

MICHELE OLIVEIRA DE MARÇO

Fatores prognósticos da dissecação endoscópica submucosa para neoplasia gástrica precoce: revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para Obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2023

MICHELE OLIVEIRA DE MARÇO

Fatores prognósticos da dissecação endoscópica submucosa para neoplasia gástrica precoce: revisão sistemática e metanálise

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para Obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 01 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Março, Michele Oliveira de

Fatores prognósticos da dissecação endoscópica
submucosa para neoplasia gástrica precoce : revisão
sistemática e metanálise / Michele Oliveira de
Março. -- São Paulo, 2023.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura.

Descritores: 1.Neoplasias gástricas 2.Câncer de
estômago 3.Deteção precoce de câncer 4.Ressecção
endoscópica da mucosa 5.Prognóstico 6.Fatores
prognósticos

USP/FM/DBD-374/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico este trabalho ao meu irmão Antenor (in memoriam) que acompanhou minha jornada desde quando ser médica era apenas um sonho distante. No momento, por não suportar a pandemia, segue me acompanhando em outro plano.

AGRADECIMENTOS

À minha família, por todo carinho e amor. Aos meus amados pais por me transmitir os melhores valores, aqueles nos quais o dinheiro não compra. Ao meu pai David, por me ensinar valores como integridade, honestidade e a importância do trabalho intenso. A minha amada mãe Rosa, por sempre acreditar em mim e me estimular a jamais desistir dos meus objetivos. Ao meu irmão Gabriel, por ser meu melhor amigo e grande incentivador.

Aos meus amigos que sofreram com minhas ausências, mas sempre compreenderam que todas elas foram por um nobre motivo.

Aos meus colegas e amigos da graduação médica na UFRJ, das residências de clínica médica no HUCFF e gastroenterologia no HC FMUSP, que me deram suporte físico e mental durante momentos importantes da minha jornada.

Aos meus colegas e amigos da residência de Endoscopia Digestiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, por serem grandes parceiros, ouvintes e fortalezas, inclusive nos momentos mais difíceis.

Ao Dr. Vitor Ottoboni Brunaldi, que durante seu excelente período de preceptor, me estimulou e ensinou muito em relação a pesquisa científica e medicina baseada em evidências.

Ao Dr Francisco Tustumi e ao Prof Wanderley Marques Bernardo por toda paciência ao me ensinar e auxiliar neste projeto.

Ao Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, que permitiu que eu aprendesse endoscopia num dos melhores serviços e me incentivou a jamais desistir. Tenho grande Honra de poder ter aprendido tanto com seus ensinamentos.

Ao professor Paulo Sakai por ser exemplo internacional de médico endoscopista e também me ensinar sobre humildade e gentileza.

A todos os médicos Assistentes que auxiliaram na minha formação, principalmente os do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, assim como todos os funcionários do setor, por tanto auxiliarem no meu crescimento profissional e pessoal.

Aos pacientes, por serem os protagonistas principais de todo estudo e trabalho médico exercido por mim.

“To do things right, first you need love; then, technique.”

Antonio Gaudí.

RESUMO

Março MO. *Fatores prognósticos da dissecação endoscópica submucosa para neoplasia gástrica precoce: revisão sistemática e metanálise* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: as neoplasias gástricas são um dos principais tipos de câncer no mundo e a detecção precoce é essencial para melhorar o prognóstico. A endoscopia é o procedimento diagnóstico padrão-ouro e permite o tratamento adequado em casos selecionados. A dissecação endoscópica submucosa (ESD) permite tratamento com segurança da maioria dos cânceres gástricos precoces (EGCs) com altas taxas de curabilidade. No entanto, dados sobre fatores prognósticos relacionados a ESDs de EGCs são escassos. Portanto, o objetivo foi revisar sistematicamente a literatura disponível e realizar uma meta-análise para identificar os fatores prognósticos relevantes nesse contexto. **Método:** este estudo foi realizado de acordo com as diretrizes PRISMA. Foram selecionados estudos comparativos, prospectivos ou retrospectivos, avaliando a relação entre ressecção curativa ou taxas de curabilidade a longo prazo e fatores prognósticos relevantes. Os fatores prognósticos foram dados demográficos, características da lesão (localização, morfologia da lesão, tamanho e profundidade da invasão), achados histológicos, infecção por *Helicobacter pylori* (HP), presença de atrofia gástrica e IMC. Por fim, avaliou-se também os fatores de risco relacionados à neoplasia gástrica metacrônica. **Resultados:** a busca inicial recuperou 5.085 registros, entre os quais 46 estudos foram incluídos para revisão sistemática e metanálise. A amostra total totalizou 28.366 pacientes e 29.282 lesões. Em relação à ressecção curativa, as análises não mostraram influência significativa do sexo [Diferença de risco (RD): 0,02 (- 0,00, 0,03) p = 0,09; I² = 37%], Idade [RD: 0,00 (- 0,06, 0,06) p = 0,97; I² = 53%], Localização Posterior vs Não Posterior [RD: 0,03 (- 0,03, 0,09) p = 0,29; I² = 81%], tipo macroscópico Deprimido vs Não Deprimido [RD: 0,02 (-0,00, 0,04) p = 0,06; I² = 0%], Localização não superior vs superior [RD: 0,04 (- 0,02, 0,09) p = 0,18; I² = 79%], IMC [RD: 0,01 (- 0,03; 0,01) p = 0,4; I² = 33%]. As neoplasias diferenciadas apresentaram maior chance de cura em comparação às indiferenciadas [RD: -0,49 (-0,58, -0,40) p < 0,00001; I² = 0%]. Lesões ulceradas tiveram menores taxas de cura em comparação às não ulceradas [RD: 0,18 (0,11; 0,24) p < 0,0001; I² = 7%]. Lesões menores que 20 mm tiveram maior chance de

ressecção curativa [p = 0,004]. O sangramento durante o procedimento teve menores taxas de cura em comparação ao não sangramento [RD: 0,12 (0,06, 0,18) p < 0,0001; I² = 0%] Em relação à cura em longo prazo, sexo feminino [RD: 0,03 (0,01, 0,04) p < 0,0001; I² = 48%] e os cânceres até submucosa SM1 foram fatores de proteção [RD: -0,31 (-0,60, -0,01) p = 0,04; I² = 98%]. Atrofia gástrica [RD: -0,04 (-0,10, -0,02) p = 0,04; I² = 66%] e a relação pepsinogênio I/pepsinogênio II [RD: 0,08 (0,04, 0,13) p = 0,0002; I² = 0%] foram fatores de risco para a neoplasia gástrica metacrônica.

Conclusão: Lesões ulceradas, histologia, sangramento e tamanho > 20 mm são fatores prognósticos para ressecção curativa. Em relação à cura a longo prazo, o sexo feminino e a neoplasia até submucosa SM1 são fatores preditivos. A infecção por HP não tem influência nas taxas de curabilidade. A atrofia gástrica e a relação pepsinogênio são fatores de risco para neoplasia gástrica metacrônica.

Palavras-chave: Neoplasias Gástricas. Câncer de estômago, Detecção precoce de câncer. Dissecção endoscópica da submucosa. Prognóstico. Fatores prognósticos.

ABSTRACT

Março MO. *Prognostic factors for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancers: a systematic review and meta-analysis* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

Background: gastric neoplasms are one of the leading types of cancer in the world and early detection is essential to improve the prognosis. Endoscopy is the gold-standard diagnostic procedure and allows adequate treatment in selected cases. The endoscopic submucosal dissection (ESD) has been reported to safely, address most early gastric cancers (EGCs) with high curability rates. However, data on prognostic factors related to ESDs of EGCs are scarce. Therefore, we aimed to systematically review the available literature and to perform a meta-analysis to identify the relevant prognostic factors in this context. **Methods:** we performed this study according to the PRISMA guidelines. Comparative studies, either prospective or retrospective, assessing the relation between curative resection or long-term curability rates and relevant prognostic factors were selected. The prognostic factors were demographic data, lesion features (location, morphology of the lesion, size and depth of invasion), histological findings, *Helicobacter pylori* (HP) infection, presence of gastric atrophy and BMI. Finally, we also evaluated risk factors related to metachronous gastric neoplasm. **Results:** the initial search retrieved 5085 records among which 46 studies were included for systematic review and meta-analysis. The total sample enrolled 28366 patients and 29282 lesions. Regarding curative resection, pooled data showed no significant influence of sex [Risk Difference (RD): 0,02 (- 0.00, 0.03) $p = 0,09$; $I^2 = 37\%$], Age [RD: 0.00 (-0.06, 0.06) $p = 0.97$; $I^2 = 53\%$], Posterior vs Non-Posterior location [RD: 0.03 (-0.03, 0.09) $p = 0,29$; $I^2 = 81\%$], Depressed vs Non-Depressed macroscopic type [RD: 0.02 (-0.00, 0.04) $p = 0.06$; $I^2 = 0\%$], Non-Upper vs Upper location [RD: 0.04(-0.02, 0.09) $p = 0.18$; $I^2 = 79\%$], BMI [RD: 0.01 (- 0.03; 0.01) $p=0.4$ $i^2= 33\%$]. Differentiated neoplasms presented greater chance of cure compare to undifferentiated [RD: -0.49 (-0.58, -0.40) $p < 0.00001$; $I^2 = 0\%$]. Ulcerated lesions had lower curative rates compared to non-ulcerated [RD: 0.18 (0.11, 0.24) $p < 0.0001$; $I^2 = 7\%$]. Lesions smaller than 20mm had greater chance of curative resection [$p=0.004$]. Bleeding during procedure had lower curative rates compared to non-bleeding[RD: 0.12 (0.06, 0.18) $p < 0.0001$; $I^2 = 0\%$]. Concerning long-term cure, female gender [RD:

0.03 (0.01, 0.04) $p < 0.0001$; $I^2 = 48\%$] and the mucosal over SM1 cancers were protective factors [RD: -0.31 (-0.60, -0.01) $p = 0.04$; $I^2 = 98\%$]. Gastric atrophy [RD: -0.04 (-0.10, -0.02) $p = 0.04$; $I^2 = 66\%$] and the pepsinogen I/pepsinogen II ratio [RD: 0.08 (0.04, 0.13) $p = 0.0002$; $I^2 = 0\%$] were risk factors to metachronous gastric neoplasm. **Conclusion:** Ulcerated lesions, histology, bleeding and size > 20 mm are prognostic factors concerning curative resection. Regarding long-term cure, female gender and mucosal over SM1 cancer are predictive factors. HP infection has no influence in curability rates. Gastric atrophy and the pepsinogen ratio are risk factors to metachronous gastric neoplasm.

Key words: Gastric tumor. Stomach neoplasm. Early gastric cancer. Endoscopic mucosal resections. Endoscopic submucosal dissection. Prognostic. Prognostic factors.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Topografia do câncer gástrico	27
Figura 2 - Fluxograma PRISMA.....	29

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Metanálise da ressecção curativa quanto ao gênero	31
Gráfico 2 -	Metanálise da ressecção curativa quanto à idade	31
Gráfico 3 -	Metanálise da ressecção curativa quanto ao IMC.....	32
Gráfico 4 -	Metanálise da ressecção curativa quanto ao <i>status</i> de <i>Helicobacter pylori</i>	32
Gráfico 5 -	Metanálise da ressecção curativa quanto ao tipo histológico.....	33
Gráfico 6 -	Metanálise da ressecção curativa quanto à localização tumoral no eixo longitudinal	33
Gráfico 7 -	Metanálise da ressecção curativa quanto à localização tumoral no eixo transversal	34
Gráfico 8 -	Metanálise da ressecção curativa quanto à macroscopia	34
Gráfico 9 -	Metanálise da ressecção curativa quanto à presença de úlcera.....	35
Gráfico 10 -	Metanálise da ressecção curativa quanto ao tamanho	35
Gráfico 11 -	Metanálise da ressecção curativa quanto à infiltração submucosa.....	36
Gráfico 12 -	Metanálise da ressecção curativa quanto ao sangramento durante a ressecção.....	36
Gráfico 13 -	Metanálise da cura quanto ao gênero	38
Gráfico 14 -	Metanálise da cura quanto à idade	38
Gráfico 15 -	Metanálise da cura quanto à histologia	39
Gráfico 16 -	Metanálise da cura quanto aos tumores indiferenciados	39
Gráfico 17 -	Metanálise da cura quanto à macroscopia.....	40
Gráfico 18 -	Metanálise da cura quanto à presença de úlcera.....	40
Gráfico 19 -	Metanálise da cura quanto à localização longitudinal	40
Gráfico 20 -	Metanálise da cura quanto ao tamanho \geq a 20 mm	41
Gráfico 21 -	Metanálise da cura quanto ao tamanho \geq a 30 mm	41

Gráfico 22 - Metanálise da cura quanto à infiltração submucosa	41
Gráfico 23 - Metanálise da incidência de tumor metacrônico quanto ao gênero	42
Gráfico 24 - Metanálise da incidência de tumor metacrônico quanto ao <i>Helicobacter pylori</i> persistente vs. erradicado.....	42
Gráfico 25 - Metanálise da incidência de tumor metacrônico quanto ao status do <i>Helicobacter pylori</i>	43
Gráfico 26 - Metanálise da incidência de tumor metacrônico quanto ao status do <i>Helicobacter pylori</i> negativo ou erradicado	43
Gráfico 27 - Metanálise da incidência do tumor metacrônico quanto ao grau de atrofia gástrica.....	44
Gráfico 28 - Metanálise da incidência do tumor metacrônico quanto à razão entre os pepsinogênios	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Artigos inclusos para análise - ressecção curativa.....	30
Quadro 2 - Trabalhos inclusos na análise cura	37

LISTA DE ABREVIATURAS

- CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
- Embase - Excerpta Medica dataBASE
- ESD - Ressecção endoscópica submucosa (do inglês *endoscopic submucosal dissection*)
- HP - *Helicobacter pylori*
- IMC - Índice da massa corpórea (do inglês *body mass index* - BMI)
- LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
- Medline - Medical Literatura Analysis and Retrieval System Online
- Ovid - Base de dados da Wolters Kluwer
- PDA - Adenocarcinoma indiferenciado
- RD - Diferença de risco (do inglês *risk difference*)
- SRC - Carcinoma com células em anel de sinete

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	20
3	MÉTODOS	22
3.1	PROTOCOLO DE REGISTO	23
3.2	BUSCA EM BASES DE DADOS	23
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	24
3.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	24
3.5	AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ESTUDOS	24
3.6	MEDIDAS ESTATÍSTICAS	25
3.7	ANÁLISES ADICIONAIS	25
3.8	DEFINIÇÕES	25
3.8.1	Indicações de ESD	25
3.8.2	Ressecção curativa	26
3.8.3	Cura	26
3.8.4	Tumor metacrônico	26
3.8.5	Classificação histológica, macroscópica e topográfica	26
3.8.6	Definição de obeso	27
3.8.7	Definição de idoso	27
4	RESULTADOS	28
4.1	RESSECÇÃO CURATIVA	30
4.2	CURA	37
4.3	TUMOR METACRÔNICO	42
5	DISCUSSÃO	46
6	CONCLUSÃO	54
	REFERÊNCIAS	56
	ANEXOS	63

1 INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é um importante problema mundial de saúde. Corresponde ao quarto câncer mais comum e a segunda principal causa de morte por câncer em todo o mundo. Mais de 950000 novos diagnósticos são realizados todos os anos. Estima-se que cerca de 720.000 pacientes morrem de câncer gástrico anualmente (Van Cutsem et al., 2016).

Em relação ao Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estima cerca de 704 mil novos casos de câncer para cada ano do triênio 2023-2025, sendo o câncer gástrico o 6º mais frequente (3,1%), atrás do câncer pele não melanoma (31,3% do total de casos), câncer de mama feminina (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,5%) e pulmão (4,6%) (Santos et al., 2023).

Diagnosticar precocemente a neoplasia gástrica tem importância econômica, pois o ônus do tratamento do câncer avançado é grande, visto que neoplasias são responsáveis por 4% a 10% dos custos totais com saúde em todo o mundo, sendo a taxa de inflação desses custos amplamente vista como insustentável do ponto de saúde pública (Kim et al., 2018).

A endoscopia digestiva alta é o método pelo qual esta detecção é possível, permitindo o tratamento associado. A dissecação endoscópica submucosa (ESD) é considerada excelente método para a cura da neoplasia gástrica precoce (Japanese Gastric Cancer Association, 2011; Ono e al., 2016; Choi et al., 2016a; Choi et al., 2018). Este conceito foi sedimentado na metanálise realizada por Kondo et al. (2015), na qual foi comparada o tratamento endoscópico e cirúrgico para neoplasias gástricas precoces. O resultado revelou que em relação a sobrevida, a cirurgia e a endoscopia são semelhantes como opções de tratamento. A endoscopia ainda possui efeitos adversos menores, além de menor morbidade, preservação da anatomia gástrica e melhor qualidade de vida a longo prazo. Portanto, o tratamento endoscópico da neoplasia gástrica precoce se consagrou como a principal escolha nos dias atuais (Goh et al., 2011; Han et al., 2011; Min et al., 2015; Lee et al., 2016; Libânio et al., 2017). Define-se como neoplasia gástrica precoce o tumor gástrico que não ultrapassa a camada submucosa, independente da existência ou não de metástase linfonodal (Kondo et al., 2015; Ono et al., 2016; Shindo et al., 2016).

Existem poucos dados disponíveis na literatura em relação aos fatores prognósticos relacionados ao tratamento endoscópico da neoplasia gástrica precoce. Alguns trabalhos postulam que determinadas topografias do tumor prejudicam a ressecção e curabilidade, assim como há dúvida em relação a realização de

procedimentos em pacientes idosos e com histologia indiferenciada. O tratamento médico minimamente invasivo faz parte da medicina atual e conhecer os seus fatores prognósticos são tão importantes quanto os diagnósticos e os terapêuticos para o manejo adequado e individualizado da neoplasia do paciente.

2 OBJETIVOS

Identificar os principais fatores prognósticos relacionados ao tratamento endoscópico por ESD da neoplasia gástrica precoce por meio de revisão sistemática e metanálise da literatura atualmente disponível.

Como objetivo secundário, avaliar os fatores associados a incidência do tumor metacrônico durante o seguimento após a ressecção curativa do tumor primário.

3 MÉTODOS

3.1 PROTOCOLO DE REGISTO

Esta revisão sistemática e metanálise foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo A), realizada segundo as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses* (PRISMA) e registrado no Registro Internacional de Revisões sistemáticas (*The International Prospective Register of Systematic Reviews - University of York* - PROSPERO: CRD42018115754) (Anexo B).

3.2 BUSCA EM BASES DE DADOS

Realizada busca sistemática e estruturada pelo sistema PICO (Nobre et al. 2003). O período delimitado para busca se estendeu desde o início (inserção dos primeiros estudos na base de dados) até junho 2022. Utilizadas as plataformas MEDLINE, Embase, Web of Science, OVID, Cochrane, Scopus, LILACS/Bireme, Ageline/CINAHL/EBSCo, CAPES e literatura cinzenta.

Estratégia de busca no MEDLINE: (((((((gastric OR stomach) AND (tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR tumoral OR cancer OR cancers OR cancerous OR neoplasm* OR adenoma*)))))) OR (Neoplasm, Stomach OR Stomach Neoplasm OR Neoplasms, Stomach OR Gastric Neoplasms OR Gastric Neoplasm OR Neoplasm, Gastric OR Cancer of Stomach OR Stomach Cancers OR Gastric Cancer OR Cancers, Gastric OR Stomach Cancer OR Cancers, Stomach OR Cancer of the Stomach)))) AND (((endoscopic mucosal resections OR mucosal resection, endoscopic OR mucosal resections, endoscopic OR strip biopsy OR biopsies, strip OR endoscopic mucous membrane reaction OR endoscopic submucosal dissection OR dissections, endoscopic submucosal OR endoscopic submucosal dissection OR EMR OR ESD)))

Estratégia de busca no EMBASE: 'stomach cancer' AND 'endoscopic submucosal dissection' AND [embase]/lim NOT [medline]/lim.

Nas restantes bases de dados foram empregadas estratégias de busca derivadas das apresentadas, porém mais simplificadas devido à limitação intrínseca dos seus buscadores.

A busca na literatura cinzenta consistiu em bases de dados não indexadas, assim como fontes de capítulos de livros sobre o tema.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) Estudos envolvendo adultos maiores que 18 anos.
- b) Estudos envolvendo pacientes submetidos à ressecção de neoplasia gástrica precoce por ESD.
- c) Estudos comparativos prospectivos e retrospectivos que avaliem simultaneamente a presença dos fatores prognósticos associados ao desfecho curabilidade.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Revisões, editoriais, cartas e resumos de congressos.
- b) Estudos com animais.
- c) Estudos sem texto completo em inglês.
- d) Estudos em que os dados necessários não puderam ser extraídos.
- e) Estudos que avaliaram cura sem seguimento adequado para confirmação da mesma.
- f) Estudos que analisaram tumores da transição esofagogástrica.
- g) Estudos que não obtiveram pontuação > 6 pela análise da escala de qualidade de coortes *NewCastle-Ottawa*.

