

**INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE
FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ
INSTITUTO DE PESQUISAS MÉDICAS**

ARTUR ADOLFO PARADA

**LESÕES SERRILHADAS SUPERFICIALMENTE ELEVADAS E LESÕES
DEPRIMIDAS CONVENCIONAIS E SEUS RISCOS PARA CARCINOMA.
ASPECTOS ENDOSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS. CONSIDERAÇÕES
SOBRE A HISTOGÊNESE E O RASTREAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL.**

CURITIBA

2020

ARTUR ADOLFO PARADA

**LESÕES SERRILHADAS SUPERFICIALMENTE ELEVADAS E LESÕES
DEPRIMIDAS CONVENCIONAIS E SEUS RISCOS PARA CARCINOMA.
ASPECTOS ENDOSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS. CONSIDERAÇÕES
SOBRE A HISTOGÊNESE E O RASTREAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná / Instituto de Pesquisas Médicas (IPEM) como requisito parcial de obtenção do título de Doutor.

Orientador: Osvaldo Malafaia

CURITIBA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná)

P222 Parada, Artur Adolfo.

Lesões serrilhadas superficialmente elevadas e lesões deprimidas convencionais e seus riscos para carcinoma: aspectos endoscópicos e histopatológicos, considerações sobre a histogênese e o rastreamento do câncer colorretal / Artur Adolfo Parada. — Curitiba, 2020.

Orientador: Prof. Dr. Osvaldo Malafaia.

Tese (doutorado) – Instituto Presbiteriano Mackenzie, Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, 2020.

1. Câncer de cólon. 2. Pólipos do cólon. 3. Colonoscopia. 4. Rastreamento.
I. Título.

CDD 616.994347

A todos os que sempre confiaram em nosso trabalho

Aos filhos, que representam a razão de ser de nossas vidas

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que de forma direta ou indireta participaram conosco da elaboração desta tese.

Ao Professor Dr. Osvaldo Malafaia, meu orientador, pela sua preciosa colaboração e estímulo.

A todos os professores dos cursos da pós-graduação e especialmente aos doutores Nicolau Gregori Czezko e Jurandir Marcondes Ribas. A Marcia Olandovski e a Marcia Koike por seus criteriosos trabalhos nas análises estatísticas.

Ao IPEM (Instituto de Pesquisas Médicas) e a CAPES, que permitem o acesso de vários profissionais a este nível de pesquisa.

A todos os colegas da pós-graduação pela dedicação, incentivo, amizade e convivência nestes anos.

Ao Hospital 9 de Julho e a todos os seus funcionários, assim como ao Centro de Diagnóstico e Terapêutica Endoscópica, ao Serviço de Endoscopia do Hospital 9 de Julho e ao Laboratório de Anatomia Patológica Diagnóstica. que sempre demonstraram estreita colaboração, organização e carinho com os nossos pacientes.

Agradecimento a todos de nossa equipe e nominalmente a Camila Jacinto, Tania Mara Cesar, Érika Gomes da Rosa, Sofia Helena Chagas Parada, Jean Szulc Baptista, Paulo Melo, Frederico Salvador Assirati, Filadelfio Euclides Venco, Roberto El Ibrahim, Ying Siu Tung, Carlos Eduardo Santos, Carlos Cavenague, Eloy Taglieri, José Celso Ardengh, Marcio Llamas Lopes, Felipe Devai, Rodrigo Sant'Ana, Rafael Monici, Alexandre Biasi, Mariana Maymone, Miguel Varca Neto, Nildete Diger, Otavio Micelli, Tulio Medeiros, Paula Bechara Poletti, Thiago Festa Secchi, Helcio Brito e Matheus Degiovani e a tantos outros que ainda trabalham ou já trabalharam conosco e também colaboraram expressivamente com a elaboração desta Tese.

Agradecimento especial a Amilcar Gustavo Parada, responsável pela organização e toda a estruturação de nosso serviço de endoscopia.

A toda minha família pela compreensão e incentivo sempre demonstrados ao longo dos anos.

“A persistência é o caminho do êxito”

Charles Chaplin

RESUMO

Introdução: Nas colonoscopias há ainda muitas lesões perdidas, a proteção é menor no cólon proximal e acontecem muitos casos de carcinomas de intervalo. **Objetivo:** Comparar as características das lesões serrilhadas superficialmente elevadas (G1) com as lesões deprimidas (G2), que são as lesões mais difíceis de detectar durante as colonoscopias e seus riscos para câncer. **Método:** Estudo retrospectivo, transversal, observacional, no Hospital 9 de Julho, em São Paulo, Brasil. G1: 217 lesões serrilhadas superficiais elevadas ressecadas de janeiro 2012 - maio 2019. G2: 558 lesões deprimidas, janeiro 2006 – maio 2019. **Resultados:** No G1, 47 lesões IIA com 5 a 10 mm (21,7%) e 170 LST (78,3%) com > 10 mm (até 8,0 cm), em 12653 colonoscopias (1,7%). No G2, 558 lesões (IIA+IIC - 63,8%, IIC - 23,5% e IIC+IIA - 12,7%) a partir de 1 ou 2 mm (até 6,0 cm), em 36174 colonoscopias (1,5%). Idade: G1 aumentando nos > 60 anos e as deprimidas, nos > 50 anos ($p = 0,026$). No G1 sexo feminino (63,4%) e no G2, não houve predominância ($p < 0,001$). Tamanho médio: G1: 16,2 mm e G2: 9,2mm. G1: predomínio de 1,0 a 2,0 cm e deprimidas <10 mm ($p < 0,001$). No G1 185 lesões < 20 mm, sendo 62,7% hiperplásicas e 37,3% ASS. Nas 32 lesões > 20 mm, 22 ASS (68,7%) e 10 PH (31,3%) ($p < 0,05$). No G2, com um grande percentual de displasias AG em relação as de BG ($p < 0,001$) e esta diferença se acentuou a partir de 10 mm. Localização: G1 predominou no cólon proximal e G2, no distal e reto ($p < 0,001$). No G1, todas as 17 lesões do reto eram hiperplásicas (100%), no sigmoide, 18 de 22 (81,8%) e no descendente 18 de 19 (94,7%). Por outro lado, 94,5% dos 91 ASS se localizaram no cólon proximal. Quanto a histologia no G1 não observamos nenhum carcinoma invasivo para a submucosa e no G2, 28 casos (5,0%). Excluindo os pólipos hiperplásicos do G1 e considerando os carcinomas invasivos para a submucosa como neoplasias de alto grau no G2, ficamos com 91 adenomas sésseis serrilhados no G1, com 88 (96,7%) com alterações mucosas arquiteturais discretas (NIMBG) e 3 (3,3%) neoplasias na mucosa de alto grau (NIMAG) e no G2, 417 NIMBG e 141 Neoplasias de Alto Grau, sendo 113 na mucosa (NIMAG) e 28 adenocarcinomas invadindo a submucosa ($p < 0,001$). **Conclusão:** As lesões serrilhadas ressecadas são maiores, se localizam preferencialmente no cólon proximal ao ângulo esplênico, principalmente em mulheres, a partir da sexta década e com um gradiente crescente de alterações arquiteturais do reto ao ceco. As deprimidas são menores, em todos os segmentos do cólon, em ambos os sexos, a partir da quinta década e com grau acentuado de displasia e que se mantém praticamente inalterado em relação a sua localização. Os 91 ASS apresentaram displasias intensas em 3,3% dos casos e nenhum carcinoma. As 558 lesões deprimidas apresentaram displasias intensas na mucosa em 20,2% dos casos e carcinomas invadindo a submucosa em 5,0%, totalizando neoplasia de alto risco em 25,2% das lesões deprimidas ($p < 0,001$).

Palavras chaves: Lesões serrilhadas. Lesões deprimidas. Câncer de intervalo. Rastreamento. Colonoscopia. Pólipos do cólon. Câncer do cólon.

ABSTRACT

Introduction: There are many missed lesions in colonoscopy, protection is less effective in the proximal colon and there are many cases of interval cancer. **Objective:** Compare the characteristics of superficially elevated serrated lesions with depressed lesions, which are the most difficult lesions to detect during colonoscopies. **Method:** Retrospective, cross-sectional and observational study at Hospital 9 of July, São Paulo, Brazil. G1: 217 superficially elevated lesions with the histological diagnosis of serrate lesions, from January-2012 to May-2019 and G2: 558 depressed lesions from January-2006 to May-2019. **Results:** In G1, 47 IIA lesions with 5 to 10 mm (21,7%), 170 LST (78,3%) > 10 mm (maximum of 8.0 cm) in 12653 colonoscopies (1,7%). In G2, 558 lesions (IIA + IIC - 63.8%; IIC - 23.5% and IIC + IIA - 12.7%) from 1 or 2 mm (up to 6.0 cm), in 36174 colonoscopies (1.5%). Age: G1 increasing in > 60 years; G2, in > 50 years ($p = 0.026$). In G1, females predominated (63.4%) and in G2 there was no predominance ($p < 0.001$). Average size: G1, 16.2 mm and G2, 9.2 mm ($p < 0.001$). In G1 185 lesions < 20 mm (62.7%) being hyperplastic and 69 SSA (37.3%). In the 32 lesions > 20 mm, 22 SSA (68.7%) and 10 HP (31.3%) ($p < 0.05$). In G2, all with a high percentage of high-grade dysplasia in relation to the low-grade, and this difference was accentuated from 10 mm ($p < 0.001$). Location: G1 predominated on the proximal colon and G2 on the distal and rectum ($p < 0.001$). In G1, all 17 lesions of the rectum were hyperplastic (100%), sigmoid, 18 out of 22 (81.8%) and descendant 18 out of 19 (94.7%). On the other hand, 94.5% of the 91 SSA were in the proximal colon. As for histology in G1, we did not observe any invasive submucosal carcinoma and in G2, 28 cases (5.0%). Excluding the hyperplastic polyps of G1 and considering invasive submucosal carcinoma as high-grade neoplasm in G2, we had 91 serrated adenomas in G1, with 88 (96.7%) LGIMN and 3 (3.3%) HGIMN and in G2, 417 LGIMN and 141 high-grade neoplasms (113 mucosal neoplasia – HGIMN - and 28 submucosal adenocarcinomas) ($p < 0.001$). **Conclusion:** Serrated lesions are larger, and usually located proximally to the splenic flexure, in women, especially from the age of 60 onwards and with an increasing gradient of architectural atypia from the rectum to the cecum. The depressed lesions are smaller, in all segments of the colon, in both sexes, from the age of 50 onwards and with a marked degree of atypia, which remains practically unchanged in relation to its location. The 91 SSA presented intense atypia in 3.3% of the cases and no carcinoma. The 558 depressed lesions presented intense atypia in the mucosa in 20.2% of the cases and submucosal carcinomas in 5.0%, adding up to a total of high-risk neoplasia in 25.2% of the depressed lesions ($p < 0.001$).

Keywords: Serrated lesions. Depressed lesions. Interval cancer. Screening. Colonoscopy. Colon polyps. Colorectal cancer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Adenoma Sésil Serrilhado – Tipo IIA.....	26
Figura 2 – Adenoma Serrilhado Tradicional	27
Figura 3 – Adenoma Serrilhado Tradicional – Histologia.....	27
Figura 4 – Lesão Hiperplásica	28
Figura 5 – ASS, IIA/IIB com índigo carmim e magnificação de imagem.....	28
Figura 6 – Pólipo hiperplásico, tipo IIA, com 5 mm e padrão de criptas II	30
Figura 7 – Pólipo Hiperplásico Microvesicular (MVHP)	31
Figura 8 – Lesão Hiperplásica – Histologia	31
Figura 9 – ASS/P com pequena depressão	32
Figura 10 – Lesão hiperplásica – com padrão de criptas II	33
Figura 11 – Histologia – Adenoma Sésil Serrilhado	34
Figura 12 – Adenoma Sésil Serrilhado - Histologia	34
Figura 13 – ASS com bordas mal definidas. Ressecção após índigo carmim	35
Figura 14 – Adenoma Sésil Serrilhado – NBI	36
Figura 15 – LST – PD, com índigo carmim. Ressecção e clipe.....	37
Figura 16 – Grande ASS – cromoscopia com índigo carmim.....	37
Figura 17 – Pequena lesão hiperplásica com 5 mm e com padrão de criptas II.....	38
Figura 18 – LST hiperplásica grande em cólon transversal	40
Figura 19 – ASS/P – Videoendofotografia da Peça.....	41
Figura 20 – Dois ASS – detalhes da mucosa com índigo carmim	42
Figura 21 – PH – índigo carmim e magnificação de imagem	42
Figura 22 – ASS/P com Pontos de Hiperemia – Mucosectomia.....	43
Figura 23 – ASS – magnificação de imagem – padrão de criptas II e IIO.....	44
Figura 24 – ASS/P, lesão hipervascularizada. Magnificação de Imagem.....	44
Figura 25 – Imagens Histológicas – PH, ASS/P, ASS/P, AST.....	47
Figura 26 – Histologia – ASS	48
Figura 27 – Histologia – ASS com displasia de alto grau	48
Figura 28 – ASS com atipia de alto grau (NIMAG) - Histologia	49
Figura 29 – ASS com carcinoma invasivo para a submucosa - Histologia	49
Figura 30 – ASS evoluindo para câncer invasivo em 8 meses.....	52
Figura 31 – ASS - IIA finamente granular, simulando lesão deprimida.....	52
Figura 32 – ASS com carcinoma	54
Figura 33 – Lesão IIC com indentação em cólon descendente. �ndigo carmim.....	56
Figura 34 – Lesão IIC com 3 mm em cólon transversal. NBI	56

Figura 35 – Lesão deprimida do cólon sigmoide – índigo carmim e FICE	57
Figura 36 – IIC+IIA – 5 mm – padrão de criptas IIIS. Peça de REM.....	57
Figura 37 – LST com erosões – IIC+IIA	58
Figura 38 – Lesão deprimida - neoplasia intraepitelial com alto grau	58
Figura 39 – Lesão IIC em cólon transverso com 8 mm no maior eixo	60
Figura 40 – Lesão deprimida - 3,5 mm de diâmetro, infiltrando a submucosa.....	62
Figura 41 – Lesão elevada com depressão apical importante.....	63
Figura 42 – IIC+IIA, com 1,2 cm, infiltrando até sm1	64
Figura 43 – Lesão IIA+IIC, neoplasia intraepitelial de alto grau.....	65
Figura 44 – Lesão IIA+IIC com 1,0 cm infiltrando até sm2	66
Figura 45 – Ressecção endoscópica da mucosa sob água.....	71
Figura 46 – ASS/P – índigo carmim e REM	72
Figura 47 – ASS com displasia e ASS com carcinoma - sem e com NBI	73
Figura 48 – Histologia Lesões IIC - NIMBG e NIMAG	74
Figura 49 – Lesões IIC – SM1 e avançada	74
Figura 50 – Lesão IIC+IIA (LST-PD) – não se elevou após injeção submucosa	75

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Lesões serrilhadas e deprimidas – faixa etária	79
Gráfico 2 – Lesões serrilhadas e deprimidas – sexo	80
Gráfico 3 – Lesões serrilhadas e deprimidas – tamanho (mm)	82
Gráfico 4 – Lesões serrilhadas e deprimidas: cólon distal e reto x cólon proximal	84
Gráfico 5 – Adenomas sésseis serrilhados e lesões deprimidas – NIEBG e NAG	85
Gráfico 6 – Lesões serrilhadas – anatomopatológico x tamanho (mm)	89
Gráfico 7 – Lesões serrilhadas – anatomopatológico x tamanho (cm)	90

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Lesões serrilhadas – macroscopia e tipos de lesões.....	80
Quadro 2 – Lesões serrilhadas e lesões deprimidas – tipos de lesões	81
Quadro 3 – Lesões serrilhadas e lesões deprimidas – localização	83
Quadro 4 – Lesões serrilhadas e deprimidas – anatomopatológico	84
Quadro 5 – Lesões serrilhadas: anátomo x tipo de lesão – macroscopia.....	86
Quadro 6 – Lesões deprimidas: anátomo x tipo de lesão – macroscopia.....	86
Quadro 7 – Lesões serrilhadas e deprimidas – anátomo x localização	87
Quadro 8 – Lesões serrilhadas e deprimidas: anátomo	88
Quadro 9 – ASS e deprimidas – NIEGB e NIEAG x sexo	91
Quadro 10 – Lesões serrilhadas e deprimidas – idade média em anos	92

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Lesões serrilhadas e deprimidas – faixa etária.....	78
Tabela 2 – Lesões serrilhadas e deprimidas – sexo	79
Tabela 3 – Lesões serrilhadas e deprimidas – tamanho (mm)	81
Tabela 4 – Lesões serrilhadas e deprimidas: cólon distal e reto x cólon proximal.....	83
Tabela 5 – Adenomas sésseis serrilhados e lesões deprimidas – NMBG e NAG	85
Tabela 6 – Lesões serrilhadas – anatomopatológico x tamanho.....	89
Tabela 7 – Lesões deprimidas – anatomopatológico x tamanho (mm).....	89
Tabela 8 – Adenomas sésseis serrilhados: sexo e NIMBG e NIMAG	90
Tabela 9 – Lesões deprimidas – sexo e NIMBG e NAG.....	91

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	Adenocarcinoma serrilhado
AP	Anatomopatológico
ASS	Adenoma séssil serrilhado
ASS/P	Adenoma séssil serrilhado/pólipo
ASS/P–SD	Adenoma séssil serrilhado/pólipo – sem displasia
ASS/P–CD	Adenoma séssil serrilhado/pólipo – com displasia
AST	Adenoma serrilhado tradicional
CA	Carcinoma
CA - S	Carcinoma serrilhado
CA-SM	Carcinoma invadindo a submucosa
CCR	Carcinoma colo- retal
CIMP	Cpg island methylator phenotype
EMR	Endoscopic mucosal resection
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
HG-IEN	High grade intraepithelial neoplasia
IMS	Instabilidade de microsatelite
IM	Intramucoso ou mucoso
JNET	Japan NBI expert team
LG-IEN	Low grade intraepithelial neoplasia
LST	Laterally spreading tumours

M	Mucosa
MLH1	MutL Homolog 1 (proteína do gem no cromossoma 3)
MVHP	Microvesicular hyperplastic polyp
MC	Mucosectomia
NAG	Neoplasia de alto grau (alto grau e carcinoma-sm)
NBI	Narrow Band Imaging
NIM	Neoplasia intramucosa
NIMAG	Neoplasia intramucosa de alto grau
NIMBG	Neoplasia intramucosa de baixo grau
NIMAG-S	Neoplasia intramucosa de alto grau serrilhada
NIMBG-S	Neoplasia intramucosa de baixo grau serrilhada
OMS	Organização mundial de saúde
PH	Pólipo hiperplásico
REM	Ressecção endoscópica da mucosa (Mucosectomia)
SM M	Invasão maciça da submucosa
SM S	Invasão discreta (“slight”) da submucosa
SM1	Terço superior da submucosa
SM2	Terço médio da submucosa
SM3	Terço inferior da submucosa
WHO	World health organization
TIF	Teste imunoquímico de sangue nas fezes

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	CLASSIFICAÇÃO DE PARIS	11
1.2	OBJETIVOS	20
1.2.1	Objetivos Específicos.....	21
1.3	DESENHO DO ESTUDO	22
2	REVISÃO DA LITERATURA	23
2.1	RASTREAMENTO.....	23
2.2	CÂNCER DE INTERVALO	24
2.3	LESÕES SERRILHADAS	25
2.3.1	Visão Geral	25
2.3.2	Aspectos moleculares da via carcinogênica	28
2.3.3	Via adenoma-carcinoma e via serrilhada.....	29
2.3.4	ASS/P e pólipos hiperplásicos microvesiculares.....	30
2.3.5	Hérnia de criptas através da muscular da mucosa	32
2.3.6	Patologia: adenoma séssil serrilhado (ASS/P)	33
2.3.7	Lesões hiperplásicas versus serrilhadas	34
2.3.8	Aspectos endoscópicos das lesões serrilhadas.....	36
2.3.9	Deteção de ASS e prevalência em colonoscopias.....	38
2.3.10	Potencial maligno dos adenomas séssis serrilhados.....	40
2.3.11	Aspectos endoscópicos e histológicos das displasias ou carcinomas	43
2.3.12	Lesões serrilhadas e displasias.....	45
2.3.13	Displasia de baixo grau e de alto grau.....	47
2.3.14	Prevalência de displasias ou carcinomas em lesões serrilhadas.....	49
2.3.15	Lesões serrilhadas com câncer – aspectos endoscópicos	52
2.3.16	Adenocarcinomas convencionais e serrilhados	53
2.3.17	Adenocarcinomas serrilhados precoces	53
2.4	LESÕES DEPRIMIDAS	55
2.4.1	Adenocarcinoma mucoso e submucoso	59
2.4.2	Adenocarcinoma deprimido.....	60
2.4.3	Genética em lesões não-polipoides e deprimidas	61
2.4.4	Lesões não-polipoides e deprimidas no ocidente	61
2.4.5	Prevalência de lesões deprimidas	61

2.4.6	Análise das lesões deprimidas	62
2.4.7	Aspecto macroscópico e invasão da submucosa	64
2.4.8	Padrões de criptas e invasão da submucosa	66
2.4.9	Classificação JNET	67
2.4.10	Avaliação da invasão da submucosa por injeção endoscópica	67
2.4.11	Invasão da submucosa e metástases ganglionares	67
2.4.12	Outros fatores de risco	69
2.4.13	Brotamento neoplásico.....	69
2.4.14	Expansão dos critérios para o tratamento endoscópico	69
3	MATERIAL E MÉTODOS	71
3.1	CLASSIFICAÇÃO DE VIENNA.....	75
3.2	CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE	75
3.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA	77
4	RESULTADOS	78
4.1	G1 E G2	78
4.2	FAIXA ETÁRIA	78
4.3	SEXO	79
4.4	TIPOS DE LESÕES	80
4.5	TAMANHO (mm)	81
4.6	LOCALIZAÇÃO	83
4.7	CÓLON DISTAL E RETO X CÓLON PROXIMAL.....	83
4.8	ANATOMOPATOLÓGICO.....	84
4.9	NIMGB E NAG E NIEGB E NAG	85
4.10	ANÁTOMO X TIPO DE LESÃO – MACROSCOPIA.....	86
4.11	ANÁTOMO X LOCALIZAÇÃO	87
4.12	ANÁTOMO X TAMANHO	88
4.13	SEXO, NIMGB E NIMAG E NAG.....	90
4.14	IDADE	92
5	DISCUSSÃO	93
5.1	LESÕES SERRILHADAS SUPERFICIALMENTE ELEVADAS (G1).....	93
5.1.1	Detecção e prevalência	91
5.1.2	Histologia, tamanho e localização	95
5.1.3	Lesões serrilhadas quanto ao sexo	97
5.1.4	Idade dos subgrupos com lesões serrilhadas.....	98
5.1.5	Prevalência de displasias ou carcinomas em lesões serrilhadas.....	98
5.1.6	Tipos macroscópicos e histologia.....	99
5.1.7	Endoscopia e lesões serrilhadas	100

5.1.8	Adenocarcinomas serrilhados	100
5.2	LESÕES DEPRIMIDAS (G2).....	101
5.2.1	Detecção, prevalência, sexo e localização	101
5.2.2	Tamanho, idade e histologia	102
5.2.3	Tipos macroscópicos e histologia.....	105
5.3	COMPARAÇÃO ENTRE LESÕES SERRILHADAS SUPERFICIALMENTE ELEVADAS E LESÕES DEPRIMIDAS	106
5.3.1	Idade.....	106
5.3.2	Sexo.....	106
5.3.3	Tipos macroscópicos.....	106
5.3.4	Tamanho médio e preponderante em lesões serrilhadas e deprimidas	107
5.3.5	Localização	107
5.3.6	Histologia	107
5.3.7	Tamanho das lesões hiperplásicas, serrilhadas e deprimidas	108
5.3.8	Adenomas sésseis serrilhados: sexo e NIEGB e NIEAG.....	108
5.3.9	Lesões deprimidas: sexo NIMGB e NIMAG.....	109
5.3.10	A idade média em anos das lesões serrilhadas e deprimidas	109
6	CONCLUSÃO	110
	REFERÊNCIAS	113
	ANEXOS	131
	ANEXO 1 – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS.....	131
	ANEXO 2 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	132

1 INTRODUÇÃO

Uma verdadeira revolução ocorreu na colonoscopia nos últimos anos, que passou de um exame de diagnóstico para um exame de rastreamento do câncer colorretal, com a sua utilização em larga escala em vários países, permitindo também a realização de inúmeros procedimentos terapêuticos.

O rastreamento mais precoce poderia salvar mais vidas, e começando com 40 a 45 anos, pode ser uma opção mais adequada do que se iniciando aos 50 anos. O aumento na incidência e na mortalidade em faixas etárias mais jovens demonstram a necessidade de ações neste sentido (BRAY et al., 2018).

Quando a colonoscopia é utilizada como exame de rastreamento em pacientes acima de 50 anos ou acima de 40 com história familiar, o índice de detecção de adenomas, em países ocidentais, é de cerca de 20 a 40% e de adenomas avançados (com mais de 10 mm, com componente viloso ou com displasias de alto grau) é de 6 a 10% e o de carcinomas invasivos para a submucosa, em torno de 1,0% (LIEBERMAN et al., 2003; 2012).

Com relação aos outros métodos de rastreamento, a colonoscopia é o único que permite a detecção mais detalhada das lesões e ressecção da grande maioria delas de uma forma rápida e segura. Várias sociedades médicas estabeleceram diretrizes, baseadas em evidências, em que se utiliza a colonoscopia, como custo-efetiva, nos programas de rastreamento do câncer colorretal, porém sua efetividade é menor no cólon direito do que no esquerdo (FREEMAN, 2008).

O tratamento endoscópico, após o diagnóstico adequado, consiste na ressecção local da lesão, que deve se limitar às camadas mais superficiais da parede intestinal - mucosa e submucosa - e apresentar risco mínimo de comprometimento ganglionar ou de metástases à distância, o que corresponde geralmente a lesões que se estendem até o terço superior da submucosa.

A utilização de corantes (índigo carmim e ácido acético) é praticamente mandatória, para uma avaliação minuciosa das lesões. Aparelhos com alta resolução, magnificação de imagens e cromoscopias digitais (NBI ou "*Narrow Band Imaging*"), da Olympus, FICE ou BLI ("*Fujinon Intelligent Chromo Endoscopy*" ou "*Blue Light Imaging*") da Fujinon, ISCAN da Pentax ou SPIES da *Storz* são opções modernas e

muito interessantes (REY, KIESSLICHM, HOFFMAN, 2014), (EAST et al., 2014), (DUMONCEAU, 2016) (HURT et al 2019).

Como resultado das ressecções endoscópicas consegue-se um grande impacto com redução da incidência do câncer colorretal em 60 a 90% na população em que foram realizados exames de rastreamento, com redução também da mortalidade, como já evidenciado em muitos trabalhos publicados (WINAVER et al., 1993; CITARDA et al., 2001).

No entanto, mesmo com exames adequados e minuciosos ocorrem perda de lesões. Estas, em sua maioria, são lesões superficiais, uma vez que as lesões polipoides são mais facilmente diagnosticadas. As lesões superficiais elevadas, adenomatosas são muito frequentes e mais difíceis de serem diagnosticadas do que as polipoides, porém, devido a sua maior vascularização, não tão difíceis quanto as chamadas hoje de lesões serrilhadas e que frequentemente se apresentam superficialmente elevadas, com a mesma coloração da mucosa adjacente e com mínima vascularização (REX et al., 2012; HETZEL et al., 2010).

Muitos estudos sugerem que os carcinomas de intervalo, ou seja, aqueles diagnosticados antes da realização de uma colonoscopia dentro do prazo recomendado nas diretrizes, são mais proximais do que distais e que não foram diagnosticados provavelmente, dentre vários fatores, por se desenvolverem a partir destas lesões superficiais (BAXTER et al., 2009; BRESSLER et al. 2007; KAHN et al., 2011; LAIYEMO et al., 2011; LAKOFF et al., 2008; LEAPER et al., 2004; SINGH et al.; 2010), que podem ser superficialmente elevadas (IIA), superficialmente planas (IIB) ou superficialmente deprimidas (IIC, IIC+IIA ou IIA+IIC) (KUDO et al., 2008), (MATSUDA et al., 2010).

Quando estas lesões superficialmente elevadas crescem lateralmente em relação a superfície do cólon ou do reto e atingem diâmetros maiores do que 10 mm, elas são denominadas de tumores de espraiamento lateral (LST ou "*lateral spreading tumors*") (KUDO et al., 2008; LAMBERT & TANAKA, 2012).

Os carcinomas de intervalo em geral correspondem a lesões que crescem muito rapidamente ou a lesões perdidas nas colonoscopias ou que não foram adequadamente ressecadas em exames anteriores e isto pode ocorrer em 1,7% a 27% dos exames (INOUE et al., 2008; REX et al., 1997).

1.1 CLASSIFICAÇÃO DE PARIS

As lesões precoces, conforme a Classificação de Paris (elaborada em 2002 e publicada em 2003), são as que infiltram no máximo até a submucosa e classificadas como zero (O). As lesões polipoides, como do tipo I: 0-Ip pediculada, 0-Isp subpediculada ou 0-Is sésil. As com discretas elevações ou depressões, são chamadas de superficiais e classificadas como do tipo O-II: as superficialmente elevadas (até 2,5 mm de altura) como 0-IIa, as planas, como 0-IIb e as deprimidas, como 0-IIc. As escavadas ou ulceradas, como do tipo 0-III, porém estas praticamente não existem no cólon. Além disto existem as formas mistas das lesões precoces, como IIC+IIA, IIA+IIC, IS+IIC e outras tal como publicado pela Classificação de Paris (2003).

Com a evolução dos conceitos, com a melhora tecnológica e com o treinamento dos endoscopistas conseguimos diagnosticar cada vez mais estas lesões superficiais. A grande maioria destas lesões superficiais do cólon são adenomas convencionais e em alguns casos são carcinomas. As lesões serrilhadas, hiperplásicas e os adenomas sésseis serrilhados, representam uma parte significativa destas lesões pois, frequentemente, assumem o aspecto macroscópico de lesão superficialmente elevada, do tipo IIA ou LST da Classificação de Paris.

Os casos de pacientes que já tinham realizado colonoscopia com ressecções de todas as lesões identificadas e que tiveram outro câncer antes do período estabelecido para controle (entre 3 a 5 anos), foram denominados de câncer colorretal pós-colonoscopia ou de câncer de intervalo (BAXTER et al., 2011) e uma parte expressiva destes carcinomas se localiza no cólon proximal (ceco, ascendente e transversal) e supostamente devem ser superficiais.

Achava-se que as lesões hiperplásicas eram benignas, porém, nos últimos anos estas lesões serrilhadas, que apresentam criptas com padrão em dente de serra ou criptas dilatadas e tortuosas na base da lesão, acima da muscular da mucosa, e que compõem um grupo heterogêneo, estão sendo muito discutidas como responsáveis pela via serrilhada para o CCR, havendo crescentes evidências de que possam representar uma parte substancial das lesões perdidas, que representariam a fase inicial dos carcinomas de intervalo, principalmente no cólon proximal (SNOVER et al., 2005; SNOVER, 2011), porém há muitos casos perdidos também no cólon esquerdo ou distal. Neste sentido, outros autores acham que os carcinomas que não

foram diagnosticados são principalmente os superficiais deprimidos, que correspondem a um número menor de lesões diagnosticadas mas que evoluem mais rapidamente e correspondem a número expressivo de lesões precoces colorretais que invadem a submucosa (KUDO et al., 2008).

Na histogênese dos tumores gastrointestinais esporádicos (não hereditários) uma única célula se transforma por mutação ou mutações e gradualmente vai se proliferando e assumindo formas diferentes na mucosa até se transformar em um tumor que infiltra cada vez mais a parede do órgão. Quanto menores e mais superficiais as lesões que diagnosticarmos e ressecarmos mais nos aproximamos do entendimento da histogênese do câncer colorretal. Nosso propósito é diagnosticar as lesões nestas fases iniciais, com grande possibilidade de cura com as ressecções endoscópicas ou cirúrgicas. Com esta finalidade são realizados os rastreamentos.

Lesões superficiais, no entanto, principalmente as serrilhadas e as deprimidas, comumente passam despercebidas quando da realização de colonoscopias. As análises das características destas lesões serrilhadas e deprimidas podem gerar resultados interessantes obtidos a partir da comparação dos dois grupos em relação ao nosso entendimento da evolução das alterações citológicas e estruturais diagnosticadas e, em uma grande casuística, fornecer subsídios para tomada de decisões em procedimentos de ressecções e para programas de rastreamento visando a redução do número de lesões perdidas e conseqüentemente reduzindo os carcinomas de intervalo.

