endoscopista ativará os óculos marHRME e marHRME será realizado: (1) 1-10 ml de hemissulfato de proflavina (0,01%) será pulverizado sobre a mucosa esofágica, (2) a sonda de marHRME será colocada suavemente nas áreas anormais do Lugol, (3) a imagem de 'biópsia óptica' será exibida nos óculos de AR (imagem endoscópica permanecerá exibida no monitor padrão por trás). (Proflavina é usada sob um IND# 102.217). O endoscopista fará PRIMEIRO uma interpretação subjetiva ('não neoplásica' versus 'neoplásica'), registrar seu nível de confiança no diagnóstico (alta confiança vs. baixa confiança) e indicará seu plano de ação (a. biópsia, b. não

biópsia, c. tratar). Tudo isso será feito SEM o software de análise de imagem. Uma vez que esta leitura qualitativa é gravada, o software de análise de imagem será ligado (pedal) e o diagnóstico do software será fornecido em tempo real com exibição no Óculos de AR. A leitura quantitativa ("Máquina") será gravada, o nível de confiança do endoscopista obtido novamente, e o plano de ação (revisado) registrado. O procedimento HRME (incluindo leituras "homem" e "maquina"), endoscopia padrão e o tempo de biópsia serão registrados. Os coordenadores da pesquisa indicarão o número/ local da biópsia em um diagrama do mapa esofágico. As biópsias de cada local serão colocadas em formol por padrão e rotuladas de acordo com a localização da biópsia (quadrante: 12, 3, 6, 9 horas). Em todos os sujeitos participantes, todas as áreas anormais de Lugol serão biopsiadas para manter o padrão de atendimento); no entanto, os sítios "não neoplásicos" pelo HRME serão considerados não biopsiados para fins de análise. Todas as biópsias serão submetidas a um consenso diagnóstico por um patologista gastrointestinal especializado. Todos os eventos adversos em ambos os grupos (sangramento, infecção, perfuração) que ocorrerem dentro de 7 dias após o procedimento serão registrados no acompanhamento por telefone. Se no acompanhamento telefônico, houver indício de ocorrência de eventos adversos (exemplo: febre, dor torácica intensa, hematêmese, melena), o participante da pesquisa será convocado para se apresentar ao setor de emergências do ICESP e será prestado o devido atendimento. O participante de pesquisa será orientado a procurar o setor de emergência da instituição sempre que houver qualquer desconforto e ou ocorrência. Todos os pacientes que participarão do ensaio clínico serão convidados a participar de breve (20 min) entrevista da pesquisa antes de se submeter à endoscopia para avaliar o intento e as barreiras ao marHRME (T1), e uma entrevista de acompanhamento (7 dias pós-procedimento) para determinar experiências e aceitabilidade (T2). O consentimento informado e a entrevista inicial serão realizados em uma sala clínica privada por pessoas treinadas da equipe brasileira, utilizando uma breve pesquisa em português. A entrevista de acompanhamento ocorrerá por telefone, após uma chamada de acompanhamento de rotina pela equipe clínica. Os endoscopistas e estagiários participantes do ensaio clínico serão convidados a participar de uma série de questionários e entrevistas em diferentes períodos de tempo do ensaio clínico. O consentimento informado será obtido antes da primeira entrevista. Os médicos responderão um breve questionário para avaliar a aceitação de marHRME antes de passar por treinamento (T1), após o treinamento (T2), e após a realização de 25 procedimentos (T3). O treinamento dos provedores será feito usando um aplicativo de telefone celular, uma simulação de realidade virtual em endoscopia esofágica, seguida de orientação dirigida durante os 5 primeiros procedimentos. Em T3, endoscopistas e estagiários participarão de uma entrevista semi-estruturada de 30 minutos para avaliar a experiência do marHRME. O áudio das entrevistas será gravado, transcrito profissionalmente e traduzido (português para inglês) para codificação e análise.

### **Tamanho da amostra**

Como a LCE tem uma sensibilidade de 95% (não 100%), queremos levar em conta qualquer falso negativo entre a LCE, para então garantir que 25% das

imagens de áreas biopsiadas do marHRME sejam de áreas da LCE NORMAL. Todos os pacientes terão biópsias das áreas LCE negativas e seu diagnóstico patológico será usado para medir a acurácia do LCE e do marHRME (homem e máquina). Como mencionado, a LCE tem uma sensibilidade > 95%, mas uma especificidade < 65% devido a uma alta taxa de falsos positivos (82%) resultando em baixo rendimento diagnóstico (biópsias benignas desnecessárias) e, subsequentemente, aumento do custo. Nossa hipótese é que a adição do marHRME à LCE aumentará a precisão, a eficiência do marHRME e o impacto clínico, particularmente para endoscopistas novatos, aumentando os níveis de confiança entre novatos e especialistas. Com base nos dados preliminares, a acurácia do marHRME vs LCE foi de 83% (CI: 76-89%) vs 47% (CI: 39-55%). Um tamanho de amostra de 200 indivíduos fornecerá 93% de poder para detectar uma melhoria de 20% na acurácia (75% para o marHRME vs 55% para a LCE) com um nível de significância bilateral de 5% e 0.7 de pares discordantes usando o teste de McNemar com os dados pareados. O tamanho da amostra é adequado para a aceitabilidade do participante da pesquisa também.

