

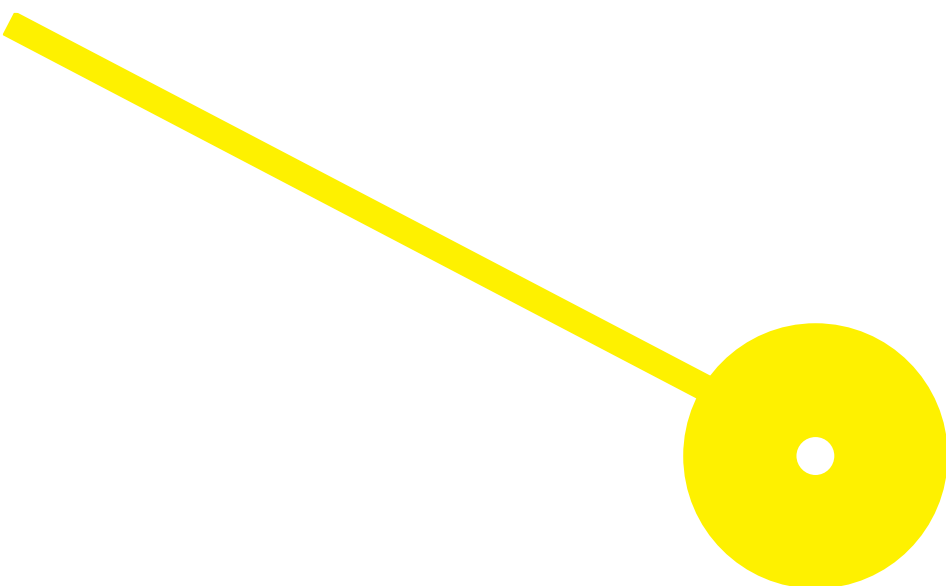
M

MESTRADO  
MESTRADO EM TÉCNICAS LABORATORIAIS EM BIOPATOLOGIA – HISTOPATOLOGIA

# Cancro Gástrico Precoce: da Clínica à Anatomia Patológica

Joana Filipa Nunes Freitas

09/2024



P. PORTO

ESCOLA  
SUPERIOR  
DE SAÚDE



SÃO JOÃO

## Cancro Gástrico Precoce: da Clínica à Anatomia Patológica

Autor

Joana Filipa Nunes Freitas

Orientadores

Prof. Doutora Fernanda Cristina Rodrigues Malhão Pereira,  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto,  
Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Prof. Doutora Regina Augusta Alves Pereira da Silva,  
Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Relatório de Estágio apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em **Técnicas Laboratoriais em Biopatologia** – Área de especialização em **Histopatologia** pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.

## Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos os que contribuíram para a realização deste trabalho.

À minha orientadora Professora Doutora Fernanda Malhão, pela disponibilidade, apoio e muita paciência ao longo destes meses.

À Professora Susana Silva, pela ajuda e paciência nestes dois anos, especialmente no desenvolvimento deste relatório de estágio, e pela disponibilidade, exigência e dedicação no decorrer do estágio. Foi uma honra poder estar lado a lado e aprender tanto.

À Professora Doutora Regina Silva, por não ter desistido de mim e me ter permitido realizar o estágio na área que tanto ambicionava.

Às minhas colegas de mestrado, que desde o primeiro momento foram apoio, conforto e amizade. Estes dois anos foram muito melhores convosco ao meu lado.

Aos meus pais, pelo apoio e carinho, que permitiram que tudo isto fosse possível. À minha irmã, que sempre me apoiou nesta caminhada, pelas horas infindáveis de conversas e por acreditar sempre em mim. Ao Kevin, pelo amor, companheirismo e por não me ter deixado desistir.

À Luciana, pela disponibilidade e ajuda nos últimos três anos.

## Resumo

O cancro gástrico é a quinta neoplasia maligna com maior incidência e mortalidade mundial. O cancro gástrico precoce (CGP) corresponde à fase inicial do adenocarcinoma gástrico estando confinado à mucosa ou submucosa, independentemente da presença de metástases ganglionares. A deteção e tratamento do CGP é essencial para melhorar as taxas de sobrevivência. Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica e compilar as melhores recomendações acerca das técnicas de diagnóstico, tratamento cirúrgico e exame anatomopatológico do CGP. A endoscopia de luz branca é a mais utilizada, devido ao seu custo/benefício, porém a endoscopia de alta ampliação por imagem de banda estreita, apresenta uma maior sensibilidade e especificidade na deteção de CGP. As técnicas de ressecção endoscópicas são os métodos utilizados para remoção destas lesões gástricas, sendo minimamente invasivos, com baixo risco de disseminação linfática, proporcionando recuperação rápida e menor morbidade. As gastrectomias são utilizadas apenas quando estas técnicas não são suficientes para a remoção das lesões gástricas. No exame anatomopatológico, é de extrema importância uma correta fixação, marcação de margens e amostragem das amostras, para possibilitar uma correta avaliação das margens cirúrgicas, da profundidade de invasão e invasão de gânglios linfáticos, fundamentais para um correto estadiamento e prognóstico.

**Palavras-chave:** cancro gástrico; cancro gástrico precoce; técnicas de ressecção endoscópicas; registo macroscópico.

## **Abstract**

Gastric cancer is the fifth most common malignant neoplasm in terms of incidence and mortality worldwide. Early gastric cancer (EGC) corresponds to the initial form of gastric adenocarcinoma that remains confined to the mucosa or submucosa, regardless of the presence of lymph node metastases. Early detection and treatment of EGC is essential for improving survival rates. This work aims to conduct a literature review and compile the best recommendations regarding diagnostic techniques, surgical treatment, and pathological examination of EGC. White-light endoscopy is the most widely used method due to its cost-effectiveness; however, high-magnification endoscopy with narrow-band imaging offers greater sensitivity and specificity in detecting EGC. Endoscopic resection techniques are the methods of choice for removing these gastric lesions, as they are minimally invasive, associated with minimal risk of lymphatic dissemination, providing rapid recovery and lower morbidity. Gastrectomy is reserved for cases where these techniques are insufficient to completely remove the gastric lesions. In pathological examination, proper fixation, margin marking, and specimen sampling are of utmost importance to enable accurate assessment of surgical margins, depth of invasion, and lymph node involvement which are fundamental for accurate staging and prognosis.

**Keywords:** gastric cancer; early gastric cancer; endoscopic resection techniques; gross pathology

## Índice

1.	Introdução .....	1
2.	Metodologia.....	3
3.	Anatomia e histologia do estômago.....	4
4.	Cancro gástrico .....	6
4.1.	Epidemiologia.....	6
4.2.	Fatores de risco .....	9
4.3.	Carcinogénese gástrica.....	10
4.4.	Lesões precursoras de malignidade.....	11
4.5.	Cancro gástrico precoce.....	13
4.5.1.	Classificação de Paris .....	13
4.6.	Cancro gástrico invasivo.....	14
4.7.	Estadiamento .....	16
4.8.	Prognóstico .....	18
5.	Recomendações clínicas para o cancro gástrico precoce.....	20
5.1.	Métodos de diagnóstico.....	20
5.2.	Abordagens terapêuticas .....	24
5.2.1.	Resseção endoscópica.....	25
5.2.1.1	Resseção endoscópica da mucosa .....	25
5.2.1.2	Disseção submucosa endoscópica .....	26
5.2.2.	Cirurgia.....	28
6.	Recomendações para o exame anatomopatológico .....	30
6.1.	Exame macroscópico.....	30
6.1.1.	Resseção endoscópica da mucosa/Disseção submucosa endoscópica.....	30
6.1.1.1	Margens cirúrgicas.....	31
6.1.1.2	Descrição macroscópica.....	32
6.1.1.3	Disseção e amostragem .....	32
6.1.2.	Gastrectomia parcial/total.....	33
6.1.2.1	Orientação e preparação da peça .....	33
6.1.2.2	Registo fotográfico .....	34
6.1.2.3	Margens cirúrgicas.....	34
6.1.2.4	Descrição macroscópica.....	35

6.1.2.5	Disseção e amostragem .....	36
6.1.2.6	Disseção ganglionar .....	38
<b>6.2.</b>	Exame microscópico .....	39
<b>7.</b>	Discussão/Conclusão.....	41
	Referências Bibliográficas.....	46

## **Índice de Abreviaturas**

AJCC – American Joint Committee on Cancer

CAP – College of American Pathologists

CE - Chromoendoscopy

CLE – Confocal laser endomicroscopy

CGP – Cancro gástrico precoce

ME-NBI – Magnifying endoscopy with narrow-band imaging

EMR – Endoscopic Mucosal Resection

ESD – Endoscopic Submucosal Dissection

GLOBOCAN – Global Cancer Observatory

IARC – International Agency Research of Cancer

MI – Metaplasia intestinal

NBI – Narrow-band imaging

OMS – Organização Mundial de Saúde

UICC – Union for International Cancer Control

WLE – White light endoscopy

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> Comparação das características do adenocarcinoma do tipo intestinal e do adenocarcinoma do tipo difuso.....	16
<b>Tabela 2</b> – Classificação TNM para o adenocarcinoma gástrico, de acordo com as diretrizes da 8ª edição do manual de estadiamento de cancro da <i>American Joint Committee on Cancer</i> .....	17
<b>Tabela 3</b> Determinação do estadio do cancro gástrico de acordo com a extensão do tumor, a presença de tumor nos gânglios regionais e metástases à distância. ....	18
<b>Tabela 4</b> Comparação da sensibilidade e especificidade das diferentes técnicas endoscópicas utilizadas para a deteção de lesões gástricas, de acordo com diferentes estudos. ....	23
<b>Tabela 5</b> Critérios de resseção endoscópica para o cancro gástrico precoce. ....	25

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> Processo de seleção de artigos utilizados no estudo .....	3
<b>Figura 2</b> O estômago e suas diferentes regiões anatómicas. ....	4
<b>Figura 3</b> Comparação da constituição das glândulas gástricas entre o corpo e o antro. ....	5
<b>Figura 4</b> Incidência e mortalidade registadas em 2022 dos 15 cancros de maior incidência a nível mundial.....	6
<b>Figura 5</b> Taxa de incidência padronizada por idade de novos casos do cancro gástrico a nível mundial, em 2022.....	7
<b>Figura 6</b> Incidência e mortalidade registada em 2022 dos 15 cancros mais frequentes em Portugal. A amarelo destaca-se o cancro gástrico. ....	7
<b>Figura 7</b> Incidência e mortalidade registadas em 2022 dos 15 cancros mais frequentes a nível mundial, entre homens e mulheres. ....	8
<b>Figura 8</b> Fatores de risco relacionados com o desenvolvimento de cancro gástrico. ....	9
<b>Figura 9</b> Cascata de Correa desencadeada pela <i>Helicobacter pylori</i> . ....	11
<b>Figura 10</b> Morfologia das lesões gástricas do tipo 0, na mucosa gástrica, segundo a classificação de Paris.....	14
<b>Figura 11</b> Esquema dos diferentes tipos de tumores do estômago de acordo com a sua origem celular. ....	15
<b>Figura 12</b> Imagens endoscópicas representativas de lesões superficiais gástricas, segundo a classificação de Paris, obtidas por endoscopia de luz branca e cromoendoscopia. ....	21
<b>Figura 13</b> Peças gástricas obtidas por disseção submucosa endoscópica esticadas e presas em placas de cortiça.....	31
<b>Figura 14</b> Peça gástrica obtida por disseção submucosa endoscópica.....	31
<b>Figura 15</b> Peça gástrica obtida por disseção submucosa endoscópica referenciada nas quatro margens laterais. ....	32
<b>Figura 16</b> Representação esquemática de duas técnicas de disseção e amostragem para peças de ressecção endoscópica da mucosa e disseção submucosa endoscópica.....	33
<b>Figura 17</b> Peça de gastrectomia subtotal distal. ....	34
<b>Figura 18</b> Representação esquemática da amostragem das margens cirúrgicas em peças de gastrectomia.....	35
<b>Figura 19</b> Representação esquemática da amostragem em peças de gastrectomia.....	36
<b>Figura 20</b> Representação da amostragem da maior profundidade de invasão de neoplasia gástrica ulcero-infiltrativa, que atinge o tecido adiposo da pequena curvatura. ....	37

<b>Figura 21</b> Representação de uma peça de gastrectomia com lesão de displasia de alto grau..	37
<b>Figura 22</b> Gânglios linfáticos regionais do estômago: gânglios perigástricos ao longo da pequena e grande curvaturas, gânglios das artérias gástrica esquerda, hepática comum, celíaca e esplénica, e hepatoduodenais.....	38

## 1. Introdução

O cancro gástrico é a quinta neoplasia maligna com maior incidência e mortalidade a nível mundial, segundo informação da Organização Mundial da Saúde (OMS).<sup>1</sup> Observa-se uma prevalência significativamente maior entre os homens, com uma incidência duas vezes superior em comparação ao observado em mulheres. Ao nível geográfico, ocorrem variações consideráveis na incidência de cancro gástrico, sendo esta mais elevada na Ásia Oriental.<sup>1</sup> As taxas de sobrevivência ao cancro gástrico apresentam uma grande disparidade a nível mundial. Estas diferenças são atribuídas, em parte, à sua deteção precoce através de programas de rastreio, facto que leva a um aumento do número de diagnósticos do cancro gástrico precoce (CGP).<sup>2</sup>

Entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento desta neoplasia estão fatores ambientais e de estilo de vida, como por exemplo, a infeção por *Helicobacter pylori*, o consumo de alimentos salgados, fumados, peixe ou carne salgada, bem como o tabagismo e o consumo de álcool, dieta inadequada e predisposição genética.<sup>3-6</sup> Estes fatores promovem a carcinogénese gástrica cujo desenvolvimento é um processo complexo, que é frequentemente iniciado por uma inflamação crónica da mucosa gástrica, que evolui para metaplasia intestinal e, eventualmente, para o adenocarcinoma.<sup>6</sup>

O CGP é definido como um cancro gástrico confinado à mucosa ou submucosa, independentemente do envolvimento dos gânglios linfáticos regionais.<sup>7,8</sup> De acordo com a classificação de Paris, estas lesões são categorizadas e tratadas através de ressecção endoscópica ou cirúrgica, conforme os critérios definidos.<sup>9</sup>

A forma mais predominante de cancro gástrico é o adenocarcinoma que tem origem no epitélio glandular do estômago, correspondendo a cerca de 90% dos casos. Podem ser classificados segundo o sistema de Laurén em três subtipos: intestinal, difuso e misto.<sup>10</sup> O subtipo intestinal, que é o mais comum, está geralmente associado a lesões pré-malignas e é bem diferenciado.<sup>11</sup> O subtipo difuso, frequentemente hereditário, está associado a mutações no gene *CDH1*, gene que codifica a molécula e-caderina, e é caracterizado por uma menor adesão celular, resultando numa invasão profunda da parede gástrica.<sup>12</sup> O subtipo misto é um subtipo que apresenta características do tipo intestinal e do tipo difuso.<sup>10</sup>

Diversos fatores influenciam o prognóstico do adenocarcinoma gástrico, incluindo o subtipo do tumor, o grau de diferenciação, características nucleares, presença de mitoses atípicas, e estadiamento.<sup>13</sup> O sistema de estadiamento TNM, amplamente utilizado, classifica os tumores com base na extensão do tumor primário (T), presença de metástases em gânglios

linfáticos regionais (N), e metástases à distância (M). Este sistema é crucial para a tomada de decisões terapêuticas, especialmente no estadiamento patológico, que é considerado mais preciso e informativo.<sup>14</sup>

A endoscopia digestiva alta é o principal método de diagnóstico para o cancro gástrico, permitindo a deteção de lesões e irregularidades na mucosa, que podem ser biopsadas para confirmação histológica.<sup>15-17</sup> Este exame é amplamente utilizado no rastreio, proporcionando uma visualização direta da mucosa gástrica e permite a caracterização de lesões suspeitas. Os métodos endoscópicos como a endoscopia de luz branca, cromoendoscopia, endoscopia por imagem de banda estreita, endoscopia por imagem de laser azul e endomicroscopia confocal com laser, oferecem diferentes níveis de detalhe e precisão na avaliação das superfícies mucosas. Durante a endoscopia, é fundamental identificar características das lesões suspeitas do CGP, como irregularidades da mucosa ou alterações de cor.<sup>16,18,19</sup>

O exame anatomopatológico, constituído, no global pelas etapas macroscópica e microscópica, é essencial para o diagnóstico efetivo e para a definição do prognóstico.<sup>20</sup> A análise macroscópica envolve a observação direta das amostras, enquanto a microscópica permite a avaliação de características celulares e teciduais, como a profundidade de invasão tumoral e a integridade das margens cirúrgicas.<sup>21</sup> Assim, a combinação de métodos endoscópicos avançados e a análise detalhada do exame anatomopatológico desempenham um papel decisivo no diagnóstico, estadiamento e definição das estratégias terapêuticas mais adequadas para o controlo do cancro gástrico.<sup>22</sup>

O presente estudo tem como principal objetivo efetuar uma revisão bibliográfica de várias abordagens clínicas relacionadas com o CGP, de forma a sintetizar, analisar e estruturar a informação disponível na literatura. Paralelamente, pretende também compilar dados acerca das melhores recomendações para o exame anatomopatológico das peças de resseção endoscópica e gastrectomias realizadas em casos de CGP.

## 2. Metodologia

Esta revisão bibliográfica foi desenvolvida a partir da pesquisa de obras de referência significativas neste domínio específico e artigos científicos recorrendo a duas bases de dados, *b-on* e *PubMed*, utilizando como palavras-chave "*gastric cancer*", "*gross pathology*", "*early gastric cancer*", "*endoscopic resection techniques*", "*endoscopic mucosal resection*", "*endoscopic submucosal dissection*". Os critérios de inclusão utilizados foram os seguintes: artigos publicados em inglês nos últimos 15 anos e estudos realizados em amostras de cancro gástrico.

Numa fase introdutória foram analisados o título e o resumo de todos os artigos encontrados. Posteriormente, os artigos que cumpriram os critérios de inclusão foram submetidos a uma leitura criteriosa com o objetivo de selecionar os que melhor se adequavam à escrita deste trabalho.

Durante o processo da pesquisa bibliográfica foram encontrados 203 artigos, dos quais 61 provenientes da *b-one* e 142 da *PubMed*. Na fase introdutória, 18 artigos foram excluídos por duplicação nas bases de dados, 31 por acesso negado e 15 por não serem pertinentes para o tema em estudo. Por último, os restantes artigos foram avaliados na íntegra para determinar se eram relevantes para o estudo, resultando na exclusão de 35 artigos. Como resultado, um total de 104 artigos foram selecionados para elaborar este estudo e sustentar o presente trabalho (Figura 1).