3.5 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ESTUDOS

A qualidade dos estudos foi avaliada pela escala de *NewCastle-Ottawa* (Wells et al., 2000) (Anexo C). Os itens analisados por esta escala incluem: (1) Critérios de seleção: representatividade da coorte exposta, seleção da coorte não exposta, determinação da exposição, demonstração que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo; (2) Critérios de comparabilidade: comparabilidade da coorte com base na análise. (3) Critérios de desfecho: Análise dos resultados e *follow-up* adequado.

Todos os estudos incluídos obtiveram excelente qualidade (pontuação > 6).

3.6 MEDIDAS ESTATÍSTICAS

Números absolutos foram extraídos e as diferenças de risco ou razão de chances das variáveis dicotômicas para cada resultado foram analisadas com Software do *Review Manager Version 5.3 (Copenhagen, the Nordic Cochrane Centre; the Cochrane Collaboration, 2014)*. Ambos os modelos de efeito fixo e aleatório foram utilizados a depender dos achados de heterogeneidade entre estudos. O teste de Mantel-Haenszel foi usado para variáveis categóricas e variância inversa foi utilizada para variáveis contínuas. Resultados da metanálise foram expressos em gráficos *forest plot*. Gráficos *funnel plot* foram utilizados para identificar o viés de publicação, como explicitado abaixo.

3.7 ANÁLISES ADICIONAIS

O valor de corte para a heterogeneidade de 50% foi considerado adequado para esta metanálise. Assim, a análise de sensibilidade foi realizada quando a heterogeneidade aferida pelo teste de Higgins (I^2) foi superior a 50%. Uma análise subsequente foi feita, excluindo os *outliers* eventualmente identificados. Quando *outliers* não foram detectados, a verdadeira heterogeneidade foi presumida, sendo o viés de publicação excluído, e assumiu-se o modelo randômico de análise.

3.8 DEFINIÇÕES

3.8.1 Indicações de ESD

De acordo com Ono et al. (2016), o ESD é indicado nas situações seguintes.

Critério absoluto: carcinoma diferenciado intramucoso menor que 2 cm, independente da macroscopia, preferencialmente sem úlcera (UL-).

Critérios expandidos: (1) carcinoma diferenciado intramucoso maior que 2 cm; (2) carcinoma diferenciado menor que 3 cm, podendo ser ulcerado (UL+); (3) Carcinoma indiferenciado menor que 2 cm e sem úlcera (UL-).

3.8.2 Ressecção curativa

Os estudos que atenderam aos critérios de inclusão, definiram ressecção curativa como aquela na qual respeitava as indicações de ESD associado a ausência de invasão venosa, neural ou linfática e margens livres após avaliação histológica.

3.8.3 Cura

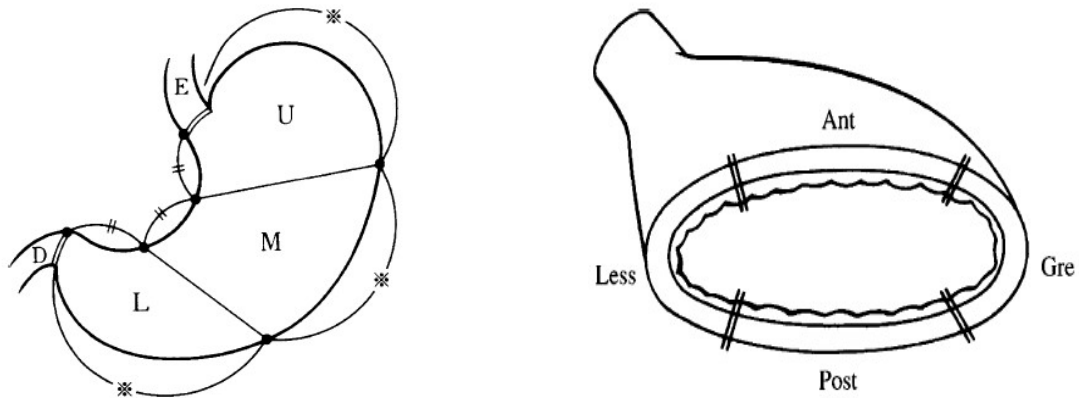
De modo semelhante ao supracitado, os estudos que atenderam aos critérios de inclusão definiram cura como aqueles que obtiveram ressecção curativa e não apresentaram evidência de recidiva local ou metastática durante *follow-up*.

3.8.4 Tumor metacrônico

Definido como nova neoplasia gástrica precoce após um ano do tratamento da primeira, em localização diferente daquela. Descoberta durante realização de *follow-up*.

3.8.5 Classificação histológica, macroscópica e topográfica

As classificações presentes neste trabalho estão de acordo com a terceira edição da classificação japonesa do carcinoma gástrico (Japanese Gastric Cancer Association, 2011). Em relação ao tipo histológico, esta classificação subdivide os tumores em mais de 20 subtipos (Anexo D). No presente estudo foram avaliados os tipos histológicos analisados nos trabalhos inclusos, que são o adenocarcinoma diferenciado, o adenocarcinoma indiferenciado e o tumor indiferenciado com células em anel de sinete. No que se refere a classificação macroscópica, a classificação japonesa divide as neoplasias precoces, denominadas de tumores superficiais (Tipo 0), em: (1) Polipoide (Tipo 0 - I), (2) Planoelevado (Tipo 0 – IIa), (3) Superficial-plano (Tipo 0 – IIb), (4) Superficial deprimido (Tipo 0 – IIc), (5) Tumores com depressão profunda ou escavado ou ulcerado (Tipo 0 – III). No que concerne a topografia, esta classificação divide a localização tumoral de acordo com o eixo longitudinal e transversal do estômago, sendo as divisões do eixo longitudinal: superior (*Upper third*), médio (*middle third*), inferior (*Lower third*); e as do eixo transversal: parede anterior (*anterior wall*), parede posterior (*posterior wall*), pequena curvatura (*lesser/less curvature*) e grande curvatura (*greater curvature*) (Figura 1).

Figura 1 - Topografia do câncer gástrico

Fonte: Japanese Gastric Cancer Association (2011).

3.8.6 Definição de obeso

Utilizada de acordo com o Consenso Internacional de Obesidade para populações asiáticas (WHO, 2000): (1) normal: $IMC < 23 \text{ Kg/m}^2$, (2) sobrepeso: $23 \text{ Kg/m}^2 \leq IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$, (3) Obeso: $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$.

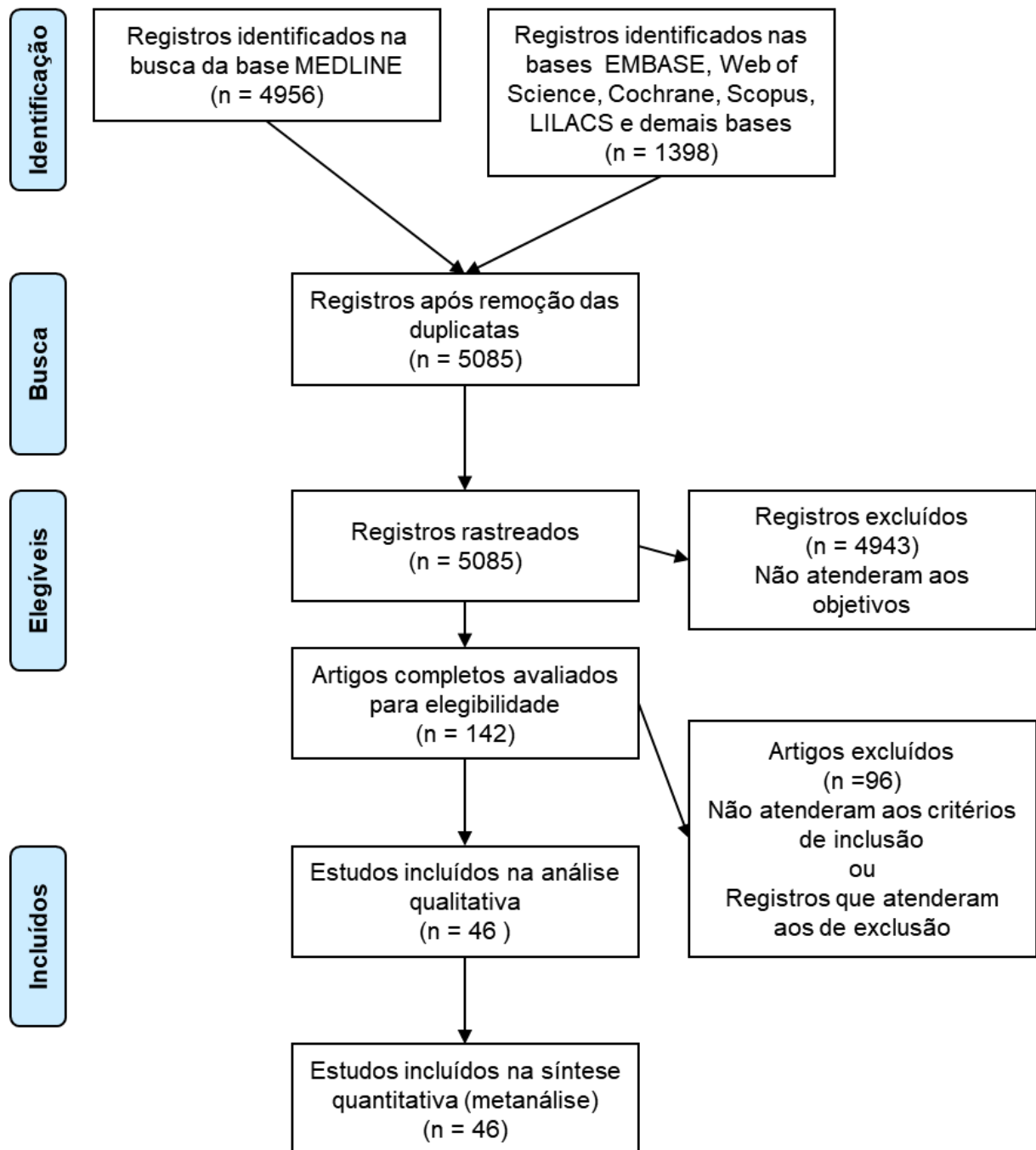
3.8.7 Definição de idoso

A definição precisa de idosos depende da expectativa de vida de cada região. Houve variabilidade nesta definição, como será explicitado ao longo do trabalho. De acordo com o censo japonês de 2015 (Ministry of Health, Labour and Welfare, 2015), por exemplo, a expectativa de vida no Japão era de 80 anos para homens e 86 anos para mulheres, motivo pelo qual alguns artigos consideraram idosos a população a partir de 80 anos.

4 RESULTADOS

A busca inicial recuperou 5.085 registros, dos quais, após avaliação de títulos e resumos, 146 artigos foram selecionados. Após leitura do texto completo individualmente, 46 estudos foram incluídos na revisão sistemática e metanálise. A amostra total envolveu 28.366 pacientes e 29.282 lesões (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma PRISMA



Os artigos foram agrupados em dois grupos: os que avaliaram apenas a ressecção curativa com os fatores prognósticos sem realização de *follow-up* e os que realizaram seguimento de longo-prazo, permitindo a caracterização de cura.

4.1 RESSECÇÃO CURATIVA

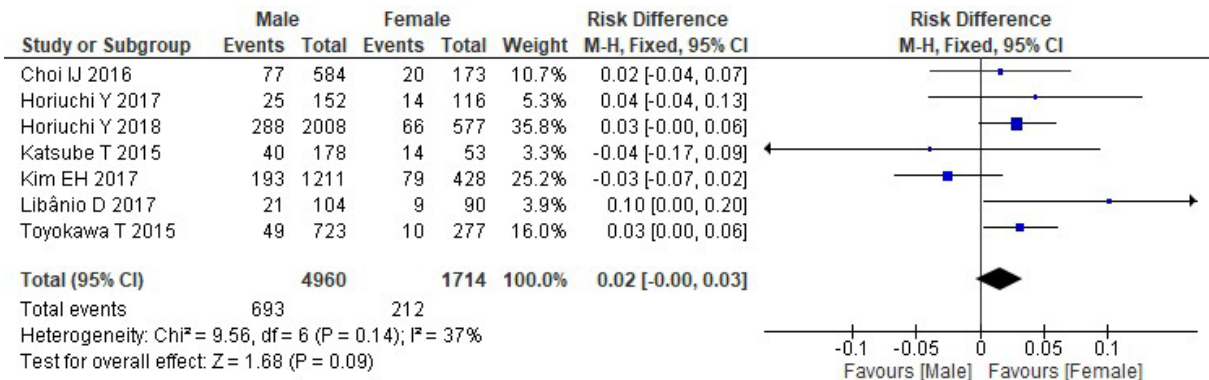
Foram extraídos dados de 19 artigos com análise de 13.704 pacientes e 14.468 lesões (Quadro 1), correlacionando a ressecção curativa com os desfechos prognósticos apresentados (Anexo E).

Quadro 1 - Artigos inclusos para análise - ressecção curativa

	Country	Patients	Lesions	Male	Female
Horiuchi Y 2017	Japan	268	268	25/152	14/116
Horiuchi Y 2018	Japan	2551	2585	288/2008	66/577
Choi JM 2016	South Korea	1615	1641		
Iwai N 2018	Japan	585	708		
Horiuchi Y, Fujisaki J	Japan	81	81		
Yoon JY 2014	South Korea	1319	1443		
Numata N 2013	Japan	63	79		
Kim EH 2017	Korea	1639	1670	193/1211	79/428
Libânio D 2017	Portugal	164	194	21/104	009/90
Kato M 2016	Japan	892	1062		
Choi JJ 2016	Korea	712	737	77/584	20/173
Katsube T 2015	Japan	231	231	40/178	14/53
Toyokawa T 2015	Japan	967	1123	49/723	010/277
Sanomura Y 2014	Japan	78	94		
Shindo Y 2016	Japan	250	262		
Choi YK 2018	Korea	316	316		
Nakanishi H 2016	Japan	760	760		
Tanaka S 2014	Japan	32	33		
Kang D 2017	Korea	1181	1181		

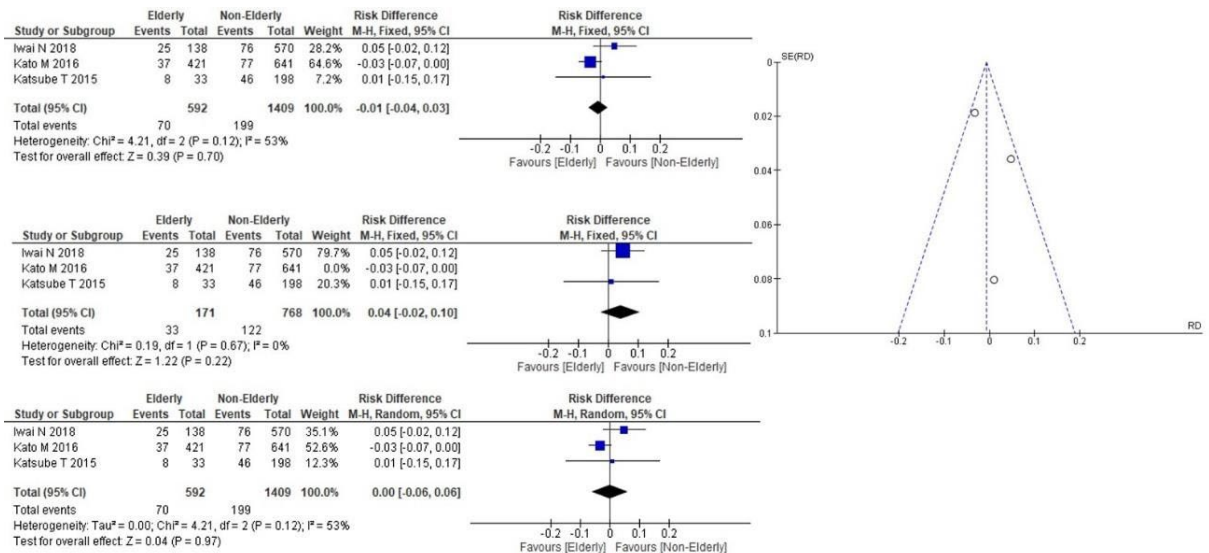
Gênero: não houve diferença significativa em relação a ressecção curativa entre gêneros [Diferença de Risco (RD): 0,02 (- 0,00, 0,03) $p = 0,09$ $I^2 = 37\%$] (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Metanálise da ressecção curativa quanto ao gênero



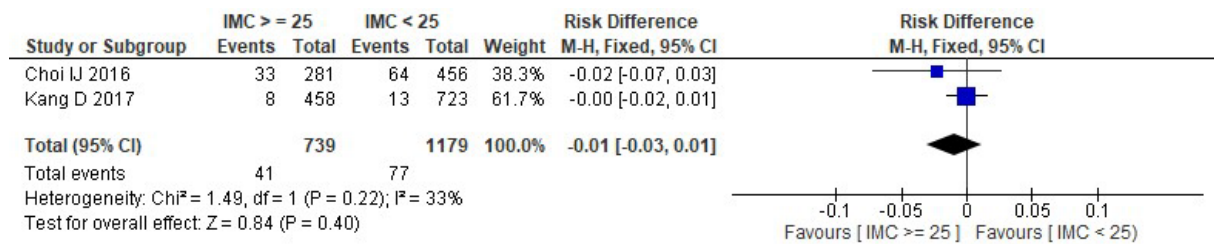
Idade: não houve diferença significativa em relação a ressecção curativa entre idosos e não idosos. A análise de sensibilidade não evidenciou *outlier*, sendo considerada a heterogeneidade como verdadeira e realizada análise com efeito randômico [RD: 0,00 (- 0,06, 0,06) p = 0,97; I² = 53%]. Dois artigos desta análise (Katsube et al., 2015; Iwai et al., 2018) consideraram idosos maiores que 80 anos e um (Kato et al., 2016) considerou acima de 75 anos. Este ao ser excluído da análise também não interferiu na diferença estatística entre os resultados, permanecendo sem significância (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Metanálise da ressecção curativa quanto à idade



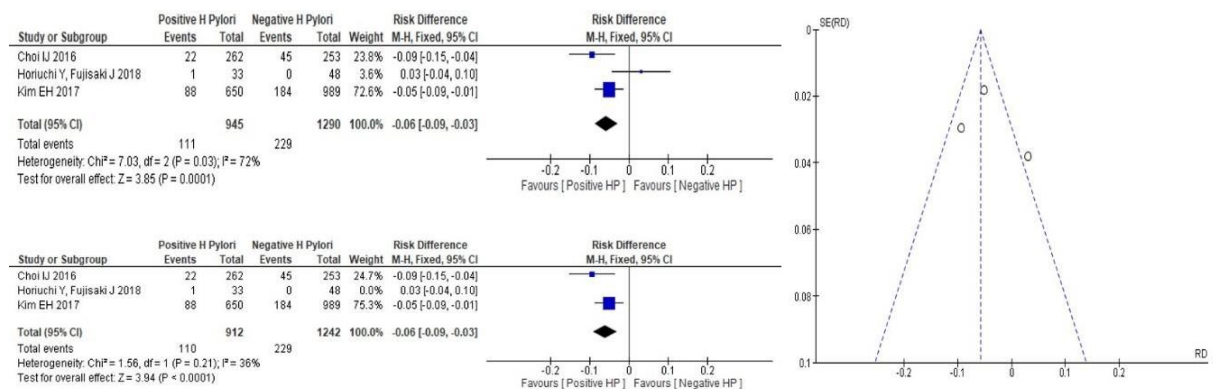
IMC: não houve diferença na ressecção curativa entre os indivíduos considerados obesos em relação aos não obesos [RD: - 0,01 (- 0,03; 0,01) p = 0,4; I² = 33%] (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Metanálise da ressecção curativa quanto ao IMC



