

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Dissecção endoscópica submucosa para o tratamento de neoplasias gástricas superficiais

Yilan Wang

M

2023



Dissecção endoscópica submucosa para o tratamento de neoplasias gástricas superficiais

Yilan Wang

Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto
Endereço eletrónico: up201706982@edu.icbas.up.pt

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Jorge Marcos Pinto

Professor Auxiliar Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Assistente Hospitalar de Gastroenterologia do Hospital Geral Santo António -
Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Endereço eletrónico: ricardomarcospinto@sapo.pt

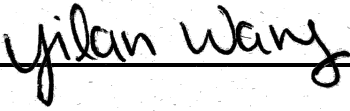
Coorientadora: Dra. Sara Rita e Sousa de Oliveira Barreto Archer

Médica interna de Formação Específica de Gastroenterologia do Hospital Geral Santo António - Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Endereço eletrónico: u13418@chporto.min-saude.pt

PÁGINA DE ASSINATURAS

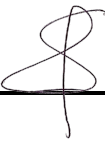
AUTORA: YILAN WANG



ORIENTADOR: PROF.DR. RICARDO MARCOS PINTO



COORIENTADORA: DRA. SARA ARCHER



PORTO, JUNHO DE 2023

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Doutor Ricardo Marcos Pinto, pela aprendizagem e gentileza e pela orientação ao longo do curso.

À Dra. Sara Archer, por toda a sua simpatia, disponibilidade e ajuda nesta última etapa da minha formação.

À minha família que sempre me apoiou em tudo e pela compreensão e acompanhamento.

Aos professores que se cruzaram comigo durante estes anos pelos ensinamentos e competências que me transmitiram ao longo deste percurso académico

Ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e à Universidade do Porto, pelos desafios e ensinamentos ao longo dos últimos 6 anos.

RESUMO

Introdução. O cancro gástrico é um problema de saúde relevante a nível mundial, sendo que este se desenvolve através de uma sequência de carcinogénese bem definida. Logo, o seu diagnóstico e intervenção precoce torna-se importante para o prognóstico deste tipo de cancro. A disseção endoscópica submucosa é uma técnica de ressecção endoscópica desenvolvida para o tratamento de lesões pré-malignas ou lesões malignas do trato gastrointestinal em fase inicial e está associada a maior taxa de ressecção *en bloc*, R0 e ressecção curativa e menor taxa de recidiva. Hoje em dia, esta técnica é amplamente utilizada nos países orientais e tem vindo a ganhar importância nos países ocidentais no tratamento de lesões gástricas, dado que tem demonstrado ser um procedimento altamente eficaz e seguro.

Objetivos. O objetivo deste trabalho consiste na realização de uma revisão bibliográfica sobre a abordagem de lesões gástricas pré-malignas e malignas precoces bem como das indicações para disseção endoscópica submucosa no tratamento destas lesões, integrando os pontos relevantes de um caso clínico, com posterior discussão dos mesmos

Métodos. A pesquisa bibliográfica foi feita através da pesquisa sistemática de literatura no PubMed. Foram selecionados os artigos publicados nos últimos 15 anos, usando palavras-chaves: *endoscopic submucosal dissection*; *early gastric cancer* e *gastric superficial neoplasia*. Também foi realizada uma consulta manual de bibliografias nos artigos designados para referências adicionais. A informação do caso clínico foi obtida através da consulta do registo médico eletrónico do Centro Hospitalar de Santo António aprovada pela Comissão Ética do Centro Hospitalar Universitário de Santo António.

Conclusão. A disseção endoscópica submucosa é um tratamento eficaz para o cancro gástrico precoce devido à sua elevada ressecção *en bloc* e baixa taxa de recorrência local. Os resultados a longo prazo em termos de recorrência e mortalidade são excelentes. Desta forma, atualmente a disseção endoscópica submucosa é considerada como tratamento de primeira linha para o cancro gástrico precoce, substituindo a gastrectomia radical, com manutenção da qualidade de vida do doente. Para obter o melhor resultado, é necessário detetar a lesão precocemente, selecionar de forma adequada os doentes com base nas indicações absolutas

e alargadas, estratificar o risco de metástase dos gânglios linfáticos pós-dissecção com precaução e manter a vigilância dentro do intervalo apropriado.

Palavras Chave.

Dissecção endoscópica da submucosa; Cancro gástrico precoce; Lesões gástricas superficiais.

ABSTRACT

Background. Gastric cancer is a relevant health problem worldwide, as it develops through a well-defined sequence of carcinogenesis. Therefore, its early diagnosis and intervention becomes important for the prognosis of this type of cancer. Endoscopic dissection submucosal is an endoscopic resection technique developed for the treatment of premalignant or malignant lesions of the gastrointestinal tract in early stages and is associated with a higher rate of *en bloc* resection, R0 and curative resection and lower recurrence rate. Today, this technique is widely used in Eastern countries and is gaining importance in Western countries in the treatment of gastric lesions, as it has been shown to be a highly effective and safe procedure.

Objectives. The aim of this work is to carry out a literature review on the approach to premalignant and early gastric cancer as well as the indications for endoscopic submucosal dissection in the treatment of these lesions, integrating the relevant points of a clinical case, with subsequent discussion.

Methods. The literature search was performed through a systematic literature search in PubMed. Articles published in the last 15 years were selected, using keywords: endoscopic submucosal dissection; early gastric cancer and gastric superficial neoplasia. A manual bibliography search was also performed on the articles designated for additional references. Clinical case information was obtained by consulting the electronic medical record of the Centro Hospitalar Universitário de Santo António approved by the Ethics Committee of CHdSA-ICBAS.

Conclusion. Endoscopic submucosal dissection is an effective treatment for early gastric cancer due to its high *en bloc* resection and low local recurrence rate. The long-term results in terms of recurrence and mortality are excellent. Thus, it is currently considered as first-line treatment for early gastric cancer, replacing radical gastrectomy, with maintenance of the patient's quality of life. To achieve the best outcome, it is necessary to detect the lesion early, appropriately select patients based on absolute and extended indications, stratify the risk of

lymph node metastasis after endoscopic submucosal dissection with caution, and maintain surveillance within the appropriate range.

Key Words.

Endoscopic submucosal dissection; Early gastric cancer; Superficial gastric lesions.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CE- Cromoendoscopia

Classificação VS- *Vessel plus surface classification*

DAG- Displasia de alto grau

DBG- Displasia de baixo grau

EDA- Endoscopia digestiva alta

EGC- Neoplasia gástrica precoce

EGGIM- *Endoscopic Grading of Gastric Intestinal Metaplasia*

EMR- Ressecção endoscópica da mucosa

ESD- Dissecção endoscópica submucosa

ESGE- Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal

H. pylori- *Helicobacter pylori*

IARC- *International Agency for Research on Cancer*

ILV- Invasão linfovascular

JGCA- Associação Japonesa de cancro gástrico

JGES- Sociedade Japonesa de Endoscopia Gastroenterológica

LMG- Lesão metácrona gástrica

LNM- Metástase dos gânglios linfáticos

MeSH- *Medical Subject Headings*

MI- Metaplasia intestinal

NBI- *Narrow-Band Imaging*

OLGA- *Operative Link on Gastritis assessment*

OLGIM- *Operative Link on Gastritis Assessment using Intestinal Metaplasia*

OMS- Organização Mundial de Saúde

PET-CT- *Positron emission tomography- computed tomography*

PG- Pepsinogénio

R0- Margem livre

R1- Margem microscopicamente positiva

TC- Tomografia computadorizada

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	ii
ABSTRACT	iv
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vi
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE FIGURA.....	viii
INTRODUÇÃO	1
METODOLOGIA.....	3
DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO.....	4
REVISÃO DA LITERATURA.....	6
1. Lesões pré-malignas gástricas e lesões malignas precoces	6
1.1 Neoplasia gástrica precoce	7
1.2. Diagnóstico das lesões pré-malignas gástricas e neoplasia gástrica precoce	8
1.3. Vigilância das lesões gástricas superficiais.....	9
2. Dissecção endoscópica da submucosa.....	10
2.1 Avaliação inicial pré-ESD	10
2.2 Indicação para o tratamento de EGC com ESD	11
2.3 Procedimento.....	12
2.4. Em comparação com EMR e cirurgia	13
2.5. Complicações	13
2.6. Avaliação da curabilidade	14
2.7. Vigilância	16
DISCUSSÃO	18
CONCLUSÃO	20
TABELAS	21
FIGURAS	23
REFERÊNCIAS	24

