

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

O papel da endoscopia digestiva na abordagem do carcinoma epidermoide do esófago precoce

Carolina Ribeiro Pinto Bandeira

M

2024



O papel da endoscopia digestiva na abordagem do carcinoma epidermoide do esófago precoce

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Autor:

Carolina Ribeiro Pinto Bandeira

cb.carolinabandeira@gmail.com

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Orientador:

Ricardo Sigalho Küttner de Magalhães

Doutorado em Ciências Médicas

Professor Associado convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente do Hospital de Santo António – Unidade Local de Saúde de Santo António

Coorientadora:

Sara Rita e Sousa de Oliveira Barreto Archer

Mestre em Medicina

Interna de Formação Específica de Gastrenterologia do Hospital de Santo António – Unidade Local de Saúde de Santo António

O papel da endoscopia digestiva na abordagem do carcinoma epidermoide do esófago precoce

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Autor:

Carolina Bandeira

Orientador:

Rui do Espírito Santo Kitzner de Menezes

Coorientadora:

Sara Rita e Sousa de Oliveira Barreto Archer

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Ricardo Küttner de Magalhães, por toda a disponibilidade, apoio contínuo durante a realização da dissertação, e pelo profundo conhecimento.

À Dra. Sara Archer, pelo auxílio incansável, pela paciência e motivação.

Aos meus amigos e à minha família, pelo constante apoio e incentivo.

Resumo

Introdução: O carcinoma epidermoide do esófago (CEE) é atualmente a 8ª neoplasia mais comum a nível mundial. Progressos significativos a nível endoscópico permitiram uma deteção e diagnóstico de CEE em estadio precoce, com possibilidade de uma abordagem terapêutica menos invasiva.

A ressecção endoscópica constitui a modalidade de eleição no tratamento destas lesões em fases iniciais. A disseção endoscópica da submucosa (ESD) é uma técnica que permite a ressecção em bloco de lesões superficiais de forma minimamente invasiva, com elevadas taxas de cura com baixo risco de recorrência e, conseqüentemente, um aumento da sobrevida. No entanto, é importante ter em conta que este procedimento acarreta um risco de eventos adversos, dos quais se destaca a estenose.

Após a ressecção curativa de carcinoma epidermoide esofágico é essencial um seguimento adequado destes doentes.

Objetivos: Avaliar o papel da endoscopia digestiva no diagnóstico e tratamento de doentes com CEE. Através do relato de um caso clínico, facultar-se um exemplo objetivo daquilo que é a prática clínica que envolve estes doentes. A propósito deste caso, será ainda realizada uma revisão bibliográfica, visando a sistematização do conhecimento existente até ao momento.

Metodologia: A metodologia deste trabalho foi estabelecida através da seleção e análise ponderada de artigos de investigação e revisão bibliográfica. Foram pesquisados artigos científicos através da plataforma PubMed®, publicados em inglês, sem restrições quanto à data de publicação, mas, sempre que possível, com preferência por artigos mais recentes e em conformidade com a atualidade. A descrição do caso clínico será realizada através dos registos que constam nos processos clínicos eletrónicos dos doentes, presentes no sistema informático SClínico®.

Conclusões: O caso clínico apresentado evidencia como a deteção de CEE em estadio precoce é fulcral, de modo a permitir realizar uma abordagem minimamente invasiva, neste caso por ESD. Antes da realização deste procedimento, é crucial ter em conta e informar o doente das possíveis complicações associadas ao procedimento, nomeadamente a ocorrência de estenose, cujo risco aumenta com o envolvimento circunferencial da lesão. A estenose esofágica pode por vezes implicar a realização de múltiplas intervenções adicionais, afetando a qualidade de vida do doente.

A ESD oferece múltiplas vantagens em relação às outras abordagens, como a esofagectomia e a QRT, permitindo a exérese em bloco das lesões superficiais, mantendo a preservação do órgão;

permite também uma minimização de efeitos adversos associados a tratamentos sistêmicos, recuperação mais rápida, um menor tempo de hospitalização, e um menor impacto na qualidade de vida do paciente, sendo assim considerado o tratamento de eleição para o CEE precoce.

Palavras-chave: Esophageal squamous cell carcinoma; Esophagoscopy; Neoplasm Staging; Endoscopic Mucosal Resection; Adverse effects; Treatment Outcome

Abstract

Introduction: Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) is currently the 8th most common cancer worldwide. Significant endoscopic advancements have allowed for the detection and diagnosis of early-stage ESCC, enabling the possibility of a less invasive therapeutic approach.

Endoscopic resection is the treatment modality of choice for these early-stage lesions. Endoscopic submucosal dissection (ESD) is a technique that allows for en bloc resection of superficial lesions in a minimally invasive way, with high cure rates, low recurrence risk, and consequently, increased survival. However, it is important to consider that this procedure carries a risk of adverse events, most notably stenosis.

After curative resection of esophageal squamous cell carcinoma, appropriate follow-up for these patients is essential.

Objectives: Assessing the role of digestive endoscopy in the diagnosis and treatment of patients with ESCC. By recounting a clinical case, an objective example of the clinical practice involving these patients is provided. Additionally, a literature review will be conducted to systematize the existing knowledge up to the present moment.

Methodology: The methodology of this study was established through the selection and weighted analysis of research articles and literature reviews. Scientific articles were searched using the PubMed® platform, published in English, without restrictions on the publication date, but whenever possible, preference was given to more recent articles in accordance with current trends. The description of the clinical case will be conducted through the records available in the electronic medical records of the patients, present in the SClínico® computer system.

Conclusions: The clinical case presented highlights the crucial importance of detecting early-stage ESCC to allow for a minimally invasive approach, in this case, through ESD. Before performing this procedure, it's essential to consider and inform the patient about the possible complications associated with the procedure, notably the occurrence of stenosis, the risk of which increases with the circumferential involvement of the lesion. Esophageal stenosis may sometimes necessitate multiple additional interventions, affecting the patient's quality of life.

ESD offers several advantages over other approaches such as esophagectomy and CRT, allowing for en bloc resection of superficial lesions while preserving the organ. It also minimizes adverse effects associated with systemic treatments, enables faster recovery, shorter hospitalization time, and less impact on the patient's quality of life, thus being considered the treatment of choice for early-stage ESCC.

