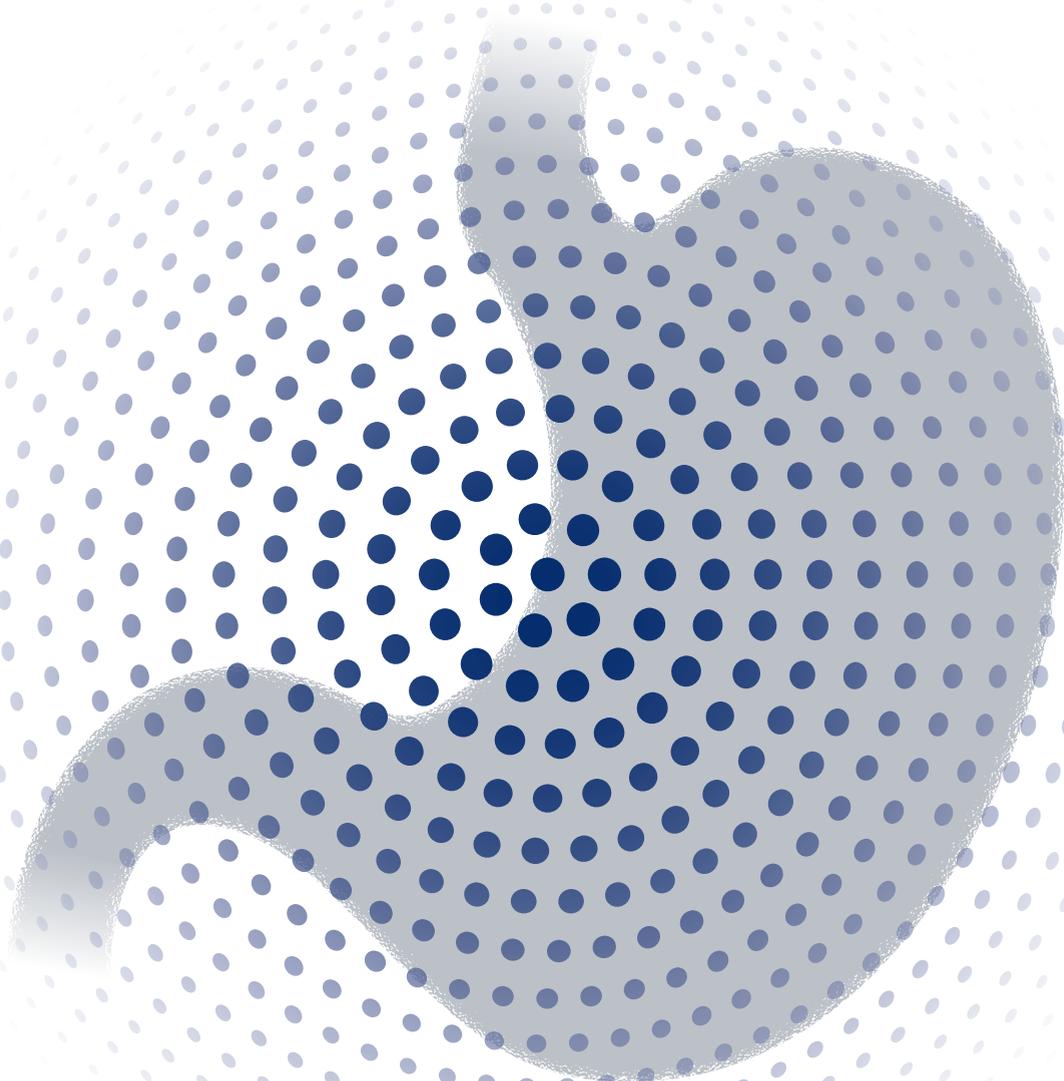


Prémio  de Medicina Clínica 2018

Cancro Gástrico em Portugal

Como reduzir a mortalidade por
cancro gástrico em Portugal

MÁRIO DINIS RIBEIRO



Mário Dinis Ribeiro

CANCRO GÁSTRICO EM PORTUGAL
Como Reduzir a Mortalidade por Cancro Gástrico
em Portugal

Outubro de 2018

O livro “CANCRO GÁSTRICO EM PORTUGAL - Como Reduzir a Mortalidade por Cancro Gástrico em Portugal”. foi publicado em 1.ª edição por BIAL com uma tiragem de 2000 exemplares.

Os textos estão disponíveis em www.fundacaobial.com.

Design Gráfico: BIAL

Execução Gráfica: Rebelo AG

Depósito Legal N.º 461064/19

ISBN 978-989-8483-31-7

© COPYRIGHT BIAL 2018

“CANCRO GÁSTRICO EM PORTUGAL - Como Reduzir a Mortalidade por Cancro Gástrico em Portugal”

Este trabalho está sujeito a Copyright.

Todos os direitos estão reservados tanto no que diz respeito à totalidade como a qualquer das suas partes, especificamente os de tradução, reimpressão, transmissão por qualquer forma, reprodução por fotocopiadoras ou sistemas semelhantes e arquivo em sistemas de informática.

Os dados, opiniões e conclusões expressos neste livro não refletem necessariamente os pontos de vista da Fundação Bial nem de qualquer das empresas do Grupo Bial, mas apenas dos Autores e destinam-se exclusivamente a fornecer informações úteis sobre os temas abordados.

Este livro não se destina a ser usado, nem deve ser usado, para diagnosticar ou tratar qualquer condição médica. Todos os fármacos e/ou outras indicações terapêuticas mencionadas nesta publicação não dispensam a consulta de informação científica disponível em conformidade com as regras da arte médica (*leges artis*) vigentes.

A Fundação Bial não se responsabiliza assim pela atualidade da informação, por quaisquer erros, omissões ou imprecisões, nem por quaisquer danos resultantes, ou alegadamente resultantes, do tratamento, aplicação ou seguimento dado em função dos dados, opiniões e conclusões contidos neste livro.



Mário Dinis Ribeiro

Nascido em 1973, em Moçambique, terminou a licenciatura em Medicina em 1996 na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Em 2005, apresentou provas de doutoramento em Medicina e em 2009 obteve o título de agregado em Investigação Clínica e em Serviços de Saúde na mesma Faculdade.

Desde 1999, trabalha no Instituto Português de Oncologia do Porto, onde concluiu em 2003 a formação de gastroenterologista, tendo obtido o grau de consultor em 2015. É desde 2014, diretor do Serviço de Gastroenterologia do IPO do Porto e Professor Catedrático Convidado na Faculdade de Medicina do Porto.

Autor de cerca de 200 publicações indexadas, incluindo diversas recomendações internacionais designadamente relacionadas com a patologia gástrica, com HI de 32, já orientou 9 estudantes de doutoramento, 1 aluno em pós-doutoramento e mais de 25 estudantes de mestrado.

É desde 2013, *Co-Editor-in-Chief* do jornal *Endoscopy*, e entre 2016 a 2019, Presidente Eleito da *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*.

À Fernanda

**A todos os que têm contribuído
para esclarecer a resposta que procuro com este texto**

“O sucesso é ir de fracasso em fracasso sem perder entusiasmo”
Winston Churchill

Resumo	15
1. O problema: cancro gástrico em Portugal	19
a. Risco de cancro gástrico em Portugal	19
b. Fatores de risco modificáveis	22
i. Terapêutica de <i>H. pylori</i> em Portugal	24
2. Diagnóstico precoce: fundamental para diminuir a letalidade	31
a. Endoscopia digestiva alta diagnóstica: oportunidade a não perder	32
i. Falhas diagnósticas (<i>missings</i>) e cancro gástrico	33
b. Vigilância de indivíduos em risco	43
i. Identificação e vigilância do “estômago pré-maligno” em 2011	43
ii. Identificação e vigilância do “estômago pré-maligno” em 2019	48
iii. Custo-benefício da vigilância	55
c. Rastreio populacional: custo-eficaz	60
3. Terapêutica minimamente invasiva: efetiva e a preferida pelos doentes	67
a. Recomendações: a perspetiva médica	67
b. Efetividade: a realidade de um centro de referência	74
c. Preferência pelos doentes	80
Comentários finais	86

O cancro gástrico permanece um problema mundial representando a 3ª neoplasia em termos de mortalidade com 723000 mortes anualmente. Geralmente, a Europa não é considerada uma região em que esta doença é um problema. No entanto, em 2012, faleceram cerca de 107000 europeus de entre os 140000 diagnosticados com adenocarcinoma gástrico, traduzindo o diagnóstico geralmente tardio e a elevadíssima letalidade consequente. Igualmente, se é verdade que a incidência tem diminuído, não é contudo menos verdade que, nas próximas décadas, o número esperado de casos aumente devido fundamentalmente ao envelhecimento da população. De facto, é estimado que até 2035 se observe um aumento em cerca de 30% no número de novos casos e mortes na Europa.

Portugal apresenta a mesma tendência, com um aumento de 3018 para 4082 casos e de 2285 para 3172 mortes. Isto é, em menos de 20 anos, o cancro gástrico representará a causa de morte para 9 portugueses todos os dias!

Isto é importante, já que, pelo menos para as formas mais frequentes de adenocarcinoma gástrico (tipo intestinal): 1) são conhecidos os principais fatores de risco, 2) está determinada a sequência de condições e lesões que antecedem o aparecimento do adenocarcinoma e 3) existem possibilidades de diagnóstico precoce e redução consequente da mortalidade.

Apesar disso, não se tem assistido a modificações significativas na taxa de letalidade.

Assim, como gastroenterologista, docente universitário e investigador, tenho tido pessoalmente e diariamente que responder a questões dos meus doentes, familiares e alunos sobre este tema.

“Para reduzir a mortalidade por cancro gástrico, o que devemos fazer (isto é, que intervenções são necessárias)? E em quem?”

Essas questões têm motivado, a mim e ao nosso grupo, a diversos projetos nesta área. De facto, pudemos já contribuir e influenciar a prática nesta área de forma decisiva. De forma pioneira realizámos estudos originais que contribuíram para formular recomendações internacionais de vigilância para os indivíduos em risco, determinar pela primeira vez os critérios de qualidade de uma endoscopia digestiva alta considerando as mais recentes

tecnologias de alta resolução e descrever as indicações para o tratamento minimamente invasivo endoscópico (ao invés do *standard* cirúrgico anterior), perspectivando igualmente o custo-benefício destas atitudes.

Procurei elaborar um texto de fácil leitura mas rigoroso, que possa ser útil para informar a prática dos clínicos para as recomendações mais atuais nesta área e motivar os decisores em saúde para considerar (também) o adenocarcinoma gástrico na agenda da saúde em Portugal, fornecendo as referidas respostas às questões.

De outra forma, “*O que devem todos os clínicos dizer aos seus doentes para que não venham a sofrer de cancro gástrico? E o que os nossos decisores em saúde devem saber para poder reduzir a mortalidade por cancro gástrico em Portugal em termos populacionais?*”

Aproximadamente um em cada 60 indivíduos vem a sofrer de cancro gástrico em Portugal. Para além da história familiar de cancro gástrico (presente no entanto numa minoria dos novos casos), os principais fatores de risco são modificáveis. Os mais relevantes são a infeção pelo *Helicobacter pylori*, hábitos dietéticos errados incluindo o consumo aumentado de sal e o hábito tabágico. Assim sendo, deveremos promover, também por esta razão, em todos os nossos doentes e na população em geral, a evicção tabágica e a adopção de hábitos dietéticos saudáveis. Não havendo entre nós evidência do custo-benefício do seu rastreio sistemático, é no entanto recomendação atual tratar todos os indivíduos em que se diagnostique a infeção pelo *H. Pylori*. Revimos de forma sistemática as resistências antibióticas em Portugal para, de acordo com as recomendações mais recentes (cujo painel também pudemos integrar), e atendendo à possibilidade de observar resistência simultânea à claritromicina e metronidazol em >15% da população adulta, sugerir a utilização de terapêutica quadrupla com bismuto na terapêutica desta infeção.

Contudo, intervenções ao nível dos fatores de risco não terão resultados imediatos e eventualmente a sua efetividade pode ficar aquém do estimado já que noutro países onde se observaram as referidas modificações a letalidade por cancro gástrico manteve-se em níveis elevados. Por isso, achamos que

todos os momentos de contacto individual clínico devem promover o diagnóstico precoce.

O melhor método de diagnóstico precoce é a realização de uma endoscopia digestiva alta realizada de forma cuidada e completa e usando as melhores tecnologias existentes. Estão hoje determinados os vários parâmetros com que tal procedimento deve ser realizado por forma a minimizar a possibilidade de falhas diagnósticas.

Neste contexto, a utilização de endoscópios de alta-resolução com cromoscopia virtual permite uma observação de toda a mucosa por forma a determinar a presença de lesões desejavelmente precoces e a presença de condições pré-malignas. Defendemos que a realização de uma endoscopia digestiva alta deve ser sempre considerada de rastreio oportunista – é por vezes o único contacto daquele cidadão com esta oportunidade – promovendo igualmente e de forma claramente custo-eficaz entre nós o seguimento de indivíduos em risco. Numa perspectiva social de rastreio, achamos que deverá ser custo-eficaz a realização de endoscopia digestiva alta aquando da realização de colonoscopia no âmbito de um rastreio organizado de cancro colo-rectal.

Todas estas medidas são porventura relevantes já que determinam o diagnóstico precoce e a possibilidade de terapêutica minimamente invasiva, curativa e preferida pelos doentes. Com a experiência colectada desde 2003, pudemos proporcionar a cura oncológica a mais de 4 centenas de doentes com menor taxa de complicações e melhor qualidade de vida que o anterior *standard* cirúrgico de tratamento destes doentes. A exérese endoscópica constitui hoje, (também) em termos Europeus, a primeira opção no tratamento das lesões precoces.

Assim, em sumário, para reduzir a mortalidade por cancro gástrico em Portugal deveremos enquanto clínicos 1) promover uma redução efetiva do hábito tabágico e 2) promover a erradicação de *Helicobacter pylori* (se presente) mas, indubitavelmente promover o diagnóstico precoce de 3) formas curáveis através de endoscopia de forma efetiva do ponto de vista oncológico bem como preferido pelos doentes, 4) através da realização de endoscopia digestiva alta de qualidade com sistemas de alta-resolução seja no quotidiano “rastreio oportunista”, 5) na custo-eficaz vigilância de indivíduos

em risco ou 5) enquanto (*decisores*) no rastreio dos indivíduos submetidos em simultâneo ao rastreio cancro colo-rectal.

Para o efeito deste texto salientamos as seguintes publicações do nosso grupo:

- Areia M, Alves S, Brito D, Cadime AT, Carvalho R, Saraiva S, Ferreira S, Moleiro J, Pereira AD, Carrasquinho J, Lopes L, Ramada J, Marcos-Pinto R, Pedroto I, Contente L, Eliseu L, Vieira AM, Sampaio M, Sousa HT, Almeida N, Gregório C, Portela F, Sofia C, Braga V, Baginha E, Bana e Costa T, Chagas C, Mendes LL, Magalhães-Costa P, Matos L, Gonçalves FR, Dinis-Ribeiro M. Health-related quality of life and utilities in gastric premalignant conditions and malignant lesions: a multicentre study in a high prevalence country. *J Gastrointest Liver Dis.* 2014:371-378.
- Areia M, Amaro P, Dinis-Ribeiro M, Cipriano MA, Marinho C, Costa-Pereira A, Lopes C, Moreira- Dias L, Romãozinho JM, Gouveia H, Freitas D, Leitão MC. External validation of a classification for methylene blue magnification chromoendoscopy in premalignant gastric lesions. *Gastrointest Endosc.* 2008:1011-1018.
- Areia M, Carvalho R, Cadime AT, Rocha Gonçalves F, Dinis-Ribeiro M. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter.* 2013:325-337.
- Areia M, Dinis-Ribeiro M, Rocha Gonçalves F. Cost-utility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions. *Helicobacter.* 2014:425-436.
- Areia M, Pimentel-Nunes P, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M. Gastric cancer: an opportunity for prevention. *Acta Med Port.* 2013:627-629.
- Areia M, Spaander MC, Kuipers EJ, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic screening for gastric cancer: A cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk. *United European Gastroenterol J.* 2018:192-202.
- Bisschops R, Areia M, Coron E, Dobru D, Kaskas B, Kuvaev R, Pech O, Ragnauth K, Weusten B, Familiari P, Domagk D, Valori R, Kaminski MF,

Spada C, Bretthauer M, Bennett C, Senore C, Dinis-Ribeiro M, Rutter MD. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy.* 2016:843-864.

- Buxbaum JL, Hormozdi D, Dinis-Ribeiro M, Lane C, Dias-Silva D, Sahakian A, Jayaram P, Pimentel- Nunes P, Shue D, Pepper M, Cho D, Laine L. Narrow-band imaging versus white light versus mapping biopsy for gastric intestinal metaplasia: a prospective blinded trial. *Gastrointest Endosc.* 2017:857-865.
- Castro C, Dinis-Ribeiro M, Rodrigues ANG, Calheiros T, Santos J, Pereira P, Ramos M, Cunha H, Andrade M, Costa A, Sá L, Antunes L, Bento MJ, Lomba-Viana R. Western long-term accuracy of serum pepsinogen-based gastric cancer screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018:274-277.
- Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, Ponchon T, Repici A, Dinis-Ribeiro M, Haringsma J. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts. *Endoscopy.* 2010:853-858.
- Dias-Silva D, Pimentel-Nunes P, Magalhães J, Magalhães R, Veloso N, Ferreira C, Figueiredo P, Moutinho P, Dinis-Ribeiro M. The learning curve for narrow-band imaging in the diagnosis of precancerous gastric lesions by using Web-based video. *Gastrointest Endosc.* 2014:910-920; quiz 983-e1, 983.e4.
- Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, Pereira C, Pimentel-Nunes P, Correia R, Ensari A, Dumonceau JM, Machado JC, Macedo G, Malfertheiner P, Matysiak-Budnik T, Megraud F, Miki K, O'Morain C, Peek RM, Ponchon T, Ristimaki A, Rembacken B, Carneiro F, Kuipers EJ; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Helicobacter Study Group; European Society of Pathology; Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP),

- and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012:74-94.
- Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Barbosa J, Guilherme M, Moreira-Dias L, Lomba- Viana H, Silva R, Abreu N, Lomba-Viana R. Validity of serum pepsinogen I/II ratio for the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Neoplasia*. 2004:449-456.
 - Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Lara-Santos L, Guilherme M, Moreira-Dias L, Lomba- Viana H, Ribeiro A, Santos C, Soares J, Mesquita N, Silva R, Lomba-Viana R. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc*. 2003:498-504.
 - Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Moreira-Dias L. Feasibility and cost-effectiveness of using magnification chromoendoscopy and pepsinogen serum levels for the follow-up of patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007:1594-1604.
 - Dinis-Ribeiro M, Kuipers EJ. Identification of gastric atrophic changes: from histopathology to endoscopy. *Endoscopy*. 2015:533-537.
 - Dinis-Ribeiro M, Lopes C, da Costa-Pereira A, Guilherme M, Barbosa J, Lomba-Viana H, Silva R, Moreira-Dias L. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol*. 2004:177-182.
 - Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Afonso M, Costa N, Lopes C, Moreira-Dias L. A European case series of endoscopic submucosal dissection for gastric superficial lesions. *Gastrointest Endosc*. 2009:350-355.
 - Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen*. 2004:141-147.
 - Figueiredo PC, Pimentel-Nunes P, Libânio D, Dinis-Ribeiro M. A systematic review and meta-analysis on outcomes after R_x or R₁ endoscopic resection of superficial gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015:1249-1258.
 - Kikuste I, Marques-Pereira R, Monteiro-Soares M, Pimentel-Nunes P, Areia M, Leja M, Dinis-Ribeiro M. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. *Scand J Gastroenterol*. 2013:1108-1117.
 - Kikuste I, Stirna D, Liepniece-Karele I, Leja M, Dinis-Ribeiro M. The accuracy of flexible spectral imaging colour enhancement for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia: do we still need histology to select individuals at risk for adenocarcinoma? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014:704-709.
 - Küttner-Magalhães R, Dinis-Ribeiro M, Bruno MJ, Marcos-Pinto R, Rolanda C, Koch AD. Training in endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection: Face, content and expert validity of the live porcine model. *United European Gastroenterol J*. 2018:547-557.
 - Lage J, Pimentel-Nunes P, Figueiredo PC, Libanio D, Ribeiro I, Jacome M, Afonso L, Dinis-Ribeiro M. Light-NBI to identify high-risk phenotypes for gastric adenocarcinoma: do we still need biopsies? *Scand J Gastroenterol*. 2016:501-506.
 - Libânio D, Braga V, Ferraz S, Castro R, Lage J, Pita I, Ribeiro C, Abreu De Sousa J, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P. Prospective comparative study of endoscopic submucosal dissection and gastrectomy for early neoplastic lesions including patients' perspectives. *Endoscopy*. 2019:30-39.
 - Libânio D, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P, Dias CC, Rodrigues PP. Predicting outcomes of gastric endoscopic submucosal dissection using a Bayesian approach: a step for individualized risk assessment. *Endosc Int Open*. 2017:E563-E572.
 - Libânio D, Pimentel-Nunes P, Afonso LP, Henrique R, Dinis-Ribeiro M. Long-Term Outcomes of Gastric Endoscopic Submucosal Dissection: Focus on Metachronous and Non-Curative Resection Management. *GE Port J Gastroenterol*. 2017:31-39.