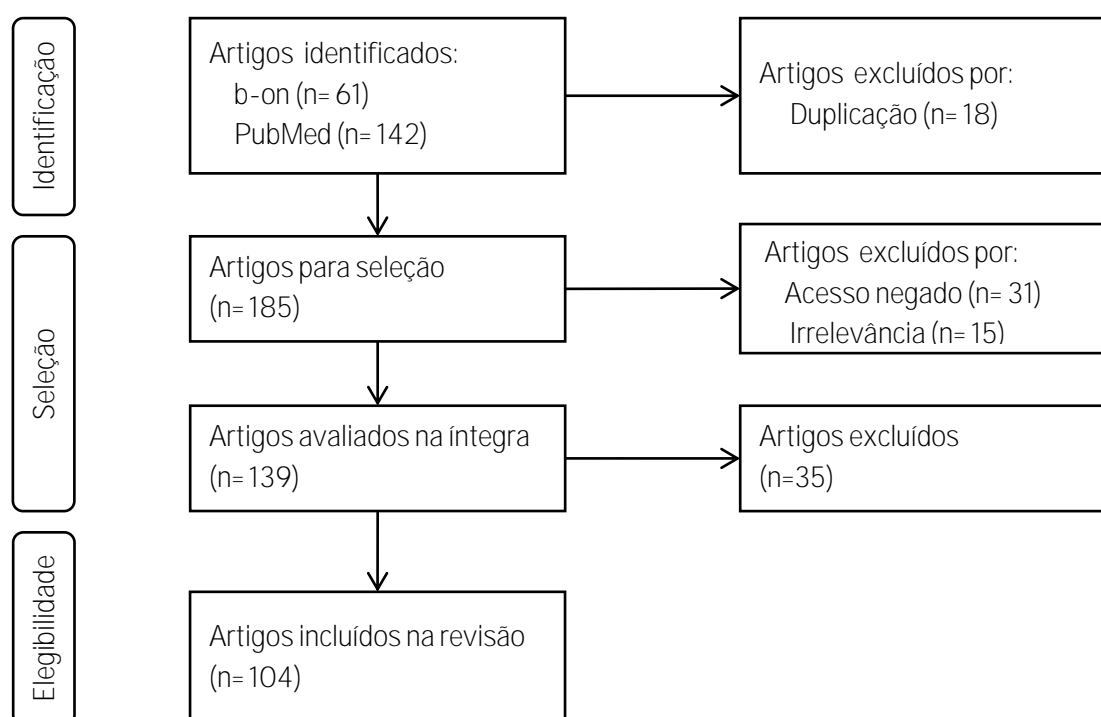
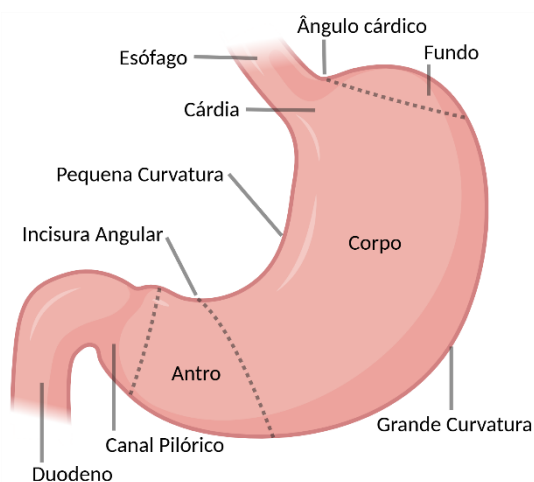


Figura 1 Processo de seleção de artigos utilizados no estudo. Adaptado de: Page MJ *et al*<sup>23</sup>

### 3. Anatomia e histologia do estômago

O estômago é um órgão intra-peritoneal, totalmente revestido por serosa. Apresenta continuidade com o esófago e o duodeno, está localizado no andar supramesocólico da cavidade peritoneal e ocupa as regiões do epigástrico e hipocôndrio esquerdo.<sup>24</sup> Anatomicamente, o estômago é dividido (Figura 2)<sup>13,25</sup>: numa região mais proximal, que envolve o cárdia (região gastroesofágica) e o fundo (acima do ângulo cárdico);<sup>13,24</sup> e numa região mais distal, constituída pelo corpo (que se estende desde o ângulo cárdico até à incisura angular), o antro e o canal pilórico (onde existe um esfíncter – piloro – que permite a transição entre o estômago e o duodeno e regula a passagem de alimento).<sup>24</sup> No estômago distingue-se duas paredes, a anterior e a posterior, unidas pela pequena curvatura (interna, mais côncava) e a grande curvatura (mais externa e, por isso, mais convexa).<sup>13,24</sup> Este órgão está fixo às estruturas adjacentes através de várias pregas de peritônio, os epíplones.<sup>13</sup> Na pequena curvatura insere-se o pequeno, enquanto na grande curvatura encontra-se o grande epíplon.<sup>13</sup>



**Figura 2** O estômago e suas diferentes regiões anatômicas. Figura criada com BioRender.com

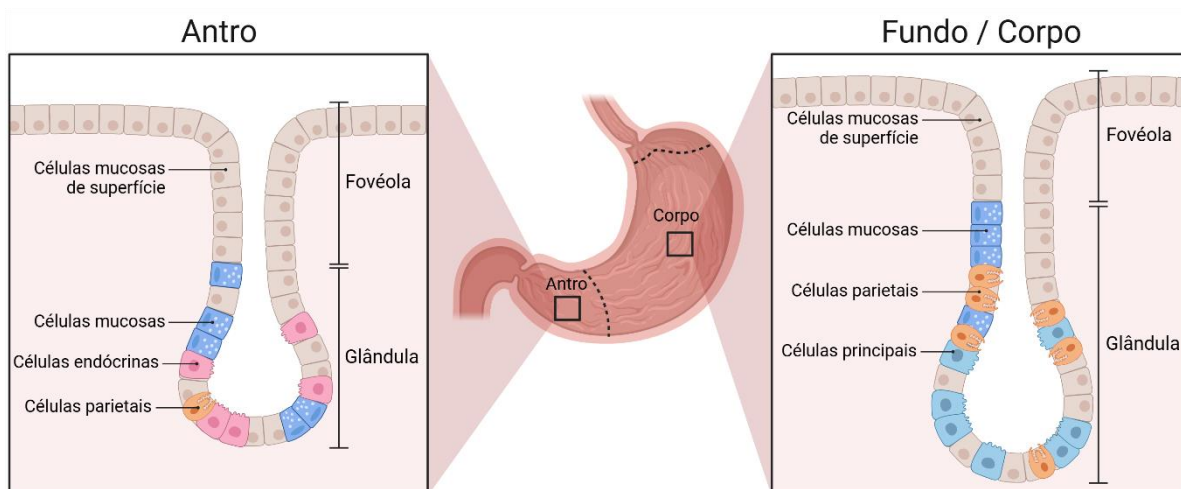
Internamente, a mucosa gástrica é avermelhada<sup>26</sup> e pregueada, sendo estas longitudinais na região da pequena curvatura, irregulares nas paredes anterior e posterior e mais aplanadas na região do antro.<sup>24</sup>

O estômago relaciona-se com outros órgãos e estruturas, de tal forma que, na face posterior encontra-se o pâncreas, o baço, o rim esquerdo e a glândula suprarrenal esquerda. Internamente o estômago relaciona-se com a região celíaca. Inferiormente encontra-se o cólon transversal. Na região supero-externa esquerda está o diafragma e na região superior-externa direita o fígado. Antero-lateralmente o estômago está em íntima relação com a grade costal e os músculos abdominais.<sup>24</sup>

Anatomicamente, as paredes do estômago apresentam quatro túnicas: a mucosa; submucosa; muscular própria; e serosa.<sup>13</sup> A mucosa é a túnica mais interna, sendo

histologicamente constituída por um epitélio glandular cilíndrico simples onde se identificam células secretoras de muco. Este assenta na lâmina própria, composta por tecido conjuntivo laxo, que por sua vez está subjacente à muscular da mucosa.<sup>27</sup> A superfície epitelial sofre invaginações, denominadas de fovéolas gástricas, e na base destas, identificam-se glândulas compostas por diferentes tipos de células especializadas, como as células de superfície, as células principais, as células parietais e as células endócrinas.<sup>13,25</sup> As células de superfície são secretoras de mucina, as células principais produzem enzimas (pepsina), as células parietais produzem ácido clorídrico e as células endócrinas produzem gastrina.<sup>13,25,27,28</sup>

A estrutura e composição celular das glândulas do estômago varia consoante a sua localização no estômago (Figura 3). As glândulas presentes nas regiões do fundo e do corpo são semelhantes, com as fovéolas mais curtas e as glândulas mais profundas comparativamente às presentes no antro, e são constituídas por células principais, células parietais e células mucosas (Figura 3).<sup>25,27,28</sup> As glândulas presentes no antro, apresentam uma grande quantidade de células endócrinas e a quantidade de células parietais é quase nula, o que significa que nesta região há uma menor produção de ácido clorídrico<sup>27</sup> e, por isso, cria um ambiente propício para a colonização das bactérias *Helicobacter pylori*.<sup>29,30</sup>



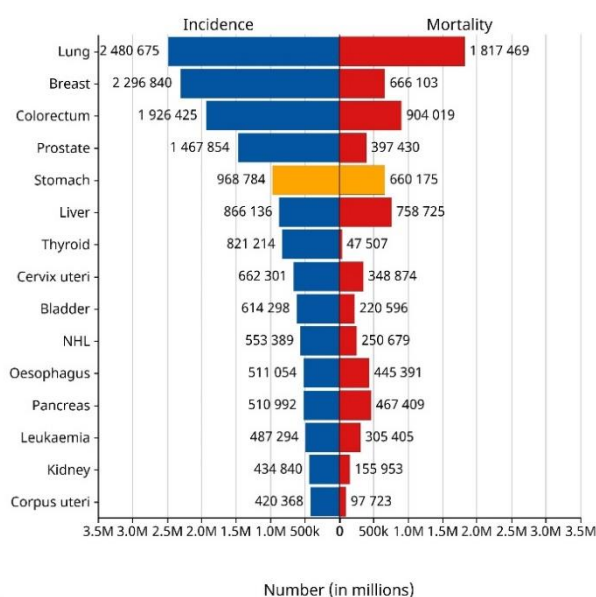
**Figura 3** Comparação da constituição das glândulas gástricas entre o corpo e o antro. Figura criada com BioRender.com

A túnica muscular apresenta três camadas, a interna em que as fibras são oblíquas, a camada média em que as fibras têm uma disposição circular, e a camada externa com fibras longitudinais. A serosa é a túnica mais externa, constituída por peritoneu visceral.<sup>13</sup>

## 4. Cancro gástrico

### 4.1. Epidemiologia

O cancro gástrico continua a ser um dos principais desafios da saúde pública a nível mundial. Segundo os dados de 2022 da OMS, foram diagnosticados acima de 968 000 novos casos de cancro gástrico e cerca de 660 000 mortes anuais, ocupando o quinto lugar em termos de incidência e mortalidade a nível mundial (Figura 4).<sup>1</sup> A sua elevada taxa de mortalidade é devido, em grande parte, ao diagnóstico tardio, uma vez que a doença frequentemente não apresenta sintomas nas fases iniciais, sendo muitas vezes diagnosticada em estádios avançados.

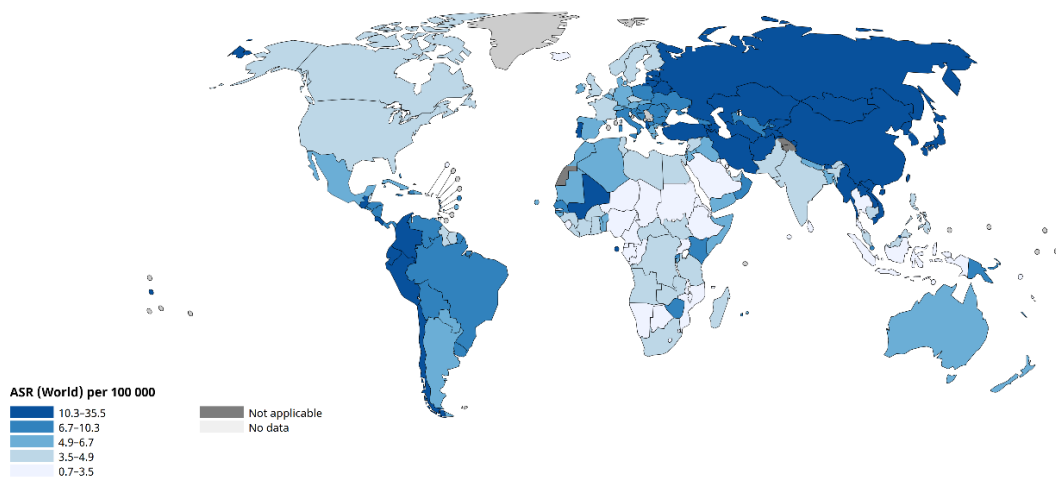


Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>  
Data version : Globocan 2022  
© All Rights Reserved 2024

International Agency  
for Research on Cancer  
World Health  
Organization

**Figura 4** Incidência e mortalidade registadas em 2022 dos 15 cancros de maior incidência a nível mundial. A amarelo destaca-se o cancro gástrico. Fonte: Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2024<sup>1</sup>

De acordo com as estatísticas globais do GLOBOCAN 2022, a taxa incidência do cancro gástrico varia consideravelmente entre diferentes regiões do mundo (Figura 5).<sup>31</sup> As taxas de incidência mais elevadas são observadas em países da Ásia Oriental, nomeadamente no Japão, Coreia do Sul e China, onde a dieta rica em alimentos salgados e o elevado consumo de nitratos são fatores de risco significativos. Em contraste, a incidência é relativamente baixa em países da América do Norte e Europa Ocidental. A taxa mortalidade reflete as tendências de incidência, sendo também particularmente elevada na Ásia, onde se concentra a maioria dos casos a nível global.<sup>31</sup>



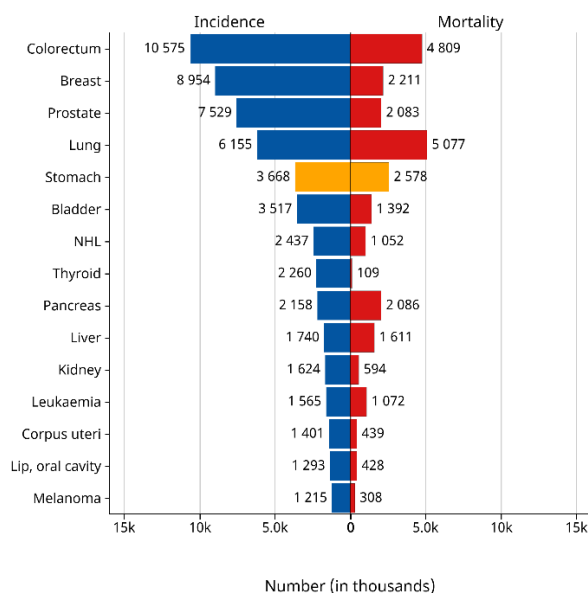
All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

**Cancer TODAY | IARC**  
<https://gco.iarc.who.int/today>  
 Data version: Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024  
 © All Rights Reserved 2024

International Agency  
for Research on Cancer  
World Health  
Organization

**Figura 5** Taxa de incidência padronizada por idade de novos casos do cancro gástrico a nível mundial, em 2022. Fonte: Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2024<sup>1</sup>

No contexto europeu, Portugal é o país europeu com maior taxa de incidência de cancro gástrico, não seguindo a tendência europeia (Figura 5). No entanto, a sua incidência coincide com os dados a nível mundial, onde o cancro gástrico ocupa a quinta posição entre as neoplasias malignas mais frequentes e mortais em Portugal (Figura 6).<sup>1</sup> Fatores como a prevalência da infeção por *Helicobacter pylori* e hábitos alimentares específicos, como o consumo de carnes processadas e salgadas, contribuem para esta incidência.<sup>31</sup>

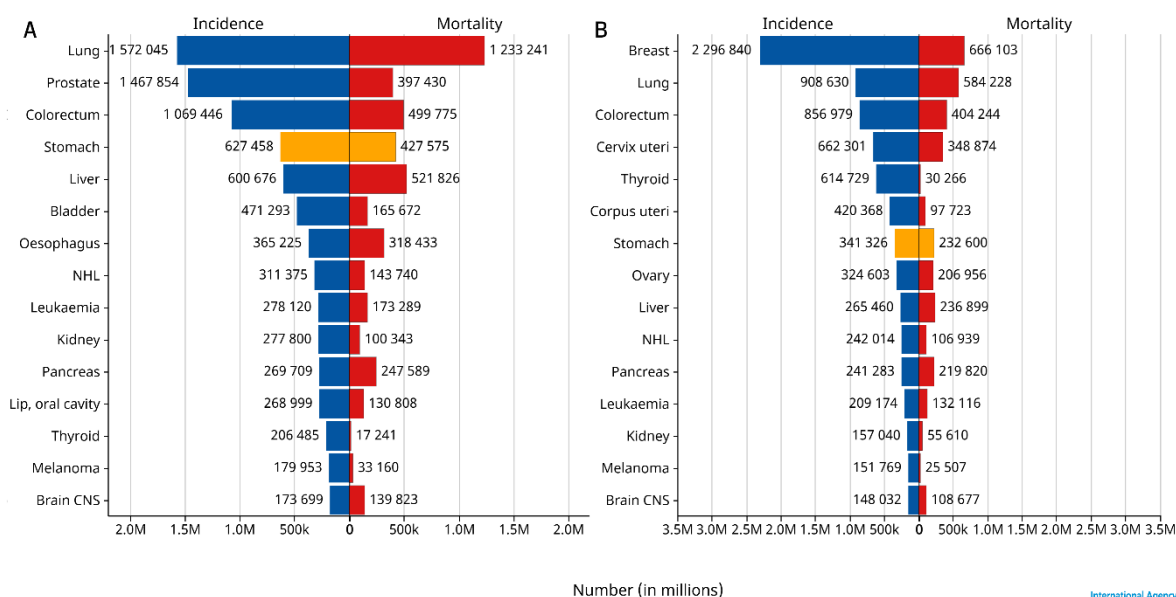


**Cancer TODAY | IARC** - <https://gco.iarc.who.int/today>  
 Data version: Globocan 2022  
 © All Rights Reserved 2024

International Agency  
for Research on Cancer  
World Health  
Organization

**Figura 6** Incidência e mortalidade registada em 2022 dos 15 cancros mais frequentes em Portugal. A amarelo destaca-se o cancro gástrico. Fonte: Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2024<sup>1</sup>

A incidência do cancro gástrico é mais comum no género masculino, sendo o seu valor duas vezes superior ao observado no género feminino (Figura 7).<sup>1</sup>



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>  
 Data version : Globocan 2022  
 © All Rights Reserved 2024

Number (in millions)



**Figura 7** Incidência e mortalidade registadas em 2022 dos 15 cancros mais frequentes a nível mundial, entre homens (A) e mulheres (B). Fonte: Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2024<sup>1</sup>

Segundo os dados mais recentes do Registo Oncológico Nacional (RON), em 2020, a região com maior incidência de cancro gástrico foi no norte do país, mais precisamente os distritos de Braga, Porto e Viana do Castelo, com cerca de 2 600 novos casos.<sup>32</sup>

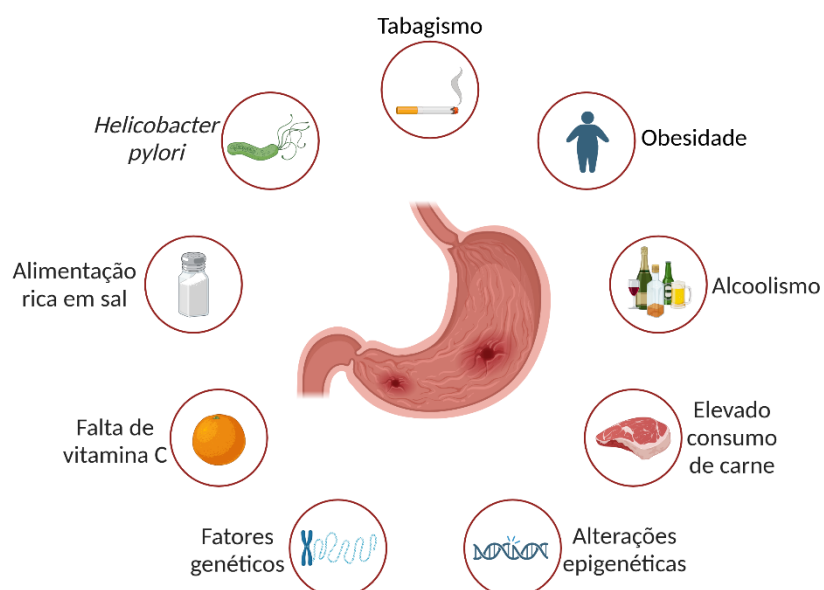
A incidência global do cancro gástrico tem vindo a diminuir nas últimas duas décadas, particularmente nos países desenvolvidos.<sup>31,33–37</sup> Esta tendência pode ser atribuída a mudanças nos padrões alimentares, redução da infeção por *Helicobacter pylori* e melhorias nas práticas de conservação dos alimentos.<sup>31</sup> Em países como o Japão e a Coreia do Sul, onde o rastreio do cancro gástrico está muito avançado, a mortalidade tem diminuído mais acentuadamente devido ao diagnóstico precoce.<sup>38,39</sup> No entanto, em países em desenvolvimento, como na América Latina e em algumas regiões da Ásia, a mortalidade continua elevada, refletindo limitações no acesso ao diagnóstico e tratamento eficazes.<sup>31</sup> Em Portugal, a tendência de diminuição da incidência e da mortalidade segue o padrão observado noutros países desenvolvidos, embora de uma forma mais lenta. A introdução de melhores métodos de diagnóstico e uma maior consciencialização sobre os fatores de risco têm contribuído para esta diminuição.<sup>31</sup>