Keywords: Esophageal squamous cell carcinoma; Esophagoscopy; Neoplasm Staging; Endoscopic Mucosal Resection; Adverse effects; Treatment Outcome

Lista de Abreviaturas

- CEE – Carcinoma epidermoide do esófago
- CIS – Carcinoma in situ
- CO2 – Dióxido de carbono
- EDA – Endoscopia digestiva alta
- EDB – Endoscopia digestiva baixa
- EE – Estenose esofágica
- EMR – Mucosectomia
- ESD – Dissecção endoscópica da submucosa
- ESGE – Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal
- ESMO – Sociedade Europeia de Oncologia Médica
- ESTD – Dissecção endoscópica da submucosa por túnel
- EUS – Ultrassonografia endoscópica
- HGIN – Neoplasia intraepitelial de alto grau
- HPV – Vírus do papiloma humano
- IPCL – Intrapapillary capillary loops
- JES – *Japanese Esophageal Society*
- JGES – Sociedade Japonesa de Endoscopia Gastrointestinal
- LGIN – Neoplasia intraepitelial de baixo grau
- LVI – Invasão linfovascular
- NBI – Narrow band imaging
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- PEG – Gastrostomia endoscópica percutânea
- PET – Tomografia por emissão de positrões
- PSOF – Pesquisa de sangue oculto nas fezes
- QRT – Quimiorradioterapia
- RE – Recessão endoscópica
- RMN – Ressonância magnética nuclear
- TAC – Tomografia axial computadorizada
- TAP – Toraco-abdomino-pélvica
- TPSCP – Tumores primários secundários na cabeça e no pescoço
- TTS – *Through-the-scope*
- ULSSA – Unidade Local de Saúde de Santo António

Índice

Descrição do caso	1
Discussão	3
Epidemiologia e Fatores de risco.....	3
Apresentação clínica.....	4
Lesões precursoras	5
Diagnóstico	5
Detecção e descrição de lesões neoplásicas precoces	5
Avaliação histopatológica.....	7
Estadiamento.....	8
Abordagem terapêutica do carcinoma epidermoide esofágico precoce.....	9
Indicações para RE.....	10
Disseção Endoscópica da Submucosa	11
Eventos adversos: abordagem e prevenção	12
Abordagem pós ESD e Critérios de cura.....	14
Vigilância e prognóstico.....	15
Conclusões.....	16
Figuras.....	17
Bibliografia.....	18

Lista de Figuras

Figura 1 – Avaliação endoscópica pré procedimento.

Figura 2 – Etapas do procedimento.

Figura 3 – Avaliação endoscópica pós procedimento.

Descrição do caso

Doente do sexo masculino com 60 anos, com antecedentes clínicos de psoríase e dislipidemia, e hábitos etílicos com consumo de cerca de 100g de álcool por dia. Sem antecedentes familiares de neoplasia gastrointestinal. Em contexto de rastreio de cancro colorretal, foi feita pesquisa de sangue oculto nas fezes, que se revelou positivo. Realizou então colonoscopia total e endoscopia digestiva alta (EDA), sendo esta última no contexto de rastreio oportunista atendendo ao risco intermédio de cancro gástrico em Portugal. A EDA descrevia uma pápula com cerca de 6mm de maior diâmetro aos 25 cm da arcada dentária, com biópsias compatíveis com carcinoma epidermoide do esófago (CEE). A colonoscopia total não revelou alterações. Apresentava também uma tomografia axial computadorizada toraco-abdomino-pélvica (TAC TAP), realizada no exterior, sem alterações de relevo.

Repetiu EDA para avaliação na Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA), com endoscópico de alta-definição e com recurso a cromoscopia virtual e cromoscopia convencional com lugol, constatando-se 3 lesões: 1) lesão Paris 0-IIa aos 23cm dos incisivos, com cerca de 15mm; 2) distalmente dos 24cm dos incisivos aos 31cm dos incisivos, lesão Paris 0-IIb circunferencial; 3) distalmente, aos cerca de 33cm dos incisivos, lesão Paris 0-IIb com 9mm; todas com padrão glandular e microvascular desestruturado, do tipo B1 segundo a classificação da *Japanese Esophageal Society* (JES) (figura 1).

Foi proposto então para exérese endoscópica por disseção endoscópica da submucosa (ESD), realizada sob anestesia geral, com entubação orotraqueal. Realizou incisão circunferencial distal e proximal seguida de 2 túneis, com auxílio da técnica de tração *clip with line*, e incisão posterior das pontes laterais. Na revisão endoscópica, apresentava uma úlcera pós procedimento dos 20 aos 35cm dos incisivos. Posteriormente, recorreu-se a injeção de triancinolona na escara para profilaxia de estenose esofágica (EE). Cerca de 72h após o procedimento, foi também iniciado o protocolo de corticoterapia oral para profilaxia de EE, tendo ficado sob prednisolona 30mg/dia nas duas primeiras semanas, com desmame de 5mg/semana nas seis seguintes (figura 2).

A histologia mais avançada das três lesões revelou tratar-se de um CEE, bem diferenciado, m2, R0, sem permeação vascular, linfática ou perineural.

Após resultado histológico, foi discutido em consulta multidisciplinar de tumor digestivos, na qual foi decidido manter a vigilância, com reavaliação endoscópica em 3-6 meses e depois anualmente.

Cerca de 2 meses após o procedimento, o doente iniciou quadro de disfagia progressiva para sólidos, tendo realizado uma EDA com evidência de estenose, não transponível pelo endoscópio, com dilatação com balão TTS (*through-the-scope*). Atendendo ter evoluído com estenose refratária, foi necessária a colocação de prótese esofágica metálica autoexpansível parcialmente coberta, encontrando-se o doente neste momento com esta (figura 3).

Discussão

Epidemiologia e Fatores de risco

O cancro do esófago apresenta uma incidência significativa a nível mundial, sendo a 8ª neoplasia mais comum no mundo e a 6ª principal causa de mortes por neoplasia.¹ Esta apresenta dois tipos histológicos distintos: adenocarcinoma e carcinoma epidermoide. O adenocarcinoma é mais prevalente nos países desenvolvidos ocidentais, sendo o carcinoma epidermoide mais prevalente em países em desenvolvimento. Contudo, em países desenvolvidos, este último é encontrado em grupos minoritários. As regiões mais afetadas são a Ásia e a África subsariana, e são conhecidas como os “cinturões” do CEE. A epidemiologia deste subtipo histológico mostra uma distribuição desproporcional entre os sexos, afetando predominantemente os homens.²

A etiologia do CEE é multifatorial e dependente da população. A maioria ocorre em indivíduos a partir dos 65 anos em média. Os fatores de risco para o CEE são distintos dos do adenocarcinoma e incluem o uso de álcool e de tabaco. Contudo, em várias regiões onde a incidência desta neoplasia é alta, estas substâncias são raramente utilizadas devido às crenças culturais e religiosas. O tabagismo prévio e atual está associado a um risco de CEE de 2 a 4 vezes superior, em comparação com não fumadores, enquanto que o consumo de álcool resulta num risco aumentado de 2 a 9 vezes, em comparação com não consumidores.²

A ingestão de bebidas muito quentes é também considerada um fator de risco, uma vez que pode ser responsável por desencadear processos inflamatórios no esófago, bem como a própria lesão térmica pode resultar na perda da função de barreira do esófago, o que permite uma maior exposição a substâncias carcinogénicas.³