- Lomba-Viana R, Dinis-Ribeiro M, Fonseca F, Vieira AS, Bento MJ, Lomba-Viana H. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012:37-41.
- Lopo I, Libânio D, Pita I, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P. Helicobacter pylori antibiotic resistance in Portugal: Systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2018 e12493.
- Marcos-Pinto R, Carneiro F, Dinis-Ribeiro M, Wen X, Lopes C, Figueiredo C, Machado JC, Ferreira RM, Reis CA, Ferreira J, Pedroto I, Areias J. First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012:1451-1459.
- Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M, Carneiro F, Wen X, Lopes C, Figueiredo C, Machado JC, Ferreira RM, Reis CA, Canedo P, Durães C, Ferreira J, Pedroto I, Areias J. First-degree relatives of early-onset gastric cancer patients show a high risk for gastric cancer: phenotype and genotype profile. *Virchows Arch.* 2013:391-399.
- Marques-Silva L, Areia M, Elvas L, Dinis-Ribeiro M. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014:378-387.
- Pimenta-Melo AR, Monteiro-Soares M, Libânio D, Dinis-Ribeiro M. Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016:1041-1049.
- Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, Amato A, Berr F, Bhandari P, Bialek A, Conio M, Haringsma J, Langner C, Meisner S, Messmann H, Morino M, Neuhaus H, Piessevaux H, Rugge M, Saunders BP, Robaszkiewicz M, Seewald S, Kashin S, Dumonceau JM, Hassan C, Deprez PH. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2015:829-854.
- Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, Abrantes D, Coimbra M, Esposito G, Hormozdi D, Pepper M, Drasovean S, White JR, Dobru D, Buxbaum J, Rangunath K, Annibale B, Dinis-Ribeiro M. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy.* 2016:723-730.
- Pimentel-Nunes P, Mourão F, Veloso N, Afonso LP, Jácome M, Moreira-Dias L, Dinis-Ribeiro M. Long-term follow-up after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal. *Endoscopy.* 2014:933-940.
- Pinho I, Santos JV, Dinis-Ribeiro M, Freitas A. Burden of digestive diseases in Portugal: trends in hospitalizations between 2000 and 2010. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015:279-289.
- Ribeiro-Mourão F, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastric lesions: results of an European inquiry. *Endoscopy.* 2010:814-819.
- Ribeiro-Mourão F, Veloso N, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P. Endoscopic Submucosal Dissection of Gastric Superficial Lesions: Predictors for Time of Procedure in a Portuguese Center. *GE Port J Gastroenterol.* 2015:52-60.

1. O problema: cancro gástrico em Portugal

- *O cancro gástrico é e permanecerá um problema relevante em Portugal.*
- *A cessação tabágica e hábitos de dieta saudável devem ser promovidos.*
- *Não há estudos de custo-benefício para o rastreio e tratamento de *H. pylori* em Portugal.*
- *A infeção pelo *H. pylori*, se presente, deve sempre ser tratada.*
- *A terapêutica quadrúpla com bismuto deve ser a primeira opção tendo em conta o perfil de resistências.*

a. Risco de cancro gástrico em Portugal

Globalmente, o cancro gástrico afetou em 2012 cerca de 1 milhão de indivíduos representando 6.8% do total de pessoas afetadas por neoplasias, sendo o 5º mais comum e a 3ª causa de morte, com apenas 30% dos doentes apresentando sobrevidas superiores a 5 anos [1].

Em 2016, 110573 indivíduos morreram em Portugal, 32628 devido a doenças do aparelho circulatório (35%) e 27306 por tumores malignos (25%). Ou seja, 1 em cada 4 mortes em Portugal são devidas a doenças neoplásicas e com tendência a aumentar em termos relativos.

Em 2012, o cancro gástrico era em Portugal a 5ª neoplasia mais frequente e a 4ª causa de morte por cancro, representando 9.7% das 24.000 mortes anuais por cancro.

A taxa de mortalidade padronizada foi de 10.1/100000, o que significou 2285 mortes [1,2] permitindo classificar **Portugal como de risco intermédio para cancro gástrico** (Fig.1). Notemos que, no mesmo ano, este número representaria 2/3 daqueles que faleceram por acidente (n=3808) e quase 10 vezes mais daquelas que faleceram por SIDA por exemplo (n=331).

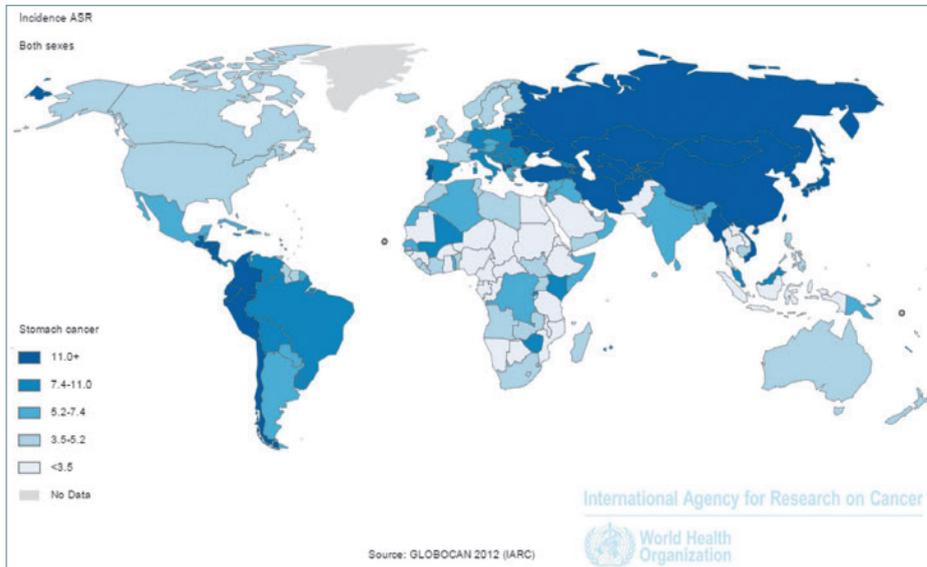


Fig. 1 - Taxa de mortalidade (ajustada para a idade) de cancro gástrico em 2012 no Mundo (Fonte: Globocan, IARC; a 22.7.2018). Embora mais relevante a Oriente, grande parte da Europa de Leste e Portugal devem ser consideradas áreas de risco intermédio.

Numa análise do *burden* em termos de internamentos hospitalares em Portugal, entre 2000 e 2010, verificámos também que 16% das mortes intra-hospitalares foram atribuíveis a patologia digestiva ($n=75000$), sendo 59% consideradas prematuras (isto é, em indivíduos com < 75 anos) verificando-se uma tendência de aumento no período em análise. A maioria dos internamentos intra-hospitalares foi atribuída a patologia biliar mas foi mesmo o cancro gástrico o responsável pelo maior número de mortes intra-hospitalares ($n=10278$) [3].

Em resumo, o risco de vir a sofrer de cancro gástrico na vida de um português (risco cumulativo 0-74 anos) é de 1.44% [1], e ainda que tenhamos assistido a uma diminuição da incidência de cancro gástrico, a sua letalidade não se tem modificado.

Ora, atendendo a que a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) estima que **em 2035, o número de novos casos aumentará em**

Portugal para 4082 significa que com a cerca de 11 pessoas por dia será diagnosticado uma neoplasia gástrica e 9 falecerão por esta doença (Fig. 1).

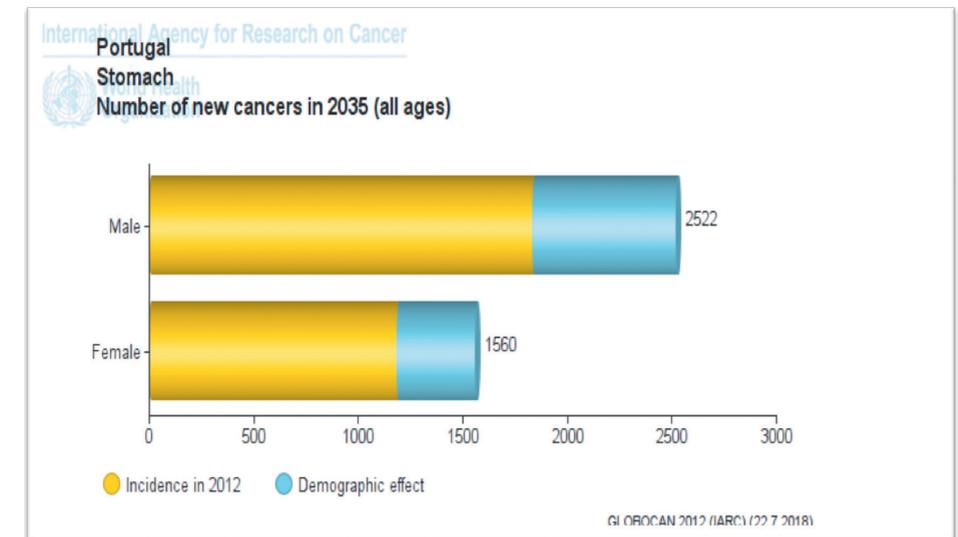


Fig2 - Incidência de cancro gástrico em 2012 e projeção para 2035, em homens e mulheres (Fonte: Globocan, IARC; a 22.7.2018)

Finalmente e muito importante para o restante texto, em Portugal não temos observado a tendência de outros países (aumento da proporção de cancros proximais), mantendo-se o cancro distal (não cárdico) como mais prevalente (56% para a década 2000-2009 [4]), sendo este o que mais vezes se relaciona com fatores ambientais e para o qual a sequência de lesões / cascata de carcinogénese está melhor definida.

Referências

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;1374-1403.
2. Plummer M, Franceschi S, Vignat J et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori* Int. J. Cancer 2015;487-490
3. Pinho I, Santos JV, Dinis-Ribeiro M, Freitas A. Burden of digestive diseases in Portugal: trends in hospitalizations between 2000 and 2010. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015;279-289.

4. Faria GR, Pinto-de-Sousa J, Preto JR et al. Three decades of clinical-pathological trends in gastric cancer: Prospective data from a Portuguese hospital. *International Journal of Surgery* 2013;472-476.

b. Fatores de risco modificáveis

Os fatores de risco para cancro gástrico são normalmente separados em genéticos e ambientais. De entre estes últimos - os potencialmente modificáveis [1], salientam-se a infeção pelo *H. pylori*, os hábitos dietéticos, o tabagismo e a obesidade. Esses fatores são normalmente associados àquele que é habitualmente referido como cancro gástrico, o adenocarcinoma do tipo intestinal, e que, como referido acima, se mantém o mais prevalente.

O fator mais relevante de forma isolada é a **infeção pelo *H. pylori***, que se pensa estar associada a 75%-89% de todos os adenocarcinomas gástricos (fração de risco atribuível) e, aliás, a cerca de 30% de todas as neoplasias associadas a infeções [2]. Assim, a sua erradicação, se 100% efetiva e duradoura, poderia permitir reduzir substancialmente o número de novos casos (Tabela 1). Noutros países foi avaliada e confirmada a custo-efetividade de estratégias de rastreio massivo/populacional e consequente tratamento de erradicação, mas desconhecemos no entanto o custo-benefício de tal estratégia em Portugal.

Relativamente ao **tabaco**, poderá ter, em conjunto com a diminuição da infeção por *H. pylori*, justificado 81% da diminuição da frequência de cancro gástrico nos EUA [3]. Provavelmente o seu efeito será mais marcado nos adenocarcinomas do cárdia onde o risco atribuível foi estimado em 45% (*vs.* 18% para os mais distais) [4]. Isoladamente, a fração de risco atribuível ao tabaco foi estimado como variando entre 1.8% em mulheres em países de baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e 20.8% em homens nos mesmos países [5]. No entanto, independentemente do risco atribuível e do impacto expectável desta medida na redução do cancro gástrico, a evicção tabágica deve sempre ser promovida dado todos os outros benefícios em saúde conhecidos. Igualmente, terá um efeito negativo aquando da tentativa de erradicação, se presente, pela redução da eficácia da antibioterapia.

O mesmo se passará com os **fatores dietéticos**. O consumo aumentado de sal que se tem verificado na maioria dos países poderá variar entre 7% em mulheres de países com baixo IDH e 22.5% em homens habitantes de países de elevado IDH [6]. Num estudo prospectivo colaborativo europeu

(EPIC [7]), envolvendo 461550 participantes, a adoção de hábitos de dieta saudável poderia prevenir entre 47% (para os cancro gástricos distais) e 77% (para os proximais), estimando-se um risco atribuível de 18 e 62% respectivamente. Hábitos saudáveis foram definidos como nunca ter fumado ou ter abandonado há mais de 10 anos, não ingerir álcool ou < 12.5 g/dia para as mulheres e < 25.0g/dia para os homens), dieta mediterrânica e ter um peso normal (18.5-25.0 de IMC) (fator muito relevante para os cancro gástricos proximais (risco atribuível de 19% [4]). A dieta mediterrânica foi definida de diversa forma em múltiplos estudos que foram sumariados quanto ao seu efeito na frequência do cancro gástrico mas globalmente considerada um consumo importante de frutas, vegetais, peixe e azeite e menor consumo de carnes processadas [8]. Nesta revisão, o efeito protetor foi observado com uma estimativa agregada de redução de risco de 28%.

Na tabela abaixo, vemos o número estimado de portugueses que padecerá de cancro gástrico em 2035 de acordo com estimativas do IARC. O exercício pretende reforçar a ideia de um conjunto de intervenções que deverão ter um **impacto significativo** e que passam por **terapêutica de *H. pylori* se conhecida, evicção do hábito tabágico, redução do consumo de sal e adoção de uma dieta saudável.**

	Percentagem atribuível	N casos
Número estimado em 2035		4082
Modificação/intervenção		N casos preveníveis
Terapêutica eficaz de <i>H. pylori</i>	75 a 89% [1]	redução até -3633
Dieta saudável	47 a 77% [7]	redução até -1919
Redução do consumo de sal	7 a 22% [6]	redução até -898
Evicção tabágica	2 a 20% [4]	redução até -816

Tabela 1 - Número absoluto de casos evitáveis se as medidas referidas se verificassem completamente efetivas

*i. Terapêutica de *H. pylori* em Portugal*

A infecção pelo *H. pylori* permanece uma infecção relevante em Portugal com prevalências estimadas entre os 60 e os 90% em adultos, com aumento ao longo da idade. Podendo representar um claro efeito de coorte e portanto representar um fator na redução esperada de cancro gástrico, tal não parece ser o caso (ver acima estimativas do IARC) e, mesmo que se verifique, permanecerá um fator relevante nas próximas décadas.

Em Florença, em 2015, decorreu a mais importante reunião de consenso para a terapêutica do *H. pylori* [9], Maastricht V, na qual participamos.

Três linhas de pensamento nortearam a reunião: 1) o expectável impacto da erradicação desta infeção na prevenção do cancro gástrico (perfeitamente aplicável no contexto deste texto) 2) a crescente descrição de resistência a antibióticos previamente eficazes; e 3) a inclusão das conclusões do protocolo de Quioto (Japão) onde a gastrite por *H. pylori* foi designada como uma doença infecciosa com a recomendação de tratamento de todos os sujeitos infetados com *H. pylori*.

Genericamente são considerados dois tipos de adenocarcinoma gástrico (classificação de Lauren) - do tipo difuso (menos vezes associado a fatores ambientais e ao *H. pylori*) e do tipo intestinal. Este último é, como já referido, o mais frequente e para o qual existem mais oportunidades de intervenção/prevenção primária e de diagnóstico precoce.

Pelayo Correa descreveu uma cascata de carcinogénese “ideal” pressupondo que, instalado o processo de gastrite crónica, desenvolver-se-á atrofia e metaplasia intestinal e por fim displasia e adenocarcinoma (ver abaixo). Este processo é variável e parece depender de variações genotípicas no processo de inflamação e diferentes fenótipos de atrofia / metaplasia intestinal (ver abaixo) condicionando diferentes riscos de adenocarcinoma. No entanto, o que parece consistente é que a erradicação do *H. pylori* cura a gastrite crónica, pode reverter formas iniciais de atrofia, interrompe ou atrasa a progressão (pelo menos a longo termo) da metaplasia intestinal caso presente e diminui a recorrência após tratamento do cancro gástrico [10]. De facto, uma meta-análise incluindo 6 ensaios clínicos com 6497 indivíduos demonstrando **uma redução significativa do risco de cancro gástrico após terapêutica para o *H. pylori*** (RR=0.66 (IC95% 0.46-0.95))

[11]. Nesta perspectiva e no contexto deste texto, ficou recomendado no Consenso de Maastricht V [9] que sempre que diagnosticada esta infecção a sua terapêutica deve ser tentada.

Igualmente, é global o aumento da frequência de resistência a antibióticos e em paralelo tem sido observada uma redução das taxas de erradicação do *H. pylori* [9].