LISTA DE TABELAS

Tabela I. Classificação de OLGIM para avaliação de metaplasia intestinal.

Tabela II. Classificação de OLGA para avaliação de atrofia gástrica.

Tabela III. Avaliação da curabilidade de acordo com fatores relacionados com o tumor baseado na classificação das *Guidelines* de ESGE e *Guidelines* da JGES&JGCA.

LISTA DE FIGURA

Figura 1. Dissecção endoscópica da submucosa da lesão gástrica superficial na face anterior/grande curvatura da transição corpo-antro.

INTRODUÇÃO

Durante as últimas décadas, a incidência do cancro gástrico diminuiu substancialmente nos Estados Unidos e na Europa Ocidental.¹ No entanto, o cancro gástrico ainda constitui um problema de saúde global importante. Baseado nos dados estatísticos do GLOBOCAN 2020, o cancro gástrico é o quinto cancro mais frequentemente diagnosticado e a quarta principal causa de morte relacionada com o cancro no mundo.¹ O cancro gástrico do tipo intestinal é precedido por um processo com etapas sequenciais bem definida pela Cascata de Pelayo-Correa: gastrite crónica, gastrite atrófica, metaplasia intestinal (MI), displasia (baixo grau e alto grau) e eventualmente em adenocarcinoma invasivo.² Assim, a deteção endoscópica e caracterização das lesões pré-malignas gástricas e lesões malignas precoces em populações de risco torna-se importante para orientação do tratamento e vigilância, o que poderá proporcionar uma diminuição da morbilidade e mortalidade por este tipo de cancro. A endoscopia de alta definição com cromoendoscopia (CE) virtual é recomendada pela Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) para o diagnóstico de condições pré-malignas gástricas e eventualmente, a realização da biópsia com o intuito de confirmação da alteração da lesão.³ Estas lesões devem ser avaliadas por um médico experiente com descrição do tamanho, da morfologia (através da classificação de Paris), da localização, do padrão glandular e vascular e, tendo em conta todos estes fatores, estimar a profundidade de invasão.⁴

A disseção endoscópica submucosa (ESD) é uma técnica de ressecção endoscópica desenvolvida no Japão⁵, país que possui uma elevada incidência de cancro gástrico¹, como tratamento de primeira linha para lesões gástricas superficiais com baixo risco de metástase dos gânglios linfáticos (LNM). As suas indicações absolutas e os critérios alargados dependem do estadiamento da lesão, do grau de diferenciação, da presença da ulceração, do tamanho da lesão e da presença ou não de sinais endoscópicos de invasão profunda da submucosa.⁴ A ESD está associada a maior taxa de ressecção *en bloc*, ressecção de margem livre (R0), ressecção curativa e menor taxa de recidiva em comparação com a ressecção endoscópica da mucosa (EMR).⁶ Em relação ao tratamento cirúrgico, apesar da ESD apresentar maior risco de

recidiva, os estudos demonstram que a sobrevida global aos 5 anos nos dois grupos não apresenta diferença significativa. Para além disso, a ESD tem menos efeitos adversos, menor tempo de internamento hospitalar e melhor qualidade de vida.⁷ A avaliação após a ressecção depende das características histopatológicas da lesão ressecada, sendo avaliada a probabilidade de risco de LNM: ressecção curativa (muito baixo risco e baixo risco, com risco de LNM < 0.5 % a 1% e < 3 % respetivamente), ressecção com risco local (risco de LNM muito baixo, mas com risco de persistência/recorrência aumentado) e ressecção de alto risco (não curativo), sendo que esta última situação necessita de discussão multidisciplinar para oferecer tratamento adicional, nomeadamente cirúrgico.⁴

Após a ESD, uma vigilância apertada é necessária para deteção precoce da recidivas locais e lesões metácrônicas. É recomendada a realização de endoscopia dentro de 3 a 6 meses após a ressecção e depois anualmente durante pelo menos 5 anos.⁴ A decisão de parar o seguimento deve ser individualizada, já que os estudos demonstram que a incidência cumulativa de lesões metácrônicas gástricas (LMG) aumenta ao longo do tempo de 9,5% em 5 anos para 22,7% em 10 anos.⁸ Para além da erradicação do *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), vários fatores de risco foram identificados pelo estudo de meta-análise na contribuição do risco de lesões metácrônicas.^{4,8,9}

Com este trabalho pretende-se fazer uma revisão bibliográfica sobre a ESD no tratamento de lesões gástricas superficiais, com ênfase na abordagem da carcinogénese gástrica bem como no diagnóstico e vigilância destas lesões. Pretende-se também destacar a importância da realização da ESD no tratamento de lesões gástricas superficiais no que diz respeito às suas indicações, avaliar a curabilidade endoscópica, abordar as possíveis complicações e vigilância e gestão destes doentes pós procedimento a longo prazo. Salientam-se alguns dos aspetos mais relevantes que abrangem este tema através do relato de um caso clínico.

METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica foi efetuada mediante a consulta de artigos científicos através da base de dados informatizada *PubMed*. Utilizando termos da linguagem documental *Medical Subject Headings* (MeSH), nomeadamente “*early gastric cancer*”, “*gastric superficial neoplasia*” e “*endoscopic submucosal dissection*”. Para efeitos de seleção dos resultados da pesquisa, consideraram os artigos publicados nos últimos 15 anos e sempre que possível, foi dada preferência a artigos mais recentes e em conformidade com o atual estado da arte. Também foi realizada uma consulta manual de bibliografias nos artigos designados para referências adicionais.

No que concerne a informação relativa ao caso clínico, esta foi obtida através da consulta dos registos médicos eletrónicos, mediante aprovação prévia da Comissão Ética do CHUdSA.

DESCRIÇÃO DO CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de um homem com 78 anos de idade, caucasiano, com múltiplas comorbidades nomeadamente: risco vascular elevado filiado em diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia; cardiopatia hipertensiva; doença pulmonar obstrutiva crónica e síndrome de apneia obstrutiva do sono; adicionalmente com trombose da artéria renal no passado. De relevo, no que diz respeito à sua medicação habitual, a destacar o facto de ser hipocoagulado com um antagonista da vitamina K (varfarina) segundo controlo. Sem antecedentes familiares de cancro gástrico.