## 4.2. Fatores de risco

O desenvolvimento de cancro gástrico pode surgir de um conjunto de fatores ambientais, representados na Figura 8, em que a infeção pela *Helicobacter pylori* tem um papel preponderante na carcinogénese gástrica.<sup>2,6,11</sup> No entanto, vários estudos demonstram que o tabagismo potencia o risco de cancro gástrico,<sup>11,40-42</sup> assim como o consumo de álcool causando uma maior predisposição para o aparecimento deste cancro.<sup>3,5,11,40</sup>

Outras causas incluem a obesidade, que não só aumenta o risco de refluxo gastroesofágico, mas também está associada a um estado inflamatório crónico, onde são produzidas citocinas pró-inflamatórias, que contribuem para a manutenção de um ambiente inflamatório, através da ativação dos fagócitos os quais produzem radicais de oxigénio e azoto, que contribuem para o desenvolvimento de neoplasias.<sup>3</sup> Além disso, uma alimentação rica em sal e pobre em vitamina C contribui para a irritação da mucosa gástrica, facilitando a ação de agentes carcinogénicos, como as nitrosaminas, que promovem mutações génicas e consequentes alterações celulares que podem culminar em cancro.<sup>2,4,43</sup>

Por fim, a suscetibilidade genética desempenha um papel fundamental no desenvolvimento do cancro gástrico. Este fator envolve a acumulação de alterações genéticas ao longo do tempo, como mutações em genes supressores de tumor, tais como o *CDH1*.<sup>43</sup> Além das mutações, as alterações epigenéticas, como a hipermetilação dos promotores de genes supressores de tumor, podem inativar esses genes, permitindo que as células escapem aos mecanismos normais de regulação e se transformem em células neoplásicas. Estes processos genéticos e epigenéticos, em conjunto com os fatores ambientais mencionados, contribuem para a complexa etiologia do cancro gástrico.<sup>13,44</sup>



**Figura 8** Fatores de risco relacionados com o desenvolvimento de cancro gástrico. Figura criada com BioRender.com

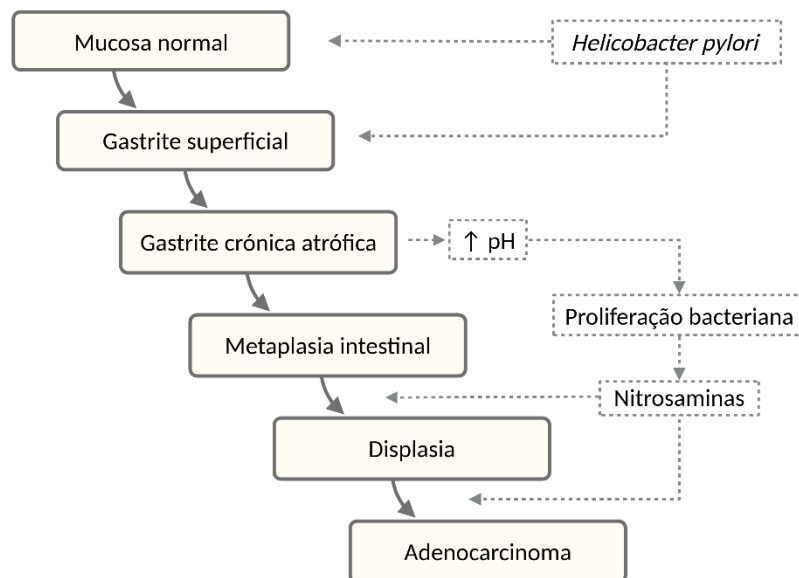
### 4.3. Carcinogénese gástrica

A carcinogénese gástrica é um processo multifatorial e complexo que envolve uma série de transformações morfológicas, moleculares e genéticas no epitélio gástrico. Este processo pode ser desencadeado por diferentes fatores, incluindo alterações genéticas, processos inflamatórios crónicos e infeções pela *Helicobacter pylori*.<sup>6,45,46</sup> As modificações que ocorrem no epitélio gástrico ao longo do tempo resultam numa série de lesões que, se não controladas, podem progredir para um carcinoma gástrico.<sup>6</sup>

Em termos morfológicos, inicialmente, o epitélio gástrico pode sofrer hiperplasia – um aumento no número de células que leva ao espessamento da mucosa. Com o tempo, e na presença de inflamação persistente, ocorrem alterações mais drásticas, como a metaplasia intestinal, onde o epitélio gástrico é substituído por epitélio idêntico ao intestinal.<sup>6,27</sup> Neste contexto de inflamação ocorrem mutações génicas e consequentes alterações moleculares, que levam à ativação de vias oncogénicas e a inativação de vias onde estão envolvidos os produtos de genes supressores de tumor, contribuindo para a proliferação celular descontrolada e a instabilidade genética.<sup>6</sup>

Algumas das alterações genéticas que contribuem para a carcinogénese incluem mutações em dois genes críticos como *CDH1* e *TP53*,<sup>43</sup> além da instabilidade microssatélite e metilação anómala do DNA, que desregulam as funções celulares normais, promovendo a malignidade.<sup>6</sup>

No entanto, a carcinogénese gástrica encontra-se frequentemente associada à infeção pela bactéria *Helicobacter pylori*, correspondendo a um processo de várias etapas, conhecido como cascata de Correa<sup>47</sup> (Figura 9). A presença deste agente invasor na mucosa gástrica provoca um processo inflamatório, denominado de gastrite superficial.<sup>47,48</sup> Quando a infeção persiste e não é erradicada, evolui para a gastrite crónica atrófica, caracterizada pela atrofia da mucosa gástrica e redução do número de células parietais. Esta perda celular leva a uma diminuição da acidez gástrica, consequente aumento de pH, criando um ambiente mais propício à proliferação de bactérias.<sup>29,47</sup> Estas bactérias são responsáveis pela produção de nitrosaminas, substâncias carcinogénicas que levam à instabilidade genética das células.<sup>29</sup> Todas estas alterações promovem uma adaptação da mucosa gástrica, através da substituição do epitélio glandular gástrico por um epitélio intestinal, designando-se de metaplasia intestinal.<sup>29</sup> A acumulação de alterações genéticas e moleculares ao nível celular leva à evolução da lesão para displasia (lesão pré-maligna), que culmina, posteriormente, no desenvolvimento de adenocarcinoma.<sup>17,47–49</sup>



**Figura 9** Cascata de Correa desencadeada pela *Helicobacter pylori*. Figura criada com BioRender.com

#### 4.4. Lesões precursoras de malignidade

As principais lesões precursoras de malignidade no estômago são a gastrite atrófica crônica e a metaplasia intestinal.<sup>2,12,17,49</sup> A gastrite atrófica caracteriza-se pela perda das glândulas gástricas,<sup>50</sup> apagamento da mucosa e aumento da visibilidade da arquitetura vascular, que é mais evidente na região do antro.<sup>2,51</sup> Na região do corpo, a gastrite atrófica causa um apagamento das pregas.<sup>2</sup>

A metaplasia intestinal causada pela infecção por *Helicobacter pylori*, pode ser classificada como completa ou incompleta.<sup>2,17,52</sup> Na metaplasia completa, a mucosa gástrica apresenta um epitélio semelhante ao do intestino delgado e está associada a um baixo risco de progressão maligna.<sup>2,53,54</sup> No caso da metaplasia incompleta, o epitélio é semelhante ao do cólon e apresenta um maior risco de progressão para adenocarcinoma.<sup>2,17,53,54</sup> A metaplasia intestinal é mais frequente na região do antro, em que macroscopicamente a mucosa apresenta aspeto mamilonado.<sup>52</sup> A reversibilidade destas alterações depende do subtipo de metaplasia e da eliminação dos fatores de risco. Estudos indicam que a erradicação desta bactéria pode levar à regressão parcial ou completa da metaplasia intestinal completa, especialmente em estadios iniciais. Contudo, a metaplasia incompleta tende a ser mais persistente e apresenta menor probabilidade de regressão, mesmo após a eliminação do agente infeccioso.<sup>2,29,53</sup>

A displasia gástrica, considerada pela OMS como lesão pré-maligna irreversível, consiste numa alteração da morfologia do epitélio por ocorrer a perda da polaridade celular e atipia celular, sem invasão da lâmina própria.<sup>52</sup> Morfologicamente, este tipo de lesão pode ser

classificada como intestinal (adenomatosa) ou gástrica (foveolar).<sup>46</sup> Quanto ao risco para desenvolvimento de cancro, a displasia pode ser classificada como de baixo grau, o que significa que apenas parte do epitélio é afetado por células atípicas,<sup>17,46,52</sup> ou displasia de alto grau, quando existe uma grande distorção arquitetural das glândulas onde a maioria das células são atípicas com núcleos muito hiper cromáticos.<sup>52</sup> A displasia de alto grau, pode surgir como uma lesão plana, deprimida ou elevada, podendo ocorrer a ulceração ou alteração da cor e é encontrada mais frequentemente no antro.<sup>52</sup>

Os pólipos são muito comuns no trato gastrointestinal e podem também ser considerados lesões pré-malignas.<sup>52</sup> De acordo com a OMS, existem três tipos de pólipos gástricos principais: os pólipos hiperplásicos; pólipos de glândulas fúndicas; e pólipos adenomatosos.<sup>19,52</sup> Alguns estudos são discordantes relativamente ao tipo de pólipo mais frequente no estômago, uns nomeiam os pólipos hiperplásicos<sup>19</sup> enquanto outros referenciam os pólipos de glândulas fúndicas<sup>55,56</sup>.

Os pólipos hiperplásicos, também denominados inflamatórios, que estão muitas vezes associados à gastrite crónica e à gastrite causada pela *Helicobacter pylori*, raramente apresentam displasia e, por isso, têm uma baixa taxa de progressão para malignidade.<sup>19,52</sup> Normalmente os pólipos estão localizados no antro, apresentam uma superfície externa lisa, podendo ser sésseis ou pediculados e possuem menos de 1 cm de diâmetro.<sup>19,52</sup> No entanto, quando têm mais de 1 cm de diâmetro o risco de progressão para malignidade aumenta, sendo que cerca de 2-6% contêm foco de adenocarcinoma.<sup>56</sup>

Quanto aos pólipos de glândulas fúndicas, desenvolvem-se a partir deste tipo de glândulas e só aparecem nas regiões do corpo ou do fundo do estômago.<sup>52,56</sup> Estes pólipos podem surgir esporadicamente ou então associados a síndromes genéticas hereditárias, como é o caso da síndrome de polipose adenomatosa familiar.<sup>17,19</sup> Mais uma vez, as superfícies externas são lisas, avermelhadas, cobertas com exsudado esbranquiçado de fibrina e possuem menos de 5 mm de diâmetro.<sup>17,52</sup>

Por fim, os pólipos adenomatosos, ou adenoma gástrico, são considerados lesões neoplásicas,<sup>56</sup> que apresentam cerca de 30% a 40% de risco de malignidade quando relacionados com displasia.<sup>13</sup> Cerca de 30% dos pólipos adenomatosos são lesões invasivas, caracterizadas pela proliferação anormal de células tumorais que ultrapassam a membrana basal e invadem a lâmina própria da mucosa ou até a submucosa.<sup>17</sup> Normalmente estão localizados no antro, podem ser sésseis ou pediculados, apresentam-se como lesões solitárias, de aspeto viloso ou bosselado, com menos de 2 cm de diâmetro.<sup>17,52,57</sup> Alguns pólipos podem ter

mais de 2 cm de diâmetro e cerca de 50% destes contêm foco de adenocarcinoma.<sup>17</sup> Histologicamente, as células formam uma estrutura epitelial desorganizada, onde as células apresentam núcleos hipercromáticos e com mitoses ocasionais.<sup>57</sup>

#### 4.5. Cancro gástrico precoce

O CGP define-se por ser uma lesão superficial invasiva epitelial que está limitada à mucosa ou à submucosa, independentemente de existirem ou não gânglios linfáticos metastizados.<sup>7,8</sup> A maioria destas lesões são assintomáticas o que leva a serem descobertas num estado mais avançado e de pior prognóstico.<sup>46,58</sup>

Como mencionado anteriormente, a incidência global do cancro gástrico, incluindo o CGP, varia significativamente com a localização geográfica. O CGP é mais prevalente em países da Ásia Oriental, como Japão, Coreia do Sul e China, onde foram implementados programas de rastreio em larga escala. Com estes programas houve um aumento do número de diagnósticos do CGP nesses países em comparação com os países ocidentais. Por exemplo, na Coreia do Sul e no Japão, a frequência do CGP em relação ao total de casos de cancro gástrico pode chegar a 50%, devido à prática regular do rastreio endoscópico.<sup>59</sup>

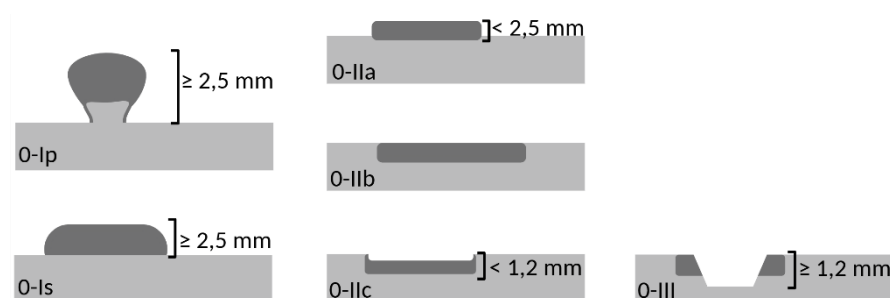
A deteção precoce é crucial, pois permite intervenções menos invasivas e com maior probabilidade de cura.<sup>60</sup> Intervenções diagnósticas e terapêuticas precoces, como a ressecção endoscópica, são associadas a melhores taxas de sobrevivência e a uma menor necessidade de procedimentos mais invasivos, como a gastrectomia total ou parcial.<sup>59</sup>

Os aspetos macroscópicos do CGP podem variar significativamente, tornando o diagnóstico desafiador durante os exames endoscópicos. Estas lesões podem surgir com diferentes aspetos macroscópicos, por vezes difíceis de detetar durante a endoscopia.<sup>61</sup> A classificação endoscópica de Paris foi desenvolvida para ajudar na identificação e categorização dessas lesões.<sup>52,62</sup>

##### 4.5.1. Classificação de Paris

A classificação de Paris foi proposta em 2002 para a caracterização das lesões superficiais do trato gastrointestinal, com base na sua morfologia, tamanho, profundidade de invasão, e diferenciação histológica (Figura 10).<sup>62</sup> Macroscopicamente, estas lesões de CGP são classificadas como tipo 0, distinguindo-se as polipoides e as não polipoides. As polipoides (0-I) são lesões que se elevam mais de 2,5 mm acima da superfície da mucosa adjacente,<sup>9</sup> normalmente são maiores do que pólipos benignos, de aspeto granular ou lobulado,<sup>61</sup> e tanto

podem ser pediculadas (O-Ip) como sésseis (O-Is) (Figura 10). As lesões não polipoides incluem as superficiais (O-II) e as escavadas ou ulceradas (O-III) (Figura 10). As lesões superficiais são, ainda, subdivididas consoante a altura da lesão em discretamente elevada (O-IIa), plana (O-IIb) e discretamente deprimida (O-IIc) (Figura 10). A classificação destas lesões não depende só do aspeto macroscópico, mas também da altura ou profundidade de invasão. As lesões O-IIa são aquelas em que a altura não ultrapassa os 2,5 mm. Quando a profundidade de invasão é menor que 1,2 mm as lesões são classificadas como O-IIc, porém lesões com uma profundidade de invasão superior a 1,2 mm são consideradas O-III (Figura 10).<sup>9,18,61-64</sup>



**Figura 10** Morfologia das lesões gástricas do tipo O, na mucosa gástrica, segundo a classificação de Paris. Adaptado de: Endoscopic Classification Review Group.<sup>9</sup> Figura criada com BioRender.com

Consoante a sua morfologia, as lesões polipoides (O-I) podem ser confundidas com pólipos hiperplásicos, enquanto as lesões superficiais planas (O-IIb) podem ser confundidas com gastrite atrófica. As lesões do tipo O-IIc e O-III apresentam normalmente maior profundidade e, por isso, são mais propícias a invadir a submucosa.<sup>61</sup>

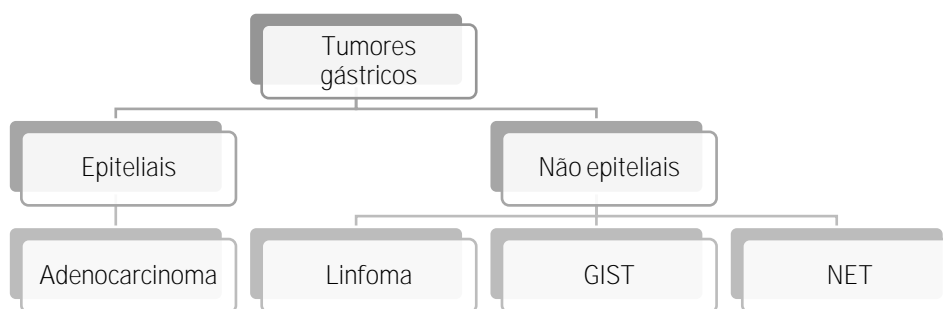
A avaliação da profundidade de invasão da submucosa (sm) é classificada através da ultrassonografia endoscópica, sendo classificada como sm1, quando a lesão invade até 500  $\mu\text{m}$  da submucosa, ou sm2 quando a invasão da submucosa é superior a 500  $\mu\text{m}$ .<sup>65</sup> No caso da invasão ser sm1, o risco de haver gânglios linfáticos metastizados é baixo, enquanto uma classificação de sm2 aumenta a probabilidade de metastização ganglionar.<sup>62,66</sup>

As lesões nem sempre se enquadram nestes padrões, e uma das vantagens desta classificação é a possibilidade de identificar também lesões mistas, como por exemplo, lesões elevadas e centralmente deprimidas (O-IIa + O-IIc) ou lesões ulceradas com bordos deprimidos (O-III + O-IIc).<sup>9,61,62</sup>

#### 4.6. Cancro gástrico invasivo

As neoplasias gástricas malignas podem ser classificadas consoante o tecido e célula de origem (Figura 11) e, de acordo com a UICC (do inglês, *Union for International Cancer Control*),

existem quatro tumores gástricos principais: o adenocarcinoma, o linfoma, o tumor estromal gastrointestinal (GIST) e o tumor neuroendócrino (NET).<sup>67</sup>



**Figura 11** Esquema dos diferentes tipos de tumores do estômago de acordo com a sua origem celular.

O adenocarcinoma gástrico é a neoplasia predominante do estômago, correspondendo a cerca de 90% de todos os casos de cancro gástrico.<sup>68</sup> Devido à sua elevada incidência, o termo "cancro do estômago" é frequentemente utilizado para se referir ao adenocarcinoma.<sup>69,70</sup> O adenocarcinoma é uma neoplasia que tem origem no epitélio glandular do estômago,<sup>52</sup> onde 90% apresentam a forma esporádica<sup>71,72</sup> e 10% são provenientes de agregados familiares, em que apenas 1 a 3% são hereditárias.<sup>11,12,72</sup>