1.2 OBJETIVOS

Este trabalho foi idealizado a partir de publicações recentes enfatizando o papel das lesões serrilhadas superficiais e das lesões deprimidas na histogênese do câncer colorretal e principalmente como prováveis lesões iniciais nos casos de carcinomas de intervalo.

Objetivando comparar estas lesões superficialmente elevadas (IIA ou LST) que foram ressecadas por colonoscopias e diagnosticadas histologicamente como serrilhadas (hiperplásicas, adenomas sésseis serrilhados e carcinomas) com as

lesões deprimidas neoplásicas convencionais (neoplasias de baixo grau, de alto grau e carcinomas), que também foram ressecadas por colonoscopia.

1.2.1 Objetivos Específicos

Comparar o grau de displasia destas lesões e sua relação com os tamanhos das lesões.

Em resumo:

- a) Comparar idade e sexo dos pacientes e suas localizações nos diferentes segmentos do cólon ou no reto. Como existem dificuldades de diagnóstico destas entidades com pequenas amostras de tecidos obtidas por biópsias encaminhadas aos patologistas, opta-se por fazer este estudo baseado no diagnóstico histopatológico de lesões serrilhadas de produtos de ressecções endoscópicas, com mais de 5 mm de diâmetro, entre janeiro de 2012 e maio de 2019, comparando com as lesões neoplásicas deprimidas, de qualquer tamanho, ressecadas entre janeiro de 2006 e maio de 2019.
- b) Idade e sexo dos pacientes comparadas com os 2 tipos de lesões: lesões serrilhadas superficialmente elevadas com as lesões neoplásicas convencionais deprimidas.
- c) Comparar o tamanho das lesões nos 2 grupos.
- d) Determinar a prevalência dos dois tipos de lesões nos diferentes segmentos do cólon e no reto.
- e) Analisar o grau de alteração arquitetural e celular (neoplasias na mucosa com baixo grau de displasia, neoplasias na mucosa com alto grau de displasia e carcinomas invasivos para a submucosa) nos dois tipos de lesões colorretais: serrilhadas superficialmente elevadas (G1) e neoplásicas superficialmente deprimidas (G2).
- f) Verificar quantas destas lesões, nos 2 grupos, ocorreram em pacientes com menos de 50 anos de idade e com mais de 75 anos e que poderiam se beneficiar de modificações propostas nos programas de rastreamento.

- g) Com uma grande casuística de lesões ressecadas, avaliar-se-à os riscos destas lesões em diferentes tamanhos, por gênero, e em diferentes faixas etárias em que ocorrem as lesões com neoplasias na mucosa com baixo grau de displasia (NIMBG), neoplasias na mucosa com alto grau de displasia (NIMAG) e carcinomas já invadindo a submucosa (CA-SM).

1.3 DESENHO DO ESTUDO

Estudo retrospectivo transversal horizontal que objetiva:

1) Analisar um grupo de pacientes submetidos a ressecções endoscópicas de lesões superficialmente elevadas, com 5,0 mm ou mais de diâmetros e com o diagnóstico histopatológico de lesão serrilhada (G1) comparando com o outro grupo com o diagnóstico de lesões deprimidas convencionais, também ressecadas por colonoscopias (G2).

2) Estudar os parâmetros como idade, sexo, tamanho, localização, aspectos endoscópicos e histopatológicos de cada grupo e de seus subtipos, correlacionando-se os dois grupos.

3) Analisar os 2 grupos quanto a alterações arquiteturais e displasias citológicas de baixo grau e de alto grau na mucosa e carcinomas invadindo a submucosa como parâmetros para caracterização de riscos para o paciente e para programas de rastreamento do câncer colorretal e dedução do tempo que estas lesões passam de lesão epitelial sem displasia para neoplasia mucosa ou intraepitelial de baixo grau, para neoplasia mucosa ou intraepitelial de alto grau e para carcinoma invasivo para a submucosa.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 RASTREAMENTO

A colonoscopia tem sido utilizada no rastreamento do câncer colorretal em pacientes sem sintomas ou com pouca sintomatologia. Várias sociedades médicas estabeleceram diretrizes neste sentido (FREEMAN, 2008).

Os rastreamentos deveriam começar aos 50 anos de idade para a população em geral e parar aos 75 anos ou se não houver expectativa de vida maior que 10 anos, principalmente nas pessoas que já realizaram colonoscopias e não apresentaram lesões. Para pessoas que não realizaram rastreamento os exames poderiam ser considerados até aos 85 anos de idade, dependendo das condições clínicas dos pacientes (REX et al., 2017).

A incidência de câncer do reto para adultos jovens nos EUA dobrou de 1991 a 2014 e se estima que aumentará por volta de 270% até 2030 (SIEGEL et al., 2017).

A recomendação atual, de algumas sociedades médicas, conforme proposto pela American Cancer Society, é de abaixar a idade do início do rastreamento de 50 anos para 45 ou 40 anos. Além disto, todos os pacientes com qualquer teste positivo, como a pesquisa imunológica de sangue nas fezes, devem realizar a colonoscopia (WOLF et al., 2018; MANNUCCI et al., 2019).

A recomendação de rastreamento por colonoscopia a cada 10 anos para pacientes com exames iniciais normais e com menor tempo para os que apresentem riscos familiares ou por patologias prévias, entre os 50 anos e 75 anos, reduz a incidência de CCR de 62% a 88% e a mortalidade em 79% a 90%, evitando 22 a 24 mortes por CCR a cada 1000 pessoas rastreadas (BIBBINS-DOMINGO et al., 2016). Já se demonstrou, no entanto, que a colonoscopia tem probabilidade maior de perder lesões superficiais do que os típicos adenomas polipoides elevados (WIJKERSLOOTH et al., 2013; KAHI et al., 2011) e isto teria implicações para o resultado do rastreamento. Alguns estudos sugerem que a redução na incidência e mortalidade é de aproximadamente 75% a 80% no câncer do cólon distal e de 40% a 65% no câncer do cólon proximal (BRENNER et al., 2011; 2014; BAXTER et al., 2012; DOUBENI et al., 2016).

A Colonoscopia e o TIF devem ser recomendados para o rastreamento do CCR, sendo melhor oferecer primeiro a Colonoscopia e a seguir o TIF para os que se recusarem ou não puderem fazer a Colonoscopia. A colonoscopia tem a grande vantagem sobre os outros métodos de rastreamento por detectar adenomas convencionais com menos que 1,0 cm e as lesões serrilhadas (REX et al., 2017). Em estudo que comparou o DNA nas fezes e o TIF, com 9989 participantes, 65 (0,7%) tiveram lesões pré-cancerosas avançadas (adenomas avançados ou lesões serrilhadas com 1,0 cm ou mais de diâmetro) na colonoscopia. A sensibilidade para a detecção destas lesões foi de 42,4% com o DNA e de 23,8% com o TIF ($p < 0,001$). Para a detecção de lesões serrilhadas com 1,0 cm ou mais de tamanho, as sensibilidades foram, respectivamente, de 42,4% e 5,1% ($p < 0,001$) (IMPERIALE et al., 2014).

2.2 CÂNCER DE INTERVALO

Os casos de pacientes que já tinham realizado colonoscopia com ressecções de todas as lesões identificadas e que tiveram outro câncer até 36 meses depois, foram denominados de câncer colorretal pós-colonoscopia ou de câncer de intervalo. Em um estudo a este respeito, 584 (47,3%) tinham lesões no cólon distal e 676 (53,6%) no cólon proximal (BAXTER et al., 2011)

Em trabalho sobre câncer de intervalo (ROBERTSON et al., 2014) foram incluídos 9167 participantes, com idade média de 62 anos e com média de seguimento de 47,2 meses. Carcinoma invasivo de intervalo foi diagnosticado em 58 (0,6%), sendo que 78% eram carcinomas precoces, no entanto, 9 (16%) evoluíram para óbitos. Destes casos, 30 (52%) foram classificados como lesões perdidas no exame anterior, 11 (19%), como prováveis ressecções incompletas e não-invasivas e 14 (24%) como prováveis novas lesões. O diagnóstico de câncer pode ter sido postergado em 3 casos (5%), por falhas na detecção por biópsias (ROBERTSON et al., 2014).

Em estudo com 993 casos de carcinomas, 51 foram considerados câncer de intervalo (5,1%) sendo que 31 (60%) estavam no cólon proximal e 20 (40%) no cólon distal. A incidência de CCR de intervalo foi de 0,3 a 0,9% devido ao crescimento rápido do novo tumor ou a perda de lesões no último exame. Os resultados deste estudo sugerem que os carcinomas de intervalo teriam mais chances de nascer em um adenoma serrilhado do que os carcinomas não de intervalo.

A grande maioria das lesões serrilhadas são encontradas no reto e no sigmoide se considerarmos os pólipos hiperplásicos, porém os adenomas serrilhados, com mais de 1,0 cm que provavelmente podem estar associados com câncer, ocorrem principalmente no cólon proximal. Os dados sugerem que as falhas nas colonoscopias não são o único mecanismo que explica os carcinomas de intervalo e que o crescimento rápido dos tumores pode ter um papel importante, especialmente no cólon distal. As lesões serrilhadas são um grupo heterogêneo, podem ser perdidas em colonoscopias, correspondem a cerca de 5% dos carcinomas de intervalo e apresentam progressão mais rápida e com maior invasão linfática e metástases ganglionares do que os correspondentes carcinomas em adenomas (SAWHNEY et al., 2006).

Alguns autores enfatizam que a heterogeneidade da natureza das lesões precursoras pode ser mais complexa e o ponto de vista de que elas nascem de adenomas ou de carcinomas de-novo pode ser simplificação exagerada de um problema muito mais difícil (FREEMAN, 2008).

2.3 LESÕES SERRILHADAS

2.3.1 Visão geral

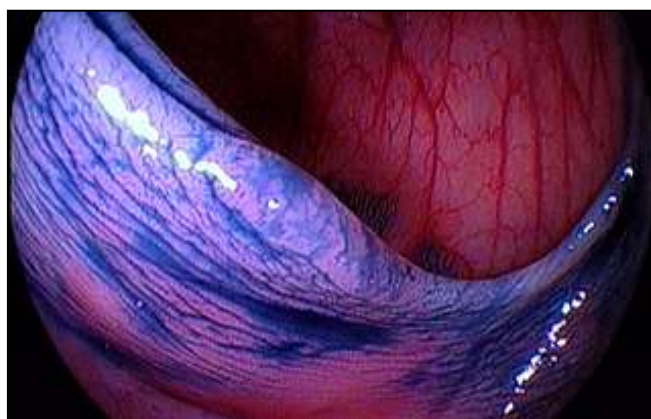
Até cerca de 30 anos atrás os pólipos hiperplásicos eram vistos como lesões benignas, sem potencial maligno e quase todas as lesões hoje consideradas serrilhadas eram vistas como hiperplásicas, exceto os adenomas serrilhados tradicionais. Atualmente as lesões hiperplásicas são consideradas lesões serrilhadas

e estas foram subdivididas em pólipos hiperplásicos (PH), adenomas sésseis serrilhados (ASS/P), adenomas serrilhados tradicionais (AST) e pólipos mistos. Estes subtipos em geral são identificados pelas características arquiteturais e citológicas, pela localização no cólon e pela extensão e localização da zona proliferativa (REX et al., 2012).

Os hiperplásicos em geral são pequenos e se localizam muito frequentemente, no reto e sigmoide e representam cerca de 70 a 95% das lesões serrilhadas, com baixo potencial maligno. Os adenomas serrilhados tradicionais (AST) são raros, maiores, elevados, em geral no cólon esquerdo, apresentam potencial maligno e representam cerca de 1% das lesões serrilhadas. Os ASS, que são mais comuns, em geral são superficialmente elevados ou planos, com dificuldades maiores no seu diagnóstico e representam 5% a 25% das lesões serrilhadas ressecadas. Além disto podem ser inadequadamente ressecados, pelas bordas mal definidas, aumentando a chance de ocorrer um carcinoma de intervalo. (ANDERSON, 2014; REX et al., 2012; DHILLON et al., 2019).

Nosso entendimento das lesões serrilhadas evoluiu desde a descrição dos adenomas serrilhados em 1990 (LONGACRE, FENOGLIO-PREISER, 1990), dos adenocarcinomas serrilhados (ACS) (JASS, SMITH, 1992) e o reconhecimento dos adenomas sésseis serrilhados em 1996 (TORLAKOVIC, SNOVER, 1996).

FIGURA 1 – ADENOMA SÉSSIL SERRILHADO – TIPO IIA

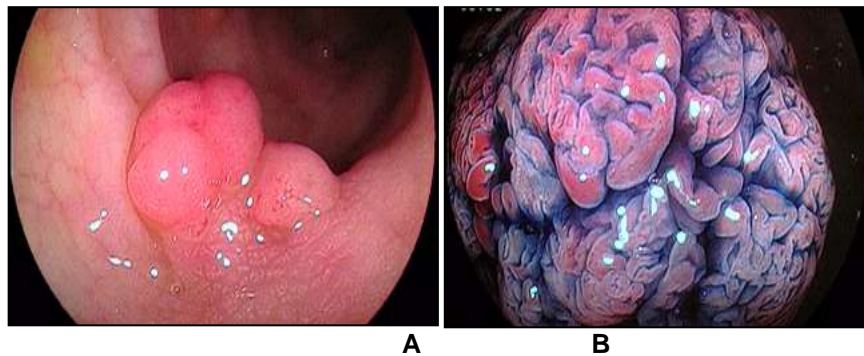


FONTE: O autor (2013).

NOTA: Lesão Tipo Prega Edemaciada - Superficialmente Elevada, IIA – finamente granulosa, em cólon ascendente – com índigo carmim.

Adenocarcinomas serrilhados (ACS) representam a progressão maligna das lesões serrilhadas com displasias de baixo ou de alto grau (NIMBG-S ou NIMAG-S), mais comumente dos adenomas sésseis serrilhados (ASS), considerados um de vários pontos finais de um padrão de progressão conhecido como a via serrilhada da neoplasia (GARCÍA-SOLANO et al., 2010; TAKASHI et al., 2000). Aproximadamente 25% dos carcinomas nascem por esta via (LEGGET, WHITEHALL, 2010; SNOVER, 2011). Estes casos, em sua grande maioria, se originam em lesões serrilhadas como o ASS e o AST (BETTINGTON et al., 2013; BAUER, PAPACONSTANTINOU, 2008).

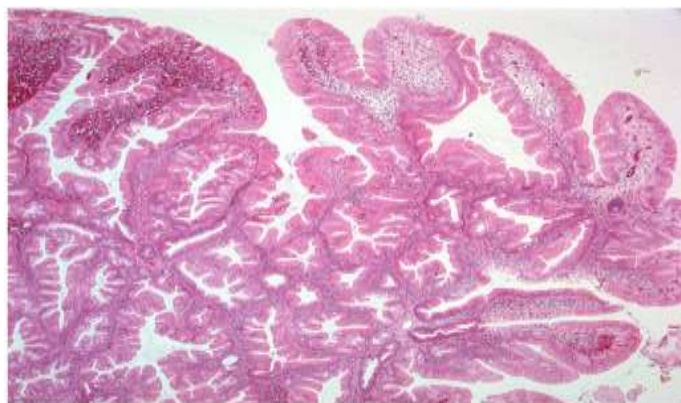
FIGURA 2 – ADENOMA SERRILHADO TRADICIONAL



FONTE: O autor (2011).

NOTA: A) Lesão Sésil – Adenoma Serrilhado Tradicional; B) Adenoma Serrilhado Tradicional – índigo carmim.

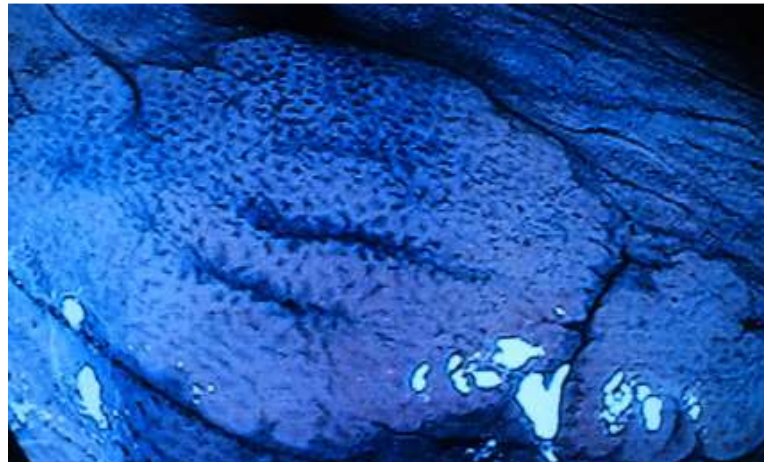
FIGURA 3 – ADENOMA SERRILHADO TRADICIONAL - HISTOLOGIA



FONTE: Rex et al. (2012).

NOTA: Adenoma serrilhado tradicional. Projeções em forma de vilosidades de células hipereosinofílicas com núcleos pequenos e ovais orientados ao longo da membrana basal. Múltiplas criptas ectópicas. Criptas orientadas perpendicularmente ao eixo das vilosidades. Em geral há poucas células caliciformes.

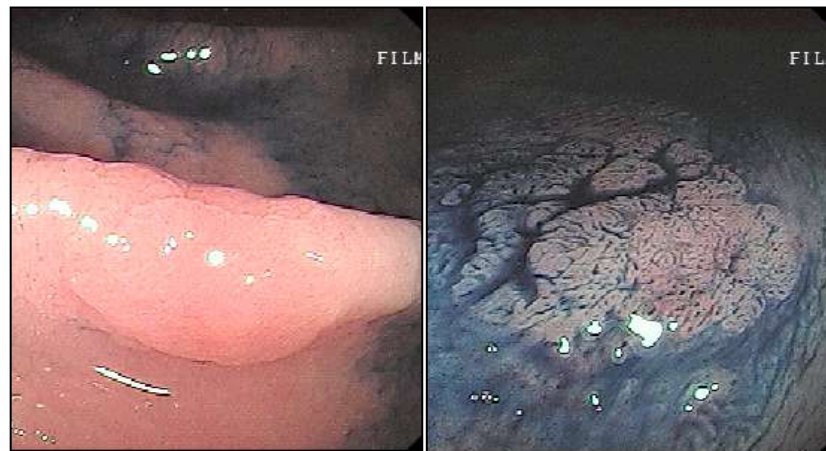
FIGURA 4 – LESÃO HIPERPLÁSICA



FONTE: O autor (2014).

NOTA: Lesão Superficialmente elevada – índigo carmim. AP: Hiperplásica.

FIGURA 5 – ASS, IIA/IIB COM ÍNDIGO CARMIM E MAGNIFICAÇÃO DE IMAGEM



FONTE: O autor (2014).

NOTA: A) ASS - Lesão Superficialmente elevada, IIA/IIB no Sigmoide; B) Lesão com índigo carmim. Anatomopatológico: Lesão serrilhada com alteração arquitetural discreta.

2.3.2 Aspectos moleculares da via carcinogênica

Esta via envolve diferentes mutações, chamadas de homólogo de oncogene viral de sarcoma murino v-raf B1 (BRAF) e mutações KRAS (*Kirsten Rat Sarcoma*

virus), criando alterações arquiteturais distintas (TORLAKOVIC et al., 2003). Os carcinomas serrilhados que nascem dos ASS apresentam perfil molecular que são CIMP-H (*CpG Island Methylator Phenotype-High*) e mutação BRAF positiva com alta instabilidade de microssatélite (MSI-H). Os carcinomas que nascem dos AST são CIMP-L (Low) mutação KRAS positiva e estabilidade de microssatélites ou baixa instabilidade (SHERIDAN et al., 2006; EAST, SAUNDERS, JASS, 2008; HINOUE et al., 2012).

2.3.3 Via adenoma-carcinoma e via serrilhada

Segundo alguns autores cerca de 70% a 80% dos carcinomas esporádicos do cólon e reto são causados por uma sequência de mecanismos genéticos chamada de sequência adenoma-carcinoma, que envolve o gene APC (*Adenomatous Polyposis Coli*) (VOLGESTEIN et al., 1988; GIARDELLO et al., 2014). Acredita-se que esta via demora mais que 10 anos para se transformar em câncer esporádico, enquanto um intervalo mais curto ocorre na síndrome de Lynch (GIARDELLO et al., 2014; BETTINGTON et al., 2017).

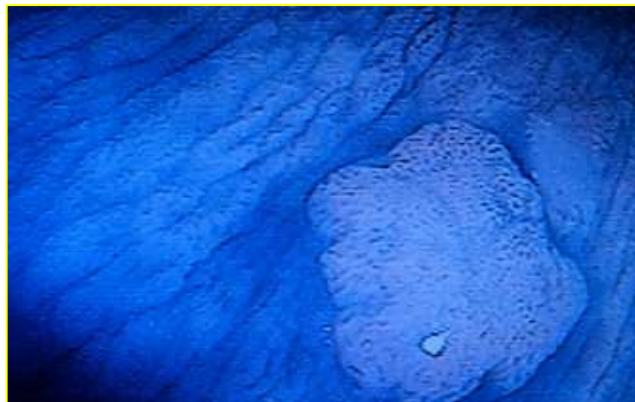
A via das lesões serrilhadas passou a ser considerada como uma importante via da carcinogênese colorretal, podendo representar, segundo vários autores, de 15 a 30% do total dos carcinomas colorretais; porém, não se sabe ainda ao certo qual a porcentagem de cada via nesta carcinogênese (ANDERSON, 2014; BETTINGTON, et al., 2013; LIEBERMAN et al., 2012; MESSICK et al., 2012). De acordo com outro trabalho publicado a este respeito, os adenocarcinomas serrilhados corresponderam a 7,5% do total de carcinomas e a 17,5% dos carcinomas proximais (MAKINEN, 2007). O ASS/P com displasia é considerado uma lesão mais avançada nesta sequência para o câncer do que o ASS/P sem displasia (REX et al., 2012).

2.3.4 ASS/P e pólipo hiperplásico microvesicular

As lesões serrilhadas podem apresentar aspecto de pólipo hiperplásico microvesicular em uma área e aspecto de adenoma séssil serrilhado em outra. Estas lesões têm sido interpretadas como evidência de progressão deste PH para ASS, porém isto poderia simplesmente fazer parte do espectro do ASS/P. (REX et al., 2012).

As lesões hiperplásicas apresentam um padrão em dente de serra no terço superior das criptas e, em geral, sem displasias citológicas. São classificadas em 3 tipos: microvesiculares (mais frequentes), caliciformes e pobres em mucina (mucin poor – MPHP, que são mais raros e podem apresentar displasias nucleares) (SWEETSER et al., 2013).

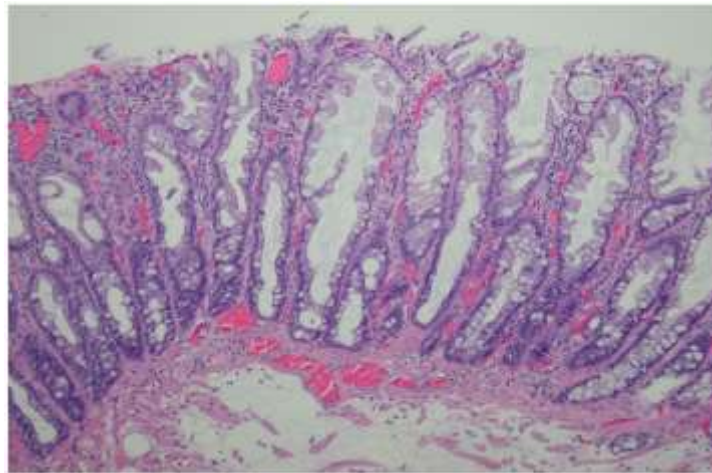
FIGURA 6 – POLIPO HIPERPLÁSICO, TIPO IIA, COM 5 MM E PADRÃO DE CRIPTAS II



FONTE: O autor (2017).

NOTA: Lesão superficialmente elevada, tipo IIA, com 5 mm de diâmetro, com superfície finamente granulosa e homogênea, em cólon descendente, com índigo carmim. Padrão do orifício das criptas tipo II. AP: pólipo hiperplásico.

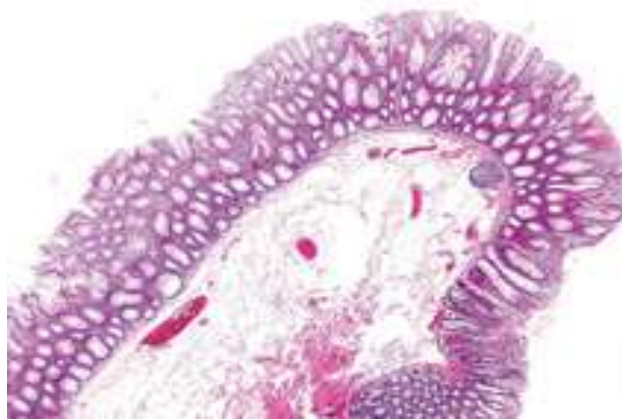
FIGURA 7 - POLIPO HIPERPLÁSICO MICROVESICULAR (MVHP)



FONTE: Rex et al. (2012).

NOTA: Aspecto histológico de PHMV, sem displasia.

FIGURA 8 – LESÃO HIPERPLÁSICA - HISTOLOGIA



FONTE: Shida et al. (2013).

NOTA: Lesão hiperplásica – sem displasia neoplásica.

A relação entre o PH benigno como precursor do ASS e do CCR não é clara. Alguns postulam que na via BRAF a transformação ocorre de um foco de cripta aberrante para o PH, para o ASS com degeneração para displasia e posteriormente para adenocarcinoma. (O'BRIEN et al., 2006)

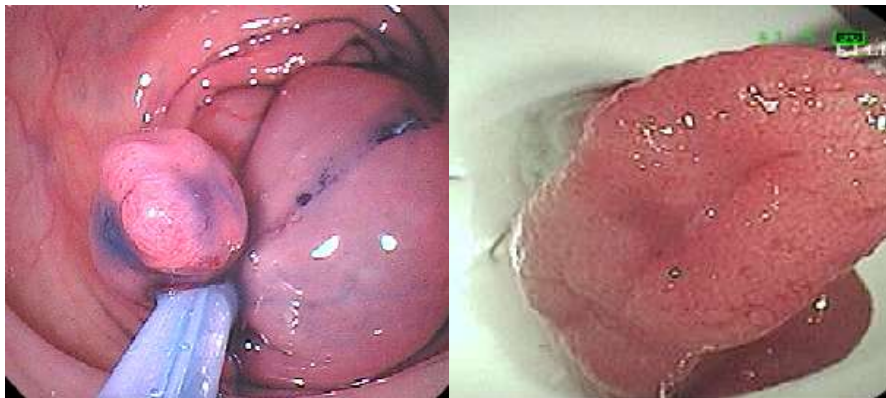
Os achados histopatológicos que diferenciam PH de formas com displasias são arquiteturas, portanto, biópsias pequenas ou superficiais deveriam ser evitadas. (FARRIS et al., 2007). Na ausência de diretrizes formais muitos especialistas

recomendam que todas as lesões serrilhadas, com exceção dos pequenos pólipos hiperplásicos distais (<5mm), sejam removidas. Mesmo os pequenos no reto e sigmoide distal devem ser removidos aleatoriamente para avaliação histológica (REX, 2012).

2.3.5 Hérnia de criptas através da muscular da mucosa

A aparência microscópica revela dilatações das criptas na base, frequentemente com extensão lateral paralela, com aspecto em L, âncora ou bota, com hérnia através da muscular da mucosa dando a aparência de tumor invasivo. Embora isto ocorra mais nos adenomas sésseis serrilhados também pode ser encontrado nos pólipos hiperplásicos (REX et al., 2012).

FIGURA 9 – ASS/P COM PEQUENA DEPRESSÃO



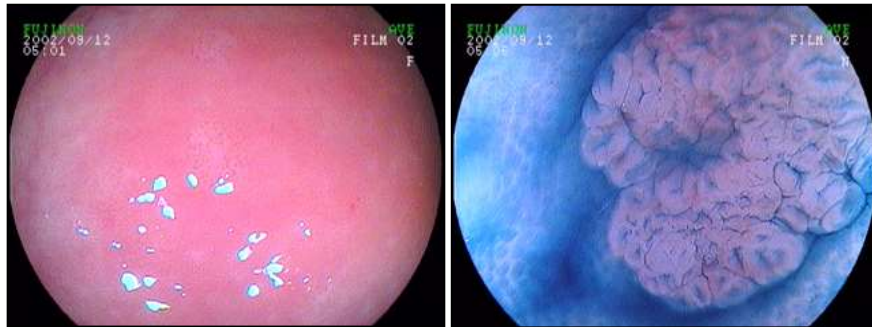
FONTE: O autor (2014).

NOTA: A) Lesão superficialmente elevada, com 1,0 cm no maior eixo, após injeção de solução com indigo carmim na submucosa; B) peça após a ressecção evidenciando mais claramente discreta depressão e vasos espiralados na periferia. Anatomopatológico: adenoma sésil serrilhado com herniação de glândulas simulando adenocarcinoma invadindo escassamente o terço superior da submucos.

Pólipos pequenos, com menos de 5 mm, são extremamente comuns, ocorrendo em 60 a 70% dos pacientes com mais de 50 anos que realizam colonoscopias por rastreamento. Em geral, não são todos removidos. Histologias avançadas, definidas

como um adenoma viloso ou serrilhado, displasia de alto grau, ou câncer invasivo, são encontradas em 1,7% destes pequenos pólipos com menos de 5 mm, em 6,6% nos com 6 a 9-mm e em 30,6% nos com mais de 10-mm. A localização distal foi significativamente associada com histologia avançada nos grupos de 6 a 9 mm e nos maiores que 10 mm (LIEBERMAN et al., 2008; BUTTERLY et al., 2006).

FIGURA 10 – LESÃO HIPERPLÁSICA – COM PADRÃO DE CRIPTAS II



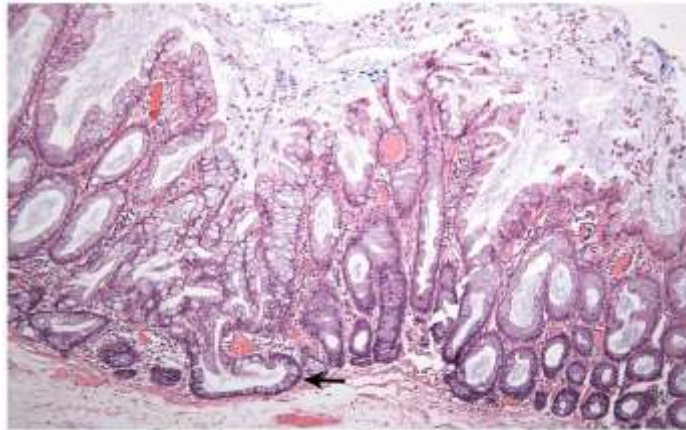
FONTE: O autor (2002).

NOTA: A) Lesão IIB/IIA, pálida com 3 a 4 mm no maior eixo; B) Padrão de criptas II com magnificação de imagem.

2.3.6 Patologia: adenoma séssil serrilhado (ASS/P)

Como critério, o que tem sido preconizado, é que a lesão seja considerada ASS/P quando apresenta uma ou mais criptas evidenciando crescimento distorcido, com dilatação de sua porção basal, com formato de bota, ele (L) ou de âncora perto da base. Só uma cripta claramente anormal é suficiente para o diagnóstico. No PH todas as criptas devem apresentar maturação normal em direção à superfície, com a zona proliferativa basal normalmente localizada (SNOVER, 2011; EAST et al., 2017). Algumas lesões anteriormente classificadas como hiperplásicas na realidade representam grupo heterogêneo que pode apresentar risco significativo de transformação neoplásica (NOFFSINGER, 2009).

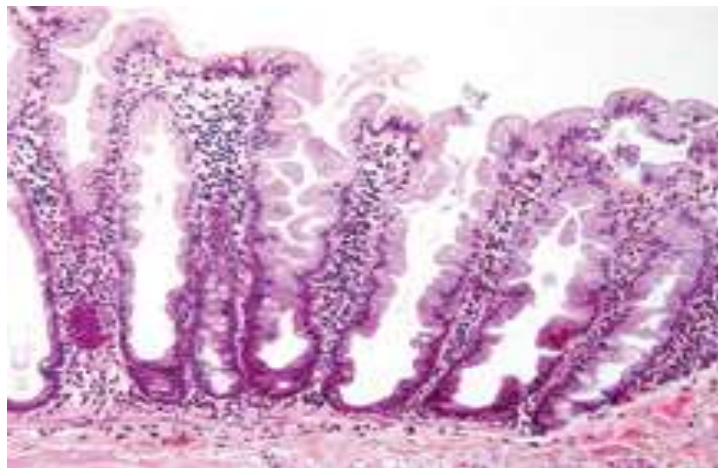
FIGURA 11 – HISTOLOGIA – ADENOMA SÉSSIL SERRILHADO



FONTE: Rex et al. (2012).