Excepto no norte da Europa, a infecção pelo *H. pylori* deverá mesmo ser considerada como inconstantemente susceptível à claritromicina, com taxas de resistência entre 10 e 50%. De acordo com o consenso, em países com taxas de resistência à claritromicina superiores a 15% (valor usado para separar regiões de alta e baixa resistência à claritromicina), a terapêutica convencional tripla com esse antibiótico sem teste de sensibilidade prévio deve ser abandonada.

Como é observado na Tabela 2, a eficácia expectável dos vários esquemas varia obtendo-se níveis ótimos em todos os cenários para a terapêutica quadrupla com bismuto.

Para um determinado indivíduo a probabilidade de sucesso da terapêutica depende dos padrões locais de resistência e do consumo prévio de antibióticos, razão pela qual os resultados de uma população não são transferíveis para outras regiões geográficas. Em áreas de alta (>15%) resistência à claritromicina, as terapêuticas quádruplas com ou sem bismuto são alternativas. Contudo, em áreas de alta resistência simultânea à claritromicina e ao metronidazol (>15%), o uso de terapêutica com bismuto deverá ser privilegiado. A duração do tratamento da terapia quadrupla com bismuto deve ser estendido para 14 dias, a menos que as terapias de 10 dias sejam comprovadamente eficazes localmente.

CLA	MET	Tripla		Sequencial		Quadrupla		Quadrupla com Bismuto
		7 d	14 d	10 d	14 d	10 d	14 d	10-14 d
S	S	94%	97%	95%	98%	94%	97%	99%
R	S	<20%	50%	80%	88%	94%	97%	99%
S	R	94%	97%	75%	75%	94%	97%	95%
R	R	<20%	50%	<20%	<20%	<25%	<50%	95%

Tabela 2 - Opções terapêuticas e eficácia de acordo com a resistência à claritromicina (CLA) e metronidazol (MET). R – Resistência, S – Sensibilidade (Adaptado de [13]).

Igualmente importante é o condicionamento do aumento do pH gástrico para que as bactérias entrem em estado replicativo e se tornem mais susceptíveis. Dado também que a resposta aos inibidores da bomba de prótons, usados aqui com aquele propósito, é fortemente determinada pela capacidade de o paciente metabolizar estes fármacos, doses mais elevadas, podem ser cruciais para a erradicação em metabolizadores extensos. Indivíduos caucásicos apresentam uma maior prevalência de metabolizadores elevados (56-81%) em comparação com asiáticos. As taxas de sucesso das terapias triplas contendo omeprazol e lansoprazol parecem ser mais baixas que rabeprazol e esomeprazol. O rabeprazol tem sido sugerido como o fármaco menos afetado pelo genótipo CYP2C19, sendo principalmente metabolizado por um processo não enzimático. O esomeprazol e o rabeprazol podem ser preferidos na Europa e na América do Norte, onde a prevalência de metabolizadores extensos de IBP é alta. Ambos devem ser usados duas vezes ao dia para aumentar a eficácia da terapia.

Em Portugal, a taxa de resistência do *Helicobacter* foi motivo de diversas publicações dispersas e com resultados não consistentes. Nesse sentido conduzimos uma revisão sistemática da literatura pela primeira vez efetuada no nosso país [12].

De 65 estudos identificados, agregamos os resultados de 7. Todos os estudos foram transversais, 4 deles com dados referentes a adultos e 4 sobre crianças.

A resistência à claritromicina variou bastante entre estudos em adultos sendo o valor agregado de 42% (IC 95% 14-72%); sendo mais consistente em crianças, com 40% (33-47%) de valor agregado. A mesma tendência foi verificada para o metronidazol com valores agregados de 38% (28-50%) em adultos e 13% (9-19%) em crianças. Quando avaliada a resistência dupla a taxa de resistência foi de 20% (14-26%) e 6% (4-9%) em adultos (um estudo) e em crianças (3 estudos), respectivamente. Em relação às quinolonas, observamos taxas de resistência à levofloxacina e ciprofloxacina de 15% (1-38%) e 44% (primária e secundária) e 5% (4-6%) e 50% (idem), respectivamente.

Globalmente os nossos resultados sugerem que **na população adulta Portuguesa**, e enquanto não dispomos de conhecimento mais dirigido [13,14], **a terapêutica quadrupla com bismuto deve ser a terapia de primeira linha** para a erradicação com taxas de erradicação previsíveis de mais de 95%. Em alternativa, e a mais baixo custo para o doente (pelo menos em 2018), a terapia quádrupla concomitante sem bismuto (idealmente por 14 dias) ainda é uma opção viável de primeira linha com uma previsível taxa de erradicação de mais de 90% na população adulta portuguesa (Tabela 3). Após falha da terapia quádrupla com bismuto, os testes de sensibilidade antibiótica devem ser realizados tendo em conta a nossa alta resistência à levofloxacina deixando a terapia de resgate contendo rifabutina como alternativa.

10 a 14 dias	14 dias
Tetraciclina 1500 mg/d	Amoxicilina 1g bid
Metronidazol 1500 mg/d	Clarithromicina 500 mg bid
Subcitrato de bismuto	Metronidazol 500mg bid
IBP (esomeprazol ou rabeprazol) bid	

Tabela 3 - Opções terapêuticas sugeridas como 1ª linha para Portugal.

Referências

1. Areia M, Pimentel-Nunes P, Marcos-Pinto R, **Dinis-Ribeiro M**. Gastric cancer: an opportunity for prevention. *Acta Med Port.* 2013;627-629.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013;1374-1403.
3. Yeh JM, Hur C, Schrag D et al. Contribution of H. pylori and Smoking Trends to US Incidence of Intestinal-Type Noncardia Gastric Adenocarcinoma: A Microsimulation Model. *PLoS Med* 2013; e1001451.
4. Lawrence SE, Chow W-H, Vaughan TL et al. Population Attributable Risks of Esophageal and Gastric Cancers. *J Nat Cancer Institute* 2003;1404-1413.
5. Sinha, DN, Abdulkader RS, Gupta PC. Smokeless tobacco-associated cancers: A systematic review and meta-analysis of Indian studies *Int. J. Cancer* 2016;1368-1379.

6. Peleteiro B, Barros S, Castro C et al. Worldwide burden of gastric cancer in 2010 attributable to high sodium intake in 1990 and predicted attributable burden for 2030 based on exposures in 2010. *British Journal of Nutrition* 2016;728-733.
7. Buckland G, Travieri N, Huerta JM et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study *Int. J. Cancer* 2015;598-606.
8. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2017;1063.
9. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, Bazzoli F, Gasbarrini A, Atherton J, Graham DY, Hunt R, Moayyedi P, Rokkas T, Rugge M, Selgrad M, Suerbaum S, Sugano K, El-Omar EM; **European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel**. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;6-30.
10. **Dinis-Ribeiro M**, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, Pereira C, Pimentel-Nunes P, Correia R, Ensari A, Dumonceau JM, Machado JC, Macedo G, Malfertheiner P, Matysiak-Budnik T, Megraud F, Miki K, O'Morain C, Peek RM, Ponchon T, Ristimaki A, Rembacken B, Carneiro F, Kuipers EJ; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Helicobacter Study Group; European Society of Pathology; Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy.* 2012;74-94.
11. Ford AC, Forman D, Hunt R, et al. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;7:CD005583.
12. Lopo I, Libânio D, Pita I, **Dinis-Ribeiro M**, Pimentel-Nunes P. Helicobacter pylori antibiotic resistance in Portugal: Systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2018; e12493.
13. Cerqueira L, Fernandes RM, Ferreira RM, Oleastro M, Carneiro F, Brandão C, Pimentel-Nunes P, **Dinis-Ribeiro M**, Figueiredo C, Keevil CW, Vieira MJ, Azevedo NF. Validation of a fluorescence in situ hybridization method using peptide nucleic acid probes for detection of Helicobacter pylori clarithromycin resistance in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol.* 2013;1887-1893.
14. Cerqueira L, Fernandes RM, Ferreira RM, Carneiro F, **Dinis-Ribeiro M**, Figueiredo C, Keevil CW, Azevedo NF, Vieira MJ. PNA-FISH as a new diagnostic method for the determination of clarithromycin resistance of Helicobacter pylori. *BMC Microbiol.* 2011;101.

**2. Diagnóstico precoce:
fundamental para diminuir a letalidade**

- *Mesmo com as medidas de prevenção primária implementadas, permanecerá a necessidade de diagnóstico precoce por forma a aumentar a sobrevivência.*
- *Em Portugal, todas as endoscopias digestivas altas são um oportunidade para diagnóstico de cancro gástrico e de condições de risco incluindo a infeção pelo *H. pylori*.*
- *Se identificado um indivíduo com estômago pré-maligno (presença de metaplasia intestinal no antro e no corpo) a vigilância endoscópica a cada 3 anos é custo-eficaz.*
- *Este processo de identificação é igualmente um parâmetro de qualidade para uma endoscopia digestiva alta.*
- *Doentes com história familiar têm um risco aumentado pelo que deverão realizar endoscopia com identificação de alterações de risco beneficiando de antecipação da vigilância.*
- *As experiências em Portugal de diagnóstico precoce baseadas em testes não invasivo foram subótimas não se mostraram custo-eficaz*
- *Poderá ser custo-eficaz o rastreio de cancro gástrico por endoscopia no mesmo momento do rastreio de cancro colorectal aquando da colonoscopia*

Tal como discutido acima, devemos procurar a promoção de prevenção primária mas mesmo nas regiões, como nos EUA, onde tal foi observado, a letalidade de cancro gástrico permanece elevada [1]. Ao invés, em regiões onde se promoveu o diagnóstico precoce, sendo o exemplo mais clássico o Japão, a sobrevida aumentou enormemente.

Discutiremos aqui as 3 linhas/possibilidades/momentos de **diagnóstico precoce** em Portugal:

- aquando de uma **endoscopia diagnóstica** (por sintomas do doente), como uma oportunidade única de rastreio;
- no âmbito de programas de **vigilância**, em subgrupos de maior risco;
- ou, em **rastreio populacional** se, e aqui numa perspectiva social, custo-eficaz.

a. Endoscopia digestiva alta diagnóstica: oportunidade a não perder

A **endoscopia digestiva alta (com biopsias)** é o procedimento mais vezes realizado em Gastrenterologia e aquele pelo qual se inicia geralmente o

treino. Relativamente simples e acessível, é **considerado o teste de referência** para o diagnóstico da maioria das patologias do tubo digestivo superior já que permite visualizar todo o lúmen do trato digestivo superior.

O sintoma mais frequente orientando o pensamento clínico para patologia gástrica é a **dispepsia**. Perante um indivíduo com dispepsia, a sua avaliação dependerá da avaliação de risco para lesões o que varia de acordo com a presença de outros sintomas/sinais associados, história familiar e idade.

Se perante sintomas de alarme (perda de peso, vômitos persistentes, disfagia ou perdas hemáticas evidentes/anemia) ou alterações significativas ao exame objectivo (emagrecimento, palidez, massa abdominal), não se questiona a realização de endoscopia, já nos restantes doentes com esta síndrome, a idade ou história familiar por um lado e a percepção de risco pelo doente por outro fará pender a decisão para menor invasibilidade terapêutica empírica ou pela realização de endoscopia digestiva alta.

Ainda de acordo com as recomendações de Maastricht V, perante um doente jovem com dispepsia pode ser proposta a pesquisa de *H. pylori* (por serologia – clinicamente só neste contexto justificado) e terapêutica subsequente, ao invés da terapêutica imediata com inibidor da bomba de prótons ou endoscopia digestiva alta. Verifica-se no entanto numa meta-análise um pequeno mas significativo benefício para a estratégia baseada na endoscopia inicial em termos de melhoria dos sintomas e satisfação dos doentes a curto e longo prazo, mas a mais elevado custo. No entanto, quando o risco de cancro gástrico é elevado, deve ser preferida a endoscopia como primeira abordagem na dispepsia.

Em Portugal, e na nossa opinião [2], esta abordagem, a endoscópica, não deve ser unicamente realizada em idosos ou perante sintomas digestivos de alarme [3], dada a alta prevalência de *H. pylori* por um lado mas o risco de cancro gástrico por outro e a oportunidade de diagnóstico precoce (tanto de neoplasias, como de condições pré- malignas que beneficiam de vigilância). Isto é, num mesmo momento, poderemos tranquilizar o doente determinando a ausência de lesões, de infeção por *H. pylori* e de condições de maior risco e por isso sem necessidade de vigilância. Por outro lado, a presença de quaisquer destas situações, lesões presentes ou maior risco, representarão ganhos claros mais ou menos imediatos para o indivíduo e sociedade (ver abaixo).

Assim, **recomendaríamos que, na avaliação de indivíduos com dispepsia, após os 45-50 anos, a realização de uma endoscopia deva ser preferida à estratégia “teste e tratamento”**. Esta última metodologia deve ser deixada unicamente para indivíduos muito jovens após explicação das vantagens (benefícios a curto e longo prazo e baixa probabilidade de lesões) *versus* desvantagens (maior preocupação e menor satisfação).

i. Falhas diagnósticas (missings) e cancro gástrico

No entanto, e assim como para a falha diagnóstica (*missings*) da colonoscopia, poderá sempre existir uma proporção de indivíduos com cancro que podem não ser identificados numa primeira endoscopia levando a atraso no diagnóstico e porventura pior prognóstico.

A magnitude deste problema foi, no entanto, insuficientemente avaliada. O nosso grupo realizou uma revisão sistemática e meta-análise abordando esta questão [4]. De um total de 1675 estudos identificados, 22 estudos foram incluídos para análise, 11 dos quais referentes a estudos no Ocidente. Os estudos foram publicados entre 1989 e 2015, 20 foram retrospectivos e incluíram no total 69061 pacientes.

Diferentes grupos de desenho foram considerados: 1) estudos em que indivíduos submetidos a endoscopia negativa (sem lesões) foram seguidos temporalmente (n=5); 2) estudos que avaliaram doentes com cancro gástrico e avaliaram a proporção desses com diagnósticos negativos em endoscopias anteriores e recentes (n=9); 3) trabalhos que avaliaram a fração de doentes com lesões síncronas não visualizadas em doentes submetidos a gastrectomia ou técnicas endoscópicas de exérese de lesões (n=5) e ainda 4) publicações reportando casos em que lesões suspeitas endoscopicamente não revelaram neoplasia após biopsias (erro de amostragem ou interpretação inadequada pelo anatomopatologista). De notar que, para além dos diferentes desenhos, a definição temporal também variou entre 6 meses e 3½ anos depois de uma endoscopia digestiva alta negativa.

Globalmente a **proporção de *missings* foi de 9.4%** (IC 95% 5.7-13.1%) mas, quando foi possível estimar, o **valor preditivo negativo este foi elevadíssimo (99.7%)**.

Mencionando aqui apenas os estudos ocidentais, os fatores preditivos para falhas diagnósticas foram diversos: inerentes ao doente (como a sua idade, sexo feminino e presença de gastrite), ao endoscopista (experiência, número insuficiente de biopsias) e ao tipo de endoscópio. Igualmente, na omissão de lesões síncronas, o tamanho da lesão (pequeno), localização ao terço médio ou proximal (designadamente a face posterior ou o cárdia) e tipo superficialmente planos (IIa, IIb ou IIc) (interessantemente as mais frequentemente observadas no estômago) mas também dos tempos de endoscopia mais curtos (<10 minutos), lesão adenomatosa prévia ou (in)experiência dos gastroenterologistas foram fatores preditivos de *missings*.

O nosso trabalho está em concordância com uma revisão anterior (até 2009) que aponta para 11.3% de lesões falhadas nos 3 anos anteriores ao diagnóstico [5]. De notar também que considerando o grupo de estudos ocidentais com seguimento esta taxa foi ligeiramente inferior 1.2 a 9.7% mas mesmo assim relevante – até 1 em cada 10 neoplasias gástricas poderiam ter sido diagnosticadas em endoscopias realizadas nos 3 anos prévios!

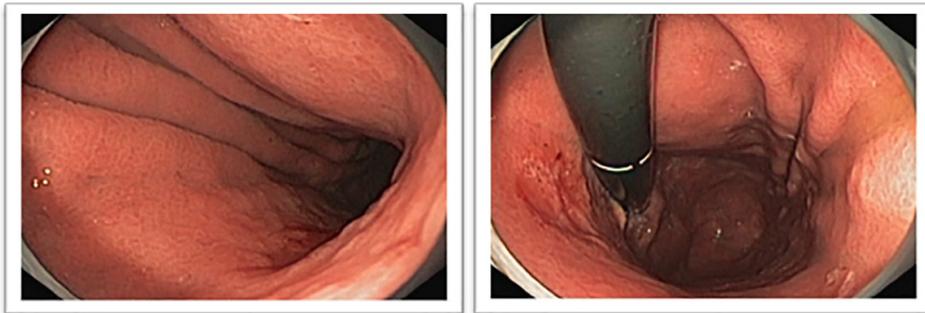


Fig. 3 - Exemplo de lesão (em baixo, sob o endoscópio) potencialmente falhada se não fosse realizada retroversão

Parece razoável assim que após assunção de risco de cancro gástrico em todos os doentes (*a priori*), uma avaliação cuidada de todos os segmentos do estômago através da documentação fotográfica e tempo adequado, a aquisição de biopsias de forma pertinente e treino para observar a presença de lesões pequenas e planas, num contexto de “gastrite” – tão comum entre nós, devam ser comprovadamente obtidos em todos os procedimentos endoscópicos. Caso contrário, a oportunidade de diagnóstico precoce foi perdida!

De facto, sob a égide da *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE) definimos os parâmetros mínimos para avaliação da qualidade de uma endoscopia digestiva alta [6]. Tal projeto surgiu na sequência de uma reunião sobre a temática em Lisboa em 2013, organizada entre a ESGE e a *European Society for Digestive Oncology* (Fig.4), constituindo um desafio já que, em contraste com a colonoscopia para a qual diferentes medidas de *performance* já se encontravam definidas, não havia definição destes parâmetros ou eram escassos na literatura internacional, para a endoscopia digestiva alta.

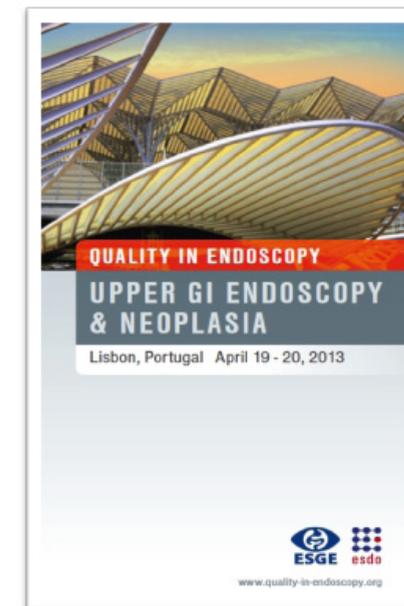


Fig. 4 - Folheto de divulgação da reunião sobre qualidade em Endoscopia, em Abril de 2013.