Existem diferentes sistemas de classificação histológica utilizados para categorizar os adenocarcinomas gástricos, os principais são a classificação de Laurén e a classificação da OMS.<sup>10,52</sup>

A classificação histológica de Laurén divide os adenocarcinomas em dois subtipos principais: o adenocarcinoma do tipo intestinal e o do tipo difuso (Tabela 1).<sup>10</sup> No entanto, é reconhecido ainda um terceiro, designado por adenocarcinoma do tipo misto, que corresponde aos tumores que apresentam características tanto do tipo intestinal, como do tipo difuso.<sup>6,21,68,73</sup>

O adenocarcinoma do tipo intestinal é o subtipo mais comum (54%) e surge tipicamente no estômago distal, nomeadamente na região do antro.<sup>44</sup> Este subtipo está, normalmente, associado à infeção pela *Helicobacter pylori* e a lesões pré-malignas que advêm da infeção, como a displasia e a metaplasia intestinal.<sup>11,52</sup> Macroscopicamente, é uma lesão volumosa e, normalmente, vegetante e/ou ulcerada, sendo grande e visível por endoscopia.<sup>52</sup> Em termos histológicos, é uma neoplasia bem diferenciada, com um epitélio predominantemente glandular, semelhante às células glandulares intestinais.<sup>52</sup>

Quanto ao adenocarcinoma do tipo difuso (32%), é o mais comum da forma hereditária.<sup>44</sup> Surge mais na região proximal do estômago, nomeadamente no cárdia, e está associado a mutações ou alterações epigenéticas no gene *CDH1*,<sup>12</sup> que codifica a caderina E, uma proteína de adesão celular epitelial.<sup>74</sup> A diminuição da expressão ou a perda de expressão desta proteína leva a uma menor adesão celular e, por isso, as células neoplásicas invadem a parede em

profundidade e de forma isolada ou em pequenos grupos de células.<sup>74</sup> Assim, num estadio inicial, a maioria das vezes não há formação de lesão à superfície da mucosa gástrica e, por conseguinte, não há tradução macroscópica. Em termos microscópicos, observam-se células em anel de sinete, caracterizadas por mucinas intracitoplasmáticas abundantes que deslocam os núcleos para a periferia, conferindo-lhes uma aparência distintiva.<sup>52,74,75</sup> Numa fase mais avançada da doença, pode surgir a linite plástica, que corresponde a uma reação desmoplásica em que toda a parede do estômago está infiltrada por neoplasia, levando a um espessamento e rigidez da parede.<sup>10,52,76</sup>

**Tabela 1** Comparação das características do adenocarcinoma do tipo intestinal e do adenocarcinoma do tipo difuso.

	Tipo intestinal	Tipo difuso
<b>Percursos</b>	Metaplasia intestinal Displasia	Alterações genéticas e epigenéticas no gene CDH1
<b>Localização</b>	Região distal (antro)	Região proximal (cárdia)
<b>Macroscopia</b>	Lesão polipoide/vegetante ou ulcerada	Lesão plana ou não identificável Linite plástica
<b>Histologia</b>	Epitélio glandular Bem diferenciado	Perda de coesão Células em anel de sinete

A classificação histológica da OMS reconhece cinco subtipos principais de adenocarcinomas gástricos: tubular, papilar, mucinoso, pouco coeso e misto.<sup>52</sup> Em comparação com a classificação de Laurén, os subtipos tubular e papilar correspondem ao adenocarcinoma do tipo intestinal, enquanto o subtipo pouco coeso e misto correspondem ao adenocarcinoma do tipo difuso e misto, respetivamente.<sup>44,52</sup> Quanto ao subtipo mucinoso, pode corresponder a qualquer um dos três subtipos da classificação de Laurén dependendo do componente prevalente na diferenciação celular.<sup>21</sup>

#### 4.7. Estadiamento

O estadiamento TNM é o sistema de classificação de neoplasias malignas criado pela UICC e aceite internacionalmente.<sup>14,67,77</sup> Este sistema de estadiamento visa agrupar casos de cancro com base no prognóstico e na sobrevivência, padronizando registos, assim como facilitando a comunicação entre profissionais de saúde em diferentes instituições e países e o desenvolvimento de melhores estratégias terapêuticas.<sup>14</sup>

A classificação da extensão anatómica do tumor pode ser baseada nos critérios de **estadiamento do sistema TNM, em que “T” corresponde à extensão do tumor primário, “N”** corresponde à ausência ou presença de metástases no gânglios linfáticos regionais, bem como

à extensão dessas metástases ganglionares, e “M” traduz a ausência ou presença de metástases à distância.<sup>14,77</sup>

Para neoplasias epiteliais em órgãos ocos, como é o caso do estômago, o estadiamento T depende principalmente da profundidade de invasão.<sup>77</sup> A classificação deste sistema para os adenocarcinomas gástricos está descrita na Tabela 2.

**Tabela 2** – Classificação TNM para o adenocarcinoma gástrico, de acordo com as diretrizes da 8ª edição do manual de estadiamento de cancro da *American Joint Committee on Cancer*<sup>77</sup>

<b>Categoria</b>	<b>Critério</b>
<b>T – Tumor primário</b>	
TX	Sem possibilidade de avaliar o tumor primário
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : tumor intraepitelial sem invasão da lâmina própria, displasia de alto grau
T1	Tumor invade a lâmina própria, a muscular da mucosa ou a submucosa
T1a	Tumor invade a lâmina própria ou a muscular da mucosa
T1b	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria*
T3	Tumor invade o tecido adiposo da subserosa sem invasão do peritoneu visceral ou estruturas adjacentes**
T4	Tumor invade a serosa (peritoneu visceral) ou os órgãos adjacentes**
T4a	Tumor invade a serosa (peritoneu visceral)
T4b	Tumor invade os órgãos adjacentes
<b>N – Gânglios linfáticos</b>	
regionais	Não se identificam gânglios linfáticos regionais
NX	Ausência de metástases nos gânglios linfáticos regionais
N0	1 a 2 gânglios linfáticos regionais metastizados
N1	3 a 6 gânglios linfáticos regionais metastizados
N2	7 ou mais gânglios linfáticos regionais metastizados
N3	7 a 15 gânglios linfáticos regionais metastizados
N3a	16 ou mais gânglios linfáticos regionais metastizados
N3b	
<b>M – Metástases à distância</b>	
M0	Não se identificam metástases à distância
M1	Identificam-se metástases à distância

\*O tumor pode invadir a muscular própria com extensão nos ligamentos gastro-cólico ou gastro-hepático, ou no pequeno/grande epíplon, sem perfuração do peritoneu visceral que cobre essas estruturas. Neste caso, o tumor é classificado como T3. Se houver perfuração do peritoneu visceral que cobre os ligamentos gástricos ou o epíplon, o tumor deve ser classificado como T4.

\*\*A extensão intramural para o esôfago ou duodeno não é considerada invasão de uma estrutura adjacente, mas é classificada usando a profundidade da maior invasão em qualquer uma destas estruturas.

Existem diferentes tipos de estadiamento TNM, no entanto, os mais relevantes para este estudo são o clínico (cTNM) que é atribuído com base no exame físico, na imagiologia, na endoscopia, na biópsia, entre outros; e o patológico (pTNM) atribuído pela anatomia patológica após o exame anatomopatológico da peça cirúrgica.<sup>77</sup> O estadiamento patológico é mais exato e mais informativo, sendo normalmente utilizado para a decisão terapêutica.<sup>14,77</sup>

De acordo com este estadiamento, a neoplasia é classificada em 4 estádios (Tabela 3), em que no estádio I a neoplasia encontra-se limitada ao órgão, nos estádios II e III verifica-se uma grande invasão local da neoplasia, com presença de gânglios regionais metastizados e, por fim, o estádio IV com presença de metástases à distância.<sup>67</sup>

**Tabela 3** Determinação do estádio do cancro gástrico de acordo com a extensão do tumor (T), a presença de tumor nos gânglios regionais (N) e metástases à distância (M). Adaptado de: Mantziari *et al.*<sup>78</sup>

Estádio	N0	N1	N2	N3a	N3b	M1
T1	IA	IB	IIA	IIB	IIIB	IV
T2	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
T3	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV
T4a	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV
T4b	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IV
M1	IV	IV	IV	IV	IV	IV

#### 4.8. Prognóstico

O prognóstico do cancro gástrico é determinado por um conjunto de fatores clínicos, patológicos e moleculares. O estadiamento é um dos principais fatores prognósticos, influenciando diretamente as abordagens terapêuticas e a taxa de sobrevivência.<sup>79</sup> Outros fatores que influenciam são o tipo histológico e localização do tumor e o seu grau de diferenciação (bem diferenciado – melhor prognóstico, mal diferenciado – pior prognóstico).<sup>79</sup> As características nucleares, como a presença de atipia significativa e um elevado número de mitoses, especialmente se estas forem atípicas, são indicativos de um comportamento mais agressivo do tumor e, conseqüentemente, de um pior prognóstico.<sup>13,79</sup>

Tumores diagnosticados em estádios iniciais, como o CGP (estádio I), apresentam uma taxa de sobrevivência a 5 anos significativamente elevada, muitas vezes acima dos 90%, em contraste com estádios mais avançados (III e IV), onde a taxa pode ser inferior a 30%.<sup>3,43,80</sup> Lesões do tipo mistas, como O-IIa + O-IIc, apresentam um pior prognóstico e risco aumentado de invasão da submucosa comparativamente com lesões polipoides (O-I), o que também complica o tratamento e diminui a taxa de sobrevivência.<sup>61</sup>

Além disso, o adenocarcinoma do tipo intestinal, localizado maioritariamente na região distal do estômago, estando o seu desenvolvimento frequentemente associado a fatores ambientais, e as lesões pré-malignas, têm um prognóstico relativamente mais favorável, comparativamente ao adenocarcinoma do tipo difuso, localizado na região proximal do estômago, mais comum em populações mais jovens (< 50 anos) e menos relacionado a fatores de risco ambientais, o qual apresenta um comportamento mais agressivo e um pior prognóstico.<sup>78</sup>

## 5. Recomendações clínicas para o cancro gástrico precoce

O tratamento do CGP requer uma abordagem multidisciplinar, fundamentada em recomendações baseadas na evidência. Este capítulo visa abordar de forma detalhada as principais recomendações e diretrizes clínicas que orientam a prática dos gastroenterologistas, desde o diagnóstico precoce até às opções terapêuticas disponíveis, como a ressecção endoscópica e as intervenções cirúrgicas. Serão também discutidas as técnicas específicas de disseção endoscópica e as estratégias de tratamento de lesões gástricas em função das suas características morfológicas. Estas recomendações são essenciais para a padronização dos cuidados clínicos, promovendo intervenções eficazes e seguras no tratamento do CGP.<sup>46</sup>

### 5.1. Métodos de diagnóstico

A endoscopia digestiva alta é considerada o principal método de diagnóstico do cancro gástrico, por possibilitar a deteção de lesões ou irregularidades na mucosa, posteriormente biopsadas para obtenção de um diagnóstico histológico.<sup>15-17,49</sup>

Esta técnica é amplamente utilizada no rastreio gástrico, permitindo não só a visualização direta da mucosa gástrica e a caracterização de lesões suspeitas, como também a realização de biópsias.<sup>49,68</sup>

A avaliação da superfície mucosa pode ser realizada por diferentes métodos endoscópicos como a endoscopia com luz branca, a cromoendoscopia, a endoscopia por imagem de banda estreita, endoscopia por imagem de laser azul ou a endomicroscopia confocal com laser.<sup>15,16,49,63</sup>

A endoscopia de luz branca (WLE, do inglês *white light endoscopy*) proporciona uma visão clara da mucosa gástrica e é o método convencional de imagem endoscópica.<sup>61</sup> Este método é utilizado para identificar transformações carcinomatosas em lesões gástricas, como a descoloração avermelhada, lesões polipoides, lesões deprimidas e ulcerações na mucosa.<sup>15,17,63</sup>

A cromoendoscopia (CE, do inglês *chromoendoscopy*), por outro lado, é uma técnica tradicional que envolve a aplicação de corantes, como o índigo carmim, que facilita a identificação de anomalias na mucosa gástrica.<sup>9,15,63,81</sup>

A Figura 12 serve de exemplo para observar o impacto entre duas técnicas endoscópicas (WLE e CE) na deteção de lesões gástricas.



**Figura 12** Imagens endoscópicas representativas de lesões superficiais gástricas, segundo a classificação de Paris, obtidas por endoscopia de luz branca e cromoendoscopia. O-I – lesão polipoide; O-IIa – lesão discretamente elevada; O-IIb – lesão plana; O-IIc – lesão discretamente deprimida. Adaptado de: Fujiyoshi *et al.*<sup>61</sup>

A endoscopia por imagem de banda estreita (NBI, do inglês *narrow band imaging*) é uma forma de CE que, ao invés de utilizar corantes, baseia-se na utilização de um filtro ótico rotativo que restringe a luz em duas bandas estreitas, aumentando a definição da mucosa e o contraste vascular.<sup>15</sup> A endoscopia por imagem de banda estreita de alta ampliação (ME-NBI, do inglês *magnifying endoscopy with narrow band imaging*) combina endoscopia de alta ampliação, permitindo um zoom ótico de até 150 vezes, com imagem de banda estreita para uma avaliação detalhada da mucosa.<sup>15,61,81</sup>

A endoscopia por imagem de laser azul utiliza um laser para criar uma banda azul estreita, melhorando a observação das estruturas vasculares sem necessidade de filtro, resultando em maior intensidade luminosa.<sup>15</sup> A endomicroscopia confocal com laser (CLE, do inglês *confocal laser endomicroscopy*) baseia-se na utilização de um laser de baixa potência para iluminar o tecido e detectar a luz fluorescente refletida, permitindo uma avaliação histológica endoscópica de alta resolução.<sup>15,61,81</sup>

Apesar da endoscopia de alta ampliação e a CLE permitirem uma avaliação mais precisa das lesões, estas são técnicas menos utilizadas por não estarem disponíveis na maioria dos hospitais, devido aos custos de obtenção elevados.<sup>61</sup>

Durante a realização de uma endoscopia, o mais importante é procurar áreas características de lesões suspeitas de CGP, tais como, irregularidades da mucosa ou alterações da cor, como por exemplo, uma mucosa mais esbranquiçada ou mais avermelhada.<sup>60,82</sup>

A Tabela 4 compara várias técnicas endoscópicas quanto à sua sensibilidade, especificidade e precisão na detecção de diferentes lesões gástricas, nomeadamente o CGP e as lesões precursoras, como a metaplasia intestinal e a displasia. No contexto de rastreio de lesões gástricas, é desejável uma técnica que apresente uma grande sensibilidade, mesmo que isso

implique uma especificidade moderada a reduzida. A técnica de WLE, apesar de apresentar uma sensibilidade que varia entre 33,3% e 64,0%,<sup>83,84</sup> possui uma elevada especificidade de 99,0%,<sup>85</sup> o que significa que é eficaz em excluir falsos positivos, embora possa falhar na deteção de muitas lesões subtis. No entanto, as técnicas que demonstram maior sensibilidade, como a ME-NBI, que pode atingir até 95,0% de sensibilidade e 98,8% de especificidade,<sup>86,87</sup> são as mais adequadas para um rastreio eficaz.

Para um diagnóstico preciso, as técnicas que exibem uma elevada especificidade são essenciais. A CLE e a endoscopia de ampliação com laser azul demonstram especificidades de 93,5% e 91,6%, respetivamente, tornando-as ferramentas valiosas para a exclusão de lesões malignas.<sup>86,88</sup> A ME-NBI destaca-se também pelos seus resultados superiores, com uma sensibilidade média de cerca de 80% e uma especificidade de 92%, posicionando-a como uma técnica robusta para a deteção de lesões precoces.

A análise da tabela indica que, enquanto métodos como a WLE são valiosos para o rastreio, técnicas como a ME-NBI e a CLE devem ser priorizadas em contextos onde a precisão do diagnóstico é crucial, dado que oferecem uma combinação ideal de sensibilidade e especificidade. Neste sentido, a ME-NBI emerge como a técnica que melhor equilibra sensibilidade e especificidade, tornando-se a escolha mais adequada para a deteção de CGP e lesões precursoras.

**Tabela 4** Comparação da sensibilidade e especificidade das diferentes técnicas endoscópicas utilizadas para a detecção de lesões gástricas, de acordo com diferentes estudos.

Técnica		Autor		Maki <i>et al.</i> , 2013 <sup>84</sup> (n= 307)	Liu <i>et al.</i> , 2014 <sup>87</sup> (n=207)		Fujiwara <i>et al.</i> , 2015 <sup>89</sup> (n=103)	Gong <i>et al.</i> , 2015 <sup>86</sup> (n=86)		Pimentel-Nunes <i>et al.</i> , 2016 <sup>85</sup> (n=238)		Zhang <i>et al.</i> , 2016 <sup>90</sup> (n=527)	Zhang <i>et al.</i> , 2016 <sup>90</sup> (n=2153)	Dohi <i>et al.</i> , 2017 <sup>88</sup> (n=127)	Sha <i>et al.</i> , 2017 <sup>83</sup> (n=132)	Tahara <i>et al.</i> , 2024 <sup>91</sup> (n=228)
				CGP	MI	CGP	Lesões gástricas	Lesões neoplásicas	Carcinoma indiferenciado	MI	Displasia	CGP	CGP	Lesões gástricas	MI	Lesões gástricas
WLE	Sensibilidade, %	64,0	-	-	-	-	-	-	53,0	74,0	48,0	-	46,9	33,3	70,1	
	Especificidade, %	94,0	-	-	-	-	-	-	98,0	99,0	67,0	-	80,0	28,8	52,6	
CE	Sensibilidade, %	-	-	-	43,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	65,8
	Especificidade, %	-	-	-	81,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	63,1
NBI	Sensibilidade, %	-	-	-	-	-	-	-	87,0	92,0	-	-	-	-	66,7	-
	Especificidade, %	-	-	-	-	-	-	-	97,0	99,0	-	-	-	-	68,2	-
ME-NBI	Sensibilidade, %	95,0	71,8	80,0	78,0	91,7	50,0	-	-	-	82,0	-	-	-	-	88,6
	Especificidade, %	88,0	95,2	98,8	92,9	95,4	88,9	-	-	-	91,0	-	-	-	-	88,6
CLE	Sensibilidade, %	-	-	-	-	90,0	73,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Especificidade, %	-	-	-	-	93,5	88,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Endoscopia de ampliação com laser azul	Sensibilidade, %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	93,8	-	-	-
	Especificidade, %	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	91,6	-	-	-

MI- metaplasia intestinal; CGP- cancro gástrico precoce; WLE- *white light endoscopy*; CE- *chromoendoscopy*; NBI- *narrow band imaging*; ME-NBI- *magnifying endoscopy with narrow band imaging*; CLE- *confocal laser endomicroscopy*

Estas técnicas endoscópicas são complementadas pela colheita de biópsias dirigidas, onde são aplicadas práticas para assegurar a obtenção de amostras representativas, essenciais para o diagnóstico histopatológico.<sup>17,49</sup> O protocolo de Sydney tem por base um conjunto de diretrizes para a realização de biópsias, particularmente, em lesões gástricas. Consiste num modelo em que devem ser colhidos fragmentos de forma mapeada das várias regiões do estômago, preferencialmente, duas do antro (da pequena e da grande curvatura, a 3 cm do piloro), uma da incisura angular, e duas do corpo (da pequena curvatura, a 4 cm proximais da incisura, e da região média da grande curvatura), num total de 5 fragmentos.<sup>49,92</sup>

Segundo Waddingham *et al.*, quando existe suspeita de metaplasia intestinal ou gastrite atrófica, é aconselhado seguir o esquema de biópsia do protocolo de Sydney.<sup>12</sup> No caso de haver úlceras, é recomendado recolher múltiplos fragmentos (mais de oito) na base e nas extremidades, de modo a confirmar o tipo de lesão.<sup>92,93</sup>

Lordick *et al.* defende que devem ser realizadas 5 a 8 biópsias para um diagnóstico histológico mais exato, especialmente em caso de lesões ulceradas.<sup>68</sup>

Para as lesões submucosas que não estão acessíveis por biópsia convencional, a citologia por aspiração com agulha fina permite a obtenção de amostras destas lesões, assim como as escovagens citológicas também podem ser utilizadas para avaliar lesões superficiais de difícil acesso.<sup>94</sup> A implementação destas abordagens na prática clínica diária, como a colheita de biópsias com base no protocolo de Sydney, e a realização de múltiplas biópsias em lesões ulceradas, é fundamental para a deteção precoce do cancro gástrico.