NOTA: Adenoma séssil serrilhado – dilatação das criptas na base e algumas com crescimento horizontal paralelo ao eixo da muscular da mucosa.

FIGURA 12 – ADENOMA SÉSSIL SERRILHADO HISTOLOGIA



FONTE: Shida et al. (2013).

NOTA: Adenoma séssil serrilhado – criptas dilatadas.

2.3.7 Lesões hiperplásicas versus lesões serrilhadas

Na prática clínica, as lesões serrilhadas acima do sigmoide ou proximais, com mais de 5 mm poderiam ser classificadas como ASS/P (ANDERSON, 2014). No Japão, em grande casuística, lesões hiperplásicas com mais de 10 mm de diâmetro foram consideradas extremamente raras (2 de 3060 lesões analisadas) e localizadas no cólon proximal (YANO et al., 2005).

A este respeito, um estudo multicêntrico japonês, com peças encaminhadas de 11 instituições, no período de 2003 a 2010, analisou lesões hiperplásicas com 1,0 cm ou mais de diâmetros, ressecadas por colonoscopias e descritas como grandes pólipos hiperplásicos (GPH). Como estudos anteriores sugeriram considerar estes GPH como sinônimos de ASS/P, pois embora distintos morfologicamente, ainda não foram relatadas diferenças muito claras entre eles. Foram estudadas 154 peças, sendo 107 ASS/P e 47 não-ASS/P (ASS incompletos + PH). A positividade do Ki 67 foi significativamente maior nos ASS/P. A maioria dos ASS/P, 90 de 107 (84.1%) e dos não-ASS/P, 33 de 47 (70.2%), estavam localizados no cólon proximal (ceco, ascendente e transversal) quando comparados com o esquerdo (descendente e sigmoide). Embora sejam lesões com características diferentes, o tratamento deve ser o mesmo, com ressecções endoscópicas (SHIDA et al., 2013).

FIGURA 13 – ASS COM BORDAS MAL DEFINIDAS. RESSECÇÃO APÓS ÍNDIGO CARMIM



FONTE: O autor (2014).

NOTA: A) Lesão tipo LST 15 mm no maior eixo; B) Com índigo carmim; C) Ressecção; D) Fechamento do leito com clipe. AP: adenoma sésseis serrilhado com discreta alteração arquitetural.

Todas estas lesões proximais, com mais de 10 mm podem ser consideradas adenomas sésseis serrilhados (HETZEL et al., 2010; KAHI et al., 2009; 2011), mesmo

que tenham sido relatadas como pólipos hiperplásicos (TERDIMAN, MCQUAID, 2010).

2.3.8 Aspectos endoscópicos das lesões serrilhadas

Os adenomas sésseis serrilhados (ASS/P) são lesões superficialmente elevadas ou planas, com mais de 5 mm e localizadas preferencialmente no cólon direito, em mulheres, e frequentemente associados com câncer colorretal. Os ASS/P em geral são de coloração semelhante à da mucosa adjacente, recobertos por uma camada de muco firmemente aderido, aspecto nublado, e que precisa ser removida. Podem se apresentar com coloração amarelada, pálida, esverdeada ou avermelhada e bordas mal definidas ao exame endoscópico. Podem se apresentar também como pregas edemaciadas ou redundantes (REX et al., 2012), com microvascularização escassa e alguns microvasos dilatados (microvaricoses) (HAZEWINDEL et al., 2013).

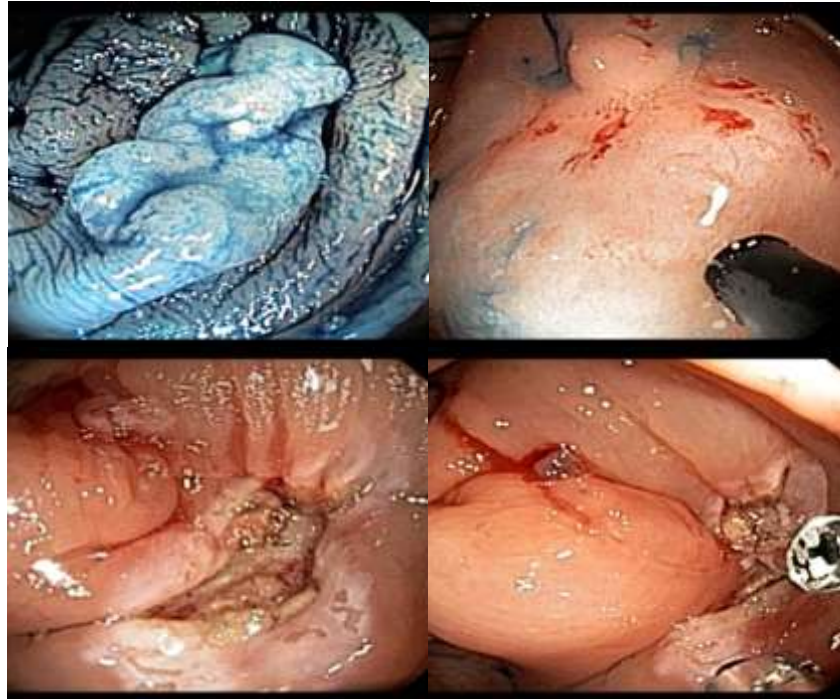
FIGURA 14 – ADENOMA SÉSSIL SERRILHADO – NBI



FONTE: O autor (2015).

NOTA: A) Lesão Superficialmente Elevada, 6 mm; B) ASS com NBI em cólon ascendente.

FIGURA 15 - LST – PD, COM ÍNDIGO CARMIM. RESSECÇÃO E CLIP

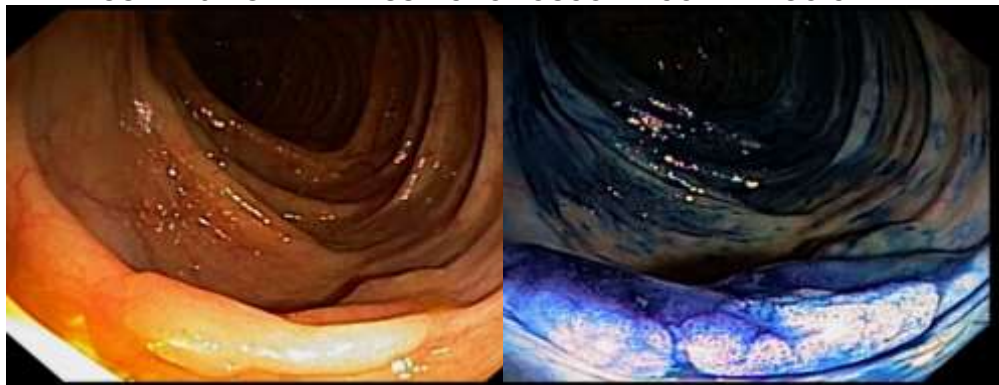


FONTE: O autor (2013).

NOTA: A) LST-PD ou Plana com 2,5 cm no maior eixo. Suspeita de ASS, com pequenas depressões; B) Após a injeção submucosa evidencia-se a superfície lisa; C) Aspecto após a ressecção; D) Clipe em área de ressecção profunda. AP: Adenoma tubular com displasia de alto grau.

A utilização de luz branca e de NBI apresentaram altas sensibilidade, especificidade e acurácia para adenomas sésseis serrilhados (75%, 79%, 77% e 89%, 96%, 93%, respectivamente) (HAZEWINKEL et al., 2013).

FIGURA 16 – GRANDE ASS – CROMOSCOPIA COM ÍNDIGO CARMIM



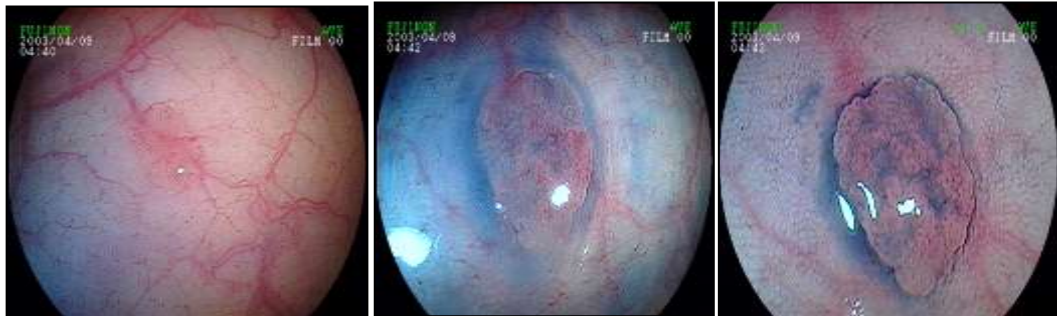
Fonte: O autor (2011).

NOTA: A) Lesão Superficialmente Elevada – finamente granulosa, com 3,5 cm de extensão – em cólon ascendente; B) com índigo carmim.

Há uma proposta do Workgroup Serrated Polyps and Polyposis (WASP), utilizando NBI, que combina o padrão vascular e 4 características do adenoma séssil serrilhado: superfície nublada, bordas mal caracterizadas, forma irregular e pontos escuros nas criptas. Pelo menos duas destas características são consideradas suficientes para o diagnóstico ótico que apresentou, após treinamento, acurácia de 87% e valor preditivo negativo de 91% para lesões pequenas (<10 mm). A diferenciação endoscópica detalhada possibilitaria ressecar e descartar as lesões pequenas do cólon, aumentando o custo-eficiência do procedimento ou eventualmente adotar a conduta de “ressecar” ou “deixar” na prática clínica diária (IJSPEERT et al., 2016).

Um grupo americano que avalia as inovações endoscópicas (PIVI) sugere que a concordância entre o aspecto endoscópico e a histologia dos pólipos pequenos deveria ser $\geq 90\%$ para poder se descartar as peças seguramente sem avaliação histopatológica (REX et al., 2011).

FIGURA 17 - PEQUENA LESÃO HIPERPLÁSICA COM 5 MM E COM PADRÃO DE CRIPTAS II



FONTE: O autor (2002).

NOTA: A) Pequena lesão IIA com 5 mm; B) Cromoscopia; C) Padrão de criptas II.

2.3.9 Detecção ASS e prevalência em colonoscopias

Há grande variação, de 0 a 16,2%, na detecção entre endoscopistas de lesões serrilhadas definidas como clinicamente importantes ($\geq 5\text{mm}$) e localizadas no cólon proximal a flexura esplênica (SCHRAMM et al., 2018). Podem ser, no entanto, relativamente frequentes e encontradas em 8% a 9% das colonoscopias de

rastreamento quando realizadas por um endoscopista mais atento e com adequado treinamento (ABDELJAWAD et al., 2015; IJESPEERT et al., 2016).

Em análise de 28054 colonoscopias foram detectados adenomas serrilhados em 2,1% dos exames: 585 ASS/P. O tamanho médio das lesões foi de 0,8 cm (0,2 a 4,5cm), sendo que 188 (32%) tinham 1,0 cm ou mais de diâmetros. Quanto a localização, 366 (63%) estavam localizados a direita, 129 (22%) a esquerda e 90 (15%) no reto. Estas lesões são relativamente raras nas colonoscopias (MESSICK et al., 2012).

Em estudo multicêntrico, mais recente, com 104 618 colonoscopias realizadas entre 2013 e 2015, por 201 endoscopistas nos Estados Unidos lesões serrilhadas, foram diagnosticadas em média em 5,1% dos casos, sendo este índice maior para os que atuavam na gastroenterologia e com treinamento mais recente para estes diagnósticos (CROCKET et al., 2018).

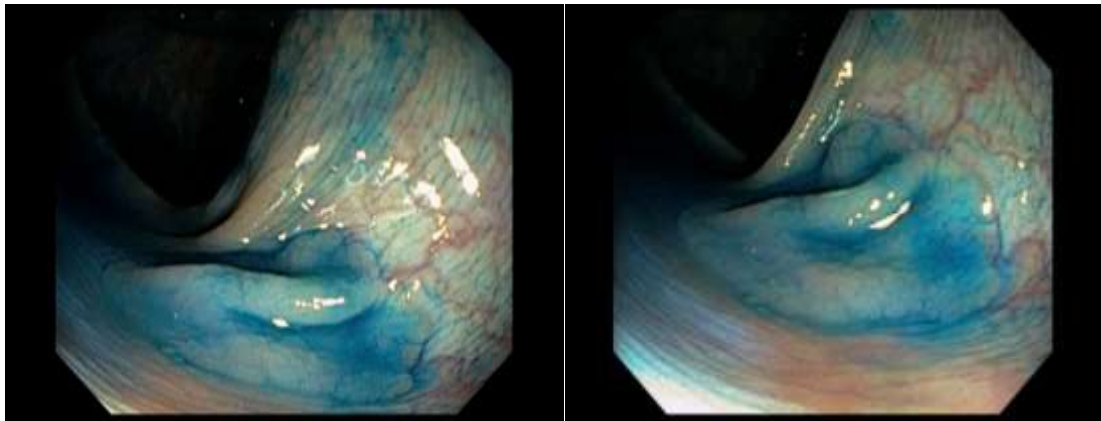
Em estudo americano, com 343 pacientes que se submeteram a programa de rastreamento de câncer colorretal entre 2009 e 2011, com várias medidas para melhorar a detecção de adenomas e de lesões serrilhadas, 79 apresentaram 100 lesões serrilhadas (23,0%). Destas, 43 eram adenomas serrilhados e 57 pólipos hiperplásicos proximais a flexura esplênica. Sendo que 88 no cólon proximal a flexura esplênica, 12 no cólon esquerdo e reto. A grande maioria do tipo superficialmente elevado (RAJU et al., 2013).

Lesões serrilhadas clinicamente significantes são os adenomas sésseis serrilhados (ASS/P), adenomas serrilhados tradicionais (AST) ou pólipos hiperplásicos (PH) >1,0 cm ou PH >0,5cm no cólon proximal. O índice de detecção de adenoma (IDA) adaptado para lesão serrilhada seria o IDS clinicamente significativo (IDS-CS). Poderia se estabelecer também o índice de detecção de lesões serrilhadas proximais, ou IDSP. Considerando-se grupos com altos índices de detecção de adenomas (25% a 35%), estes índices de detecção de lesões serrilhadas deveriam ser de 7% a 11% (ANDERSON et al., 2017).

2.3.10 Potencial maligno dos adenomas sésseis serrilhados

Lesões serrilhadas (incluindo os PH), com arquitetura serrilhada, também têm sido relatadas com potencial maligno (WINAWER et al., 1997). O PH com diâmetro de 10 mm ou mais aumenta o risco de desenvolvimento de carcinoma colorretal uma vez que as suas alterações moleculares são similares as dos correspondentes subtipos de carcinomas colorretais (HIRAOKA et al., 2010).

FIGURA 18 - LST HIPERPLÁSICA GRANDE EM CÓLON TRANSVERSO



FONTE: O autor (2017).

NOTA: A) e B): LST hiperplásico com 2,5 cm de diâmetro em cólon transverso após índigo carmim.

Os ASS com displasias evidentes apresentam, segundo alguns autores, tendência estimada de evoluir para câncer maior do que a dos adenomas convencionais (5,3% X 2,2%) (LAZARUS et al., 2005). No entanto, em outro trabalho, o potencial dos adenomas serrilhados foi considerado menor do que o dos adenomas convencionais (3,2 X 9,3%) (SONG et al., 2007).

A progressão dos adenomas sésseis serrilhados para câncer, segundo alguns autores, é mais rápida do que a dos adenomas convencionais (SNOVER et al., 2005). Já se evidenciou, em um caso publicado, rápida transformação de um ASS para adenocarcinoma invasivo em período curto, de 8 meses (OONO et al., 2009).

Segundo alguns autores, pacientes do sexo feminino apresentam mais adenomas sésseis serrilhados progredindo para displasias de alto grau e para carcinomas. Os dados sugerem que os adenomas sésseis serrilhados podem estar

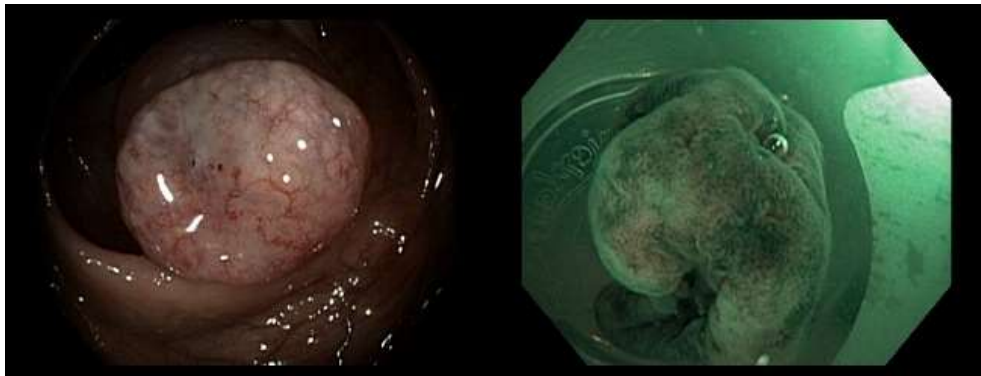
presentes por muitos anos com poucas alterações; no entanto, podem evoluir rapidamente para carcinomas invasivos, mesmo sem displasias de baixo grau e mesmo em lesões com menos que 10 mm de diâmetro (LIEBERMAN et al., 2012; REX et al., 2012).

O grau de displasia, o tamanho das lesões e o número de lesões são considerados fatores de risco e alteram as propostas de seguimento em diferentes diretrizes (FREEMAN, 2008; LIEBERMAN et al., 2012).

É evidente que estas recomendações podem ser modificadas de acordo com a idade, história pessoal ou familiar de câncer colorretal e com as comorbidades (SWEETSER et al., 2013).

Nos últimos anos os pacientes com lesões serrilhadas foram também incluídos nas recomendações de seguimento. Para adenoma serrilhado tradicional, de 3 anos e para poliposes serrilhadas, de 1 ano (ERICHSEN et al., 2016). Para lesões sésseis serrilhadas, sem displasias, com menos de 10 mm o seguimento deve ser em 5 anos. Para adenomas sésseis serrilhados com mais de 10 mm e com displasia, em 3 anos (LIEBERMAN et al., 2012).

FIGURA 19 - ASS/P – VIDEOENDOFOTOGRAFIA DA PEÇA



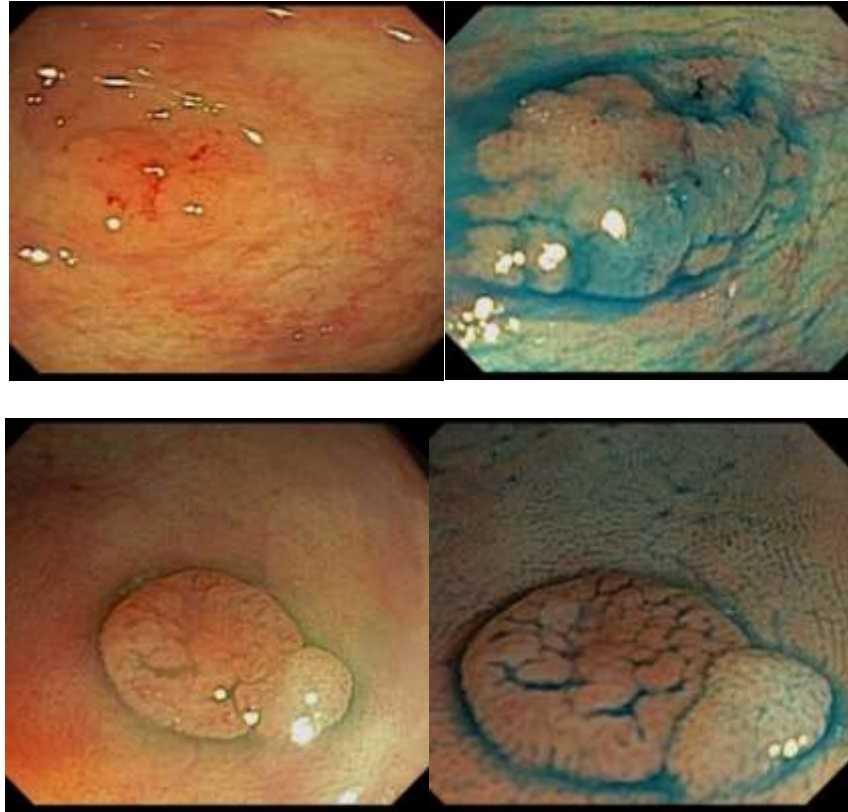
FONTE: O autor (2014).

NOTA: A) Lesão tipo prega edemaciada em cólon ascendente, com 1,5 cm no maior eixo e com superfície finamente granulosa; B) Fotografia da peça. AP: neoplasia intraepitelial de baixo grau – serrilhada.

É bem provável que haja risco maior em pacientes com grandes adenomas sésseis serrilhados, mas não está ainda claro que o tamanho de 10 mm, utilizado para definir adenomas convencionais como avançados, seja também aplicado para os

adenomas sésseis serrilhados, que raramente são maiores que 20 mm (a maioria destas grandes lesões são adenomas convencionais) (MOSS et al., 2011).

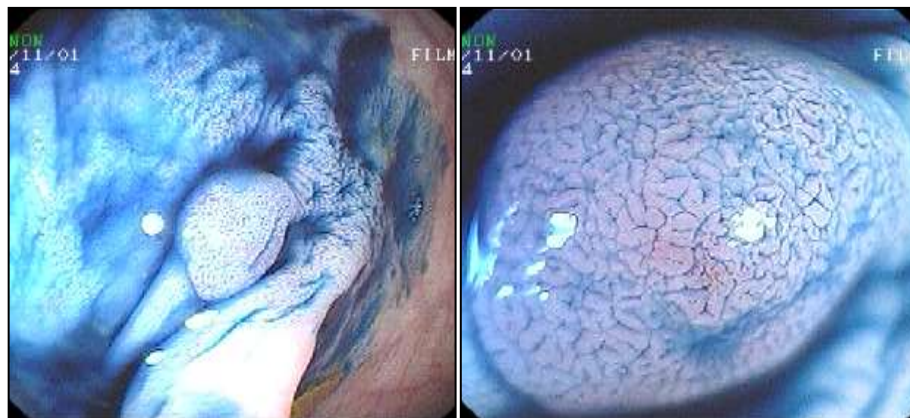
FIGURA 20 - DOIS ASS – DETALHES DA MUCOSA COM ÍNDIGO CARMIM



FONTE: O autor (2017).

NOTA: A) Lesão serrilhada; B) mesma lesão com indigo carmim; C) e D) Outra lesão serrilhada com indigo carmim.

FIGURA 21 - PH – ÍNDIGO CARMIM E MAGNIFICAÇÃO DE IMAGEM



FONTE: O autor (2014).

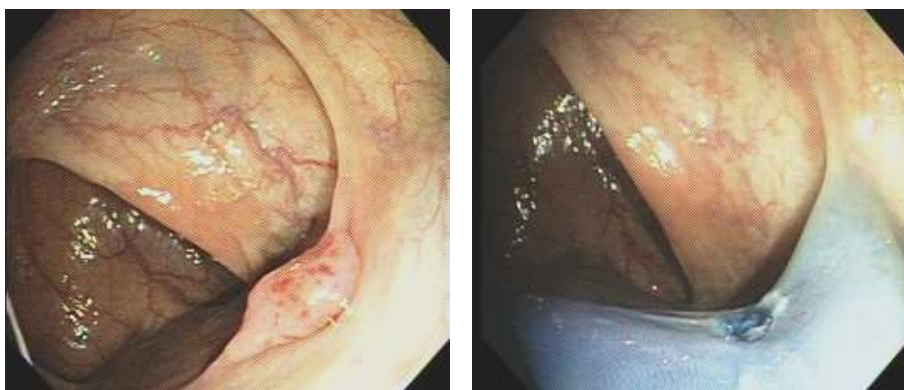
NOTA: A) Lesão tipo IIA, 8 mm, com indigo carmim; B) Magnificação de imagem com padrão de criptas II.

2.3.11 Aspectos endoscópicos e histológicos das displasias ou carcinomas

Para entender melhor a questão das displasias e do recentemente descrito padrão de criptas do tipo IIO vamos rever aqui a classificação dos padrões de criptas elaborada pelos japoneses e sistematizada em um trabalho (KUDO et al., 1994), com o estudo de 14023 casos do Akita Red Cross Hospital: tipo I (mucosa normal), tipo II (estelar - correspondendo a hiperplásicos), IIIS (pequenos, correspondendo a adenomas com alto grau de atipia ou adenocarcinomas na mucosa), IIIL (alongados e maiores - correspondendo a adenomas tubulares), IV (vilosos – adenomas vilosos) e tipo V heterogêneas ou apagadas.

Lesões hiperplásicas e ASS/P apresentam padrões de criptas tipo II (estelar). O tipo IIO (estelar ou arredondado alargado) foi descrito posteriormente a classificação do padrão de criptas e é um marcador para ASS/P com sensibilidade de 66% e especificidade de 97%. Os pequenos pontos escuros e o tipo IIO com NBI e magnificação de imagem parecem indicar as dilatações das criptas que aparecem ao exame histológico dos ASS/PS. O padrão de criptas do tipo II está sendo subdividido em IIR (regular), IIO (abertas) e IIL (longas) e o padrão tipo IV com uma nova subdivisão, tipo IV-S (serrilhado) (KIMURA et al., 2012).

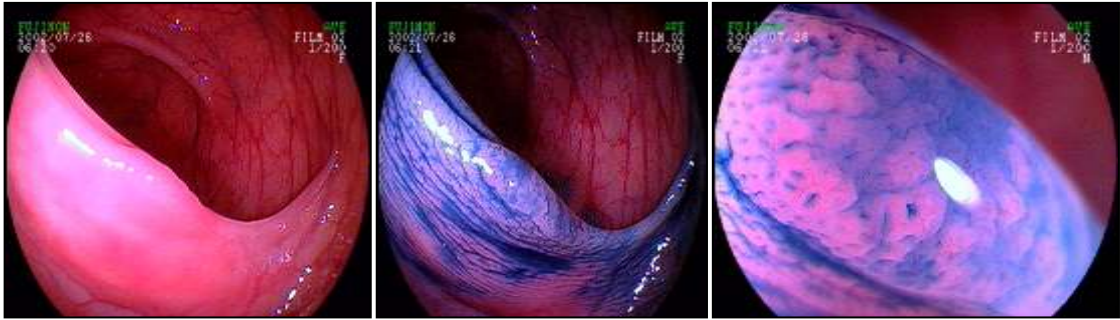
FIGURA 22 - ASS/P COM PONTOS DE HIPEREMIA - MUCOSECTOMIA



FONTE: O autor (2011).

NOTA: Lesão tipo IIA em cólon ascendente. REM. AP: ASS - neoplasia intraepitelial de baixo grau – serrilhada: A) visão endoscópica; B) leito após a ressecção.

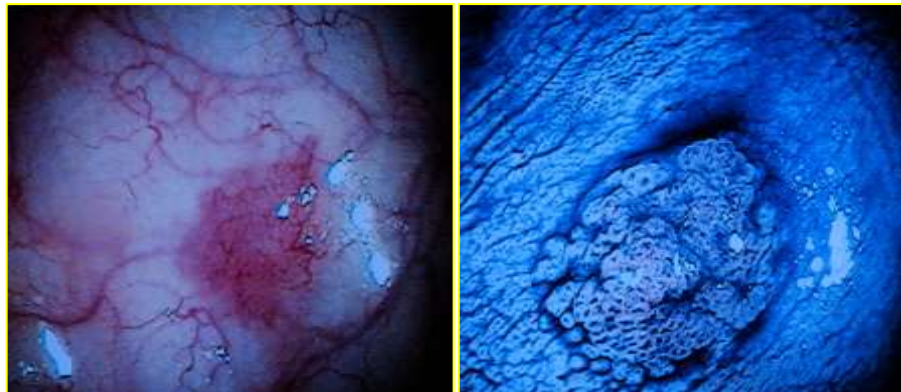
FIGURA 23 – ASS – MAGNIFICAÇÃO DE IMAGEM – PADRÃO DE CRIPTAS II E IIO



FONTE: O autor (2002).

NOTA: A) Lesão superficialmente elevada, serrilhada com 1,0 cm no maior eixo, em cólon ascendente; B) índigo carmim; C) Magnificação de imagem padrão de criptas II e IIO.

FIGURA 24 - ASS/P, LESÃO HIPERVASCULARIZADA. MAGNIFICAÇÃO DE IMAGEM



FONTE: O autor (2014).

NOTA: A) Lesão tipo IIA com 5 mm de diâmetro; B) após índigo carmim e magnificação de imagem evidenciando padrão de criptas tipo II. Anatomopatológico: Neoplasia intraepitelial de Baixo Grau – Serrilhada.

Avaliação de 50 lesões SSA-P pela endoscopia convencional, com média de idade de 63,7 anos; 42 (84%) no cólon direito e 8 (16% no cólon esquerdo); tamanho 13,42 +- 8,62 mm; evidenciou que 45 (90%) eram superficialmente elevadas e 5 (10%) protrusas; 40 (80%) róseas ou pálidas e 10 (20%) avermelhadas; 36 (72%) recobertas por muco e 14 (28%) sem muco.

A avaliação com magnificação de imagem destes 50 casos de ASS-P evidenciou: padrão de criptas tipo II em 3 casos, IIL em 6, sendo 1 associado com IVS. O tipo IIO, em 38 casos (76%), sendo 8 associados com IIL, 3 com IV-S e 3 com VI associados com carcinomas (ISHIGOOKA et al., 2012).

2.3.12 Lesões serrilhadas e displasias

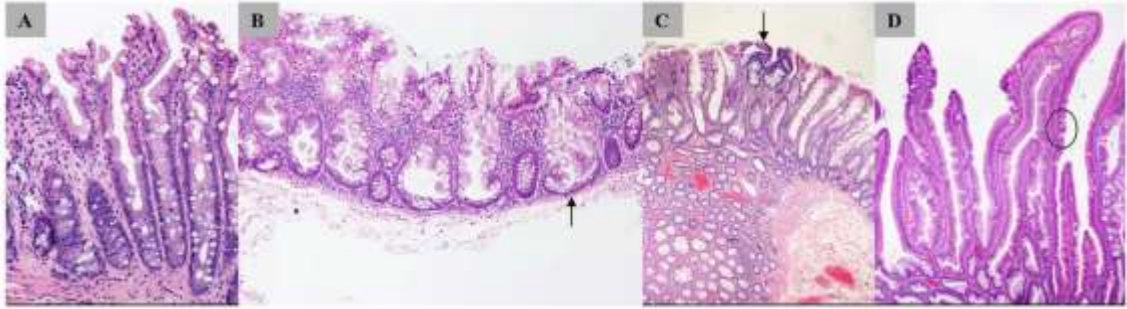
Há alguns anos tem sido relatado ASS/P com focos de adenomas convencionais (tubulares ou vilosos ou mistos) o que representa uma progressão para carcinoma. Histologicamente ocorre uma transição abrupta da porção com morfologia do ASS/P para a área com displasia citológica, que é similar a dos adenomas convencionais. Recomendamos que estas lesões sejam consideradas como pólipos avançados, similares a displasias de alto grau nos adenomas convencionais. Embora pouco estudada há outra forma de displasia que se chama displasia serrilhada que é também considerada uma progressão na neoplasia. Adenomas convencionais também podem apresentar áreas com padrão serrilhado e seria aceitável referir como adenoma convencional com áreas com padrão serrilhado. (REX et al., 2012).

Em outro trabalho foram avaliados 141 ASS, diagnosticados em 3 anos, em 83 pacientes, com luz branca e com endoscópios de alta definição e NBI. O tamanho médio foi de 15 mm e 54.6% estavam no cólon direito (ângulo hepático, ascendente e ceco). Com identificação de padrões de criptas III e IV e vasos em rede as lesões eram descritas como ASS com displasia. Isto ocorreu em 36 casos de 141 ASS (25.5%); destes, 5 de 36 (13.9%) não apresentaram displasia no exame histopatológico. Dos 105 (1.9%) sem displasias ao exame endoscópico 2 (1,9%) apresentaram displasia ao exame histopatológico. No total, pelo critério histológico, 33 (23,4%) apresentaram displasias. O diagnóstico endoscópico teve, portanto, uma acurácia de 95.0% (CI, 90.1%-97.6%) e um valor preditivo negativo 98.1% (CI, 92.6%-99.7%) para a detecção de displasia em ASS (TATE et al., 2018).