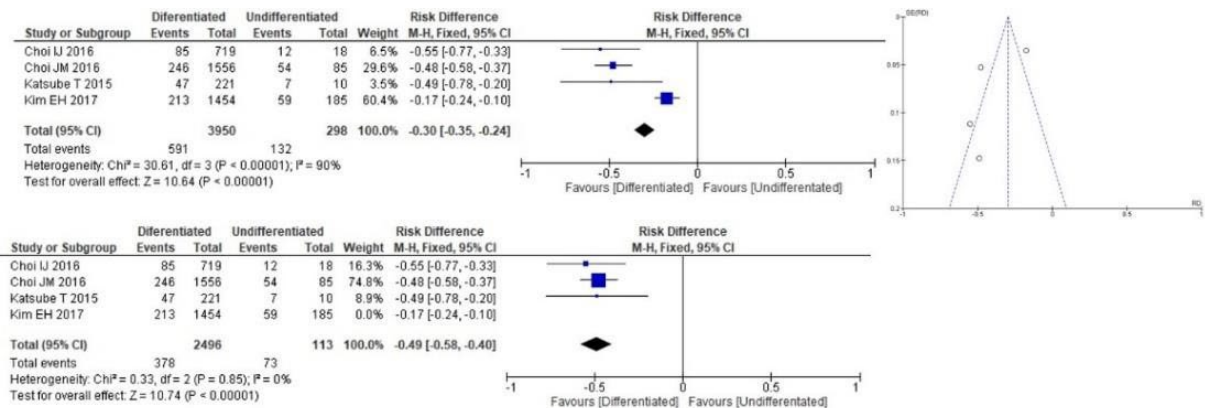
Infecção pelo *Helicobacter pylori*: houve diferença estatística na ressecção curativa dos pacientes com infecção pelo *Helicobacter pylori* [RD: - 0,05 (- 0,09, - 0,03) p = 0 0001; I² = 72%]. A análise de sensibilidade evidenciou um *outlier*, sendo o mesmo excluído, com redução da heterogeneidade [RD: -0,06 (- 0,09, - 0,03) p < 0.001; I² = 36%] (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Metanálise da ressecção curativa quanto ao status de *Helicobacter pylori*



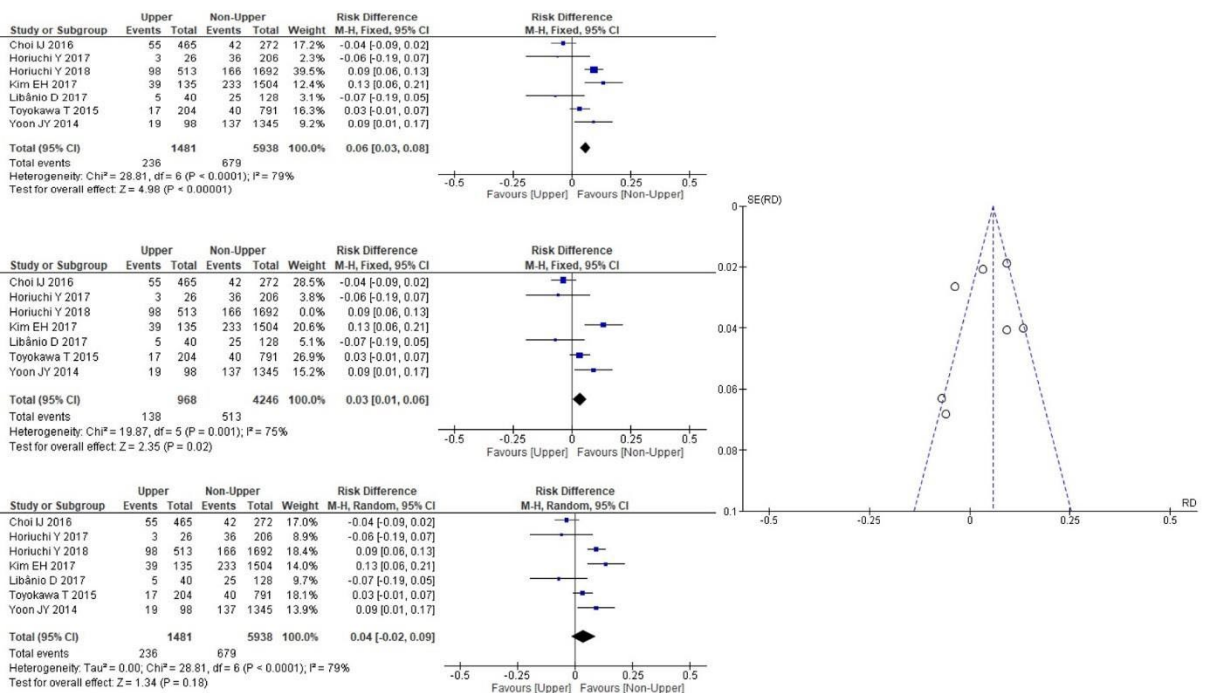
Tipo histológico: as neoplasias diferenciadas possuem maior chance de ressecção curativa em relação as indiferenciadas, com significância estatística. A avaliação de sensibilidade identificou um *outlier*, sendo o mesmo retirado na análise final [RD: - 0,49 (- 0,58, - 0,40) p < 0,00001; I² = 0%] (Gráfico 5).

Gráfico 5 - Metanálise da ressecção curativa quanto ao tipo histológico



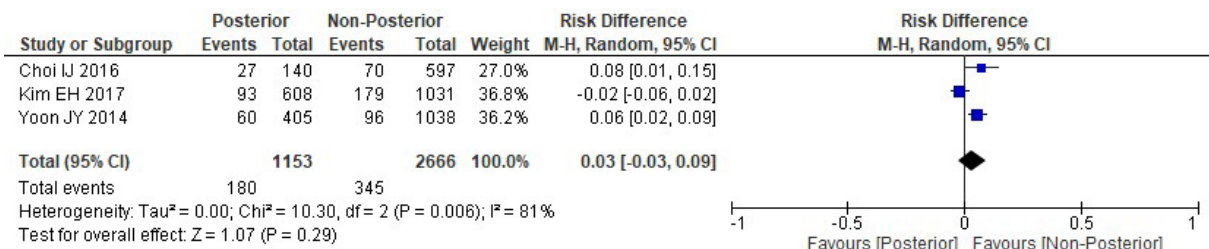
Localização: em relação ao eixo longitudinal, a análise inicial evidenciou significância estatística favorável a ressecção curativa das neoplasias localizadas em terço médio e distal (não superior), todavia, com alta heterogeneidade [RD: 0,06 (0,03, 0,08) p < 0,00001; I² = 79%]. A análise de sensibilidade evidenciou um *outlier*, com permanência de heterogeneidade alta após sua retirada [RD: 0,03 (0,01, 0,06) p = 0,02; I² = 75%]. Logo, considerou-se a heterogeneidade como verdadeira e outra análise foi realizada com efeito randômico. Após a equalização dos pesos, apesar de se manter o favorecimento para tumores não localizados em terço superior, perdeu-se a significância estatística [RD: 0,04 (- 0,02, 0,09) p = 0,18; I² = 79%] (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Metanálise da ressecção curativa quanto à localização tumoral no eixo longitudinal



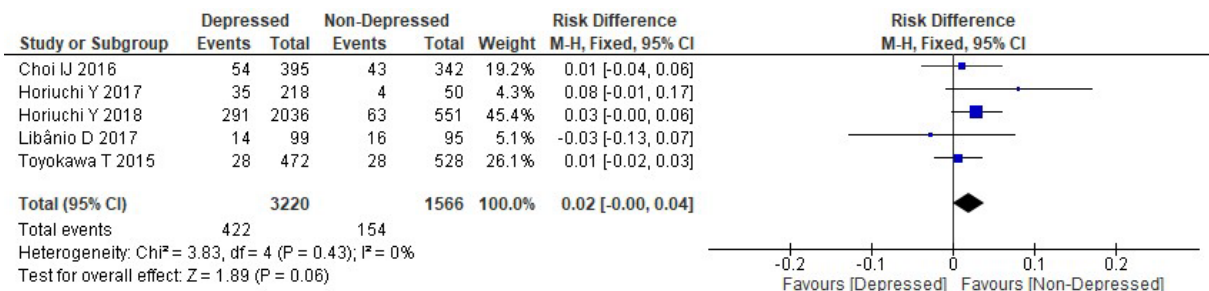
Em relação ao eixo transversal, também não houve diferença estatística entre a ressecção curativa dos tumores localizados em parede posterior e não posterior [RD: 0,03 (- 0,03, 0,09) $p = 0,29$; $I^2 = 81\%$]. A análise inicial evidenciou alta heterogeneidade, todavia, não houve outlier na análise de sensibilidade, sendo utilizado o efeito randômico na análise final (Gráfico 7). O gráfico *funnel plot* desta análise encontra-se no Anexo F.

Gráfico 7 - Metanálise da ressecção curativa quanto à localização tumoral no eixo transversal



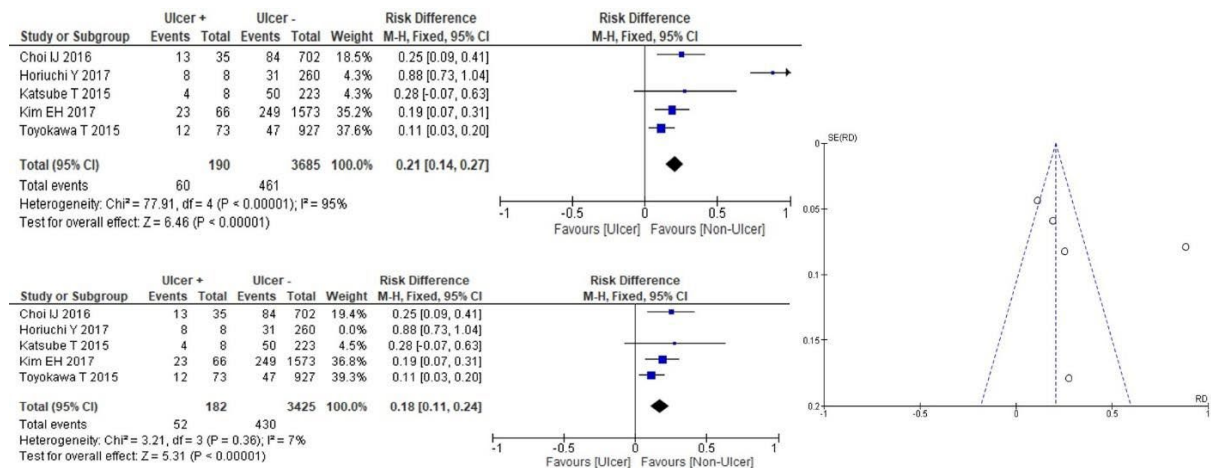
Tipo macroscópico: não houve diferença estatística entre os tipos macroscópicos deprimido e não deprimido [RD: 0,02 (-0,00, 0,04) $p = 0,06$; $I^2 = 0\%$] (Gráfico 8).

Gráfico 8 - Metanálise da ressecção curativa quanto à macroscopia



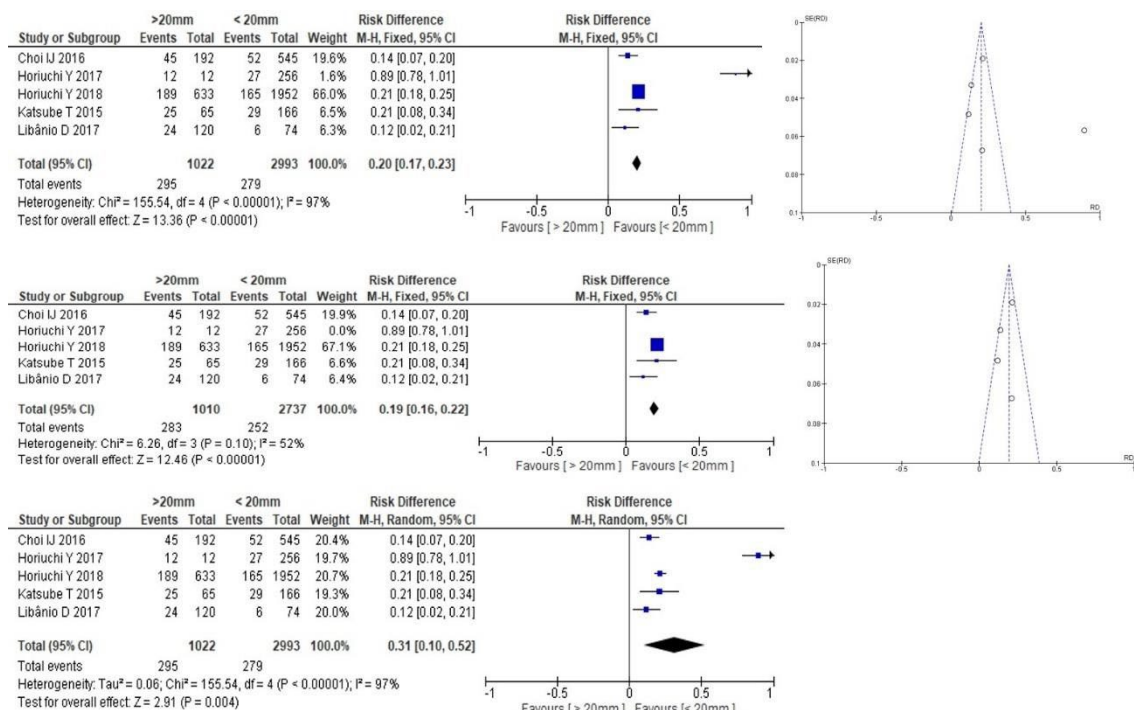
Lesão ulcerada: neoplasias não ulceradas possuem maior chance de ressecção curativa em comparação às ulceradas, com significância estatística. A análise inicial em relação a úlcera evidenciou alta heterogeneidade ($I^2 = 95\%$), que foi corrigida após retirada do *outlier* [RD: 0,18 (0,11, 0,24) $p < 0,00001$; $I^2 = 7\%$]. (Gráfico 9).

Gráfico 9 - Metanálise da ressecção curativa quanto à presença de úlcera



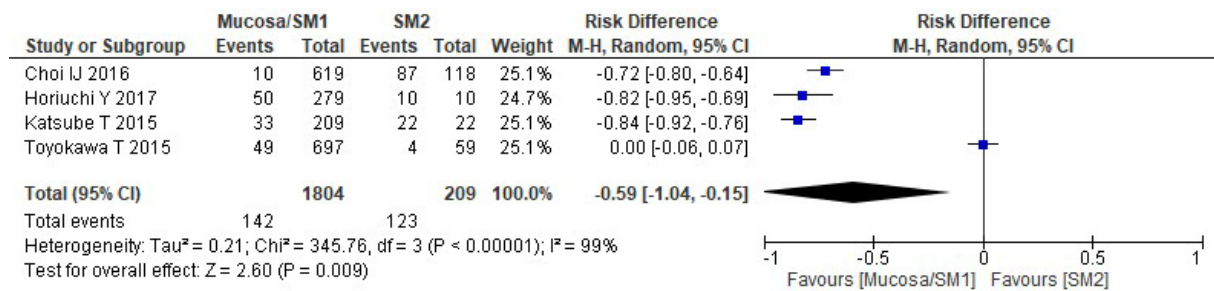
Tamanho: lesões menores que 20 mm tiveram maior chance de ressecção curativa [RD: 0,31 (0,10, 0,52) p < 0,0001; I² = 97%]. Foi realizada análise de sensibilidade, todavia, manteve-se alta a heterogeneidade mesmo após exclusão do *outlier*, sendo reincluído o mesmo na análise com efeito randômico [RD: 0,31 (0,10, 0,52) p = 0,004; I² = 97%] (Gráfico 10).

Gráfico 10 - Metanálise da ressecção curativa quanto ao tamanho



Profundidade: lesões restritas a submucosa ou mucosa superficial (SM1) possuem maior chance de ressecção curativa. A análise de sensibilidade não identificou *outlier* [RD: - 0,59 (- 1,04, - 0,15) p = 0,009; I² = 99%] (Gráfico 11).

Gráfico 11 - Metanálise da ressecção curativa quanto à infiltração submucosa



Sangramento: neoplasias gástricas que não apresentam sangramento durante a ressecção endoscópica possuem maior chance de ressecção curativa [RD: 0,12 (0,06, 0,18) p < 0,0001; I² = 0%] (Gráfico 12).

Gráfico 12 - Metanálise da ressecção curativa quanto ao sangramento durante a ressecção



4.2 CURA

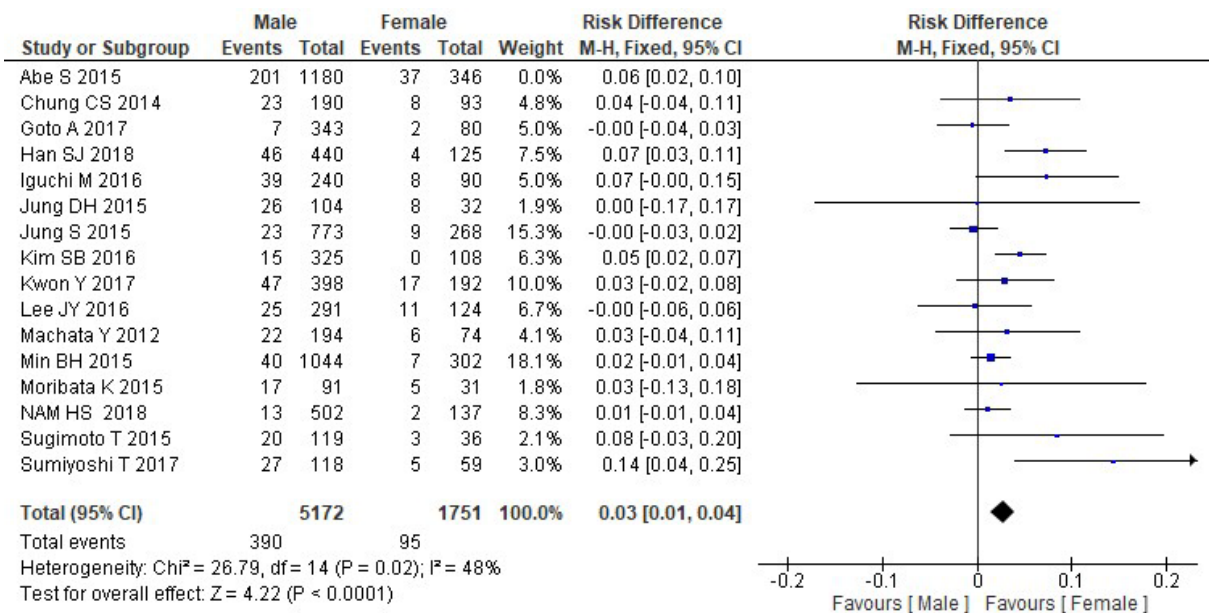
Foram extraídos dados de 27 artigos (Quadro 2) com análise de 14.662 pacientes e 14.814 lesões, correlacionando a cura com os desfechos prognósticos apresentados em cada estudo. Tabelas com todos os fatores prognósticos encontram-se no Anexo E. Também foram extraídos os dados relativos à incidência de tumor metacrônico durante o seguimento, correlacionando a sua presença com a infecção pelo *Helicobacter pylori*, o grau de atrofia gástrica e a razão do pepsinogênio I e II. O tempo médio de *follow-up* foi de 44,85 meses. O Quadro 2 demonstra o tempo de *follow-up* de cada artigo e demais dados estão no Anexo G.