Em 2012, o doente realizou uma endoscopia digestiva alta (EDA), com evidência de atrofia da mucosa do corpo distal e antro bem como áreas extensas de MI sob *Narrow-Band Imaging* (NBI). Adicionalmente, foi realizada cromoscopia de contraste convencional (Indigo carmin), com identificação de três áreas de mucosa elevada com 10-15mm localizadas: região pré-pilórica, grande curvatura/parede anterior do antro proximal e pilar posterior da incisura. Sob NBI, estas áreas apresentavam discreta destruturação do padrão glandular e vascular, tendo sido realizadas biópsias, com histologia compatível com displasia de baixo grau (DBG) da lesão da incisura e MI nas restantes. De referir que a pesquisa de microrganismos do tipo *H.pylori* foi negativa.

Em junho de 2013, foi realizada nova avaliação endoscópica, sendo que para além das lesões supracitadas, foi observada uma outra lesão com depressão central na grande curvatura do antro proximal sob NBI, com a histologia a evidenciar DBG.

Perante estes resultados, isto é, duas lesões gástricas com DBG (uma lesão Paris 0-IIa, com 15mm, localizada na incisura *angularis* e outra lesão Paris 0-IIa+IIc com 10mm localizada no antro proximal), o doente foi proposto para exérese destas por ESD que aceitou após explicação de riscos, benefícios e alternativas. Este procedimento decorreu sem intercorrências, tendo ambas sido removidas *en bloc*. O resultado da histologia mostrou presença de adenocarcinomas intramucosos, com margens horizontais livres, e sem evidência de atingimento linfovascular ou perineural, apresentando por isso critérios curativos pós ESD.

Posteriormente, manteve vigilância anual com EDA, não tendo sido detetada a presença de lesões metácrônicas ou evidência de recidiva na cicatriz da terapêutica endoscópica prévia.

No entanto, em 2021, cerca de 7 anos após ESD, na EDA de vigilância foi observada uma lesão com aproximadamente 15mm na face anterior/grande curvatura da transição corpo-antra com desestruturação do padrão glandular e vascular sob NBI, com histologia de adenoma com DBG. Foi então novamente proposto para ESD (cujas etapas sequenciais se apresentam na figura 1), com posterior ressecção *en bloc* de 2 lesões de Paris 0-IIa, localizadas na transição corpo/antra e face anterior/grande curvatura do corpo distal, com total de dimensão das duas lesões de 31mm. O resultado da histologia foi adenoma tubuloviloso com DBG, com critérios curativos.

Até à data, mantém vigilância, sem evidência de novas lesões.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Lesões pré-malignas gástricas e lesões malignas precoces

O carcinoma gástrico é precedido por um processo pré-maligno prolongado, com etapas das lesões sequenciais bem definidas pela Cascata de Pelayo-Correa. Inicia-se por uma gastrite crónica e evolui para condições/lesões pré-malignas: atrofia, metaplasia intestinal, displasia e, eventualmente, culminando em adenocarcinoma invasivo.¹⁰ A infeção por *H.pylori* é um fator relevante e tem um papel preponderante neste processo, sendo que as estirpes vacA s1m1 cagA positivas estão mais associadas ao desenvolvimento de cancro gástrico.^{10 11} Este agente é classificado como carcinogénico do grupo 1 pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) da Organização Mundial de Saúde (OMS).¹²

A gastrite crónica é caracterizada por infiltração na lamina própria com células mononucleares e polimorfonucleares (neutrófilos). A infiltração por células polimorfonucleares está frequentemente associada a infeção por *H. pylori* enquanto a infiltração por células mononucleares é sugestiva de um componente imunomediado da doença inflamatória. Esta alteração inflamatória pode estar presente ao longo do todo processo pré-maligno.¹³

A gastrite atrófica, como resultado de processo inflamatório prolongada é caracterizado por perda de glândulas que tende de ser multifocal. Esta etapa impede produção do pepsinogénio I e II (PG I e PG II), logo, o nível plasmático do PG I e razão PG I/II podem ser usados como indicadores de atrofia gástrica.¹⁰

A metaplasia intestinal é caracterizada por um processo de alteração fenotípica da do epitélio gástrico em epitélio com características morfológicas e bioquímicas do tipo intestinal. Esta alteração é progressiva e pode ser subdividida em: MI completo (tipo I) - alteração completa do epitélio gástrico por epitélio intestinal e MI incompleta (tipo II ou III) – mistura de fenótipos gástrico e intestinal. A MI é considerada como um fator de risco independente para cancro gástrico e é marcador mais fiável de atrofia da mucosa gástrica.^{3,14}

A displasia é definida histologicamente como a presença de uma alteração neoplásica inequívoca no epitélio gástrico, sem capacidade de invasão tecidual. A DBG é caracterizada

por atipia citológica ligeira a moderada e modificação mínima da arquitetura da mucosa, enquanto a displasia de alto grau (DAG) distingue-se pelo aumento da distorção arquitetural com perda de polaridade nuclear, atipia citológica acentuada com núcleos arredondados, relação núcleo/citoplasma elevada, nucléolos proeminentes e aumento da atividade proliferativa.^{3 15} A presença da displasia tem um risco aumentado de cancro e esse risco é dependente do seu grau histológico. Os estudos demonstram que cerca de 25% dos doentes com DAG receberam diagnóstico de cancro gástrico um ano após diagnóstico inicial. Foi demonstrado que DBG regride em 38% a 75% dos casos, no entanto pode persistir em 19% a 50% ou progride para DAG em até 9% dos casos.¹⁵ Em 32% dos casos, existe discrepância entre o resultado das biopsias endoscópicas e das peças de ressecção endoscópica, sendo que 24% das DBG foram diagnosticadas como DAG ou adenocarcinoma após ressecção endoscópica.¹⁶ Logo, as *Guidelines* da ESGE recomendam que os indivíduos com lesões endoscopicamente visíveis tanto de displasia de baixo ou de alto grau devem ser estadiados e submetidos a tratamento endoscópico.³

1.1 Neoplasia gástrica precoce

A neoplasia gástrica precoce (*early gastric cancer*- EGC) é caracterizada por estar limitada à mucosa ou à submucosa, independentemente do envolvimento dos gânglios linfáticos. Histologicamente, a maioria dos EGC são adenocarcinomas do tipo intestinal, enquanto o carcinoma de células em anel de sinete representa 26% dos casos.¹⁷ O termo “precoce” não se refere ao estado do carcinogénese mas sim o seu elevado potencial de cura. O prognóstico do EGC é excelente. Os estudos japoneses têm vindo a relatar mais de 90% de taxa de sobrevivência a 5 anos e a 10 anos em pacientes com diagnósticos de EGC, sendo que nos estudos ocidentais esta taxa varia entre 68% a 92%.¹⁸

A Classificação de Paris é uma classificação endoscópica internacional para categorizar a neoplasia gástrica macroscopicamente em vários tipos, sendo o tipo 0 foi acrescentado para caracterizar as lesões superficiais: tipo 0-I: polipoide (pediculado ou sésil); tipo 0-II: superficial (IIa- elevado, IIb- plano, IIc- deprimido) e tipo 0-III: ulcerado ou escavado. De facto,

as classificações de Paris 0-I, 0-IIc e 0-III estão associadas a um maior risco de invasão da submucosa (57 %, 37 % e 40 %, respetivamente) relativamente com as lesões 0-IIa e 0-IIb (29 % e 20 %, respetivamente).¹⁹ Logo, esta classificação é um fator importante na avaliação endoscópica das lesões superficiais gástricas, uma vez que ajuda a prever a viabilidade e curabilidade da ressecção endoscópica e também a escolher a técnica de ressecção endoscópica mais adequada.