Em outro estudo se analisou detalhadamente este assunto. A Classificação da OMS descreve 2 padrões de displasias nos ASS: Serrilhada e Convencional. Foi realizada uma análise de 266 ASS com displasias com imunohistoquímica com MLH1. Foram evidenciados 4 padrões de displasias: 1. Com Mínimo Desvio (19%); 2. Serrilhada (12%); 3. Adenomatosa (8%); 4. Displasia Não-Especificada (79%). A displasia Não-Especificada apresenta morfologia variável, mas se enquadra como facilmente identificável e frequente nos ASS com displasia. Em todos os casos há alterações arquiteturais e citológicas óbvias. As arquiteturais incluem alongamento, proliferação das criptas, excessivo aspecto serrilhado e ramificação complexa. A displasia citológica é evidente com pequeno aumento e ocupa toda a espessura do

epitélio. Este grupo apresenta perda de expressão de MLH1 em 83% dos casos. A displasia com Mínimo Desvio é definida por mínimas alterações arquiteturais e citológicas e requer perda de expressão de MLH1 para suportar o diagnóstico. As Serrilhadas e as Adenomas apresentam aspectos diferentes ao exame histológico e são menos frequentemente associadas a perda de expressão de MLH1 (13% e 5%, respectivamente). No entanto, as displasias serrilhadas e as adenomas também são facilmente reconhecidas na prática clínica diária e são as únicas displasias identificadas em 20% das lesões. Apresentam alta retenção de MLH1, podendo ser as precursoras de lesões com a mutação BRAF, o subgrupo molecular mais agressivo de CCR. As displasias serrilhadas e adenomas foram encontradas em pacientes mais jovens do que as displasias não-especificadas. Não foi observado nenhum caso de carcinoma invasivo nas displasias adenomas 0 versus 22%, $p = 0.01$ em relação as não-especificadas. A heterogeneidade histológica dos adenomas serrilhados com displasia já tinha sido demonstrada em outros estudos quando comparado com os adenomas convencionais, mas não se sabe ao certo por que isto acontece. Na rotina o papel mais importante do patologista é reconhecer os padrões diferentes de displasias que podem ser vistos nos ASS ao invés de usar esta nova classificação. No entanto categorizar as lesões como displasias de baixo grau pode passar uma mensagem errada para os clínicos. Recomenda-se enfatizar a natureza de lesão avançada destas lesões e a necessidade de seguimento endoscópico a curto prazo para verificar se a lesão foi totalmente ressecada. O exame imunohistoquímico auxilia em alguns casos para suportar o diagnóstico de displasias, mas não deve ser realizado em todas as lesões pois não altera o diagnóstico final em pacientes com alterações arquiteturais e citológicas evidentes (LIU et al., 2017), A imunohistoquímica ainda precisa ser aprimorada para as lesões serrilhadas (KIM, JH.; et al; 2020), assim como a utilização das investigações moleculares (PAI et al., 2019).

FIGURA 25 – IMAGENS HISTOLÓGICAS – PH, ASS/P, ASS/P, AST



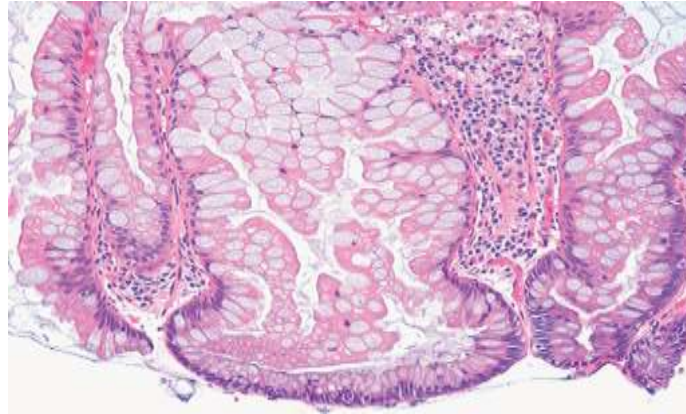
FONTE: Sweetser et al. (2013).

NOTA: Histologia A) Pólipo hiperplásico – subtipo microvesicular – aspecto serrilhado no terço superior das criptas e sem displasia citológica; B) adenoma serrilhado séssil/pólipo (ASS/P) com criptas ramificadas na base (seta); C) adenoma séssil serrilhado com displasia: a seta indica o epitélio com displasia, com núcleos mais corados e pseudoestratificação; D) adenoma serrilhado tradicional com cripta ectópica (seta e círculo).

2.3.13 Displasia de baixo grau e de alto grau

Neste trabalho, com grande casuística, os polipos serrilhados foram reconhecidos por suas alterações estruturais e (secundariamente) citológicas. Estas lesões, por definição são elevadas com aspecto serrilhado lateral e horizontal do epitélio glandular nas bases das criptas. Quando ocorreu displasia de baixo grau, caracterizada por hiper cromasia nuclear e alongamento, pseudoestratificação, apoptose, atividade mitótica aumentada e perda de mucina, como visto nos adenomas convencionais, a lesão foi classificada como adenoma séssil serrilhada (ASS) com baixo grau de displasia (NIEBG- Serrilhada). Quando ocorreu alto grau de displasia, caracterizado por maior aumento nuclear, perda de polaridade e acompanhando complexidade arquitetural (por exemplo, tornando-se cribiforme), a lesão foi classificada como ASS com alto grau de displasia (NIEAG-Serrilhada). Raramente a displasia se assemelha a do adenoma serrilhado tradicional (AST), incluindo núcleos aumentados uniformemente, citoplasma eosinofílico e presença arquitetural das chamadas criptas ectópicas. Adenocarcinomas invasivos (tipicamente com displasia de baixo e alto grau) foram designados adenomas sesséis serrilhados com carcinoma (ASS-CA) (LASH, GENTA, SCHULER, 2010).

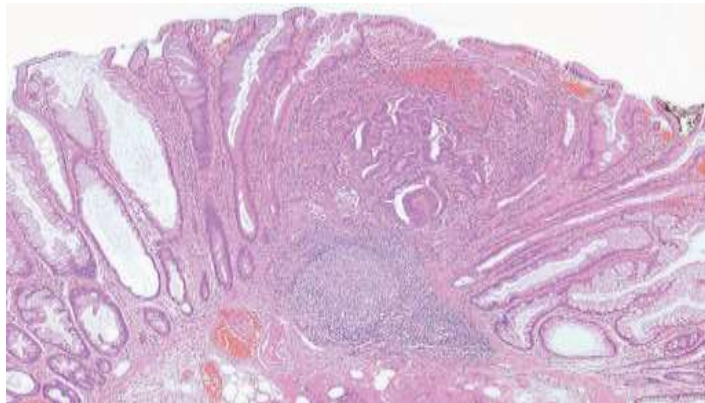
FIGURA 26 - HISTOLOGIA - ASS



FONTE: Lash (2010).

NOTA: ASS com aspecto serrilhado lateral do epitélio glandular com ramificações e crescimento horizontal das bases das criptas. Observe a manutenção das células basais em cálice.

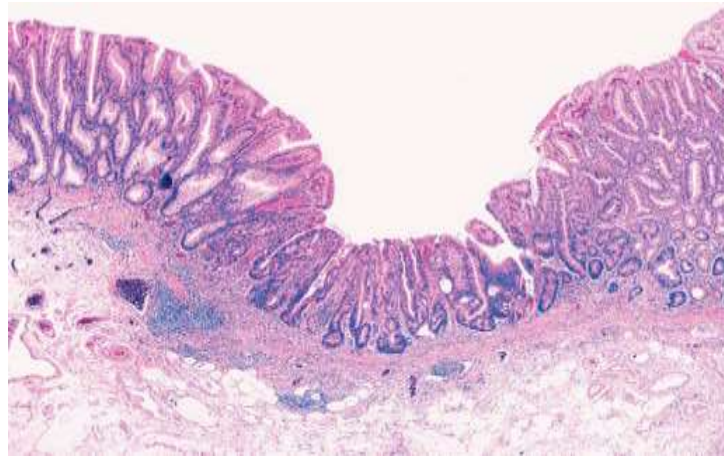
FIGURA 27 - HISTOLOGIA – ASS COM DISPLASIA DE ALTO GRAU



FONTE: Lash (2010).

NOTA: ASS com alto grau de displasia focal em ASS caracterizada Por alargamento nuclear, perda de polaridade e considerável complexidade Arquitetural (veja acima do folículo linfoide).

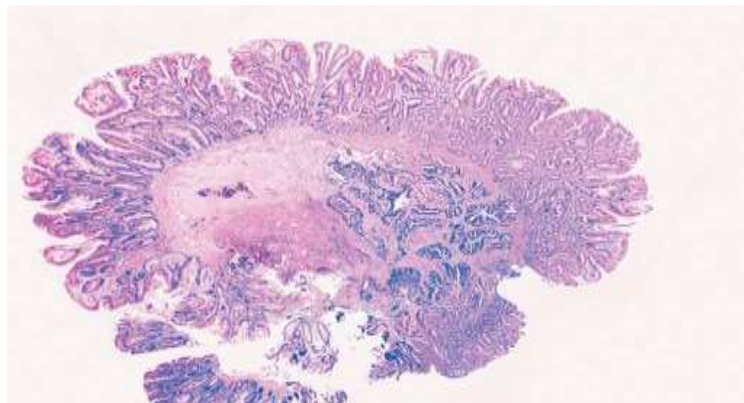
FIGURA 28 - ASS COM ATIPIA DE ALTO GRAU (NIMAG) – HISTOLOGIA



FONTE: Goldstein (2006).

NOTA: Histologia de ASS com foco de displasia de alto grau em pequeno aumento.

FIGURA 29 - ASS COM CARCINOMA INVASIVO PARA A SUBMUCOSA - HISTOLOGIA



FONTE: Goldstein (2006).

NOTA: Histologia de ASS com carcinoma submucoso em pequeno aumento.

2.3.14 Prevalência de displasias ou carcinomas em lesões serrilhadas

O trabalho inicial com polipose adenomatosa serrilhada, em 1996, permitiu o acesso a uma série de dados para iniciar o conceito da via da neoplasia serrilhada (TORLAKOVIC, SNOVER, 1996). A observação de que um grupo de pólipos sem a

displasia tradicional tem a capacidade de progredir para câncer chamou a atenção dos patologistas (SHERIDAN et al., 2006). Assim como descrito por outro autor (GOLDSTEIN, 2006) foi encontrada uma transição abrupta para a displasia parecida com a convencional e carcinoma, com aspecto mucinoso e com invasão direta da submucosa com mínimo ou nenhum crescimento lateral (SHERIDAN et al., 2006).

A avaliação histopatológica de displasias ou carcinomas em ASS/P evidenciou displasia em 14% e carcinoma invasivo em 1%, sendo a idade média dos pacientes com ASS, 61 anos; dos ASS com displasia de alto grau, 72 anos; e para os ASS com carcinoma, 76 anos (LASH, GENTA, SCHULER, 2010). Em outro artigo a displasia de AG foi evidenciada em 0,7% das lesões e carcinomas invasivos para a submucosa, em 0,2% (CHINO et al., 2016).

Em estudo retrospectivo de 101 pacientes (73 homens e 28 mulheres com idade média de 62,5 anos), que realizaram colonoscopias na Universidade de Kurume no Japão, entre janeiro de 2005 e setembro de 2008, foram analisadas 141 lesões serrilhadas, sendo 34 polipoides e 107 sésseis serrilhadas. Destas 107 sésseis, 31 AST, 22 ASS e 54 PH. Carcinomas mucosos estiveram presentes em 3.4% (2/59) dos AST, 13.6% (3/22) dos ASS e 0% (0/60) dos PH. O tamanho médio dos AST foi de 13.0 mm, dos ASS, 14.2mm e dos PH, 6.2 mm ($p < 0.01$). ASS estavam preferencialmente no cólon direito quando comparado com o esquerdo (81.8 versus 18.2%), enquanto os AST e os PH estavam no cólon esquerdo quando comparado com o direito (61.3 X 41.9%, e 55.6 X 44.4%, respectivamente). Os carcinomas na mucosa não foram detectáveis macroscopicamente durante as endoscopias (HASEGAWA et al., 2011).

Em estudo comparativo entre 124 adenomas serrilhados e 419 adenomas convencionais, em que o critério para se caracterizar um adenoma serrilhado foi displasia nuclear e aspecto serrilhado de $\geq 20\%$ das criptas, a prevalência de lesões malignas (incluindo displasia de alto grau) foi significativamente menor nos serrilhados (SONG et al., 2007).

O tempo para progressão de displasia para câncer é desconhecido. Quando um ASS é visto em conjunção com um carcinoma há uma típica transição de epitélio adenomatoso que lembra a estrutura vilosa de uma lesão adenomatosa e que pode representar a evolução do ASS para displasia. Tem sido sugerido que aqui pode ocorrer alguma fusão das vias BRAF e KRAS, com o acúmulo destas mutações

criando as displasias celulares e serrilhamento com achados adenomatosos que se sobrepõem com a via do adenoma convencional para câncer (JASS et al., 2006).

Em peças de 179 111 pacientes que realizaram 290 810 colonoscopias entre 01 de abril de 2007 e 31 de março de 2008, foram diagnosticados 2416 ASS (com ou sem displasias ou carcinomas) em 2139 pacientes. Quanto a localização 81,2% estavam no cólon direito. Dos pacientes com pólipos, 1,7% tinham ASS (com ou sem displasias), mais frequentemente em mulheres e no cólon direito. Destes 2139 pacientes 1816 apresentavam ASS sem displasias (85%), 257 (12%) displasias de baixo grau, 45 (2,1%) displasias de alto grau e 21 pacientes (0,1%) adenocarcinomas serrilhados. Displasia ou carcinoma foram identificados em 15% destes pacientes. A predominância do sexo feminino foi significativa em todos os grupos e a porcentagem das mulheres cresceu progressivamente de 53% para ASS sem displasia, para 57% para ASS com displasia de baixo grau, 69% para displasia de alto grau e 76% para ASS com adenocarcinoma. A idade média dos pacientes com ASS, foi de 61 anos; com baixo grau de displasia, 66 anos, dos ASS com displasia de alto grau, 72 anos; e para os ASS com carcinoma, 76 anos. A diferença na idade média entre estes grupos de ASS sem displasia e os com displasia ou carcinoma foi significativa ($p < 0.001$), porém a diferença entre os com displasia de alto grau e câncer não foi significativa ($p = 0.07$, NS). Claramente nenhum estudo que não tenha um seguimento adequado dos pacientes pode determinar índice de progressão de uma determinada condição, no entanto a diferença considerável de idade que foi observada poderia indicar que o ASS progride passo a passo até a displasia de alto grau. Para comparação a diferença da idade média entre os pacientes deste grupo com adenomas tubulares sem displasias de alto grau e os pacientes com adenocarcinomas não relacionados a lesões serrilhadas foi de apenas 5 anos (LASH, GENTA, SCHULER, 2010).

Alguns autores, no entanto, apresentaram casos pequenos com adenocarcinomas: 8 casos, com tamanhos médios de 8,1 mm e com idade média de 69,5 anos (GOLDSTEIN, 2006), 11 casos, com 8,9 mm e com 71 anos (SHERIDAN et al., 2006), 12 casos, com 11,3 mm e com 70,9 anos (FUJITA et al., 2011) e uma publicação (OONO et al., 2009) um pequeno ASS que evoluiu para carcinoma invasivo em 8 meses

FIGURA 30 - ASS EVOLUINDO PARA CÂNCER INVASIVO EM 8 MESES



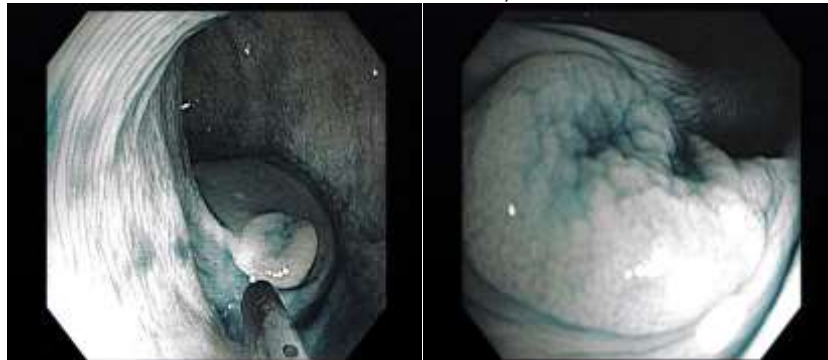
FONTE: Oono (2019).

NOTA: A) As duas fotos da primeira coluna a esquerda são de ASS sem e com índigo carmim; B) A coluna do meio e da direita são da mesma lesão, após 8 meses, evidenciando a evolução para lesão IIA+IIC com índigo carmim e violeta cristal (padrão de criptas Vi) e já infiltrando a submucosa.

2.3.15 Lesões serrilhadas com câncer – aspectos endoscópicos

Os aspectos endoscópicos de displasias ou carcinomas nas lesões serrilhadas foram estudados no Japão e são diagnosticados macroscopicamente, como lesões pediculadas ou subpediculadas, dupla elevação (duas camadas), depressões e coloração avermelhada (MURAKAMI, SAKAMOTO, AKHITO, 2018).

FIGURA 31 - ASS - IIA FINAMENTE GRANULAR, SIMULANDO LESÃO DEPRIMIDA



FONTE: o autor (2018).

NOTA: A) Lesão superficialmente elevada simulando IIA+IIC com índigo Carmim; B) Com visão aproximada, lesão ASS com mínimas depressões.

O padrão de criptas estelar alargado II0 está presente em ASS/P sem ou com displasia ou carcinoma. A associação com outros padrões tipo III_L, IV, VI ou VN é encontrada em ASS/P com displasia ou carcinoma. Nos casos com carcinomas invasivos todos apresentavam VI ou VN - o padrão de criptas efetivamente pode avaliar a profundidade do carcinoma precoce em ASS/P (MURAKAMI et al., 2017).

Em outro artigo foram avaliados 168 pacientes com 228 lesões serrilhadas ressecadas: 77 PH, 58 AST, 84 ASS/P, 9 ASS/P mais AST. Foram diagnosticados carcinomas em 2.6% dos PH (1 M e 1 na muscular própria), 13.8% dos AST (7 M e 1 SM) e 10.7% dos ASS/P (4 M, 4 SM e 1 muscular própria) . As lesões com câncer eram grandes. Não é claro se o tamanho acima de 10 mm que se utiliza para adenomas seja aplicável para lesões serrilhadas. As lesões avermelhadas, lesões com aparência de duas camadas, depressões centrais, criptas heterogêneas ou apagadas, padrões de criptas tipos VI e VN, alterações no padrão vascular com NBI, são significativamente associadas com câncer. A presença de camada de muco não foi significativamente relacionada com câncer (NAGATA et al., 2018).

2.3.16 Adenocarcinomas convencionais e serrilhados

Foram estudados 927 carcinomas consecutivos onde se identificaram 85 adenocarcinomas serrilhados (9,1%) e comparados com um grupo controle de casos não serrilhados. Os serrilhados tiveram sobrevida menor do que os não serrilhados e os tumores a esquerda tiveram pior prognóstico (GARCÍA-SOLANO et al., 2010).

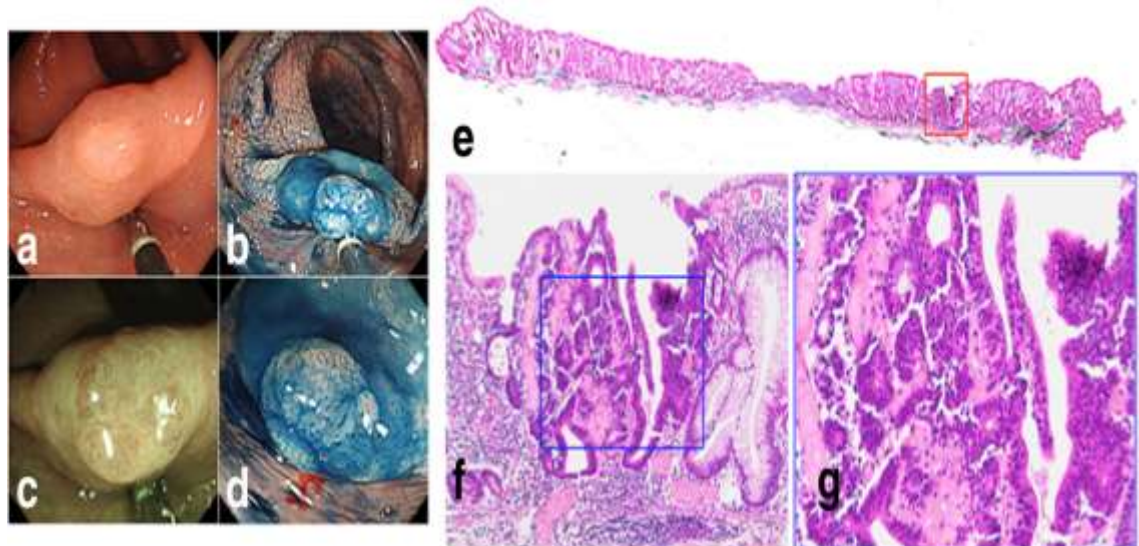
2.3.17 Adenocarcinomas serrilhados precoces

Em análise de 1858 lesões serrilhadas diagnosticadas entre 2005 e 2011, 1160 eram PH com 1 (0.1%) carcinoma submucoso coexistente detectado. Entre 430 ASS/P 3 (0.7%) com displasia de alto grau e 1 (0.2%) carcinoma invadindo a

submucosa. Todas as lesões estavam no cólon proximal e com diâmetro médio de 18 mm (CHINO et al., 2016).

Em outra publicação foram estudados 1142 carcinomas precoces, 247 com invasão submucosa e 895 na mucosa, de 2009 a 2016, em Hiroshima, sendo que destes, 40 casos foram adenocarcinomas serrilhados precoces (3,5%). Foram classificados em 2 grupos: os com epitélio com aspecto serrilhado (grupo A, n = 17) e os sem aspecto serrilhado no epitélio (grupo B, n = 23). Para inclusão no grupo A, mais de 5% da lesão tinha que apresentar aspecto serrilhado. Houve diferença significativa quanto ao tamanho (27.6 vs. 43.1 mm), incidência de carcinoma invadindo a submucosa (71% vs. 13%) e com cor semelhante a mucosa normal (47% vs. 17%), respectivamente ($p < 0.01$). Em ACS > 20 mm, a incidência de T1 foi de 70% no Grupo A e de 13% no grupo B ($p < 0.05$). Em ACS < 10 mm não foram evidenciados casos com carcinomas invadindo a submucosa. O aspecto serrilhado do epitélio na área com câncer dos carcinomas precoces serrilhados (não-AST) é um fator preditivo independentes de comportamento mais agressivo (HIRANO et al., 2017).

FIGURA 32 - ASS COM CARCINOMA



FONTE: Hirano (2017).

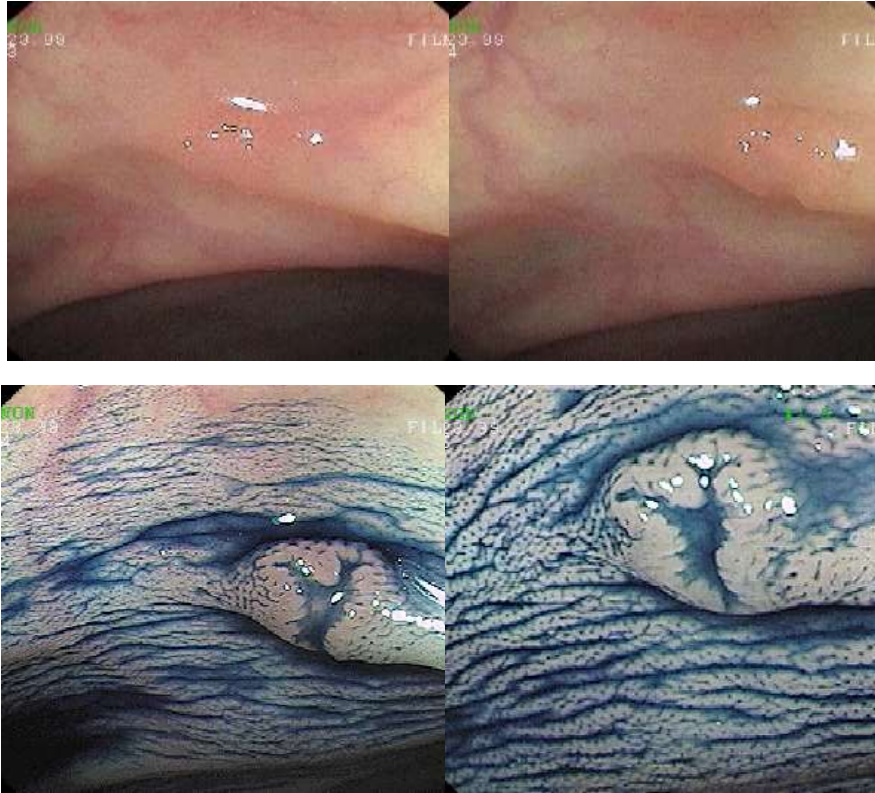
NOTA: A) Colonoscopia –lesão superficialmente elevada com pequeno nódulo em cólon ascendente; B) Com índigo carmim; C) NBI, tipo B; D) Magnificação após índigo carmim, com criptas IIO e II; E) Histologia com pequeno aumento mostrando toda a lesão; F) G) Histologia com grande aumento evidenciando adenocarcinoma.

A história natural das lesões serrilhadas ainda não foi ainda elucidada. Tem sido relatado alto risco de câncer em ASS/P nos pacientes com síndrome poliposa serrilhada (IJSPEERT et al., 2017) e nos idosos com componentes sésseis associados (BURGESS et al., 2016). Os dados de frequência e rapidez de como o carcinoma se desenvolve em ASS/P são insuficientes (TANAKA et al., 2020).

2.4 LESÕES DEPRIMIDAS

Reconhecer lesões deprimidas é muito importante porque são frequentemente invasivas, mesmo quando são muito pequenas. Precisamos ficar atentos a pequenas áreas com alteração da cor (um pouco avermelhadas, algumas pálidas ou descoloradas), pequenos pontos de sangramento, interrupção da rede capilar ou pequena deformação, podem sugerir lesões deprimidas. Alguns adenomas parecem que são lesões deprimidas, mas nas lesões deprimidas a depressão é mais extensa e claramente delimitada. Não apresentam mutação K-RAS e crescem sem a sequência adenoma - carcinoma. Crescem mais em profundidade do que acima da superfície (KUDO, KASHIDA, 2005).

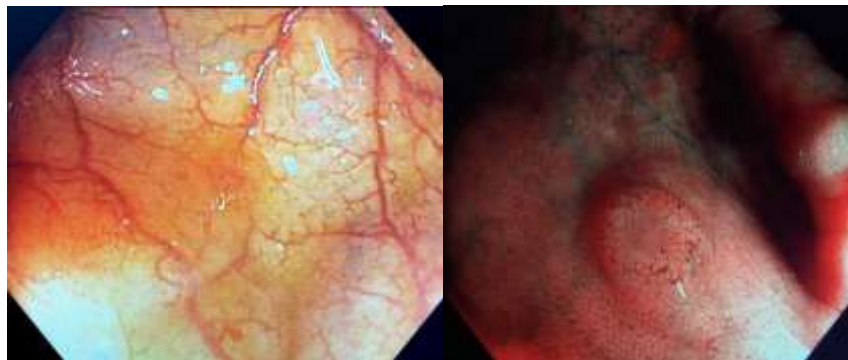
FIGURA 33 - LESÃO IIC COM INDENTAÇÃO EM CÓLON DESCENDENTE. INDIGO CARMIM



FONTE: O autor (2016).

NOTA: A e B): Lesão deprimida em cólon descendente; C e D: Com índigo carmim.

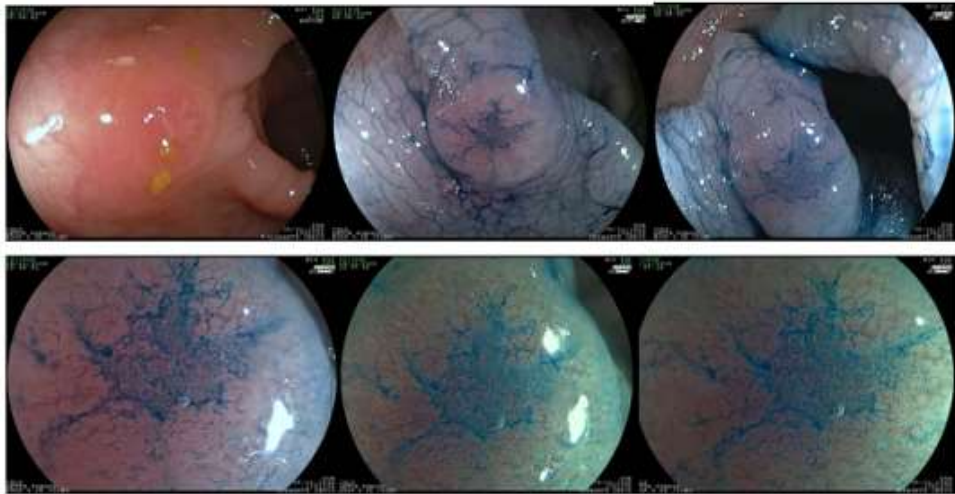
FIGURA 34 - LESÃO IIC COM 3 MM EM CÓLON TRANSVERSO. NBI.



FONTE: O autor (2019).

NOTA: A) Pequena erosão em cólon transverso; B) NBI: lesão IIC

FIGURA 35 - LESÃO DEPRIMIDA DO CÓLON

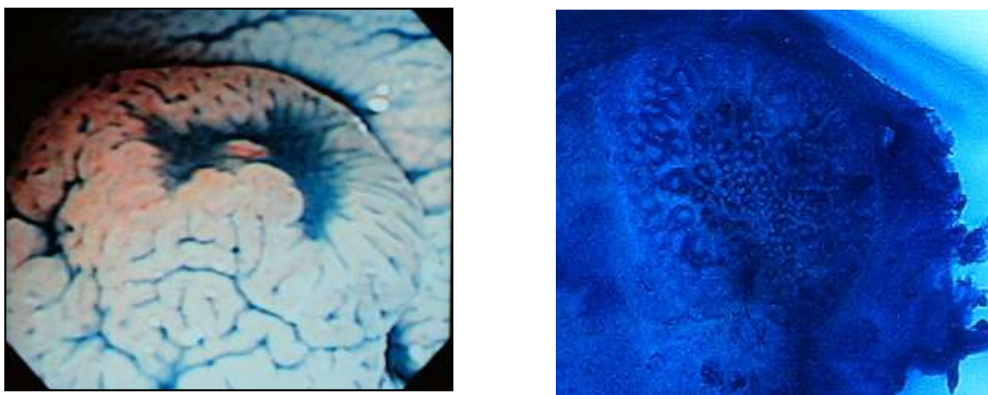


FONTE: O autor (2017).

NOTA: Lesão deprimida, tipo IIC, no sigmoide, índigo carmim e FICE.

A atenção deve ser dirigida, a despeito de sua raridade, para as lesões deprimidas (IIC, IIC + IIA, ou IIA + IIC), porque são mais agressivas e progridem rapidamente para carcinomas invasivos. No Japão representam 2,3% de todas as lesões (polipoides e não-polipoides) do cólon e reto e 5,5% das lesões superficiais (585 de 10948 lesões) (KUDO et al.,2008).

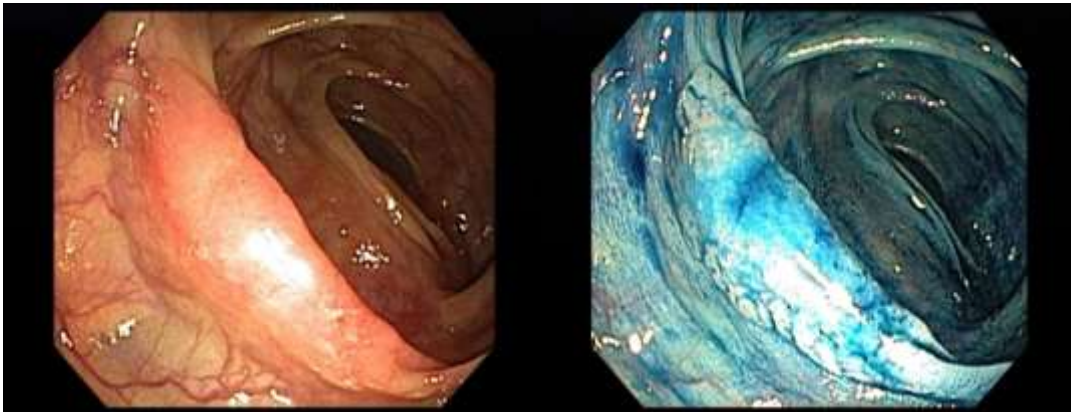
FIGURA 36 - IIC+IIA – 5 MM – PADRÃO DE CRIPTAS IIIS. PEÇA DE REM



FONTE: O autor (2015).