A ingestão de cáusticos contribui para o desenvolvimento de CEE, bem como a ingestão de vegetais em conserva, devido à formação de compostos potencialmente carcinogénicos durante o processo de conservação. O vírus do papiloma humano (HPV) está também associado ao desenvolvimento de CEE, contudo o número de casos associados ao HPV é muito baixo, pelo que esta etiologia permanece em estudo. Fatores de risco menos estabelecidos para o desenvolvimento de CEE incluem a baixa ingestão de frutas, exposição a radiação e agroquímicos, consumo excessivo de alimentos fritos, estilo de vida sedentário e baixa ingestão de fibra.⁴

Condições que alterem a anatomia esofágica também constituem um fator de risco, como por exemplo a acalásia, cujo risco é de desenvolvimento de CEE é 16 vezes superior nos primeiros 24 anos após o diagnóstico. A tilose, uma condição rara que leva à hiperqueratose das palmas das

mãos e plantas dos pés, também está implicada no CEE. O síndrome de Howell-Evans, um subtipo hereditário de tilose devido a uma mutação no gene RHBDF2, está também fortemente associado.¹ Em pacientes com cancro da cabeça e pescoço é comum a presença de tumores primários secundários síncronos, sendo o CEE o mais comum.⁵

O adenocarcinoma esofágico resulta de uma progressão gradual, desde a metaplasia até à displasia e ao adenocarcinoma, que ocorre principalmente no terço inferior do esófago e na junção gastroesofágica. O esófago de Barrett, é o principal fator de risco para adenocarcinoma esofágico, sendo que a doença do refluxo gastroesofágico, a obesidade, o tabaco e o álcool são os principais responsáveis pelo desenvolvimento desta condição.¹

É importante ainda referir que o CEE é mais comum no terço superior e médio do esófago, comparativamente ao adenocarcinoma, que é tipicamente encontrado no terço distal.¹

De facto, no caso descrito estamos perante um doente de 60 anos do sexo masculino com hábitos etílicos, que constituem fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de CEE. Adicionalmente, as lesões observadas na EDA estavam localizadas no terço médio esofágico, onde o CEE é mais frequentemente encontrado. Apesar deste subtipo histológico não ser tão prevalente nos países ocidentais como é o caso de Portugal, é importante ter em conta que este subtipo histológico pode estar presente, tal como se verificou neste caso.

Apresentação clínica

A maioria dos pacientes com CEE é assintomática e o diagnóstico muitas vezes é feito de forma incidental através de testes realizados por outras indicações, ou através de avaliação endoscópico realizado no contexto de rastreio oportunista, como reportado no caso acima descrito.

Contudo, alguns pacientes podem apresentar disfagia, que inicialmente se manifesta para alimentos sólidos e que posteriormente progride para líquidos, à medida que o crescimento do tumor obstrui o lúmen esofágico. De facto, a disfagia pré-diagnóstico é um preditor confiável de doença avançada.

Alguns pacientes podem ainda referir pirose, dispepsia ou tosse, embora estes sintomas sejam inespecíficos.

As hematemeses são um sinal inicial raro de apresentação do CEE, mas podem ocorrer. Por outro lado, em alguns pacientes, pode estar presente hemorragia gastrointestinal oculta.

A apresentação de CEE pode também cursar com síndrome consumptivo (nomeadamente perda ponderal significativa, anorexia e astenia), sobretudo nos casos de doença avançada.^{2,6}

No presente caso, estamos perante um doente assintomático, em que o CEE foi detetado no contexto de rastreio oportunista.

Lesões precursoras

A displasia é a única lesão confirmada como sendo precursora de CEE⁷, e caracteriza-se por anormalidades arquiteturais e citológicas, como atipia nuclear, perda da normal polaridade celular, e maturação anormal do tecido, sem que ocorra invasão da membrana basal. Quanto mais elevado for o grau de displasia, maior será o risco de progressão para CEE. Este processo ocorre no epitélio escamoso normal de forma sequencial, desde a hiperplasia de células basais, até à displasia ligeira, displasia moderada, displasia grave, carcinoma *in situ* (CIS) e carcinoma invasivo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou a displasia ligeira a moderada como neoplasia intraepitelial de baixo grau, e a displasia grave ou CIS classificada como neoplasia intraepitelial de alto grau.²

Um número significativo de marcadores genéticos e epigenéticos estão também envolvidos na patogénese do CEE. Mutações que levam à amplificação de oncogenes, nomeadamente CCND1, FGF3/4/19, SOX2, e EGFR, e outras que inativam genes supressores tumorais, como CDKN2A e CDKN2B, apresentam um papel importante nas etapas de transformação maligna da displasia em carcinoma. Os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de CEE, são em grande parte responsáveis pelo rápido desenvolvimento destas alterações genéticas que podem levar à malignidade.²

Diagnóstico

Deteção e descrição de lesões neoplásicas precoces

A endoscopia digestiva alta, nomeadamente a endoscopia de alta-definição com cromoscopia virtual e cromoscopia convencional com lugol, é o exame de eleição para a identificação e caracterização de lesões suspeitas de CEE, devendo ser realizadas biópsias destas áreas.⁷ Antes de qualquer abordagem terapêutica, deve ser feita uma caracterização detalhada de todos os aspetos da lesão, nomeadamente a sua morfologia, localização (com determinação da sua extensão proximal e distal), tamanho (incluindo referência ao seu envolvimento circunferencial) e padrão de superfície bem como avaliação cuidada para deteção de eventuais de lesões síncronas.

A classificação de Paris permite descrever a morfologia das lesões esofágicas. As neoplasias superficiais são representadas pelo prefixo “0” e classificadas em protusas (tipo 0-I), planas (tipo 0-II) e escavadas (tipo 0-III). No esófago, as neoplasias superficiais planas são as mais frequentes, e subdivide-se em: ligeira elevação (0-IIa), completamente plana (0-IIb) e ligeira depressão (0-IIc). As lesões protusas dividem-se em sésseis (0-Is), pediculadas (0-Ip) e 0-Isp (semipediculada).⁸

Esta classificação assume particular importância pois, em conjunto com as restantes características da lesão, permite perspetivar o resultado histológico e, conseqüentemente, a probabilidade de cura por ressecção endoscópica. As lesões Paris 0-Is, 0-Ip e IIc têm maior probabilidade de apresentar invasão (25-26%) em comparação com as lesões IIa ou IIb (9% e 0%, respetivamente). As lesões do tipo III são mais comumente do tipo infiltrativo, pelo que a sua ressecção endoscópica frequentemente não se perspetiva curativa.⁸

As lesões pré-malignas e malignas do esófago podem ser difíceis de detetar. As lesões mais facilmente identificadas na endoscopia são dos tipos Paris 0-I e 0-III e IIa, e estão associadas a invasão submucosa em mais de 80% das lesões. Por outro lado, as lesões planas e com ligeira depressão (Paris II-b e IIc) invadem a submucosa em 30% e 60%.⁸