Quadro 2 - Trabalhos inclusos na análise cura

	Country	N Patients	N lesion	Follow up medium (mo)	Male	Female
Jeon HK 2018	Korea	66	66	40		
Bang CS 2017	Korea	275	275	47		
Zhang Y 2014	China	171	187	27,5		
Sumiyoshi T 2017	Japan	177	209	79	27/118	005/59
NAM HS 2018	Korea	639	639	36,2	13/502	002/137
Isomoto H 2010	Japan	661	713	30		
Goto A 2017	Japan	423	423	61	007/343	002/80
Toyokawa T 2011	Japan	514	586	26,7		
Lee JY 2016	Korea	401	415	19,7	25/291	11/124
Goh PG 2011	Korea	210	210	19,3		
Han SJ 2018	Korea	565	565	60	46/440	004/125
Yang HJ 2018	Korea	1115	1115	50		
Yang HJ, Kim SG 20	Korea	1237	1237	50,2		
Kwon Y 2017	Korea	590	590	54,4	47/398	017/192
Kim SB 2016	Korea	433	433	35,6	015/325	000/108
Machata Y 2012	Japan	268	268	62,4	022/194	006/74
Iguchi M 2016	Japan	330	330	50,4	039/240	008/90
Park CH 2016	Korea	1447	1478	22,5		
Moribata K 2015	Japan	122	122	46,8	017/091	005/31
Abe S 2015	Japan	1526	1526	82,2	201/1180	037/346
Jung DH 2015	Korea	136	136	30,1	026/104	008/32
Min BH 2015	Korea	1306	1306	61	40/1044	007/302
Sugimoto T 2015	Japan	155	155	50,7	20/119	003/36
Chung CS 2014	Korea	283	183	44	23/190	008/93
Jung S 2015	Korea	1041	1041	42,6	23/773	009/268
Han JS 2011	Korea	176	176	34,6		
Han JP 2014	Korea	395	430	47,3		

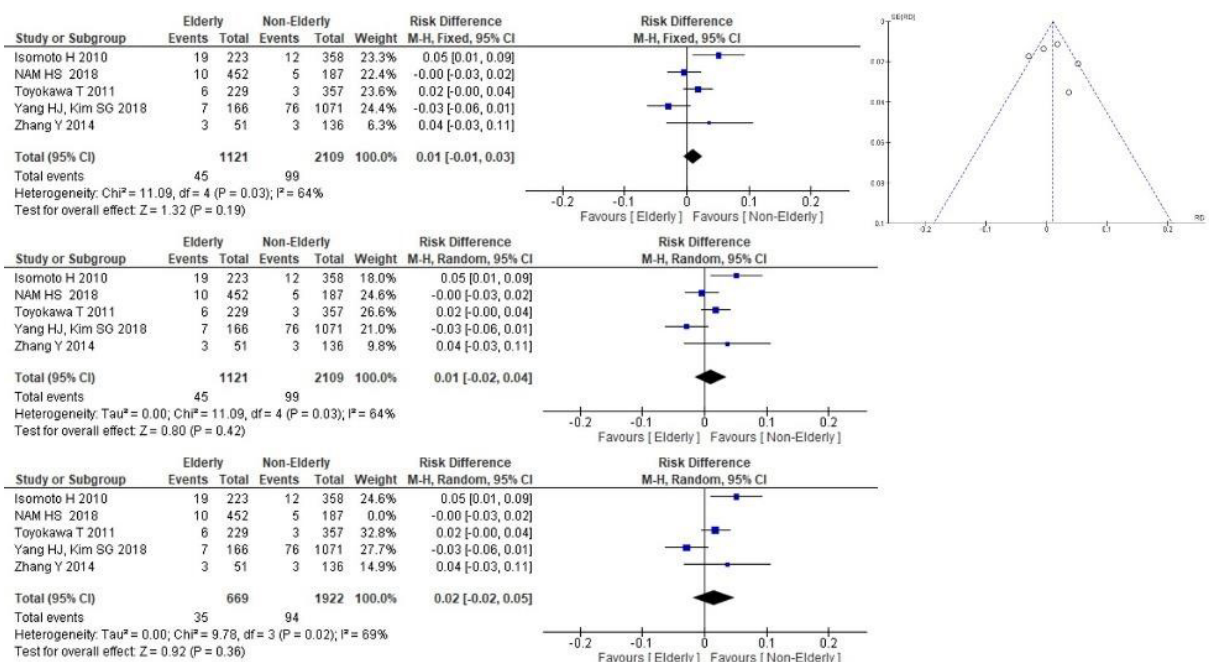
Gênero: o sexo feminino teve maior chance de cura a longo prazo em relação ao sexo masculino [RD 0,03 (0,01, 0,04) $p < 0,0001$; $I^2 = 48\%$]. A alta heterogeneidade inicial ($I^2 = 55\%$) motivou a análise de sensibilidade com identificação de um *outlier*, sendo o mesmo retirado da análise (Gráfico 13).

Gráfico 13 - Metanálise da cura quanto ao gênero



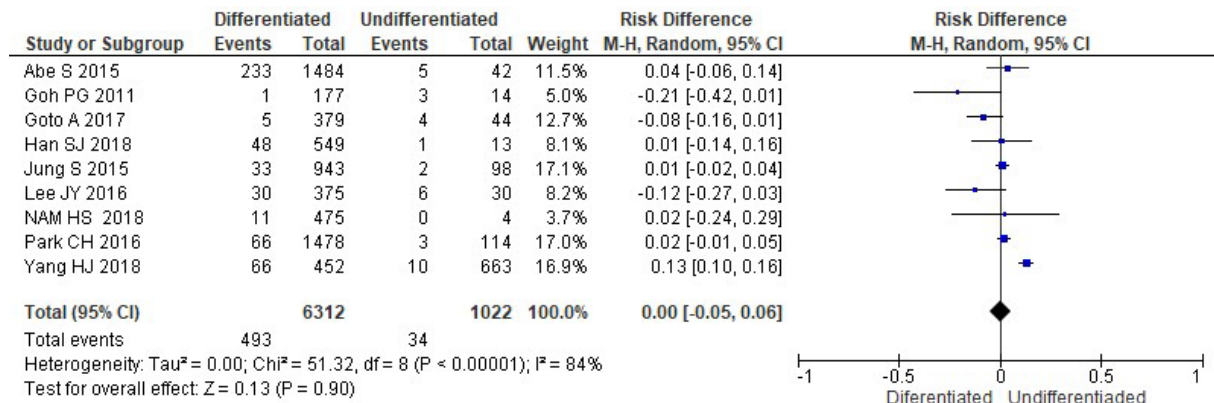
Idade: em relação a cura a longo prazo, não houve diferença entre idosos e não idosos. Um dos artigos (Nam et al., 2018) definiu idoso como idade maior do que 65 anos. Os outros definiram como idade acima de 75 anos. A retirada daquele da análise não interferiu nos resultados [RD: 0,02 (- 0,02, 0,05) p = 0,36; I² = 69%] A análise de sensibilidade não interferiu na heterogeneidade, motivo pelo qual foi considerada o efeito randômico para análise final [RD: 0,01 (-0,02, 0,04) p= 0,42; I² = 64%] (Gráfico 14).

Gráfico 14 - Metanálise da cura quanto à idade



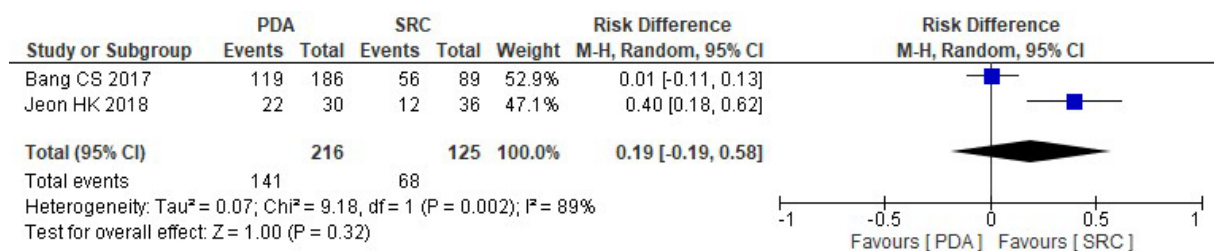
Histologia: não houve diferença em relação à cura a longo prazo dos tumores diferenciados e indiferenciados [RD: 0,00 (- 0,05, 0,06) p = 0,9; I² = 84%]. Realizada análise de sensibilidade, com permanência da alta heterogeneidade após retirada do *outlier*, sendo utilizado, portanto, o efeito randômico na análise. (Gráfico 15). *Funnel Plot* da análise encontra-se no Anexo G.

Gráfico 15 - Metanálise da cura quanto à histologia



Também não houve diferença na cura a longo prazo entre os tumores indiferenciados: adenocarcinoma indiferenciado (PDA) e carcinoma com células em anel de sinete (SRC). Devido à alta heterogeneidade foi utilizado efeito randômico para análise [RD: 0,19(- 0,19, 0,58) p = 0,32; I² = 89%] (Gráfico 16).

Gráfico 16 - Metanálise da cura quanto aos tumores indiferenciados



Tipo macroscópico: também não se evidenciou ser estatisticamente significativa na cura o tipo macroscópico deprimido em relação ao não deprimido [RD: 0,00 (- 0,01, 0,02) p = 0,86; I² = 43%], assim como a presença de úlcera não teve significância estatística na cura [RD: - 0,00 (-0,03, 0,03) p = 0,90; I² = 0%]. (Gráficos 17 e 18)

Gráfico 17 - Metanálise da cura quanto à macroscopia

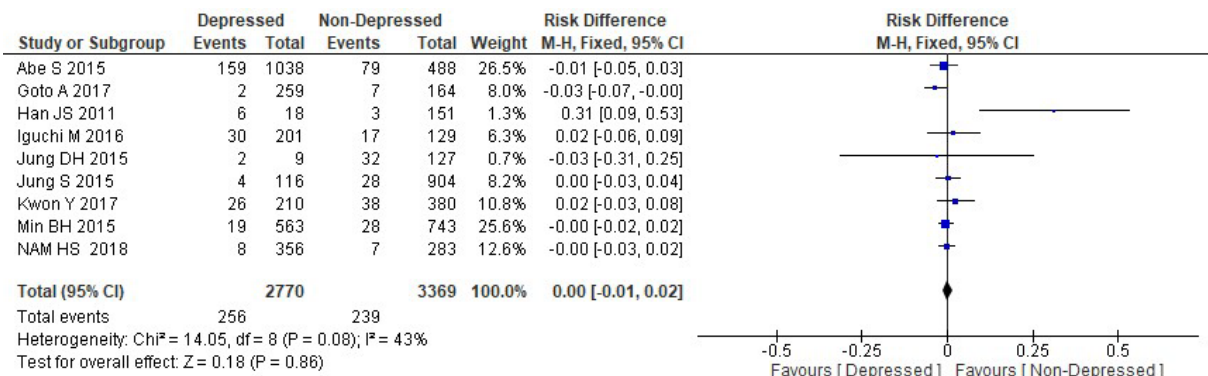
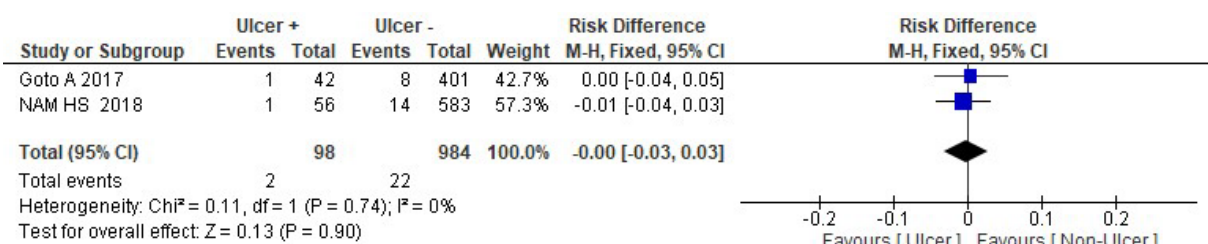
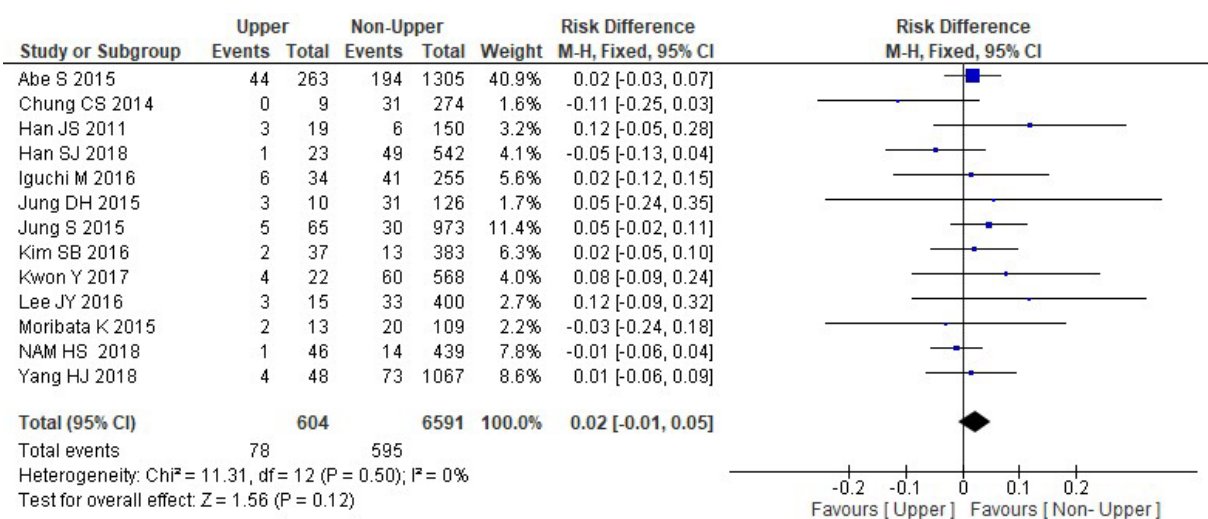


Gráfico 18 - Metanálise da cura quanto à presença de úlcera



Localização: apesar de favorecer a localização inferior, não apresentou significância estatística em relação a cura a longo prazo a localização do tumor ser no terço gástrico superior ou nos dois terços inferiores [RD: 0,02 (- 0,01, 0,05) p = 0,12; I² = 0%) (Gráfico 19).

Gráfico 19 - Metanálise da cura quanto à localização longitudinal



Tamanho: neoplasias com tamanho maior ou menor do que 20 mm [RD: 0,02 (- 0,01, 0,05) $p = 0,17$; $I^2 = 24\%$] e com tamanho maior ou menor do que 30 mm [RD: 0,03 (-0,01, 0,07) $p = 0,13$; $I^2 = 36\%$] não apresentaram significância estatística no que concerne a cura a longo prazo (Gráficos 20 e 21).

Gráfico 20 - Metanálise da cura quanto ao tamanho \geq a 20 mm

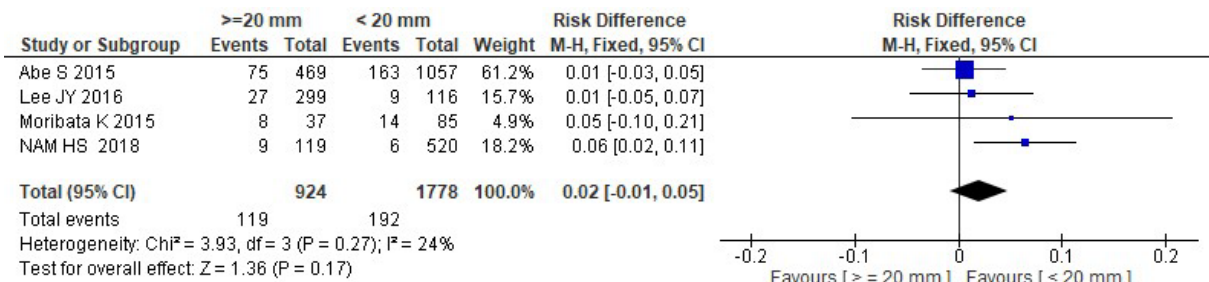
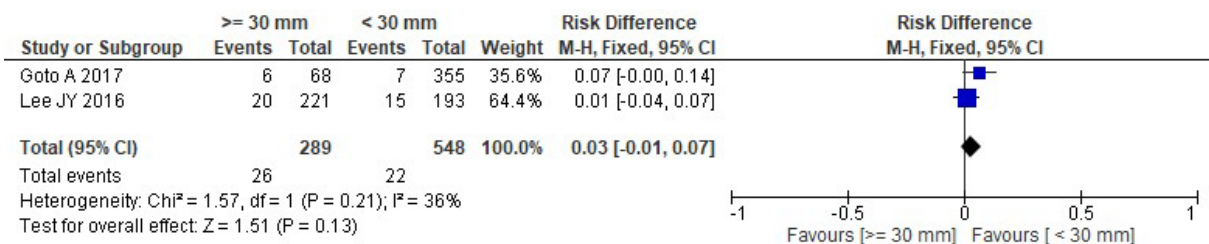
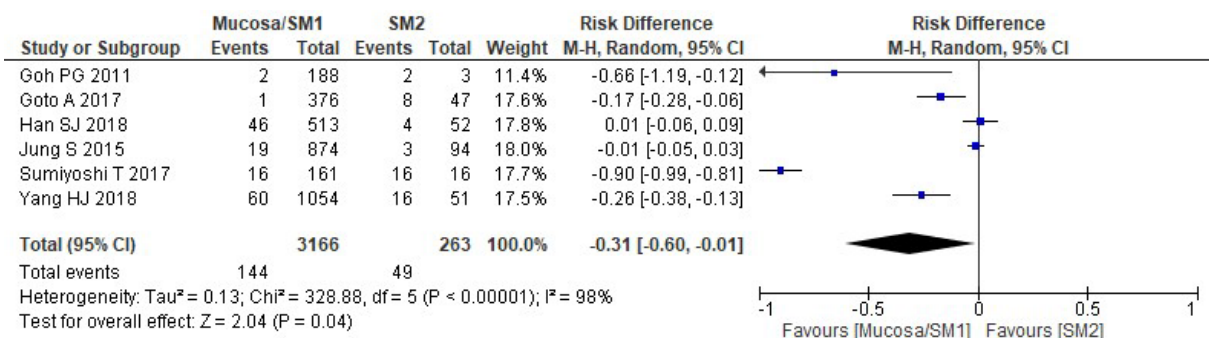


Gráfico 21 - Metanálise da cura quanto ao tamanho \geq a 30 mm



Profundidade: as neoplasias que invadem até 500 micras de submucosa (SM1) possuem maior chance de cura em relação as que invadem mais profundamente [RD: - 0,31(- 0,60, - 0,01) $p = 0,04$; $I^2 = 98\%$]. A análise da sensibilidade não alterou significativamente a heterogeneidade, sendo utilizado o efeito randômico na análise final (Gráfico 22).

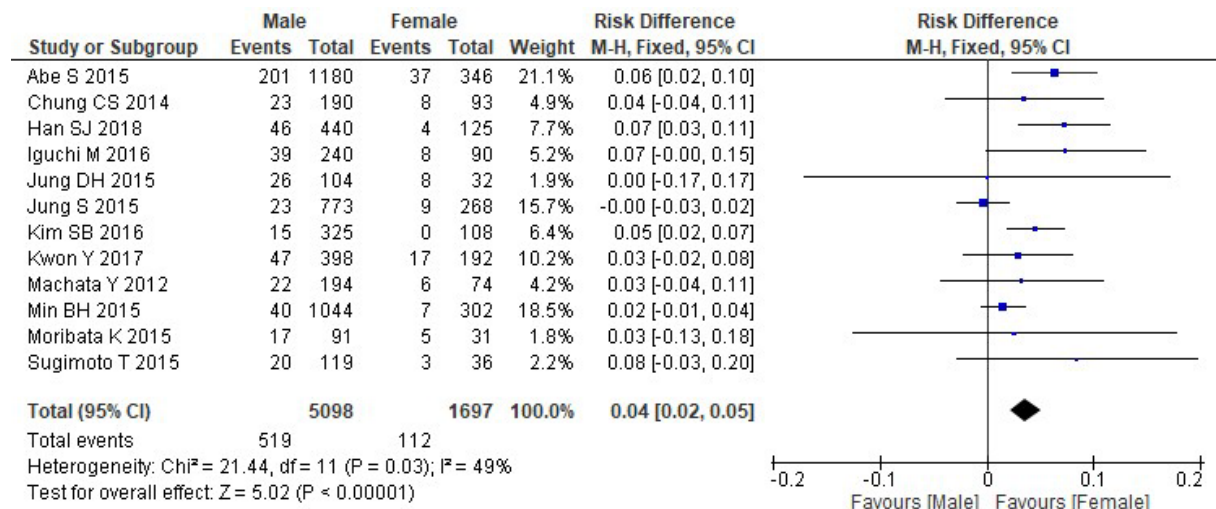
Gráfico 22 - Metanálise da cura quanto à infiltração submucosa



4.3 TUMOR METACRÔNICO

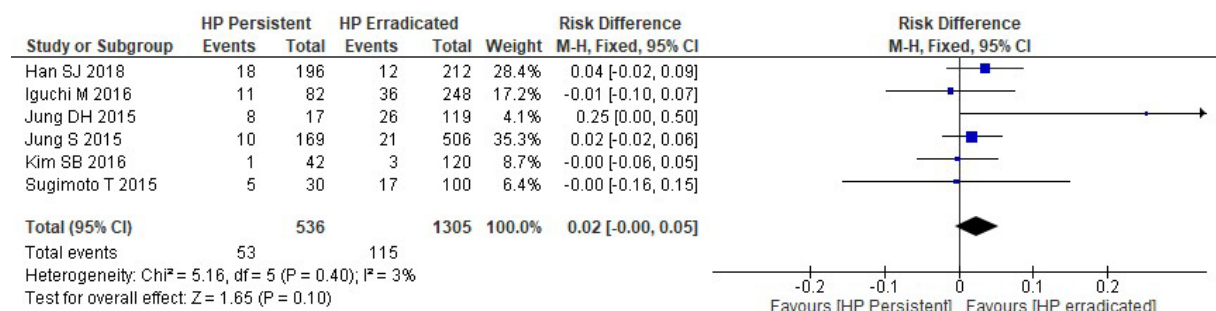
Gênero: em relação a incidência de tumor metacrônico, a análise evidenciou que o sexo feminino é fator protetor [RD: 0,04 (0,02, 0,05) $p < 0,00001$; $I^2 = 49\%$] (Gráfico 23).