NOTA: A) Lesão deprimida em sigmoide com índigo carmim; B) Peça de REM evidenciando criptas padrão IIS. AP: neoplasia na mucosa, de alto grau.

FIGURA 37 – LST COM EROSÕES – IIC+IIA

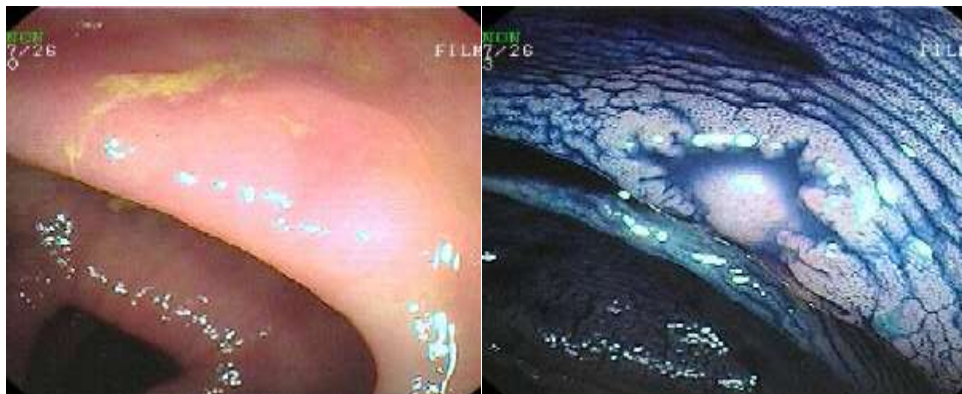


FONTE: O autor (2014).

NOTA: A) Lesão superficialmente deprimida e elevada, IIC+IIA (LSTNG-PD), em cólon transverso, com 3,0 cm no maior eixo; B) Com índigo carmim evidenciando extensa área deprimida. Anatomopatológico da peça: Neoplasia Intraepitelial de Alto Grau (Não-Serrilhada).

Nesta mesma publicação são relatadas as morfologias e a proporção de câncer na submucosa encontradas em 12811 lesões superficiais diagnosticadas, na Universidade de Hiroshima, de 1991 a 2007. Foram diagnosticadas 285 lesões deprimidas com 77 (27%) invadindo a SM: até 5 mm, 100 lesões, com 6 (6%) invadindo a SM; com 5 a 9 mm, 96 lesões, com 17 (17,7%) na SM; com 11 a 19 mm, 64, com 34 (53,4%) invadindo a SM; com mais de 20 mm, 25 lesões com 20 (80%), invadindo a SM (KUDO et al., 2008).

FIGURA 38 - LESÃO DEPRIMIDA - NEOPLASIA INTRAEPITELIAL COM ALTO GRAU



FONTE: O autor (2018).

NOTA: A) Lesão IIC. Cólon transverso; B) após índigo carmim. AP da peça: Neoplasia intraepitelial de alto grau. FONTE: O autor (2018).

2.4.1 Adenocarcinoma mucoso e submucoso

Se um carcinoma é mucoso o risco de metástase ganglionar ou invasão vascular é praticamente nulo. Este risco aumenta na proporção em que ocorre a invasão da submucosa (HAGGIT et al., 1985), (KUDO, et al., 1997). Quando ocorre esta invasão, o risco de metástases ganglionares aumenta de 2% para sm1 (terço superior da submucosa, até 1000 μ m), para 8% em sm2 (terço médio) e para 23% em sm3 (terço inferior) (KIKUCHI et al., 1995).

Em extensa revisão de 568 casos de adenocarcinomas que invadiam a submucosa (T1) que foram tratados cirurgicamente de abril de 2001 a dezembro de 2013, e se investigou aspectos clínico-patológicos, incluindo a medida da infiltração submucosa, e o risco de metástases ganglionares. A conclusão foi de que só a medida da infiltração da submucosa (>1000 μ m) não representa um fator de risco de metástases ganglionares se não estiver associada com outros fatores patológicos de risco (KOUYAMA et al., 2016).

FIGURA 39 - LESÃO IIC EM CÓLON TRANSVERSO COM 8 MM NO MAIOR EIXO



FONTE: O autor (2010).

NOTA: A-F) Lesão IIC em cólon transverso, com índigo carmim; G: após REM; H-I: Fotografias da peça e após índigo carmim na peça. Neoplasia mucosa de alto grau (NMAG).

2.4.2 Adenocarcinoma deprimido

O primeiro relato de adenocarcinoma deprimido foi publicado no Japão, por Kariya e colaboradores, em 1977 (KARIYA et al.,1977).

2.4.3 Genética em lesões não-polipoides e deprimidas

Alterações nos cromossomas e mutações APC e KRAS são menos frequentes nas lesões não-polipoides, lesões de espraiamento lateral não granulosas, adenomas superficialmente deprimidos, carcinomas superficiais e carcinomas de novo. Na maioria dos estudos as lesões superficiais são consideradas um mesmo grupo e o comportamento específico mais agressivo das lesões deprimidas não é destacado. As alterações simultâneas em cromossomas podem determinar um comportamento mais agressivo do tumor. A ocorrência simultânea e precoce de múltiplas perdas de heterozigosidade (LOH) e instabilidade de microssatélite (MSI), incluindo 17p, 18p, 18q e 22q em tumores superficiais do cólon sugerem suas classificações como câncer de novo, com um comportamento clínico mais agressivo (ORITA et al., 2006; POSTMA et al., 2005).

2.4.4 Lesões não-polipoides no ocidente

A partir de 1998, começaram a ser publicados alguns poucos trabalhos, com pequenas casuísticas relatando lesões deprimidas no ocidente. (FUJII et al., 1998; SAITOH et al., 2001; TSUDA et al., 2002; REMBACKEN et al., 2000; HURLSTONE et al., 2003; PARRA-BLANCO et al., 2006; SOETIKNO et al., 2008).

2.4.5 Prevalência de lesões deprimidas

Em estudo japonês, em 1152 colonoscopias usando o corante índigo carmim em cápsula antes do exame, 28 lesões deprimidas com menos de 5 mm foram detectadas e removidas, sendo 23 com displasias discretas ou moderadas e 5 com displasias intensas (17,9%). O achado de pequenas lesões deprimidas não foi tão raro

com um exame meticoloso: 28 lesões deprimidas em 1152 pacientes (2.4%) (MITOOKA et al., 1995).

As lesões deprimidas compreendem 0,4% a 2,7% de todas as neoplasias colorretais, mas sua prevalência cresce para 33% a 39% quando se analisam os T1 (carcinomas que invadem a submucosa) (REMBACKEN et al., 2000; KUDO 1993; MATSUDA et al., 2010).

FIGURA 40 - LESÃO DEPRIMIDA, COM 3,5 MM DE DIÂMETRO, INFILTRANDO A SUBMUCOSA



FONTE: Venco (2006).

NOTA: Lesão deprimida com 3,5 mm e infiltrando a submucosa. Anatomia patológica: adenocarcinoma Sm2.

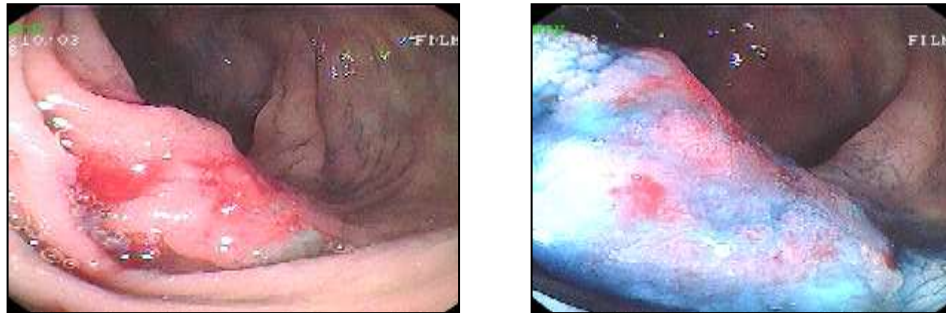
2.4.6 Análise das lesões deprimidas

Em outro trabalho foram estudadas por colonoscopias 50 lesões neoplásicas deprimidas com < 1 cm de diâmetros (6 carcinomas submucosos; 14 com displasias de alto grau e 30 adenomas) com ou sem elevação marginal. As altas frequências de CA- SM e de displasias de alto grau em lesões pequenas indicam que essas lesões podem ser um subtipo de tumor colorretal com comportamento mais agressivo em um estágio mais precoce (HAYAKAWA et al., 1999).

Em estudo japonês foram avaliadas 64 lesões deprimidas diagnosticadas de 1991 a 1996 por colonoscopias com índigo carmim a 0,1%. Os achados de: (1) Aparência expansiva, (2) Depressão profunda, (3) Superfície irregular na depressão e

(4) Pregas convergentes, quando comparados com a histologia da peça permitiram o diagnóstico correto em 58 casos (91%) (SAITOH et al., 1998).

FIGURA 41 - LESÃO ELEVADA COM DEPRESSÃO APICAL IMPORTANTE



FONTE: O autor (2006).

NOTA: A) Lesão elevada com importante desabamento apical; B) após índigo carmim nota-se padrão de criptas Vi e VN. AP: neoplasia avançada, infiltrando até a muscular própria.

Foi realizado um estudo de aspectos clínicos e patológicos de 2505 neoplasias colorretais com 2407 adenomas e 98 CA-SM. As lesões deprimidas foram sempre mais invasivas do que os outros tipos macroscópicos. Quanto a localização no cólon proximal, as lesões superficialmente elevadas em 77,8% dos casos, enquanto as polipoides em 16,4% e as deprimidas em 25% dos casos (SAKASHITA et al., 2000).

Na Coreia foram analisados 22 casos de lesões neoplásicas deprimidas diagnosticadas por colonoscopias, correspondendo a 1,3% das neoplasias diagnosticadas, sendo 6 (6,6%) dos carcinomas precoces. A faixa etária predominante foi a sexta década e a relação masculino-feminino foi de 2,7 para 1. As localizações mais frequentes foram no cólon descendente, transverso e sigmoide, nesta ordem. Quanto ao tamanho, 20 lesões (90,9%) tinham menos de 8 mm. No total, 6 eram malignas (27,3%), sendo 2 carcinomas mucosos (9,1%) e 4 (18,2%) submucosos (KIM et al., 1999).

No *National Cancer Center Hospital*, Tokyo, foram analisadas 6638 neoplasias colorretais em 3952 pacientes, com idade média de 63,4 anos, que foram ressecadas por endoscopia ou cirurgia. Foram observadas 178 (2,7%) lesões deprimidas, das quais 109 (61,2%) com displasias de alto grau (câncer na mucosa) ou invadindo a submucosa. Ocorreram 249 (3,8%) carcinomas com invasão da submucosa. As lesões deprimidas foram 178 (2,7% do total). A do subtipo IIC, 44 (24,7%) e

IIA+IIC,134 (75,3%). Das 44 lesões do tipo IIC, 26 foram NIEBG (59,1%), 5 NIEAG (11,4%) e 12 Ca SM (27,3%). Das IIA+IIC, 43 NIEBG (32,0%), 8 NIEAG (6,0%) e 83 CA-SM (62,0%). Entre os adenomas ou carcinomas mucosos a prevalência de lesões deprimidas foi de 1.2-1.5%. Em contraste, nos casos com invasão da submucosa, a prevalência de lesões deprimidas foi de 38.6% (96/249). A prevalência de lesões deprimidas é relativamente baixa em relação a lesões polipoides e não-polipoides (2.7%, 67.4% e 32.6%), no entanto, a incidência de câncer entre as lesões deprimidas foi significativamente maior do que nos outros grupos (MATSUDA et al., 2010).

FIGURA 42 - IIC+IIA, COM 1,2 CM, INFILTRANDO ATÉ SM1



FONTE: O autor (2007).

NOTA: A) Lesão polipoide com 1,2 cm de diâmetro; B) e C): Após índigo carmim foi caracterizada como IIC+IIA – padrão de criptas Vi, AP: adenocarcinoma invasivo escassamente na submucosa (sm1).

2.4.7 Aspecto macroscópico e invasão da submucosa

Segundo Watanabe, relatado na Classificação de Paris (2003), os aspectos macroscópicos das lesões colorretais se relacionam com a profundidade de invasão submucosa: os pediculados em 5% das lesões (69 de 1303 avaliadas), os sésseis em 34% (185 de 540), os IIA em 4% (64 de 1604), os totalmente planos (IIB) em 0% (0 de 33) e os deprimidos (IIC) em 61% (123 de 200).

Considerando-se só as lesões deprimidas, um outro trabalho, observou que nas com até 5mm, 7,0% invadiam a submucosa; de 6 a 10 mm, 44%; de 11 a 15 mm, 67%; 16 a 20 mm, 90% e acima de 21 mm, 87%. Outras lesões, com os mesmos tamanhos apresentaram invasões da submucosa em 0,1%,1,2%, 8,0%, 17% e 30%,

respectivamente. Foram avaliados também 699 casos de LST. Os Granulares apresentaram invasão da submucosa em 0,4% (1 de 251), os nodulares em 23,4% (19 de 81), os Não-Granulares em 9,4% (28 de 298) e os PD (IIA+IIC) em 37,7% (26 de 69) (KUDO et al., 2008).

FIGURA 43 - LESÃO IIA+IIC, NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU

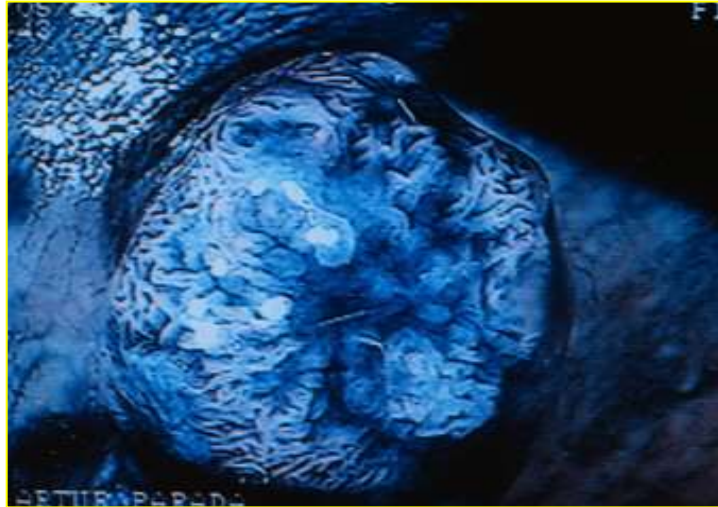


FONTE: O autor (2019).

NOTA: Lesão IIA+IIC. Cólon descendente. Neoplasia intraepitelial de alto grau (NIMAG).

Em outro trabalho, de 2013, foi apresentada uma grande casuística coletada de abril de 2001 a março de 2012, com as invasões submucosas de acordo com os tamanhos das lesões deprimidas e superficiais. Foram observadas invasões da submucosa em 6 de 56 lesões deprimidas até 5 mm (10,7%) e em nenhuma de 3561 superficiais (0%). Entre 5 e 10 mm em 40 de 76 nas deprimidas (52,6%) e em 19 de 1353 nas superficiais (1,4%). Com 11 a 20 mm, em 94 de 99 (95%) nas deprimidas e em 87 de 888 superficiais (9,8%). Acima de 21 mm em 19 de 21 deprimidas (90,4%) e em 144 de 796 superficiais (18%). No total de 252 lesões deprimidas, 159 invadiam a submucosa (63,1%) e em 6598 superficiais, 250 invadiam a submucosa (3,8%). Resumindo, a média de invasão da submucosa em lesões deprimidas foi de 10,7% em lesões com menos de 5 mm, 52,6% com 6 a 10 mm e 92,3% com 11 a 15 mm. As neoplasias deprimidas são invasivas mesmo quando são pequenas (KUDO et al., 2013).

FIGURA 44 - LESÃO IIA+IIC COM 1,0 CM INFILTRANDO ATÉ SM2



FONTE: O autor (2009).

NOTA: Lesão IIA+IIC com 1,0 cm de diâmetro e padrão de criptas Vn (infiltrando até sm2 na peça).

2.4.8 Padrões de criptas e invasão da submucosa

Embora a infiltração para a submucosa possa ocorrer com padrões de criptas III ou IV, isto ocorre em porcentagens muito baixas. Na avaliação da infiltração da submucosa o tipo V foi identificado com o corante violeta cristal a 0,05% e foram identificados 2 subtipos: VI (irregular ou heterogêneo, com alto grau de displasia ou carcinomas na mucosa ou invadindo pouco a submucosa), ou VN (não estrutural, ou apagado, com perda do padrão, correspondendo a carcinomas com invasões mais profundas na submucosa). Foram estudadas 51 lesões com padrões Vi ou VN. Após as ressecções 97% das lesões foram corretamente diagnosticadas como sm2 ou mais profundas pelo padrão VN (HURLSTONE et al., 2004).

A sensibilidade, especificidade e acurácia diagnóstica da magnificação de imagem com corantes para diferenciar carcinoma na mucosa ou sm1 (invasão < 1000µm) de sm2-3 (invasão >1000µm) foram 85,6%, 99,4% e 98,8%, respectivamente (MATSUDA et al., 2008).

A classificação das criptas e dos padrões de vascularização capilar e a injeção submucosa são também importantes neste aspecto (MATSUDA et al., 2008; KATAGIRI et al., 2008).

2.4.9 Classificação JNET

Com a evolução dos conhecimentos, o estudo detalhado das lesões e dos aparelhos utilizados para colonoscopia, em 2016, no Japão, um grupo de especialistas (*Japanese NBI Expert Team - JNET*) (SANO et al., 2016) apresentou a CLASSIFICAÇÃO JNET, baseada na avaliação dos padrões de vasos e da superfície da lesão com NBI e magnificação de imagem. Separaram em 4 categorias de vascularização: I: Ausentes ou pequenos; IIA: Em rede (calibre regular, distribuição regular, em rede, entrelaçada ou espirais); IIB: Irregulares (calibre variável e distribuição irregular) e III: Escassos, quebrados, com fragmentos. E em 4 categorias de superfícies: I: Regular, com pontos brancos ou escuros, similar a mucosa normal; IIA: Regular (tubular, papilar ou ramificado); IIB: Irregular ou obscuro; III: Amorfa ou apagada. Estas categorias correspondem aos diagnósticos histopatológicos: I, pólipo hiperplásico/ pólipo serrilhado séssil (ASS); IIA, neoplasia intraepitelial de baixo grau; IIB, neoplasia intraepitelial de alto grau ou com discreta invasão da submucosa (sm1); III, neoplasia com invasão profunda da submucosa (sm2 ou mais).

Mais recentemente tem se utilizado, a nível de pesquisa, a endocitoscopia na investigação de reações desmoplásticas (SUGIHARA et al., 2017)

2.4.10 Avaliação da invasão da submucosa por injeção endoscópica

A injeção submucosa tem uma sensibilidade de 84.6%, especificidade de 98.8%, valor preditivo positivo de 88% e preditivo negativo de 98.4%, com acurácia de 97.4%. A não elevação tem uma sensibilidade de 61.5% e especificidade de 98.4% (KOBAYASHI et al., 2007).

As lesões foram classificadas, a este respeito, em 4 categorias: 1. Elevação completa, 2. Elevação com dificuldade, 3. Elevação incompleta e 4. Não-elevação. Foram estudadas 914 lesões colorretais. Nas 553 lesões que se elevaram

completamente, 0,5% invadiam a submucosa e o restante era da mucosa. Nas 123 que se elevaram com dificuldade, 6,1% foram sm1, 6,8%, sm2 e 4,7%, sm3 e o restante da mucosa. Nas lesões com elevações incompletas, 14,6% sm1, 20,8% sm2 e 41,6% sm3 e o restante da mucosa. Nas lesões que não se elevaram, não ocorreram lesões sm1, 5,2% eram sm2, 68,4%, sm3 e 5 (26,4%) eram lesões da mucosa (KATO et al., 2001). Se a elevação da lesão é incompleta ou parcial os índices de infiltração da submucosa profunda (sm2 e sm3) são maiores do que 10 a 20%. Se não ocorre elevação (non-lifting sign) este índice é maior que 90% (KATO et al., 2008)

2.4.11 Invasão da submucosa e metástases ganglionares

Com relação ao comprometimento ganglionar foram avaliadas 177 lesões invadindo a submucosa e com 12% de acometimento ganglionar. As lesões IIC, com 44% de comprometimento ganglionar, as IIA + IIC, com 30%, as IIA, com 4% e as elevadas, do tipo I, com 8% (TANAKA et al., 1995).

Para as lesões sésseis e superficiais (principalmente para as deprimidas), a invasão da submucosa própria da parede é mais rápida do que para as pediculadas. Pode ser considerada curativa até 1000µm da submucosa (SMS – Slight ou Discreta). Com mais de 1000µm, as invasões são consideradas maciças (SMM). O comprometimento ganglionar nas lesões SMS foi de 0% e nas SMM, de 12,5% (KITAKIMA et al., 2004).

Analisando-se 323 lesões com invasão da submucosa o comprometimento ganglionar ocorreu em menos de 1% para os casos com invasão até sm1 (1 de 147 casos), 6% para sm2 (7 de 105 casos) e 14% para sm3 (10 de 71), conforme publicado na Classificação de Paris em 2003.

2.4.12 Outros fatores de risco

Outros fatores de risco são a invasão linfática ou venosa, presença de depressões ou de lesões deprimidas, além de lesões indiferenciadas e de brotamento neoplásico para a profundidade da submucosa (KUDO et al., 2008).

2.4.13 Brotamento neoplásico

Caracteriza-se por 1 a 5 células neoplásicas infiltrando o interstício além do nível da borda invasiva do carcinoma. Critérios: na área selecionada, com campo de grande aumento ($\times 200$), se avalia o número de brotamentos. Classificado em 3 Graus: Grau I: 1 a 4; Grau II 5 a 9; Grau III: ≥ 10 . Sendo que os Graus 2 e 3 são fatores de risco importantes para comprometimento ganglionar (UENO et al., 2010).

2.4.14 Expansão dos critérios para o tratamento endoscópico

Uma revisão sistemática de 31 estudos, em 2005, descreve como fatores preditivos de evolução desfavorável: margem de ressecção positiva, ou seja, ressecção incompleta, carcinoma com pior diferenciação histológica e invasão venosa ou linfática, além de brotamentos graus II e III (HASSAN et al., 2005).

Outra publicação enfatiza que, sem outros fatores de risco, não ocorrem metástases linfáticas em casos com invasão submucosa até 1500 a 1800 μm (NAKADOI, K; et al., 2012), porém outro extenso estudo relata que a incidência de metástases linfáticas é de 1.9% mesmo com estes critérios preenchidos (MOU et al., 2013).

Para se determinar a indicação do tratamento endoscópico e a técnica a ser utilizada (ressecção de lesões com ou sem bisturi elétrico, ressecção endoscópica da mucosa ou por dissecação endoscópica da submucosa) (RAMESHSHANKER; 2018; PELLISE, 2017) é essencial informações a respeito do tamanho, morfologia da lesão

e avaliação da profundidade de invasão de eventual adenocarcinoma. Em lesões que são mais adequadas para DES do que para MUCOSECTOMIAS (IIA+C, IIC, IIC+IIA, lesões que não se elevam ou LST não granulares com mais de 20 mm), a cirurgia é atualmente o padrão ouro. A exceção a esta recomendação pode ser para lesões no reto, enquanto a DES não tenha ainda um papel estabelecido quando comparada a ressecções cirúrgicas (PIMENTEL-NUNES et al., 2015).

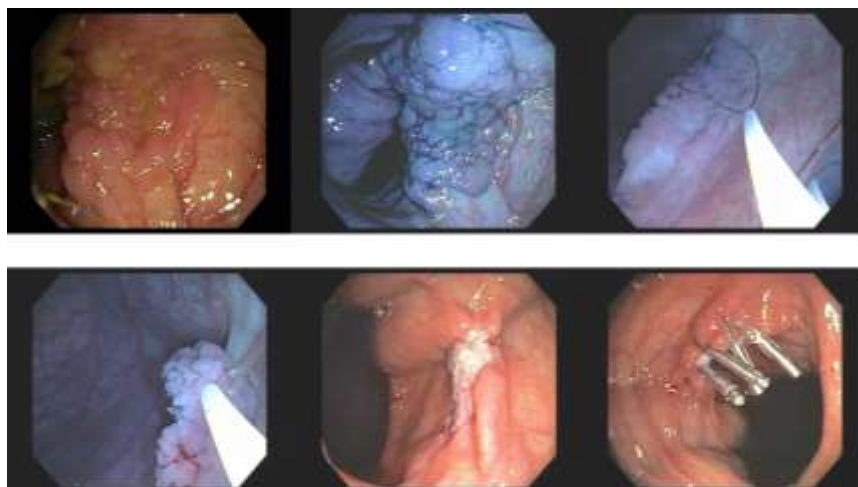
No entanto este é um assunto ainda em evolução e discussão pois cerca de 90% dos pacientes com lesões com mais de 1000µm de infiltração na submucosa não apresentam metástases ganglionares, necessitando de avaliação de outros fatores de risco e avaliação das condições locais e desejo do paciente (WATANABE et al., 2015; TANAKA et al., 2020).

3 MATERIAL E MÉTODO

O estudo é retrospectivo, transversal, observacional, no qual foram avaliadas as lesões superficialmente elevadas com mais de 5 mm e com o diagnóstico de lesões serrilhadas em peças de ressecções endoscópicas realizadas entre janeiro de 2012 e maio de 2019 e lesões superficialmente deprimidas ressecadas entre janeiro de 2006 e maio de 2019. Os pacientes foram selecionados de um banco de dados do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital 9 de Julho de São Paulo, Brasil e do laboratório Diagnóstika, de anatomia patológica, onde as peças foram examinadas.

As lesões serrilhadas superficialmente elevadas foram ressecadas por REM em monobloco até 2,5 a 3,0 cm de diâmetros e por REM em fragmentos ou dissecação endoscópica da submucosa, a partir destes tamanhos. As lesões deprimidas com 1 a 3 mm foram ressecadas com pinça jumbo de biópsia e, a partir de 3 mm, por REM quando se elevaram completamente após injeção de solução salina na submucosa, ou por dissecação endoscópica da submucosa quando não se elevaram satisfatoriamente. O tamanho máximo ressecado das lesões serrilhadas foi de 8,0 cm e das deprimidas de 6,0 cm. Os casos em que as lesões não se elevaram, com sinais endoscópicos sugestivos de infiltração profunda da submucosa, com grandes dificuldades técnicas ou em localizações muito difíceis, foram encaminhados para cirurgia.

FIGURA 45 - RESSECÇÃO ENDOSCÓPICA DA MUCOSA SOB ÁGUA (UNDERWATER)



FONTE: O autor (2017).

NOTA: Ressecção endoscópica da mucosa sob água de grande lesão, com cerca de 6,0 cm, em cólon ascendente.

Os exames foram realizados com endoscópios das marcas Olympus, Pentax ou Fujinon, após preparo rotineiro do cólon com dieta líquida e laxantes na véspera e 1000 ml de solução de manitol a 10% no dia do exame. A sedação foi, em quase todos os casos, controlada por anestesista e em alguns casos por outro médico.

Os critérios de inclusão foram: pacientes em boas condições clínicas que permitiram a ressecção endoscópica, cólon com bom preparo, diagnóstico de lesão superficialmente elevada com 0,5 cm ou mais de diâmetro (e com o diagnóstico histológico de lesão serrilhada) ou de lesão deprimida. Todas as peças foram encaminhadas para exame histopatológico com o Diagnóstika, laboratório de anatomia patológica.

Os critérios de exclusão foram: uso de anticoagulantes que não foram suspensos para a realização do exame, cólon com preparo ruim, pacientes com comorbidades importantes, ou muito idosos, internados em unidades de terapia intensiva, não recuperação da peça para exame histológico, poliposes colônicas, doenças inflamatórias intestinais, lesões com aspectos endoscópicos sugestivos de infiltração maciça da submucosa, lesões que não se elevaram adequadamente ou não se elevaram após injeções submucosas e lesões muito extensas e em localizações de difícil acesso endoscópico.

Na colonoscopia, após a suspeita de lesão superficialmente elevada, plana ou superficialmente deprimida, utilizamos, de rotina, lavagem com soro fisiológico seguida de índigo carmim a 0,4% ou ácido acético a 4%, para estudo da superfície da lesão e delimitação mais adequada de suas margens (REX et al., 2012) ou aparelhos com cromoscopia digital, com ou sem magnificação de imagem.

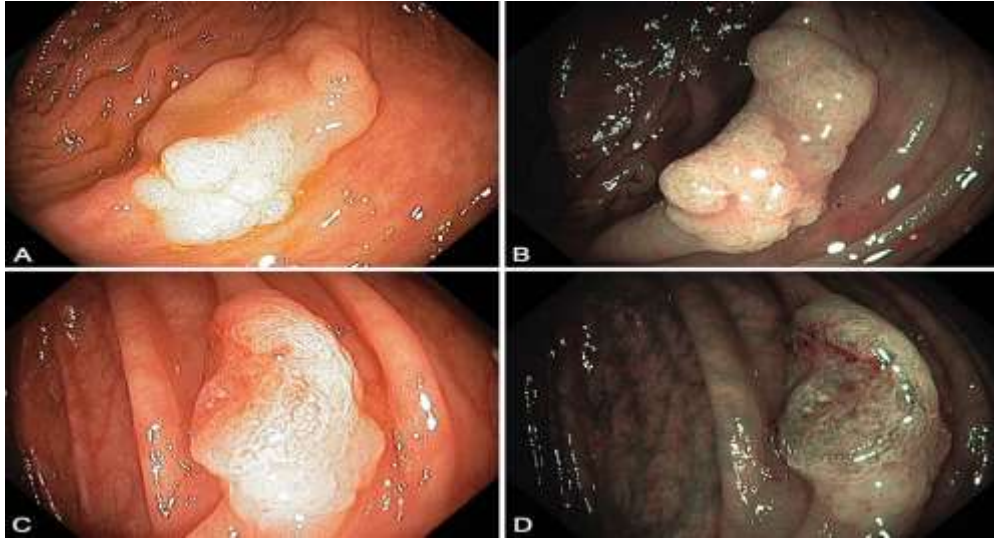
FIGURA 46 - ASS/P – INDIGO CARMIM E REM



FONTE: O autor (2012).

NOTA: Lesão superficialmente elevada, com 1,5 cm no maior eixo e finamente granulosa, em cólon ascendente. Anatomopatológico: neoplasia intraepitelial serrilhada, com displasia arquitetural de baixo grau. A) Lesão tipo prega edemaciada; B) leito após a REM.

FIGURA 47 - ASS COM DISPLASIA E ASS COM CARCINOMA SEM E COM NBI



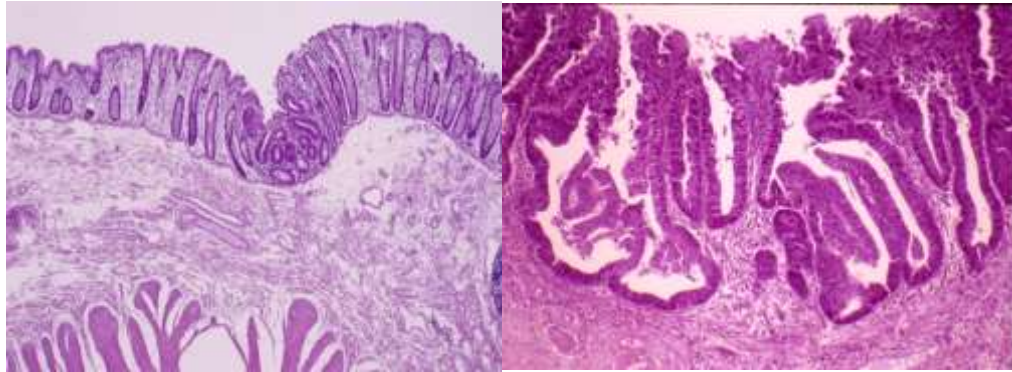
FONTE: Rosty (2013).

NOTA: A) ASS com displasia; B) ASS com displasia - NBI; C) Adenocarcinoma em ASS; D) Adenocarcinoma em ASS – NBI.