O CEE em estadió precoce pode se apresentar sob a forma de lesões planas ou ligeiramente elevadas, constituindo a sua deteção um desafio. Estas podem apresentar alterações endoscópicas discretas, pelo que o recurso a técnicas como a cromoscopia virtual com *Narrow band imaging* (NBI) e cromoscopia convencional com lugol é importante para a deteção destas lesões.⁹

No que diz respeito ao lugol, este é um corante que contém iodo e é absorvido ativamente pelo glicogénio encontrado nas células escamosas normais do esófago, resultando numa coloração castanho-escuro da mucosa. Em oposição, as células neoplásicas têm menor concentração de glicogénio, devido à sua menor diferenciação celular e glicólise, o que resulta numa menor absorção, resultado em áreas com ausência de coloração acastanhada pela coloração de iodo de lugol, também chamadas “*pink sign*”. A sensibilidade e especificidade da endoscopia com cromoscopia convencional com lugol na deteção precoce do CEE variam de 96 a 100% e 57 a 64%, respetivamente. Nem todas as lesões “lugol-negativas” representam tecido neoplásico, uma vez que outras lesões que cursem com perda de glicogénio vão permanecer descoradas, sendo sempre essencial a avaliação histopatológica da lesão. Para além disso, esta técnica não é isenta de efeitos adversos, uma vez que a utilização deste corante pode despoletar hipersensibilidade ao iodo, laringite, pneumonite, desconforto torácico e náuseas. A aplicação de tiosulfato de sódio no

esófago após esta técnica, demonstrou potencialmente reduzir o desconforto torácico desencadeado.¹⁰⁻¹²

No que diz respeito à cromoscopia virtual, este encontra-se incorporado nos endoscópios atuais permitindo complementar a imagem ótica em luz branca, através da utilização de filtros que limitam a penetração da luz em determinados comprimentos de onda nos quais a hemoglobina absorve facilmente a luz, destacando os vasos sanguíneos da superfície da mucosa, as ansas capilares intrapapilares (*IPCL- Intrapapillary capillary loops*), o que permite identificar a arquitetura microvascular da mucosa bem como delinear as margens da neoplasia, o seu tamanho, localização e extensão.⁷ A classificação da JES categorizou as lesões de acordo com o tipo de IPCL: os microvasos do tipo A, sem irregularidade grave, correspondem a lesões não neoplásicas/ displasia de baixo grau; os microvasos do tipo B, com marcada irregularidade, sugerem lesões neoplásicas. O tipo B é ainda dividido em três categorias: B1 corresponde a neoplasias intraepiteliais de alto grau ou carcinoma intramucoso m1 ou m2; B2 a carcinoma invasor da *muscularis mucosae* (m3) ou sm1; e B3 a tumores no mínimo sm2. Esta classificação é útil para estimar a profundidade de invasão do CEE.^{13,14}

No caso deste doente, as três lesões observadas na EDA correspondiam a lesões superficiais planas (tipo 0-II), duas delas completamente planas (Paris 0-IIb), e outra com ligeira elevação (Paris 0-IIa). Para a sua deteção, o recurso a técnicas como a cromoscopia virtual e cromoscopia convencional com lugol foi essencial. De facto, na cromoscopia virtual as lesões apresentavam padrão glandular e microvascular desestruturado, correspondentes com tipo B1 segundo a classificação da JES, concordante com a histologia das lesões que revelaram tratar-se de um CEE intramucoso m2. É importante também referir que na cromoscopia com lugol constatou-se ausência de coloração acastanhada das lesões, sendo mais um elemento a favor do resultado histológico que se verificou posteriormente.

Avaliação histopatológica

Após realização de biópsias das lesões suspeitas por EDA de alta-definição com recurso às técnicas descritas, é essencial a avaliação histopatológica das amostras obtidas. As lesões displásicas são classificadas como neoplasia intraepitelial de baixo grau (LGIN) e neoplasia intraepitelial de alto grau (HGIN), não invadindo a membrana basal do epitélio; por outro lado, o carcinoma de células escamosas invade a membrana basal.¹⁵

As LGIN apresentam atipia celular moderada e estão limitadas à metade inferior do epitélio esofágico. Nas HGIN há o envolvimento de mais de metade do epitélio e verifica-se atipia celular

severa. Em ambas se observa a perda da normal polaridade celular, falta de maturação celular na superfície, núcleos aumentados e hipercromáticos com aumento da relação núcleo-citoplasma, e atividade mitótica aumentada.¹²

No caso do carcinoma de células escamosas, há invasão da membrana basal e é importante classificá-lo quanto à sua diferenciação: bem diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2) e pouco diferenciado (G3). Esta classificação tem em conta a atipia celular, atividade mitótica e a queratinização, em comparação com o epitélio normal. No carcinoma pouco diferenciado observam-se células com elevado índice mitótico, e queratinização mínima ou apenas focal. No bem diferenciado há um maior grau de queratinização, as células encontram-se alinhadas por camadas, e apresentam índices mitóticos baixos^{7,12}, como apresentado pelo doente do caso descrito.

Estadiamento

O CEE precoce engloba CEE T1 com envolvimento da lâmina própria (T1a m2), da muscular da mucosa (T1a m3) ou submucosa (T1b sm). Os CEE com envolvimento da submucosa (T1b) podem ser classificados como T1b sm1, 2 ou 3, dependendo da invasão do terço superior, médio ou mais profunda da submucosa ou como invasão superficial da submucosa (menos de 200 µm)^{9,14}. A invasão linfovascular (LVI) e a diferenciação, são outros fatores também importantes, havendo evidências de que a LVI pode ser um fator de risco significativo, independente da profundidade da invasão.⁸

A Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) não recomenda por rotina a realização de ultrassonografia endoscópica (EUS), Ressonância magnética nuclear (RMN), TAC ou tomografia por emissão de positrões (PET) previamente à ressecção endoscópica, sendo o papel destes exames de estadiamento duvidoso em lesões com profundidade estimada de invasão até T1 m3-sm1, dado o papel atual da endoscopia de alta-definição complementada com cromoscopia virtual. Estudos recentes enfatizaram a relevância da PET no que diz respeito a lesões T1, mostrando um possível papel da PET na identificação de lesões T1a quando nenhuma captação é observada na parede esofágica, mas esses estudos precisam de validação adicional. No entanto, uma vez que a PET é considerada um método de estadiamento padrão para o CEE avançado, o uso combinado de PET em conjunto com EDA, especialmente com achados microvasculares dos tipo B2 e B3 pode ser útil como método complementar para aferir se a exérese endoscópica é indicada para a lesão. Quando a lesão é visível na PET, uma outra alternativa terapêutica que não a exérese endoscópica deve ser considerada.¹⁴

Os carcinomas epidermoides esofágicos são frequentemente acompanhados por tumores primários secundários na cabeça e no pescoço (TPSCP). O prognóstico dos pacientes com um TPSCP adicional é pior do que o dos pacientes apenas com CCE esofágico, sendo que a prevalência combinada de TPSCP em pacientes com CCE esofágico é de 6,7%. Desta forma, os pacientes com CCE esofágico devem ser submetidos a um exame objetivo minucioso da região da cabeça e do pescoço para excluir TPSCP.¹⁶ No doente do caso descrito, não foram encontrados outros tumores primários secundários, contudo, é importante a realização periódica de um exame objetivo cuidadoso da região da cabeça e pescoço, tal como a realizada aquando o diagnóstico do CEE.