Assim, foi formado um grupo envolvendo diferentes nacionalidades, com o objectivo de identificar as medidas e as prioridades de investigação. Usando uma metodologia sólida e sequencial: definição de uma lista putativa de medidas (n=67), pesquisa bibliográfica independente mas sistemática após definição das questões estruturadas em PICOs para cada uma das medidas (n=108), foram realizadas diversas reuniões e votações até ao resultado final publicado em 2016 representando as recomendações com 80% de concordância em 2 votações.

Assim, e no contexto deste texto, são medidas de qualidade de uma endoscopia digestiva alta um **tempo mínimo** de 7 minutos para uma primeira endoscopia digestiva alta (isto é, a primeira observação gástrica num determinado indivíduo ou em indivíduos com metaplasia intestinal gástrica), a aplicação de protocolos de biopsias de acordo com as recomendações de **vigilância de metaplasia intestinal gástrica** (MAPS) [7] (ver capítulo seguinte) e a **fotodocumentação** (Tabela 4).

A evidência que suporta o ponto discriminativo de tempo de procedimento em 7 minutos por endoscopia da intubação ao final, determina que aqueles operadores com maiores tempos de inspeção (>7 minutos) detectam mais lesões de alto risco (metaplasia intestinal ou atrofia, displasia ou carcinoma). Tal descrição foi avaliada por outros autores que confirmaram que, de forma não surpreendente, uma maior duração da endoscopia determina ganhos diagnósticos acrescidos.

De acordo com as recomendações para orientação das condições pré-malignas gástricas, são sugeridas múltiplas biopsias gástricas (para determinação da infecção de *H. pylori* – ver acima e diagnóstico do “estômago pré-maligno”) e portanto, nesta recomendação, esse parâmetro foi considerado como mensurável e auditável. Note-se que este parâmetro deverá ser aplicável sempre que a avaliação de cancro gástrico esteja a ser considerado (rastreamento oportunístico ou geral) e por isso quase sempre em Portugal, mas não já durante a vigilância destas condições – ver abaixo – pela otimização dos métodos de endoscopia e pela ausência de evidência da regressão destas condições.

Quanto à fotodocumentação sugerida, sendo óbvio o objectivo de demonstrar 1) a extensão de mucosa observada, 2) os marcos anatómicos

e 3) a qualidade de limpeza e observação, não é claro o número mínimo de imagens a obter.

De acordo com as mais recentes recomendações da ESGE [6], são sugeridas 10 imagens do tubo digestivo superior, 5 das quais gástricas do cárdia e fundo em retroflexão, corpo (incluindo a pequena curvatura), corpo em retroflexão, incisura em retroflexão e antro em anteversão) (Fig. 5). Notar que para além de serem marcos anatómicos, são os locais de maior provável surgimento de patologia (antro e pequena curvatura do corpo) e *missings* [4]. Obviamente deverão ser registadas todas as lesões bem como áreas cujo diagnóstico endoscópico de presunção venha a ser possível (por exemplo de metaplasia intestinal).

Embora não considerada nestas recomendações, as que a complementam designadamente aquelas referentes à avaliação do esófago de Barrett (fora do âmbito deste texto) ou das lesões superficiais gástricas, sugerem o uso de endoscópios de alta-resolução, os quais quase sempre integram cro-moendoscopia virtual.

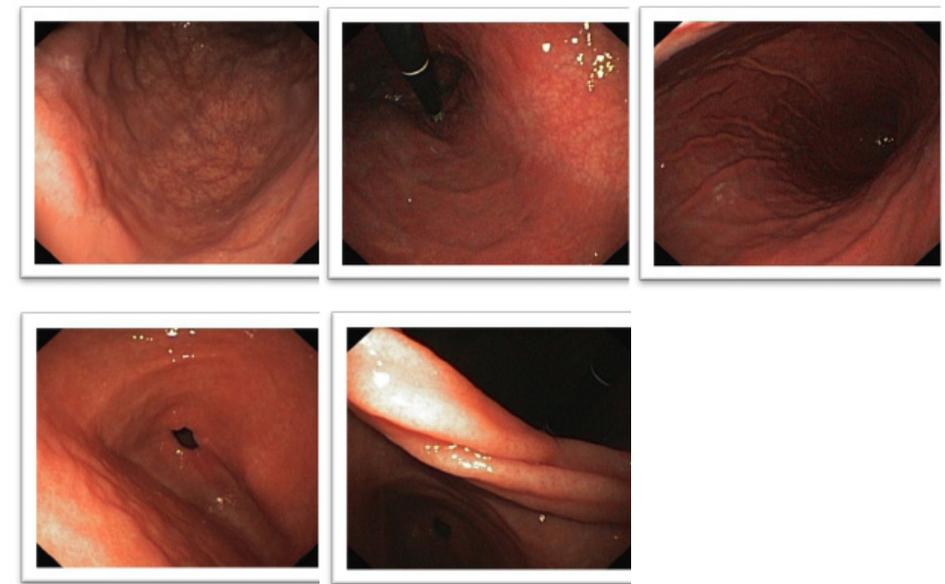


Fig. 5 - Painel exemplo de fotos durante a gastroscopia (adaptado de [8]).

Neste contexto, um ensaio havia demonstrado que o uso de cromoendoscopia virtual com *Narrow Band Imaging* (Olympus) com ampliação seria melhor que a alta resolução com luz branca (90% vs. 65%) (9). Uma revisão sistemática recente também concluiu por uma elevada acuidade do uso de cromoendoscopia virtual e superior à luz branca (10). Um outro estudo, com baixo poder para discriminar diferenças, concluiu no entanto do papel aditivo do uso de alta-resolução para qualquer dos principais fornecedores de endoscopia (Olympus, Fujifilm ou Pentax) em relação à endoscopia com luz branca (globalmente 80.0 vs. 70.3% de acuidade) (11).

E no mundo real?

Quisemos avaliar se estes dados eram trasladáveis para a prática quotidiana em centros europeus. Nesse estudo (12), desenhado para determinar a usabilidade de uma classificação endoscópica usando cromoendoscopia virtual, incluímos 238 doentes observados em 5 centros (Porto, Roma (Itália), Los Angeles (EUA), Mures (Roménia) e Nottingham (Inglaterra)). No global, identificámos 23 lesões (precoce) com displasia, com uma sensibilidade de 92% para o uso de NBI e 74% de luz-branca.

Apenas um caso não foi observada (i.e., identificada como tal) usando cromoendoscopia virtual com NBI (o observador considerou tratar-se de metaplasia intestinal e a biopsia revelou displasia de baixo grau). Este aumento de detecção verificou-se em todos os centros sendo significativo em 3 centros (Portugal, Roménia e Itália).

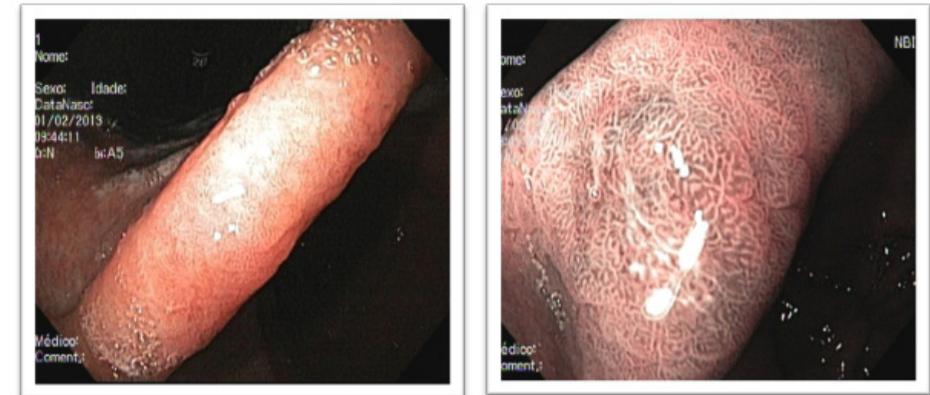


Fig. 6 - Exemplo de lesão detectada por NBI (à direita) e não visualizada por luz-branca (esquerda)

Assim sendo achamos que deve igualmente ser considerado como parâmetro de qualidade o **uso de alta-resolução com cromoendoscopia virtual** após treino adequado já que possibilita o aumento da acuidade de lesões e de grupos de risco (Tabela 4).

Fotodocumentação
Uso de endoscópios de alta resolução com cromoendoscopia virtual*
Tempo mensurável (e superior a 7 minutos)
Realização de biopsias para identificação de indivíduos em risco (“estômago pré-maligno”)

Tabela 4 - Medidas de qualidade auditáveis em endoscopia digestiva alta num contexto de diagnóstico precoce. Modificação pelo autor*

Referências

1. Yeh JM, Hur C, Schrag D et al. Contribution of *H. pylori* and Smoking Trends to US Incidence of Intestinal-Type Noncardia Gastric Adenocarcinoma: A Microsimulation Model. *PLoS Med* 2013; e1001451.
2. Pimentel-Nunes P, Libânio D, **Dinis-Ribeiro M**. Evaluation and Management of Gastric Superficial Neoplastic Lesions. *GE Port J Gastroenterol*. 2017:8-21.

3. **Dinis-Ribeiro M**, Lomba-Viana H, Silva R, Fernandes N, Abreu N, Brandão C, Moreira-Dias L, da Costa-Pereira A. Should we exclude individuals from endoscopy based exclusively on the absence of alarm symptoms? *Scand J Gastroenterol*. 2004;910-911.
4. Pimenta-Melo AR, Monteiro-Soares M, Libânio D, **Dinis-Ribeiro M**. Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;1041-1049.
5. Menon S, Trudgill N. How commonly is upper gastrointestinal cancer missed at endoscopy? A meta-analysis. *Endosc Int Open* 2014;E46-E50.
6. Bisschops R, Areia M, Coron E, Dobru D, Kaskas B, Kuvaev R, Pech O, Ragunath K, Weusten B, Familiari P, Domagk D, Valori R, Kaminski MF, Spada C, Bretthauer M, Bennett C, Senore C, **Dinis-Ribeiro M**, Rutter MD. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*. 2016;843-864.
7. **Dinis-Ribeiro M**, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, Pereira C, Pimentel-Nunes P, Correia R, Ensari A, Dumonceau JM, Machado JC, Macedo G, Malfertheiner P, Matysiak-Budnik T, Megraud F, Miki K, O'Morain C, Peek RM, Ponchon T, Ristimaki A, Rembacken B, Carneiro F, Kuipers EJ; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Helicobacter Study Group; European Society of Pathology; Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;74-94.
8. Marques S, Bispo M, Pimentel-Nunes P, Chagas C, **Dinis-Ribeiro M**. Image Documentation in Gastrointestinal Endoscopy: Review of Recommendations. *GE Port J Gastroenterol*. 2017;269-274.
9. Ezo Y, Muto M, Uedo N et al. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology* 2011;2025 e2013
10. 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;543-552
11. Yamaguchi D, Kodashima S, Fujishiro M et al. Evaluation of image-enhanced endoscopic technology using advanced diagnostic endoscopy for the detection of early gastric cancer: a pilot study. *Endosc Int Open*. 2017;E825-E833.
12. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, Abrantes D, Coimbra M, Esposito G, Hormozdi D, Pepper M, Drasovean S, White JR, Dobru D, Buxbaum J, Ragunath K, Annibale B, **Dinis-Ribeiro M**. A multicenter prospective study of

the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy*. 2016;723-730.

b. Vigilância de indivíduos em risco

Embora outros grupos possam ser sugeridos, concentraremos aqui a atenção naqueles que representam a maioria das situações (indivíduos com atrofia ou metaplasia intestinal, sem ou com história familiar de cancro gástrico) não abordando situações mais específicas como aquelas na dependência de síndromas genéticas de elevado risco para cancro gástrico (mutações germinativas de CDH1, síndrome de Lynch, etc) ou pós-terapêutica cirúrgica.

i. Identificação e vigilância do “estômago pré-maligno” em 2011

Como já referido acima, são descritos tipicamente **2 tipos morfológicos de adenocarcinoma gástrico com importância epidemiológica** mas também, neste contexto, **clínica**:

- um “tipo difuso”, mais dependente de fatores genéticos e cuja orientação não abordaremos pela baixa acuidade da endoscopia neste contexto em formas iniciais ou pela sugestão de gastrectomia total profilática naquelas famílias com mutação germinativa do gene CDH1.
- um “tipo intestinal”, que é o resultado final de uma cascata de lesões previamente descrita por Pelayo Correa (Fig. 7).

Esta **cascata** pressupõe a progressão ao longo de uma sucessão de alterações da mucosa gástrica assumindo que num contexto de inflamação (gastrite crónica), normalmente associada à infecção pelo *H. pylori* e fatores dietéticos mas também à variabilidade individual na resposta inflamatória, surgirão focos de atrofia e metaplasia intestinal, que constituem o meio onde alterações displásicas podem surgir e finalmente o adenocarcinoma - progressão esta igualmente dependente de fatores ambientais e do hospedeiro.

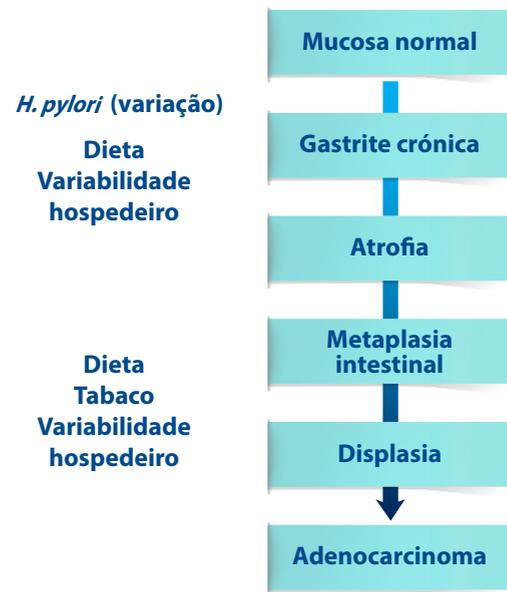


Fig. 7 - Cascata de carcinogénese de Pelayo Correa

Esta cascata embora ideal ou simples tem sido consistentemente confirmada por diferentes perspectivas.

Uma epidemiológica, dado que a prevalência destes processos é variável e designadamente a frequência de atrofia e metaplasia intestinal acompanha a do adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal. Numa revisão sistemática [1], resumimos 107 estudos verificando que a atrofia surge em 33% da população geral (26-41%) considerando os estudos baseados em biopsias enquanto a prevalência de metaplasia intestinal é de 25% (19-30%). De forma esperada a prevalência aumenta com a infeção do *H. pylori* e idade (superior a 40%).

Outra perspectiva, a clínica, evidencia que indivíduos com estas alterações seguidos no tempo desenvolvem ou apresentam um risco aumentado de displasia e carcinoma [2,3].

De facto, entre 2001 e 2004, **seguimos 3 anos indivíduos com atrofia e metaplasia intestinal [3] e demonstrámos a praticabilidade de um programa de vigilância**, com 7% de doentes com progressão para displasia (todos com

metaplasia intestinal na avaliação basal, 6 dos quais com fenótipo de metaplasia intestinal multifocal ou extensa descritos nessa publicação como aqueles com histologia concordante ou níveis de pepsinogénio baixos - ver abaixo).

Esta observação original por nós em Portugal confirmava ou apoiava o que viria a ser sugerido ao longo dos últimos anos sugerindo que mais relevante que a presença ou ausência destas lesões (até porque demasiado frequentes) seria a extensão em termos de antro e corpo.

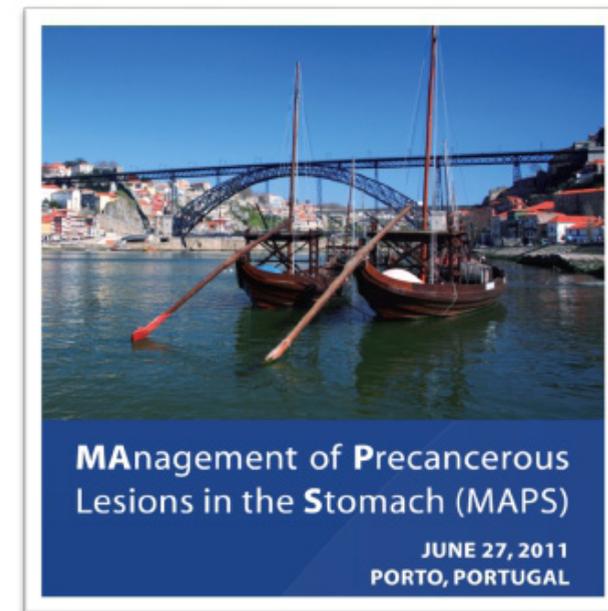


Fig. 8 - Cartaz da reunião de consenso MAPS (Management of Precancerous Lesions in the Stomach) (MAPS). Primeira reunião de recomendações para estas alterações que entre outras sugestões refere a necessidade de "mapear" o estômago através de biopsias no sentido de identificar, dada a sua multifocalidade, metaplasia intestinal ou atrofia multifocal no antro e no corpo como o fenótipo de risco para seguimento.

Nessa sequência em 2011 no Porto (Fig. 8), promovemos uma reunião de consenso após revisão das questões clínicas em torno do diagnóstico, terapêutica e seguimento dos indivíduos com atrofia e metaplasia intestinal já que ausente em toda a literatura internacional [4,5]. De facto

a heterogeneidade da prática nesta área era reportada na diversa literatura internacional e justificou essa primeira recomendação [4].

Nessa altura e no contexto deste texto (e desta secção) definimos que para **a identificação destes indivíduos em maior risco – aqueles com alterações de atrofia e metaplasia intestinal no corpo e no antro, necessitaremos de realizar biopsias no antro e corpo** já que então as várias descrições de diagnóstico serológico (seriam de difícil disseminação no ocidente) e endoscópicas, seriam morosas [6-8] ou ainda precoces para “substituir” a recolha de material biológico [9].

Notemos que várias sugestões têm sido feitas, de difícil disseminação, mas todas convergem para sugerir que este será o fenótipo de risco a considerar. Mesmo as descrições incluídas pelo nosso grupo de procurar outras classificações [3] como a de metaplasia intestinal incompleta ou completa se sobreporia à do fenótipo acima [10]. No nosso coorte [3], como já mencionado atrás, 6 dos 7 doentes que progrediram para neoplasia provinham do fenótipo de risco (descritos então atrofia/metaplasia intestinal extensa) e apenas 1 não tinha esse fenótipo e tinha metaplasia intestinal incompleta fazendo com que mais do que a presença ou ausência destas alterações é a presença multifocal das alterações o parâmetro mais relevante.

A classificação de *Sydney-Houston* e as de OLGA ou OLGIM, sistemas operacionais de classificação da atrofia ou de metaplasia intestinal, pressupõem a realização de biopsias no antro (2), incisura (1) e no corpo (2) de forma aleatória, no sentido de estadiar a extensão destas alterações.