As peças foram esticadas em isopor ou em papel cartão, com agulhas, e fixadas em formalina a 10% e posteriormente cortadas a cada 2 mm e examinadas microscopicamente após coloração com hematoxilina e eosina avaliando-se o tipo de lesão histológica e avaliação das margens laterais e verticais (profundidade de invasão). A invasão da submucosa foi subdividida em 3 níveis – sm1, sm2 e sm3 (KIKUCHI et al., 1995; KITAJIMA et al., 2004).

Para peças de ressecções endoscópicas uma avaliação precisa da profundidade de invasão do carcinoma que infiltra a submucosa requer uma medida micrométrica. Quando foi possível identificar a muscular da mucosa, a profundidade de invasão da submucosa foi aferida pela distância entre a margem mais profunda da muscular da mucosa e a borda mais profunda da invasão pelo tumor. Se a muscular da mucosa não foi identificada, pela invasão tumoral, a profundidade da invasão submucosa foi medida entre a borda mais profunda na superfície da lesão e a borda mais profunda da invasão pelo tumor. O limite desta medida para se considerar os pacientes praticamente curados, com risco mínimo de metástases ganglionares, foi de 1000µM (sm1) (KUDO et al., 2008).

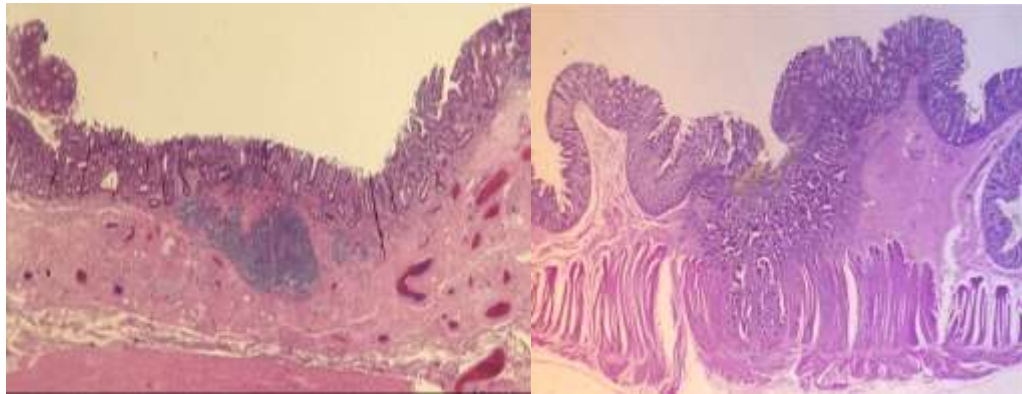
FIGURA 48 - HISTOLOGIA LESÕES IIC - NIMBG E NIMAG



FONTE: Venco (2007).

NOTA: A) Lesão IIC - neoplasia na mucosa, com displasia de baixo grau (NMBG);
B) Lesão IIC – neoplasia na mucosa com displasia de alto grau (NMAG).

FIGURA 49 - LESÕES IIC – SM1 E AVANÇADA



FONTE: Venco (2008).

NOTA: A) Lesão IIC – invadindo o terço superior da submucosa (sm1); B) Lesão IIC – avançada, invadindo até muscular própria.

As lesões foram classificadas quanto ao aspecto macroscópico pela Classificação de Paris em 2003 (2003) e revista em 2005 (LAMBERT et al., 2005) e histologicamente pela classificação de Viena (DIXON, 2002; SCHLEMPER et al., 2000).

Consideramos as lesões do tipo 0–IIA e 0-LST como lesões superficialmente elevadas. As LST são atualmente classificadas como Granulares Homogêneas (LST-G-H) ou Granulares Nodulares Mistas (LST-G-M); Não-Granulares Planas (LST-NG-P) e Não-Granulares Pseudodeprimidas (LST-NG-PD) (TANAKA et al., 2020). A presença de lesões elevadas em conjunto com as de espraiamento lateral, como LST + IS, LST + ISP, LST + IP e LST com erosões ou pequenas depressões, também

foram consideradas. As LST-NG-PD, com depressões em geral mais extensas, consideramos como lesões deprimidas e foram classificadas como IIC+IIA ou IIA+IIC pelo aspecto endoscópico. Quando o exame histopatológico de uma LST revelou lesão hiperplásica esta passou para o grupo de serrilhadas.

FIGURA 50 - LESÃO IIC+IIA (LST-PD) – NÃO SE ELEVOU APÓS INJEÇÃO SUBMUCOSA



FONTE: O autor (2017).

NOTA: A) Lesão IIC+IIA (LST-PD) com 2,5 cm em cólon transverso proximal; B) NBI; C) A lesão não se elevou após a injeção submucosa; D) Peça cirúrgica. AP: adenocarcinoma infiltrando sm1 em um ponto entre 7 e 9 horas.

3.1 CLASSIFICAÇÃO DE VIENNA

Quanto a avaliação do grau de displasia utilizamos a classificação de Vienna:

1. Negativo para displasia/neoplasia (inclui lesões reativas)
2. Indefinido para displasia/neoplasia
3. Neoplasia intraepitelial de baixo grau (NIE-BG), não invasiva (equivalente à displasia de baixo grau e corresponde à displasia discreta e moderada no sistema de 3 graus – adenoma/displasia de baixo grau)
4. Neoplasia intraepitelial de alto grau (NIE-AG), não invasiva (equivalente à displasia de alto grau: adenoma com displasia de alto grau ou displasia intensa no

sistema de 3 graus, carcinoma não-invasivo in situ e carcinoma na mucosa que invade a lâmina própria.

5. Neoplasia invasiva (NI), que invade até a submucosa ou mais profundamente (SCHLEMPER et al., 2000; DIXON, 2002).

As displasias intraepiteliais, ou mucosas, consideramos como neoplasias mucosas de baixo grau. O carcinoma mucoso se caracteriza pela invasão de células neoplásicas na lâmina própria. A extensão para a submucosa através da muscular da mucosa caracteriza o adenocarcinoma submucoso. Consideramos os carcinomas restritos a mucosa, in situ, ou mucosos, como neoplasias mucosas de alto grau, reservando o termo carcinoma para os casos em que ocorreram invasões da submucosa (neoplasias invasivas).

3.2 CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

Para as lesões serrilhadas utilizamos a classificação Da Organização Mundial De Saúde: Pólipos Hiperplásicos (PH), Adenomas Sésseis Serrilhados/Pólipos Sem Displasia - ASS/P – SD, Adenomas Sésseis Serrilhados/Pólipos Com Displasia - ASS/P – CD, Adenomas Serrilhados Tradicionais - AST com ou sem displasia, Pólipos Serrilhados Não Classificados – PS – NC (SNOVER et al., 2010).

Utilizamos os critérios da OMS (WHO), considerando lesão superficialmente elevada como adenoma séssil serrilhado/pólipo (ASS/P) quando apresenta uma ou mais criptas evidenciando crescimento distorcido, com dilatação de sua porção basal, com formato de bota, de letra L, ou de âncora, perto da base. Nas lesões hiperplásicas todas as criptas devem ser retas, uniformes e apresentar maturação normal em direção à superfície, com a zona proliferativa basal normalmente localizada (SNOVER, 2011). As lesões hiperplásicas com mais de 0,5 cm foram incluídas como serrilhadas (ANDERSON, 2014; SNOVER et al., 2010; SNOVER, 2011).

Os ASS/P, por alteração arquitetural, com ou sem displasias discretas, foram considerados por nós como Neoplasias Intraepiteliais ou Mucosas de Baixo-Grau Serrilhadas (NIEBG ou NMBG). As com displasias intensas, consideramos como

Neoplasias Intraepiteliais ou mucosas de Alto Grau Serrilhadas (NIEAG ou NMAG). Consideramos como carcinomas, somente os casos com invasões da submucosa. As lesões deprimidas, como Neoplasias Intraepiteliais de Baixo Grau (NIEBG) ou de Alto Grau (NMAG) ou como carcinoma nos casos com invasões da submucosa. Consideramos também as lesões com displasias intensas intraepiteliais ou mucosas e os carcinomas com invasão da submucosa como Neoplasias de Alto Grau (NAG).

Anotamos idade, sexo, localização da lesão, tamanho e tipo macroscópico de lesão pela Classificação de Paris. No final listamos as idades médias dos diferentes tipos de lesões que estudamos.

Neste trabalho, para localização das lesões, consideramos todos os segmentos do cólon e reto. A seguir agrupamos a flexura esplênica, cólon descendente, sigmoide e reto como localização distal e o ceco, cólon ascendente e transverso como localização proximal (MEGUID et al., 2008; BENEDIX et al., 2010; WEISS et al., 2011).

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para avaliar a associação entre duas variáveis categóricas foi usado o teste exato de Fisher ou o teste de Qui-quadrado. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp e com o GraphPad Prism 8.0.

4 RESULTADOS

4.1 G1 E G2

- **Lesões serrilhadas (G1)** - 202 pacientes com 217 lesões.
- **Lesões deprimidas (G2)** - 502 pacientes com 558 casos.

4.2 FAIXA ETÁRIA

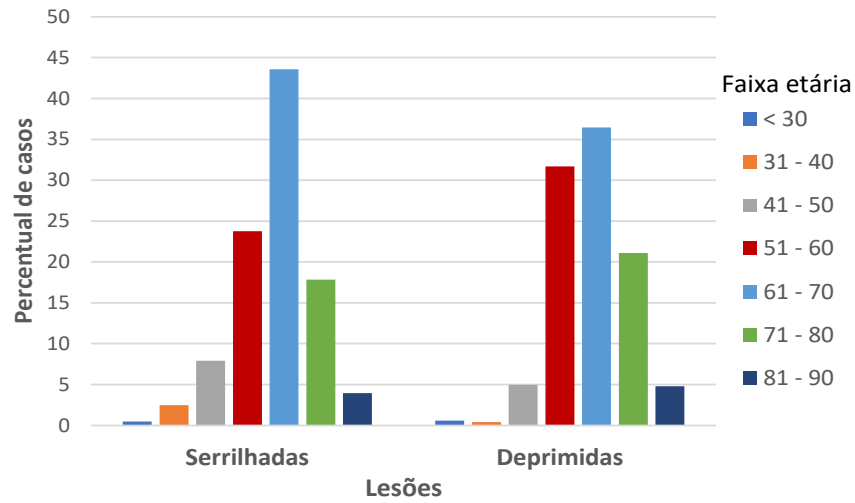
TABELA 1 – LESÕES SERRILHADAS E DEPRIMIDAS – FAIXA ETÁRIA (CONTINUA)

Faixas etárias	Serrilhadas		Deprimidas		Valor de p*
	N	%	n	%	
< 30	1	0,5	3	0,6	0,026
31 – 40	5	2,5	2	0,4	
41 – 50	16	7,9	25	5,0	
51 – 60	48	23,8	159	31,7	
61 – 70	88	43,6	183	36,5	
71-80	36	17,8	106	21,1	
81-90	8	4,0	24	4,8	
TOTAL	202	100	502	100	

FONTE: O autor, 2020.

*Teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$.

GRÁFICO 1: LESÕES SERRILHADAS E DEPRIMIDAS – FAIXA ETÁRIA



FONTE: O autor, 2020.

4.3 SEXO

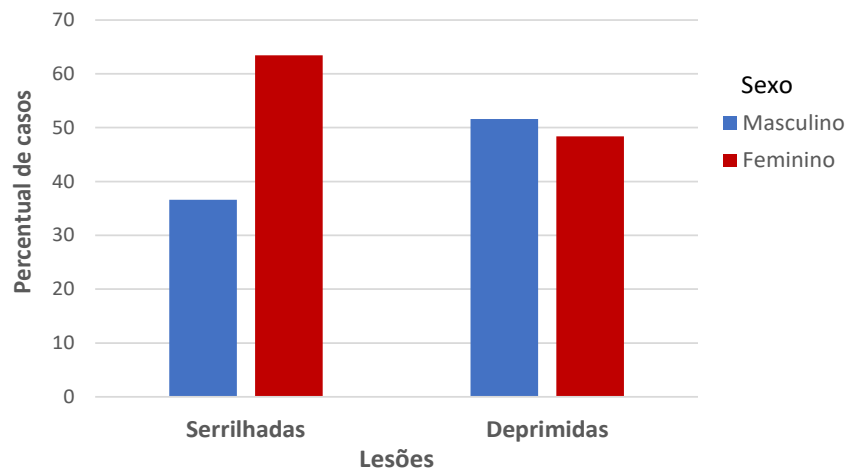
TABELA 2 - LESÕES SERRILHADAS E DEPRIMIDAS – SEXO

Sexo	Serrilhadas		Deprimidas		Valor de p*
	n	%	n	%	
Masculino	74	36,6	259	51,6	
Feminino	128	63,4	243	48,4	<0,001
TOTAL	202	100	502	100	

FONTE: O autor, 2020.

*Teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$.

GRÁFICO 2 - LESÕES SERRILHADAS E DEPRIMIDAS – SEXO



FONTE: O autor, 2020.

Houve diferença entre os tipos de lesões versus sexo ($p=0,0003$), com proporção maior de mulheres com lesões serrilhadas.

4.4 TIPOS DE LESÕES

QUADRO 1 - LESÕES SERRILHADAS – MACROSCOPIA – TIPOS DE LESÕES

LESÃO	N	%
IIA	47	21,6
IIB	0	0
LST	165	76,1
LST + IS	1	0,4
LST + Erosões	4	1,9
Total	217	100

FONTE: O autor, 2020.

QUADRO 2 - LESÕES DEPRIMIDAS – MACROSCOPIA – TIPOS DE LESÕES

LESÃO	N	%
IIC	131	23,5
IIC + IIA	71	12,7
IIA + IIC	356	63,8
TOTAL	558	100,0

FONTE: O autor, 2020.

4.5 TAMANHO (mm)

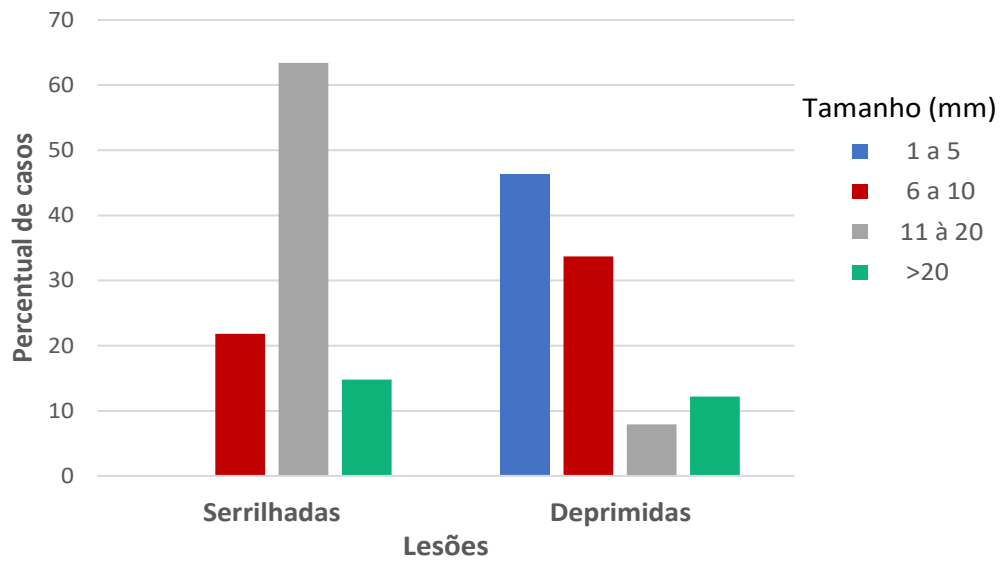
TABELA 3: LESÕES SERRILHADAS E DEPRIMIDAS – TAMANHO (mm)

Tamanho (mm)	Serrilhadas		Deprimidas		Valor de p*
	n	%	n	%	
1 a 5	0	0	258	46,2	
6 a 10	47	21,8	188	33,7	
11 a 20	138	63,4	44	7,9	
> 20	32	14,8	68	12,2	<0,001
TOTAL	217	100	558	100	
Média	16,2 mm		9,2 mm		

FONTE: O autor, 2020.

*Teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$

GRÁFICO 3 - LESÕES SERRILHADAS E DEPRIMIDAS – TAMANHO (mm)



FONTE: O autor, 2020.

Houve diferença entre os tipos de lesões versus tamanho ($p < 0,0001$), com maior predominância de lesões menores em G2 ($p < 0,0001$).

4.6 LOCALIZAÇÃO

QUADRO 3 - LESÕES SERRILHADAS E LESÕES DEPRIMIDAS - LOCALIZAÇÃO

Serrilhadas	n	%	Deprimidas	n	%
Reto	17	7,8	Reto	42	7,5
Sigmoide	22	10,1	Sigmoide	120	21,6
Descendente	19	8,8	Descendente	157	28,2
Transverso	47	21,6	Transverso	131	23,5
Ascendente	80	36,9	Ascendente	86	15,2
Ceco	32	14,8	Ceco	22	4,0
Total	217	100,0	Total	558	100,0

FONTE: O autor, 2020.

Quando consideramos as lesões distais (reto, sigmoide, descendente e ângulo esplênico) e proximais (transverso, ascendente e ceco), observamos:

4.7 CÓLON DISTAL E RETO X CÓLON PROXIMAL

TABELA 4 - LESÕES SERRILHADAS E DEPRIMIDAS: CÓLON DISTAL E RETO X CÓLON PROXIMAL

Cólon	Serrilhadas		Deprimidas		Valor de p*
	n	%	n	%	
Distal e Reto	58	26,7	319	57,1	
Proximal	159	73,3	239	42,9	<0,001
Total	217	100,0	558	100,0	

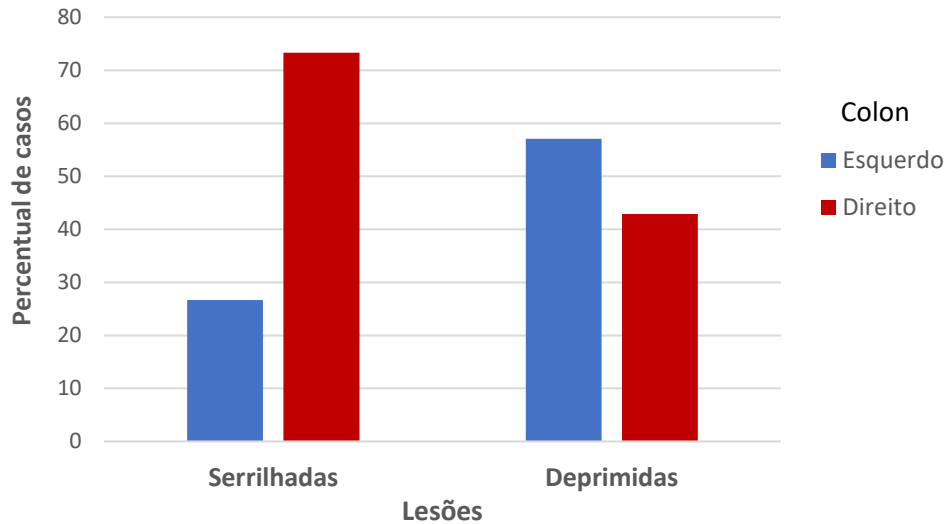
FONTE: O autor, 2020.

*Teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$

Houve diferença entre os tipos de lesões versus localização ($p < 0,0001$). Para lesões serrilhadas, podemos dizer que o percentual de lesões no cólon proximal é significativamente maior do que 50%, ou seja, a maioria das lesões são proximais ($p < 0,001$). Para lesões deprimidas, podemos dizer que o percentual de lesões no

cólon distal é significativamente maior do que 50%, ou seja, a maioria das lesões é no cólon distal ($p < 0,001$).

GRÁFICO 4 - LESÕES SERRILHADAS E DEPRIMIDAS: CÓLON DISTAL E RETO X CÓLON PROXIMAL



FONTE: O autor, 2020.

4.8 ANATOMOPATOLÓGICO

QUADRO 4 - LESÕES SERRILHADAS E DEPRIMIDAS - ANATOMOPATOLÓGICO

SERRILHADAS	N	%	DEPRIMIDAS	N	%
HIPERPLÁSICA	126	58,0	HIPERPLÁSICA	0	0
ASS - NMBG	88	40,6	NMBG	417	74,8%
ASS - NMAG	3	1,4	NMAG	113	20,2%
CARCINOMA-SM	0	0	CARCINOMA-SM	28	5,0%
TOTAL	217	100	TOTAL	558	100%

FONTE: O autor, 2020.

NOTA: ASS: adenomas sésseis serrilhados. NMBG: neoplasia mucosa de baixo grau. NMAG: neoplasia mucosa de alto grau. CA-SM: carcinoma invasivo para a submucosa.

Houve diferença entre os tipos de lesões versus anatomopatológico ($p < 0,0001$), com maior predominância de lesões hiperplásicas e NIEBG em lesões serrilhadas e de NIEBG em lesões deprimidas.

4.9 NIMBG E NAG E NIEBG E NAG

TABELA 5 - ADENOMAS SÉSSEIS SERRILHADOS E LESÕES DEPRIMIDAS – NIMBG E NAG

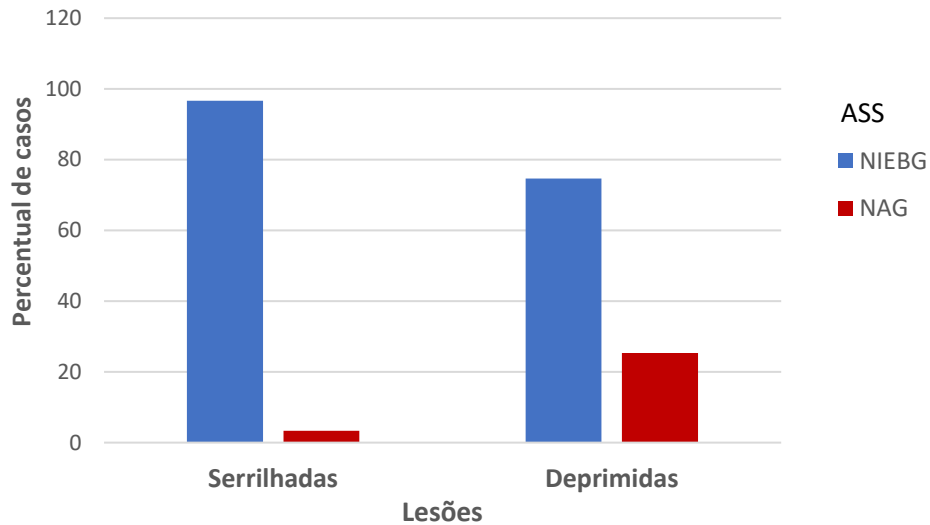
Anátomo	ASS		Deprimidas		Valor de p*
	N	%	n	%	
NIMBG	88	96,7	417	74,7	
NAG	3	3,3	141	25,3	<0,001
Total	91	100	558	100	

FONTE: O autor, 2020.

*Teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$

NOTA: NAG – neoplasia de alto grau (NMAG e CA-SM)

GRÁFICO 5 - ADENOMAS SÉSSEIS SERRILHADOS E LESÕES DEPRIMIDAS – NIEBG E NAG



FONTE: O autor, 2020.

A diferença entre as neoplasias de baixo grau e de alto grau é significativa entre os 2 grupos. Houve diferença entre ASS e Deprimidas versus tipo de neoplasias (NIEBG e NAG) ($p < 0,0001$).

4.10 ANÁTOMO X TIPO DE LESÃO – MACROSCOPIA

QUADRO 5 - LESÕES SERRILHADAS - ANÁTOMO X TIPO DE LESÃO - MACROSCOPIA

Anátomo - N %	IIA	LST G	LST + IS	LST Erosões	Total
HIPERPLÁSICA	33/26,2	91/72,2	0/0	2/1,6	126/100
NMBG	14/15,9	72/81,8	1/1,1	1/1,1	88/100
NMAG	0	2/66,6	0	1/33,3	3/100
TOTAL	47/21,7	165/76,1	1/0,4	4/1,8	217

FONTE: O autor, 2020.

QUADRO 6 - LESÕES DEPRIMIDAS – ANÁTOMO X TIPO DE LESÃO - MACROSCOPIA

Anátomo	IIC - %	IIC + IIA	IIA + IIC	Totais
NMBG	95/22,8	56/13,4	266/63,8	417/100
NMAG	28/24,8	13/11,5	72/63,7	113/100
Adenocarcinoma	8/28,6	2/7,1	18/64,3	28/100
TOTAL	131/23,5	71/12,7	356/63,8	558/100

FONTE: O autor, 2020.

As lesões predominantes nas serrilhadas são as LSTG (165 de 217 – 76,1%) e nas deprimidas os IIA+IIC.

4.11 ANÁTOMO X LOCALIZAÇÃO

QUADRO 7 - LESÕES SERRILHADAS E DEPRIMIDAS – ANÁTOMO X LOCALIZAÇÃO

Anátomo	R	S	D	T	A	C	Total
Hiperplásica - N%	17 13,5	18 14,3	18 14,3	24 18,9	34 27,0	15 12,0	126 100%
ASS (BG+AG) N %	0 0	4 4,4	1 1,1	23 25,2	46 50,6	17 18,7	91 100
Total - N	17	22	19	47	80	32	217
Serrilhadas %	7,8	10,2	8,8%	21,7	36,7	14,8	100
Total - N	42	120	157	131	86	22	558
Deprimidas %	7,5	21,5	28,1	23,5	15,4	4,0	100

FONTE: O autor, 2020.

NOTA: NMBG – neoplasias mucosas de baixo grau. NAG – neoplasias mucosas de alto grau e CA-SM.

As lesões serrilhadas se localizaram preferencialmente no cólon proximal, considerando cólon proximal o ceco, ascendente e transverso. Considerando os subtipos serrilhados separadamente, as hiperplásicas também se localizaram mais no cólon proximal (58%) e no reto e cólon distal (42,0%). Todas as 17 lesões do reto foram hiperplásicas e nenhuma ASS. Dos 91 ASS, 81 (94,5%), se localizaram no cólon proximal (transverso, ascendente e ceco). As deprimidas, 319 no reto e cólon distal (57,2%).

Nesta tabela abaixo optamos por colocar separadamente os hiperplásicos e os adenomas sésseis serrilhados (de baixo grau e alto grau) e as lesões deprimidas.

4.12 ANATOMO X TAMANHO

QUADRO 8 - LESÕES SERRILHADAS E DEPRIMIDAS: ANATOMO X TAMANHO (mm)

SERRILHADAS				DEPRIMIDAS		
TAMANHO	HIPERPLÁSICA	NMBG	NAG	TAMANHO	NMBG	NAG
< 10	29	18	0	< 10	357	89
11 A 20	87	49	2	11 A 20	25	19
> 21	10	21	1	> 21	35	33
TOTAL	126	88	3	TOTAL	417	141

FONTE: O autor, 2020.

NOTA: NAG – neoplasias mucosas de alto grau e carcinomas submucosos

O tipo hiperplásico está presente apenas nas lesões serrilhadas. A análise pelo teste do Qui-quadrado por tendência mostrou que há diferença em NIEBG das lesões versus tamanho ($p < 0,0001$), com predominância de tamanhos menores em lesões deprimidas.

Nas lesões serrilhadas quase todas as lesões foram hiperplásicas ou NMBG. Apenas 3 foram NMAG e estas foram 2 em lesões com 15 mm e 1 em lesão com 25 mm. Todas com menos de 10 mm foram hiperplásicas ou com displasias de baixo grau. Nas deprimidas, tivemos lesões neoplasias de alto grau (NIMAG e CA-SM) em todos os tamanhos em grande proporção.

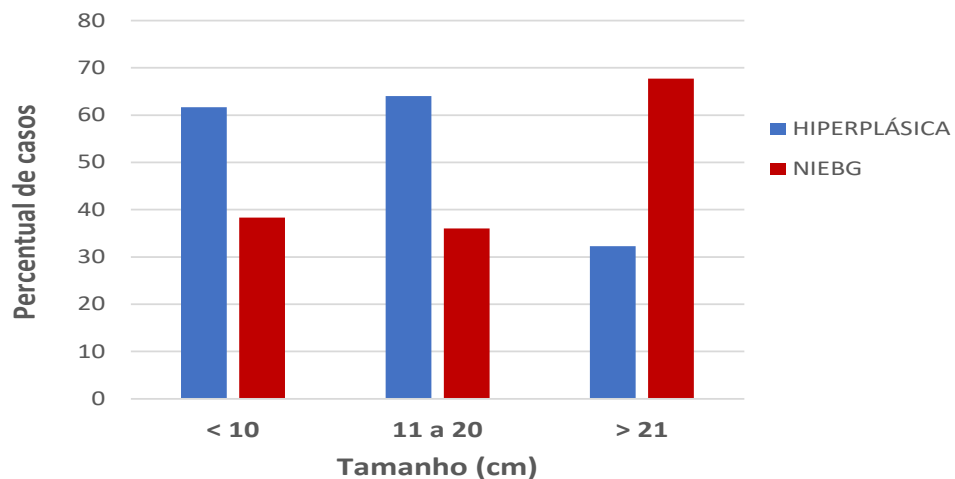
TABELA 6 - LESÕES SERRILHADAS – ANATOMOPATOLÓGICO X TAMANHO (CONTINUA)

Anatomopatol	TAMANHO (mm)						Valor de p*
	< 10		11 a 20		> 21		
	n	%	n	%	n	%	
HIPERPLÁSICA	29	61,7	87	63,1	10	31,3	
ASS	18	38,3	51	36,9	22	68,7	0,005
TOTAL	47	100	138	100	32	100	

FONTE: O autor, 2020.

*Teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$

GRÁFICO 6 - LESÕES SERRILHADAS – ANATOMOPATOLÓGICO X TAMANHO (mm)



FONTE: O autor, 2020.

Até 20 mm houve uma predominância das hiperplásicas e a partir de 20 mm dos adenomas sésseis serrilhados (0,005).

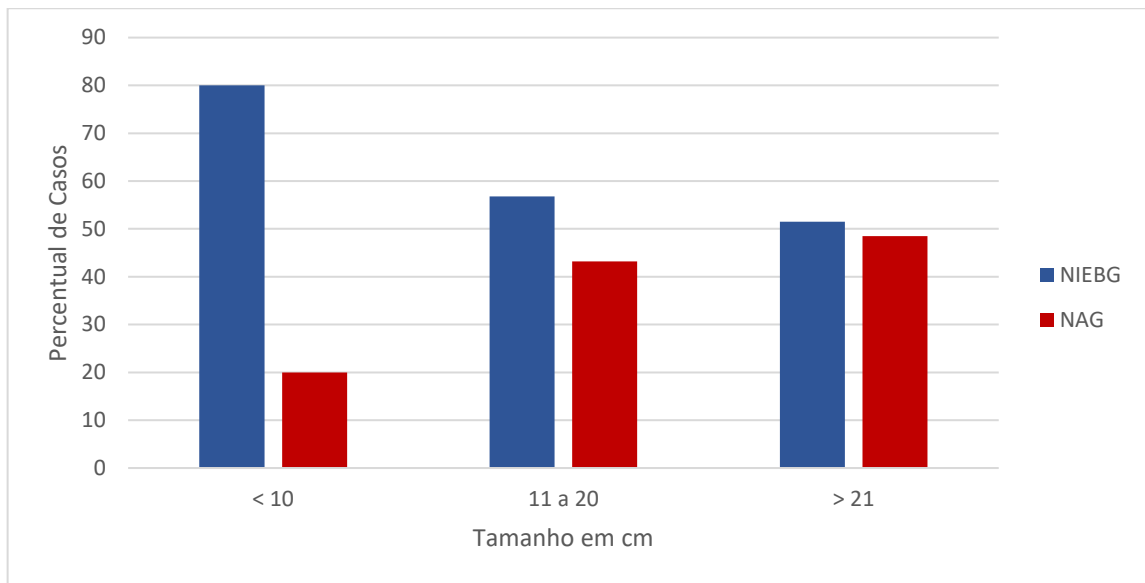
TABELA 7 - LESÕES DEPRIMIDAS – ANATOMOPATOLÓGICO X TAMANHO (mm)

Anatomopatol	TAMANHO (mm)						Valor de p*
	< 10		11 a 20		> 21		
	n	%	n	%	n	%	
NMBG	357	80,0	25	56,8	35	51,5	
NAG	89	20,0	19	43,2	33	48,5	<0,001
Total	446	100	44	100	68	100	

FONTE: O autor, 2020.

*Teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$

GRÁFICO 7 - LESÕES DEPRIMIDAS – ANATOMOPATOLÓGICO X TAMANHO (cm)



FONTE: O autor, 2020.

Nas lesões deprimidas, a partir de 1,0 cm de diâmetro, aumenta significativamente a proporção de NAG em relação a NIMBG (<0,001).