Deve também ser realizada uma avaliação de risco médico que deve incluir uma contagem sanguínea diferencial, bem como testes de função hepática, pulmonar, cardíaca e renal. O estado nutricional e a história de perda de peso devem também ser avaliados, uma vez que a perda de peso confere um risco operatório aumentado, piora a qualidade de vida do paciente e está associada a uma menor taxa de sobrevivência em caso de doença avançada.¹⁶

No caso descrito acabou por realizar TAC TAP previamente ao procedimento, tendo este exame sido realizado no exterior. Após avaliação na ULSSA, foi decidido que seria candidato a exérese endoscópica, e por isso, e de acordo com as *guidelines*, não foi realizado nenhum exame adicional, atendendo ao papel duvidoso de exames de estadiamento dado o papel da endoscopia de alta-definição complementada com a cromoscopia virtual.

Abordagem terapêutica do carcinoma epidermoide esofágico precoce

Atualmente a ressecção endoscópica (RE) é o tratamento de escolha para o CEE em estadiamento precoce.

A RE permite então uma abordagem minimamente invasiva do CEE precoce, com vantagens em relação à cirurgia e quimiorradioterapia (QRT). Comparativamente com a ressecção cirúrgica, a duração do tratamento e o tempo de internamento hospitalar são significativamente menores na RE, bem como os custos de hospitalização são substancialmente mais baixos, sendo a RE considerada mais segura e menos invasiva em pacientes com tumores em estadiamento precoce. Quando a abordagem terapêutica escolhida é a QRT, para tumores em estadiamento T1N0M0, verifica-se uma resposta completa. No entanto, verificam-se recidivas locais em cerca de 31% dos doentes, com uma taxa de sobrevivência específica da doença a 4 anos de apenas 52,8%.¹⁴

Para além disso, observam-se efeitos adversos não desprezíveis, como dispneia, esofagite, doença cardíaca isquémica, miocardite e arritmias cardíacas, estenose esofágica, derrame pleural e pericárdico e pneumonia. Considerando os riscos e benefícios entre a QRT e a RE em pacientes com CEE, a RE é uma melhor opção terapêutica, dada a sua baixa invasividade.^{12,14}

No CEE verifica-se uma invasão mais precoce e com um risco globalmente superior de metástases ganglionares em comparação com o adenocarcinoma esofágico. O risco de metástases ganglionares nos tumores da mucosa superficial (T1a-m1/m2) é de 0-5%, enquanto nos T1m3 é de cerca de 10%. Quando há envolvimento da submucosa superficial (T1b-sm1), o risco aumenta para 20%, e quando atinge o terço médio e profundo (T1b-sm2/3) o risco de metástases ganglionares aumenta para >50%.^{8,12}

É importante referir que para além da profundidade de invasão, a LVI, baixo grau de diferenciação, ulceração e tamanho do tumor constituem fatores de risco importantes para metástases ganglionares.¹⁶

Indicações para RE

As *guidelines* da ESGE recomendam a ESD como tratamento de eleição para a maioria das lesões superficiais do esófago de células escamosas, sobretudo para proporcionar uma ressecção em bloco potencialmente curativa com um estadiamento patológico preciso. A ESGE sugere que a ESD possa ser considerada para a ressecção em bloco de CEE não circunferencial clinicamente estadiado com T1a m3/T1b sm1 ou circunferencial clinicamente estadiado como T1a m1/m2.

Não há estudos randomizados a comparar a mucosectomia (EMR) com a ESD para tratamento de CEE, mas vários estudos europeus confirmaram a eficácia e superioridade da ESD em comparação com a EMR. Num estudo francês, a taxas de ressecção completa do grupo da ESD e da EMR era respetivamente 97.1 % versus 85 % (P < 0.01), e a taxa de sobrevida livre de doença aos cinco anos era respetivamente 95.2 % versus 73.4 % (P < 0.01). Numa meta-análise de estudos retrospectivos, a ESD tinha uma maior taxa de ressecção em bloco e ressecção curativa que a EMR, independentemente do tamanho da lesão. Desta forma, a ESD demonstrou ser superior à EMR no tratamento de CEE por apresentar taxas significativamente superiores de ressecção em bloco e ressecção curativa, independentemente do tamanho da lesão, e por estar associada a taxas de recorrência local consideravelmente menores.^{14,17}

Lesões do tipo Paris 0-I e 0-III apresentam frequentemente invasão da submucosa. Por outro lado, os tipos 0-IIa, 0-IIb e 0-IIc são frequentemente lesões restritas à mucosa. De acordo

com as diretrizes da JES para o tratamento de neoplasia esofágica, lesões planas (Paris 0–II), com invasão m1–m2, e extensão circunferencial de $\leq 2/3$ são indicação absoluta para a ressecção endoscópica, enquanto que lesões m3–sm1 ou com extensão circunferencial $\geq 3/4$ constituem uma indicação relativa.

Contudo, em pacientes com idade avançada e comorbidades significativas, que não queiram realizar esofagectomia, a ESD deve ser considerada como uma alternativa adequada para neoplasias bem diferenciadas m3 ou sm1, sem invasão linfática ou vascular, e com margens livres.

Disseção Endoscópica da Submucosa

A ESD é uma técnica exigente, com uma curva de aprendizagem longa e que requer equipamento especializado. Esta técnica tem vindo a ser cada vez mais adotada na Europa, mas é importante ter em conta a sua adequada realização de modo a diminuir o tempo procedimental e a ocorrência de eventos adversos.¹⁸ É realizada com o doente sob anestesia geral, e com ventilação mecânica por intubação orotraqueal.¹⁷

Esta técnica envolve um processo sistemático, que se inicia pela avaliação da lesão, marcação, injeção de solução na submucosa para elevar a lesão, incisão mucosa para aceder ao espaço da submucosa, seguida de disseção da submucosa sob a lesão. Este processo tem como objetivo a ressecção completa em bloco da lesão.

No esófago esta abordagem é particularmente difícil comparativamente com outros órgãos do trato digestivo. A configuração circular, a espessura reduzida da parede muscular e a influência dos movimentos cardíacos e respiratórios, tornam mais exigente a realização da ESD.