## 5.2. Abordagens terapêuticas

As abordagens terapêuticas para o tratamento do CGP e de lesões precursoras de malignidade têm evoluído significativamente, com ênfase em técnicas que preservam a função gástrica e minimizam a necessidade de uma intervenção invasiva.<sup>2</sup> Neste contexto, a ressecção endoscópica e a cirurgia destacam-se como intervenções cruciais, cada uma com indicações específicas baseadas na extensão e nas características da lesão. As técnicas endoscópicas, incluindo a ressecção endoscópica da mucosa (EMR, do inglês *endoscopic mucosal resection*) e a disseção submucosa endoscópica (ESD, do inglês *endoscopic submucosal dissection*), são preferencialmente aplicadas em casos onde a possibilidade de disseminação linfática é mínima, oferecendo a vantagem de uma recuperação mais rápida e menor morbidade.<sup>18</sup> Por outro lado, a cirurgia, especialmente a gastrectomia parcial ou total, é reservada para lesões de maior

dimensão ou com características que sugerem invasão submucosa profunda, garantindo uma abordagem mais abrangente e eficaz para os casos avançados.<sup>16</sup>

### 5.2.1. Ressecção endoscópica

A ressecção endoscópica é uma abordagem minimamente invasiva para o tratamento de lesões precursoras de malignidade e de CGP, que visa a remoção completa do tumor com preservação da mucosa adjacente.<sup>60,95</sup> Esta abordagem deve ser ponderada quando a probabilidade de existirem gânglios linfáticos metastizados é muito baixa e quando a lesão é identificável e acessível endoscopicamente, o que permite a sua ressecção completa.<sup>16,96</sup>

Na Tabela 5 estão resumidos os critérios usados para a ressecção do CGP, em que, por exemplo, o uso da técnica EMR é mais limitado relativamente à técnica ESD.

**Tabela 5** Critérios de ressecção endoscópica para o cancro gástrico precoce. Adaptado de: Friedel e Stavropoulos<sup>97</sup> e Fujishiro<sup>60</sup>

Classificação histológica	Profundidade de invasão					
	T1a				T1b	
	Sem ulceração		Com ulceração		SM1	SM2
	≤ 20 mm	> 20 mm	≤ 30 mm	> 30 mm	≤ 30 mm	Sem limite
<b>Intestinal</b>	EMR/ESD	ESD	ESD	Cirurgia**	ESD	Cirurgia**
<b>Difuso</b>	ESD*	Cirurgia**	Cirurgia**	Cirurgia**	Cirurgia**	Cirurgia**

\*Critérios para ESD, mas deve ser considerado para cirurgia  
 \*\*Gastrectomia com disseção ganglionar  
 T1a- Tumor invade a mucosa; T1b- Tumor invade a submucosa (SM)  
 EMR- ressecção endoscópica da mucosa; ESD- disseção submucosa endoscópica

#### 5.2.1.1 Ressecção endoscópica da mucosa

A EMR é uma técnica simples e utilizada para a remoção de lesões gástricas do tipo 0-IIa, com menos de 10 mm, sem evidência de invasão submucosa.<sup>16,17,98</sup> Esta técnica não é recomendada para ressecção de CGP com tamanho superior a 20 mm.<sup>98</sup> Existem quatro principais técnicas de EMR que incluem a EMR assistida por injeção, a EMR assistida por *cap*, a EMR assistida por ligadura e a EMR submersa. Cada uma destas técnicas possui vantagens e desvantagens, as quais são importantes considerar ao escolher a abordagem mais adequada para a ressecção de lesões no trato gastrointestinal.<sup>18,99-101</sup>

A EMR assistida por injeção envolve a injeção de uma solução na submucosa sob a lesão, criando uma elevação que facilita a captura e remoção da lesão com uma ansa, minimizando assim o risco de danos às camadas mais profundas da parede gastrointestinal. Esta técnica é amplamente utilizada devido à sua simplicidade e eficácia, especialmente em lesões menores. A principal vantagem é a capacidade de gerar a elevação da submucosa que simplifica a

remoção da lesão. No entanto, esta técnica pode ser limitada em lesões com fibrose ou que não levantam adequadamente após a injeção, tornando a ressecção mais desafiadora.<sup>99,101,102</sup>

A EMR assistida por *cap* utiliza um dispositivo de sucção (*cap*) acoplado à extremidade do endoscópio, permitindo que a mucosa seja retraída para dentro do *cap* após a injeção submucosa. Inicialmente, a lesão é aspirada para dentro do *cap*, posteriormente, uma ansa eletrocirúrgica é utilizada para ressecá-la. Esta técnica é particularmente útil em lesões localizadas em áreas de difícil acesso, pois a utilização do *cap* permite melhorar a visibilidade da lesão durante a ressecção da lesão. Contudo, lesões grandes podem ser uma desvantagem para esta técnica.<sup>18,99,101,102</sup>

A EMR assistida por ligadura utiliza um dispositivo de ligadura para criar um pseudopólipo, que é subseqüentemente ressecado com uma ansa eletrocirúrgica. Esta técnica pode ser realizada com ou sem injeção da submucosa prévia, no entanto existe a possibilidade da ressecção ser incompleta se a lesão não for capturada adequadamente pela ligadura.<sup>18,101-103</sup>

Por fim, a EMR submersa é uma técnica inovadora em que a lesão é imersa em água, eliminando a necessidade de injeção submucosa. A imersão em água permite que a mucosa e a submucosa flutuem para longe das camadas musculares mais profundas, facilitando a ressecção e reduzindo o risco de disseminação de células neoplásicas para camadas mais profundas. Esta técnica é especialmente útil em casos de lesões planas ou em situações em que a injeção submucosa é difícil devido a fibrose ou outras complicações. Contudo, é necessário alguma destreza por parte do gastroenterologista e não deve ser utilizada em casos de lesões muito grandes.<sup>18,99,101,102</sup>

#### 5.2.1.2 Dissecção submucosa endoscópica

A ESD é uma técnica mais avançada que permite a remoção de adenocarcinomas do tipo intestinal até 30 mm ou do tipo difuso até 20 mm, incluindo aqueles com invasão submucosa.<sup>16,17</sup> Durante o procedimento, são utilizadas técnicas de injeção para levantar a lesão da parede gástrica, seguido da ressecção cuidadosa da mucosa e da submucosa utilizando um dispositivo de corte especial.<sup>60</sup> Em comparação com EMR, a ESD tem maior taxa de ressecção completa e menor recorrência.<sup>16,17</sup>

Existem várias técnicas de ESD que foram desenvolvidas para otimizar o procedimento, com base na localização e na natureza da lesão. Estas técnicas variam na abordagem da ressecção e no uso de dispositivos para facilitar a tração e melhorar a visualização, reduzindo complicações e o tempo do procedimento.<sup>15,104</sup>

A técnica convencional de ESD envolve a delimitação da lesão, a injeção submucosa para levantar o tecido, a incisão circunferencial da mucosa e a disseção cuidadosa da submucosa para remover a lesão em bloco. A principal vantagem desta técnica é a sua ampla aplicabilidade em diferentes tipos de lesões, com uma elevada taxa de ressecção curativa e baixos índices de recorrência. No entanto, o procedimento pode ser tecnicamente exigente, especialmente em áreas de difícil acesso ou com fibrose submucosa, e o tempo de procedimento pode ser prolongado.<sup>104</sup>

A disseção endoscópica submucosa por túnel (ESTD, do inglês *endoscopic submucosal tunnel dissection*) foi desenvolvida para lesões maiores e mais difíceis de remover. Nesta técnica, cria-se um túnel submucoso sob a lesão, o que facilita a ressecção lateral, especialmente em lesões esofágicas ou gástricas de grande extensão. A principal vantagem é a redução do risco de perfuração e maior controlo sobre a lesão, uma vez que a disseção é feita num espaço confinado e protegido. No entanto, a técnica é mais complexa e requer maior experiência do gastroenterologista.<sup>15,104,105</sup>

A ESD submersa utiliza água ou solução salina para encher o lúmen durante o procedimento, melhorando a visualização ao reduzir as bolhas de ar e aproveitando a fluabilidade para facilitar a tração. Esta técnica é particularmente útil em lesões com fibrose ou em áreas onde a visualização é comprometida. No entanto, a sua principal limitação é a necessidade de uma cuidadosa gestão do fluido para evitar distorção do campo visual e aumentar o risco de perfuração se não for bem controlado.<sup>81,104,105</sup>

No campo da ESD assistida por tração foram desenvolvidas várias técnicas para facilitar o levantamento da lesão e a disseção submucosa. A ESD guiada por âncora magnética utiliza um íman externo para gerar tração na lesão através de um clipe magnético interno preso à parede gástrica. Esta técnica proporciona um excelente controlo de tração e facilita a visualização, mas a principal desvantagem é a necessidade de equipamentos específicos e a dependência da espessura da parede abdominal, que pode limitar a eficácia em pacientes com obesidade.<sup>15,104</sup>

A técnica de clipe e linha é uma abordagem mais simples e económica, utilizando um fio preso a um clipe, que é fixado à lesão para gerar tração enquanto o gastroenterologista realiza a disseção. Embora seja amplamente acessível e eficaz na redução do tempo de procedimento, a limitação principal é a dificuldade de ajustar a direção da tração uma vez que o clipe é colocado em posição, o que pode comprometer a eficácia em alguns casos.<sup>104,105</sup>

O *endo-lifter* consiste num *cap* transparente com pinça acoplada ao endoscópio, permitindo que a pinça levante a lesão enquanto o gastroenterologista realiza a disseção. Esta técnica oferece uma boa angulação para tração, melhorando a visualização e facilitando o procedimento. No entanto, dados limitados em humanos e a necessidade de equipamentos adicionais são desvantagens que devem ser consideradas.<sup>15,105</sup>

O uso de dois endoscópios em simultâneo permite uma tração superior, com um endoscópio a dissecar e o outro a levantar a lesão. Esta técnica é especialmente útil em lesões grandes ou de difícil acesso, com boas taxas de sucesso relatadas. No entanto, a necessidade de dois gastroenterologistas e equipamentos adicionais, além do espaço limitado no lúmen, são fatores que podem restringir a sua aplicabilidade.<sup>15,104</sup>

A tração com clipe de mola e laço (S-O clip) envolve a fixação de um clipe especial a um fio de nylon ligado à lesão e a uma área oposta da parede gástrica, criando tração para facilitar a disseção. Esta técnica tem demonstrado uma redução significativa no tempo de procedimento em comparação com a ESD convencional e apresenta boa segurança, embora a desvantagem principal seja a necessidade de equipamento especializado e a limitação de uma única direção de tração após o clipe ser fixado.<sup>15</sup>

### 5.2.2. Cirurgia

A cirurgia é reservada para os casos de CGP com tamanho superior a 20 mm, que apresentam maior risco de invasão submucosa profunda, ou evidência de disseminação linfática.<sup>2,16</sup> As duas técnicas cirúrgicas principais comumente realizadas são a gastrectomia parcial e a gastrectomia total.<sup>13</sup>

A gastrectomia parcial consiste na remoção da região do estômago onde está localizada a lesão, conjuntamente com a porção dos epíplones adjacentes. Este tipo de gastrectomia pode ser proximal ou distal, exigindo também a ressecção da porção distal de esófago no caso da gastrectomia proximal, ou da porção proximal de duodeno na gastrectomia distal. Esta abordagem cirúrgica é utilizada para lesões localizadas numa região específica do estômago, como por exemplo, no caso de lesões localizadas no antro gástrico, removendo apenas a porção afetada do estômago, enquanto o fundo e o corpo gástrico permanecem intactos, permitindo assim a preservação da função gástrica.<sup>2</sup>

A gastrectomia total é realizada quando a lesão é extensa. Neste procedimento, todo o estômago é removido, juntamente com os epíplones, e normalmente inclui uma porção distal de esófago e uma porção proximal de duodeno. Relativamente à disseção ganglionar, pode ser

realizada uma resseção D1, em que apenas estão incluídos os gânglios linfáticos dos epíplones, ou uma resseção D2 – gastrectomia radical – em que são removidos todos os gânglios regionais.<sup>13,106</sup> Nestes casos, para restaurar a continuidade do trato gastrointestinal, o esôfago é anastomosado diretamente ao intestino delgado.<sup>107</sup>

## 6. Recomendações para o exame anatomopatológico

O exame anatomopatológico constitui uma ferramenta essencial na prática médica moderna, sendo fundamental para o diagnóstico, estadiamento e definição do prognóstico de diversas patologias. A sua aplicação é vasta, abrangendo desde o diagnóstico de doenças neoplásicas até ao rastreio de condições benignas e infecciosas. O impacto do exame anatomopatológico estende-se além do diagnóstico, influenciando significativamente as decisões terapêuticas, nomeadamente na escolha do tratamento mais adequado para cada caso. O exame anatomopatológico consiste num processo de várias etapas que se inicia com o registo macroscópico das amostras em análise.<sup>20</sup> Este capítulo visa estabelecer recomendações práticas para a realização do exame anatomopatológico, abordando tanto o exame macroscópico como o microscópico.

### 6.1. Exame macroscópico

O exame macroscópico é a primeira etapa no processo de avaliação anatomopatológica, constituindo a análise inicial a olho nu das amostras recebidas. Esta fase envolve a inspeção e descrição detalhada das características morfológicas dos tecidos, sendo fundamental para orientar a subsequente análise microscópica. A abordagem macroscópica requer uma compreensão profunda da anatomia e das possíveis variações patológicas, uma vez que o registo e a manipulação da amostra influenciam diretamente a qualidade do resultado diagnóstico.<sup>20</sup> Neste contexto, a correta orientação, fixação e disseção das amostras gástricas são etapas cruciais para garantir que as observações macroscópicas refletem corretamente o estado da patologia presente, permitindo uma análise microscópica eficaz e a obtenção de diagnósticos precisos.<sup>21</sup>

#### 6.1.1. Resseção endoscópica da mucosa/Disseção submucosa endoscópica

A EMR consiste na resseção apenas da mucosa e, por isso, ao excisar a lesão, por vezes a peça fica fragmentada. Nestes casos, a avaliação das margens fica comprometida dado que não é possível distinguir quais são as verdadeiras margens cirúrgicas.<sup>22,108</sup>

Quanto à ESD, consiste na recessão das túnicas mucosa e submucosa e, normalmente, a peça é removida íntegra e deve ser imediatamente esticada com alfinetes numa placa de cortiça (Figura 13), com a superfície mucosa voltada para cima e sem perfurar as áreas de lesão, de forma a preservar o tamanho, a forma e a orientação da peça. Quando pertinente, o

gastroenterologista pode escrever referências na cortiça, que permitem a orientação anatômica da peça de ESD.<sup>22,100,109</sup>

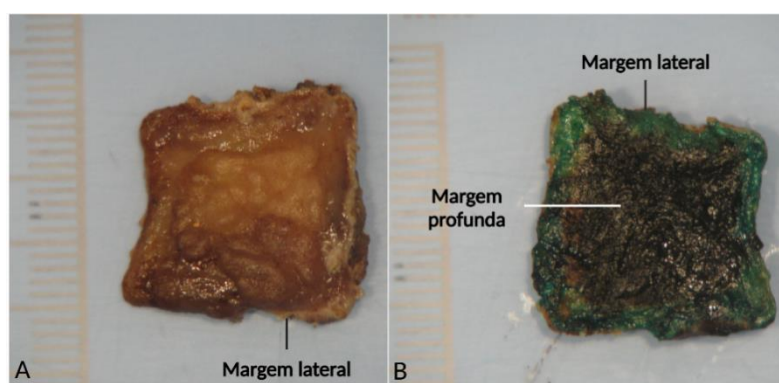


**Figura 13** Peças gástricas obtidas por disseção submucosa endoscópica esticadas e presas em placas de cortiça. A - Lesão gástrica do tipo O-IIc+O-I. B - Lesão gástrica do tipo O-IIa+O-I. C - Lesão gástrica do tipo O-I.

Segundo Park *et al.* e Gunjan e Das, a peça deve ser enviada a fresco para a anatomia patológica e só depois colocada numa solução de formol tamponado a 10% durante 12-72 horas para a sua fixação.<sup>21,93,100</sup> Outro aspeto importante é fotografar a peça para auxiliar no diagnóstico e representar esquematicamente a amostragem.<sup>93,100</sup>

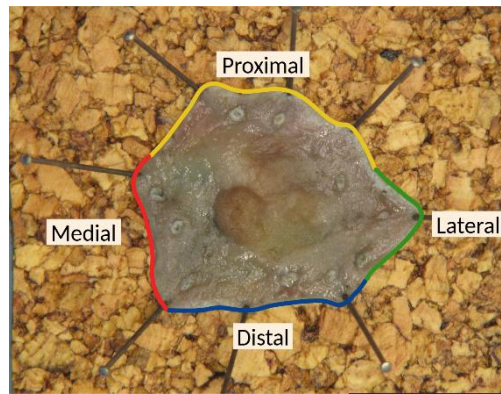
#### 6.1.1.1 Margens cirúrgicas

Nas peças de ressecção endoscópica não referenciadas devem ser consideradas duas margens cirúrgicas: a margem lateral da mucosa e a margem profunda.<sup>110</sup> As margens devem ser pintadas de cores diferentes (Figura 14), permitindo avaliar histologicamente se estas apresentam ou não lesão. As opiniões divergem quanto ao momento em que deve ser feito, sendo que Park *et al.*<sup>21</sup> recomenda fazê-lo após a fixação da peça e Geramizadeh e Owen<sup>100</sup> com a peça a fresco. No entanto, nenhum dos autores refere vantagens ou desvantagens de pintar as margens antes ou depois da fixação.



**Figura 14** Peça gástrica obtida por disseção submucosa endoscópica. A - Superfície da mucosa gástrica com lesão do tipo O-IIa. B - Representação das margens lateral (verde) e profunda (preto) pintadas de diferentes cores.

Nas peças de ressecção endoscópica referenciadas, além da margem profunda, é necessário pintar as margens laterais de cores diferentes (Figura 15), sendo necessário avaliar a relação da lesão com cada uma dessas margens posteriormente a nível microscópico.



**Figura 15** Peça gástrica obtida por disseção submucosa endoscópica referenciada nas quatro margens laterais.

#### 6.1.1.2 Descrição macroscópica

Relativamente à descrição macroscópica, esta deve começar por identificar o tipo de amostra (EMR ou ESD), a sua integridade (íntegra ou fragmentada) e se a amostra foi esticada ou não numa placa de cortiça. A descrição deve englobar as dimensões da peça (dois maiores eixos transversais e espessura), sendo que, em caso da peça estar fragmentada, cada fragmento deve ser medido individualmente.<sup>22</sup> Outro ponto a mencionar na descrição é o aspeto e dimensões da lesão, bem como as distâncias às margens lateral e profunda.<sup>21</sup> Nos casos em que a peça está referenciada, é necessário indicar as distâncias individuais às diferentes margens laterais da mucosa.