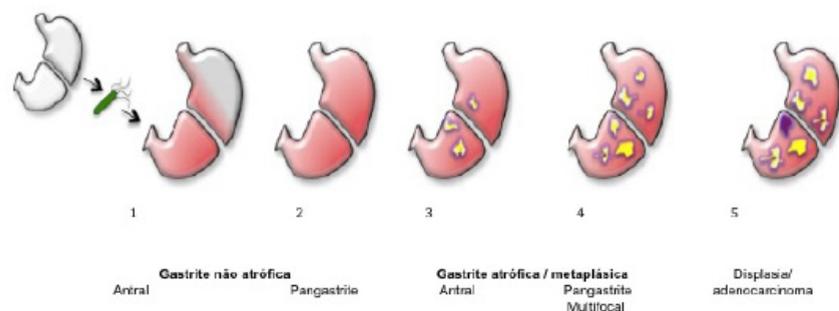


Fig. 9 - Evolução ao longo da cascata de carcinogénese e multifocalidade, identificando o fenótipo de risco como aquele onde a atrofia ou metaplasia se verifica nos dois compartimentos, antro e corpo.

A existência de diferentes estudos baseados nestas classificações ou nos estudos nipónicos de seguimento do pepsinogénio ou mesmo os nossos estudos [4], fizeram sugerir vigilância apenas para este **fenótipo aos 3 anos**.

Esta sugestão tem sido consistentemente observada designadamente a Norte da Europa [11] – relevante já que habitualmente e como veremos este assunto é tido como um problema “não Europeu” sem qualquer evidência de que a progressão para cancro seja diferente entre áreas geográficas uma vez atingido o fenótipo de risco. **Neste estudo que salientamos realizado na Noruega e Holanda, 279 indivíduos foram seguidos por 57 meses (media), com 1.4% de doentes com cancro gástrico no follow-up, que surgiu apenas entre os doentes identificados pelas recomendações “MAPS”, isto é, aqueles com atrofia ou metaplasia intestinal extensa (e nenhum sem esse fenótipo).**

ii. Identificação e vigilância do “estômago pré-maligno” em 2019

Entretanto, vários esforços foram efetuados para reforçar a evidência suportando estas sugestões e áreas omissas como o papel da endoscopia, a relevância da história familiar e o custo-benefício desta atitude.

A endoscopia convencional não permite a identificação da atrofia e metaplasia intestinal. Igualmente, como referido acima, apesar da disponibilidade de tecnologias diferentes características eram apontadas em diversos relatos principalmente oriundos do oriente [9].

Com base nessas várias características **desenvolvemos e validámos uma classificação simples e reprodutível** em cromoendoscopia virtual com NBI (*Narrow Band Imaging*) em que alguns aspectos permitem facilmente a identificação de:

- metaplasia intestinal pela regularidade com aspecto em crista ou tubular/viloso ou alteração azulada característica (*Light Blue Crest*);
- displasia se irregularidade /ausência de padrão mucoso e/ou vascular.

De notar que os aspectos normais da mucosa gástrica serão de padrão mucoso regular circular com padrão vascular diferenciador do antro ou corpo [Fig. 10].

No estudo inicial [12] incluímos 85 doentes consecutivos observados em 2 centros (33% com displasia) dos quais foram consideradas para análise 224 pares de imagens endoscópicas e respectivas avaliações histológicas.

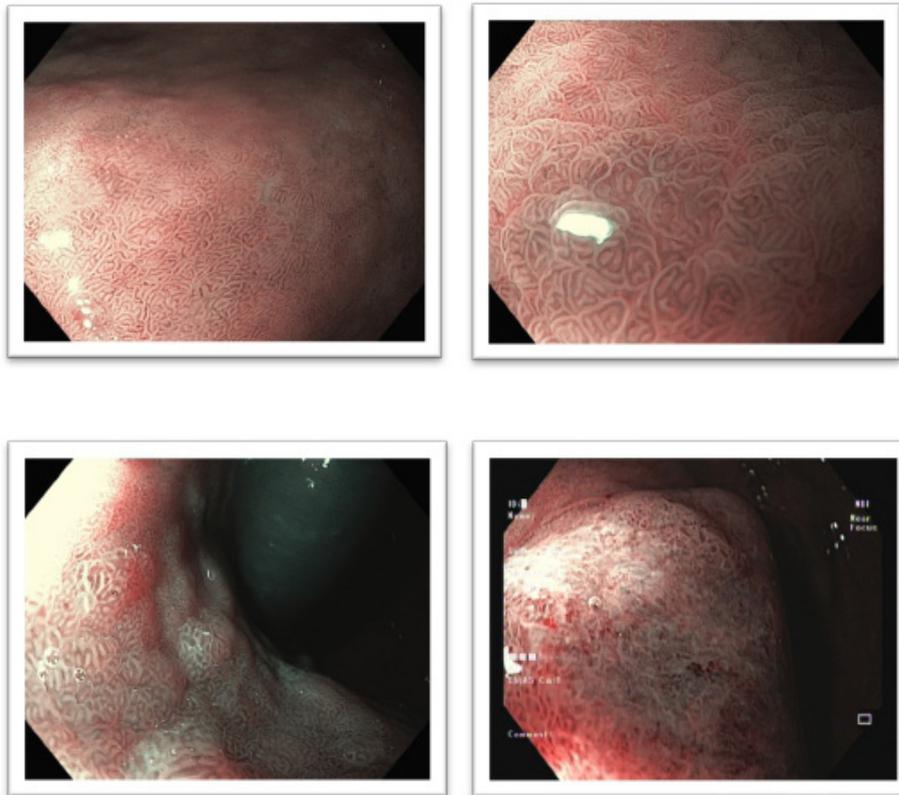


Fig. 10 - Imagens obtidas com cromoendoscopia virtual com NBI – em cima e esquerda, aspecto normal do antro; em cima e à direita, aspecto compatível com metaplasia intestinal, assim como em baixo e à esquerda, aqui com o aspecto LBC; finalmente, em baixo à direita, área de padrão irregular compatível com displasia.

Dois conjuntos de doentes e imagens foram usados para derivação primeiro (n=45, com 100 imagens) avaliando a reprodutibilidade entre observadores e a validade das diferentes características descritas anteriormente por outros autores [9] e num segundo conjunto para validação (n=40, com 100 imagens).

Esta classificação mostrou-se válida na identificação correta de metaplasia intestinal (84% (IC95%, 77-91%)) e displasia (95% (90-99%)), com alta reprodutibilidade (k=0.62).

Posteriormente, demonstramos que **esta classificação é fácil de ser aprendida** usando para isso uma plataforma electrónica [13], conceito aliás que já havíamos demonstrado previamente [8].

Igualmente usamos esta classificação de forma **multicêntrica** em estudo que determinou o uso quotidiano desta tecnologia [14] onde demonstramos uma acuidade de 83% para o uso de NBI vs. 52% se usando a luz branca no diagnóstico de metaplasia intestinal, bem como, em análise *post-hoc*, a sua capacidade de estimar extensão da metaplasia intestinal com resultados interessantíssimos demonstrando a maior capacidade do NBI de estimar formas extensas de metaplasia intestinal.

Finalmente, no **ensaio cross-over** em colaboração com Los Angeles, EUA, determinamos a deteção de metaplasia intestinal com NBI versus luz branca [15]. Envolvemos 112 doentes, com 30% de prevalência. A avaliação com NBI detectou 65% versus 29% detectada por luz branca; **com o número mediano de biopsias significativamente inferior ao das biopsias aleatórias (2 vs. 5).**

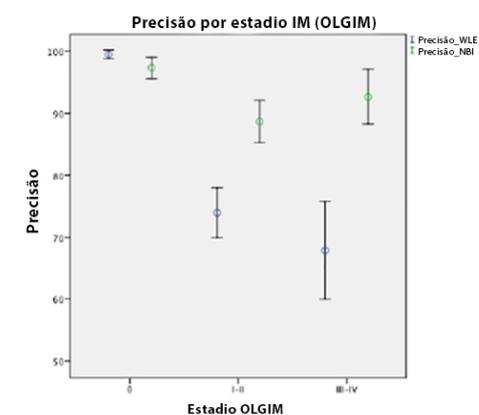


Fig. 11 - Acuidade do NBI vs. luz-branca de acordo com a extensão da metaplasia intestinal (Adaptado de [12]).

Com este estudo, corroboramos a impressão de que a **realização de biopsias dirigidas, se visualizada metaplasia intestinal, usando cromoscopia electrónica como descrito por nós anteriormente e só realizar biopsias aleatórias se não houver a suspeição de metaplasia intestinal.**

Estas descrições fizeram com que a ESGE considerasse esta classificação do nosso grupo a única validada para a mucosa gástrica [16]. Notemos que será expectável, embora não existam ainda descrições que o desenvolvimento tecnológico dos outros fornecedores de endoscópios venham a considerar esta classificação de forma mais ampla e disseminável [17].

Antecipamos [18,19] que, para determinar a presença de fenótipo de risco para cancro gástrico, “estômago pré-maligno”, possamos mesmo usar as tecnologias endoscópicas existentes e realizar biopsias dirigidas às áreas onde e se visualizamos metaplasia intestinal.

De facto, os resultados de validade desta abordagem foram demonstrados de forma inicial com sensibilidade de 92%, LR+ de 21.1 e LR- de 0.09. Claro está, que numa primeira observação poderá ser razoável fazê-lo sempre, mas durante o seguimento (aliás foi o que ficou descrito nas normas de qualidade da endoscopia digestiva alta) tal pode ser desnecessário, excepto para diagnóstico de *H. pylori* se necessário (ver Figura 12).

Esta tese, original para o mundo ocidental, não difere da prática a oriente. De facto, um estudo baseado na graduação endoscópica determinou que a atrofia extensa em endoscopia determinava um maior risco para neoplasia (5.33% em indivíduos com O3 (“aberto”) em todo o estômago vs. 0% e 0.25% para doentes com atrofia limitada ao antro ou antro e corpo distal (C1-C2) [20].

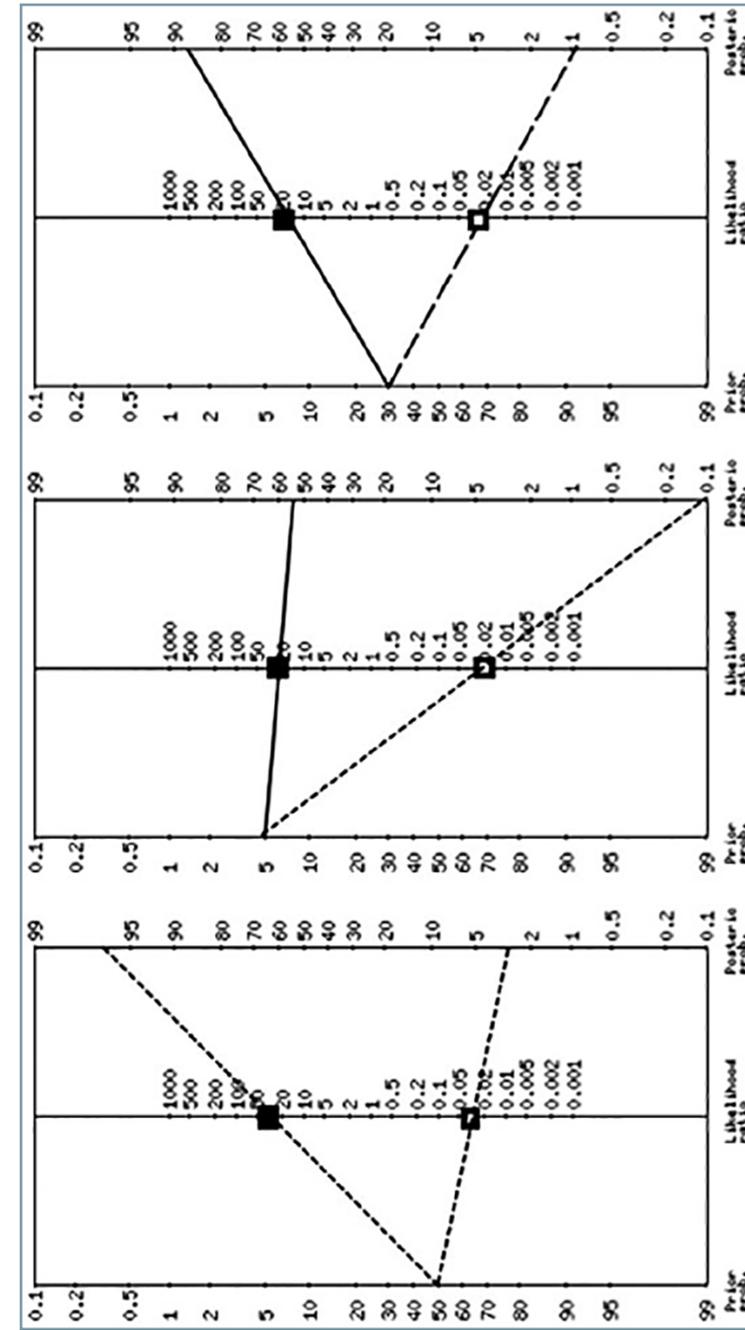


Fig. 12 - Da esquerda para a direita, estimativa dos valores preditivos do uso de uma atitude baseada no uso da endoscopia com cromoscopia virtual para dirigir as biopsias e estimar extensão da metaplasia intestinal, com diferenças probabilidades a priori – à esquerda, de uma amostra de doentes por exemplo em seguimento onde a presença de padrão suspeito de metaplasia intestinal resulta em valor preditivos altíssimos e por isso obvia a realização de biopsias; à direita, de uma primeira avaliação de um doente num país de risco elevado (prevalência de 30%) e por isso a realização de biopsias para confirmar, se bem que a ausência de padrão de MI praticamente exclui a sua presença; ao centro, num país de baixa prevalência, onde é a ausência de padrão que faz desnecessárias as biopsias.

Igualmente, ausente das recomendações anteriores, estava a valorização adequada da história familiar. Como já referido anteriormente, poderá ser observada agregação familiar em até 10% dos casos, conferindo um aumento de risco em até 10 vezes a existência de um familiar de 1º grau com cancro gástrico. Este efeito parece ser uma conjugação de fatores ambientais e genéticos como aliás sugerido pelos estudos do nosso grupo [21,22]. Num estudo de caso-controlo, verificamos que só os doentes (casos, n=103) tinham alterações de atrofia e metaplasia extensa comparado com os controlos (ajustados para a idade e sexo, n=101; sem lesões extensas ou displasia) e também um aumento de prevalência do polimorfismo IFNGR1-56*T/*T associado com estado pro-inflamatório.

O nosso grupo determinou que indivíduos com **história familiar de 1º grau para cancro gástrico** tinham, em idades mais jovens e mais frequentemente, estadios avançados de metaplasia intestinal, pelo que as recomendações passarão a sugerir uma **antecipação na vigilância nestes indivíduos**, embora sem sugestão com base em evidência sólida, após uma endoscopia basal que também provavelmente deve ser antecipada

Outros parâmetros que podem e devem ser considerados:

- a **qualidade da endoscopia de base** que como já referido deve considerar múltiplas biopsias e por isso a presença focal de atrofia ou MI sem a garantia da plena qualidade da endoscopia de base incluindo as múltiplas biopsias deverá fazer sugerir vigilância daquele indivíduo;
- a presença de metaplasia intestinal incompleta, também por nós considerada nos estudos iniciais e sugerida por estudos [10] e por outro ser pouco sensível (já que ausente em estudos cirúrgicos) [23]

Em resumo, parece razoável continuar a sugerir (Fig. 13) :

- **vigilância a cada 3 anos para os que têm atrofia ou metaplasia intestinal extensa;**
- **vigilância a cada 1 a 2 anos, se para além disso existir história familiar;**

- **vigilância se existirem dúvidas da plenitude / qualidade da endoscopia de base, metaplasia intestinal incompleta ou persistência de *H. pylori***

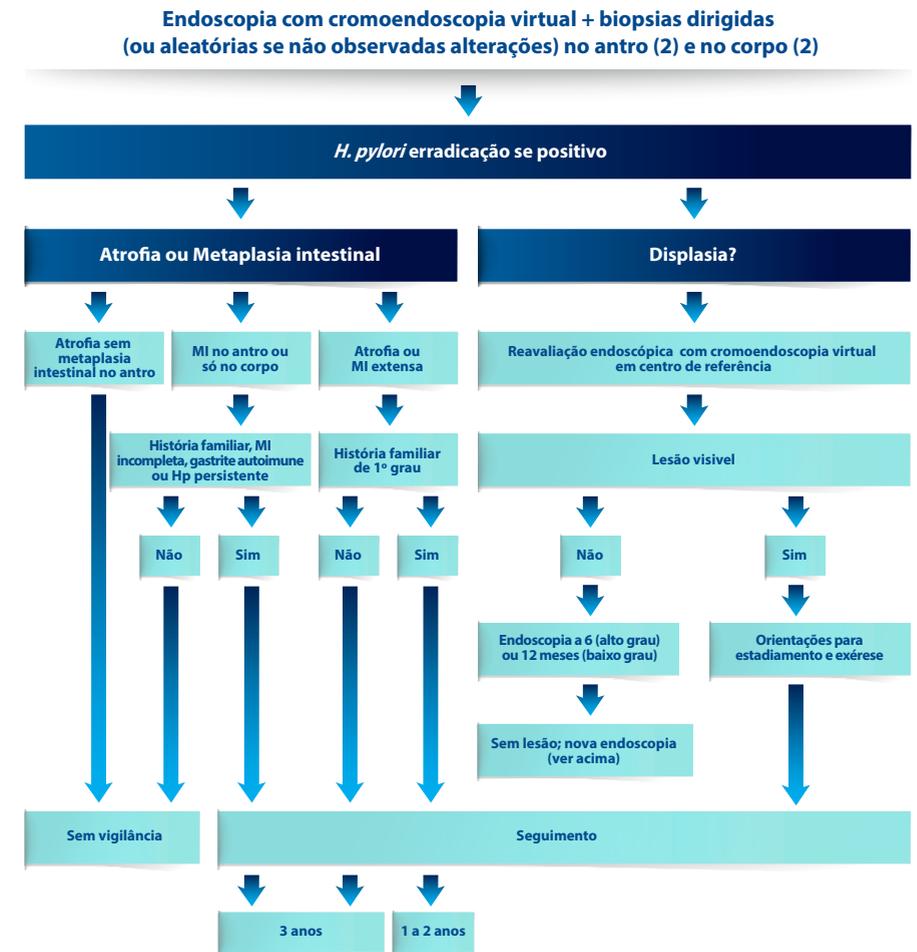


Fig. 13 - Algoritmo de orientação de indivíduos com atrofia, metaplasia ou displasia gástrica. Após uma endoscopia inicial de qualidade, deverão ser realizadas dirigidas a áreas compatíveis com metaplasia intestinal ou aleatórias se nenhuma puder ser reconhecida, em 2 compartimentos (no antro e no corpo) para identificação do fenótipo de atrofia/metaplasia intestinal extensa que leva à sugestão de vigilância a 3 anos se inexistente história familiar de cancro gástrico.

iii. Custo-benefício da vigilância

Numa revisão sistemática demonstrámos resultados contraditórios quanto ao custo-benefício desta estratégia [24]. Por isso, e após avaliação das preferências de indivíduos portugueses [25] e com custos para doentes e empregadores atualizámos um estudo de custo-utilidade prévio [26] e que nos permitiu aferir do custo-benefício da vigilância destes indivíduos em países como Portugal [27].