1.2. Diagnóstico das lesões pré-malignas gástricas e neoplasia gástrica precoce

1.2.1 Avaliação endoscópica

A EDA é fundamental para definir as características macroscópicas, avaliar a extensão da doença e realizar biópsias para diagnóstico histológico. Os estudos mostraram que a correlação entre os achados histológicos e endoscópicos através de endoscopia convencional com luz branca no diagnóstico de lesões é fraca. Apesar da endoscopia convencional de alta resolução ter uma especificidade superior a 95%, a sensibilidade é baixa.³ Por isso, vários estudos focaram-se no papel de cromoendoscopia virtual com sistema de iluminação *Narrow-band imaging* no diagnóstico de condições pré-malignas gástricas e EGC. O NBI permite uma observação semelhante à CE convencional sem necessidade de administração de corantes, melhorando a visualização da superfície epitelial e o padrão vascular subjacente, sendo assim, uma técnica importante complementar à endoscopia com luz branca com magnificação na deteção de lesões.²⁰ De facto, a CE apresentou uma sensibilidade e especificidade de 87 % e 97 % para o diagnóstico de MI e de 92 % e 99 % para o diagnóstico de displasia,³ e melhorar o diagnóstico de EGC.²¹ A classificação EGGIM (*Endoscopic Grading of Gastric Intestinal Metaplasia*) foi proposta para avaliação endoscópica da MI gástrica através da soma dos pontos em cinco áreas gástricas diferentes (pequena curvatura e grande curvatura antro e do corpo e incisura angular). Cada área pode ser atribuída com 0 pontos na ausência da MI, 1 ponto em presença de MI focal (MI com $\leq 30\%$ da área) ou 2 pontos perante uma MI extensa (MI com $> 30\%$ da área). A pontuação final pode variar entre 0 pontos (ausência da MI) e 10 pontos (presença de MI extensa em todas as áreas do estômago).²² A sua eficácia na avaliação

do risco de cancro gástrico ainda não está provada,²³ no entanto, esta classificação mostrou uma correlação significativa com o OLGIM (*Operative Link on Gastritis Assessment using Intestinal Metaplasia*), cuja sua importância irá ser referida na secção seguinte.

1.2.2. Avaliação histológica

A endoscopia de alta resolução com NBI pode orientar as biópsias para o estadiamento de atrofia/metaplasia intestinal e direcionar as biópsias de áreas suspeitas de malignidade. O protocolo do sistema de Sydney recomenda a realização de pelo menos cinco biópsias: duas no antro (grande e pequena curvatura, a 3 cm do piloro); uma na incisura angular e duas no corpo (4 cm proximal à incisura na pequena curvatura e porção média da grande curvatura).²⁴ Após biópsia, o sistema de OLGA (Operative Link on Gastritis assessment) e OLGIM são propostos para estadiamento da atrofia gástrica e MI gástrica respetivamente, atribuindo estadiamento entre 0 a IV. (Tabela I e II) Estes sistemas de classificação têm um valor clínico considerável no rastreio do cancro gástrico e na vigilância de EGC, uma vez que os estudos observacionais confirmaram que os indivíduos com estágio III/IV em ambos sistemas tem uma correlação marcada com risco de cancro gástrico.²⁵

1.2.3. Outros: biomarcadores

Os níveis séricos de pepsinogénio foram considerados como biomarcadores para detetar gastrite atrófica avançada e cancro gástrico em doentes com alto risco. Embora não tem consenso quanto aos valores de referência, o nível de PG I sérico < 70 ng/mL e uma razão PG I/II <3 são amplamente usados como valor preditivo de gastrite atrófica avançada ou cancro gástrico. Estes dois parâmetros não substituem a endoscopia e histologia para avaliação do risco de cancro gástrico e gastrite atrófica avançada, mas sim podem ser considerados como estudo complementar.^{3 26 27}

1.3. Vigilância das lesões gástricas superficiais

Nos indivíduos com gastrite atrófica ligeira a moderada apenas no antro, sem MI ou indivíduos com MI localizada apenas no antro ou no corpo e sem MI incompleta ou infeção a

H. pylori persistente ou antecedentes familiares de cancro gástrico não existe recomendação para o follow-up endoscópico.

A repetição de EDA (preferencialmente CE de alta resolução com biópsia) é recomendada com intervalo de 3 anos em pacientes com MI apenas no antro ou no corpo (com antecedentes familiares de cancro gástrico, MI incompleta ou infeção a *H. pylori* persistente) e em pacientes com gastrite atrófica ou MI severa ou extensa, mas sem história familiar de cancro gástrico. Na presença de história familiar, é sugerida uma vigilância a cada 1 ou 2 anos.

Quando é feito o diagnóstico de EGC numa amostra de biópsia, é recomendada reavaliação endoscópica imediata com CE de alta resolução em centro de referência. Caso a lesão não seja identificada na endoscopia, deve-se repetir a CE de alta resolução num intervalo de 6 ou 12 meses, ajustando com gravidade e extensão da lesão identificada inicialmente. Se for identificada lesão, e esta não apresentar critérios de invasão profunda da submucosa, deve ser proposta para ressecção endoscópica.³

2. Dissecção endoscópica da submucosa

A ESD foi desenvolvida para o tratamento das lesões gástricas superficiais através da dissecção da camada submucosa utilizando dispositivos endoscópicos especializados. A vantagem da ESD é permitir a remoção *en bloc* de tumores de maiores dimensões, neoplasias ulceradas ou lesões com suspeita de invasão da submucosa. As amostras *en bloc* permitem uma avaliação histológica precisa da profundidade de invasão e das margens laterais de ressecção e, como tal, evita lesão residual e diminui o risco de recorrência local.

2.1 Avaliação inicial pré-ESD

Antes de realização da ESD, deve realizar uma avaliação endoscópica por um médico experiente. Tal como foi referido no ponto anterior (1.2.1- avaliação endoscópica), a CE virtual de alta resolução oferece uma descrição macroscópica mais precisa, tendo um papel imprescindível no diagnóstico e avaliação do EGC e lesões gástricas pré-malignas. A descrição da lesão deve incluir:⁴

- O tamanho, a morfologia (de acordo com classificação de Paris) e a localização da lesão.
- A margem. O sistema de classificação VS (vessel plus surface classification) foi proposto para melhorar o diagnóstico das lesões superficiais (tipo 0-II) e delinear as margens através da visualização dos padrões microvasculares e superfícies gástricas com o uso de endoscopia com NBI.²⁸

- A profundidade de invasão estimativa. A presença de ulceração profunda, lesão com margens marcadamente elevadas, convergência de pregas e nodularidade da mucosa são as características endoscópicas sugestivas de invasão submucosa profunda.