A lesão pode ser plana, saliente ou deprimida, ser lisa ou bosselada e com limites bem ou mal definidos. Quando a lesão é plana ou deprimida, tem apenas duas dimensões, no caso de ser uma lesão saliente tem uma terceira dimensão, a altura.<sup>100</sup>

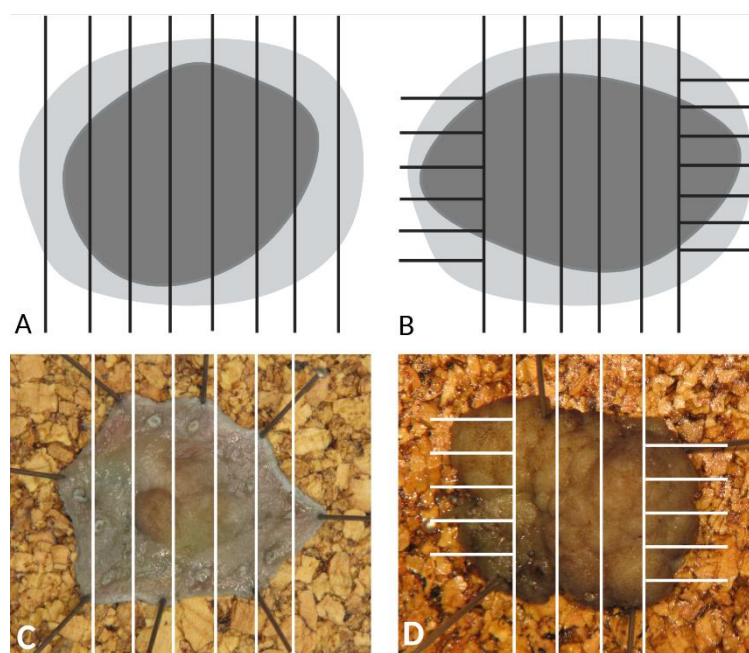
#### 6.1.1.3 Disseção e amostragem

As amostras resultantes de resseções endoscópicas devem sempre ser incluídas na totalidade e a amostragem deve ser realizada com base na necessidade, não só, de chegar a um diagnóstico, mas também, de avaliar a distância às margens cirúrgicas.<sup>21,100</sup> Desta forma, existem dois métodos de disseção, como representado na Figura 16. O primeiro método consiste em seccionar toda a peça em intervalos de 2/3 mm perpendiculares ao maior eixo e aplica-se quando não está referenciada e a lesão encontra-se a mais de 3 mm da margem lateral (Figura 16 A e C). Os fragmentos devem ser dispostos nas cassetes de forma sequencial, sem exceder o limite de 4 fragmentos por cassete, assegurando que a área da lesão mais próxima da margem lateral é representada. O primeiro e o último fragmentos devem ser

colocados individualmente em cassetes distintas, de modo a possibilitar a confirmação histológica de que as respectivas margens estão livres de lesão.<sup>21,22,94,100</sup>

O segundo método de disseção (Figura 16 B e D) é utilizado para obter uma maior representatividade da relação da lesão com todas as margens laterais e, por isso, deve ser aplicado quando a lesão se encontra próxima das margens laterais (3 mm ou menos), quando a peça está referenciada ou quando os limites da lesão são mal definidos, não sendo evidente a sua relação com as margens.<sup>94</sup> Este método consiste em seccionar um fragmento de 1 cm de cada uma das extremidades do maior eixo da peça, paralelamente ao eixo menor; posteriormente seccionar os dois fragmentos em intervalos de 2 mm, perpendicularmente ao eixo menor. Tal como no primeiro método, estes fragmentos devem ser colocados em cassetes separadas.<sup>111</sup>

Devido à espessura normalmente reduzida da peça, é recomendável o uso de esponjas nas cassetes para minimizar o enrolamento e assim manter a orientação dos fragmentos durante o processamento.<sup>94</sup>



**Figura 16** Representação esquemática de duas técnicas de disseção e amostragem para peças de ressecção endoscópica da mucosa e disseção submucosa endoscópica. A e C – Secções seriadas perpendiculares ao maior eixo. B e D - Secções seriadas perpendiculares às margens laterais.

## 6.1.2. Gastrectomia parcial/total

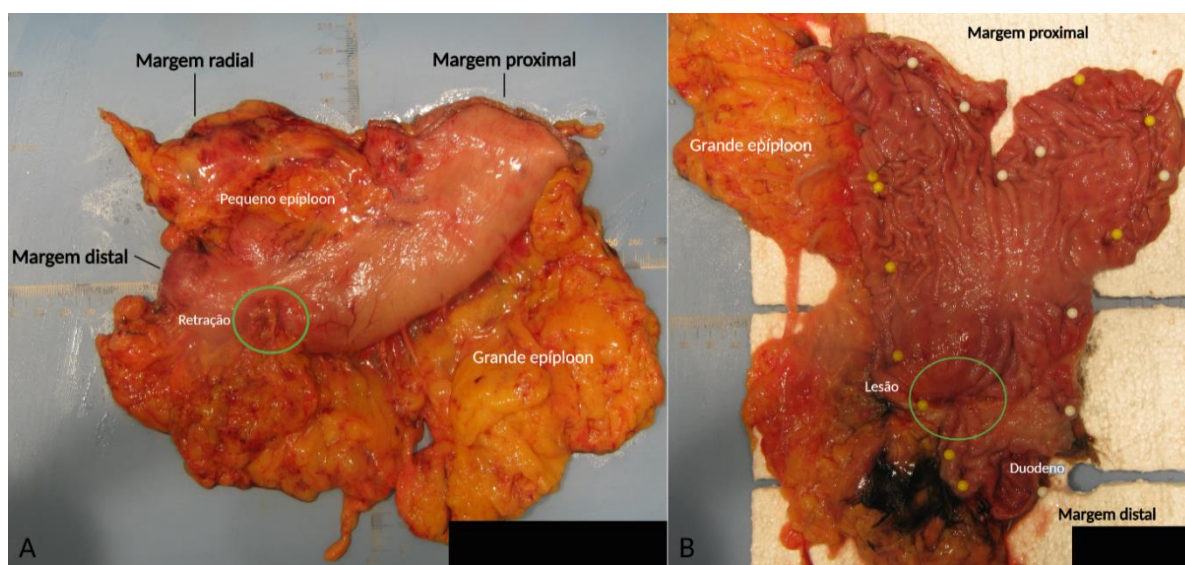
### 6.1.2.1 Orientação e preparação da peça

No caso das gastrectomias, quer sejam totais ou parciais, é importante começar pela orientação da peça, identificando as regiões anatómicas, como a grande e pequena curvaturas (Figura 17). No caso das gastrectomias totais, é ainda possível identificar um segmento de

esófago na margem proximal, em que a mucosa é esbranquiçada, e o canal pilórico na margem distal, que apresenta a parede mais espessada.<sup>13</sup>

Uma vez orientada a peça, deve-se inspecionar a serosa para verificar se existem áreas de retração, nodularidades ou perfurações, e, em caso afirmativo, estas áreas devem ser pintadas, de modo a serem analisadas histologicamente.<sup>13</sup>

Para otimizar o processo da fixação, a peça é aberta pela grande curvatura, tentando identificar a lesão por palpação e evitando seccionar a mesma.<sup>107</sup> Posteriormente, a peça deve ser esticada com alfinetes numa placa de cortiça, com a serosa voltada para a cortiça, e colocada numa solução de formol tamponado a 10% durante 24-48 horas para a sua fixação.<sup>13,22</sup>



**Figura 17** Peça de gastrectomia subtotal distal. A – Peça inteira, onde se observa uma área de retração da serosa na parede anterior da região do antro. B – Peça aberta, onde se observa a lesão ulcerada que causa retração da serosa.

#### 6.1.2.2 Registo fotográfico

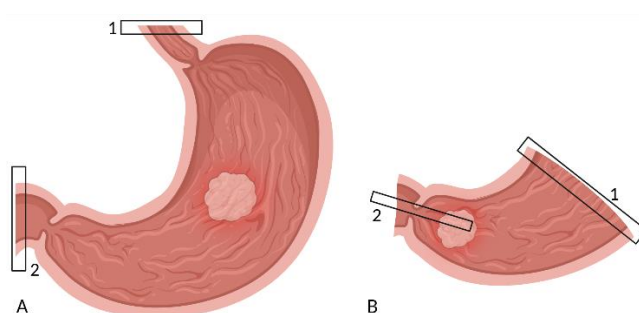
O registo fotográfico é indispensável para uma peça complexa como o estômago e com patologia neoplásica, pois permite auxiliar e documentar o diagnóstico.<sup>107</sup> Idealmente, o registo fotográfico deveria ser efetuado com a peça a fresco e após fixação, sempre com uma escala de medida presente. A peça deve ser fotografada inteira e aberta, demonstrando áreas irregulares na serosa (se existirem), a localização da(s) lesão(ões) e a profundidade de invasão da(s) mesma(s).<sup>112,113</sup>

#### 6.1.2.3 Margens cirúrgicas

Numa peça de gastrectomia é possível identificar três margens cirúrgicas: a proximal, a distal e a radial (Figura 17). A margem radial corresponde à área onde é dissecado o pequeno epíploon, ou seja, onde se observa uma descontinuidade no peritoneu visceral, e deve ser

pintada.<sup>110</sup> É importante avaliar estas margens, de modo a documentar a presença ou ausência de lesão nas mesmas. Quando a lesão está muito próxima das margens proximal ou distal, estas devem ser pintadas, para facilitar a sua avaliação na microscopia.<sup>114</sup>

As margens proximal e distal podem ser amostradas através de secções paralelas ou secções perpendiculares, dependendo da proximidade da lesão (Figura 18). Por o estômago ser um órgão oco, geralmente, estas margens são representadas por secções paralelas, exceto quando a lesão está próxima da margem. No entanto, de acordo com Allen e Cameron, a lesão é considerada próxima quando está a menos de 0,5-1 cm da margem,<sup>94</sup> enquanto Lester considera que a margem deve ser representada na perpendicular quando a lesão se encontra a menos de 0,2 cm.<sup>114</sup>



**Figura 18** Representação esquemática da amostragem das margens cirúrgicas em peças de gastrectomia. A - Gastrectomia total. B - Gastrectomia parcial distal. Figura criada com Biorender.com

Existem vantagens e desvantagens de utilizar uma ou outra forma, tais como, no caso das margens representadas na paralela, permitir uma maior área de superfície para analisar, no entanto, não haver possibilidade de medir a distância exata entre a lesão e a margem. Quanto à representação na perpendicular, permite saber a distância exata entre a lesão e a margem, contudo, a área de superfície a analisar é substancialmente menor.<sup>114</sup>

#### 6.1.2.4 Descrição macroscópica

A descrição macroscópica das peças de gastrectomias deve iniciar com a indicação do tipo de gastrectomia (total, parcial ou atípica) e a identificação dos órgãos e estruturas que a compõem, incluindo as respetivas dimensões, nomeadamente os comprimentos da pequena e da grande curvatura e os comprimentos dos segmentos de esófago e de duodeno, caso estejam presentes.

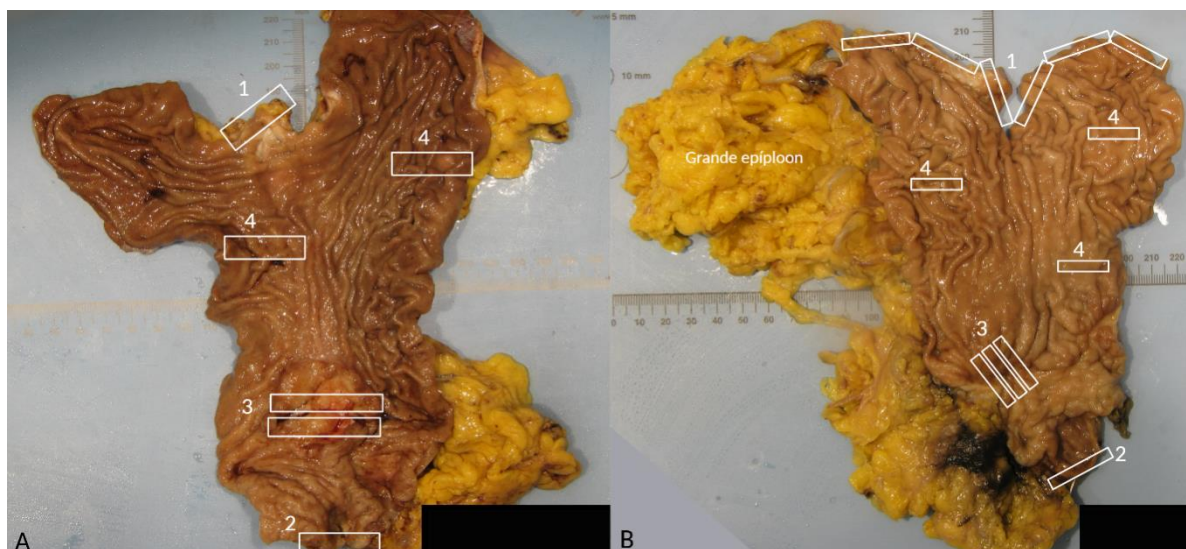
O aspeto da serosa deve ser descrito, mencionando quaisquer irregularidades, como áreas de retração, nodularidades ou perfurações. A descrição da lesão deve ser detalhada, mas sucinta, especificando a localização (região gástrica, pequena ou grande curvatura, parede

anterior ou posterior), o aspeto (ulcerado, vegetante, infiltrativo, ulcero-vegetante, ulcero-infiltrativo), as três dimensões (longitudinal, transversal e profundidade), extensão macroscópica da lesão (invasão da submucosa, da muscular própria, do tecido adiposo da subserosa ou da serosa), assim como a distância às três margens cirúrgicas. Adicionalmente, deve-se proceder à descrição da restante mucosa e indicar o número de gânglios linfáticos isolados e a dimensão do maior, da pequena curvatura e da grande curvatura.<sup>21,22,110</sup>

#### 6.1.2.5 Dissecção e amostragem

A amostragem é o último passo da avaliação macroscópica e consiste na colheita de fragmentos para posterior processamento e obtenção de lâminas histológicas que permitem a emissão de um diagnóstico final pelo patologista.<sup>107</sup>

A amostragem deve incluir fragmentos das margens proximal e distal, que podem ser representadas de duas formas distintas, como mostrado na Figura 19: em A, com uma gastrectomia total onde ambas as margens são amostradas por secções paralelas, porque a lesão encontra-se longe das mesmas; e em B, com uma gastrectomia parcial distal, onde a amostragem é realizada com secções paralelas na margem proximal e secções perpendiculares na margem distal, pelo facto da lesão se encontrar a menos de 0,5 cm desta última margem (Figura 19).<sup>13</sup>



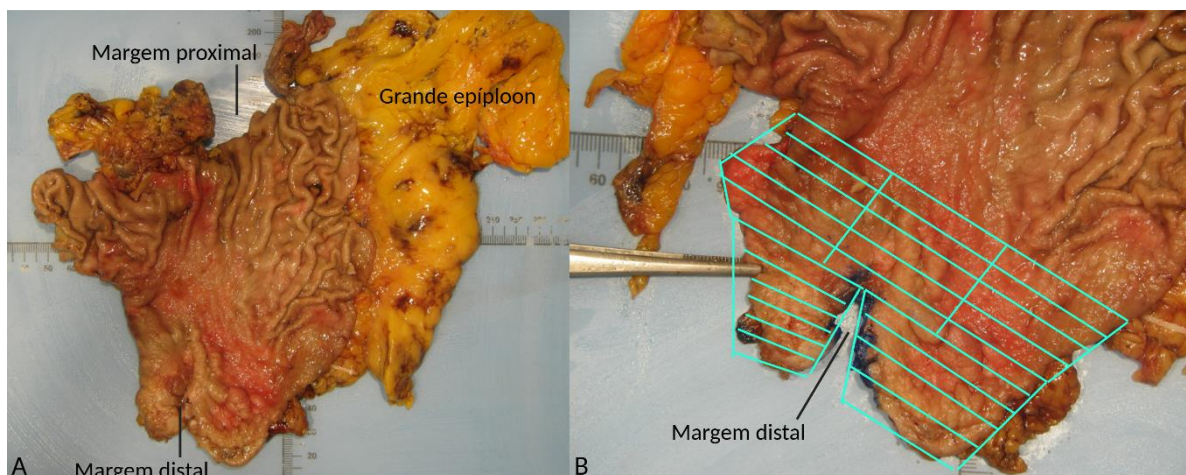
**Figura 19** Representação esquemática da amostragem em peças de gastrectomia. A - Gastrectomia total com neoplasia ulcero-vegetante na região do antro. B - Gastrectomia subtotal distal com neoplasia ulcerada na região do antro. 1- margem proximal; 2- margem distal na paralela; 3- fragmentos representativos da lesão, demonstrando a maior profundidade e relação com mucosa adjacente; 4- fragmentos representativos de parede gástrica sem lesão.

Relativamente à lesão, devem ser colhidos fragmentos que demonstrem a maior profundidade de invasão (Figura 20), bem como a relação com a serosa, a mucosa adjacente e a margem radial (se for possível).



**Figura 20** Representação da amostragem da maior profundidade de invasão de neoplasia gástrica ulcero-infiltrativa, que atinge o tecido adiposo da pequena curvatura.

No caso das lesões *in situ* ou displasia de alto grau, deve ser realizada inclusão total da lesão para avaliar a invasão da mesma (Figura 21).<sup>110</sup>



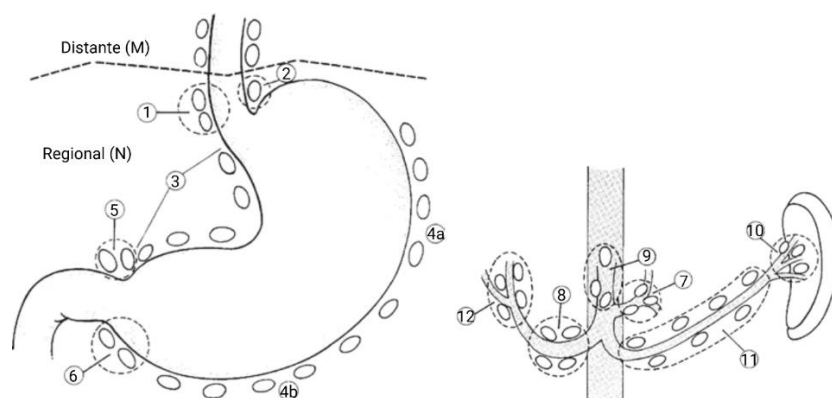
**Figura 21** Representação de uma peça de gastrectomia com lesão de displasia de alto grau. A - Peça de gastrectomia subtotal distal com lesão de displasia de alto grau na região do antro. B - Representação esquemática da inclusão total da lesão de displasia de alto grau, com inclusão perpendicular da margem distal (azul) em relação com a lesão.