#### Variáveis

Para avaliação do desempenho do marHRME vs. avaliação padrão, vamos comparar a precisão do MARHRME + LCE vs. LCE sozinho com o padrão-ouro da histopatologia (patologista especializado em trato gastrointestinal). Para a comparação do desempenho da "Máquina vs. Homem", compararemos a precisão da leitura do software do marHRME com a leitura subjetiva de novatos e especialistas à histopatologia padrão-ouro. Para a confiabilidade clínica e o impacto clínico, determinaremos o nível de confiança do clínico no diagnóstico do software e o potencial impacto clínico desse diagnóstico entre os novatos e endoscopistas especialistas usando marHRME. O impacto clínico será determinado se o diagnóstico do marHRME altera a decisão do clínico na decisão de biópsia vs. não a biópsia vs. tratar o local visualizado. Para eficiência (biópsia poupada e rendimento diagnóstico), vamos determinar o número de pacientes que são poupados de qualquer biópsia devido ao marHRME. Iremos comparar o rendimento diagnóstico de marHRME + LCE vs. LCE sozinho (rendimento diagnóstico = biópsias neoplásicas / número total de biópsias obtidas em pacientes biopsiados). Objetivo 2: Nosso segundo objetivo é avaliar a aceitabilidade da tecnologia entre pacientes e profissionais. Todos os pacientes que participam do ensaio clínico serão convidados a participar de uma breve (20 min) pesquisa administrada pelo entrevistador antes de se submeter à endoscopia para avaliar os propósitos e as barreiras ao marHRME (T1), e uma entrevista de acompanhamento (7 dias após o procedimento) para determinar experiências e aceitabilidade (T2). Consentimento informado e a entrevista inicial será conduzida em uma sala clínica privada por uma equipe de estudo brasileira treinada usando uma breve pesquisa em língua portuguesa. A entrevista de acompanhamento ocorrerá por telefone, após uma ligação de acompanhamento de rotina pela equipe clínica. Os endoscopistas e estagiários participantes do estudo clínico serão convidados a participar de questionário e entrevista em diferentes momentos do estudo para avaliar a aceitação do profissional. O consentimento informado será obtido antes da primeira entrevista. Os médicos responderão a um breve questionário para avaliar a aceitação do marHRME antes de iniciar (T1), após treinamento (T2), e após a

realização de 25 procedimentos (T3). Em T3, endoscopistas e estagiários irão participar de uma entrevista semi-estruturada de 30 minutos para avaliar a experiência do marHRME. O áudio das entrevistas será gravada, transcrito profissionalmente e traduzido (português para inglês) para codificação e análise.

### **Análise de dados**

Dados preliminares indicam uma precisão de 89% (IC: 78-95%) para os especialistas. No rastreamento R01 atual, os dados mostraram a acurácia do marHRME (máquina / software) que foi de 100% em sensibilidade e 85% em especificidade. O estudo terá 80% de poder para rejeitar a hipótese nula de que o software é inferior aos especialistas com uma margem de não inferioridade de -0,05 com uma acurácia esperada de 90% tanto para endoscopistas especialistas quanto para a leitura do software, a um nível de significância unilateral de 5% e uma proporção de discordância de pares de 0,08. Dados de acurácia, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) para cada método serão obtidos usando proporções e intervalos de confiança de 95%, e comparados usando o método de McNemar. Outros desfechos: confiança clínica e impacto clínico (mudança no plano de decisão: biópsia versus não biópsia vs. tratamento) serão resumidos e apresentado em uma tabela cruzada de leitura do software pré / pós. Esses parâmetros entre endoscopistas experientes e novatos também serão resumidos descritivamente. Biópsias desnecessárias e o rendimento diagnóstico serão calculados e apresentados com proporções e seus intervalos de confiança de 95%.

### **Riscos Potenciais / Desconfortos**

#### **H1. Riscos Potenciais / Desconfortos**

Muitos efeitos colaterais desaparecem logo após o procedimento, mas em alguns casos, os efeitos colaterais podem ser sérios, duradouros ou permanente, e pode até causar a morte. É importante que o participante informe à equipe do estudo sobre quaisquer efeitos colaterais que ele/ela podem ter tido até mesmo se ele/ela não pensa que está relacionado ao procedimento.