O papel da ecoendoscopia na avaliação da invasão local ainda é discutível. Uma vez que a sua precisão está significativamente relacionada com o tamanho, a presença de ulceração e a morfologia da lesão. Um estudo retrospectivo recente demonstra uma precisão global da ecoendoscopia para o estadiamento T de 66.4%, sendo que a precisão diminui no caso de lesões com >2 cm, ulceradas ou com morfologia não plana.²⁹

A tomografia computadorizada (TC) abdominal e a PET-CT (*positron emission tomography-computed tomography*) não são exames de rotina para avaliação do estadiamento do EGC dado que o seu risco de metástases à distância é muito baixo.⁴

2.2 Indicação para o tratamento de EGC com ESD

As *Guidelines* da Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal⁴ e as *Guidelines* da Sociedade Japonesa de Endoscopia Gastroenterológica (JGES) e Associação Japonesa de cancro gástrico (JGCA)³⁰ recomendam a ESD como tratamento de primeira linha para as lesões gástricas superficiais com um risco nulo ou muito baixo de metástases ganglionares. Segundo estas recomendações da ESGE, as lesões com indicação para ESD são lesões displásicas independentemente do tamanho e adenocarcinoma bem diferenciado sem sinais de invasão submucosa profunda (independentemente do tamanho quando ulceração for ausente, ≤ 3 cm se presença de ulceração). O adenocarcinoma indiferenciado com ≤ 2 cm e ausência de ulceração foi incluindo como critério alargado por estas recomendações. Neste contexto, a decisão de ESD deve ser individualizada para evitar uma cirurgia desnecessária. As

recomendações da JGES e JGCA consideram como indicação absoluta apenas as lesões com tamanho ≤ 2 cm. No entanto, os resultados clínicos pós-ESD têm evidenciado semelhanças entre as indicações absolutas e as alargadas, sendo que a taxa de ressecção completa nas lesões com indicação absoluta foi de 94,8% e 89,9% nas indicações alargadas.³¹

2.3 Procedimento

O procedimento de ESD é complexo e realizado de forma faseada, utilizando um conjunto de dispositivos endoscópicos próprios para dissecação. Em geral, o procedimento é efetuado em seguinte ordem:³²⁻³⁴

1. Delimitação da lesão: marcação térmica a cerca de 3 a 5 mm dos bordos da lesão.

2. Injeção submucosa: injetar soro fisiológico/coloide com adrenalina e azul de metileno na mucosa alvo até a camada submucosa se elevar para evitar a perfuração durante dissecação, permitindo a ressecção da lesão com segurança.

3. Incisão da mucosa: a incisão pode ser efetuada em diferentes métodos. A incisão circunferencial permite ter precisão na margem desejada, mas torna o fragmento da mucosa laxa à medida que se for dissecando, dificultando a visualização. O método de *pocket* tem a vantagem de minimizar esta situação, visto que este método pode manter a tensão da lesão através de criação de uma bolsa submucosa sob lesão. Os restantes bordos da mucosa são incisados no fim. Este método tem como vantagens ter uma visão estável e o campo do procedimento ser bem reconhecido, mas pode dificultar a avaliação das margens, especialmente da margem distal.

4. Dissecação da camada submucosa com precaução paralelamente à camada muscular até à remoção completa da lesão.

6. As peças ressecadas devem ser fixadas e enviadas para anatomia patologia, com o fim de obter estadiamento histológico.

2.4. Em comparação com EMR e cirurgia

A EMR foi proposta como tratamento tradicional para lesões gástricas superficiais com ≤ 2 cm e sem ulceração.³⁰ Entretanto as lesões de maiores dimensões (>2 cm) não podem ser completamente ressecadas por EMR em um fragmento único e a ressecção em fragmentos aumenta o risco de recorrência local. Logo, a EMR é utilizada como tratamento alternativo apenas para lesões menos que 10-15mm e com probabilidade muito baixa de histologia avançada (Paris 0-IIa).⁴ Por esse motivo, uma das vantagens da ESD em comparação com EMR é o facto de permitir a aquisição de uma peça única (*en bloc*) para o exame histológico, obtendo uma avaliação mais precisa das lesões e, por conseguinte, estabelecer a adequada orientação pós procedimento. Várias meta-análises foram realizadas com o intuito de comparar o *outcome* entre a ESD e a EMR. Foram demonstrados que a ESD tem maior incidência de ressecção *en bloc*, ressecção completa e ressecção curativa bem como um menor risco de recorrência local quando comparados com EMR. Contudo, a ESD foi associada a um maior risco de perfuração e tempo de procedimento mais longo, embora não tenha havido uma diferença significativa entre a ESD e a EMR no que diz respeito ao risco de hemorragia.^{6,35}

Em comparação com a ESD, o tratamento cirúrgico está associado a uma hospitalização prolongada, maior custo médico e pior qualidade de vida. Por outro lado, a ESD está associada a um risco de recorrência significativamente mais elevado. Uma vigilância endoscópica adequada pós-ESD pode ser efetuada para detetar a recorrência precocemente e, nesse caso, proceder-se novamente ao tratamento endoscópico por ESD.⁷ Logo, a ESD foi considerada uma melhor opção de tratamento do que a cirurgia quando as lesões gástricas superficiais são endoscopicamente ressecáveis e com elevada curabilidade.

2.5. Complicações

A hemorragia e perfuração são as complicações mais frequentes em doentes que foram submetidos a ESD. O risco de hemorragia pós-ESD varia entre 1.3% a 13% dos casos. Esta variação pode ser explicada por ausência do consenso sobre definição de hemorragia pós-ESD. A definição mais frequentemente usado na hemorragia pós-ESD é a hemorragia que ocorre

dentro de 4 semanas após ESD e apresenta-se clinicamente hematémeses, melenas, hematoquezias, diminuição do nível de hemoglobina $\geq 2\text{g/ml}$ e/ou instabilidade hemodinâmica. O risco de hemorragia é dependente de vários fatores, nomeadamente aqueles relacionados com as características da lesão como o tamanho, a presença de ulceração e a localização, especialmente na área com maior irrigação vascular (terço superior e médio do estômago). Adicionalmente fatores do próprio doente como a presença de doença renal crónica sob hemodiálise, a utilização de fármacos antiplaquetários, anticoagulantes, esteroides e AINEs são também fatores de risco que contribuem para hemorragia.³⁶

A perfuração ocorre em cerca de 4,5% dos casos,³² e depende do tamanho do tumor bem como da experiência do médico. Esse risco pode ser minimizado através da injeção da solução em quantidade suficiente na camada submucosa durante dissecação e sedação adequada para impedir o movimento do corpo ou o reflexo faríngeo do paciente.³⁷ Outras complicações como pneumonia por aspiração, estenose ou tromboembolismo venoso podem estar presentes.

Embora a taxa de ocorrência das complicações não seja muito elevada, estas podem resultar em situações críticas. Por isso, a equipa médica que efetua a ESD deve ter conhecimento suficiente sobre as complicações associadas ao procedimento de ESD para abordá-las de forma adequada.^{32 37}

2.6. Avaliação da curabilidade

Após a ESD, a amostra ressecada é enviada e analisada pelo patologista para obter uma informação histológica detalhada da lesão. O relatório anatomopatológico deve incluir o tamanho, o estado da amostra (*en bloc* ou em fragmentos), o tipo histológico e grau de diferenciação, a margem horizontal e vertical (R0 ou R1), profundidade de invasão (intramucosa- pT1a ou submucosa- pT1b), presença/ausência de ulceração e invasão linfovascular (ILV). Através do resultado de histologia, o risco de invasão dos gânglios linfáticos é previsto para avaliação da curabilidade pós-ESD. Nas *Guidelines* japonesas, a ressecção é classificada como curabilidade endoscópica A a C (eCuraA, eCuraB e eCuraC). Enquanto as *Guidelines* da ESGE classificam a curabilidade pós-ESD nas seguintes categorias:^{4,38} (Tabela III)

- Ressecção curativa. É classificada quando o risco de recidiva à distância ou local é extremamente baixo. São lesões com ressecção *en bloc* de margem livre (R0) e sem ILV:

a. Ressecção de muito baixo risco (risco de LNM <0,5% a 1%): lesão displásica/pT1a bem diferenciada e sem ulceração de qualquer tamanho ou com ≤ 3 cm se houver ulceração.

b. Ressecção de baixo risco (risco de LNM <3 %): estadios pT1a de grau pouco diferenciado/indiferenciado com tamanho ≤ 2 cm sem ulceração ou estadios pT1b (invasão submucosa $\leq 500\mu\text{m}$) do tipo diferenciado com tamanho ≤ 3 cm.