Assumimos como população alvo os indivíduos submetidos a uma endoscopia digestiva alta diagnóstica, aos 50 anos, sem lesões neoplásicas, e que por isso sujeitos a biopsias de acordo com as recomendações atuais (e não as modificadas), viessem a ter identificadas as alterações extensas de metaplasia intestinal no seu estômago com justificação de vigilância (até aos 75 anos).



Fig. 14. - Curva de aceitabilidade da proposta de vigilância a cada 3 anos para os indivíduos com atrofia / metaplasia intestinal extensa. Para 18336 €/QALY a vigilância tem uma probabilidade de 50% de ser custo-eficaz (vs. não vigilância), abaixo do padrão de 36575€/QALY estabelecido por convenção.

Sob o pressuposto de uma prevalência de 20% para estas alterações provavelmente sobrestimado atendendo aos resultados do pepsinogénio (ver abaixo), o que ainda favorece mais o custo-benefício desta atitude, mas que para fins do modelo resultou em 3316 indivíduos, se a taxa de progressão for aquela descrita de 0.28%.

Foram avaliados 3 esquemas de vigilância (a cada 3, 5 ou 10 anos) *versus* não vigilância. **Em Portugal e países de risco semelhante, o seguimento aos 3 anos apresentou-se como custo-eficaz** com ICER de 18366€/QALY (Fig. 13), e manteve-se em 78% das 1000 repetições simuladas no modelo de Monte-Carlo. As variáveis que afectam o modelo foi o sexo dos indivíduos (decorrente de diferentes preferências entre homens e mulheres), e custo do transporte para o exame.

Referências

1. Marques-Silva L, Areia M, Elvas L, **Dinis-Ribeiro M**. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014:378-387.
2. **Dinis-Ribeiro M**, Lopes C, da Costa-Pereira A, Guilherme M, Barbosa J, Lomba-Viana H, Silva R, Moreira-Dias L. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol*. 2004:177-182.
3. **Dinis-Ribeiro M**, da Costa-Pereira A, Lopes C, Moreira-Dias L. Feasibility and cost-effectiveness of using magnification chromoendoscopy and pepsinogen serum levels for the follow-up of patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007:1594-1604.
4. **Dinis-Ribeiro M**, Lopes C, da Costa-Pereira A, Moreira-Dias L. We would welcome guidelines for surveillance of patients with gastric atrophic chronic and intestinal metaplasia! *Helicobacter*. 2008:75-76.
5. **Dinis-Ribeiro M**, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, Pereira C, Pimentel-Nunes P, Correia R, Ensari A, Dumonceau JM, Machado JC, Macedo G, Malfertheiner P, Matysiak-Budnik T, Megraud F, Miki K, O'Morain C, Peek RM, Ponchon T, Ristimaki A, Rembacken B, Carneiro F, Kuipers EJ; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Helicobacter Study Group; European Society of Pathology; Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European

- Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012:74-94.
6. **Dinis-Ribeiro M**, da Costa-Pereira A, Lopes C, Lara-Santos L, Guilherme M, Moreira-Dias L, Lomba-Viana H, Ribeiro A, Santos C, Soares J, Mesquita N, Silva R, Lomba-Viana R. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc*. 2003:498-504.
 7. Areia M, Amaro P, **Dinis-Ribeiro M**, Cipriano MA, Marinho C, Costa-Pereira A, Lopes C, Moreira-Dias L, Romãozinho JM, Gouveia H, Freitas D, Leitão MC. External validation of a classification for methylene blue magnification chromoendoscopy in premalignant gastric lesions. *Gastrointest Endosc*. 2008:1011-1018.
 8. **Dinis-Ribeiro M**, Correia R, Santos C, Fernandes S, Palhares E, Silva RA, Amaro P, Areia M, Costa-Pereira A, Moreira-Dias L. Web-based system for training and dissemination of a magnification chromoendoscopy classification. *World J Gastroenterol*. 2008:7086-7092.
 9. Kikuste I, Marques-Pereira R, Monteiro-Soares M, Pimentel-Nunes P, Areia M, Leja M, **Dinis-Ribeiro M**. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. *Scand J Gastroenterol*. 2013:1108-1117.
 10. Cassaro M, Ruge M, Gutierrez O et al. Topographic Patterns of Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2000:1431-1438.
 11. den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions. *Gut*. 2019:585-593.
 12. Pimentel-Nunes P, **Dinis-Ribeiro M**, Soares JB, Marcos-Pinto R, Santos C, Rolanda C, Bastos RP, Areia M, Afonso L, Bergman J, Sharma P, Gotoda T, Henrique R, Moreira-Dias L. A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. *Endoscopy*. 2012:236-246.
 13. Dias-Silva D, Pimentel-Nunes P, Magalhães J, Magalhães R, Veloso N, Ferreira C, Figueiredo P, Moutinho P, **Dinis-Ribeiro M**. The learning curve for narrow-band imaging in the diagnosis of precancerous gastric lesions by using Web-based video. *Gastrointest Endosc*. 2014:910-920; quiz 983-e1, 983.e4.
 14. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, Abrantes D, Coimbra M, Esposito G, Hormozdi D, Pepper M, Drasovean S, White JR, Dobru D, Buxbaum J, Rangunath K, Annibale B, **Dinis-Ribeiro M**. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy*. 2016:723-730.
 15. Buxbaum JL, Hormozdi D, **Dinis-Ribeiro M**, Lane C, Dias-Silva D, Sahakian A, Jayaram P, Pimentel-Nunes P, Shue D, Pepper M, Cho D, Laine L. Narrow-band imaging versus white light versus mapping biopsy for gastric intestinal metaplasia: a prospective blinded trial. *Gastrointest Endosc*. 2017:857-865.
 16. East JE, Vleugels JL, Roelandt P et al. Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technology Review. *Endoscopy* 2016:1029-1045.
 17. Kikuste I, Stirna D, Liepniece-Karele I, Leja M, **Dinis-Ribeiro M**. The accuracy of flexible spectral imaging colour enhancement for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia: do we still need histology to select individuals at risk for adenocarcinoma? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014:704-709.
 18. Lage J, Pimentel-Nunes P, Figueiredo PC, Libanio D, Ribeiro I, Jacome M, Afonso L, **Dinis-Ribeiro M**. Light-NBI to identify high-risk phenotypes for gastric adenocarcinoma: do we still need biopsies? *Scand J Gastroenterol*. 2016:501-506.
 19. **Dinis-Ribeiro M**, Kuipers EJ. Identification of gastric atrophic changes: from histopathology to endoscopy. *Endoscopy*. 2015:533-537.
 20. Tsai YC, Hsiao WH, Yang HB et al. The corpus-predominant gastritis index may serve as an early marker of Helicobacter pylori-infected patients at risk of gastric cancer. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2013:969-978
 21. Marcos-Pinto R, **Dinis-Ribeiro M**, Carneiro F, Wen X, Lopes C, Figueiredo C, Machado JC, Ferreira RM, Reis CA, Canedo P, Durães C, Ferreira J, Pedroto I, Areias J. First-degree relatives of early-onset gastric cancer patients show a high risk for gastric cancer: phenotype and genotype profile. *Virchows Arch*. 2013:391-399.
 22. Marcos-Pinto R, Carneiro F, **Dinis-Ribeiro M**, Wen X, Lopes C, Figueiredo C, Machado JC, Ferreira RM, Reis CA, Ferreira J, Pedroto I, Areias J. First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012:1451-1459.
 23. Gonzalez CA, Sanz-Anquela JM, Companioni O et al. Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2016:953-958.
 24. Areia M, Carvalho R, Cadime AT, Rocha Gonçalves F, Dinis-Ribeiro M. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter*. 2013:325-337.
 25. Areia M, Alves S, Brito D, Cadime AT, Carvalho R, Saraiva S, Ferreira S, Moleiro J, Pereira AD, Carrasquinho J, Lopes L, Ramada J, Marcos-Pinto R, Pedroto I, Contente L, Eliseu L, Vieira AM, Sampaio M, Sousa HT, Almeida N, Gregório C, Portela F, Sofia C, Braga V, Baginha E, Bana e Costa T, Chagas C, Mendes LL, Magalhães-Costa P, Matos L, Gonçalves FR, **Dinis-Ribeiro M**. Health-related quality of life and utilities in gastric premalignant conditions and malignant lesions: a multicentre study in a high prevalence country. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014:371-378.

26. **Dinis-Ribeiro M**, da Costa-Pereira A, Lopes C, Moreira-Dias L. Feasibility and cost-effectiveness of using magnification chromoendoscopy and pepsinogen serum levels for the follow-up of patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007:1594-1604.
27. Areia M, **Dinis-Ribeiro M**, Rocha Gonçalves F. Cost-utility analysis of endoscopic surveillance of patients with gastric premalignant conditions. *Helicobacter.* 2014:425-436.

c. Rastreio populacional: custo-eficaz

O rastreio sistemático de base populacional para o cancro gástrico tem vindo a ser realizado em **países de alta incidência** com o Japão há décadas por fluoroscopia e radiografia de duplo contraste.

Em 2013, publicámos uma revisão sistemática sobre o custo-benefício destas atitudes [1]. Dezanove (de entre 2395 resumos avaliados em várias bases de dados) avaliaram o rastreio populacional de cancro gástrico e diferentes metodologias. Os estudos que incluíram a endoscopia demonstraram maior custo-benefício *versus* não rastrear e também melhores resultados que o uso de exame radiológico, o que estará em concordância com a acuidade da endoscopia digestiva alta demonstrada em capítulos anteriores [2] e os benefícios do programa de rastreio japonês que haviam sido verificados pela redução da mortalidade por cancro gástrico entre áreas com rastreio *versus* áreas onde não foi efetuado rastreio e pelo aumento da proporção de lesões em estadios iniciais, tem vindo a suportar contudo, menos de 1/2 (13%) da população alvo inicial (30% dos indivíduos com idade acima de 40 anos) são submetidos ao rastreio, demonstrando uma baixa adesão.

Por essa razão, mais recentemente foi proposto a determinação serológica dos níveis do pepsinogénio (I e II) como forma não invasiva de seleção de indivíduos para endoscopia. Contudo, e embora seja a atual metodologia, desconhecemos a avaliação de custo-benefício desta estratégia não invasiva no Japão.

Em 2017, quisemos avaliar o custo-benefício entre nós, um **país de risco intermédio**

- *Será em Portugal custo-eficaz realizar um rastreio de cancro gástrico de base populacional?* [3]

Realizamos um estudo de custo-utilidade comparando:

- a realização de endoscopia digestiva alta (a cada 5 anos),
- a realização de avaliação serológica dos pepsinogénios

- e a realização de endoscopia aquando da realização da colonoscopia (após teste de sangue oculto positivo) já que esta última estratégia havia sido testada anteriormente nos EUA.

A população alvo foi a de 50 a 75 anos, considerando a sobrevivência, morte por cancro e morte por outras causas e os valores serológicos de pepsinogénio usados foram aqueles determinados em estudos prévios.

De facto, já em 2004, conduzimos uma revisão sistemática sobre a validade da determinação serológica de pepsinogénio I e II no soro na identificação de cancro gástrico [4]. Após análise dos 42 estudos incluídos determinamos que os *cutoffs* de 70ng/mL para o PGI (isto é, PGI < 70) e de 3 para a razão PGI/II com uma taxa de positividade de 23%, com uma AUC de 82.0 (IC95% 77.2-86.8), sensibilidade de 77.3% (69.8-83.8) e valor preditivo negativo de 99.9%.

Também em 2004 [5], havíamos realizado um estudo inédito piloto em Portugal com os mesmos valores discriminatórios mas numa população selecionada por forma a estimar de forma piloto este teste na nossa população. Os resultados foram para a razão PGI/II < 3 semelhante de sensibilidade 70% (62-78%) e valor preditivo negativo acima de 90%.

Mais recentemente, em 2011 [6] avaliamos 13118 habitantes assintomáticos do Norte de Portugal. Observamos uma taxa de positividade de 3.4% e de forma interessante uma baixa taxa de aceitação de 61% para realização de endoscopia. Seis doentes vieram a ter o diagnóstico de cancro gástrico, 3 dos quais precoces. Os valores de acuidade foram de 67% sensibilidade (63-71%), e valor preditivo negativo de 99% muito semelhantes aos estudos da metanálise na sua totalidade realizados no Japão.

Em 2017 [7], revimos o seguimento de 5913 desses indivíduos até 2015, de um dos distritos incluído no estudo anterior, usando o Registo Regional de Cancro do Norte. Identificaram-se 26 doentes com cancro gástrico (0.4%), 9 (4%) entre os “positivos para o teste do pepsinogénio” (PGI<70 e PGI/II<3) e 15 entre os “negativos” (0,3%) (HR 12.7 (IC95% 5.6-28.6)).

Este último estudo, **revelou que a sensibilidade para o teste foi subótima com uma sensibilidade de 58%** (IC 9% 28-85%) aos 3 anos,

o que anteciparia, se usado como método de rastreio, a necessidade da sua repetição a cada 3 anos. De qualquer forma quisemos testar a sua utilização no modelo de custo-benefício.

De acordo com as melhores práticas para os estudos de custo-benefício usámos uma perspectiva social, uma análise económica de custo utilidade para ajustar os anos de vida ganhos com qualidade usando dados sobre a preferência dos doentes em termos de QALY (estes derivados de estudo prévio em Portugal [8]). Igualmente, como pressupostos: consideramos que a proporção de neoplasias precoces seria de 30% no programa de rastreio vs. 1% se não realizado rastreio; a eficácia e adesão à endoscopia (de 100% ainda que questionável) bem como o tratamento oferecido após diagnóstico seria a mesma em todas as estratégias .

Concluimos que o rastreio a cada 5 anos se combinada com a colonoscopia de rastreio possa ser custo-eficaz. Como para nós igualmente em países como a Albânia, Macedónia, Rússia, Bielorrússia, Letónia, Ucrânia, Estónia, Lituânia, Moldávia, Roménia, Eslovénia, Bulgária e Croácia já que apresentam mortalidades ajustadas à idade > 10 (entre 10.3 e 20.1). **Esta estratégia apresentou um ICER de 15407 a 30908€/QALY (< 37000) dependendo do intervalo da endoscopia a 10 ou 5 anos, respectivamente.** Note-se que: a estratégia baseada na endoscopia única como método de rastreio a cada 5 anos, não foi custo-eficaz com um ICER de 70396 €/QALY; e a estratégia baseada no rastreio a cada 2 anos usando o teste do pepsinogénio, também não com um ICER de 143344 €/QALY.

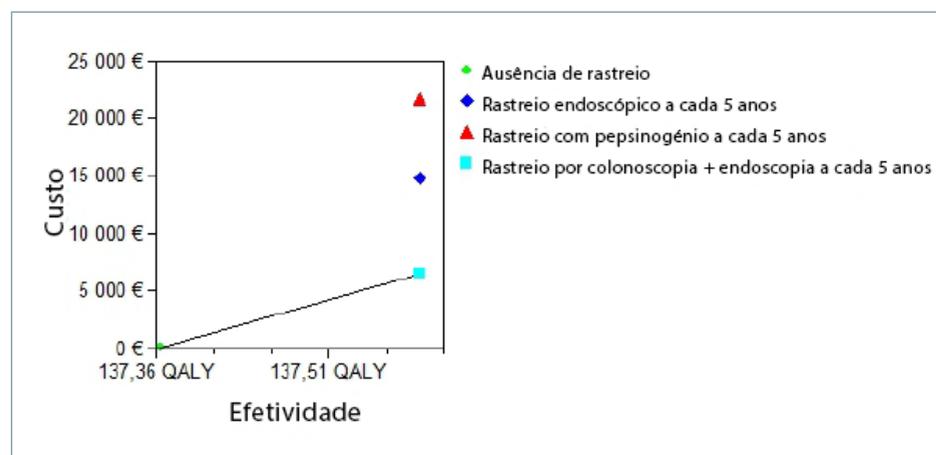


Fig. 15 - Análise de custo-utilidade comparando as 3 estratégias – eixo dos x representando QALY e o eixo dos y, custo em €.

Após avaliação de sensibilidade unidirecional, 3 variáveis mostraram-se relevantes no modelo: o custo da endoscopia, o número de endoscopias por doente e a taxa de mortalidade ajustada à idade. **Em Portugal, enquanto esta taxa for > 10/100000 a metodologia de endoscopia aquando da colonoscopia (após PSOF+) mantém-se custo-eficaz.** Já, a opção de endoscopia digestiva alta diretamente poderá ser custo-eficaz se a endoscopia e os seus custos (diretos e indiretos) for de 75€ (com 5 exames entre os 50 e 75anos) ou de 160 € (com apenas 3 endoscopias entre os 50 e 75 anos) e se a taxa de mortalidade subir para 25/100000. Em análise multidireccional, em 1000 simulações mostraram que esta abordagem só seria custo-eficaz em 0.1% dos casos vs. 86% (da abordagem de endoscopia aquando da colonoscopia).

Estes resultados poderão ser otimizados considerando subgrupos da população. De facto em Singapura, um estudo conclui que o rastreio anual endoscópico foi custo-eficaz numa população de alto risco de homens entre os 50 e os 70 anos (taxa de mortalidade ajustada de 25.9) mas não para toda a população. Em países de baixa incidência a incidência de cancro gástrico teria que aumentar 337% para se tornar custo-eficaz [9].

De notar que existem limitações neste modelo ainda a esclarecer no mundo real. A proposta de realizar aos 7% de PSOF + o que implica que o risco é sobreponível ao da população geral e ainda que os intervalos de 5 a 10 anos são suficientes. Igualmente em termos de implementabilidade pressupõe a disponibilidade de recursos para os 2 procedimentos endoscopia e colonoscopia.

Variável	Valor (intervalo)	Limiar para alterar custo-utilidade
Endoscopia + colonoscopia (no âmbito de RCCR)		
Risco de cancro gástrico	13.1/100.000 (3.9-29.9)	> 10 / 100 000
Endoscopia		
Custo da endoscopia	137 € (60 – 398 €)	60 € - 75 €
Número de exames	6 (i.e., a cada 5 anos) (3-6)	Só 3 (i.e., 1 a cada 10 anos)
Risco de cancro gástrico	13.1/100.000 (3.9-29.9)	> 25/ 100 000

Tabela 5 - Análise de sensibilidade para o rastreio por endoscopia versus não rastreio.

Referências

1. Libânio D, **Dinis-Ribeiro M.** Gastroscopy and gastric cancer-related mortality: Time to change recommendations regarding screening? *Gastrointest Endosc.* 2018:128-130.
2. Areia M, Carvalho R, Cadime AT, Rocha Gonçalves F, **Dinis-Ribeiro M.** Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter.* 2013:325-337.
3. Areia M, Spaander MC, Kuipers EJ, **Dinis-Ribeiro M.** Endoscopic screening for gastric cancer: A cost-utility analysis for countries with an intermediate gastric cancer risk. *United European Gastroenterol J.* 2018:192-202.
4. **Dinis-Ribeiro M,** da Costa-Pereira A, Lopes C, Barbosa J, Guilherme M, Moreira-Dias L, Lomba-Viana H, Silva R, Abreu N, Lomba-Viana R. Validity of serum pepsinogen I/II ratio for the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Neoplasia.* 2004:449-456.