Lesões com envolvimento superior a dois terços da circunferência esofágica são um grande desafio na abordagem por ESD convencional. A disseção endoscópica da submucosa por túnel (ESTD), pode apresentar algumas vantagens na ressecção de grandes lesões epiteliais. Nesta técnica, são feitos inicialmente apenas dois cortes horizontais nos lados anal e oral, seguidos pela criação de um túnel submucoso entre os dois cortes transversais. A disseção lateral do túnel é então realizada. É ainda possível uma abordagem de duplo túnel, de modo a facilitar a ressecção de tumores esofágicos circunferenciais, envolvendo a criação de dois túneis opostos entre si e subsequente disseção lateral entre eles. A ESTD permite uma diminuição significativa do tempo de procedimento para lesões que se estendem a mais de 50% da circunferência, bem como se verifica uma menor lesão da parede muscular do esófago.^{18,19}

O *Pocket-creation method* é uma técnica de ESD que envolve a criação de uma pequena abertura na mucosa de modo a permitir o acesso do endoscópio na submucosa, e em seguida proceder à dissecação da submucosa abaixo da lesão, antes de abrir as margens e removê-la completamente. A diferença entre esta técnica e a ESTD está na criação de um túnel cego sem abertura na extremidade, enquanto na ESTD são criadas duas aberturas.

As estratégias de tração na ESD são cada vez mais utilizadas, de forma a facilitar o procedimento, e mostraram benefícios significativos na ESD esofágica, sobretudo nas lesões circunferenciais. Estas permitem elevar o retalho mucoso e proporcionar uma melhor exposição do espaço submucoso, facilitando a visualização e a identificação precisa do plano de dissecação e dos vasos sanguíneos. A técnica *clip with line* constitui uma técnica simples na qual um *clip* é fixado de forma a agarrar o retalho mucoso e através de uma linha que se encontra presa ao *clip*, permite puxar a lesão por tração externa da linha. Esta técnica, para além de simples e com poucos custos, diminui significativamente o tempo do procedimento e eventos adversos, bem como apresenta taxas mais altas de ressecção em bloco e RO.¹⁸

No caso deste doente, foi realizada ESTD, com a criação de dois túneis e auxílio da técnica de tração *clip with line*. De facto, o envolvimento da circunferência esofágica superior a dois terços da circunferência esofágica torna a ESTD uma boa opção. Além disso, estamos perante uma ESD esofágica, o que por si é uma técnica desafiante, sendo difícil manter a lesão na mesma posição à medida que a dissecação é realizada. O recurso à técnica de tração *clip with line* permitiu melhorar a visualização e a abordagem ao levantar o retalho mucoso e proporcionar melhor exposição do espaço submucoso durante o procedimento.

Eventos adversos: abordagem e prevenção

Na ESD esofágica, a hemorragia, perfuração e mortalidade são muito raras (<2%). Por outro lado, a estenose é uma complicação frequente, e está estritamente relacionada com a extensão circunferencial da ESD. No caso das recessões endoscópicas com envolvimento >50 % da circunferência do lúmen esofágico, a probabilidade de ocorrência de estenose é muito elevada, sendo que após uma ressecção circunferencial completa seja expectável a ocorrência de estenose em praticamente todos os doentes. Os fatores de risco para estenose conhecidos são a localização no terço superior do esófago, morfologia IIa/IIc, profundidade do tumor superior a m1/m2, extensão circunferencial >3/4, e comprimento longitudinal.¹⁸ Estes fatores podem levar à ocorrência de estenose, sendo estas frequentemente estenoses refratária, que se definem como a

incapacidade de manter uma estenose com um diâmetro de 14 mm após cinco sessões de dilatação realizadas em intervalos de duas semanas.²⁰

Desta forma, existem medidas com a finalidade de diminuir a taxa de estenose, que incluem a utilização de corticosteroides: oral e/ou localmente injetados. A injeção de corticosteroide local, que pode ser feita com triamcinolona, previne a formação de cicatrizes ao reduzir o processo inflamatório e inibir síntese de colagênio e proliferação de fibroblastos. Desta forma, diminui significativamente a incidência de estenoses.^{8,21}

No entanto, após resseções circunferenciais, a triamcinolona por si só pode não ser capaz de prevenir a ocorrência de estenoses. Os corticosteroides orais também são amplamente utilizados, com administração oral de prednisolona 30mg/dia nas duas primeiras semanas, com desmame de 5mg/semana nas seis seguintes.¹⁸

A hemorragia intraprocedimento pode ocorrer durante a ESD, sendo na maioria das vezes considerada um evento inerente em vez de uma complicação. Esta habitualmente é facilmente controlada endoscopicamente. A hemorragia tardia após ESD do esôfago é rara, ocorrendo apenas em 1 a 2% dos casos.^{18,21}

Uma das possíveis complicações da ESD é a perfuração durante o procedimento. Apesar da sua incidência ser baixa, é importante a sua detecção precoce de modo a evitar a intervenção cirúrgica.²¹ Na ESD esofágica, a insuflação com dióxido de carbono (CO₂) mostrou algumas vantagens tais como a rápida absorção e a redução significativa do enfisema após ESD esofágica.¹⁸

Embora não seja uma complicação frequente, o surgimento de febre pós ESD ou insuficiência respiratória devem ser investigadas e levantar a suspeita de infecção respiratória que pode ser causa pela aspiração de saliva ou refluxo durante o procedimento.²¹

No caso apresentado, o procedimento foi efetuado sob anestesia geral e intubação orotraqueal. Realizou uma ESD circunferencial, o que já tornaria a ocorrência de EE expectável. Ainda que tenha sido realizada injeção de triamcinolona na escara e posteriormente iniciada corticoterapia oral com prednisolona de acordo com o protocolo de profilaxia de EE, o doente apresentou uma estenose refratária, com necessidade de colocação de prótese.

Abordagem pós ESD e Critérios de cura

Segundo as *guidelines* da ESGE, a ressecção em bloco R0 de uma lesão superficial de células escamosas do esôfago, com histologia não mais avançada do que m2, bem a moderadamente diferenciado, sem LVI, deve ser considerada uma ressecção de muito baixo risco (curativa), e não se recomenda procedimentos adicionais de estadiamento ou tratamento.¹⁴

Uma ressecção em bloco R0 de um CEE m3 ou sm1, bem a moderadamente diferenciado e sem LVI, deve ser considerada uma ressecção de baixo risco (curativa) e, geralmente, não é recomendado tratamento adicional. No entanto, nestes casos, nomeadamente se a lesão tiver mais do que 20 mm, existe um baixo risco de presença de metástases ganglionares, sendo recomendado um estadiamento completo. A radioterapia complementar ou a QRT podem ser consideradas após uma ressecção curativa de um CEE m3/sm1, particularmente se for de dimensão superior a 20 mm, devendo esta hipótese ser discutida em consulta multidisciplinar.¹⁴

A RE em combinação com terapia adjuvante parece ser a abordagem adequada para o CEE que invade a mucosa profunda (pT1a-m3) ou a submucosa (pT1b). A terapia adjuvante pode ser na forma de esofagectomia, radioterapia ou QRT. Contudo, atualmente, não há uma recomendação clara a favor ou contra a realização de tratamentos adicionais em pacientes com CEE pT1a-m3.¹⁴