- Ressecção de risco local. É atribuída quando o risco de LNM é baixo, mas com risco de recorrência local aumentada. Sendo a margem positiva foi considerada como fator de risco independente com a recorrência local.³⁹ São aqueles com:

a. Ressecção em fragmentos/margem horizontal positiva que cumpra os critérios curativos.

b. Ausência da invasão submucosa na margem de ressecção, mas com ressecção fragmentada/margem horizontal positiva de estadios pT1b do tipo bem diferenciado, com invasão submucosa $\leq 500\mu\text{m}$, tamanho ≤ 3 cm e com margem vertical livre.

- Ressecção não curativa. É caracterizado por risco de LNM aumentado com pelo menos uma das seguintes características: margem vertical positiva; ILV; invasão submucosa profunda ($> 500 \mu\text{m}$); lesão pouco diferenciada com ulceração ou tamanho > 2 cm; lesões diferenciadas pT1b de tamanho > 3 cm com invasão submucosa $< 500\mu\text{m}$ ou lesões intramucosas ulceradas.

Nos doentes com critérios de cura não é recomendado qualquer tratamento adicional. No caso de ressecção com risco local, quer vigilância apertada, nova dissecação endoscópica ou o tratamento cirúrgico adicional são opções consideráveis dependendo dos resultados da amostra de ESD ressecada e das preferências do doente. Quando a ressecção não é curativa, a gastrectomia radical com linfadenectomia é ponderada como tratamento adicional^{4,30}, visto ter sido demonstrada uma maior taxa de sobrevida global após 5 anos em doentes que foram submetidos a cirurgia em relação aqueles que foram seguidos sem tratamento adicional (92,6% e 72,5% respetivamente). No entanto, a taxa de recorrência embora tenha sido maior nos doentes não submetidos a tratamento cirúrgico, ambas foram baixas (1,3% vs 3,1%) nos dois grupos.⁴⁰ Por isso, o ato de submeter a tratamento cirúrgico todos doentes com ressecção

não curativa pode ser excessiva. Vários sistemas de pontuação para o risco de LNM em doentes que não cumpriam os critérios curativos foram propostos, por exemplo, sistema eCura. Este sistema pontua cinco características clinico-patológicas da seguinte forma: 3 pontos na invasão linfática; 1 ponto para lesões com tamanho (>3 cm), margem vertical positiva, invasão venosa ou invasão submucosa ($\geq 500\mu\text{m}$). Ao somar as pontuações, o risco de LNM foi categorizado como baixo (0-1 ponto: 2,5%), intermediário (2-4 pontos: 6,7%) e alto risco (5-7 pontos: 22,7%).⁴¹ Contudo, a idade, comorbilidades subjacentes e a qualidade de vida são fatores que também devem ser incluídos para decisão entre uma abordagem conservadora ou tratamento cirúrgico adicional.

2.7. Vigilância

Apesar da ESD com critérios de cura ter baixo risco de recidiva à distância ou local, a vigilância pós-ESD é recomendada para detetar lesões metacrónicas gástricas (LMG) precocemente. As *Guidelines* da ESGE recomendam a realização de endoscopia de alta definição com luz branca e cromoendoscopia com biópsias apenas nas áreas suspeitas como exame de seguimento⁴ e as *Guidelines* da JGCA recomendam vigilância endoscópica a cada 6 a 12 meses.³⁰ Ainda não há um consenso sobre o melhor tempo de duração da vigilância endoscópica, uma vez que foi mostrado um aumento constante das lesões metacrónicas ao longo do tempo em doentes com critérios de cura. O estudo retrospectivo realizado pelo *Abe S et al* mostrou que a incidência cumulativa de LMG em doentes submetidos a ressecção curativa de EGC por ESD a 5, 7 e 10 anos foi de 9,5%, 13,1% e 22,7% respetivamente e a probabilidade de sobrevida doença-específica foi de 99,2%, 98,6% e 92,5% respetivamente.⁴² Fatores como a idade avançada, sexo masculino, história familiar de cancro gástrico, lesões síncronas, lesões pré-malignas gástricas e infeção persistente por *H. pylori* foram considerados como fatores de risco a LMG.^{43,9} Até à data, não existem dados que demonstrem que estes fatores devam influenciar os intervalos de vigilância. No entanto, um seguimento endoscópico de longo prazo de pelo menos de 5 anos é recomendado para detetar as LMGs nas suas fases iniciais, especialmente em doentes com fatores de risco,^{42,44} de modo que seja

possível a repetição da ressecção endoscópica, permitindo a preservação do estômago e melhor qualidade de vida.

DISCUSSÃO

O caso clínico descrito anteriormente demonstra a importância da vigilância a longo prazo em doentes submetidos a ESD. A vigilância endoscópica realizada neste doente, quer pela presença de duas lesões superficiais gástricas ao diagnóstico quer pela presença de MI extensa permitiu a identificação de lesão metácrona, passível de ressecção endoscópica.

Tal como foi referido anteriormente, ainda não existe consenso universal sobre o período e a duração da vigilância. No entanto, os fatores de risco para o desenvolvimento de LMG foram avaliados para definir a estratégia de vigilância endoscópica ideal.⁹ O sexo masculino e história familiar de cancro gástrico foram identificados como fatores de risco significativo para LMG pós-ESD. Para além disso, a presença de MI e atrofia da mucosa gástrica também foram consideradas como fatores de risco importantes. Por conseguinte, o doente apresentado no caso clínico com idade avançada e MI extensa parece necessitar de uma vigilância anual a longo prazo. Porém, é difícil de definir um limite de idade a partir do qual a vigilância pode ser interrompida, dado a idade avançada ser considerada um fator de risco para LMGs. Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2022 verificou que apesar das características da lesão index influenciarem a probabilidade de ressecção curativa, não influenciaram o risco de LMG. A infeção por *H. pylori* desempenha um papel importante no desenvolvimento de cancro gástrico. Do mesmo modo, a infeção por *H. pylori* tem sido considerada um importante fator de risco para a ocorrência de LMG. A meta-análise referida demonstrou que a ocorrência de LMG no grupo com *H. pylori* erradicada foi semelhante ao grupo com *H. pylori* negativo. Logo, a erradicação bem-sucedida pode ser útil para a prevenção de LMG após a ressecção endoscópica curativa.⁴⁵

Nos últimos anos, existe um aumento da população idosa, nesse sentido Yamada *et al.* avaliaram o impacto da ESD no EGC a curto e longo prazo. Este estudo demonstrou que a taxa de sobrevida global e sobrevida relacionada com a doença aos 3 anos foram significativamente maiores em pacientes ≥ 85 anos submetidos a ESD do que pacientes submetidos a tratamento conservador.⁴⁶ Em relação à segurança e à eficácia da ESD para o EGC em doentes idosos, Kakushima *et al* relataram que a taxa de ressecção *en bloc*, R0 e a

taxa de complicações não foram significativamente diferentes nos doentes ≥ 75 anos e com comorbilidades em comparação com doentes mais jovens.⁴⁷ No entanto, devemos dar ênfase às comorbilidades dos doentes idosos, tanto antes como depois da ESD. Nomeadamente os que estão a ser tratados com agentes anticoagulantes, antiplaquetários e os que têm doença renal crónica ou cirrose hepática devido ao risco acrescido de complicações, entre eles a hemorragia.⁴⁸

CONCLUSÃO

A ESD é um tratamento eficaz para o EGC devido à elevada taxa de ressecção *en bloc* e à baixa taxa de recorrência local. Os resultados a longo prazo em termos de recorrência e mortalidade são excelentes, tanto nos critérios absolutos como os critérios alargados. A ESD pode preservar a função gástrica, mantendo a qualidade de vida do doente. Desta forma, a ESD é considerada como o tratamento de primeira linha na terapêutica de lesões gástricas superficiais, em detrimento da gastrectomia radical. Para obter o melhor resultado, é necessária a deteção da lesão precocemente, selecionar os doentes de acordo com a indicação e estratificar o risco de LNM. Uma vez que existe um aumento da incidência cumulativa de LMG não existe um limite definido para a interrupção da vigilância.