Deve ser também amostrada a parede gástrica de cada região do estômago não envolvida pela lesão. Por fim, o tecido adiposo da pequena e grande curvatura deve ser separado da parede gástrica para realizar a disseção ganglionar. A CAP (do inglês, *College of American Pathologists*) recomenda que os gânglios linfáticos macroscopicamente negativos para a existência de metástases sejam incluídos na totalidade. No caso de gânglios macroscopicamente positivos, podem ser incluídos parcialmente.<sup>115</sup> Os gânglios linfáticos isolados em cada curvatura devem ser distinguidos e incluídos na totalidade em cassetes distintas. Para gânglios com menos de 3 mm não há necessidade de secção e podem ser

agrupados na mesma cassete. No caso de gânglios com mais 3 mm, devem ser seccionados em fatias de 2/3 mm e podem ser agrupados na mesma cassete desde que sejam pintados com cores diferentes.<sup>22,116,117</sup>

#### 6.1.2.6 Disseção ganglionar

A disseção ganglionar do tecido adiposo da pequena curvatura e da grande curvatura é importante para o estadiamento pN e também para o prognóstico da doença.<sup>21</sup> Tal como mencionado anteriormente, o estadiamento N é determinado pela avaliação histológica dos gânglios linfáticos regionais que, no caso do estômago, correspondem a 11 áreas ganglionares distintas: tecido adiposo da grande curvatura, tecido adiposo da pequena curvatura, cardioesofágica, suprapilórica, infrapilórica, artéria gástrica esquerda, artéria celíaca, artéria hepática comum, artéria hepática própria (incluindo artéria porta), artéria esplênica e hilo esplênico (Figura 22).<sup>77</sup> A presença de metástases noutros gânglios linfáticos intra-abdominais, como retropancreáticos, para-aórticos ou retroperitoneais, são consideradas como metástases à distância (pM1).<sup>77</sup>



**Figura 22** Gânglios linfáticos regionais do estômago: gânglios perigástricos ao longo da pequena (1, 3, 5) e grande (2, 4a, 4b) curvaturas, gânglios das artérias gástrica esquerda (7), hepática comum (8), celíaca (9) e esplênica (10, 11), e hepatoduodenais (12). Fonte: McManus *et al.*<sup>13</sup>

Em peças de gastrectomia devem ser isolados no mínimo 16 gânglios linfáticos regionais,<sup>110</sup> no entanto a AJCC recomenda o isolamento de pelo menos 30 gânglios linfáticos para um estadiamento pN mais preciso.<sup>77</sup> Além da importância do número de gânglios linfáticos, também devem ser considerados os depósitos tumorais, que são pequenos nódulos de tumor localizados na zona de drenagem linfática do carcinoma primário, em que não há vestígios de tecido ganglionar residual. Quando estes depósitos se encontram no tecido adiposo subseroso adjacente a um carcinoma gástrico, são classificados como metástases regionais. Todavia, nódulos implantados na superfície peritoneal são considerados metástases à distância (M1).<sup>110</sup>

O isolamento ganglionar consiste em três etapas: separar o tecido adiposo da pequena e da grande curvatura, sem os juntar; seccionar em fatias finas de 5 mm e inspecionar sequencialmente a superfície de corte para ver se existem gânglios linfáticos seccionados; e, por fim, apalpar todas as fatias para identificar os gânglios linfáticos mais pequenos, que não ficaram expostos na superfície de corte.<sup>107</sup>

## 6.2. Exame microscópico

O exame microscópico envolve a observação detalhada de cortes histológicos, que são obtidos após o processamento e inclusão em parafina dos fragmentos colhidos durante o registo macroscópico. A análise microscópica permite a identificação de características celulares e teciduais que não são visíveis a olho nu, sendo fundamental para a classificação do tipo histológico, bem como para a avaliação da profundidade de invasão e da integridade das margens cirúrgicas.<sup>114</sup>

Um dos pontos essenciais no exame microscópico é a classificação do tipo histológico da lesão entre adenocarcinoma intestinal, difuso ou misto, que desempenha um papel crucial no prognóstico.<sup>22</sup>

A determinação das margens cirúrgicas no exame microscópico é um dos aspetos centrais na avaliação da eficácia da ressecção tumoral. No contexto das ressecções endoscópicas a avaliação das margens adquire particular importância devido às limitações técnicas associadas ao procedimento, que podem introduzir artefactos nos cortes histológicos. Entre os principais artefactos que podem dificultar a interpretação estão a hemorragia, distorção causada pela cauterização, perda do epitélio superficial, deposição de fibrina devido à sucção endoscópica, e a contração ou enrolamento do tecido resultante da fixação em formalina.<sup>93,100</sup> Estes artefactos podem disfarçar lesões tumorais ou induzir em erro de margens estreitas, comprometendo a avaliação exata da ressecção.<sup>111</sup> Neste cenário, uma margem é considerada positiva quando existem células displásicas ou neoplásicas em contacto direto com a borda periférica marcada com tinta.<sup>111</sup> Este critério reflete uma ressecção incompleta, ou seja, uma ressecção R1, sendo muitas vezes necessário proceder a tratamentos adjuvantes, como quimioterapia ou nova cirurgia, para alcançar uma ressecção curativa.<sup>21,22</sup> No entanto, a definição de margens positivas pode variar. De acordo com Dessain *et al.*, inicialmente a presença de lesão a menos de 1 mm da borda periférica corresponderia a uma margem positiva, mas entretanto foi acordado que as margens seriam consideradas negativas desde que houvesse tecido glandular normal na mucosa gástrica visível entre a margem com tinta e a lesão.<sup>111</sup> Em termos clínicos, a

resseção completa, ou RO, é fundamental para reduzir a probabilidade de recorrência. Contudo, em casos em que a margem positiva não pode ser evitada ou se existe uma margem estreita, podem ser necessárias terapias adjuvantes, como quimioterapia ou uma nova cirurgia, para alcançar uma resseção curativa.<sup>21,22</sup>

A profundidade de invasão do tumor é um dos fatores mais importantes na avaliação do carcinoma gástrico, sendo avaliada com base na classificação TNM. Neoplasias classificadas como T1a, que invadem a mucosa, apresentam um prognóstico favorável. No entanto, as neoplasias classificadas como T1b, que invadem a submucosa, apresentam um risco significativamente maior de metástase linfática. A profundidade da invasão é, assim, um critério importante para determinar a melhor abordagem terapêutica e o prognóstico a longo prazo.<sup>21,22</sup>

Outro aspecto crítico abordado no exame microscópico é a identificação de invasão linfovascular e invasão perineural. A invasão linfovascular é observada quando as células tumorais ultrapassam nos vasos linfáticos ou sanguíneos, o que está diretamente associado a um maior risco de metastização. Da mesma forma, a invasão perineural refere-se à infiltração das células neoplásicas nos nervos periféricos, o que confere ao tumor um comportamento mais agressivo. A presença de invasão linfovascular e invasão perineural é um indicador prognóstico negativo, frequentemente associado a um risco elevado de recorrência tumoral e disseminação à distância.<sup>21,22,110</sup>

Em suma, o exame microscópico não só confirma o diagnóstico inicial estabelecido pela análise macroscópica, como também fornece informações detalhadas sobre a invasão tumoral, as margens cirúrgicas e a presença de invasões linfáticas ou perineurais. Estes achados microscópicos orientam decisivamente o curso do tratamento, desde a realização de resseções cirúrgicas completas até a necessidade de terapias complementares, garantindo uma abordagem personalizada e eficaz para o controle da doença.<sup>21,22,110</sup>

## 7. Discussão/Conclusão

A elevada mortalidade coloca o cancro gástrico como uma prioridade em termos de saúde pública, requerendo estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento.<sup>2</sup> Este estudo destacou a importância da combinação de técnicas endoscópicas avançadas e a análise detalhada efetuada no exame anatomopatológico para melhorar a deteção precoce e, conseqüentemente, o prognóstico dos pacientes. O diagnóstico de CGP é predominantemente realizado por endoscopia, sendo as técnicas da alta ampliação, como a ME-NBI, as mais recomendadas, com uma sensibilidade a variar entre 50,0% e 95% e uma especificidade que pode atingir os 98,8%.<sup>87</sup> No entanto, apesar do seu elevado potencial, a implementação destas tecnologias enfrenta desafios significativos, principalmente em regiões com menos recursos, pelos custos muito elevados quando comparados com a WLE.<sup>61</sup> Desta forma, a técnica WLE continua a ser a técnica padrão para o diagnóstico endoscópico de lesões gástricas. Esta desigualdade pode comprometer o rastreio/diagnóstico precoce e, conseqüentemente, o tratamento apropriado, sendo necessário promover uma maior equidade na distribuição de recursos tecnológicos.

A utilização de técnicas endoscópicas tem impacto direto nas decisões terapêuticas. A deteção precoce permite a adoção de abordagens menos invasivas, como a ressecção endoscópica. A literatura sugere que o recurso à endoscopia avançada não só melhora o diagnóstico, como também reduz a necessidade de cirurgias mais complexas, preservando a função gástrica e diminuindo os tempos de recuperação dos pacientes.<sup>15-17</sup> No entanto, a eficácia destas técnicas está diretamente associada à experiência do gastroenterologista, destacando a necessidade de uma formação adequada e contínua para garantir a precisão dos diagnósticos.<sup>81,104,105</sup> A variabilidade na interpretação de lesões entre observadores pode levar a diagnósticos divergentes e, conseqüentemente, influenciar as decisões terapêuticas. Assim, a padronização das técnicas e a formação contínua dos profissionais são essenciais para minimizar essas discrepâncias.

A par das questões relacionadas com a formação de profissionais e padronização de critérios, as técnicas de ressecção endoscópica, como a EMR e a ESD, são amplamente reconhecidas na literatura como abordagens eficazes para o tratamento do CGP em casos com baixo risco de disseminação linfática.<sup>118,119</sup> Para lesões menores e sem alterações fibrosas, a EMR assistida por injeção é frequentemente preferida, enquanto a EMR por *cap* proporciona melhor tração e visibilidade em áreas de difícil acesso.<sup>18,99,101</sup> Em lesões maiores ou com fibrose, a EMR submersa e a EMR assistida por ligadura oferecem vantagens embora estas abordagens

exijam maior destreza técnica por parte do gastroenterologista, particularmente em lesões mais complexas.<sup>18,103,120,121</sup>

Em contraste, a ESD é destacada como a técnica preferencial para lesões maiores ou mais complexas.<sup>16</sup> As recomendações da Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE, do inglês *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*) apontam que a ESD permite uma ressecção da peça íntegra e com menores taxas de recorrência em comparação à EMR, apesar de ser mais tecnicamente exigente e demorada.<sup>16</sup> A utilização de técnicas de tração, como o clipe de mola e a ESTD, tem demonstrado reduzir o tempo de procedimento e melhorar a segurança da ESD, uma tendência apoiada por várias investigações na área. A escolha entre EMR e ESD deve ser baseada nas características específicas da lesão, na condição clínica do paciente e na experiência do gastroenterologista.<sup>15,104,105</sup> Assim, a individualização da decisão terapêutica, que considera a eficácia da ressecção e a minimização das complicações, é essencial para melhorar os resultados clínicos.

Ao comparar as técnicas de ESD, é evidente que a técnica convencional continua a ser a eleita para a maioria dos casos devido à sua flexibilidade e alta taxa de sucesso.<sup>104</sup> No entanto, em lesões mais complexas ou em áreas de difícil acesso, as técnicas de tração assistida, como o clipe de mola ou a ESTD, podem proporcionar vantagens significativas ao reduzir o tempo de procedimento e melhorar a segurança.<sup>15,105</sup> As técnicas inovadoras como a ESD submersa e a ESD com endoscópio duplo oferecem benefícios em casos específicos, mas a sua aplicação é mais limitada devido à complexidade técnica e necessidade de equipamentos adicionais.<sup>81,104</sup> Assim, a escolha da técnica ideal depende das características da lesão, da anatomia do paciente e da experiência do gastroenterologista, com um foco crescente no uso de técnicas de tração para melhorar os resultados da ESD.

Na literatura, a EMR é descrita como uma abordagem inicial para lesões menores enquanto que a ESD como a técnica de eleição para lesões de menor risco.<sup>16,118,119</sup> Contudo, este tipo de decisão poderá ser baseada não apenas no tipo de lesão, mas também na condição clínica do paciente e na experiência disponível.<sup>16,118</sup> Quando as técnicas endoscópicas que tem menos riscos para o paciente não são viáveis (devido ao tamanho ou à invasão da lesão), a cirurgia continua a ser a abordagem padrão.<sup>16,122</sup> A gastrectomia parcial ou total é indicada em casos avançados ou com suspeita de envolvimento linfático. Embora associada a uma maior morbidade e a um tempo de recuperação prolongado, a cirurgia é crucial para garantir uma abordagem curativa em lesões que não podem ser tratadas adequadamente por via endoscópica.<sup>16,106</sup>

Paralelamente, o exame anatomopatológico das peças de ressecção endoscópica ou cirúrgica desempenha um papel fundamental na confirmação do diagnóstico e no estadiamento TNM. A análise meticulosa da integridade das margens cirúrgicas, da profundidade de invasão e da presença de metástases ganglionares é determinante para definir o prognóstico. Neste contexto, a padronização dos procedimentos inerentes ao exame anatomopatológico é essencial para assegurar um diagnóstico consistente e preciso.<sup>21,114</sup>

Neste contexto, especialmente nas ressecções endoscópicas e gastrectomias são necessários procedimentos rigorosos, desde a fixação, orientação e disseção das amostras, os quais permitem uma análise precisa das margens cirúrgicas e da profundidade de invasão tumoral.<sup>21,93</sup> Além disso, o registo fotográfico das amostras, tanto antes como após a fixação, é considerado essencial para auxiliar o diagnóstico, documentando a localização das lesões e a sua relação com as margens.<sup>112,113</sup> O uso de alfinetes em placas de cortiça, por exemplo, é recomendado para manter a integridade e a orientação anatômica das amostras, facilitando assim a avaliação histológica posteriormente.<sup>21,93,100,111</sup>

A correta avaliação das margens cirúrgicas, com a aplicação de tintas de cores distintas para facilitar a análise histológica, é uma recomendação importante que visa garantir que a ressecção foi completa, minimizando assim o risco de recorrência da doença. A disseção e amostragem das peças devem ser realizadas de forma completa, especialmente nas ressecções endoscópicas, para assegurar a precisão diagnóstica.<sup>21,22,111</sup> Contudo, a literatura apresenta algumas discrepâncias, nomeadamente no que diz respeito à marcação das margens cirúrgicas com tinta. Enquanto Park et al. recomendam a pintura após a fixação, Geramizadeh e Owen defendem que esta deve ser realizada com a peça ainda fresca.<sup>21,100</sup> A ausência de consenso claro sobre as vantagens de cada método indica a necessidade de investigações adicionais neste domínio.

A avaliação da invasão linfovascular e perineural, que são considerados fatores prognósticos críticos. A presença de invasão linfovascular e perineural indica um risco elevado de metastização e recorrência tumoral, tornando crucial uma análise microscópica minuciosa e detalhada. Esta avaliação orienta diretamente o tratamento subsequente, sendo muitas vezes necessária a aplicação de terapias adjuvantes, como quimioterapia ou cirurgias adicionais, quando se detetam margens positivas ou ressecções incompletas.<sup>106,111</sup>

O exame microscópico detalhado deve centrar-se na classificação do tipo histológico, na análise das margens cirúrgicas, da profundidade de invasão da lesão e na deteção de invasão

linfovascular ou perineural, uma vez que estes fatores são determinantes do prognóstico e das decisões terapêuticas subsequentes.

Embora este estudo tenha sistematizado as melhores práticas endoscópicas e anatomopatológicas para o CGP, é inevitável não reconhecer algumas limitações. Como o facto de a maioria dos estudos analisados serem realizados em países onde existe um sistema de rastreio avançado para o cancro gástrico, como o Japão e a Coreia do Sul, o que dificulta a generalização dos resultados para outros países, onde o rastreio de CGP não é sistemático. A aplicação das técnicas discutidas em contextos ocidentais, onde a prevalência de cancro gástrico é inferior e o rastreio menos frequente, requer mais investigação e adaptação, como por exemplo, a realização de estudos populacionais e epidemiológicos para avaliar a verdadeira incidência e fatores de risco locais; a adaptação tecnológica e a implementação de programas de formação contínua para capacitar os profissionais de saúde no uso de tecnologias avançadas; e o desenvolvimento de diretrizes específicas ajustadas à realidade dos sistemas de saúde ocidentais, garantindo uma abordagem eficaz e custo-efetiva.

A padronização de protocolos e o investimento nas novas tecnologias são áreas prioritárias para investigações futuras. Estudos que comparem diretamente as diferentes técnicas de ressecção endoscópica e análises de custo-benefício serão fundamentais para otimizar o tratamento do CGP e garantir uma implementação eficaz nos sistemas de saúde de diferentes regiões.

A evolução do desenvolvimento de novas técnicas endoscópicas tem sido uma mais-valia para a deteção precoce de lesões gástricas, no entanto os custos associados às técnicas mais avançadas têm sido um entrave na sua aplicação no plano de rastreio, quer nos países desenvolvidos, quer nos países em desenvolvimento.

Em suma, as técnicas endoscópicas que são efetivamente mais sensíveis e mais precisas no diagnóstico de lesões gástricas, como a ME-NBI, neste momento não são as mais utilizadas devido aos elevados custos. No caso do tratamento cirúrgico, as técnicas de ressecção endoscópica mostram-se eficazes quando as lesões são detetadas e acessíveis endoscopicamente. A EMR, embora seja uma técnica mais simples e com menos custos associados, tem uma maior probabilidade de fragmentação, que pode condicionar a avaliação das margens cirúrgicas. Pelo que a ESD, embora seja uma técnica com custos mais elevados, continua a ser a mais utilizada nos países ocidentais, por estar associada a um menor risco de fragmentação e de excisões incompletas e a um menor risco de comprometimento de avaliação das margens cirúrgicas no exame anatomopatológico. Por fim, o exame anatomopatológico é

uma base essencial para o diagnóstico do CGP porque permite o diagnóstico, estadiamento e o prognóstico dos pacientes, mas também avaliar a eficiência do tratamento endoscópico através da avaliação das margens cirúrgicas. Para tal torna-se essencial uma correta fixação das peças, bem como a identificação das margens e correta amostragem para estudo microscópico.