Gráfico 23 - Metanálise da incidência de tumor metacrônico quanto ao gênero



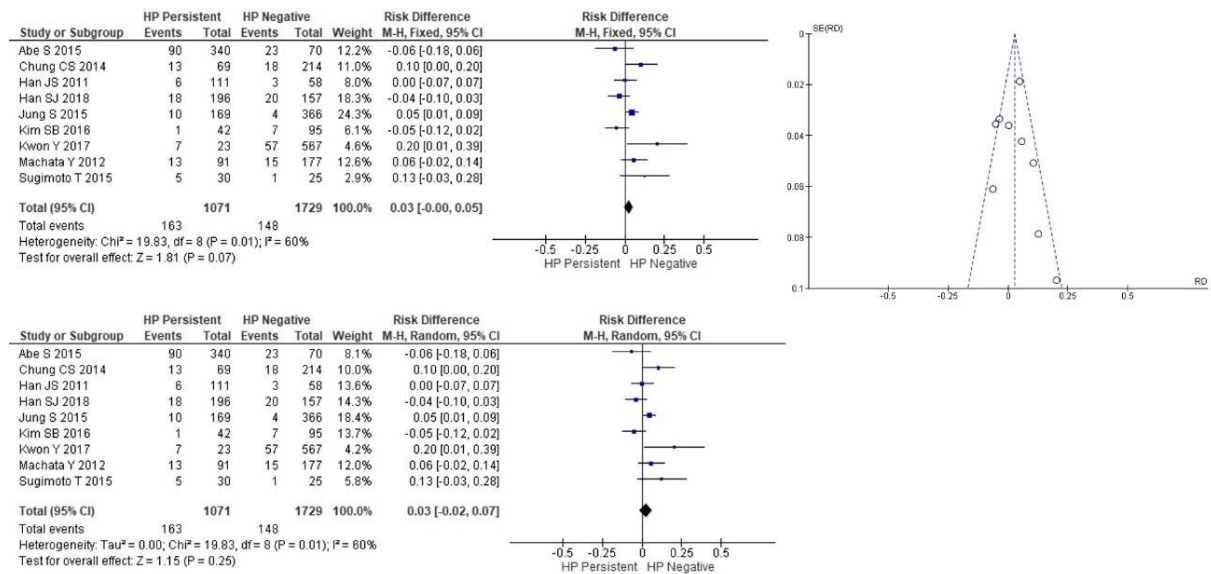
Helicobacter pylori: o status de infecção do *Helicobacter pylori* não foi relevante por si só no aparecimento da neoplasia metacrônica. Foram analisados os pacientes com *Helicobacter pylori* erradicado e persistente [RD: 0,02 (- 0,00, 0,05) $p = 0,1$; $I^2 = 3\%$] (Gráfico 24), sem diferença entre os mesmos.

Gráfico 24 - Metanálise da incidência de tumor metacrônico quanto ao *Helicobacter pylori* persistente vs. erradicado



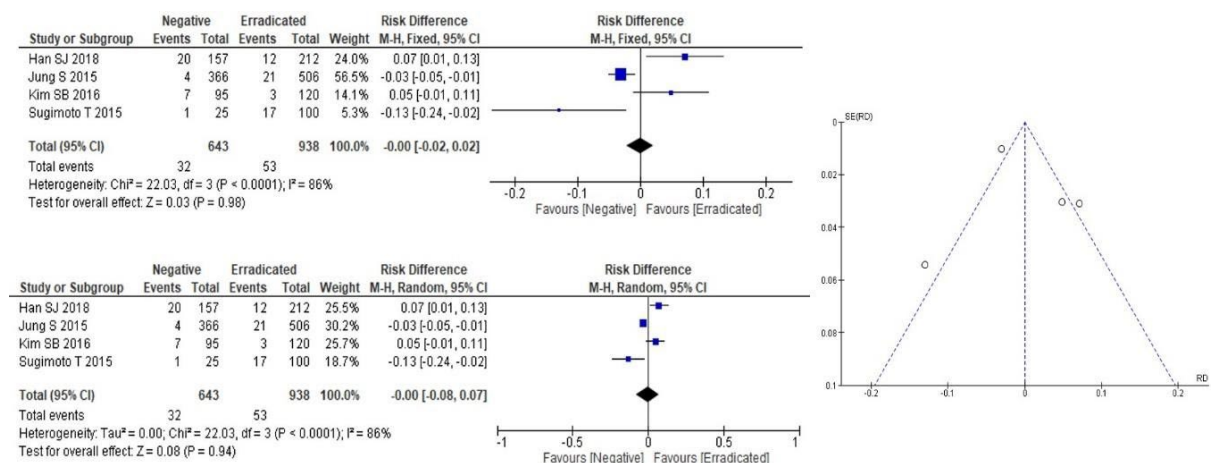
A análise da infecção persistente e negativa pelo *Helicobacter pylori* evidenciou alta heterogeneidade, com a análise de sensibilidade não evidenciando *outlier*. Assumiu-se a heterogeneidade como verdadeira e utilizou-se o efeito randômico na análise, a qual não apresentou diferença estatística [RD: 0,03 (- 0,02, 0,07) $p = 0,25$; $I^2 = 60\%$] (Gráfico 25).

Gráfico 25 - Metanálise da incidência de tumor metacrônico quanto ao status do *Helicobacter pylori*



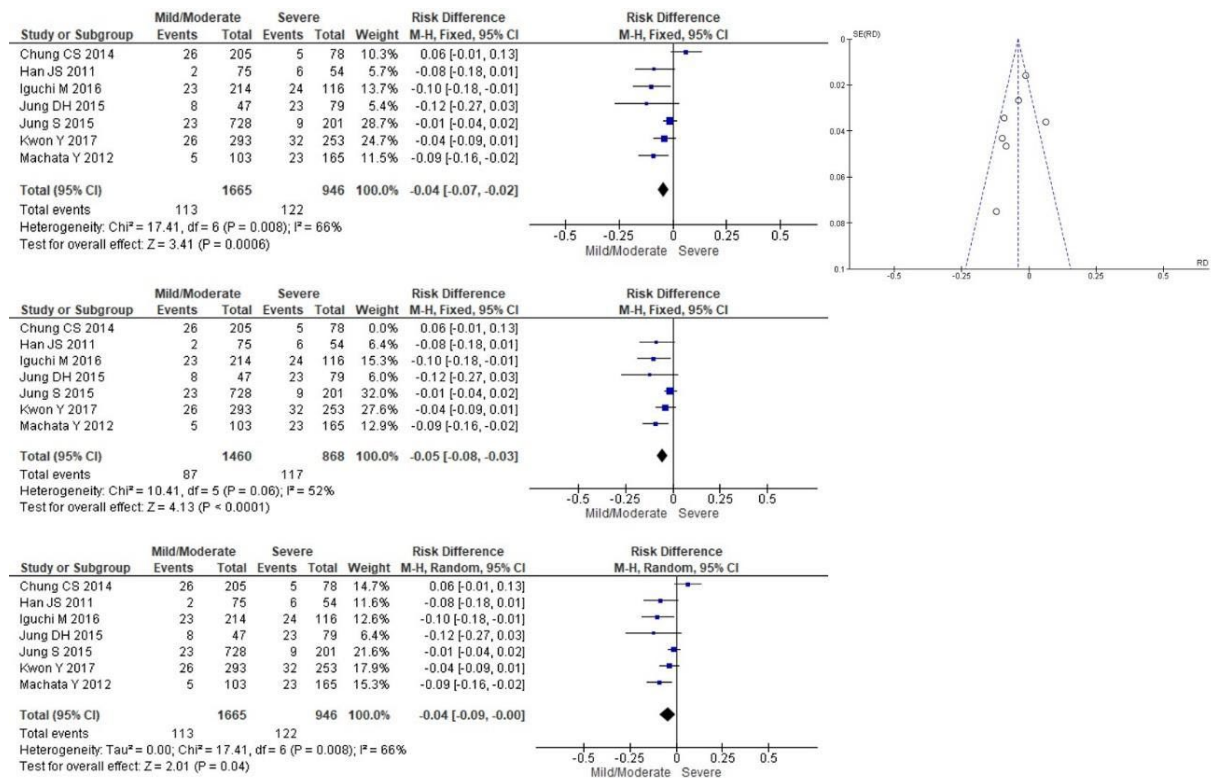
Também não houve significância entre a incidência de tumor metacrônico entre o grupo que sempre foi *Helicobacter pylori* negativo e o que se tornou negativo através da erradicação. A análise de sensibilidade não possibilitou retirada dos *outliers*, motivo pelo qual foi utilizado efeito randômico [RD -0,00(-0,08, 0,07) p = 0,94; I² = 86%] (Gráfico 26).

Gráfico 26 - Metanálise da incidência de tumor metacrônico quanto ao status do *Helicobacter pylori* negativo ou erradicado



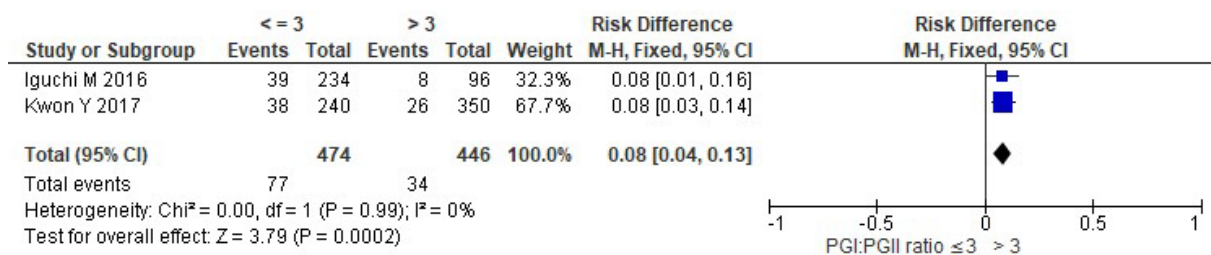
Atrofia gástrica: o grau de atrofia teve relevância na incidência do tumor metacrônico, com menor risco de evoluir para o mesmo com níveis menos graves de atrofia. A Análise de sensibilidade evidenciou *outlier*, com permanência da heterogeneidade alta com sua retirada. Assim, realizou-se a análise final com efeito randômico [RD: 0,04 (-0,09, -0,00) p = 0,04; I² = 66%] (Gráfico 27).

Gráfico 27 - Metanálise da incidência do tumor metacrônico quanto ao grau de atrofia gástrica



Pepsinogênio: a razão entre o pepsinogênio I e II maior do que 3 é um fator protetor em relação a incidência de novo câncer [RD 0,08 (0,04, 0,13) p = 0,0002; I² = 0%) (Gráfico 28).

Gráfico 28 - Metanálise da incidência do tumor metacrônico quanto à razão entre os pepsinogênios



A Tabela 1 resume os resultados do presente trabalho.

Tabela 1 - Resumo do presente estudo

	Diferença de Risco	p	A favor de
<u>Ressecção curativa</u>			
Fatores prognósticos relacionados ao paciente			
Masculino vs. feminino	0,02 (- 0,00, 0,03)	p = 0,09	Feminino
Idoso vs. não idoso	0,00 (- 0,06, 0,06)	p = 0,97	
IMC	- 0,01 (- 0,03, 0,01)	p = 0,4	IMC ≥ 25
HP positivo vs. HP negativo	- 0,06 (- 0,09, - 0,03)	p < 0,0001	HP positivo
Fatores prognósticos relacionados a lesão			
Terço superior(fundo) vs. não superior(corpo/antro)	0,04 (- 0,02, 0,09)	p = 0,18	Não ulcerado
Diferenciado vs. Indiferenciado	- 0,49 (- 0,58, - 0,40)	p < 0,00001	Diferenciado
Posterior vs. não posterior	0,03 (- 0,03, 0,09)	p = 0,29	Não posterior
Deprimido vs. não deprimido	0,02 (- 0,00, 0,04)	p = 0,06	Não deprimido
Ulcerado vs. não ulcerado	0,18 (0,11, 0,24)	p < 0,0001	Não ulcerado
Tamanho > 20 mm vs. tamanho < 20 mm	0,31 (0,10, 0,52)	p = 0,004	< 20 mm
Mucosa/SM1 vs. Submucosa	- 0,59 (-1,04,- 0,15)	p = 0,009	Mucosa/SM1
Fatores relacionados ao procedimento			
Sangramento presente vs. sangramento ausente	0,12 (0,06, 0,18)	p < 0,0001	Sangramento ausente
<u>Cura</u>			
Fatores relacionados ao paciente			
Masculino vs. feminino	0,03 (0,01, 0,04)	p < 0,0001	Feminino
Idoso vs. não idoso	0,01 (- 0,02, 0,04)	p = 0,42	Não idoso
Fatores relacionados a lesão			
Diferenciado vs. indiferenciado	0,00 (- 0,05, 0,06)	p = 0,9	
PDR vs. SRC	0,19 (- 0,19, 0,58)	p = 0,32	SRC
Deprimido vs. não deprimido	0,00 (- 0,01, 0,02)	p = 0,86	
Ulcerado vs. não ulcerado	- 0,00 (- 0,03, 0,03)	p = 0,90	
Terço superior(fundo) vs. não superior(corpo/antro)	0,02 (- 0,01, 0,05)	p = 0,12	Não superior (corpo/antro)
Tamanho > 20 mm vs. tamanho < 20 mm	0,02 (- 0,01, 0,05)	p = 0,17	< 20 mm
Tamanho > 30 mm vs. < 30 mm	0,03 (- 0,01, 0,07)	p = 0,13	< 30 mm
Mucosa/SM1 vs. SM2	- 0,31 (- 0,60, - 0,01)	p = 0,04	Mucosa/SM1
<u>Tumor metacrônico</u>			
Masculino vs. feminino	0,04 (0,02, 0,05)	p < 0,0001	Feminino
HP persistente vs. erradicado	0,02 (- 0,00, 0,05)	p = 0,1	HP erradicado
HP persistente vs. negativo	0,03 (- 0,02, 0,07)	p = 0,25	HP negativo
HP negative vs. eradicated	- 0,00 (- 0,08, 0,07)	p = 0,94	
Atrofia gástrica - Leve vs. intensa	- 0,04 (- 0,09, - 0,00)	p = 0,04	Atrofia gástrica leve
Razão do pepsinogênio	0,08 (0,04, 0,13)	p = 0,0002	PGI: PG II > 3

5 DISCUSSÃO

Até o presente momento, esta é a primeira revisão sistemática na literatura que avalia de maneira simultânea diversos grupos de fatores prognósticos do tratamento endoscópico da neoplasia gástrica precoce. Este trabalho possui relevância clínica pois a identificação prévia de fatores sabidamente desfavoráveis permite discutir com mais precisão a real indicação da ressecção endoscópica e também permite a individualização do seguimento baseado no real risco de recidiva.

O sexo masculino e a idade avançada são fatores de risco para a neoplasia gástrica (Van Cursen et al., 2016). Somente houve diferença entre os gêneros no presente estudo na cura com seguimento, comprovando o caráter protetor do sexo feminino na cura a longo prazo. Não houve diferença estatística entre os gêneros quando a análise considerou apenas a ressecção curativa, apesar de favorecer a sexo feminino. Este achado pode ser explicado pela heterogeneidade presente nos estudos, que impediram número adequado para identificar a provável diferença. Interessantemente, apesar do sexo feminino ser protetor para incidência e recidiva de tumores do estômago, Choi et al. (2016b) mostram que é fator de risco para tumores indiferenciados, de forma que este tipo é o mais prevalente em mulheres. Deve-se também avaliar com cautela a análise dos resultados referente ao gênero devido à presença do possível viés de seleção, visto que a maioria dos trabalhos incluiu pacientes do sexo masculino.

Não houve diferença em relação à ressecção curativa e cura entre idosos e não idosos. A definição precisa de idosos depende da expectativa de vida de cada região. De acordo com o Censo japonês de 2015 (Ministry of Health, Labour and Welfare, 2015), a expectativa de vida no Japão era de 80 anos para homens e 86 anos para mulheres, motivo pelo qual dois artigos (Katsube et al., 2015; Iwai et al., 2018) consideraram idosos a população a partir de 80 anos. Cinco dos artigos analisados (Isomoto et al., 2010; Toyokawa et al., 2011; Zhang et al., 2014; Kato et al., 2016; Yang et al., 2018) utilizaram acima de 75 anos como definição de idoso e um acima de 65 anos (Nam et al., 2018). Foram analisados, inicialmente, de modo separado, os artigos com a mesma definição de idade, porém não houve diferença na metanálise. Logo, foram mantidas todas as definições de idosos agrupadas na análise final. Lin et al. (2015) realizaram uma metanálise que comprovou a eficácia e segurança de ESD gástrico em pacientes idosos, a despeito da maior chance de pneumonia como complicação pós procedimento. Apesar desta complicação ser frequente, ela consegue ser facilmente tratada e não invalida o avanço tecnológico de terapias médicas

minimamente invasivas como o ESD na contribuição para o aumento da expectativa de vida da população idosa mundialmente (Isomoto et al., 2010; Sumiyoshi et al., 2017). Demonstrou-se, de forma interessante, que a idade do paciente não interfere no prognóstico da neoplasia. Assim, esse fator não deve ser um critério empregado rotineiramente para se contraindicar ESD em um paciente de idade avançada.

Em relação ao tipo histológico, comparou-se a ressecção curativa e cura dos tumores diferenciados e indiferenciados. A diferenciação tumoral é fator de bom prognóstico quando avaliada a taxa de ressecção curativa, mas não houve diferença estatística quando se avaliou taxa na cura a longo prazo. A heterogeneidade elevada entre os estudos (Katsube et al., 2015; Choi et al., 2016a; Choi et al., 2016b; Kim et al., 2017), comprovada como sendo verdadeira após retirada do *outlier*, pode ter contribuído para a ausência de diferença em relação a cura a longo prazo.

Em 2000, Gotoda et al. sugeriram os critérios expandidos de ESD após demonstrar que o risco de metástase linfonodal era muito baixo. Este permitiu a ressecção de tumores indiferenciados não ulcerados menores do que 2 cm. No presente estudo, foram metanalisados dois artigos (Bang et al., 2015; Jeon et al., 2018) que avaliaram a cura entre dois tipos de tumores indiferenciados, o adenocarcinoma indiferenciado e a neoplasia em anel de sinete. Não houve diferença entre estes dois tipos de tumores em relação à cura na presente análise. No estudo retrospectivo de Jeon et al. (2018), também não houve nenhum caso de recorrência ou metástase nos tumores indiferenciados ressecados de acordo com os critérios expandidos. Todavia, invasão da submucosa e tamanho maior que 2 cm foram os principais preditores de ressecção incompleta no trabalho, com resultados semelhantes ao da metanálise realizada por Zhao et al. (2017). Os achados do presente estudo são substanciais e questionam, baseados em evidência, os critérios vigentes para indicação de ESD em neoplasias gástricas. Assim, num futuro próximo, este trabalho pode contribuir para adequação desses critérios de forma a incluir, mais flexivelmente, os tumores indiferenciados na ausência de outros fatores de prognóstico desfavorável.

Alguns trabalhos (Han et al., 2015; Horiuchi et al., 2018a; Horiuchi et al., 2018b) estudaram neoplasias gástricas precoces indiferenciadas que apresentavam um componente misto (anel de sinete associado a áreas de adenocarcinoma indiferenciado ou focos de neoplasia indiferenciada em tumores diferenciados) e concluiu que estas neoplasias mistas têm maior risco de o tratamento endoscópico não ser curativo, independente de outros fatores. Todavia, a ausência de estudos que

atendessem aos critérios de inclusão não permitiu a metanálise deste fator prognóstico (tumores mistos) no presente trabalho.

Uma metanálise realizada por Bang et al. (2015), avaliou a segurança global do ESD para neoplasias gástricas precoces com histologia indiferenciada, baseada nos critérios expandidos, de acordo com eventos adversos relacionados ao procedimento (hemorragia gástrica e perfuração). As taxas de hemorragia gástrica e perfuração do procedimento total foram estimadas em 6,7% (IC95%: 4,1%-10,8%, $p < 0,1$) e 4,8% (IC95%: 2,6%-8,6%, $p < 0,1$), respectivamente. Porém, o presente estudo avaliou de forma inédita o potencial do sangramento como preditor de mal prognóstico no ESD gástrico. Foi demonstrado que a chance de ressecção curativa diminui com a presença de sangramento, possivelmente por dificultar a visualização e evitar a avaliação mais precisa dos limites da lesão, aumentando a chance de lesão residual ou margens comprometidas.

A localização do tumor é um dos mais importantes fatores para ausência de complicações e sucesso da ressecção (Yoon et al., 2014; Toyokawa et al., 2015; Kim et al., 2017). Contudo, poucos estudos e nenhuma metanálise, até o momento, avaliou desfechos de curabilidade do ESD de acordo com a localização nas porções longitudinais e transversais, conforme explicitado na classificação japonesa do câncer gástrico (Japanese Gastric Cancer Association, 2011). Em relação à ressecção curativa, tumores localizados em estômago médio e distal possuem maior possibilidade de sucesso. Em relação à divisão no eixo transversal, a parede posterior é descrita como sendo a mais tecnicamente difícil (Yoon et al., 2014), todavia, no presente estudo, não se evidenciou diferença no sucesso da ressecção curativa. A maioria dos estudos publicados foi realizada por endoscopistas experientes em ESD para os quais localização mais difíceis já não se apresentam como desafiadoras. Possivelmente, isto explica a ausência de diferença.