TABELAS

Tabela I. Classificação de OLGIM para avaliação de metaplasia intestinal (MI).

Score de metaplasia intestinal		Corpo			
		Sem MI (score 0)	MI leve (score 1)	MI moderada (score 2)	MI severa (score 3)
Antro	Sem MI (score 0)	Estadio 0	Estadio I	Estadio II	Estadio II
	MI leve (score 1)	Estadio I	Estadio I	Estadio II	Estadio III
	MI moderada (score 2)	Estadio II	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
	MI severa (score 3)	Estadio III	Estadio III	Estadio IV	Estadio IV

Tabela II. Classificação de OLGA para avaliação de atrofia gástrica.

Score de atrofia		Corpo			
		Sem atrofia (score 0)	Atrofia leve (score 1)	Atrofia moderada (score 2)	Atrofia severa (score 3)
Antro	Sem atrofia (score 0)	Estadio 0	Estadio I	Estadio II	Estadio II
	Atrofia leve (score 1)	Estadio I	Estadio I	Estadio II	Estadio III
	Atrofia moderada (score 2)	Estadio II	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
	Atrofia severa (score 3)	Estadio III	Estadio III	Estadio IV	Estadio IV

Tabela III. Avaliação da curabilidade de acordo com fatores relacionados com o tumor baseado na classificação das *Guidelines* de ESGE e *Guidelines* da JGES&JGCA. pT1a- neoplasia intramucosa (diagnóstico histopatológico); pT1b- neoplasia submucoso invasivo (diagnóstico histopatológico), SM1: invasão submucosa <500µm, SM2: invasão submucosa >500µm; UL0- ausência de ulceração ou cicatriz de úlcera, UL1-presença de ulceração ou cicatriz de úlcera. R0: margem livre, R1: margem microscopicamente positiva.

			Diferenciado		Indiferenciado			
			≤3cm	>3cm	≤2cm	> 2 cm		
pT1a	UL0	R0	Muito baixo risco		Baixo Risco	Alto risco		
		R1	Risco Local		Risco Local			
	UL1	R0	Muito baixo risco	Alto risco	Alto risco			
		R1	Risco Local					
pT1b	SM1	R0	Baixo risco				Alto risco	
		R1	Risco Local					
	SM2	R0 ou R1	Alto risco					

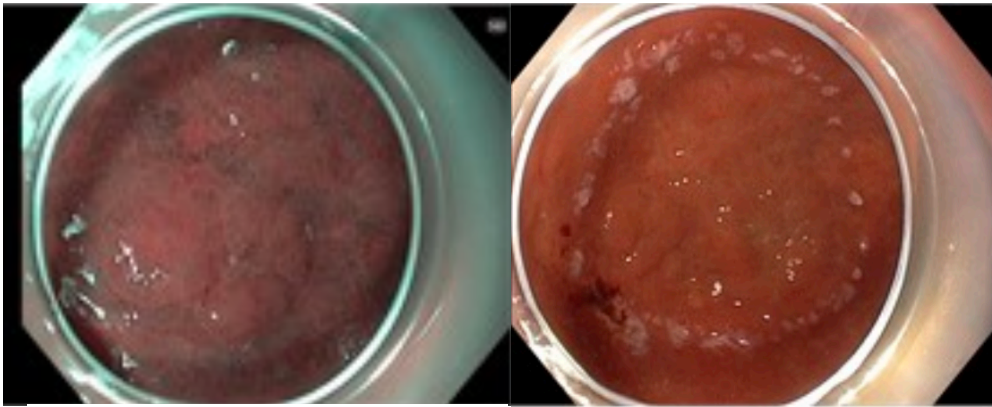
eCura A

eCuraB

eCuraC-1

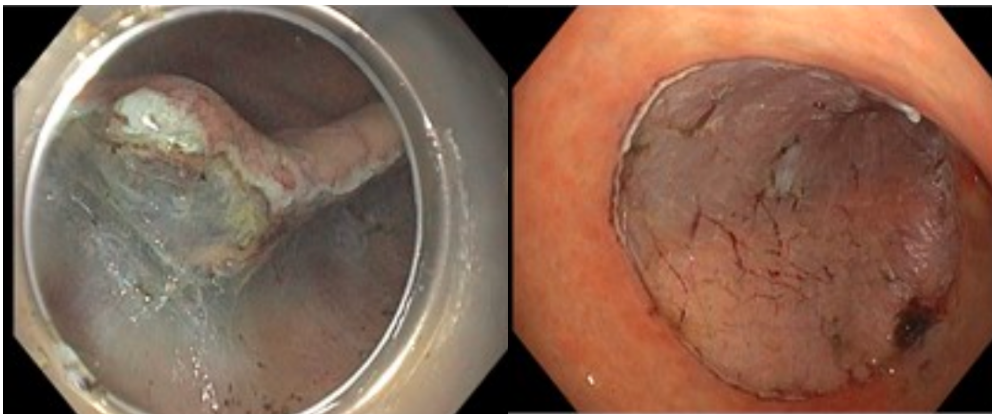
eCuraC-2

FIGURAS



a. Identificação da lesão

b. Marcação da lesão



c. Dissecção da lesão

d. Escara pós-dissecção

Figura 1. Dissecção endoscópica da submucosa da lesão gástrica superficial na face anterior/grande curvatura da transição corpo-antro.

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Correa P. Gastric Cancer: Overview. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):211-217. doi:10.1016/j.gtc.2013.01.002
3. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51(4):365-388. doi:10.1055/a-0859-1883
4. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. *Endoscopy*. Published online May 6, 2022:591-622. doi:10.1055/a-1811-7025
5. Bourke MJ, Neuhaus H, Bergman JJ. Endoscopic Submucosal Dissection: Indications and Application in Western Endoscopy Practice. *Gastroenterology*. 2018;154(7):1887-1900.e5. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.068
6. Tao M, Zhou X, Hu M, Pan J. Endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection for patients with early gastric cancer: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(12):e025803. doi:10.1136/bmjopen-2018-025803
7. Liu Q, Ding L, Qiu X, Meng F. Updated evaluation of endoscopic submucosal dissection versus surgery for early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2020;73:28-41. doi:10.1016/j.ijso.2019.11.027
8. Kim JL, Kim SG, Kim J, et al. Clinical Outcomes of Metachronous Gastric Cancer after Endoscopic Resection for Early Gastric Cancer. *Gut Liver*. 2020;14(2):190-198. doi:10.5009/gnl18575
9. Ortigão R, Figueirôa G, Frazzoni L, et al. Risk factors for gastric metachronous lesions after endoscopic or surgical resection: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2022;54(09):892-901. doi:10.1055/a-1724-7378
10. CORREA P, PIAZUELO MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012;13(1):2-9. doi:10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
11. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, et al. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019;25(37):5578-5589. doi:10.3748/wjg.v25.i37.5578