## Referências Bibliográficas

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global cancer observatory: cancer today. 2024. Accessed March 8, 2024. <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Conti CB, Agnesi S, Scaravaglio M, et al. Early gastric cancer: update on prevention, diagnosis and treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(3):2149. doi:10.3390/ijerph20032149
3. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Gastroenterology Rev*. 2019;14(1):26-38. doi:10.5114/pg.2018.80001
4. Yusefi AR, Lankarani KB, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk factors for gastric cancer: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(3):591-603. doi:10.22034/APJCP.2018.19.3.591
5. Ma K, Baloch Z, He TT, Xia X. Alcohol consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2017;23:238-246. doi:10.12659/msm.899423
6. Seeneevassen L, Bessède E, Mégraud F, Lehours P, Dubus P, Varon C. Gastric cancer: advances in carcinogenesis research and new therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3418. doi:10.3390/ijms22073418
7. Kim K, Cho Y, Sohn JH, et al. Clinicopathologic characteristics of early gastric cancer according to specific intragastric location. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):24. doi:10.1186/s12876-019-0949-5
8. Saragoni L, Morgagni P, Gardini A, et al. Early gastric cancer: diagnosis, staging, and clinical impact. Evaluation of 530 patients. New elements for an updated definition and classification. *Gastric Cancer*. 2013;16(4):549-554. doi:10.1007/s10120-013-0233-2
9. Endoscopic Classification Review Group. Update on the paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy*. 2005;37(06):570-578. doi:10.1055/s-2005-861352
10. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta path et microhiol scandinav*. 1965;64(1):31-49. doi:10.1111/apm.1965.64.1.31
11. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res*. 2018;10:239-248. doi:10.2147/CMAR.S149619
12. Waddingham W, Nieuwenburg SAV, Carlson S, et al. Recent advances in the detection and management of early gastric cancer and its precursors. *Frontline Gastroenterol*. 2021;12(4):322-331. doi:10.1136/flgastro-2018-101089
13. McManus DT, Allen DC, Cameron RI. Stomach. In: Allen DC, Cameron RI, eds. *Histopathology Specimens: Clinical, Pathological and Laboratory Aspects*. Springer International Publishing; 2017:25-35. doi:10.1007/978-3-319-57360-1\_3

14. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Wiley Blackwell; 2017.
15. Young E, Philpott H, Singh R. Endoscopic diagnosis and treatment of gastric dysplasia and early cancer: current evidence and what the future may hold. *World J Gastroenterol*. 2021;27(31):5126-5151. doi:10.3748/wjg.v27.i31.5126
16. 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*. 2022;54(06):591-622. doi:10.1055/a-1811-7025
17. Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019;68(9):1545-1575. doi:10.1136/gutjnl-2018-318126
18. Hoffman A, von Heesen M, Kollmar O, Kiesslich R. Endoscopic resection techniques. *Visc Med*. 2017;33(4):285-294. doi:10.1159/000477923
19. Çiyiltepe H, Çetin DA, Gündeş E, et al. Endoscopic and histopathological features of the upper gastrointestinal system polyps: evaluation of 12.563 procedures. *Turk J Surg*. 2019;35(2):98-104. doi:10.5578/turkjsurg.4155
20. Lester SC. 4 - The surgical pathology report: from the glass slide to the final diagnosis. In: *Manual of Surgical Pathology*. 3rd ed. W.B. Saunders; 2010:35-39. doi:10.1016/B978-0-323-06516-0.10004-9
21. Park YS, Kook MC, Kim B hui, et al. A standardized pathology report for gastric cancer: 2nd edition. *J Gastric Cancer*. 2023;23(1):107-145. doi:10.5230/jgc.2023.23.e7
22. Grabsch HI, Mapstone NP, Novelli M. Dataset for histopathological reporting of oesophageal and gastric carcinoma. Published online 2022. Accessed March 10, 2024. <https://www.rcpath.org/static/f8b1ea3d-5529-4f85-984c8d4d8556e0b7/068e9093-0aea-4316-bdd49771564784b9/g006-dataset-for-histopathological-reporting-of-oesophageal-and-gastric-carcinoma.pdf>
23. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
24. Netter FH. Abdomen. In: *Netter Atlas Of Human Anatomy: Classic Regional Approach*. 8th ed. Elsevier; 2022:242-328.
25. Yadav R, Das P, Sakhuja P. Normal anatomy and of the gastrointestinal tract. In: Das P, Majumdar K, Datta Gupta S, eds. *Surgical Pathology of the Gastrointestinal System: Volume I - Gastrointestinal Tract*. 1st ed. Springer; 2022:9-32. doi:10.1007/978-981-16-6395-6\_2
26. Vaiphei K. Endoscopic features of normal and abnormal gastric mucosa. In: *Interpretation of Endoscopic Biopsy - Gastritis, Gastropathies and Beyond*. Springer; 2022:3-11. doi:10.1007/978-981-16-6026-9\_2
27. Graham DY, Rugge M, Genta RM. Diagnosis: gastric intestinal metaplasia – what to do next? *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(6):535. doi:10.1097/MOG.0000000000000576

28. Kim TH, Shivdasani RA. Stomach development, stem cells and disease. *Development*. 2016;143(4):554-565. doi:10.1242/dev.124891
29. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, et al. Helicobacter pylori infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):19. doi:10.1038/s41572-023-00431-8
30. Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(6):657-667. doi:10.3109/00365521.2015.1019918
31. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
32. RON - Registo oncológico nacional de todos os tumores na população residente em Portugal, em 2020. Published online 2023.
33. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74-108. doi:10.3322/canjclin.55.2.74
34. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90. doi:10.3322/caac.20107
35. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108. doi:10.3322/caac.21262
36. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
37. 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 Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
38. Mohri Y, Toiyama Y, Kusunoki M. Progress and prospects for the discovery of biomarkers for gastric cancer: a focus on proteomics. *Expert Rev Proteomics*. 2016;13(12):1131-1139. doi:10.1080/14789450.2016.1249469
39. Choi KS, Suh M. Screening for Gastric Cancer: The Usefulness of Endoscopy. *Clin Endosc*. 2014;47(6):490-496. doi:10.5946/ce.2014.47.6.490
40. Hatta W, Koike T, Asano N, et al. The impact of tobacco smoking and alcohol consumption on the development of gastric cancers. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7854. doi:10.3390/ijms25147854
41. Ansari KK, Wagh V, Saifi AI, Saifi I, Chaurasia S. Advancements in understanding gastric cancer: a comprehensive review. *Cureus*. 2023;15(9):e46046. doi:10.7759/cureus.46046
42. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008;19(7):689-701. doi:10.1007/s10552-008-9132-y

43. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4012. doi:10.3390/ijms21114012
44. **Cislo M, Filip AA, Offerhaus GJA, et al. Distinct molecular subtypes of gastric cancer: from Laurén to molecular pathology.** *Oncotarget*. 2018;9(27):19427-19442. doi:10.18632/oncotarget.24827
45. Liu Z, Zhang D, Chen S. Unveiling the gastric microbiota: implications for gastric carcinogenesis, immune responses, and clinical prospects. *J Exp Clin Cancer Res*. 2024;43:118. doi:10.1186/s13046-024-03034-7
46. Gullo I, Grillo F, Mastracci L, et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. *Pathologica*. 2020;112(3):166-185. doi:10.32074/1591-951X-166
47. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res*. 1988;48(13):3554-3560.
48. Marqués-Lespier JM, González-Pons M, Cruz-Correa M. Current perspectives on gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(3):413-428. doi:10.1016/j.gtc.2016.04.002
49. 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
50. Shah SC, Piazuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review. *Gastroenterology*. 2021;161(4):1325-1332.e7. doi:10.1053/j.gastro.2021.06.078
51. Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol*. 2004;57(2):177-182. doi:10.1136/jcp.2003.11270
52. Fukayama M, Ruggie M, Washington M. Tumours of the stomach. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. *Digestive System Tumours*. Vol 1. 5th ed. International Agency for Research on Cancer; 2019:59-109.
53. Kohoutova D, Banks M, Bures J. Advances in the aetiology & endoscopic detection and management of early gastric cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(24):6242. doi:10.3390/cancers13246242
54. Giroux V, Rustgi AK. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(10):594-604. doi:10.1038/nrc.2017.68
55. Sonnenberg A, Genta RM. Prevalence of benign gastric polyps in a large pathology database. *Dig Liver Dis*. 2015;47(2):164-169. doi:10.1016/j.dld.2014.10.004
56. Cheesman AR, Greenwald DA, Shah SC. Current management of benign epithelial gastric polyps. *Curr Treat Options Gastro*. 2017;15(4):676-690. doi:10.1007/s11938-017-0159-6

57. Carmack SW, Genta RM, Graham DY, Lauwers GY. Management of gastric polyps: a pathology-based guide for gastroenterologists. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(6):331-341. doi:10.1038/nrgastro.2009.70
58. Li F, Ji D, Xiao Z, Bao Z. Development and validation of a pathological upgrading prediction model for low-grade gastric mucosal dysplasia. *Altern Ther Health Med*. Published online June 28, 2024:AT10321.
59. Shin WS, Xie F, Chen B, et al. Updated epidemiology of gastric cancer in Asia: decreased incidence but still a big challenge. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2639. doi:10.3390/cancers15092639
60. Fujishiro M. Advanced diagnostic and therapeutic endoscopy for early gastric cancer. *Cancers (Basel)*. 2024;16(5):1039. doi:10.3390/cancers16051039
61. Fujiyoshi MRA, Inoue H, Fujiyoshi Y, et al. Endoscopic classifications of early gastric cancer: a literature review. *Cancers (Basel)*. 2021;14(1):100. doi:10.3390/cancers14010100
62. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(6 Suppl):S3-S43. doi:10.1016/S0016-5107(03)02159-X
63. Uedo N, Yao K. Endoluminal diagnosis of early gastric cancer and its precursors: bridging the gap between endoscopy and pathology. In: Jansen M, Wright NA, eds. *Stem Cells, Pre-Neoplasia, and Early Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract*. Springer International Publishing; 2016:293-316. doi:10.1007/978-3-319-41388-4\_14
64. Sumiyama K. Past and current trends in endoscopic diagnosis for early stage gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer*. 2017;20(1):20-27. doi:10.1007/s10120-016-0659-4
65. Kim GH. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: It is time to consider the quality of its outcomes. *World J Gastroenterol*. 2023;29(43):5800-5803. doi:10.3748/wjg.v29.i43.5800
66. Goto A, Kubota N, Nishikawa J, et al. Cooperation between artificial intelligence and endoscopists for diagnosing invasion depth of early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2023;26(1):116-122. doi:10.1007/s10120-022-01330-9
67. **Sano T, Brar SS, Brierley J, Vermorken JB. Stomach. In: O'Sullivan B, Brierley J, International Union against Cancer, eds. *Manual of Clinical Oncology*. 9th ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2015:297-307. doi:10.1002/9781119013143.ch26**
68. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):1005-1020. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.004
69. Qiu L, Yao L, Hu P, He T. Analysis of the detection rate and clinical characteristics of early gastric cancer by painless gastroscopy and ordinary gastroscopy. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(18):e38120. doi:10.1097/MD.00000000000038120

70. Ławniczak M, Gawin A, Jaroszewicz-Heigelmann H, et al. Analysis of clinicopathologic characteristics of gastric cancer in patients  $\leq 40$  and  $\geq 40$  years of age. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(1):62-66. doi:10.1080/00365521.2019.1699597
71. Chen Y, Fang C, Huang J, et al. The correlation between the main and minor lesions of synchronous multiple gastric neoplasms assessed gastroscopically and microscopically. *Surg Endosc*. 2024;38(3):1211-1221. doi:10.1007/s00464-023-10624-7
72. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer (Review). *Oncol Lett*. 2016;11(5):2959-2964. doi:10.3892/ol.2016.4337
73. Crețu OI, Stepan AE, Simionescu CE, Marinescu D, Stepan MD. Classification and grading systems in gastric adenocarcinomas. *Curr Health Sci J*. 2022;48(3):284-291. doi:10.12865/CHSJ.48.03.06
74. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):261-284. doi:10.1016/j.gtc.2013.01.004
75. Zhao B, Lv W, Zhang J, Zhang J, Huang B, Lin J. Different prognostic significance of signet ring cell histology for early and advanced gastric cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(6):499-509. doi:10.1080/17474124.2020.1769476
76. Agnes A, Estrella JS, Badgwell B. The significance of a nineteenth century definition in the era of genomics: linitis plastica. *World J Surg Oncol*. 2017;15:123. doi:10.1186/s12957-017-1187-3
77. Ajani JA, In H, Sano T, et al. Stomach. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer; 2017:203-220.
78. Mantziari S, St Amour P, Abboretti F, et al. A comprehensive review of prognostic factors in patients with gastric adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(5):1628. doi:10.3390/cancers15051628
79. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. Stomach. In: *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed. Wiley Blackwell; 2017:63-67.
80. Sano T, Coit DG, Kim HH, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: international gastric cancer association staging project. *Gastric Cancer*. 2017;20(2):217-225. doi:10.1007/s10120-016-0601-9
81. Cheema HI, Tharian B, Inamdar S, Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Cengiz C. Recent advances in endoscopic management of gastric neoplasms. *World J Gastrointest Endosc*. 2023;15(5):319. doi:10.4253/wjge.v15.i5.319
82. Ferreira CN, Serrazina J, Marinho RT. Detection and characterization of early gastric cancer. *Front Oncol*. 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.855216
83. Sha J, Wang P, Zhu B, Zhu M, Li X, Gao F. Acetic Acid Enhanced Narrow Band Imaging for the Diagnosis of Gastric Intestinal Metaplasia. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170957. doi:10.1371/journal.pone.0170957

84. Maki S, Yao K, Nagahama T, et al. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging is useful in the differential diagnosis between low-grade adenoma and early cancer of superficial elevated gastric lesions. *Gastric Cancer*. 2013;16(2):140-146. doi:10.1007/s10120-012-0160-7
85. 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*. 2016;48:723-730. doi:10.1055/s-0042-108435
86. Gong S, Xue HB, Ge ZZ, et al. Value of Magnifying Endoscopy With Narrow-Band Imaging and Confocal Laser Endomicroscopy in Detecting Gastric Cancerous Lesions. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(44):e1930. doi:10.1097/MD.0000000000001930
87. Liu H, Wu J, Lin XC, et al. Evaluating the diagnoses of gastric antral lesions using magnifying endoscopy with narrow-band imaging in a chinese population. *Dig Dis Sci*. 2014;59(7):1513-1519. doi:10.1007/s10620-014-3027-4
88. Dohi O, Yagi N, Majima A, et al. Diagnostic ability of magnifying endoscopy with blue laser imaging for early gastric cancer: a prospective study. *Gastric Cancer*. 2017;20(2):297-303. doi:10.1007/s10120-016-0620-6
89. Fujiwara S, Yao K, Nagahama T, et al. Can we accurately diagnose minute gastric cancers ( $\leq 5$  mm)? Chromoendoscopy (CE) vs magnifying endoscopy with narrow band imaging (M-NBI). *Gastric Cancer*. 2015;18(3):590-596. doi:10.1007/s10120-014-0399-2
90. 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
91. Tahara T, Horiguchi N, Yamada H, et al. Clinical, pathological and endoscopic features of neoplastic or non-neoplastic reddish depressed lesions after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastrointest Liver Dis*. 2024;33(2):164-169. doi:10.15403/jgld-5136
92. 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. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(4):424-431. doi:10.1111/apt.12383
93. Gunjan D, Das P. Endoscopic instruments and techniques used by gastroenterologists: a primer for pathologists. In: Das P, Majumdar K, Datta Gupta S, eds. *Surgical Pathology of the Gastrointestinal System: Volume I - Gastrointestinal Tract*. Springer; 2022:33-68. doi:10.1007/978-981-16-6395-6\_3
94. Allen DC, Cameron RI. Gastrointestinal specimens: general comments. In: Allen DC, Cameron RI, eds. *Histopathology Specimens: Clinical, Pathological and Laboratory Aspects*. Springer International Publishing; 2017:3-12. doi:10.1007/978-3-319-57360-1\_1
95. Shin HP, Park SB, Seo HR, Jeon JW. Endoscopic resection of early gastric cancer. *J Exerc Rehabil*. 2023;19(5):252-257. doi:10.12965/jer.2346480.240
96. Vasconcelos AC, Dinis-Ribeiro M, Libânio D. Endoscopic resection of early gastric cancer and pre-malignant gastric lesions. *Cancers (Basel)*. 2023;15(12):3084. doi:10.3390/cancers15123084

97. Friedel D, Stavropoulos SN. Introduction of endoscopic submucosal dissection in the West. *World J Gastrointest Endosc.* 2018;10(10):225-238. doi:10.4253/wjge.v10.i10.225
98. Kim GH. Systematic endoscopic approach to early gastric cancer in clinical practice. *Gut Liver.* 2021;15(6):811-817. doi:10.5009/gnl20318
99. Herman T, Megna B, Pallav K, Bilal M. Endoscopic mucosal resection: tips and tricks for gastrointestinal trainees. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(0). doi:10.21037/tgh-23-23
100. Geramizadeh B, Owen DA. Handling and pathology reporting of gastrointestinal endoscopic mucosal resection. *Middle East J Dig Dis.* 2017;9(1):5-11. doi:10.15171/mejdd.2016.45
101. Hwang JH, Konda V, Dayyeh BKA, et al. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(2):215-226. doi:10.1016/j.gie.2015.05.001
102. Ryu DG, Choi CW, Kim SJ, et al. Clinical outcomes of esophageal granular cell tumors with different endoscopic resection methods. *Sci Rep.* 2023;13:10738. doi:10.1038/s41598-023-37998-x
103. Hong JB, Choi CW, Kim HW, et al. Endoscopic resection using band ligation for esophageal SMT in less than 10 mm. *World J Gastroenterol.* 2015;21(10):2982-2987. doi:10.3748/wjg.v21.i10.2982
104. Libânio D, Pimentel-Nunes P, Bastiaansen B, et al. Endoscopic submucosal dissection techniques and technology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technical review. *Endoscopy.* 2023;55:361-389. doi:10.1055/a-2031-0874
105. Okubo Y, Ishihara R. Endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: current and future. *Life.* 2023;13(4):892. doi:10.3390/life13040892
106. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer.* 2023;26(1):1-25. doi:10.1007/s10120-022-01331-8
107. Husain N, Shukla S, Srivastava P. Grossing techniques of gastrointestinal tract specimens: malignant. In: Das P, Majumdar K, Datta Gupta S, eds. *Surgical Pathology of the Gastrointestinal System: Volume 1 - Gastrointestinal Tract.* Springer; 2022:85-111. doi:10.1007/978-981-16-6395-6\_5
108. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2015;47(9):829-854. doi:10.1055/s-0034-1392882
109. Pimentel-Nunes P, Mourão F, Veloso N, et al. Long-term follow-up after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal. *Endoscopy.* 2014;46(11):933-940. doi:10.1055/s-0034-1377348
110. Burgart LJ, Chopp WV, Jain D. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the stomach. Published online 2023. Accessed June 19, 2024. [https://documents.cap.org/documents/Stomach\\_4.4.0.0.REL\\_CAPCP.pdf](https://documents.cap.org/documents/Stomach_4.4.0.0.REL_CAPCP.pdf)

111. Dessain A, Snauwaert C, Baldin P, et al. Endoscopic submucosal dissection specimens in early colorectal cancer: lateral margins, macroscopic techniques, and possible pitfalls. *Virchows Arch*. 2017;470(2):165-174. doi:10.1007/s00428-016-2055-1
112. Rampy BA, Glassy EF. Pathology gross photography: the beginning of digital pathology. *Surg Pathol Clin*. 2015;8(2):195-211. doi:10.1016/j.path.2015.02.005
113. Lester SC. 9 - Microscopy and photography. In: *Manual of Surgical Pathology*. 3rd ed. W.B. Saunders; 2010:204-217. doi:10.1016/B978-0-323-06516-0.10009-8
114. Lester SC. 2 - Specimen Processing: From Gross Specimens to Tissue Cassettes. In: Lester SC, ed. *Manual of Surgical Pathology*. 3rd ed. W.B. Saunders; 2010:9-27. doi:10.1016/B978-0-323-06516-0.10002-5
115. Jain D, Chopp WV, Graham RP, Xue Y. Protocol for the examination of resection specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Published online 2024. Accessed September 3, 2024. [https://documents.cap.org/protocols/ColoRectal\\_4.3.1.0.REL.CAPCP.pdf](https://documents.cap.org/protocols/ColoRectal_4.3.1.0.REL.CAPCP.pdf)
116. Lester SC. 27 - Lymph nodes, spleen, and bone marrow. In: *Manual of Surgical Pathology*. 3rd ed. W.B. Saunders; 2010:513-524. doi:10.1016/B978-0-323-06516-0.10027-X
117. Lawrence W, Pathology A. ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Virchows Arch*. 2001;439(5):601-603. doi:10.1007/s004280100412
118. Suzuki H, Takizawa K, Hirasawa T, et al. Short-term outcomes of multicenter prospective **cohort study of gastric endoscopic resection: 'Real-world evidence' in Japan**. *Dig Endosc*. 2019;31(1):30-39. doi:10.1111/den.13246
119. Tanabe S, Ishido K, Matsumoto T, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a multicenter collaborative study. *Gastric Cancer*. 2017;20(1):45-52. doi:10.1007/s10120-016-0664-7
120. Su MY, Chiu CT. Ligation-assisted endoscopic mucosal resection has high complete resection rate in rectal carcinoid tumor. *BMC Gastroenterol*. 2021;21:464. doi:10.1186/s12876-021-02061-4
121. Kumar S, Chandrasekhara V, Kochman ML, et al. Ligation-assisted endoscopic mucosal resection for esophageal granular cell tumors is safe and effective. *Dis Esophagus*. 2020;33(8):doaa027. doi:10.1093/dote/doaa027
122. Libânio D, Braga V, Ferraz S, et al. Prospective comparative study of endoscopic **submucosal dissection and gastrectomy for early neoplastic lesions including patients' perspectives**. *Endoscopy*. 2018;51:30-39. doi:10.1055/a-0628-6601