Em relação ao tipo macroscópico, não houve diferença no sucesso da ressecção curativa em lesões deprimidas *versus* não deprimidas. Todavia, a presença de úlcera é um forte preditor de irressecabilidade, de acordo com o presente estudo, corroborando os critérios expandidos (Gotoda et al., 2000). A presença de lesões ulceradas pode prejudicar a delimitação adequada das margens da lesão devido ao processo inflamatório, assim como prejudicar a avaliação adequada da profundidade. Entretanto, uma vez obtida a ressecção curativa, a presença de úlcera não interfere na cura a longo prazo (Toyokawa et al., 2015).

Tumores menores que 20 mm tem mais chance de ressecção curativa em relação aos maiores que 20 mm. Por outro lado, o tamanho não teve significância estatística quando avaliada a cura a longo prazo. Logo, se o tumor foi ressecado com critérios de ressecção curativa, o tamanho por si não tem relevância para o seguimento e não deve isoladamente contraindicar a ressecção endoscópica.

Neoplasias restritas a camada mucosa e submucosa superficial favorecem tanto a ressecção curativa como a cura a longo prazo, corroborando os estudos prévios (Gotoda et al., 2000).

Interessantemente, o *status* da infecção pelo *Helicobacter pylori* interferiu no sucesso da ressecção curativa. Uma hipótese para justificar seria que a inflamação causada por esta bactéria ao redor do tecido neoplásico e displásico poderia auxiliar na delimitação do mesmo, diferente da hipótese aventada por Horiuchi et al. (2018c), que postula que a inflamação pode prejudicar a ressecção de alguns tumores, principalmente os indiferenciados. Todavia, somente dois estudos (Choi et al., 2016b; Kim et al., 2017) entraram na análise após a retirada do *outlier*, fato que pode limitar a generalização deste resultado. Não foi possível analisar a interferência do *Helicobacter pylori* na cura a longo prazo devido à ausência de artigos adequados aos critérios de inclusão que possibilitassem a análise.

Dois artigos (Choi et al., 2016b; Kang et al., 2017) analisaram o IMC do paciente submetido ao ESD por neoplasia gástrica precoce. O racional desta análise é que a obesidade está associada a diversas complicações intra e pós-operatórias (Kang et al., 2017), e postula-se que a mesma possa influenciar também nas ressecções endoscópicas. Tecido adiposo é frequentemente encontrado na submucosa gástrica durante ESD. O excesso de tecido adiposo pode dificultar o reconhecimento de vasos na submucosa, fato que prejudica a coagulação preventiva, e pode aumentar o sangramento dificultando o procedimento de ressecção endoscópica (Kang et al., 2017). No presente estudo, não houve diferença na ressecção curativa entre obesos e não obesos. Todavia, o pequeno número de artigos e o fato de utilizarem a classificação asiática para obesidade (WHO, 2000) limitam substancialmente a generalização desses dados.

Embora o *Helicobacter pylori* seja considerado um carcinógeno por induzir inflamação crônica e levar ao aparecimento de lesões pré-neoplásicas, diversos estudos tentam correlacionar a infecção pelo *Helicobacter pylori* com a maior incidência do tumor metacrônico. Há grande debate e divergência na literatura (Wong

et al., 2004; Maehata et al., 2012; Abe et al., 2015; Jung et al., 2015a; Jung et al., 2015b; Sugimoto et al., 2015; Kim et al., 2016; Chung et al., 2017; Han et al., 2018; Xiao et al., 2019). Não foi completamente definido se a erradicação do *Helicobacter pylori* pode de fato regredir lesões pré-cancerígenas, como atrofia e metaplasia (Chung et al., 2017; Han et al., 2018). Em um estudo prospectivo, a erradicação do *Helicobacter pylori* reduziu a incidência de câncer gástrico apenas quando não havia lesões pré-neoplásicas (Wong et al., 2004). Nessa linha, buscou-se identificar se o *status* infeccioso implicaria pior prognóstico em relação à incidência de neoplasia metacrônica. Não houve diferença na incidência do tumor metacrônico comparando pacientes infectados, tratados e curados do *Helicobacter pylori*. A diferença foi significativa apenas em relação ao grau de atrofia de forma que quanto mais intensa a atrofia, maior a probabilidade de ocorrer tumor metacrônico (Jung et al., 2015b; Kim et al., 2016). Em metanálise realizada por Xiao et al. (2019), foi evidenciado que a erradicação da bactéria apenas previne o tumor metacrônico em fases iniciais da carcinogênese, ou seja, quando a inflamação crônica não foi suficiente para causar severo grau de atrofia, concordando com os presentes resultados, visto que foi evidenciado que há maior chance de tumor metacrônico com a atrofia gástrica intensa em relação a atrofia gástrica leve.

Sabe-se que a mucosa gástrica produz dois tipos de pepsinogênio (PGI e PGII). Na presença de gastrite atrófica, a produção de PGI pelas células oxínticas é menor, enquanto a produção de PGII permanece relativamente constante. Níveis séricos reduzidos de pepsinogênio I (< 70 mg/L) e uma relação PGI/PGII inferior a 3 são úteis na identificação de pacientes com gastrite atrófica. Assim como a atrofia intensa é um fator de risco significativo para a incidência do tumor metacrônico, a razão do pepsinogênio I e II também reflete diretamente o risco para tumor metacrônico. Dois estudos (Iguchi et al., 2016; Kwon et al., 2017) incluídos avaliaram a incidência do tumor metacrônico com os níveis desta relação. Razão entre pepsinogênio I e II menor que 3 é fator de risco para a reincidência de neoplasia, sendo de crucial importância o seguimento rigoroso para esses pacientes.

Infelizmente não foi possível analisar a influência da metaplasia intestinal, pois os poucos trabalhos que citavam a metaplasia não tinham os critérios adequados para inclusão. Também não foi possível, com os dados extraídos, a análise de metástases durante a ressecção da neoplasia gástrica precoce e o seguimento. Assim como em relação a instabilidade microssatélite. Sabe-se que a instabilidade microssatélite é

fator prognóstico para neoplasia de cólon e talvez no futuro seja também um fator prognóstico para neoplasia gástrica, como algumas pesquisas atuais em oncologia já postulam (Puliga et al., 2021).

Uma limitação desta revisão é que nenhum dos estudos selecionados é ensaio randomizado, visto que não há na literatura ensaios randomizados que avaliem os fatores prognósticos citados. Os estudos selecionados foram de coortes retrospectivas, portanto, passíveis de vieses de seleção, os quais foram amenizados com a inclusão de somente trabalhos com alta qualidade escala de *NewCastle-Ottawa* (Wells et al., 2000). Os estudos inclusos variam bastante em relação ao número de pacientes e lesões, assim como alta variabilidade no tempo de *follow-up*, o que poderia explicar a alta heterogeneidade observada em algumas análises. Todavia, o limite de heterogeneidade de 50% com análise de sensibilidade a partir deste valor possibilitou diminuir o impacto desta variação na presente análise. Não houve uma análise de sobrevida adequada, devido à falta de dados sobre mortalidade, com consequente ausência de curva de Kaplan Mayer nos trabalhos. Quarenta e cinco dos 46 estudos avaliados são de países asiáticos, fato que impossibilita generalizar os resultados com precisão para a população ocidental. Devido à alta incidência desta neoplasia, alguns países asiáticos, como Coreia e Japão, possuem um programa de rastreio de neoplasia gástrica eficiente o que possibilita mais dados disponíveis para realização de estudos. Em relação à análise histológica, Choi et al. (2016b) enfatizam que o diagnóstico patológico pode diferir significativamente entre observadores, fato que corrobora para análise dos resultados de modo criterioso. Países ocidentais e coreanos utilizam a classificação da Organização Mundial da Saúde (Hamilton e Aaltonen, 2000), que difere em algumas subdivisões histológicas da classificação da japonesa (Japanese Gastric Cancer Association, 2011). A divergência entre patologistas ocidentais e orientais foi parcialmente resolvida com a classificação de Vienna (Schlemper et al., 2000), todavia, ainda há heterogeneidade entre os patologistas e, por consequência, nos trabalhos em relação à classificação deste fator prognóstico, motivo pelo qual é necessário realizar análises de histologia com cautela.

Outra limitação que é importante citar diz respeito à redução do número de publicações não relacionadas ao COVID-19 durante o período de 2020, visto que o mundo estava em uma emergência de saúde pública. Este fato levou ao menor número de artigos elegíveis contemporâneos ao momento da realização da análise quantitativa.

Apesar das limitações supracitadas, esta metanálise é válida pois é a pioneira em correlacionar diversos fatores prognósticos de uma neoplasia com grande morbidade e mortalidade. Conhecendo os fatores prognósticos da neoplasia gástrica em fases iniciais, é possível programação do tratamento endoscópico com mais qualidade. Também possibilita oferecer ao paciente as probabilidades do desfecho esperado baseada em evidência de acordo com as características do binômio câncer-indivíduo. Forneceu-se para a comunidade científica substrato para novos trabalhos, assim como atualizações de diretrizes vigentes futuramente.

6 CONCLUSÃO

Com essa metanálise, concluiu-se que as neoplasias gástricas precoces diferenciadas, não ulceradas, menores do que 20 mm, que invadem até SM1, com ausência de sangramento durante a ressecção endoscópica e com infecção pelo *Helicobacter pylori*, são associadas a maior chance de ressecção curativa, sendo estes, portanto, considerados fatores de bom prognóstico. Gênero, idade, IMC, localização longitudinal/transversal e tumores deprimidos não possuem relevância na ressecção curativa.

Em relação a cura a longo prazo, sexo feminino e invasão até SM1 aumentam a chance curativa. Histologia indiferenciada, idade avançada, macroscopia ulcerada/deprimida e tamanho, não apresentaram relevância estatística em relação a cura a longo prazo.

Sexo feminino é fator protetor para tumor metacrônico. Atrofia gástrica severa e relação PG I:PGII ≤ 3 são fatores de risco para a incidência do tumor metacrônico. O *status* de infecção pelo *Helicobacter pylori* não interfere na incidência do tumor metacrônico.

REFERÊNCIAS*

* De acordo com Estilo Vancouver.

- Abe S, Oda I, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S, Nakajima T, Sekiguchi M, Mori G, Taniguchi H, Sekine S, Katai H, Saito Y. Long-term surveillance and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2015 Dec;47(12):1113-8.
- Bang CS, Baik GH, Shin IS, Kim JB, Suk KT, Yoon JH, Kim YS, Kim DJ, Shin WG, Kim KH, Kim HY, Lim H, Kang HS, Kim JH, Kim JB, Jung SW, Kae SH, Jang HJ, Choi MH. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer with undifferentiated-type histology: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 May 21;21(19):6032-43.
- Choi IJ, Lee NR, Kim SG, Lee WS, Park SJ, Kim JJ, Lee JH, Kwon JW, Park SH, You JH, Kim JH, Lim CH, Cho JY, Kim GH, Lee YC, Jung HY, Kim JY, Chun HJ, Seol SY. Short-Term Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection in Patients with Early Gastric Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Gut Liver*. 2016b;10(5):739-48.
- Choi JM, Kim SG, Yang HJ, Lim JH, Choi J, Im JP, Kim JS, Kim WH, Jung HC. Endoscopic predictors for undifferentiated histology in differentiated gastric neoplasms prior to endoscopic resection. *Surg Endosc*. 2016a;30(1):89-98.
- Choi YK, Ahn JY, Kim DH, Jung KW, Na HK, Choi KD, Lee JH, Song HJ, Lee GH, Jung HY. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasms in patients with compensated liver cirrhosis: a propensity score-matched case-control study. *Gastrointest Endosc*. 2018 Jun;87(6):1423-1431.e3.
- Chung CS, Woo HS, Chung JW, Jeong SH, Kwon KA, Kim YJ, Kim KO, Park DK. Risk Factors for Metachronous Recurrence after Endoscopic Submucosal Dissection of Early Gastric Cancer. *J Korean Med Sci*. 2017 Mar;32(3):421-426.
- Goh PG, Jeong HY, Kim MJ, Eun HS, Kim HJ, Kim ES, Kim YJ, Lee SY, Moon HS, Lee ES, Kim SH, Sung JK, Lee BS. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated or submucosal invasive early gastric cancer. *Clin Endosc*. 2011 Dec;44(2):116-22.
- Goto A, Nishikawa J, Hideura E, Ogawa R, Nagao M, Sasaki S, Kawasato R, Hashimoto S, Okamoto T, Ogihara H, Hamamoto Y, Sakaida I. Lymph node metastasis can be determined by just tumor depth and lymphovascular invasion in early gastric cancer patients after endoscopic submucosal dissection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;29(12):1346-1350.
- Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, Kato Y. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer*. 2000 Dec;3(4):219-225.
- Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC press; 2000.
- Han JP, Hong SJ, Kim HK. Long-term outcomes of early gastric cancer diagnosed as mixed adenocarcinoma after endoscopic submucosal dissection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;30(2):316-20.

- Han JS, Jang JS, Choi SR, Kwon HC, Kim MC, Jeong JS, Kim SJ, Sohn YJ, Lee EJ. A study of metachronous cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Sep;46(9):1099-104.
- Han SJ, Kim SG, Lim JH, Choi JM, Oh S, Park JY, Kim J, Kim JS, Jung HC. Long-Term Effects of Helicobacter pylori Eradication on Metachronous Gastric Cancer Development. *Gut Liver*. 2018 Mar 15;12(2):133-141.
- Horiuchi Y, Fujisaki J, Yamamoto N, Ishizuka N, Omae M, Ishiyama A, Yoshio T, Hirasawa T, Yamamoto Y, Nagahama M, Takahashi H, Tsuchida T. Mixed poorly differentiated adenocarcinoma in undifferentiated-type early gastric cancer predicts endoscopic noncurative resection. *Gastric Cancer*. 2018a;21(4):689-695.
- Horiuchi Y, Fujisaki J, Yamamoto N, Ishizuka N, Omae M, Ishiyama A, Yoshio T, Hirasawa T, Yamamoto Y, Nagahama M, Takahashi H, Tsuchida T. Undifferentiated-type component mixed with differentiated-type early gastric cancer is a significant risk factor for endoscopic non-curative resection. *Dig Endosc*. 2018b;30(5):624-632.
- Horiuchi Y, Fujisaki J, Yamamoto N, Yoshimizu S, Ishiyama A, Yoshio T, Hirasawa T, Yamamoto Y, Nagahama M, Takahashi H, Tsuchida T. Diagnostic accuracy of demarcation using magnifying endoscopy with narrow-band imaging for Helicobacter pylori-uninfected undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2018c;21(6):988-997.
- Iguchi M, Kato J, Yoshida T, Yamamoto Y, Nakachi K, Fukatsu K, Mori Y, Maeda Y, Moribata K, Shingaki N, Niwa T, Deguchi H, Inoue I, Maekita T, Tamai H, Ichinose M. Serum pepsinogen levels can quantify the risk of development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection. *Int J Cancer*. 2016 Sep 1;139(5):1150-6.
- Isomoto H, Ohnita K, Yamaguchi N, Fukuda E, Ikeda K, Nishiyama H, Akiyama M, Ozawa E, Nakao K, Kohno S, Shikuwa S. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection in elderly patients with early gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar;22(3):311-7.
- Iwai N, Dohi O, Naito Y, Inada Y, Fukui A, Takayama S, Ogita K, Terasaki K, Nakano T, Ueda T, Okayama T, Yoshida N, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Takagi T, Konishi H, Yagi N, Itoh Y. Impact of the Charlson comorbidity index and prognostic nutritional index on prognosis in patients with early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc*. 2018 Sep;30(5):616-623.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer*. 2011 Jun;14(2):101-12.
- Jeon HK, Lee SJ, Kim GH, Park DY, Lee BE, Song GA. Endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer: short- and long-term outcomes. *Surg Endosc*. 2018 Apr;32(4):1963-1970.
- Jung DH, Kim JH, Lee YC, Lee SK, Shin SK, Park JC, Chung HS, Kim H, Kim H, Kim YH, Park JJ, Youn YH, Park H. Helicobacter pylori Eradication Reduces the Metachronous Recurrence of Gastric Neoplasms by Attenuating the Precancerous Process. *J Gastric Cancer*. 2015b;15(4):246-55.

- Jung S, Park CH, Kim EH, Shin SJ, Chung H, Lee H, Park JC, Shin SK, Lee YC, Lee SK. Preventing metachronous gastric lesions after endoscopic submucosal dissection through Helicobacter pylori eradication. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015a;30(1):75-81.
- Kang D, Ha SE, Park JM, Yoon SB, Lee HH, Lim CH, Kim JS, Cho YK, Choi MG. Body Mass Index and Clinical Outcomes from Endoscopic Submucosal Dissection of Gastric Neoplasia. *Dig Dis Sci.* 2017 Jun;62(6):1657-1665.
- Kato M, Michida T, Kusakabe A, Sakai A, Hibino C, Kato M, Tokuda Y, Kawai T, Hamano M, Chiba M, Maeda K, Yamamoto K, Naito M, Ito T. Safety and short-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in elderly patients. *Endosc Int Open.* 2016 May;4(5):E521-6.
- Katsube T, Murayama M, Yamaguchi K, Usuda A, Shimazaki A, Asaka S, Konno S, Miyaki A, Usui T, Yokomizo H, Shiozawa S, Yoshimatsu K, Shimakawa T, Naritaka Y. Additional Surgery After Non-curative Resection of ESD for Early Gastric Cancer. *Anticancer Res.* 2015 May;35(5):2969-74.
- Kim EH, Park JC, Song IJ, Kim YJ, Joh DH, Hahn KY, Lee YK, Kim HY, Chung H, Shin SK, Lee SK, Lee YC. Prediction model for non-curative resection of endoscopic submucosal dissection in patients with early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2017 May;85(5):976-983.
- Kim JH, Kim SS, Lee JH, Jung DH, Cheung DY, Chung WC, Park SH. Early Detection is Important to Reduce the Economic Burden of Gastric Cancer. *J Gastric Cancer.* 2018 Mar;18(1):82-89.
- Kim SB, Lee SH, Bae SI, Jeong YH, Sohn SH, Kim KO, Jang BI, Kim TN. Association between Helicobacter pylori status and metachronous gastric cancer after endoscopic resection. *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 28;22(44):9794-9802.
- Kondo A, de Moura EG, Bernardo WM, Yagi OK, de Moura DT, de Moura ET, Bravo JG, Yamazaki K, Sakai P. Endoscopy vs surgery in the treatment of early gastric cancer: Systematic review. *World J Gastroenterol.* 2015 Dec 14;21(46):13177-87.
- Kwon Y, Jeon S, Nam S, Shin I. Helicobacter pylori infection and serum level of pepsinogen are associated with the risk of metachronous gastric neoplasm after endoscopic resection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Oct;46(8):758-767.
- Lee JY, Cho KB, Kim ES, Park KS, Lee YJ, Lee YS, Jang BK, Chung WJ, Hwang JS. Risk factors for local recurrence after en bloc endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *World J Gastrointest Endosc.* 2016 Apr 10;8(7):330-7.
- 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 Jan;24(1):31-39.
- Lin JP, Zhang YP, Xue M, Chen SJ, Si JM. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in elderly patients: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2015 Oct 6;13:293.

- Maehata Y, Nakamura S, Fujisawa K, Esaki M, Moriyama T, Asano K, Fuyuno Y, Yamaguchi K, Egashira I, Kim H, Kanda M, Hirahashi M, Matsumoto T. Long-term effect of *Helicobacter pylori* eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* 2012 Jan;75(1):39-46.
- Min BH, Kim ER, Kim KM, Park CK, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ. Surveillance strategy based on the incidence and patterns of recurrence after curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Endoscopy.* 2015 Sep;47(9):784-93.
- Ministry of Health, Labour and Welfare. Comparison of the average life span [internet]. 2015 [citado em 2022: ago. 29] Disponível em: <http://www.mhlw.go.jp/english/wp/wp-hw9/dl/01e.pdf>.
- Nakanishi H, Kurosaki M, Takahashi Y, Itakura J, Ueda K, Suzuki S, Yasui Y, Tamaki N, Nakakuki N, Takada H, Ueda M, Hayashi T, Kuwabara K, Takaura K, Higuchi M, Komiyama Y, Yoshida T, Izumi N. Pretreatment Gastric Lavage Reduces Postoperative Bleeding after Endoscopic Submucosal Dissection for Gastric Neoplasms. *PLoS One.* 2016 Feb 12;11(2):e0149235.
- Nam HS, Choi CW, Kim SJ, Kang DH, Kim HW, Park SB, Ryu DG. Endoscopic predictive factors associated with local recurrence after gastric endoscopic submucosal dissection. *Scand J Gastroenterol.* 2018 Aug;53(8):1000-1007.
- Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências. Parte I--questões clínicas bem construídas. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2003 Oct-Dec;49(4):445-9.
- Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc.* 2016 Jan;28(1):3-15.
- Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc.* 2016 Jan;28(1):3-15.
- Park CH, Kim EH, Kang JH et al. Low Incidence of Synchronous or Metachronous Tumors after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer with Undifferentiated Histology. *PLoS ONE* 11 (1): e0147874. doi:10.1371/journal.pone.0147874
- Puliga E, Corso S, Pietrantonio F, Giordano S. Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows. *Cancer Treat Rev.* 2021 Apr;95:102175.
- Santos M de O, Lima FC da S de, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de, Cancela M de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Rev Bras Cancerol.* 2023;69(1):e-213700.

- Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Fléjou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000 Aug;47(2):251-5.
- Shindo Y, Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y, Mashima H. Risk factors for postoperative bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection in patients under antithrombotics. *World J Gastrointest Endosc*. 2016 Apr 10;8(7):349-56.
- Sugimoto T, Yamaji Y, Sakitani K, Isomura Y, Yoshida S, Yamada A, Hirata Y, Ogura K, Okamoto M, Koike K. Neutrophil infiltration and the distribution of intestinal metaplasia is associated with metachronous gastric cancer following endoscopic submucosal dissection. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Aug-Sep;29(6):321-5.
- Sumiyoshi T, Kondo H, Fujii R, Minagawa T, Fujie S, Kimura T, Ihara H, Yoshizaki N, Hirayama M, Oyamada Y, Okushiba S. Short- and long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in elderly patients aged 75 years and older. *Gastric Cancer*. 2017 May;20(3):489-495.
- Toyokawa T, Fujita I, Morikawa T, Okamoto A, Miyasaka R, Watanabe K, Horii J, Gobaru M, Terao M, Murakami T, Tomoda J. Clinical outcomes of ESD for early gastric neoplasms in elderly patients. *Eur J Clin Invest*. 2011 May;41(5):474-8.
- Toyokawa T, Inaba T, Omote S, Okamoto A, Miyasaka R, Watanabe K, Izumikawa K, Fujita I, Horii J, Ishikawa S, Morikawa T, Murakami T, Tomoda J. Risk factors for non-curative resection of early gastric neoplasms with endoscopic submucosal dissection: Analysis of 1,123 lesions. *Exp Ther Med*. 2015 Apr;9(4):1209-1214.
- Tsujii Y, et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasonography for the depth of gastric cancer suspected of submucosal invasion: a multicenter prospective study. *Surg Endosc*. 2022 PMID: 36536083
- Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric cancer. *Lancet*. 2016 Nov 26;388(10060):2654-2664.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [internet]. 2000 [acesso em: 2022 ago. 29]. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
- Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS; China Gastric Cancer Study Group. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 14;291(2):187-94.
- World Health Organization (WHO). The Asia-pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney. Health Communications Australia; 2000.

Xiao S, Li S, Zhou L, Jiang W, Liu J. Helicobacter pylori status and risks of metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2019 Mar;54(3):226-237.

Yang HJ, Kim SG, Lim JH, Choi JM, Oh S, Park JY, Han SJ, Kim J, Chung H, Jung HC. Novel risk stratification for metachronous recurrence after curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2018 Feb;87(2):419-428.e3.

Yoon JY, Shim CN, Chung SH, Park W, Chung H, Lee H, Shin SK, Lee SK, Lee YC, Park JC. Impact of tumor location on clinical outcomes of gastric endoscopic submucosal dissection. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 14;20(26):8631-7.

Zhang Y, Huang L, Li L, Ji F. Endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms in elderly patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2014 Jun;24(6):391-8.

Zhao X, Cai A, Xi H, Song Y, Wang Y, Li H, Li P, Chen L. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with signet ring cell histology: a meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2017 Dec;87(12):981-986.

ANEXOS

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



Departamento de
Gastroenterologia

COMISSÃO ÉTICO-CIENTÍFICA

Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

COMUNICADO

A Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, informa que de acordo com e-mail enviado pelo Coordenador da CAPPesq em 04 de fevereiro de 2020, sobre Resolução do CNS nº 466/2012, cabe à CAPPesq e ao CEP analisar projetos de pesquisa envolvendo seres humanos individual ou coletivamente de forma indireta ou indireta, incluindo o manejo de seus dados, informações ou material biológico.

Sendo assim para pesquisas biomédicas que sejam realizadas exclusivamente com textos científicos para revisão da literatura científica (conforme consta na Resolução CNS nº 510 de 2016), isto é, não irão envolver um participante de pesquisa, também não serão analisados pelo Sistema CEP/CONEP.

Att.

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP/CNS/MS Tel.: (61) 3315-5877

Departamento de
Gastroenterologia

Prédio do ICHC - Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255
9º andar - sala 9074 - Cerqueira César - São Paulo - Brasil - 05403 000

www.fm.usp.br



Departamento de
Gastroenterologia

COMISSÃO ÉTICO-CIENTÍFICA

Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

APROVAÇÃO - 002/2022

A Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no dia **29/09/2021**, **APROVOU o Protocolo de Pesquisa intitulado: FATORES PROGNÓSTICOS DA DISSECÇÃO ENDOSCÓPICA SUBMUCOSA PARA NEOPLASIA GÁSTRICA PRECOCE: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE.**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à C.E.C., os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura

Pesquisadora Executante: Dra. Michele Oliveira De Marco

São Paulo, 04 de março de 2022.

Dra. Debora Raquel Benedita Terrabuio
Presidente da Comissão Ético-Científica
Departamento de Gastroenterologia da FMUSP

Departamento de
Gastroenterologia

Prédio do ICHC - Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255
9º andar - sala 9074 - Cerqueira César - São Paulo - Brasil - 05403 000

www.fm.usp.br

Anexo B - Registro Internacional de Revisões Sistemáticas

23/08/2023, 21:36

Gmail - PROSPERO Registration message [115754]



Michele Oliveira De Marco <michelemarco@gmail.com>

PROSPERO Registration message [115754]

1 mensagem

CRD-REGISTER <irss505@york.ac.uk>

20 de novembro de 2018 às 15:26

Responder a: CRD-REGISTER <irss505@york.ac.uk>

Para: "michelemarco@gmail.com" <michelemarco@gmail.com>

Dear Dr Marco,

Thank you for submitting details of your systematic review "Prognostic factors in early gastric cancer: systematic review and meta-analysis" to the PROSPERO register. We are pleased to confirm that the record will be published on our website within the next hour.

Your registration number is: CRD42018115754

You are free to update the record at any time, all submitted changes will be displayed as the latest version with previous versions available to public view. Please also give brief details of the key changes in the Revision notes facility. You can log in to PROSPERO and access your records at <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>

Comments and feedback on your experience of registering with PROSPERO are welcome at: crd-register@york.ac.uk

Best wishes for the successful completion of your review.

Yours sincerely,

PROSPERO Administrator
Centre for Reviews and Dissemination
University of York
York YO10 5DD
t: +44 (0) 1904 321049
e: CRD-register@york.ac.uk
www.york.ac.uk/inst/crd

PROSPERO is funded by the National Institute for Health Research and produced by CRD, which is an academic department of the University of York.

Email disclaimer: <https://www.york.ac.uk/docs/disclaimer/email.htm>

Anexo C - Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale - Cohort Studies

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

Anexo D - Terceira edição da classificação histológica dos tumores gástricos Segundo a Associação Japonesa de Câncer Gástrico

	ICD-O code
Benign epithelial tumor	
Adenoma	8140/0
Malignant epithelial tumor	
<i>Common type</i>	
Papillary adenocarcinoma (pap)	8260/3
Tubular adenocarcinoma (tub)	8211/3
Well-differentiated (tub1)	
Moderately differentiated (tub2)	
Poorly differentiated adenocarcinoma (por)	
Solid type (por1)	
Non-solid type (por2)	
Signet-ring cell carcinoma (sig)	8490/3
Mucinous adenocarcinoma (muc)	8489/3
<i>Special type</i>	
Carcinoid tumor	8240/3
Endocrine carcinoma	8401/3
Carcinoma with lymphoid stroma	
Hepatoid adenocarcinoma	
Adenosquamous carcinoma	8560/3
Squamous cell carcinoma	8070/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3
Miscellaneous carcinoma	
Non-epithelial tumor	
Gastrointestinal stromal tumor (GIST)	8396/0,1,3
Smooth muscle tumor	8890/0,3
Neurogenic tumor	9560/9580/0
Miscellaneous non-epithelial tumors	
Lymphoma	
<i>B-cell lymphoma</i>	
MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma	9699/3
Follicular lymphoma	9690/3
Mantle cell lymphoma	9673/3
Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Other B-cell lymphomas	
<i>T-cell lymphoma</i>	
<i>Other lymphomas</i>	
Metastatic tumor	
Tumor-like lesion	
Hyperplastic polyp	
Fundic gland polyp	
Heterotopic submucosal gland	
Heterotopic pancreas	
Inflammatory fibroid polyp (IFP)	
Gastrointestinal polyposis	
Familial polyposis coli, Peutz-Jeghers syndrome, juvenile polyposis, Cowden's disease	
<i>Others</i>	

Prognostic outcomes – Curative resection

Autors	SIZE		DEPTH			ULCERATED LESIONS		BLEEDING STATUS		H PYORI INFECTION		BMI	
	Size ≥ 20 mm	Size < 20 mm	Mucosa	SM1	SM2	Ulcer +	Ulcer -	Bleeding +	Bleeding -	HP +	HP -	BMI ≥ 25	BMI < 25
Horiuchi Y 2017	012/012	27/256	50/279	010/010		008/008	31/260	002/010		37/258			
Horiuchi Y 2018	189/633	165/1952					95/349						
Choi JM 2016													
Iwai N 2018													
Horiuchi Y, Fujisaki J 2018										001/33	000/48		
Yoon JY 2014													
Numata N 2013													
Kim EH 2017						23/66	249/1573		208/1405	88/650	184/989		
Libânio D 2017	24/120	006/74											
Kato M 2016													
Choi IJ 2016	45/192	52/545	10/619	87/118		013/35	084/702			2/262	45/253	33/281	64/456
Katsube T 2015	25/65	29/166	33/209	022/022		004/008	050/223						
Toyokawa T 2015			49/697	004/059		012/73	47/927						
Sanomura Y 2014													
Shindo Y 2016								001/23		29/239			
Choi YK 2018													
Nakanishi H 2016								004/54		051/706			
Tanaka S 2014													
Kang D 2017												008/458	013/723

Prognostic outcomes – Cure

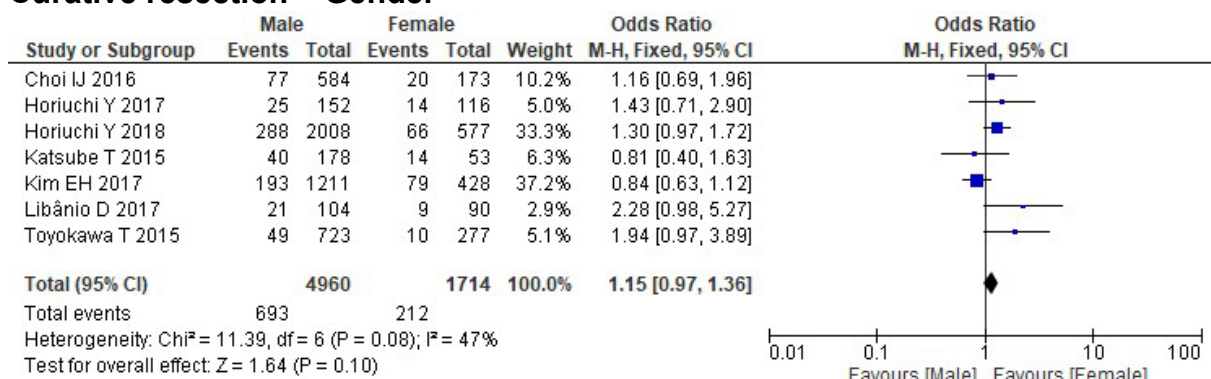
Autors	Country	N Patients	N lesion	Follow up medium (mo)	Gender		Age	
					Male	Female	Elderly	Non-elderly
Jeon HK 2018	Korea	66	66	40				
Bang CS 2017	Korea	275	275	47				
Zhang Y 2014	China	171	187	27,5			003/51	003/136
Sumiyoshi T 2017	Japan	177	209	79	27/118	005/59		
NAM HS 2018	Korea	639	639	36,2	13/502	002/137	10/452	005/187
Isomoto H 2010	Japan	661	713	30			19/223	12/358
Goto A 2017	Japan	423	423	61	007/343	002/80		
Toyokawa T 2011	Japan	514	586	26,7			006/229	003/357
Lee JY 2016	Korea	401	415	19,7	25/291	11/124		
Goh PG 2011	Korea	210	210	19,3				
Han SJ 2018	Korea	565	565	60	46/440	004/125		
Yang HJ 2018	Korea	1115	1115	50				
Yang HJ, Kim SG 2018	Korea	1237	1237	50,2			007/166	76/1071
Kwon Y 2017	Korea	590	590	54,4	47/398	017/192		
Kim SB 2016	Korea	433	433	35,6	015/325	000/108		
Machata Y 2012	Japan	268	268	62,4	022/194	006/74		
Iguchi M 2016	Japan	330	330	50,4	039/240	008/90		
Park CH 2016	Korea	1447	1478	22,5				
Moribata K 2015	Japan	122	122	46,8	017/091	005/31		
Abe S 2015	Japan	1526	1526	82,2	201/1180	037/346	67/553	171/973
Jung DH 2015	Korea	136	136	30,1	026/104	008/32		
Min BH 2015	Korea	1306	1306	61	40/1044	007/302		
Sugimoto T 2015	Japan	155	155	50,7	20/119	003/36		
Chung CS 2014	Korea	283	183	44	23/190	008/93	24/160	007/123
Jung S 2015	Korea	1041	1041	42,6	23/773	009/268		
Han JS 2011	Korea	176	176	34,6				
Han JP 2014	Korea	395	430	47,3				

Metachronous Tumor

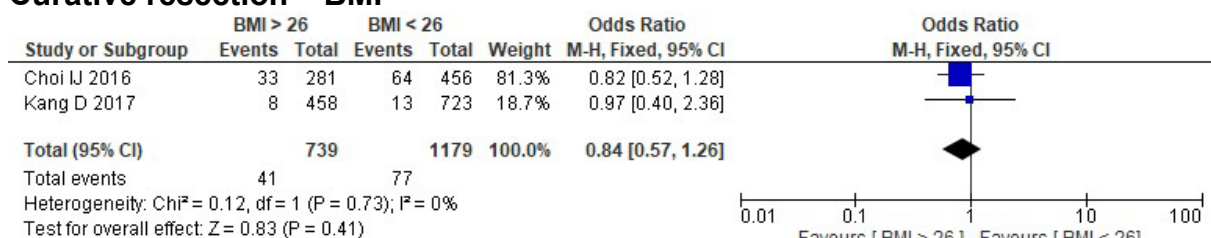
Autors	H PYLORI INFECTION			ATROPHIC GASTRITIS		PEPSINOGEN RATIO	
	HP Persistent	HP negative	HP eradicated	Mild/Moderate	Severe	PGI:PGII ratio ≤3	PGI:PGI ratio > 3
Jeon HK 2018							
Bang CS 2017							
Zhang Y 2014							
Sumiyoshi T 2017							
NAM HS 2018				011/470	004/169		
Isomoto H 2010							
Goto A 2017							
Toyokawa T 2011							
Lee JY 2016							
Goh PG 2011							
Han SJ 2018	018/196	20/157	12/212				
Yang HJ 2018							
Yang HJ, Kim SG 2018							
Kwon Y 2017	007/23	057/567		26/293	32/253	38/240	26/350
Kim SB 2016	001/42	007/095	003/120	008/95			
Machata Y 2012	013/91	015/177		005/103	023/165		
Iguchi M 2016	011/82		036/248	0023/214	024/116	39/234	008/96
Park CH 2016							
Moribata K 2015							
Abe S 2015	090/340	023/70					
Jung DH 2015	008/017		026/119	008/47	023/59		
Min BH 2015							
Sugimoto T 2015	005/30	001/25	17/100				
Chung CS 2014	13/69	18/214		026/205	005/78		
Jung S 2015	10/169	004/366	21/506	23/728	009/201		
Han JS 2011	006/111	003/58		002/75	006/54		

Anexo F - Metanálise completa quanto à ressecção curativa

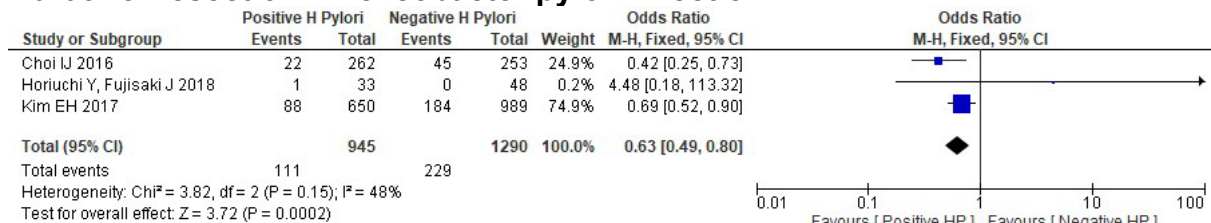
Curative resection – Gender



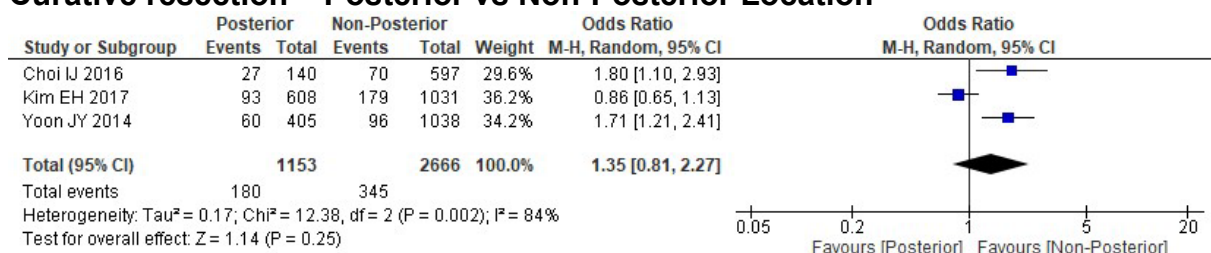
Curative resection – BMI



Curative Resection – Helicobacter pylori infection



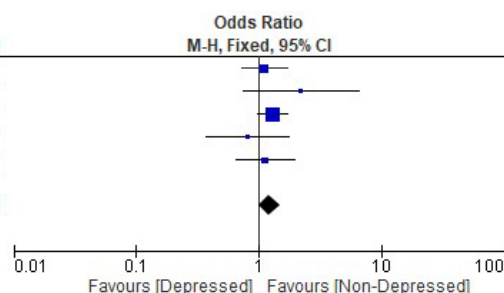
Curative resection – Posterior vs Non-Posterior Location



Curative Resection – Macroscopic type

Study or Subgroup	Depressed		Non-Depressed		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Choi IJ 2016	54	395	43	342	23.5%	1.10 [0.72, 1.69]
Horiuchi Y 2017	35	218	4	50	3.2%	2.20 [0.74, 6.50]
Horiuchi Y 2018	291	2036	63	551	50.3%	1.29 [0.97, 1.73]
Libânio D 2017	14	99	16	95	8.3%	0.81 [0.37, 1.77]
Toyokawa T 2015	28	472	28	528	14.7%	1.13 [0.66, 1.93]
Total (95% CI)		3220		1566	100.0%	1.21 [0.99, 1.49]

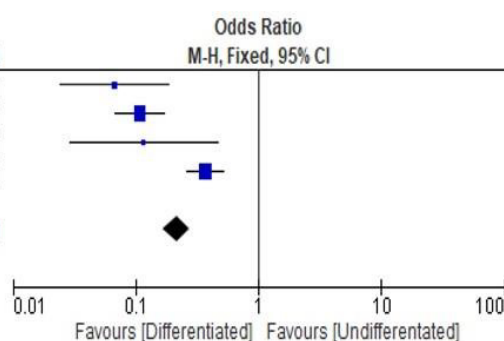
Total events 422 154
 Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 2.62$, $\text{df} = 4$ ($P = 0.62$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 1.83$ ($P = 0.07$)



Curative Resection – Histological type

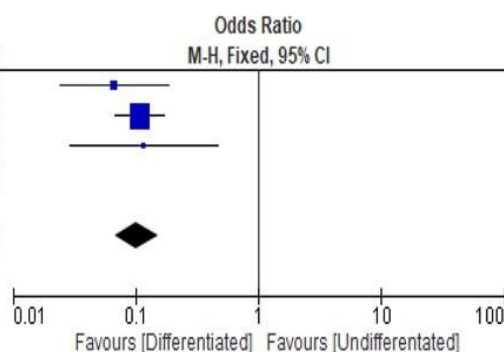
Study or Subgroup	Diferentiated		Undifferentiated		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Choi IJ 2016	85	719	12	18	10.0%	0.07 [0.02, 0.18]
Choi JM 2016	246	1556	54	85	41.7%	0.11 [0.07, 0.17]
Katsube T 2015	47	221	7	10	5.1%	0.12 [0.03, 0.46]
Kim EH 2017	213	1454	59	185	43.2%	0.37 [0.26, 0.52]
Total (95% CI)		3950		298	100.0%	0.22 [0.17, 0.28]