12. List of Classifications – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. Accessed February 23, 2023. <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>
13. Rugge M, Pennelli G, Pillozzi E, et al. Gastritis: the histology report. *Dig Liver Dis*. 2011;43 Suppl 4:S373-384. doi:10.1016/S1590-8658(11)60593-8
14. Den Hoed C, Holster I, Capelle L, et al. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. *Endoscopy*. 2013;45(04):249-256. doi:10.1055/s-0032-1326379
15. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of Gastric Cancer and Its Precursor Lesions. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2013;42(2):261-284. doi:10.1016/j.gtc.2013.01.004
16. Lim H, Jung HY, Park YS, et al. Discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic resection in gastric epithelial neoplasia. *Surg Endosc*. 2014;28(4):1256-1262. doi:10.1007/s00464-013-3316-6
17. Alfaro EE, Lauwers GY. Early Gastric Neoplasia: Diagnosis and Implications. *Advances in Anatomic Pathology*. 2011;18(4):268-280. doi:10.1097/PAP.0b013e318220f792
18. Chiarello MM, Fico V, Pepe G, et al. Early gastric cancer: A challenge in Western countries. *World J Gastroenterol*. 2022;28(7):693-703. doi:10.3748/wjg.v28.i7.693
19. Group null ECR. Update on the Paris Classification of Superficial Neoplastic Lesions in the Digestive Tract. *Endoscopy*. 2005;37(6):570-578. doi:10.1055/s-2005-861352
20. Boeriu A, Boeriu C, Drasovean S, et al. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the evaluation of gastrointestinal lesions. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(2):110-120. doi:10.4253/wjge.v7.i2.110
21. Zhang Q, Wang F, Chen ZY, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016;19(2):543-552. doi:10.1007/s10120-015-0500-5
22. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy*. Published online June 9, 2016:723-730. doi:10.1055/s-0042-108435
23. Esposito G, Pimentel-Nunes P, Angeletti S, et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): a multicenter validation study. *Endoscopy*. 2019;51(06):515-521. doi:10.1055/a-0808-3186
24. Lash JG, Genta RM. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection of Helicobacter gastritis and intestinal metaplasia in 400 738 sets of gastric biopsies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2013;38(4):424-431. doi:10.1111/apt.12383
25. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2018;21(4):579-587. doi:10.1007/s10120-018-0812-3

26. Wang X, Lu B, Meng L, Fan Y, Zhang S, Li M. The correlation between histological gastritis staging- “OLGA/OLGIM” and serum pepsinogen test in assessment of gastric atrophy/intestinal metaplasia in China. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(8):822-827. doi:10.1080/00365521.2017.1315739
27. Trivanovic D, Plestina S, Honovic L, Dobrila-Dintinjana R, Vlastic Tanaskovic J, Vrbanec D. Gastric cancer detection using the serum pepsinogen test method. *Tumori.* 2022;108(4):386-391. doi:10.1177/03008916211014961
28. Yao K, Nagahama T, Matsui T, Iwashita A. Detection and characterization of early gastric cancer for curative endoscopic submucosal dissection. *Digestive Endoscopy.* 2013;25(S1):44-54. doi:10.1111/den.12004
29. Kim SJ, Lim CH, Lee BI. Accuracy of Endoscopic Ultrasonography for Determining the Depth of Invasion in Early Gastric Cancer. *The Turkish Journal of Gastroenterology.* 2022;33(9):785. doi:10.5152/tjg.2022.21847
30. Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Digestive Endoscopy.* 2021;33(1):4-20. doi:10.1111/den.13883
31. Park CH, Shin S, Park JC, et al. Long-term outcome of early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection: expanded indication is comparable to absolute indication. *Dig Liver Dis.* 2013;45(8):651-656. doi:10.1016/j.dld.2013.01.014
32. Ahmed Y, Othman M. EMR/ESD: Techniques, Complications, and Evidence. *Curr Gastroenterol Rep.* 2020;22(8):39. doi:10.1007/s11894-020-00777-z
33. Kim GH, Jung HY. Endoscopic Resection of Gastric Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America.* 2021;31(3):563-579. doi:10.1016/j.giec.2021.03.008
34. Rashid MU, Alomari M, Afraz S, Erim T. EMR and ESD: Indications, techniques and results. *Surgical Oncology.* 2022;43:101742. doi:10.1016/j.suronc.2022.101742
35. Facciorusso A, Antonino M, Di Maso M, Muscatiello N. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6(11):555-563. doi:10.4253/wjge.v6.i11.555
36. Yang CH, Qiu Y, Li X, Shi RH. Bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric lesions. *Journal of Digestive Diseases.* 2020;21(3):139-146. doi:10.1111/1751-2980.12850
37. Saito I, Tsuji Y, Sakaguchi Y, et al. Complications Related to Gastric Endoscopic Submucosal Dissection and Their Managements. *Clin Endosc.* 2014;47(5):398-403. doi:10.5946/ce.2014.47.5.398
38. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Dinis-Ribeiro M. Evaluation and Management of Gastric Superficial Neoplastic Lesions. *GE Port J Gastroenterol.* 2017;24(1):8-21. doi:10.1159/000450870

39. Sekiguchi M, Suzuki H, Oda I, et al. Risk of recurrent gastric cancer after endoscopic resection with a positive lateral margin. *Endoscopy*. 2014;46(4):273-278. doi:10.1055/s-0034-1364938
40. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. Is radical surgery necessary in all patients who do not meet the curative criteria for endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer? A multi-center retrospective study in Japan. *J Gastroenterol*. 2017;52(2):175-184. doi:10.1007/s00535-016-1210-4
41. Hatta W, Gotoda T, Oyama T, et al. A Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: "eCura system." *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):874-881. doi:10.1038/ajg.2017.95
42. Abe S, Oda I, Suzuki H, et al. Long-term surveillance and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2015;47(12):1113-1118. doi:10.1055/s-0034-1392484
43. Han SJ, Kim SG, Lim JH, et al. Long-Term Effects of Helicobacter pylori Eradication on Metachronous Gastric Cancer Development. *Gut Liver*. 2018;12(2):133-141. doi:10.5009/gnl17073
44. Lee E, Kim SG, Kim B, et al. Metachronous gastric neoplasm beyond 5 years after endoscopic resection for early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2023;37(5):3901-3910. doi:10.1007/s00464-023-09889-9
45. Zhao B, Zhang J, Mei D, et al. Does Helicobacter pylori Eradication Reduce the Incidence of Metachronous Gastric Cancer After Curative Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2020;54(3):235-241. doi:10.1097/MCG.0000000000001195
46. Yamada S, Dohi O, Harusato A, et al. Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer in Patients Aged 85 Years Old or Older Is Associated with a Good Prognosis Compared to Conservative Treatment without Any Invasive Procedure. *Digestion*. 2022;103(5):386-396. doi:10.1159/000525422
47. Kakushima N, Fujishiro M, Kodashima S, et al. Technical feasibility of endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms in the elderly Japanese population. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(3):311-314. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04563.x
48. Nishida T, Kato M, Yoshio T, et al. Endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer in elderly patients and comorbid conditions. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(5):524-531. doi:10.4253/wjge.v7.i5.524