5. **Dinis-Ribeiro M**, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen*. 2004;141-147.
6. Lomba-Viana R, **Dinis-Ribeiro M**, Fonseca F, Vieira AS, Bento MJ, Lomba-Viana H. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;37-41.
7. Castro C, **Dinis-Ribeiro M**, Rodrigues ANG, Calheiros T, Santos J, Pereira P, Ramos M, Cunha H, Andrade M, Costa A, Sá L, Antunes L, Bento MJ, Lomba-Viana R. Western long-term accuracy of serum pepsinogen-based gastric cancer screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;274-277.
8. Areia M, Alves S, Brito D, Cadime AT, Carvalho R, Saraiva S, Ferreira S, Moleiro J, Pereira AD, Carrasquinho J, Lopes L, Ramada J, Marcos-Pinto R, Pedroto I, Contente L, Eliseu L, Vieira AM, Sampaio M, Sousa HT, Almeida N, Gregório C, Portela F, Sofia C, Braga V, Baginha E, Bana e Costa T, Chagas C, Mendes LL, Magalhães-Costa P, Matos L, Gonçalves FR, **Dinis-Ribeiro M**. Health-related quality of life and utilities in gastric premalignant conditions and malignant lesions: a multicentre study in a high prevalence country. *J Gastrointest Liver Dis*. 2014;371-378.
9. Gupta N, Bansal A, Wani SB et al. Endoscopy for upper GI cancer screening in the general population: a cost-utility analysis. *Gastrointest Endosc*. 2011;610-624.e2.

3. Terapêutica minimamente invasiva: efetiva e a preferida pelos doentes

- *As lesões superficiais do estômago devem ser adequadamente avaliadas por endoscopistas experientes para decisão da viabilidade de exérese endoscópica.*
- *Em Portugal, existem centros de referência onde os resultados das técnicas de exérese endoscópica são sobreponíveis àqueles descritos originalmente a Oriente.*
- *As recomendações internacionais sugerem critérios que predizem curabilidade oncológica.*
- *As técnicas de exérese através da disseção da submucosa são seguras e efetivas embora exijam treino exigente e centros de referência que existem em Portugal. Os doentes submetidos a esta técnica devem ser informados do risco de não-curabilidade e dos resultados comparativos com a técnica cirúrgica designadamente o impacto na qualidade de vida.*

a. Recomendações: a perspetiva médica

Atualmente, perante o **diagnóstico de uma lesão gástrica neoplásica considerada precoce a abordagem endoscópica é a recomendada.**

Esta mudança de paradigma deve-se às várias descrições da efetividade da terapêutica de exérese endoscópica de lesões neoplásicas a oriente e algumas a ocidente encontrando-se o nosso centro entre aqueles pioneiros a nível Europeu [1] e que permitiram as primeiras recomendações europeias nesta área [2] que pudemos coordenar.

Assim, se **detectada** uma lesão gástrica cujas biopsias tenham revelado displasia de baixo ou alto grau ou adenocarcinoma, **uma endoscopia de qualidade** com cromoendoscopia convencional com indigo carmim ou com cromoendoscopia virtual deve ser oferecida ao doente em centro com reconhecido treino na avaliação destas lesões. Se a cromoendoscopia com indigo carmim raramente é usada pela morosidade e pouco treino a ocidente, a disponibilidade crescente de endoscópios com alta resolução que incorporam cromoendoscopia virtual permite, após treino adequado, à distância de um botão no endoscópio, realçar os padrões mucoso e vascular da mucosa digestiva, aumentando a acuidade diagnóstica (ou correlação com a histologia) (como descrito atrás).

Uma vez identificada uma lesão, a sua caracterização e **probabilidade de cura endoscópica** deve ser determinada.

O tamanho, tipo de lesão (de acordo com a classificação de Paris) e a localização gástrica são parâmetros usados para estimar por um lado a dificuldade técnica, a probabilidade de complicações designadamente hemorragia e, muito relevante, a chance de vir a ser curativa a exérese endoscópica.

Pudemos estimar e validar estes aspectos em 2 publicações [3,4].

Numa série consecutiva de indivíduos (n=127) verificámos que as lesões maiores que 20mm (OR 4.91 [IC 95% 2.29-10.50]), localizadas no terço proximal gástrico (OR 18.26 [IC 95% 2.02-164.78]) e ASA 3, (OR 1.71 [IC 95% 0.63-4.65]) bem como complicações intraprocedimento predizem um tempo de procedimento superior a 90 minutos [3].

Interessante, noutro estudo mais recente com 245 doentes, novamente, a localização proximal, tamanho ≥ 20mm mas também o tipo de lesão (polipóide) e a presença de carcinoma na biopsia pré-tratamento foram variáveis preditivas de não curabilidade.

Assim, esta “regra” de predição pode ser usada para informar os doentes e auxiliar na sugestão terapêutica [4]. Isto é, ao identificarmos uma lesão, o seu tamanho, localização e aspecto permite uma melhor alocação em termos de abordagem multidisciplinar bem como estimar curabilidade, mais relevante para o doente (Fig. 16).

De acordo com as recomendações não é justificável a realização de ecoendoscopia [2] pela possibilidade de sob e sobre estadiamento bem como a realização de TAC de estadiamento prévio pela possibilidade de identificar adenopatias de significado patológico incerto. Assim, a decisão terapêutica depende principalmente da avaliação endoscópica com cromoendoscopia, podendo as variáveis atrás explicitadas influenciar a decisão terapêutica.

	Local	Tamanho <20 mm			Tamanho ≥20 mm		
		DBG	DAG	CaIM	DBG	DAG	CaIM
Polipóide (Is, Ip, Isp)	Médio	85 [74,95]	74 [58,90]	42 [27,51]	66 [50,87]	49 [33,76]	20 [11,46]
	Proximal	91 [83,97]	83 [71,94]	55 [39,81]	77 [63,92]	62 [45,85]	30 [18,59]
	Distal	92 [86,98]	86 [75,95]	61 [44,81]	81 [68,93]	67 [51,87]	35 [21,64]
Deprimido (Iic, Ila+c, Iic+a, III)	Médio	93 [88,98]	88 [78,96]	64 [47,86]	83 [71,94]	70 [54,89]	38 [24,67]
	Proximal	96 [92,99]	92 [86,98]	75 [61,91]	89 [81,97]	80 [67,93]	51 [35,78]
	Distal	97 [94,99]	94 [88,98]	78 [63,100]	91 [84,97]	83 [72,94]	57 [40,82]
Não polipóide Não deprimido (IIa, IIb, IIa+b)	Médio	97 [94,99]	94 [88,98]	79 [66,93]	91 [84,97]	83 [72,94]	86 [67,100]
	Proximal	98 [96,99]	96 [93,99]	87 [77,96]	95 [90,98]	90 [81,97]	69 [53,88]
	Distal	98 [97,100]	97 [94,99]	89 [80,96]	96 [92,99]	91 [84,97]	74 [58,90]

Fig. 16 - Tabela de risco e software desenvolvido com base na regra de predição de exérese não curativa. Por exemplo, para um doente ASA II, sem toma de antitrombóticos, com uma lesão <20mm localizada no antro, não polipóide/não deprimida (sem componente Iic) e com displasia de alto grau nas biopsias de diagnóstico, resultará numa probabilidade de cura de 97% e de hemorragia tardia de 2% (adaptado de [4])

Assim, numa perspetiva médica são indicações para exérese endoscópica:

- as lesões superficiais com baixo ou alto grau de displasia, ou carcinoma (notemos que mesmo as lesões com displasia de baixo grau

devem ser ressecadas já que se observa um sub-estadiamento pelas biopsias em 1/3 dos casos);

- lesões superficiais idealmente **sem ulceração clara**;
- tamanho **até 30mm se carcinoma bem diferenciado em biopsias** (ou diminutas lesões se pouco diferenciado);

Após exérese devem ser consideradas:

- as **margens** de exérese – horizontal e vertical; esta muito mais relevante já que se associa a recidiva não abordável por endoscopia ou risco de metastização ganglionar (>5%) *versus* a horizontal mais vezes se associa a recidiva local abordável por endoscopia;
- **ausência de permeação linfovascular**;
- invasão da **submucosa**;
- se não observadas lesões nas margens (R0) e ausência de permeação linfática, são **critérios standard** de baixo risco (cura endoscópica), as lesões com displasia ou carcinoma intramucoso bem diferenciado, <20mm e sem ulceração; e são consideradas também curativas (por **critérios expandidos** – risco praticamente nulo de metastização ganglionar) as lesões bem diferenciadas e a) >2cm intramucoso mas sem ulceração; ou b) com < 30mm intramucoso com ulceração ou c) com 20-30mm sem ulceração mas invasão da submucosa (< 500µm) ou d) se pouco/não diferenciado, ou <20mm, sem ulceração;

A presença de qualquer dos critérios seguintes podem sugerir cirurgia:

- margem vertical positiva;
- permeação linfática ou venosa;
- ulceração ou invasão da submucosa com componente pouco diferenciado
- invasão da submucosa > 500 µm;

De notar que a evidência é relativamente omissa à orientação de lesões com componentes mistos em termos de diferenciação e é nossa opinião que no ocidente devem ser considerados como pouco diferenciados, e como tal

apenas lesões <20mm e sem ulceração devem ser considerados dentro dos critérios expandidos de baixo risco. Outro fator como a invasão perineural é poucas vezes reportado na literatura e igualmente raro isoladamente e por isso não considerado nas recomendações.

Baixo risco	Risco local	Alto risco (risco não desprezível de metastização ganglionar)
R0 (MH e MV negativas) e Ly/V -	Rx ou R1 (só MH +) e Ly/V- e sm -	R1 (MV +) ou Ly/V + ou sm > 500 µ
Standard Displasia <20mm, Ca intramucoso bem diferenciado, U -,		
Expandidos Ca intramucoso bem diferenciado, > 20mm, U - Ca intramucoso bem diferenciado, < 30mm, U+ Ca bem diferenciado, < 30mm, sm < 500 µ Ca indiferenciado, < 20mm, U-		
Seguimento Endoscopia 3, 12m e anualmente TAC se critérios expandidos	Seguimento Endoscopia aos 3 meses com biopsias da cicatriz e abordagem de acordo com resultados	Avaliação multidisciplinar de cirurgia vs. vigilância

Tabela 6 - Critérios de cura/baixo risco e risco local ou de metastases após exérese endoscópica e sugestão de vigilância (R0 – margem vertical (MV) e horizontal (MH) negativas; Ly/V – permeação linfática ou venosa; Sm – invasão da submucosa)

A Tabela 6 resume os critérios e orientações subsequentes aquando do diagnóstico e orientação terapêutica de uma lesão superficial por endoscopia.

Se o doente foi considerado como não tendo indicação cirúrgica (baixo risco e critérios *standard*), deve ser tratado da infeção pelo *H. pylori* e vigiado regularmente com endoscopia (com biopsias só se presentes lesões) pelo risco de lesões metácronas [5]. Por outro lado se a exérese for Rx ou com margem laterais positivas, a cicatriz pode ser biopsada [6]. Se a exérese foi de baixo risco mas os critérios expandidos observados, uma TC deve ser considerada para vigilância loco-regional e à distância, embora a periodicidade de vigi-

lância não esteja estabelecida. Se a exérese for de alto risco, o doente deve ser submetido a estadiamento pré-operatório e a cirurgia deve ser sugerida.

Referências

1. Pimentel-Nunes P, **Dinis-Ribeiro M**, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, Amato A, Berr F, Bhandari P, Bialek A, Conio M, Haringsma J, Langner C, Meisner S, Messmann H, Morino M, Neuhaus H, Piessevaux H, Rugge M, Saunders BP, Robasz-kiewicz M, Seewald S, Kashin S, Dumonceau JM, Hassan C, Deprez PH. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015:829-854.
2. Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, Ponchon T, Repici A, **Dinis-Ribeiro M**, Haringsma J. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts. *Endoscopy*. 2010:853-858.
3. Ribeiro-Mourão F, Veloso N, **Dinis-Ribeiro M**, Pimentel-Nunes P. Endoscopic Submucosal Dissection of Gastric Superficial Lesions: Predictors for Time of Procedure in a Portuguese Center. *GE Port J Gastroenterol*. 2015:52-60.
4. Libânio D, **Dinis-Ribeiro M**, Pimentel-Nunes P, Dias CC, Rodrigues PP. Predicting outcomes of gastric endoscopic submucosal dissection using a Bayesian approach: a step for individualized risk assessment. *Endosc Int Open*. 2017:E563-E572.
5. Choi IJ, Kook MC, Kim YI et al. Helicobacter pylori Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2018:1085-1095.
6. Figueiredo PC, Pimentel-Nunes P, Libânio D, **Dinis-Ribeiro M**. A systematic review and meta-analysis on outcomes after R0 or R1 endoscopic resection of superficial gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015:1249-1258.

b. Efetividade: a realidade de um centro de referência

A exérese endoscópica no estômago pode ser tentada com as técnicas de polipectomia clássica. No entanto, raramente é usada neste contexto pelas limitações inerentes à técnica no sentido de conseguir exérese em bloco e incluindo a submucosa pelas características da maioria das lesões neoplásicas que são planas).

A primeira técnica alternativa descrita no Japão foi a da mucosectomia com uso de uma tacícula plástica na ponta do endoscópio (*EMR-cap*). Foi igualmente aquela que inicialmente introduzimos no IPO. Esta técnica permite através de injeção e aspiração englobar a lesão neoplásica num todo de dimensões até 10-15mm permitindo o cumprimento dos objectivos – em bloco e completa. Se conseguido, os resultados a curto e longo prazo, são excelentes sendo o principal problema a recorrência.

Pudemos ter contacto com a outra técnica, a da técnica de **dissecção submucosa endoscópica (ESD)** em Tóquio em 2002 e iniciá-la de forma pioneira no nosso país.

Esta técnica é complexa e exige uma longa curva de aprendizagem e, por isso, exige uma estrutura de treino em modelos e em doentes que possibilite a sua disseminação. De facto, existem hoje na Europa [1] e no nosso país a possibilidade de os gastroenterologistas se exporem a treino em modelos porcinos [2] e igualmente centros aos quais auxiliámos na introdução deste procedimento no sentido da sua utilização em benefício de mais doentes.

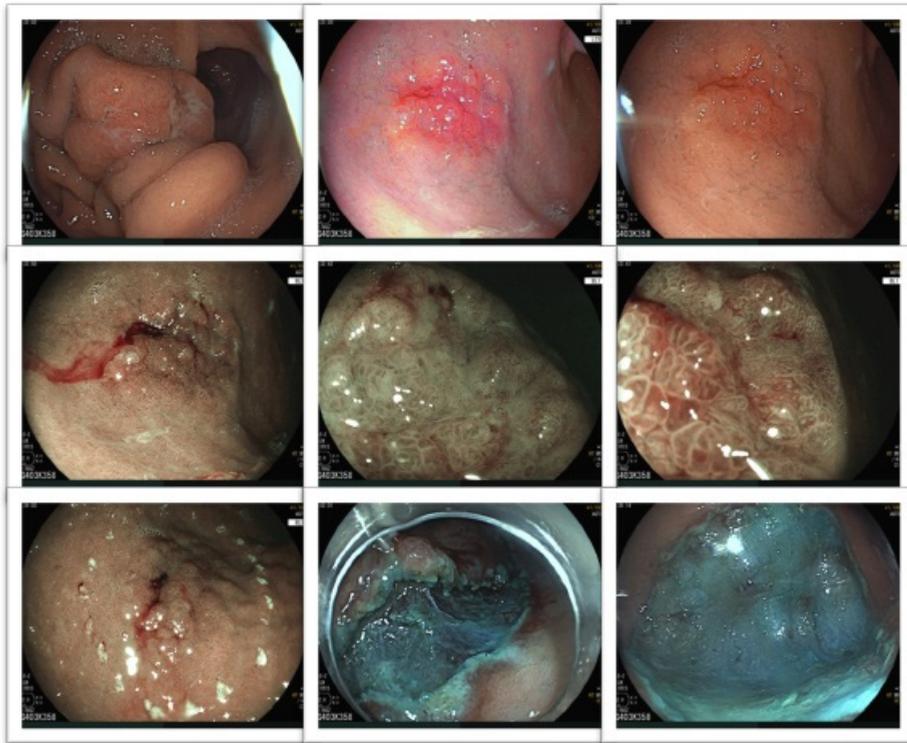


Fig. 17 - Exérese completa e em bloco de lesão superficial gástrica da grande curvatura do corpo gástrico através de disseção da submucosa. As margens apresentaram-se livres de lesão (horizontal e vertical, i.e. RO), com carcinoma intramucoso, sem permeação linfática ou venosa e por isso cumprindo pelo tamanho critérios expandidos. O doente mantém-se em vigilância sem lesões de novo.

Os nossos resultados demonstram globalmente resultados excelentes do ponto de vista oncológico e baixa taxa de complicações e muito semelhantes aos resultados a Oriente.

Em sumário, após avaliação e delimitação da lesão, a submucosa gástrica é preenchida com uma solução inerte para possibilitar a sua disseção sequencial após a sua visualização. Há variantes da técnica em termos da solução usada para injeção, os instrumentos usados (“facas”) mas globalmente é efetuada uma disseção circunferencial e posteriormente da submucosa usando o processo de injeção sequencial com o corte da submucosa com o uso de facas e eletrocirurgia.

Em revisões prévias, quando comparados estes dois procedimentos (EMR *versus* ESD) observa-se que a ESD obtém maiores taxas de exérese em bloco (relevante para otimização do resultado histológico e menor recidiva) [92 *vs.* 52%] e maiores taxas de exérese completa [82 *vs.* 42%], mesmo quando consideramos lesões menores (menos de 10mm) apesar do maior tempo de procedimento (tempo médio de 59,4 minutos) e maior risco de perfuração (4 *vs.* 1%) [3,4].

Na nossa instituição, num estudo publicado há já algum tempo, reportamos os resultados a longo termo para um total de 162 doentes entre Março de 2003 e Abril de 2013 (11 anos) [4].

Verificamos resultados semelhantes aos estudos prévios quando comparamos EMR *vs.* ESD – 39% *vs.* 6% de exérese fragmentada, 54 *vs.* 91% de exérese R0 e 15 *vs.* 3% de recorrência, apesar de ausência de diferenças em termos de sobrevivência (excelente) nos dois grupos (Fig. 18) - durante o período de seguimento (médio de 3,2 anos) registamos 16 mortes (10%) resultando numa sobrevivência global aos 3 e 5 anos de 90 e 85%, respectivamente, sem diferenças entre EMR e ESD.

Ainda, como expectável, cerca de metade (51%) das lesões foi localizada ao antro e a maioria foram superficialmente elevadas ou levemente deprimidas (IIa ou IIa+c de acordo com a classificação de Paris), sendo estas mais frequentes no grupo da disseção e as com componente IIb (planas) exclusivamente abordadas por ESD.