Reação alérgica (anafilaxia): existe a possibilidade de uma reação alérgica grave ao contraste de proflavina, no qual o participante pode ter dificuldade em respirar e a pressão sanguínea pode cair. Existem procedimentos para tratar o participante na sala de endoscopia no caso de isto acontecer. Sonda de imagem de amostra: Não há riscos conhecidos do uso da sonda de imagem. Anestesia: pode haver riscos adicionais devido ao tempo adicional de sedação, como diminuição da pressão arterial. Aspiração (inalação): de líquido para os pulmões durante a endoscopia. Isso pode causar inflamação nos pulmões. Salvaguardas para evitar que isso aconteça enquanto o participante estiver sob anestesia estarão no local durante e após o procedimento, e a respiração e outros sinais vitais dos pacientes serão cuidadosamente monitorados. Se o participante sentir algum sintoma que não seja aquele que o médico do estudo informou o participante deverá informar o médico do estudo.

Gravidez: Existe informação insuficiente sobre o uso de Proflavine na gravidez. As drogas podem ter efeitos prejudiciais no feto em qualquer fase da gravidez, portanto, pacientes gestantes não serão alocadas para o estudo.

. Perda de privacidade: Os participantes serão aceitos no dia do procedimento. Os participantes serão levados para uma área privada onde as informações do estudo serão discutidas. Nenhuma informação sensível adicional será solicitada aos sujeitos, além do necessário para realizar uma endoscopia de vigilância padrão. Os participantes receberão um número de identificação para todos formulários, imagens e comunicações. Todos os dados serão codificados. Os documentos originais serão redigidos de todas as PHI antes de serem enviados a sites externos para monitoramento de dados/entrada de dados no banco de dados. Todos os PHI recolhidos em participantes do BCM serão armazenados em armários trancados ou arquivos/computadores protegidos por senha, onde apenas a equipe do estudo e o coordenador do estudo podem ver os nomes. Todos os formulários de relatos de casos usarão o ID atribuído ao participante. Como a participação do sujeito é apenas para uma visita, haverá uma oportunidade limitada para interesses de privacidade surgirem entre o recrutamento do estudo e o final do estudo. A única invasão de privacidade extraserá um telefonema adicional no prazo de 7 dias após o procedimento para assegurar que o sujeito não tenha sofrido eventos adversos. Durante o acompanhamento, somente a equipe do do estudo e/ou o PI terão contato com o participante. Informações pertencentes ao estudo serão discutidos apenas com o participante e mensagens contendo identificadores da participação não serão deixadas em mensagens de correio de voz. Os potenciais riscos/ desconfortos de participar no inquérito ao fornecedor são mínimos. Pode haver desconforto psicológico mínimo se os participantes se sentirem desconfortáveis ao revelar conhecimento da endoscopia ou do rastreamento do câncer do esôfago para o pessoal do projeto. No entanto, vamos reforçar que esses dados são destinados apenas a orientar e melhorar nosso programa de treinamento de provedores, que suas respostas serão mantidas anônimas e confidenciais e que a conclusão da pesquisa não afetará seu emprego no ICESP.

O presente projeto de pesquisa será enviado para avaliação do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da USP (CEP-FMUSP) e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), e será conduzido conforme a Resolução 466/12 – CNS/MS e suas complementares, o GCP-ICH e o Documento das Américas.

### **Benefícios Potenciais**

Pode não haver nenhum benefício direto para os participantes em participar desta pesquisa. No entanto, há uma chance de que o marHRME possa detectar uma área de neoplasia que não foi detectada pela endoscopia padrão. Para médicos e estagiários em pesquisas, pode não haver benefício na participação. Os provedores irão saber de seus conhecimentos sobre endoscopia e rastreamento do câncer de esôfago e a maneira em que eles fornecem recomendações de triagem para pacientes e suas famílias.

Os riscos a mais do HRME adicionados à endoscopia com luz branca com a solução iodada de Lugol são mínimos. Em mais de 1000 participantes

fotografados com o HRME até o momento, não tivemos nenhum evento adverso grave. Nenhum risco relacionado à droga (proflavina) ou ao dispositivo foi notado. A endoscopia com luz branca é a avaliação padrão e todos os indivíduos serão submetidos a este procedimento SOC desta forma TODOS os pacientes estarão recebendo (no mínimo) o atendimento padrão. Para o provedor da pesquisa, considerando a oportunidade de melhorar a compreensão endoscópica e de screening esofágico e os riscos mínimos associados à participação, nós acreditamos que os benefícios superam os riscos.