As lesões que apresentam invasão mais profunda (> 200 µm) da submucosa (T1b) estão associadas a metástases ganglionares em 50% dos casos, pelo que a RE é considerada uma ressecção de alto risco, e os pacientes devem ser tratados como um CEE avançado, nomeadamente com recurso a QRT ou esofagectomia.^{14,16}

De acordo com a *guidelines* da JES, existem fortes evidências para realizar tratamento adicional após RE, preferencialmente QRT, em pacientes que cumprem critérios de alto risco: tumor pouco diferenciado, LVI, e invasão profunda da submucosa. Contudo devem ser tomados em conta os riscos e benefícios associados, bem como as preferências do paciente.¹⁴

A cirurgia é uma opção para pacientes jovens com bom *performance status*, que cumpram critérios de alto risco (RE não curativa), particularmente se houver invasão profunda da submucosa e LVI, uma vez que, nesses casos, a sobrevida global pode ser melhor com a cirurgia.²²

Vigilância e prognóstico

Após a RE, geralmente é necessária uma vigilância apertada, de modo a detetar tanto recorrências locais como lesões metacrónicas. Esta deve ser feita através da realização de endoscopia de luz branca de alta-definição e cromoscopia, com biópsias apenas das áreas suspeitas após uma ESD curativa (R0) uma vez que nestes casos o risco de recorrência é consistentemente inferior a 1%–2%.¹⁴

Após uma ressecção curativa por ESD, a ESGE sugere a realização de endoscopia em 3-6 meses e depois anualmente. Não está recomendado a realização por rotina de EUS, RMN, TAC ou PET na vigilância após uma RE de risco muito baixo ou baixo (curativa), contudo estes podem ser considerados nos casos de CEE esofágico T1a-m3/T1b-sm1, especialmente se nenhum tratamento adicional tiver sido realizado.¹⁴

Ainda não há consenso acerca de quando interromper a vigilância endoscópica, uma vez que a maioria dos estudos mostra um aumento do aparecimento de lesões metacrónicas ao longo do tempo (sobretudo em pacientes idosos), sendo que o benefício de descobrir ou tratar uma lesão precoce deve ser ponderado tendo em conta a idade, comorbilidades e expectativa de vida do paciente. Desta forma, a decisão de interromper a vigilância deve ser individualizada.¹⁴

No caso deste doente, estamos perante uma ressecção em bloco R0 de um CEE T1a-m2 pelo que é considerada uma ressecção de muito baixo risco (curativa), sendo que a realização de procedimentos adicionais de estadiamento ou tratamento não se encontra recomendada. Após discussão em reunião multidisciplinar, foi decidido então manter vigilância endoscópica, sendo que esta deve ser realizada dentro de 3-6 meses e depois anualmente, com endoscopia de alta-definição e recurso a cromoscopia virtual bem como cromoscopia convencional com lugol, com biópsias de áreas consideradas suspeitas.

Conclusões

Neste caso clínico, estamos perante um paciente com fatores de risco conhecidos para CEE. Uma vez que a maioria dos pacientes com CEE é assintomática, o seu diagnóstico precoce é difícil, sendo na maior parte das vezes diagnosticado já em estadios avançados.

O desenvolvimento das técnicas de diagnóstico, com endoscopia de alta-definição, cromoscopia convencional com lugol e cromoscopia virtual, tem um papel fundamental pois, como se verificou neste caso, permitiu a deteção precoce de lesões compatíveis com CEE, tornando possível uma abordagem menos invasiva.

A ESD, embora seja uma técnica exigente, é a técnica de eleição na abordagem do CEE precoce, permitindo a resseção em bloco de lesões superficiais de forma minimamente invasiva, com elevadas taxas de cura e baixo risco de recorrência.

No entanto, é importante considerar e discutir com o doente as complicações associadas ao procedimento, especialmente a EE. Estas podem afetar significativamente a qualidade de vida dos doentes, pela necessidade de intervenções adicionais, tal como demonstrado no caso.

A ESD é uma técnica minimamente invasiva que oferece múltiplas vantagens em relação à esofagectomia e à QRT, entre elas a preservação do órgão, uma recuperação mais rápida, menor tempo de hospitalização e um menor impacto na qualidade de vida do paciente. Aliado a isto, permite também a remoção completa das lesões superficiais do esófago, minimizando os efeitos adversos sistémicos associados à QRT e evitando as complicações graves e a morbilidade significativa relacionadas com a esofagectomia, constituindo o tratamento de eleição para o CEE precoce.

Figuras

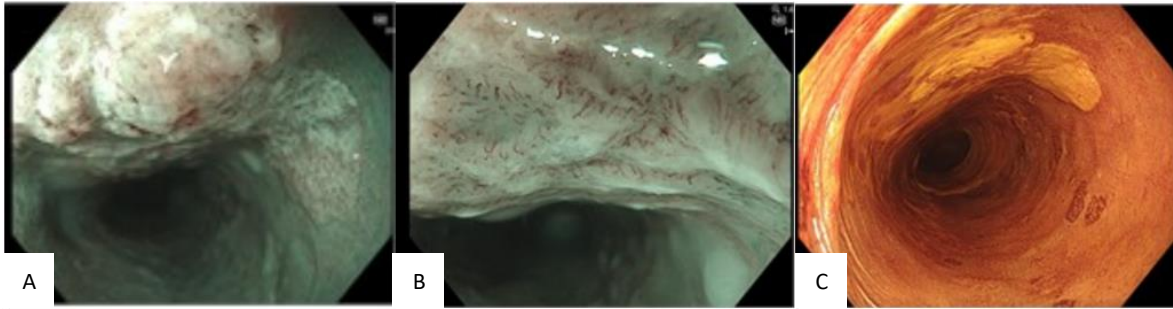


Figura 1 – Avaliação endoscópica pré procedimento usando cromoscopia virtual (A e B) e cromoscopia convencional com lugol (C). Em (B) é possível observar o padrão JES B1 sob cromoscopia virtual.