Total events 591 132
 Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 23.86$, $\text{df} = 3$ ($P < 0.0001$); $I^2 = 87\%$
 Test for overall effect: $Z = 11.99$ ($P < 0.00001$)



Study or Subgroup	Diferentiated		Undifferentiated		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Choi IJ 2016	85	719	12	18	17.6%	0.07 [0.02, 0.18]
Choi JM 2016	246	1556	54	85	73.4%	0.11 [0.07, 0.17]
Katsube T 2015	47	221	7	10	9.0%	0.12 [0.03, 0.46]
Kim EH 2017	213	1454	59	185	0.0%	0.37 [0.26, 0.52]
Total (95% CI)		2496		113	100.0%	0.10 [0.07, 0.15]

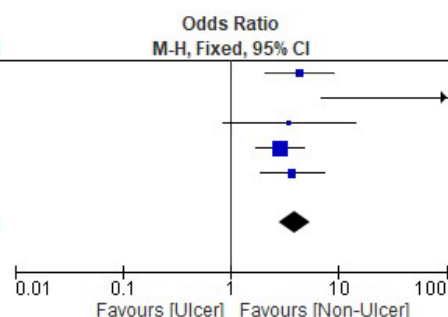
Total events 378 73
 Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.75$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.69$); $I^2 = 0\%$
 Test for overall effect: $Z = 11.14$ ($P < 0.00001$)



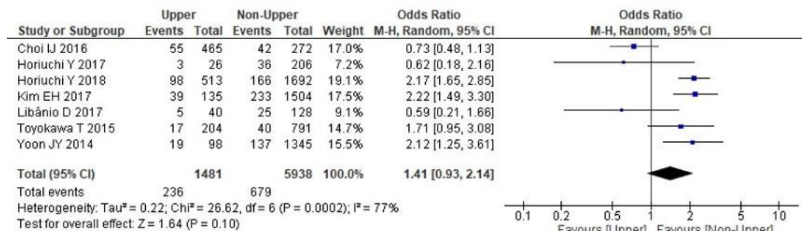
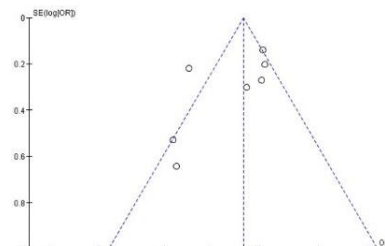
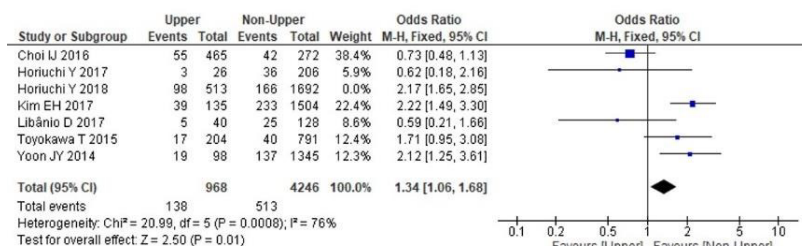
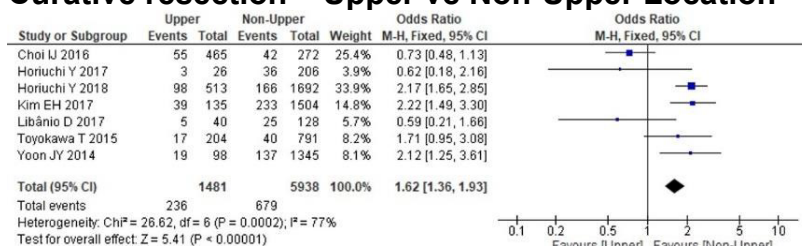
Curative resection – Ulcerative lesions

Study or Subgroup	Ulcer +		Ulcer -		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Choi IJ 2016	13	35	84	702	19.5%	4.35 [2.11, 8.95]
Horiuchi Y 2017	8	8	31	260	0.5%	123.86 [6.98, 2198.45]
Katsube T 2015	4	8	50	223	6.7%	3.46 [0.84, 14.33]
Kim EH 2017	23	66	249	1573	50.9%	2.84 [1.68, 4.80]
Toyokawa T 2015	12	73	47	927	22.3%	3.68 [1.86, 7.31]
Total (95% CI)		190		3685	100.0%	3.92 [2.81, 5.47]

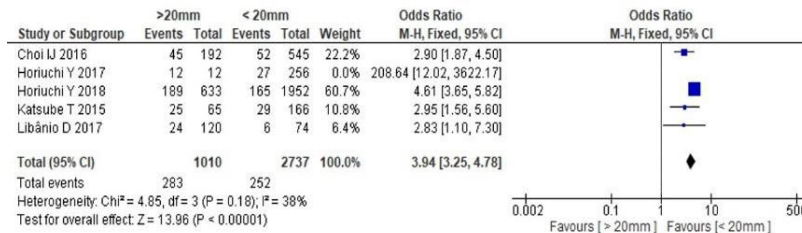
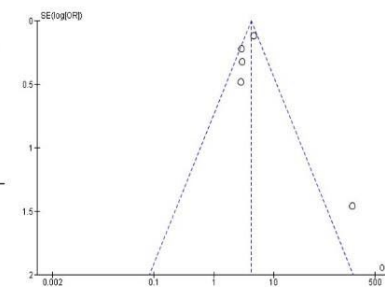
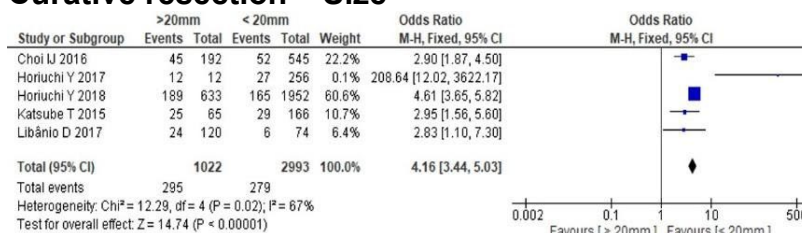
Total events 60 461
 Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 7.11$, $\text{df} = 4$ ($P = 0.13$); $I^2 = 44\%$
 Test for overall effect: $Z = 8.03$ ($P < 0.00001$)



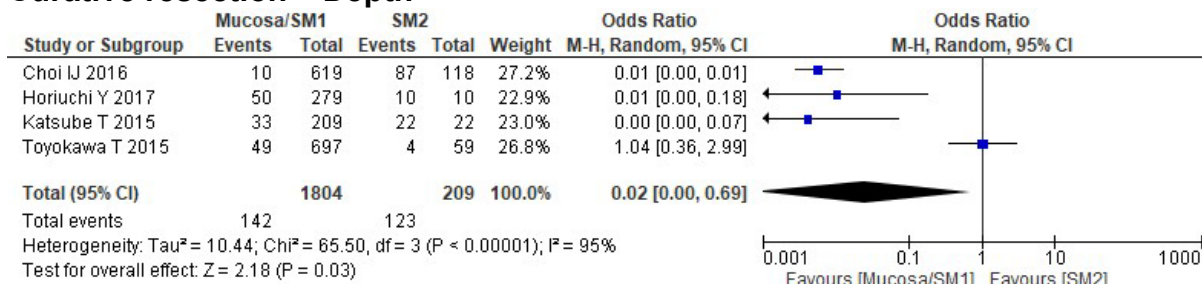
Curative resection – Upper vs Non-Upper Location



Curative resection – Size

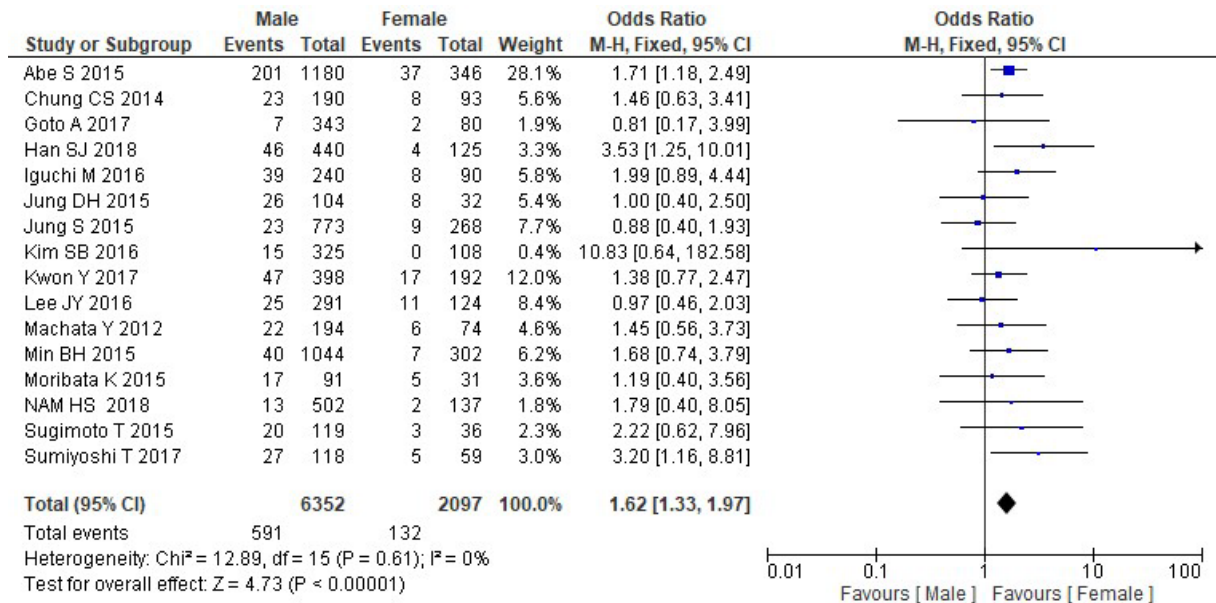


Curative resection – Depth

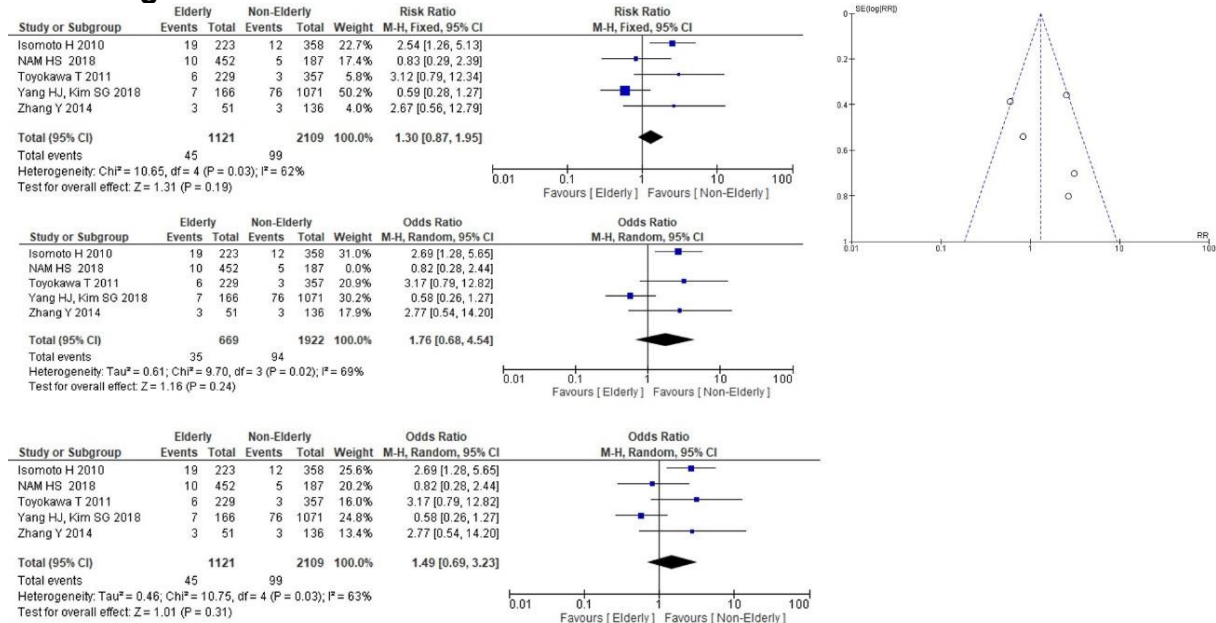


Anexo G - Metanálise completa quando à cura

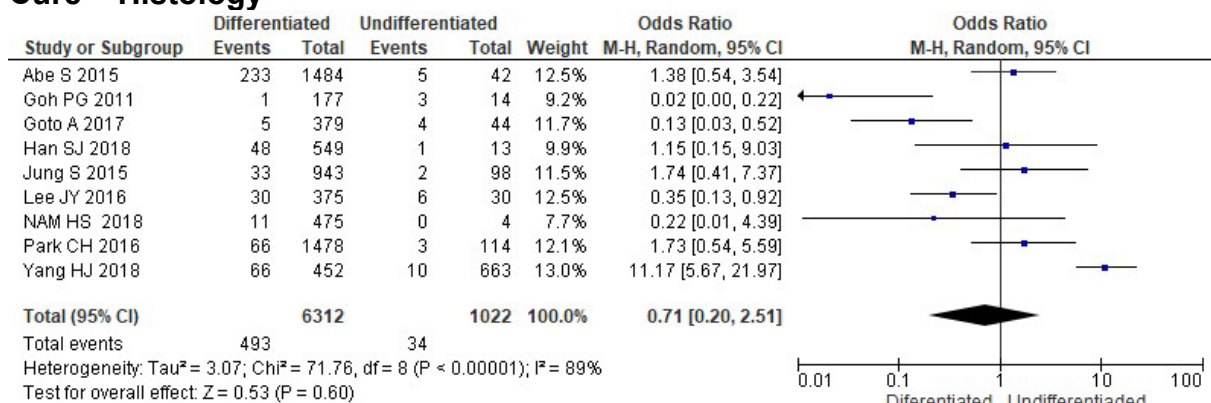
Cure – Gender



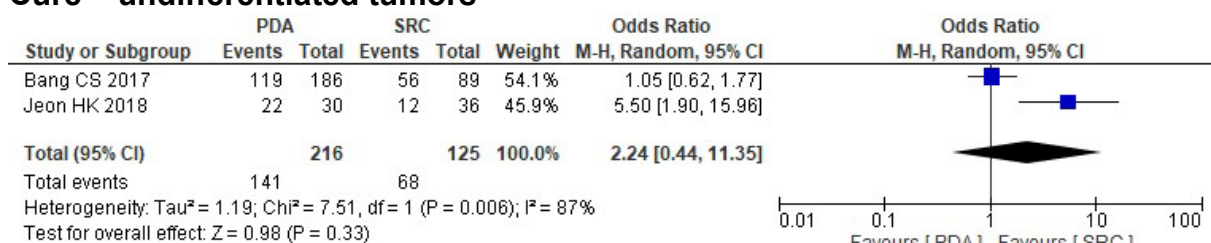
Cure – Age



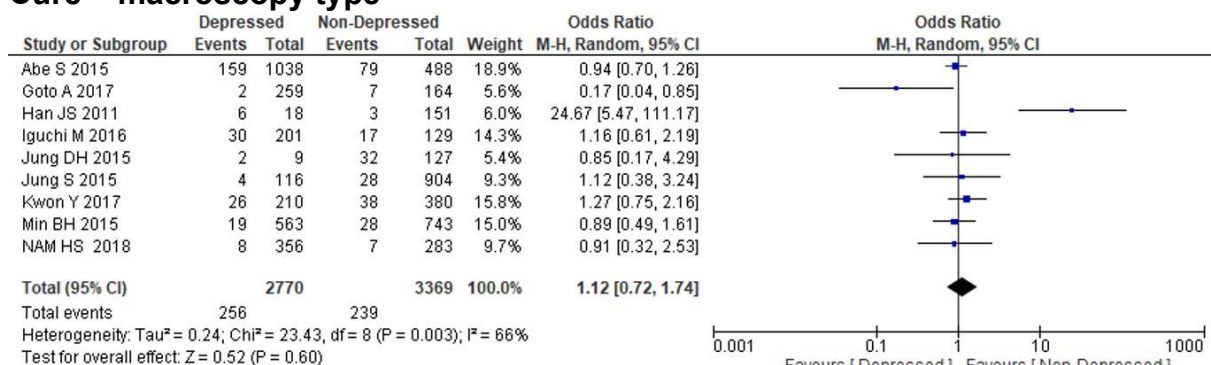
Cure – Histology



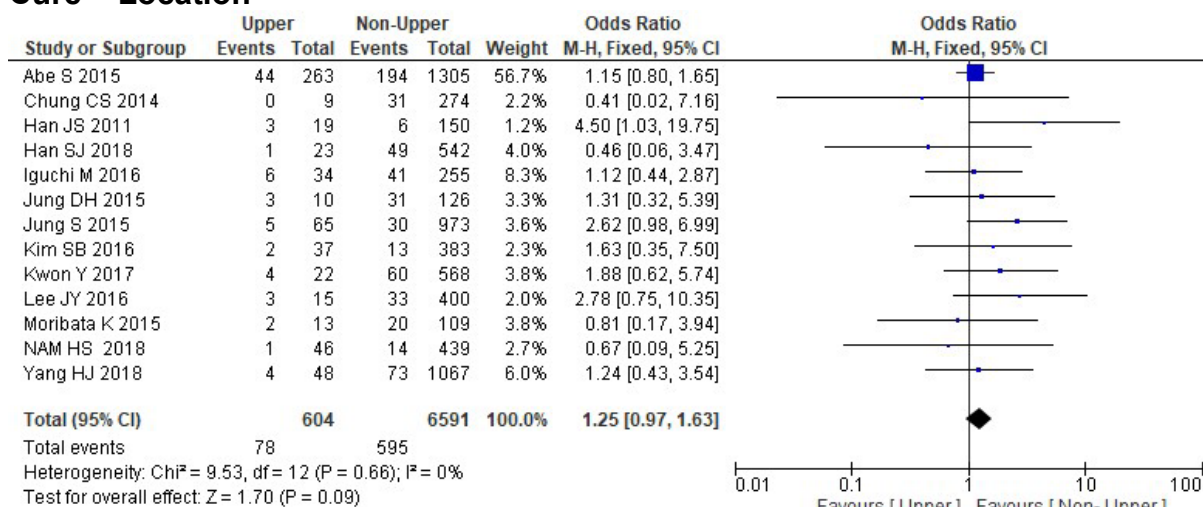
Cure – undifferentiated tumors



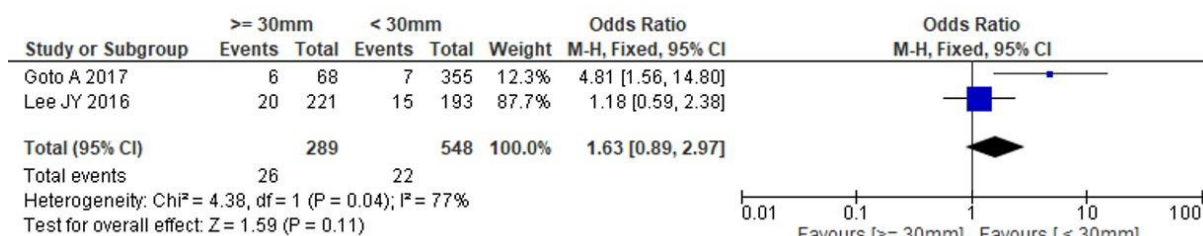
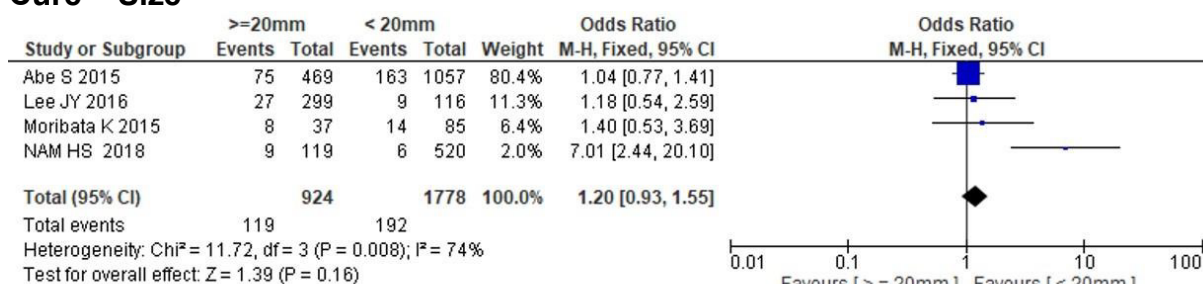
Cure – macroscopy type



Cure – Location



Cure – Size



Cure – Depth