Todos os esforços serão feitos para garantir a confidencialidade do paciente e a garantia da conformidade com a HIPAA. Imediatamente após a obtenção de quaisquer espécimes e imagens microscópicas, os sujeitos receberão um código único específico do protocolo que será usado para todos gerenciamento de dados posteriores.. Os nomes dos pacientes não serão liberados para nenhum organizações ou pessoas não envolvidas na investigação. Eles não serão revelados em relatórios escritos ou publicações detalhando os resultados da pesquisa. Os nomes dos pacientes, números de registros médicos e informações patológicas serão coletados e armazenado em uma gaveta trancada no escritório do PI. Os dados do estudo serão coletados em todos os locais com papel CRFs identificáveis por número de identificação do assunto. Cópias do papel CRFs serão transferidas para o BCM e, em seguida, inseridas em uma banco de dados protegida com uma senha segura. Todas as lâminas histopatológicas e imagens ópticas serão identificadas com o número de ID do estudo dos participantes e serão apresentados ao patologista que os lerá de maneira cega. Os formulários de pesquisa clínica dos participantes e as leituras de biópsia óptica associadas são similarmente rotuladas com o número de ID do estudo. Todas as informações acima serão ser transferidas para Baylor College of Medicine e inseridas em um banco de dados seguro. Qualquer informação de ligação será apenas disponível para a equipe de pesquisa, e será armazenado em um gabinete trancado no escritório da PI.

Os dados da pesquisa serão armazenados com o número de identificação do paciente e o número da imagem sequencial em um laptop associado à sonda de imagem (o dispositivo possui seu próprio computador e disco rígido) e será protegido por senha. O servidor é um sistema interno de acesso limitado, protegido por senha, no qual essas imagens são transferidas para a equipe da Rice University para que também possam ver as imagens de varreduras. Este servidor vem do departamento de Tecnologia de Informação da Rice e está protegido por um *firewall* na unidade de rede, muito parecido com o servidor no BCM, por isso não necessita de criptografia. Além disso, o dispositivo e laptop são armazenados no escritório do PI em uma gaveta trancada. Os dados serão armazenados de forma segura no Centro de Coordenação. A monitoração de dados e segurança será realizada pelo estatístico do estudo. Dados deidentificados (imagens microscópicas) serão analisados na Rice University, pelos bioengenheiros que desenvolveram os dispositivos e estão colaborando no projeto. O dispositivo utilizado neste estudo (o HRME) foi fabricado no laboratório do Dr. Kortum na Rice University. As imagens coletadas do ensaio

clínico são usados para construir software que irá trabalhar para analisar automaticamente os dados. Os dados serão transmitidos como somente imagens deidentificadas.

Por favor, descreva os métodos de transmissão de quaisquer dados de pesquisa (

**AMOSTRA: Tecido**

O tecido obtido por biópsia será coletado para diagnóstico clínico. Nenhum tecido ou amostras serão coletadas apenas para pesquisa. As lâminas/blocos de tecido utilizados para um diagnóstico clínico estarão disponíveis para uma nova revisão pelos patologistas para confirmar um diagnóstico final no estudo.

**Referências Bibliográficas**

1. Linn C, Buffett P. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. 2016;
2. INCA. Estimativa 2018. Incidencia de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. 2017. 130 p.
3. Lim H, Kim DH, Jung H-YY, Gong EJ, Na HK, Ahn JY, et al. Clinical Significance of Early Detection of Esophageal Cancer in Patients with Head and Neck Cancer. Gut Liver. 2014;9(2):159-65.
4. Kim JS, Kim BW, Shin IS. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for superficial squamous esophageal neoplasia: A meta-analysis. Dig Dis Sci. 2014;59(8):1862-9.
5. Fukuhara T, Hiyama T, Tanaka S, Oka S, Yoshihara M, Arihiro K, et al. Characteristics of Esophageal Squamous Cell Carcinomas and Lugol-voiding Lesions in Patients With Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. J Clin Gastroenterol. 2010;44(2):e27-33.
6. Codipilly DC, Qin Y, Dawsey SM, Kisiel J, Topazian M, Ahlquist D, et al. Effectiveness evaluation of organized screening for esophageal cancer: a case-control study in Linzhou city, China. Sci Rep. 2018;12(3):4-10.
7. Watanabe S, Ogino I, Inayama Y, Sugiura M, Sakuma Y, Kokawa A, et al. Impact of the early detection of esophageal neoplasms in hypopharyngeal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. Asia Pac J Clin Oncol. 2017;13(2):e3-10.
8. Codipilly DC, Qin Y, Dawsey SM, Kisiel J, Topazian M, Ahlquist D, et al. Screening for esophageal squamous cell carcinoma: recent advances. Gastrointest Endosc [Internet]. 2018;88(3):413-26.
9. Paris Workshop Participants. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. Gastrointest Endosc. 2003;58(6):S3-43.
10. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut. 2000;47(2):251-5.

11. Edge SB, Compton CC. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010;17(6):1471-4.