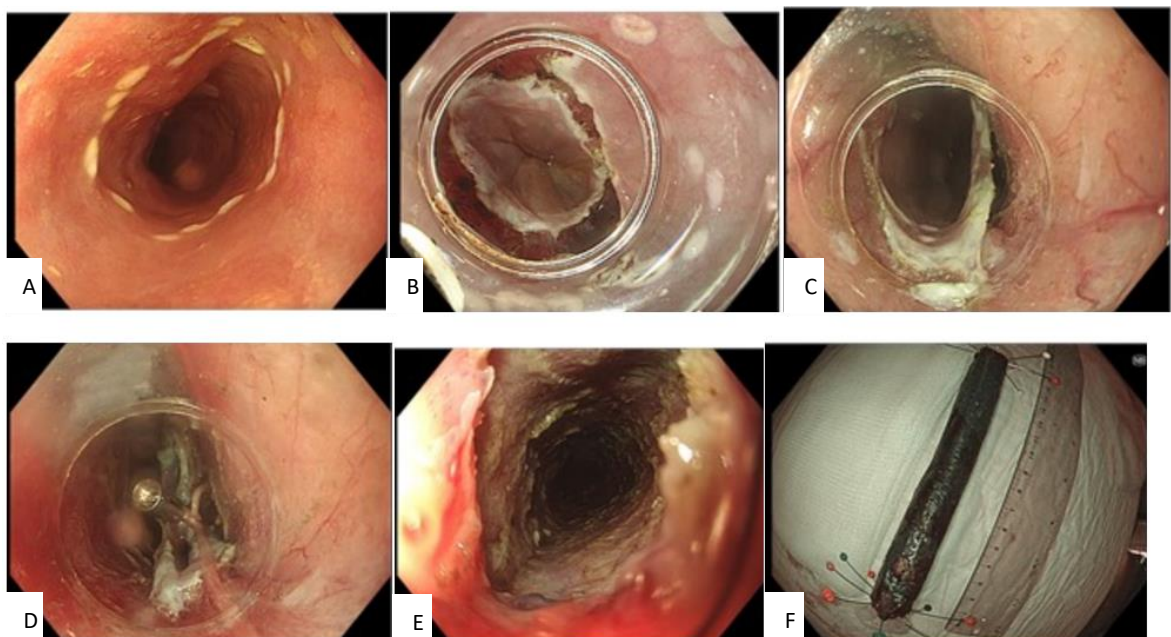


Figura 2 – Etapas do procedimento: (A) Marcação; (B) Incisão; (C) Disseção da submucosa usando a técnica de túnel; (D) Uso adicional da técnica *clip with line* permitindo tração da peça; (E) Úlcera pós resseção; (F) Peça ressecada

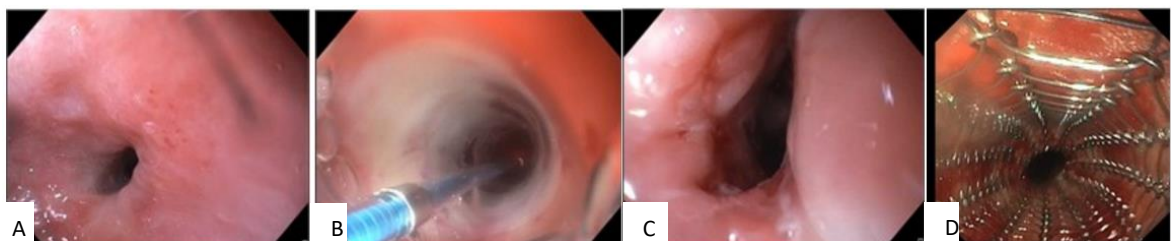


Figura 3 - Avaliação endoscópica pós procedimento: (A) Estenose esofágica; (B) Dilatação da estenose com balão TTS; (C) Estenose esofágica pós dilatação; (D) Prótese esofágica metálica autoexpansível parcialmente coberta

Bibliografia

1. Uhlenhopp DJ, Then EO, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of esophageal cancer: update in global trends, etiology and risk factors. *Clin J Gastroenterol*. 2020;13(6):1010-1021. doi:10.1007/s12328-020-01237-x
2. Codipilly DC, Wang KK. Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51(3):457-484. doi:10.1016/j.gtc.2022.06.005
3. Lam AK, ed. *Esophageal Squamous Cell Carcinoma Methods and Protocols*. 1st ed. Springer-Verlag New York Inc.; 2020.
4. Chidambaram S, Markar SR. Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Foregut J Am Foregut Soc*. 2024;4(1):65-71. doi:10.1177/26345161231201961
5. Chung CS, Lo WC, Chen KC, et al. Clinical benefits from endoscopy screening of esophageal second primary tumor for head and neck cancer patients: Analysis of a hospital-based registry. *Oral Oncol*. 2019;96:27-33. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.06.038
6. Lam AK. Introduction: Esophageal Squamous Cell Carcinoma-Current Status and Future Advances. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2020;2129:1-6. doi:10.1007/978-1-0716-0377-2_1
7. Lam AK. Histopathological Assessment for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2020;2129:7-18. doi:10.1007/978-1-0716-0377-2_2
8. Zeki SS, Bergman JJ, Dunn JM. Endoscopic management of dysplasia and early oesophageal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;36-37:27-36. doi:10.1016/j.bpg.2018.11.003
9. Zhang R, Lau LHS, Wu PIC, Yip HC, Wong SH. Endoscopic Diagnosis and Treatment of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2020;2129:47-62. doi:10.1007/978-1-0716-0377-2_5
10. Kandiah K, Chedgy FJQ, Subramaniam S, Thayalasekaran S, Kurup A, Bhandari P. Early squamous neoplasia of the esophagus: The endoscopic approach to diagnosis and management. *Saudi J Gastroenterol Off J Saudi Gastroenterol Assoc*. 2017;23(2):75-81. doi:10.4103/1319-3767.203366
11. Yip HC, Chiu PWY. Endoscopic diagnosis and management of early squamous cell carcinoma of esophagus. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 8):S689-S696. doi:10.21037/jtd.2017.06.57
12. Shimizu M, Zaninotto G, Nagata K, Graham DY, Lauwers GY. Esophageal squamous cell carcinoma with special reference to its early stage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(2):171-186. doi:10.1016/j.bpg.2013.03.010
13. Oyama T, Inoue H, Arima M, et al. Prediction of the invasion depth of superficial squamous cell carcinoma based on microvessel morphology: magnifying endoscopic classification of the Japan Esophageal Society. *Esophagus Off J Jpn Esophageal Soc*. 2017;14(2):105-112. doi:10.1007/s10388-016-0527-7
14. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2022. *Endoscopy*. 2022;54(6):591-622. doi:10.1055/a-1811-7025

15. Lam AK. Application of Pathological Staging in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2020;2129:19-31. doi:10.1007/978-1-0716-0377-2_3
16. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):992-1004. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.003
17. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(9):829-854. doi:10.1055/s-0034-1392882
18. Libânio D, Pimentel-Nunes P, Bastiaansen B, et al. Endoscopic submucosal dissection techniques and technology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy*. 2023;55(04):361-389. doi:10.1055/a-2031-0874
19. Zhai YQ, Li HK, Linghu EQ. Endoscopic submucosal tunnel dissection for large superficial esophageal squamous cell neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2016;22(1):435-445. doi:10.3748/wjg.v22.i1.435
20. Siersema PD. How to Approach a Patient With Refractory or Recurrent Benign Esophageal Stricture. *Gastroenterology*. 2019;156(1):7-10. doi:10.1053/j.gastro.2018.11.040
21. Okubo Y, Ishihara R. Endoscopic Submucosal Dissection for Esophageal Cancer: Current and Future. *Life Basel Switz*. 2023;13(4):892. doi:10.3390/life13040892
22. Abe S, Hirai Y, Uozumi T, et al. Endoscopic resection of esophageal squamous cell carcinoma: Current indications and treatment outcomes. *DEN Open*. 2022;2(1):e45. doi:10.1002/deo2.45