4.13 SEXO, NIMBG, NIMAG E NAG

TABELA 8 - ADENOMAS SÉSSEIS SERRILHADOS: SEXO E NIMBG E NIMAG

Anátomo	Sexo				Valor de p*
	Feminino		Masculino		
	n	%	N	%	
NIMBG - 88	60	95,2	28	100	
NIMAG - 3	3	-	0	0	0,545
Total - 91	63	-	28	-	

FONTE: O autor, 2020.

*Teste exato de Fisher, $p < 0,05$.

Não foram incluídos 3 casos de NIMAG serrilhadas

Não houve diferença significativa entre o sexo e as NIMBG nas lesões serrilhadas (0,545).

TABELA 9 - LESÕES DEPRIMIDAS - SEXO E NIMBG E NAG (CONTINUA)

Anátomo	Sexo				Valor de p*
	Feminino		Masculino		
	n	%	n	%	
NMBG	200	74,1	217	75,3	
NAG (AG e SM)	70	25,9	71	24,7	0,729
TOTAL	270	100	288	100	

FONTE: O autor, 2020.

*Teste de Qui-quadrado, $p < 0,05$

Não houve diferença significativa entre o sexo e as NIMBG e as NAG nas lesões deprimidas (0,729).

QUADRO 9 - ASS E DEPRIMIDAS – NIMBG E NAG X SEXO

Anátomo	ASS			Deprimidas		
	F	M	Total	F	M	Total
NIMBG	60	28	88	200	217	417
NAG	3	0	3	70	71	141
Total	63	28	91	270	288	558

FONTE: O autor, 2020.

NOTA: NAG – Neoplasias de Alto Grau NIMBG – Neoplasias de Baixo Grau

Entre as mulheres, houve diferença entre a proporção de NIEBG e NAG nas lesões ASS comparada às lesões deprimidas ($p < 0,0001$). Entre os homens, houve diferença entre a proporção de NIEBG e NAG nas lesões ASS comparada às lesões deprimidas ($p = 0,0007$).

4.14 IDADE

QUADRO 10 - IDADE MÉDIA EM ANOS - LESÕES SERRILHADAS E DEPRIMIDAS

Serrilhadas	Idade	N	Deprimidas	N
Hiperplásicas	62,6	126	Hiperplásicas	0
ASS - BG	63,2	88	NMBG	61,2
ASS - AG	74,3	3	NMAG	60,2
CA-SM	0	0	CA-SM	63,5
TOTAL	63,0	217	TOTAL	61,1

FONTE: O autor, 2020.

Nas lesões deprimidas foram diagnosticados 28 casos de adenocarcinomas invadindo até a submucosa e ressecados na colonoscopia. Quanto ao tamanho, 2 com menos de 5 mm, 8 com 5 a 10 mm, 6 com 10 a 20 mm e 12 com mais de 21 mm. Quanto ao sexo, 16 do feminino (56,2%) e 12 do masculino (43,8%). A idade média foi de 63,5 anos. Quanto a localização, 11 no reto, 5 no sigmoide, 5 no descendente, 3 no transverso, 3 no ascendente e 1 no ceco. O tipo macroscópico predominante foi o IIA + IIC em 16 casos, o IIC em 4 e o IIC + IIA em 2. O tamanho médio foi de 12,2 mm. Quanto a profundidade de invasão 22 lesões sm1 e 6 lesões sm2. No total, um caso com invasão venosa, um com invasão linfática e 1 com brotamento grau I.

5 DISCUSSÃO

Inicialmente demonstra-se a comparação dos resultados, com os dados publicados na literatura em cada grupo e, posteriormente os 2 grupos entre si.

5.1 LESÕES SERRILHADAS SUPERFICIALMENTE ELEVADAS (G1)

5.1.1 Detecção e prevalência

No Japão, em grande casuística, lesões hiperplásicas com mais de 10 mm de diâmetro foram consideradas extremamente raras (2 de 3060 lesões analisadas) e localizadas no cólon proximal (YANO et al., 2005). A este respeito, um estudo multicêntrico japonês, com peças encaminhadas de 11 instituições, no período de 2003 a 2010, analisou lesões hiperplásicas com 1,0 cm ou mais de diâmetros, ressecadas por colonoscopias e descritas como grandes pólipos hiperplásicos (GPH). Como estudos anteriores sugeriram considerar estes GPH como sinônimos de ASS/P. Foram estudadas 154 peças de 148 pacientes, sendo 107 ASS/P e 47 não-ASS/P (ASS incompletos + PH). A positividade do Ki 67 foi significativamente maior nos ASS/Ps. A maioria dos ASS/P, 90 de 107 (84.1%) e dos não-ASS/P, 33 de 47 (70.2%), estavam localizados no cólon proximal (ceco, ascendente e transversal) quando comparados com o distal (descendente e sigmoide). Embora sejam lesões com características diferentes, o tratamento deve ser o mesmo, com ressecções endoscópicas (SHIDA et al., 2013). Todas estas lesões proximais, com mais de 10 mm podem ser consideradas adenomas sésseis serrilhados (HETZEL et al., 2010; KAHN et al., 2011; KHALID et al., 2009), mesmo que tenham sido relatadas como pólipos hiperplásicos (TERDIMAN, MCQUAID, 2010).

Na literatura se evidencia grande variação, de 0 a 16,2%, na detecção entre endoscopistas de lesões serrilhadas definidas como clinicamente importantes (≥ 5 mm) e localizadas no cólon transversal, ascendente e ceco (SCHRAMM et al., 2018) ou proximais ao sigmoide (ANDERSON et al., 2017). Trabalhos mais recentes

evidenciam que estas lesões hoje são relativamente frequentes, quando se considera todas as lesões serrilhadas. São encontradas em 8% a 9% das colonoscopias de rastreamento quando realizadas por um endoscopista mais atento e com adequado treinamento (ABDELJAWAD et al., 2015; IJESPEERT et al., 2016).

Em nossa casuística os PH e os ASS, com mais de 5 mm foram incluídos no grupo de lesões serrilhadas superficialmente elevadas (G1) e foram ressecados durante as colonoscopias a partir de 5 mm. A idade mínima das lesões serrilhadas foi de 30 anos e a máxima de 90 anos, com média de 63,1 anos. Quanto ao sexo, de 202 pacientes, 126 do sexo feminino (62,3%) e 76 do masculino (37,7%). De 217 lesões serrilhadas, 159 (73,3%) se localizaram no cólon proximal (ceco, ascendente e transversal) e 58 (26,7%) no cólon distal e reto. Do total, 126 eram PH (58%) e 91 ASS (42%).

Em estudo americano com 100 lesões serrilhadas, 43 eram adenomas serrilhados (43%) e 57 pólipos hiperplásicos proximais a flexura esplênica (57%). Sendo que 88 no cólon proximal a flexura esplênica, 12 no cólon esquerdo e reto. A grande maioria do tipo superficialmente elevado (RAJU et al., 2013).

Nossos 217 casos foram coletados de 12653 colonoscopias (1,7%) nas quais a peça ressecada foi encaminhada para o mesmo laboratório de patologistas dedicados ao aparelho digestivo, sendo que 170 casos (78,3%) apresentavam mais que 10 mm de diâmetro e 47 (21,7%), 5 mm a 10 mm.

Em publicação analisando 28054 colonoscopias foram detectados ASS em 2,1% dos exames (585). Quanto a localização, 366 (63%) estavam no cólon proximal, 129 (22%) no distal e 90 (15%) no reto (MESSICK et al., 2012).

Em 104618 colonoscopias realizadas entre 2013 e 2015 por 201 endoscopistas, nos Estados Unidos, lesões serrilhadas, foram diagnosticadas em média em 5,1% dos exames. (CROCKETT et al., 2018). Em peças de 179 111 pacientes, nos EUA, que realizaram 290 810 colonoscopias entre 01 de abril de 2007 e 31 de março de 2008, foram diagnosticados 2416 ASS (com ou sem displasias ou carcinomas) em 2139 pacientes (0,7% a 0,8%). Quanto a localização 81,2% estavam no cólon proximal (LASH, GENTA, SCHULER, 2010).

Em casuística muito grande, de grupo coreano, de 28544 colonoscopias, foram diagnosticadas 4312 lesões serrilhadas (15,1%) e 143 adenomas sésseis serrilhados (0,5%). Destes, 123 (86%) proximais à flexura esplênica e somente 9 (6,3% de 143),

com mais de 1,0 cm de diâmetro (KIM et al., 2014). Em nossos casos tivemos 170 lesões serrilhadas com mais de 1,0 cm de diâmetro.

Em outro estudo coreano de 1375 pacientes submetidos ao rastreamento e com mais de 50 anos de idade, 42 de 1275 pacientes (3,1%) apresentaram 47 lesões serrilhadas proximais e 7 (0,5%) lesões serrilhadas de alto risco (com displasia ou com mais de 1,0 cm de diâmetro). O tamanho médio das lesões foi de 6,0 mm, variando de 2,0 mm a 23,0 mm. Macroscopicamente 43 de 47 lesões (91,4%) foram classificadas como lesões superficiais. No total 9 lesões foram consideradas como de alto risco em 7 pacientes: duas com displasias e 7 com mais de 10 mm de diâmetros (LEE et al., 2013). Com este critério, em nossa casuística, teríamos 170 lesões de alto risco pelo tamanho com mais que 10 mm (78,3% das lesões serrilhadas) porém destes só 3 com displasias de alto grau.

5.1.2 Histologia, tamanho e localização

Em nossa casuística só consideramos as lesões serrilhadas superficialmente elevadas. Os diagnósticos foram de PH e de ASS de baixo grau (NIEBG-S) e ASS com displasias intensas (NIEAG-S). Foram observados 126 PH (58% das lesões serrilhadas), 88 ASS com alterações arquiteturais típicas destas lesões, com ou sem displasias discretas, que consideramos como NIMBG-S (40,6%) e 3 ASS com displasias de alto Grau (1,4%), que consideramos como NIEAG-S. Não foram diagnosticados carcinomas invasivos para a submucosa.

Dos 126 PH, 73, no cólon proximal (57,9%) e 53 (42,1%) no cólon distal e reto. Dos 88 ASS com displasias arquiteturais de baixo grau (NIEBG-S), 83 estavam no cólon proximal (94,3%). Os 3 adenomas sésseis serrilhados com displasias de alto grau (NIEAG-S) foram detectados em mulheres e estavam no cólon ascendente (100%).

Foram incluídos todos os hiperplásicos (126) com mais de 5 mm, que ressecamos de rotina. Destes, 29 apresentavam 5 a 10 mm (23,0%), 87, 11mm a 20 mm (69%) e 10 com mais de 21mm (8,0%).

O tamanho médio dos PH foi de 15,4 mm, dos ASS, de 16,7 mm e dos ASS com displasias de alto grau, de 18,3 mm. O tamanho médio das 217 lesões serrilhadas superficiais foi de 16,2mm.

A maioria das lesões que ressecamos (170), apresentaram mais de 1,0 cm de diâmetro (78,3%) e 47 (21,7%) com menos de 1,0 cm. Foram observadas 185 lesões (85,3%) com menos de 20 mm e 32 lesões (14,7%) com mais de 20 mm. Destas 32, 20 com 20 a 30 mm, 5 com 30 a 40 mm, 2 com 40 a 50 mm, 2 com 50 a 60mm, 1 com 60 a 70 mm e 2 com 70 a 80 mm. Em 47 lesões com 5 a 10 mm tivemos 29 PH (61,7%) e 18 ASS (39,3%). De 11 a 20 mm, 138 lesões, sendo 87 PH (63%), 49 ASS de baixo grau (35,5%) e 2 ASS de alto grau (1,5%). Com mais de 20 mm, 32 lesões (14,7% de 217) sendo que destas 32, 10 PH (31,2%), 21 ASS de baixo grau (65,6%) e 1 ASS de alto grau 3,2%). Em resumo, até 20 mm a maioria das lesões são hiperplásicas e a partir de 20 mm, ASS.

Interessante observar que em 47 lesões com menos de 10 mm tivemos 29 PH (61,7%) e 18 ASS (38,3%), o que consideramos um grande número de PH, porém alguns autores (ANDERSON, 2014), recomendam considerar estas lesões como adenomas sésseis serrilhados e isto ocorreu em nossa casuística em apenas 38,3% dos casos, o que representa uma porcentagem significativa mas bem abaixo do PH (61,7%).

As lesões consideradas NIEAG-S corresponderam a 3 casos do total de 217 lesões serrilhadas superficialmente elevadas (1,4%), sendo que os 3 foram diagnosticados em 170 lesões com mais de 10 mm (1,8%), em mulheres e no cólon ascendente. Se não considerarmos os 126 PH e considerarmos só os 91 ASS, foram 88 lesões com NIEBG (96,7%) 3 NIEAG (3,3%).

Na literatura, considerando todas as lesões serrilhadas, o tamanho médio das lesões foi de 0,8 cm (0,2 a 4,5cm), sendo que 188 (32%) tinham 1,0 cm ou mais de diâmetros (CROCKET et al., 2018). O tamanho médio dos adenomas sésseis serrilhados foi de 8,1 mm (SPRING et al., 2006; GURUDU et al., 2010). Nestas casuísticas foram consideradas todas as lesões serrilhadas. Em nosso trabalho só consideramos as lesões serrilhadas superficialmente elevadas e a partir de 5 mm, que foram ressecadas em sua maioria por REM. A grande maioria de nossos 217 casos apresentavam mais que 1,0 cm de diâmetro (78,3%).

Em outro estudo, de 101 pacientes (73 homens e 28 mulheres, com idade média de 62.5 anos) que realizaram colonoscopia no Hospital da Universidade de

Kurume, entre janeiro de 2005 e setembro de 2008, foram diagnosticadas 141 lesões serrilhadas, sendo que destes, 22 ASS e 54 PH. Os ASS eram maiores do que os PH (14.2 e 6.2 mm, respectivamente) ($p < 0.01$) (HASEGAWA et al., 2011).

Na literatura discute-se muito esta questão de lesões com mais de 10 mm, sendo bem provável que haja risco maior em pacientes com grandes ASS, mas não está ainda claro que o tamanho de 10 mm, utilizado para definir adenomas convencionais como avançados, seja também aplicado para os adenomas sésseis serrilhados (MOSS et al., 2011). Em outra publicação, de autores japoneses, considera-se que o PH com diâmetro > 10 mm aumenta o risco de desenvolvimento de carcinoma colorretal uma vez que as suas alterações moleculares são similares as dos correspondentes subtipos de carcinomas colorretais (HIRAOKA et al., 2010).

5.1.3 Lesões serrilhadas quanto ao sexo

Nas lesões serrilhadas ocorreu prevalência do sexo feminino (63,4%), enquanto a do sexo masculino foi de 36,6%.

Quanto ao sexo, no PH, 72 casos de 126 eram do sexo feminino (57,1%) e 54 (42,9%) do masculino. Nas NIMBG-S, 60 de 88 (68,2%) do sexo feminino e 28 do masculino (31,8%). As 3 NIMAG-S eram do sexo feminino (100%).

Um estudo com 2139 pacientes com 2416 lesões serrilhadas, sendo 1162 pacientes do sexo feminino (54,3%) e 977 (45,7%) do sexo masculino, evidenciou que 81,2% das lesões se encontravam a direita. A predominância do sexo feminino em todos os grupos foi significativa ($p < 0.001$ a $p = 0.002$) (LASH, GENTA, SCHULER, 2010).

5.1.4 Idade dos subgrupos com lesões serrilhadas

A média de idade dos PH, foi de 62,6 anos, dos ASS (NIMBG-S), 63,2 anos e dos ASS com alto grau de displasia (NIMAG-S), 74,3 anos, porém, neste grupo com alto grau de displasia, só tivemos 3 casos. Quanto ao número de pacientes em relação a indicações atuais de rastreamento, 21 de nossa casuística tiveram menos de 50 anos (10,4%) e 26 acima de 75 anos (12,9%). Ou seja 23,3% dos pacientes não teriam sido diagnosticados nas faixas etárias preconizadas pelos programas de rastreamento que sugerem realizar exames dos 50 aos 75 anos de idade para a população em geral.

Nossos dados foram semelhantes aos de uma grande casuística onde pacientes com ASS tiveram média de idade de 62 anos. Os com ASS sem displasia, de 61 anos, dos adenomas sésseis serrilhados com baixo grau de displasia foi de 66 anos, com alto grau de displasia, 72 anos e para os com câncer relacionado a adenomas sésseis serrilhados, de 76 anos, A diferença na idade média entre estes grupos de ASS sem displasia e os com displasia ou carcinoma foi significativa ($p < 0.001$) (LASH, GENTA, SCHULER, 2010).

Com relação ao câncer de intervalo, em trabalho publicado com 9167 casos, a idade média foi de 62 anos (ROBERTSON et al., 2014).

5.1.5 Prevalência de displasias ou carcinomas em lesões serrilhadas

Um estudo foi realizado com 2139 pacientes com 2416 lesões serrilhadas. Destes 2139 pacientes, 1816 apresentavam ASS sem displasias (85%), 257 (12%) displasias de baixo grau, 45 (2,1%) displasias de alto grau e 21 pacientes (0,1%) adenocarcinomas serrilhados (LASH, GENTA, SCHULER, 2010).

Em publicação com 1858 lesões serrilhadas diagnosticadas entre 2005 e 2011, 1160 eram PH, 1 (0.1%) com carcinoma invasivo para a submucosa (T1). Entre 430 ASS, 3 (0.7%) com alto grau de displasia (NIMAG-S) e 1 (0.2%) carcinoma invasivo para a submucosa. Todas as lesões estavam no cólon proximal e o tamanho médio foi de 18 mm (CHINO et al., 2016).

Em outro artigo, japonês, foram diagnosticadas 141 lesões serrilhadas. Destas, 107 foram sésseis: 31 AST, 22 ASS e 54 PH. Carcinoma na mucosa foi diagnosticado em 3.4% (2/59) dos AST, 13.6% (3/22) dos ASS e 0% (0/60) dos PH (HASEGAWA et al., 2011).

Em outra publicação, foram analisados 168 pacientes com 228 peças de lesões serrilhadas ressecadas. Destes, 77 PH e 84 ASS. Foram diagnosticados carcinomas em 2.6% dos PH e 10.7% dos ASS/Ps. As lesões com câncer eram grandes (NAGATA et al., 2018).

Alguns autores, no entanto, apresentaram casos pequenos com adenocarcinomas: 8 casos, com tamanhos médios de 8,1 mm e com idade média de 69,5 anos (GOLDSTEIN, 2006), 11 casos, com 8,9 mm e com 71 anos (SHERIDAN et al., 2006), 12 casos, com 11,3 mm e com 70,9 anos (FUJITA et al., 2011) e um pequeno ASS que evoluiu para carcinoma invasivo em 8 meses (OONO et al., 2009).

5.1.6 Tipo macroscópico e histologia

Quanto ao tipo macroscópico das lesões serrilhadas: 170 do tipo LST (78,3%) e 47 (21,7%) do tipo IIA. Quanto ao diagnóstico histológico destas lesões: 47 lesões IIA, sendo 15 NIMBG-S, 32 PH e 165 LSTG (76,0%) sendo 72 NIMBG-S, 91 PH e 2 NIMAG-S; 1 LST+ IS sendo NIMBG-S e 4 LST com pequenas erosões e depressões na superfície, sendo 2 PH e 1 ASS e 1 ASS com alto grau de displasia. Quanto as NIMAG-S, foram diagnosticados somente 3 casos, sendo 2 em LST-G e 1 em LST com erosões e pequenas depressões. Houve predominância dos PH nos IIA (32 de 47 – 68%) e 15 ASS de baixo grau (32,0%). Nas 170 lesões do tipo LST, os 94 PH também foram a maioria (55,3%) e ASS em 76 (44,7%) Destes 76 ASS do tipo LST, 3 com displasias intraepiteliais de alto grau (3,9%).

5.1.7 Endoscopia e lesões serrilhadas

O padrão de criptas estelar alargado I10 está presente em ASS/P sem ou com displasia ou carcinoma. A associação com outros padrões tipo III_L, IV, V_I ou V_N é encontrada em ASS/P com displasias ou carcinomas. Nos casos com carcinomas invasivos todos apresentavam V_I ou V_N (MURAKAMI et al., 2017).

Evidências endoscópicas de displasias, com a utilização de aparelho de alta resolução e NBI, foram detectadas em 36 de 141 ASS (25,5%). Em 5 de 36 (13,9%) não se confirmaram as displasias. E em 2 (1,9%) de 105 sem displasias ao exame endoscópico, se evidenciaram displasias ao exame histopatológico, resultando em alta sensibilidade e especificidade com a utilização desta técnica para a detecção de displasia (TATE et al., 2018).

Os aspectos endoscópicos de displasias ou carcinomas nas lesões serrilhadas foram estudados neste trabalho e são diagnosticados macroscopicamente, como IP (lesões pediculadas) ou ISP, dupla elevação (duas camadas), depressões e coloração avermelhada (MURAKAMI, SAKAMOTO, AKHITO, 2018).

5.1.8 Adenocarcinomas serrilhados

Em um trabalho publicado em 2010, em que se estudaram 927 carcinomas consecutivos, 85 (9,1%) foram considerados serrilhados (GARCÍA-SOLANO et al., 2010).

Em estudo analisando aspectos clínicos, patológicos e moleculares de 12 casos de progressão para neoplasias 9 (75%) apresentavam crescimento tubular ou túbulo-viloso ao invés de aspecto serrilhado na displasia de alto grau (carcinoma na mucosa). As 5 neoplasias serrilhadas com invasão da submucosa perderam as suas estruturas serrilhadas e aumentaram a mucina extracelular nos componentes submucosos sugerindo uma associação próxima entre as neoplasias serrilhadas e o adenocarcinoma mucinoso (FUJITA et al., 2011).

O estudo de Hiroshima, de 2009 a 2016, evidenciou que os carcinomas precoces serrilhados, corresponderam a 40 casos (3,5%) de 1142 carcinomas precoces (895 mucosos e 247 com invasão submucosa), sendo 17 casos de ASS e 23 de outros tipos serrilhados. Dos 17 carcinomas em ASS, 5 eram mucosos e 12 invadiam a submucosa. Nos 23 casos dos outros tipos (AST e mistos) 1 era macroscopicamente superficial e na histologia, 20 eram carcinomas mucosos e 3 invadiam a submucosa. O tamanho médio dos tumores do tipo AST (23 casos) foi de 42,6 mm e 19 se localizavam no reto. Nos 17 carcinomas relacionados a ASS o tamanho médio foi de 17,2 mm e todos se localizavam no cólon proximal. Nestes, 12 invadiam a submucosa e apresentaram idade média de 69 anos (HIRANO, D; et al., 2017). Utilizando os nossos critérios de considerar carcinomas só quando houver invasão da submucosa, teríamos, neste trabalho de Hiroshima, 15 casos serrilhados com invasão da submucosa de um total de 247 carcinomas precoces invadindo a submucosa (6,0%).

Em nossa casuística não tivemos nenhum caso de carcinoma invasivo para a submucosa nas 217 lesões analisadas.

5.2 LESÕES DEPRIMIDAS (G2)

5.2.1 Detecção, prevalência, sexo e localização

Diagnosticamos 558 lesões neoplásicas deprimidas colorretais em 502 pacientes, de janeiro de 2006 a maio de 2019 em 36174 colonoscopias (1,5%). Quanto ao sexo, 288 masculinos (51,6%) e 270 femininos (48,4%). Com relação a faixa etária das lesões deprimidas a média foi de 61,2 anos.

Em um trabalho, avaliando estes aspectos, lesões deprimidas corresponderam a 0,4 a 2,7% do total das neoplasias colorretais, mas sua prevalência cresce para 33 a 39% do total de carcinomas (T1), que invadem a submucosa (REMBACKEN et al., 2000; KUDO, 1993; MATSUDA et al., 2010), sendo que esta porcentagem pode

chegar a 60% quando se considera os carcinomas invasivos com menos de 10 mm (KUDO, 1993).

Em estudo realizado no Japão, em 1152 colonoscopias utilizando índigo carmim em cápsulas antes do exame, foram diagnosticadas 28 lesões deprimidas com menos de 5 mm de diâmetros e que foram removidas por EMR. Quanto ao diagnóstico histológico, 23 com displasias discretas a moderadas (82,1%) e 5 com displasias intensas (17,9%). O diagnóstico de lesões deprimidas não foi tão raro quanto se imaginava (2,4%) (MITOOKA et al., 1995).

Na Coreia foram analisados 22 casos de lesões neoplásicas deprimidas diagnosticadas por colonoscopias, correspondendo a 1,3% das neoplasias diagnosticadas, sendo 4 CA-SM (18,1%). A faixa etária predominante foi a sexta década e a relação masculino-feminino foi de 2,7 para 1. As localizações mais frequentes foram no cólon descendente, transverso e sigmoide, nesta ordem. Quanto ao tamanho, 20 lesões (90,9%) tinham menos de 8 mm (KIM et al., 1999).

Em outro trabalho foram estudadas por colonoscopias 50 lesões neoplásicas deprimidas com < 1 cm de diâmetros (6 carcinomas submucosos; 14 com displasias de alto grau e 30 adenomas) com ou sem elevação marginal. As altas frequências de CA-SM (12%) e de displasias de alto grau (28%) em lesões pequenas indicam que essas lesões podem ser um subtipo de tumor colorretal com comportamento mais agressivo (HAYAKAWA et al., 1999).

Em nossa casuística as lesões deprimidas se localizaram em porcentagens mais baixas no reto e no ceco (7,5% e 4,0%), E predominaram no sigmoide (21,6%), no descendente (28,2%), no transverso (23,5) e no ascendente (15,2%).

5.2.2 Tamanho, idade e histologia

Com relação ao tamanho, 258 de 558 (46,2%) com até 5 mm; 188, de 6 a 10 mm (33,7%); 44 de 11 a 20 mm (7,8%) e 68 com mais de 21 mm (12,2%). Com menos de 10 mm, 446 lesões (79,8%). Quanto ao tamanho, a média das lesões deprimidas,

foi de 9,2 mm. A média de tamanho das NMBG foi de 8,9 mm, NMAG, 12,3 mm e dos CA-SM, 12,2 mm.

A faixa etária predominante, dos 50 aos 80 anos, com média de 61,2 anos. Do total, 30 pacientes tinham menos de 50 anos (6,0% dos 502 pacientes com lesões deprimidas) e 77 acima dos 75 anos de idade (15,3%). Ou seja 21,3% dos pacientes não teriam sido diagnosticados nas faixas etárias preconizadas pelos programas de rastreamento (50 a 75 anos).

A idade média nas NMBG em 417 lesões, foi de 61,2 anos, das 113 NMAG, 60,2 anos e dos CA-SM, em 28 casos, 63,5 anos.

As NMBG foram diagnosticadas em 417 casos de 558 lesões (74,7%), as NMAG, em 113 (20,2%) e os carcinomas com invasão da submucosa em 28 (5,0%). Considerando-se as NMAG e os CA-SM como neoplasias de alto grau (NAG), totalizaram 141 lesões, o que corresponde a 25,2% do total das lesões deprimidas.

Das 558 lesões deprimidas ressecadas, as NMBG foram diagnosticadas em 417 (74,7%), sendo que destas, 214 com até 5mm (51,3%), 143 (34,3%) com 5 a 10mm, 25 (6,0%) com 10 a 20 mm e 35 (8,4%) com mais de 20 mm. As NMAG em 113 lesões de 558 ressecadas (20,2%), sendo que destas, 42 com menos de 5 mm (37,1%), 37 com 5 a 10 mm (32,7%), 13 com 10 a 20 mm (11,5%) e 21 com mais de 21 mm (18,6%).

Os Carcinomas com invasão da submucosa (CA-SM) corresponderam a 28 casos de 558 lesões ressecadas (5,0%), sendo que, dentre os carcinomas, 2 com menos de 5 mm (7,1%), 8 com 5 a 10 mm (28,6%), 6 com 10 a 20 mm (21,4%) e 12 com mais de 2,0 cm (42,8%).

Nas lesões deprimidas com menos de 5mm (258 casos), os CA-SM (2 casos) corresponderam a 0,8%; em 446 lesões com até 10 mm (10 casos), corresponderam a 2,2% e nas com até 20 mm (14 casos), a 2,9%. Nas 68 lesões com mais de 21 mm, 12 casos com CA-SM (17,6%).

Agrupando as NMAG com os CA-SM e considerando como NAG (Neoplasia de Alto Grau), teríamos 44 lesões consideradas NAG de 258 lesões até 5 mm (17%); 89 de 446 lesões até 10 mm (19,9%); 108 de 490 lesões até 20 mm (22,0%) e 141 do total de lesões diagnosticadas (25,3%). Considerando pelos tamanhos, 44 NAG de 258 lesões até 5 mm (17,0%), 45 NAG de 188 lesões com 5mm a 10 mm (23,9%), 19 NAG de 44 lesões com 10 a 20 mm (43,2%) e 33 NAG de 68 lesões com mais que 21 mm (48,5%). Evidenciando que o número de lesões deprimidas diagnosticadas com

10 a 20 mm caiu significativamente em relação as lesões com menos de 10 mm ($p < 0,001$) e que as lesões acima de 10 mm apresentaram significativamente mais NAG do que as com menos de 10 mm ($p < 0,001$).

Em artigo com publicação de casuísticas japonesas são relatadas as morfologias e a proporção de câncer na submucosa encontradas em 12811 lesões superficiais diagnosticadas, na Universidade de Hiroshima, de 1991 a 2007. Foram diagnosticadas 285 lesões deprimidas com 77 (27%) invadindo a submucosa. Com relação ao tamanho: até 5 mm; 100 lesões, com 6 (6%) invadindo a submucosa; com 5 a 10 mm, 96 lesões, com 17 (17,7%) na submucosa; com 10 a 20 mm, 64, com 34 (53,4%) invadindo a submucosa; com mais de 20 mm, 25 lesões com 20 (80%), invadindo a submucosa (KUDO et al., 2008).

Estes índices de invasão da submucosa são bem maiores do que os que encontramos em nossa casuística. Nas 558 lesões deprimidas tivemos 28 casos com invasão da submucosa (5,0%). Nas 258 lesões com menos de 5mm, 2 casos (0,8%); nas 188 lesões com 5 a 10 mm, 8 casos (4,2%); nas 44 com 10 a 20 mm, 6 casos (13,6%) e nas 68 lesões com mais de 21 mm, 12 casos (17,6%).

Foram avaliados pelos japoneses, 699 casos de LST. Os 251 Granulares apresentaram invasão da submucosa em 1 caso (0,4%); os 81 nodulares em 19 casos (23,4%); os 298 Não-Granulares Lisos em 28 (9,4%) e os 69 PD (IIA+IIC) em 26 (37,7%) (KUDO et al., 2008).

Nas 68 lesões com mais de 21 mm, que consideramos IIA+IIC ou IIC+IIA, e que poderiam ser classificadas como LST-PD, foram diagnosticados 12 casos com CA-SM (17,6%). Este percentual foi alto, porém menor do que o publicado nas casuísticas dos trabalhos japoneses.

No Hospital do Centro Nacional do Câncer, no Japão, foram analisadas 178 lesões deprimidas (2,7% das lesões diagnosticadas) e ressecadas por colonoscopia ou cirurgia, das quais 109 (61,2%) com displasias de alto grau (carcinoma na mucosa) ou invadindo a submucosa. Ocorreram 249 (3,8%) carcinomas com invasão da submucosa. O subtipo mais frequente foi o IIA+IIC (75,3%). Das 44 lesões do tipo IIC, 26 foram NMBG (59,1%), 5 NMAG (11,4%) e 12 Ca SM (27,3%). Das IIA+IIC, 43 NMBG (32,0%), 8 NMAG (6,0%) e 83 CA-SM (62,0%). Entre os adenomas ou carcinomas na mucosa a prevalência de lesões deprimidas foi de 1,2-1,5%. Em contraste, nos casos com invasão da submucosa, a prevalência de lesões deprimidas foi de 38,6% (96/249). A prevalência de lesões deprimidas foi relativamente baixa em

relação a lesões elevadas e superficialmente elevadas (2.7%, 67.4% e 32.6%), no entanto, a incidência de câncer entre as lesões deprimidas foi significativamente maior do que nos outros grupos (MATSUDA et al., 2010)

Em outro trabalho, de 2013, foi apresentada uma grande casuística japonesa coletada de abril de 2001 a março de 2012, com as invasões submucosas de acordo com os tamanhos das lesões deprimidas e superficiais. Foram observadas invasões da submucosa em 6 de 56 lesões deprimidas até 5 mm (10,7%) e em nenhuma de 3561 superficiais (0%). Entre 5 e 10 mm em 40 de 76 nas deprimidas (52,6%) e em 19 de 1353 nas superficiais (1,4%). Com 11 a 20 mm, em 94 de 99 (95%) nas deprimidas e em 87 de 888 superficiais (9,8%), Acima de 20 mm em 19 de 21 deprimidas (90,4%) e em 144 de 796 superficiais (18%). No total de 252 lesões deprimidas, 159 invadiam a submucosa (63,1%) e em 6598 superficiais, 250 invadiam a submucosa (3,8%). Resumindo, a média de invasão da submucosa em lesões deprimidas foi de 10.7% em lesões com menos de 5 mm, 52,6% com 6 a 10 mm e 92,3% com 11 a 15 mm. As neoplasias deprimidas são invasivas mesmo quando são pequenas. Neste trabalho, além das 252 lesões deprimidas, foram analisadas 6598 lesões superficiais elevadas e planas, nas quais a invasão da submucosa ocorreu em somente 250 casos (3,8%). Nos 217 casos que analisamos não observamos nenhum carcinoma invadindo a submucosa em lesões serrilhadas superficialmente elevadas. Nos nossos casos de lesões deprimidas isto ocorreu em 28 casos de 558 (5,0%).