De 17 doentes com critérios de ressecção endoscópica não curativa, 7 doentes recusaram a cirurgia e 10 foram submetidos a gastrectomia, não se tendo verificado diferenças entre os dois grupos na sobrevida global, o que sugere que em doentes selecionados (p.e. doentes com morbilidades significativas) a vigilância pode ser uma opção [3]. Corroborando esta ideia, verificou-se que 75% das peças de gastrectomia após ESD não curativa não apresentavam lesão residual na parede gástrica ou a nível ganglionar.

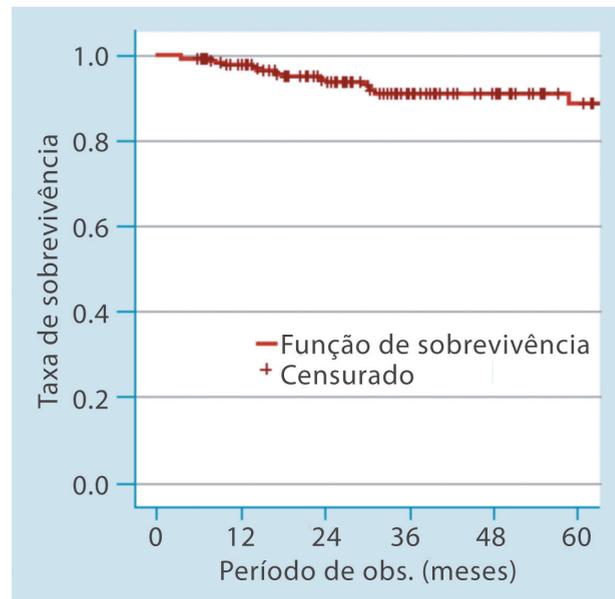


Fig. 18 - Curva de sobrevivência após exérese de lesões por endoscopia (IPO Porto, adaptado de [2]).

De entre as recidivas, 86% foram tratados por endoscopia com controlo eficaz da doença e sem recorrência. Igualmente não se observou diferenças nos resultados adversos, com 3 perfurações (apenas 1 tratada por cirurgia após perfuração por EMRc). Igualmente, todas excepto uma hemorragia foram tratadas por endoscopia. A cirurgia no caso de falência resultou de facto no falecimento do doente por pneumonia após o procedimento. Não verificámos nenhuma outra morte devida ao procedimento nesta série.

Assim, esta foi a maior série publicada com a maior tempo de seguimento, demonstrando resultados sobreponíveis aos das revisões sistemáticas:

- **exérese em bloco** (61 vs. 52% para EMR e **94% vs. 92% para ESD**),
- **R0** (54 vs. 42% para EMR e **91 vs. 82% para ESD**),
- hemorragia (8 vs. 9%);
- perfuração (2 vs. 1% para EMR e 1% vs. 4% para ESD).

De ressaltar que, apesar de a ressecção endoscópica ser efetiva no tratamento de lesões precoces, ao ser uma técnica preservadora de órgão, o

estômago em risco permanece, mantendo-se o **risco de lesões metácronas** ao longo da vigilância cuja incidência ronda os **1-1.5%/ano** [5]. Como tal, após ressecção endoscópica é instituído um programa de vigilância endoscópica regular como já referido acima.

Referências

1. Ribeiro-Mourão F, Pimentel-Nunes P, **Dinis-Ribeiro M**. Endoscopic submucosal dissection for gastric lesions: results of an European inquiry. *Endoscopy*. 2010;814-819.
2. Küttner-Magalhães R, **Dinis-Ribeiro M**, Bruno MJ, Marcos-Pinto R, Rolanda C, Koch AD. Training in endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection: Face, content and expert validity of the live porcine model. *United European Gastroenterol J*. 2018;547-557.
3. **Dinis-Ribeiro M**, Pimentel-Nunes P, Afonso M, Costa N, Lopes C, Moreira-Dias L. A European case series of endoscopic submucosal dissection for gastric superficial lesions. *Gastrointest Endosc*. 2009;350-355.
4. Pimentel-Nunes P, Mourão F, Veloso N, Afonso LP, Jácome M, Moreira-Dias L, **Dinis-Ribeiro M**. Long-term follow-up after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal. *Endoscopy*. 2014;933-940.
5. Libânio D, Pimentel-Nunes P, Afonso LP, Henrique R, **Dinis-Ribeiro M**. Long-Term Outcomes of Gastric Endoscopic Submucosal Dissection: Focus on Metachronous and Non-Curative Resection Management. *GE Port J Gastroenterol*. 2017;31-39.

c. Preferência pelos doentes

Não há dúvida que a cirurgia permite igualmente o tratamento destas lesões através de gastrectomia. A sua vantagem (além da remoção do órgão em risco) é a exérese ganglionar sendo no entanto desnecessária em lesões selecionadas com baixíssimo risco de adenopatias perigástricas metastáticas. Igualmente considerada uma técnica segura em termos de mortalidade, claramente variável de acordo com a experiência da equipa cirúrgica, não é menos verdade a não desprezível taxa de complicações e impacto na qualidade de vida dos doentes, dado que a remoção do estômago em risco implica também a perda da sua função digestiva.

Quando comparamos a abordagem endoscópica com a cirurgia constatamos que poucos estudos retrospectivos o tentaram, não existindo estudos prospectivos.

Estudos iniciais não verificaram diferenças na sobrevivência mas como seria de esperar a EMR condicionou menos taxas de R0 e maior recorrência e a cirurgia foi associada a maior morbilidade particularmente em doentes idosos. Num estudo mais recente, os resultados foram mais comparáveis com exceção das lesões metácronas (maior na EMR) e tempo de internamento (menor na EMR) e custos (menores na EMR). Outro estudo comparou ESD vs. cirurgia constatando maiores tempos de procedimento, tempos de internamento e maior taxas de complicações para a cirurgia, com resultados oncológicos semelhantes.

Em resumo, perante uma lesão precoce se o doente perceber o risco envolvido imediato associado aos procedimentos (relativamente baixo) e o risco de não curabilidade (maior para lesões maiores, poliploides, proximais e cujas biopsias revelem carcinoma nas biopsias prévias como referido acima), devemos sugerir a exérese endoscópica como primeira opção ainda que a cirurgia possa ser necessária nos casos em que não foram obtidos os critérios curativos.

A ESD é a preferida pelo perfil de segurança relativamente sobreponível com menos necessidade de re-intervenções cirúrgicas (por exérese duvidosa, Rx) ou endoscópicas (recorrência).

E na perspectiva do doente?

Comparativamente com a cirurgia, a preservação do estômago fará esperar melhor qualidade de vida. No entanto, a informação de que 10 a 20% dos doentes ainda precisará de cirurgia e que, ao manter a mucosa gástrica, necessariamente em risco para lesões metácronas até 15% [1] principalmente em doentes mais jovens, poderá fazer pender para a decisão cirúrgica?

Não havendo estudos prospectivos entre ESD e cirurgia, designadamente avaliando *Patient-Reported Outcomes*, o nosso objectivo foi comparar de forma prospectiva a segurança e impacto na qualidade de vida (QoL) após ESD e cirurgia em doentes com neoplasias precoces [2].

Entre Janeiro de 2015 e Agosto de 2016 incluímos todos os doentes com neoplasias gástricas iniciais tratados no IPO do Porto e submetidos a ESD (n=153) ou cirurgia (n=101), avaliando os resultados clínicos incluindo oncológicos e a sua QoL prévia ao tratamento e depois ao mês, 3 a 6 meses e ao 1º ano após tratamento usando os questionários da EORTC QLQ-C30, STO-22 e EQ-5D (por forma igualmente a determinar as preferências formalmente). Foi também avaliado o medo de recorrência e de novas lesões através do questionário *Assessment of Survivors Concerns*, aplicado 1 ano após a terapêutica.

Dos doentes submetidos a gastrectomia, 53% realizaram gastrectomia total, com a reconstrução em Y-de-Roux sendo a preferida em 75% dos doentes submetidos a gastrectomia subtotal. A técnica laparoscópica foi efetuada em 14%. Em 98% dos doentes foram extirpados >15 gânglios (com linfadenectomia D1 em 34%, D1+ em 37% e D2 e 37%).

Como expectável o tempo de procedimento e internamento foi maior na cirurgia (164 minutos vs. 72 (ESD) e 16.3 dias vs. 3.5 dias). Igualmente a exérese completa foi mais frequentemente observada na cirurgia (99% vs. 90%) sendo a ESD curativa em 79% (confirmando de forma sequencial os resultados acima na série a longo termo anteriormente referida).

Os efeitos adversos foram também mais frequentemente observados no grupo cirúrgico. Dos doentes não satisfazendo os critérios de cura endoscópica, 22 (dos 32) foram submetidos a cirurgia (incluídos no grupo cirúrgico).

O tratamento endoscópico teve um impacto positivo na QoL global, sem diferenças no medo de cancro.

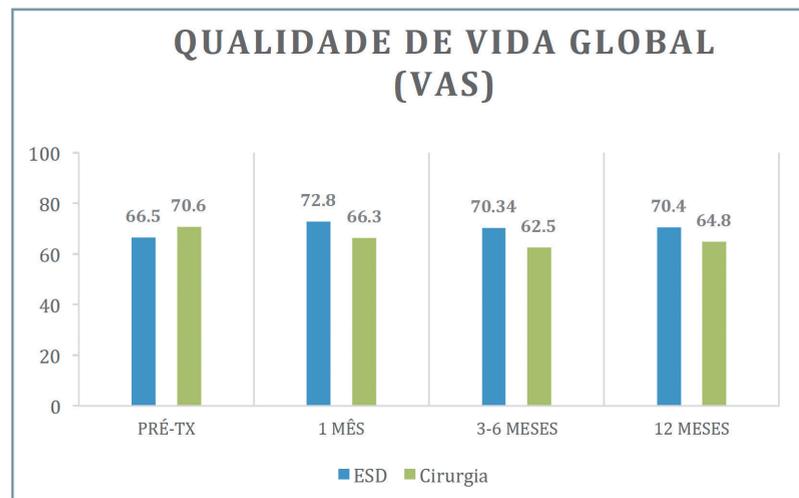


Fig. 19 - Resultados na qualidade de vida inicial (sem diferenças) e no seguimento com agravamento da qualidade de vida nos doentes pós-cirurgia versus a sua melhoria naqueles tratados endoscopicamente.

Em termos de pré-tratamento, os grupos eram semelhantes com alguma tendência para HR-QoL (EQ-AVS) mais baixa no grupo ESD (Fig. 19). No seguimento, verificámos (Figs. 19 e 20) em todos os momentos melhor qualidade de vida global quer avaliada pelo VAS do EQ-5D (melhoria ao ano no grupo da ESD *vs.* agravamento na cirurgia, correspondendo a uma diferença significativa ao fim de um ano provavelmente relacionado com uma redução da ansiedade e depressão no grupo ESD).

Designadamente, no grupo ESD não se verificou agravamento em nenhuma dimensão e houve uma significativa melhoria na função emocional,

o que comparando com a cirurgia onde se verificaram agravamentos em várias dimensões. Em termos de receio sobre recorrência, não se verificaram diferenças entre os grupos.

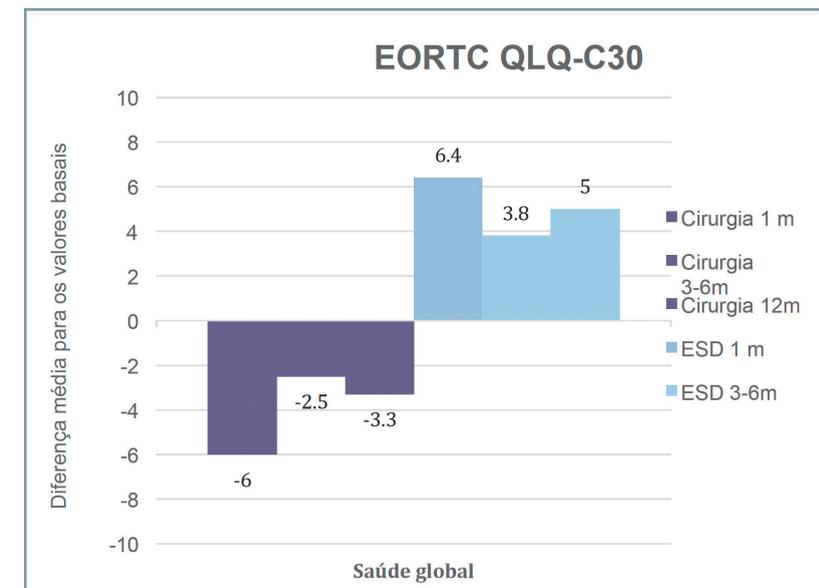


Fig. 20 - Resultados na percepção de saúde global aos 1, 3-6m e 12m após cirurgia e ESD. Com tendência a melhorar mas sempre com agravamento os doentes após cirurgia contrastam com os resultados positivos da técnica endoscópica.

Em resumo, **podemos hoje informar o doente** que:

- após detecção e referenciação para tratamento de uma lesão neoplásica precoce que, se julgarmos como ressecável (97%, ver abaixo),
- obteremos uma **exérese curativa em cerca de 80%, com baixa taxa de complicações (<10%)**, podendo estimar ambas para um determinado indivíduo,
- e também comunicar-lhe que, em média, **pode esperar estar melhor do ponto de vista da sua qualidade de vida após o tratamento, mesmo considerando a necessidade de vigilância e lesões metacronas (cerca de 15%)**;

Referências

1. Libânio D, Pimentel-Nunes P, Afonso LP, Henrique R, **Dinis-Ribeiro M**. Long-Term Outcomes of Gastric Endoscopic Submucosal Dissection: Focus on Metachronous and Non-Curative Resection Management. *GE Port J Gastroenterol*. 2017:31-39.
2. Libânio D, Braga V, Ferraz S, Castro R, Lage J, Pita I, Ribeiro C, Abreu De Sousa J, **Dinis- Ribeiro M**, Pimentel-Nunes P. Prospective comparative study of endoscopic submucosal dissection and gastrectomy for early neoplastic lesions including patients' perspectives. *Endoscopy*. 2019:30-39.

Comentários finais

O cancro gástrico permanecerá um problema de saúde durante as próximas décadas, com tendência a aumentar em Portugal, atendendo ao expectável envelhecimento da população e manutenção relativa da prevalência de fatores de risco.

Enquanto aguardamos os efeitos dos processos, mais ou menos ativos, de prevenção primária, o diagnóstico precoce permanece como uma sugestão que, pelo menos de forma oportunista, não é questionado em nenhum cenário, mesmo se baixa a incidência ou mortalidade de cancro gástrico. Entre nós no entanto, parece ser custo-eficaz promover o diagnóstico e seguimento de indivíduos em maior risco como aqueles com história familiar ou alterações extensas de metaplasia intestinal e também o rastreio sistemático aquando da colonoscopia no âmbito do rastreio colo-rectal.

O nosso grupo durante estes 20 anos participou ativamente neste processo e podemos afirmar mesmo que as atuais sugestões internacionais resultam grandemente do nosso trabalho.

Há 20 anos, a atenção dada na literatura internacional clínica à patologia gástrica era escassa ou oriunda dos países orientais, sem qualquer sugestão para a abordagem de doentes em risco como aqueles com atrofia ou metaplasia intestinal. Há 20 anos, a endoscopia era tida como pouco eficaz na detecção de lesões como atrofia ou metaplasia. Há 20 anos, o tratamento do cancro gástrico era fundamentalmente cirúrgico e a endoscopia não era recomendada como forma terapêutica.

Hoje, discutimos enquanto comunidade o papel da endoscopia num contexto de rastreio também na Europa e em Portugal. Hoje, é claro o papel da endoscopia para mapear as alterações histológicas gástricas por forma a identificar indivíduos em risco e o seu seguimento. Hoje, é terapêutica *standard* a abordagem endoscópica de lesões superficiais gástricas – é crescente a referência hospitalar de lesões precoces o que atesta a melhoria da endoscopia praticada em Portugal, resultando no número de 416 pessoas tratadas efetivamente do ponto de vista oncológico e qualidade de vida no IPO do Porto, entre 2003 e 2017 (Dezembro).

Quisemos com este texto, resumir as respostas que em 2018 podem ser dadas para responder à questão de *como reduzir a mortalidade por cancro*

gástrico em Portugal. Na Tabela abaixo, resumimos as nossas propostas: a quem e o que deve ser proposto para que se obtenha esse resultado?

Com este texto e em nome do nosso grupo assumimos o compromisso de continuar a trabalhar para demonstrar que vale a pena tentar reduzir a mortalidade por cancro gástrico.

A quem?	O quê?	Para quê?	
		Reduzir incidência	Reduzir mortalidade
A todos	Aquando de uma endoscopia digestiva diagnóstica <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico e tratamento de <i>H. pylori</i> • Diagnóstico de carcinoma precoce • Diagnóstico de atrofia/metaplasia intestinal extensa 	x	x
Se atrofia / MI extensa ou história familiar	Vigilância endoscópica a cada 3 anos é custo-eficaz		x
A todos	Endoscopia digestiva aquando da colonoscopia no âmbito do rastreio de cancro do cólon e recto		x

Tabela 7 - Como reduzir a mortalidade por cancro gástrico em Portugal

Prémio de Medicina Clínica 2018

A FUNDAÇÃO BIAL foi criada em 1994 pela BIAL em conjunto com o Conselho de Reitores das Universidades Portuguesas com o objetivo de promover o estudo científico do ser humano, tanto do ponto de vista físico como espiritual.

No contexto da sua missão, a FUNDAÇÃO BIAL atribui Prémios no âmbito da investigação médica e biomédica, nomeadamente o PRÉMIO BIAL DE MEDICINA CLÍNICA e o BIAL AWARD IN BIOMEDICINE.

O PRÉMIO BIAL DE MEDICINA CLÍNICA 2018 foi entregue a Mário Dinis Ribeiro pelo trabalho "Cancro Gástrico em Portugal - Como reduzir a mortalidade por cancro gástrico em Portugal".

Nesta edição, foram também distinguidas duas obras com Menções Honrosas: "Translational Medicine in Familial Hypercholesterolaemia: from phenotype to genotype", de autoria de Mafalda Bourbon e colaboradores e "Neurosciences of OCD (NoOCD): Towards a Brain Based Clinical Intervention" de Óscar Gonçalves e Ana Castro Fernandes.

O júri do PRÉMIO BIAL DE MEDICINA CLÍNICA 2018 foi presidido por Manuel Sobrinho Simões e constituído por João Cerqueira, Ana Félix, Maria Amélia Ferreira, José Melo Cristino, Pedro Leão Neves, António de Sousa Pereira, Luís Taborda Barata e Duarte Nuno Vieira.

Em 2020 a FUNDAÇÃO BIAL realiza uma nova edição do concurso PRÉMIO BIAL DE MEDICINA CLÍNICA, que conta com os altos patrocínios do Senhor Presidente da República, do Conselho de Reitores das Universidades Portuguesas e da Ordem dos Médicos.