5.2.3 Tipos macroscópicos e histologia

Nos subgrupos de lesões deprimidas observamos 131 lesões do tipo IIC (23,5%), 71 IIC+IIA (12,7%) e 356 IIA+IIC (63,8%). Adenocarcinomas invasivos para a submucosa foram evidenciados em 8 de 131 lesões IIC (6,1%), em 2 casos de 71 IIC+IIA (2,8%) e em 18 de 356 IIA+IIC (5,0%) e no total correspondeu a 28 de 558 lesões (5,0%). Lesões com displasias de alto grau (NMAG) em 28 de 131 IIC (21,4%), em 13 de 71 IIC+IIA (18,3%) e em 72 de 356 IIA+IIC (20,2%). No total de 558 lesões

417 foram neoplasias mucosas de baixo grau (74,7%) e 141 foram neoplasias mucosas de alto grau ou carcinomas invasivos para a submucosa (25,3%).

5.3 COMPARAÇÃO ENTRE LESÕES SERRILHADAS SUPERFICIALMENTE ELEVADAS E LESÕES DEPRIMIDAS

5.3.1 Idade

Quando comparamos os 2 grupos de lesões, G1 com 217 lesões serrilhadas superficiais e G2 com 558 lesões deprimidas, observamos que quanto a idade, houve uma diferença estatística entre os 2 grupos, com as serrilhadas prevalecendo em uma faixa etária mais alta (a partir dos 60 anos) e as deprimidas a partir dos 50 anos ($p = 0,026$).

5.3.2. Sexo

Nas serrilhadas predominou o sexo feminino (63,4%) e nas deprimidas não houve diferença - 48,4% feminino e 51,6% masculino ($p < 0,001$).

5.3.3 Tipos macroscópicos

Quanto aos tipos macroscópicos as lesões já foram separadas desde o início por este critério e não é possível realizar análise estatística. Nas serrilhadas houve grande predominância de lesões LST (170 – 78,3%) e o IIA em 47 (21,7%), uma vez que só consideramos lesões serrilhadas com mais de 5 mm e ressecadas totalmente por endoscopia. Nas lesões deprimidas houve predominância das IIA+IIC (356 – 63,8%), seguida das IIC (131- 23,5%) e das IIC+IIA (71 – 12,7%).

5.3.4 Tamanho médio e preponderante em lesões serrilhadas e deprimidas

Quanto ao tamanho das lesões as serrilhadas mediram em média 16,2 mm e as deprimidas 9,2mm. Havendo também uma diferença estatisticamente significativa. As lesões serrilhadas preponderam a partir de 11 mm e as deprimidas com menos de 10 mm ($p < 0,001$).

5.3.5 Localização

Quanto a localização as serrilhadas se localizaram preferencialmente em cólon transverso e ascendente e as deprimidas em sigmoide, descendente, transverso e ascendente. Quando dividimos as lesões por localização proximal (ceco, ascendente e transverso) e distal (descendente, sigmoide e reto), observamos 159 (73,3%) das serrilhadas em localização proximal e 58 (26,7%) em distal. Com relação as deprimidas 239 (42,9%) proximais e 319 (57,1%) distais. As lesões serrilhadas se localizaram mais no cólon proximal e as deprimidas no cólon distal e reto ($p < 0,001$). Para lesões serrilhadas, podemos dizer que o percentual de lesões no cólon proximal é significativamente maior do que 50%, ou seja, a maioria das lesões são do cólon proximal ($p < 0,001$). Para lesões deprimidas, podemos dizer que o percentual de lesões no cólon distal é significativamente maior do que 50%, ou seja, a maioria das lesões é do cólon distal e reto ($p < 0,001$).

5.3.6 Histologia

Com relação a histologia, no grupo das serrilhadas, comparamos as neoplasias de baixo grau na mucosa (NMBG) com as neoplasias de alto grau na mucosa considerando somente as lesões de alto grau na mucosa como neoplasias de alto grau (NAG). Nas lesões deprimidas consideramos as neoplasias de baixo grau (NMBG) comparando com as neoplasias mucosas de alto grau junto com os carcinomas invasivos para a submucosa no grupo de neoplasias de alto grau (NAG). No G1, excluindo as hiperplásicas e considerando só os ASS, tivemos 91 lesões,

sendo 88 (96,7%) neoplasias na mucosa de baixo grau (NMBG) e 3 (3,3%) neoplasias na mucosa de alto grau (NMAG). No G2, 417 NMBG e 141 NAG. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Se considerássemos todas as lesões serrilhadas, incluindo as hiperplásicas, este percentual de 3,3% seria ainda menor (3/217 – 1,4%).

5.3.7 Tamanho das lesões hiperplásicas, serrilhadas e deprimidas

Com relação ao tamanho, comparando lesões hiperplásicas com ASS (NIMBG) no grupo das lesões serrilhadas (G1), observamos que há preponderância de lesões hiperplásicas (61,7%) em 47 lesões até 10 mm e 64% em 136 lesões com 11mm a 20mm. No grupo com mais de 21 mm (31 lesões) há preponderância de ASS (NIMBG), representando 67,7% destas lesões, o que foi estatisticamente significativo ($p < 0,005$) em relação aos grupos com <10 mm e com 11mm a 20 mm.

Do ponto de vista da classificação das lesões serrilhadas superficialmente elevadas com mais de 10 mm como LST, observamos que tivemos em nossa casuística 170 LST serrilhadas, sendo que destas, 97 hiperplásicas (57,0%) e 73 ASS (43,0%). Destas 170 LST, 3 com displasias intensas (1,8%) e considerando-se só as 73 lesões serrilhadas, 3 com displasias intensas representaram 4,1%. Nenhum carcinoma invadindo a submucosa.

Com relação a lesões deprimidas, quando comparamos as NMBG com as NAG onde incluímos as lesões com displasias de alto grau e os carcinomas infiltrando a submucosa evidenciamos alta prevalência das NAG em todos os tamanhos e que ocorreu um aumento significativo nas lesões com mais de 11 mm ($p < 0,001$).

5.3.8 Adenomas sésseis serrilhados: sexo e NIMBG e NIMAG

Não houve diferença significativa entre o sexo e as NMBG nas lesões serrilhadas (0,545). Quanto a NIMAG, o número foi muito pequeno e não permitiu análise estatística.

5.3.9 Lesões deprimidas: sexo e NMBG e NAG

Não houve diferença significativa entre o sexo e as NMBG e as NAG nas lesões deprimidas (0,729).

5.3.10 Idade média em anos das lesões serrilhadas e deprimidas

A idade média dos diferentes grupos de lesões serrilhadas e das deprimidas se encontra na faixa de 60 a 65 anos. Os ASS com displasia de alto grau com idade média de 74,3 anos, porém só tivemos 3 casos. Na literatura, em uma publicação com grande casuística (2139 pacientes com lesões serrilhadas), a média de idade de 45 lesões com alto grau de displasia, foi de 72 anos e dos 21 casos com câncer relacionado a adenomas sésseis serrilhados, de 76 anos (LASH et al., 2010). Em nossa casuística não tivemos carcinomas em lesões serrilhadas.

Nas lesões deprimidas foram diagnosticados 28 casos de adenocarcinomas invadindo até a submucosa e ressecados na colonoscopia. Quanto ao tamanho, 2 com menos de 5 mm, 8 com 5 a 10 mm, 6 com 10 a 20 mm e 12 com mais de 21 mm. Quanto ao sexo, 16 do feminino (56,2%) e 12 do masculino. A idade média foi de 63,5 anos. Quanto a localização, 11 no reto, 5 no sigmoide, 5 no descendente, 3 no transversal, 3 no ascendente e 1 no ceco. O tipo macroscópico predominante foi o IIA + IIC, 20 (71,4%). O IIC, 4 (14,3%) e o IIC + IIA, 4 (14,3%). O tamanho médio foi de 12,2 mm. Quanto a profundidade de invasão, 22 lesões sm1 e 6 lesões sm2.

6 CONCLUSÕES

1. As lesões serrilhadas superficialmente elevadas que analisamos foram significativamente maiores do que as deprimidas ($p < 0,001$). Nas serrilhadas a maioria das lesões apresentava entre 10 e 20 mm (63,4%) e as deprimidas com menos de 10 mm (79,9%).
2. Nas lesões serrilhadas prevaleceu o sexo feminino e nas deprimidas não houve diferença quanto ao sexo ($p < 0,001$).
3. Quanto a faixa etária as serrilhadas aumentam a partir dos 60 anos e as deprimidas a partir dos 50 anos ($p = 0,026$).
4. Com relação a faixas etárias e as recomendações para rastreamento, nas lesões serrilhadas 10,4% dos pacientes tinham menos do que 50 anos e 12,9% mais de 75 anos. Nas lesões deprimidas 6% com menos de 50 anos e 15,3% com mais de 75 anos. Ou seja, 23,3% dos pacientes que diagnosticamos com lesões serrilhadas superficialmente elevadas e 21,3% dos pacientes com lesões deprimidas estariam fora das faixas etárias preconizadas pelos programas de rastreamento que recomendam exames entre os 50 a 75 anos de idade.
5. Quanto ao tipo macroscópico as lesões predominantes nas serrilhadas superficialmente elevadas foram os LST (78,3%) e nas deprimidas os IIA+IIC (63,8%).
6. A maioria das lesões serrilhadas se localizou no cólon proximal (ceco, ascendente e transversal) e a maioria das deprimidas no reto e cólon distal (sigmoide e descendente) ($p < 0,001$).
7. Quanto a prevalência de neoplasias mucosas com displasias de baixo grau e de alto grau (incluindo os carcinomas invasivos para a submucosa como neoplasias de alto grau), houve uma diferença significativa. As lesões serrilhadas apresentaram menos neoplasias de alto grau do que as deprimidas ($p < 0,001$).
8. Comparando-se as lesões hiperplásicas com os adenomas sésseis serrilhados houve diferença estatística entre os 2 tipos de lesões, com relação ao tamanho. As hiperplásicas predominaram em lesões com menos de 20 mm e os

adenomas sésseis serrilhados (NMBG) predominaram nas lesões com mais de 20 mm ($p < 0,005$).

9. Nas lesões deprimidas, quanto ao tamanho, quando comparamos neoplasias de baixo grau e neoplasias de alto grau (incluindo os carcinomas submucosos) houve diferença significativa para lesões de alto grau a partir de 10 mm comparando-se com lesões com menos de 10 mm ($p < 0,001$).
10. Considerando-se o sexo no grupo de adenomas sésseis serrilhados considerados como NMBG não houve diferença entre o feminino ou masculino ($p = 0,545$). Nas lesões deprimidas, comparando-se o sexo feminino e masculino nas NMBG e NMAG, também não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo ($p = 0,729$).
11. Nas serrilhadas observa-se um gradiente crescente de alterações arquiteturais do reto ao ceco. No reto só evidenciamos lesões hiperplásicas e nenhum ASS. Considerando-se as lesões com mais de 5 mm, que foram ressecadas, as lesões hiperplásicas também se localizaram preferencialmente no cólon proximal (57,9%). Em relação aos ASS quase todos (94,5%), no cólon proximal e principalmente no cólon ascendente. As deprimidas se distribuíram por todo o cólon, com grande percentual de lesões com grau de displasia acentuado e que se mantém praticamente inalterado em relação a sua localização.
12. Os 91 ASS apresentaram displasias intensas em 3,3% dos casos e nenhum carcinoma. As 558 lesões deprimidas apresentaram displasias intensas na mucosa em 20,2% dos casos e carcinomas invadindo a submucosa em 5,0%, totalizando neoplasia de alto risco em 25,2% das lesões deprimidas ($p < 0,001$).
13. Os nossos dados evidenciaram que as lesões deprimidas foram mais agressivas do que as serrilhadas superficialmente elevadas e que talvez sejam as principais causas de lesões perdidas ou de carcinomas de intervalo. No entanto, como as lesões serrilhadas estão sendo cada vez mais diagnosticadas e existem vários relatos de casos com carcinomas em pequenas lesões que evoluíram muito rapidamente, precisamos ainda ser cautelosos com relação a esta afirmação, principalmente no cólon proximal. Com relação ao cólon distal e reto nossos dados sugerem que as lesões deprimidas podem ser a principal causa de carcinomas de intervalo (perdidos ou com crescimento rápido), porém precisamos ficar atentos às lesões serrilhadas hiperplásicas que são muito frequentes no reto e no sigmoide distal. Como hoje se utiliza a taxa de detecção

de adenomas como um indicador de qualidade em colonoscopia e se estuda a possibilidade de implementar a taxa de detecção de lesões serrilhadas, seria muito interessante também que determinássemos a taxa, ou índice, de detecção de lesões deprimidas (IDD). Para melhorar nossos resultados nos rastreamentos precisamos ficar atentos às lesões superficiais e realizar um exame detalhado para definir a conduta mais adequada.

REFERÊNCIAS

ABDELJAWAD, K. et al. Sessile serrated polyp prevalence determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate and an experienced pathologist. **Gastrointestinal Endoscopy**, vol. 81, n. 3, p. 517-524, mar., 2015.

AJIOKA, Y. et al. Early colorectal cancer with special reference to the superficial nonpolypoid type from a histopathologic point of view. **World Journal of Surgery**, v. 24, n. 9, p. 1075-1080, feb., 2014.

ANDERSON, J. C. Pathogenesis and Management of Serrated Polyps: Current Status and Future Directions. **Gut and Liver**, v. 8, n. 6, p. 582-589, nov., 2014.

ANDERSON, J. et al. Providing data for serrated polyp detection rate benchmarks: an analysis of the New Hampshire Colonoscopy Registry. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 85, n. 6, p. 1188-1194, jun., 2017.

ANDERSON, J. et al. Risk factors for sessile serrated adenomas. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 45, n. 8, p. 694-699, sep., 2011.

ARAIN, M. et al. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. **American Journal of Gastroenterology**, v. 105, n. 5, p. 1189-1195, may., 2010.

BAUER, V.; PAPACONSTANTINOU, H. Management of serrated adenomas and hyperplastic polyps. **Clinics in Colon and Rectal Surgery**, v. 21, n. 4, p. 273-279, nov., 2008.

BAXTER, N. et al. Analysis of administrative data finds endoscopist quality measures associated with post colonoscopy colorectal cancer. **Gastroenterology**, v. 140, n. 1, p 65-72, jan., 2011.

BAXTER, N. et al. Association between colonoscopy and colorectal cancer mortality in a US cohort according to site of cancer and colonoscopist specialty. **Journal of Clinical Oncology**, v. 30, n. 21, p. 2664-2669, jul., 2012.

BENSEN, S. et al. Colorectal hyperplastic polyps and risk of recurrence of adenomas and hyperplastic polyps. **Lancet**, v. 354, n. 9193, p. 1873-1874, nov., 1999.

BETTINGTON, M. et al. The serrated pathway to colorectal carcinoma: current concepts and challenges. **Histopathology**, v. 62, n. 3, p. 367-386, feb., 2013.

BETTINGTON, M.; WALKER, N.; ROSTY, C.; BROWN, I.; CLOUSTON, A.; MCKEONE, D.; PEARSON, S-A.; LEGGET, B.; WHITEHALL, V. Clinicopathological

and molecular features of sessile serrated adenomas with dysplasia or carcinoma. **Gut**, v. 66, n. 1, p. 97-106, out., 2017.

BIBBINS-DOMINGO, K. et al. US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. **JAMA**, v. 315, n. 23, p. 2564-2575, jun., 2016.

BOND, J. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 95, n. 11, p. 3053-3063, nov., 2000.

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, nov., 2018.

BRENNER, H. et al. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. **Gastroenterology**, v. 146, n. 3, p. 709-717, mar., 2014.

BRENNER, H. et al. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. **Annals of Internal Medicine**, v. 154, n. 1, p. 22-30, jan., 2011.

BRESSLER, B. et al. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. **Gastroenterology**, v. 132, n. 1, p. 96-102, jan., 2007.

BRESSLER, N. et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. **Annals of Internal Medicine**, v. 150, n.1, p. 1-8, jan., 2009.

BURGESS, N. et al. Clinical and endoscopic predictors of cytological dysplasia or cancer in a prospective multicentre study of large sessile serrated adenomas/polyps. **Gut**, v. 65, n. 3, p. 437-446, mar., 2016.

BURNETT-HARTMAN, A. et al. Differences in epidemiologic risk factors for colorectal adenomas and serrated polyps by lesion severity and anatomical site. **American Journal of Epidemiology**, v. 177, n. 7, p. 625-637, apr., 2013.

BUTTERLY, L. et al. Prevalence of clinically important histology in small adenomas. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 4, n. 3, p. 343-348, mar., 2006.

CHAN, T. et al. Cancer Genome Project. BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. **Cancer Research**, v. 63, n. 16, p. 4878-4881, aug., 2003.

CHEN, C-D. et al. A case-cohort study for the disease natural history of adenoma-carcinoma and de novo carcinoma and surveillance of colon and rectum after polypectomy: implication for efficacy of colonoscopy. **British Journal of Cancer**, v. 88, n. 12, p. 1866-1873, jun., 2016.

CHINO, A. et al. The frequency of early colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma/polyps among 1858 serrated polyps from a single institution. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 31, n. 2, p. 343-349, feb., 2016.

CITARDA, F. et al. Italian Multicenter Study Group. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. **Gut**, v. 48, n. 6, p. 812-812, jun., 2001.

CLARK, Brian; LAINE, Loren. High-quality Bowel Preparation Is Required for Detection of Sessile Serrated Polyps. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, n. 8, p.1155-1162, aug., 2016.

COOPER, G. et al. Prevalence and predictors of interval colorectal cancers in medicare beneficiaries. **Cancer**, v. 118, n. 12, p. 3044-3052, jun., 2012.

CROCKETT, S. Sessile serrated polyps and colorectal cancer. **JAMA**, v. 317, n. 9, p. 975-976, mar., 2017.

CROCKETT, S. et al. Endoscopist factors that influence serrated polyp detection: a multicenter study. **Endoscopy**, v. 50, n. 10, p. 984-992, oct., 2018.

CROCKETT, S. et al. Sessile serrated adenomas: an evidence-based guide to management. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 1, p. 11-26, jan., 2015.

DHILLON, A. S. et al. Curriculum review: serrated lesions of the colorectum. **Frontline Gastroenterology**, v. 11, n. 3, p. 243-248, jun., 2019.

DIXON, M. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. **Gut**, v. 51, n. 1, p. 130-131, jul., 2002.

DOUBENI, C. et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. **Gut**, v. 67, n. 2, p. 291-298, oct., 2016.

EAST, J.; SAUNDERS, B.; JASS, J. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 37, n. 1, p. 25-46, mar., 2008.

EAST, J. et al. Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technology Review. **Endoscopy**, v. 48, n. 11, p. 1029-1045, nov., 2016.

EAST, J. et al. British society of gastroenterology position statement on serrated polyps in the colon and rectum. **Gut**, v. 66, n. 7, p. 1181–1196, jul., 2017.

ERICHSEN, R. et al. Increased risk of colorectal cancer development among patients with serrated polyps. **Gastroenterology**, v. 150, n. 4, p. 895-902, abr., 2016.

FARRIS, A. et al. Sessile serrated adenoma: challenging discrimination from other serrated colonic polyps. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 32, n. 1, p. 30-35, dec., 2007.

FERLITSCH, M. et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) clinical guideline. **Endoscopy**, v. 49, n. 3, p 270-297, mar., 2017.

FREEMAN, H. J. Heterogeneity of colorectal adenomas, the serrated adenoma, and implications for screening and surveillance. **World Journal of Gastroenterology**, v. 14, n. 22, p. 3461-3463, jun., 2008.

FUJII, T. et al. Flat adenomas in the United Kingdom: are treatable cancers being missed? **Endoscopy**, v. 30, n. 5, p. 437-443, jun., 1998.

FUJITA, K.; YAMAMOTO, H.; MATSUMOTO, T.; HIRAHASHI, M.; GUSHIMA, M.; KISHIMOTO, J.; NISHIYAMA, K.; TAGUCHI, T.; YAO, T.; ODA, Y. Sessile serrated adenoma with early neoplastic progression: a clinicopathologic and molecular study. **American Journal of Surgical Pathology**, vol. 35, n. 2, p. 295–304, feb., 2011.

GAO, Q. et al. Serrated polyps and the risk of synchronous colorectal advanced neoplasia: a systematic review and meta-analysis. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 110, n. 4, p. 501-509, apr., 2015.

GARCÍA-SOLANO, J. et al. Clinicopathologic study of 85 colorectal serrated adenocarcinomas: further insights into the full recognition of a new subset of colorectal carcinoma. **Human Pathology**, v. 41, n. 10, p. 1359-1368, oct., 2010.

GIARDIELLO, F. et al. US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. **Gastroenterology**, v. 147, n. 2, p. 502-526, aug., 2014.

GOLDSTEIN, N. Small colonic microsatellite unstable adenocarcinomas and high-grade epithelial dysplasias in sessile serrated adenoma polypectomy specimens: a

study of eight cases. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 125, n. 1, p. 132-145, jan., 2006.

GOLDSTEIN, N. et al. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 119, n. 6, p. 778-796, jun., 2003.

GOTO, H. et al. Proportion of de novo cancers among colorectal cancers in Japan. **Gastroenterology**, v. 131, n. 1, p. 40-46, jul., 2006.

HAGGIT, R. et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. **Gastroenterology**, v. 89, n. 2, p. 328-336, aug., 1985.

HARVEY, N.; RUSZKIEWICZ, A. Serrated neoplasia of the colorectum. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 28, p. 3792-3798, jul., 2007.

HASEGAWA, S. et al. Endoscopic discrimination of sessile serrated adenomas from other serrated lesions. **Oncology Letters**, v. 2, n. 5, p. 785-789, sep., 2011.

HASSAN, C. et al. Histologic risk factor and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. **Diseases of the Colon and Rectum**, v. 48, n. 8, p. 1588-1596, aug., 2005.

HAYAKAWA, M. et al. Clinicopathological features of superficial depressed-type colorectal neoplastic lesions. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 94, n. 4, p. 944-949 apr., 1999.

HAZEWINKEL, Y. et al. Endoscopic features of sessile serrated adenomas: validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 77, n. 6, p. 916-924, jun., 2013.

HETZEL, J. et al. Variation in the detection of serrated polyps in an average risk colorectal cancer screening cohort. **American Journal of Gastroenterology**, v. 105, n. 12, p. 2656-2664, dec., 2010.

HINOUE, T. et al. Genome-scale analysis of aberrant DNA methylation in colorectal cancer. **Genome Research**, v. 22, n. 2, p. 271-282, feb., 2012.

HIRANO, D. et al. Clinicopathologic and endoscopic features of early-stage colorectal serrated adenocarcinoma. **BMC Gastroenterology**, v. 17, n. 1, p. 158, dec., 2017.

HIRAOKA, S. et al. The presence of large serrated polyps increases risk for colorectal cancer. **Gastroenterology**, v. 139, n. 5, p. 1503–1510, nov., 2010.

HURLSTONE, D. et al. Endoscopic morphological anticipation of submucosal invasion in flat and depressed colorectal lesions: clinical implications and subtype analysis of the Kudo type V pit pattern using high-magnification chromoscopy colonoscopy. **Colorectal Disease**, v. 6, n. 5, p. 369-375, sep., 2004.

HURLSTONE, D. et al. A prospective clinicopathological and endoscopic evaluation of flat and depressed colorectal lesions in the United Kingdom. **American Journal of Gastroenterology**, v. 98, n. 11, p. 2543-2549, nov., 2003.

HURT, C. et al., CONSCOP Clinical Research Consortium. Feasibility and economic assessment of chromocolonoscopy for detection of proximal serrated neoplasia within a population-based colorectal cancer screening Programme (CONSCOP): an open-label, randomised controlled non-inferiority trial. **The Lancet. Gastroenterology & Hepatology**, v. 4, n. 5, p. 364-375, mar., 2019.

IJSPEERT, J. et al. Dutch workgroup serrated polyps & polyposis (WASP). Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. **Gut**, v. 65, n. 6, p. 963-970, jun., 2016.

IKEGAMI, M. A pathological study on colorectal cancer. From de novo carcinoma to advanced carcinoma. **Acta Pathologica Japonica**, v. 37, n. 1, p. 21-37, jan., 1987.

IMPERIALE, T. et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. **The New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 14, p. 1287-1297, apr., 2014.

INOUE, T. et al. Comparative study of conventional colonoscopy and pan-cólonic narrow-band imaging system in the detection of neoplastic cólonic polyps: a randomized controlled Trial. **Journal of Gastroenterology**, v. 43, n. 1, p. 45-50, feb., 2008.

ISHIGOOKA, S. et al. Evaluation of magnifying colonoscopy in the diagnosis of serrated polyps. **World Journal of Gastroenterology**, v. 18, n. 32, p. 4309-4316, aug., 2012.

JASS, J. Hyperplastic-like polyps as precursors of microsatellite-unstable colorectal cancer. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 119, n. 6, p. 773-775, jun., 2003.

JASS, J. Serrated route to colorectal cancer: back street or super highway? **The Journal of Pathology**, v. 193, n. 3, p. 283-285, mar., 2001.

JASS, J. et al. Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a 'fusion' pathway to colorectal cancer. **Histopathology**, v. 49, n. 2, p. 121-131, aug., 2006.

JASS, J.; SMITH, M. Siliac acid and epithelial differentiation in colorectal polyps and cancer - a morphological, mucin and lectin histochemical study. **Pathology**, v. 24, n. 4, p. 233-242, oct., 1992.

JASS, J. et al. Emerging concepts in colorectal neoplasia. **Gastroenterology**, v. 123, n. 3, p. 862-876, sep., 2002.

KAHI, C. J. et al. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 9, n. 1, p. 42-46, jan., 2011.

KAHI, C.; LI, X.; ECKERT, G.; REX, D. High colonoscopic prevalence of proximal colon serrated polyps in average-risk men and women. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 75, n. 3, p. 515-520, mar., 2012.

KARIYA, A. et al. A case of early colonic cancer type IIc associated with familial polyposis coli. **Stomach Intest.**, v. 12, n. 10, p. 1359-1364, 1977.

KATAGIRI, A. et al. Narrow band imaging with magnifying colonoscopy as diagnostic tool for predicting histology of early colorectal neoplasia. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 27, n. 12, p. 1269-1274, jun., 2008.

KATO, H. et al. Lifting of lesions during EMR of early colorectal cancer: implications for the assessment resectability. **Endoscopy**, v. 33, n. 7, p. 568-573, jul., 2001.

KATO, H. et al. Endoscopic mucosal resection (EMR) for colorectal lesions and lesion-lifted condition as an indicator of the tumor invasion. **Annals of Cancer Research and Therapy**, v. 16, n. 1, p. 25-30, jan., 2008.

KATO, Y. et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team (JNET). **Digestive Endoscopy**, v. 28, n. 5, p. 526-533, jul., 2016.

KHALID, O. et al. Reinterpretation of histology of proximal colon polyps called hyperplastic in 2001. **World Journal of Gastroenterology**, v. 15, n. 30, p. 3767-3770, aug., 2009.

KIKUCHI, R. et al. Management of early invasive colorectal cancer: risk of recurrence and clinical guidelines. **Diseases of the Colon and Rectum**, v. 38, n. 12, p. 1286-1295, dec., 1995.

KIM, JH and KANG GH. Evolving pathologic concepts of serrated lesions of the colorectum. **J. Pathol. Transl. Med.**, v. 5, n. 4, p. 276–289, Jul., 2020.

KIM, H. S. et al. Diagnosis and treatment of depressed colorectal neoplastic lesion. **Journal of the Korean Society of Coloproctology**, v. 15, n. 3, p. 159-167, 1999.

KIMURA, T. et al. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 107, n. 3, p. 460-469, mar., 2012.

KITAJIMA, K. et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. **Journal of Gastroenterology**, v. 39, n. 6, p. 534-543, jun., 2004.

KOBAYASHI N. et al. Determining the treatment strategy for colorectal neoplastic lesions: endoscopic assessment or the non-lifting sign for diagnosing invasion depth? **Endoscopy**, v. 39, n. 8, p. 701-705, aug., 2007.

KOINUMA, K. et al. Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. **International Journal of Cancer**, v. 108, n. 2, p. 237-242, jan., 2004.

KUDO, S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. **Endoscopy**, v. 25, n. 7, p. 455-461, sep., 1993.

KUDO, S. et al. Colorectal tumours and pit pattern. **Journal of Clinical Pathology**, v. 47, n. 10, p. 880-885, oct., 1994.

KUDO, S.; KASHIDA, H. Flat and depressed lesions of the colorectum. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 3, n. 7, p. 33-36, jul., 2005.

KUDO, S. et al. The problem of “flat” colonic adenoma. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, v. 7, n. 1, p. 87-98, jan., 1997.

KUDO, S.; KASHIDA, H.; TAMURA, T. Early colorectal cancer: flat or depressed type. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. 1, p. 66-70, apr., 2000.

KUDO, S. et al. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. **World Journal of Surgery**, v. 24, n. 9, p. 1081-1090, sep., 2000.

KUDO, S. et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 68, n. 4, p. 3-47, oct., 2008.

KUDO, S.; MUTO, T. Superficial depressed type (IIc) of colorectal carcinoma. **Gastroenterology Endoscopy**, v. 28, p. 2811-2813, 1986.

KUDO, S. et al. Depressed-type colonic lesions and “de novo” cancer in familial adenomatous polyposis: a colonoscopists viewpoint. **ISRN Gastroenterology**, v. 2013, 6 pages, feb., 2013.

KUDO, S. et al. Depressed type of colorectal cancer. **Endoscopy**, v. 27, n. 1, p. 54-57, jan., 1995.

KUDO, S. et al. The problem of de novo colorectal carcinoma. **European Journal of Cancer**, v. 31a, n. 7-8, p. 1118-1120, jul-aug., 1995.

LAIYEMO, A. O. et al. Likelihood of missed and recurrent adenomas in the proximal versus the distal colon. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 74, p. 253–261, aug., 2011.

LAKOFF, J. et al. Risk of developing proximal versus distal colorectal cancer after a negative colonoscopy: a population-based study. **Clinical Gastroenterology Hepatology**, v. 6, p. 1117–1121, oct., 2008.

LAMBERT, R.; TANAKA, S. Laterally spreading tumors in the colon and rectum. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 24, n. 10, p. 1023-1034, oct., 2012.

LASH, R.; GENTA, R.; SCHULER, C. Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. **Journal of Clinical Pathology**, v. 63, n. 8, p. 681-686, aug., 2010.

LAU, P.; SUNG, J. Flat adenoma in colon: two decades of debate. **Journal of Digestive Diseases**, v. 11, n. 4, p. 201-207, aug., 2010.

LAZARUS, R. et al. The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 123, n. 3, p. 349-359, mar., 2005.

LEAPER, M. et al. Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. **Endoscopy**, v. 36, n. 6, p. 499-503, jun., 2004.

LEGGET, B. et al. Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 25, n. 2, p. 177-184, feb., 2001.

LEGGETT, B.; WHITEHALL, V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. **Gastroenterology**, v. 138, n. 6, p. 2088-2100, jun., 2010.

LEUNG, W.; TANG, V.; LUI, P. Detection rates of proximal or large polyps in Chinese patients undergoing screening colonoscopy. **Journal of Digestive Diseases**, v. 18, n. 9, p. 466-471, sep., 2012.

LIEBERMAN, D. et al. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: Implications for CT colonoscopy. **Gastroenterology**, v. 135, n. 4, p. 1100-1105, oct., 2008.

LIEBERMAN, D. et al. Cooperative study group 380. Risk factor for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. **JAMA**, v. 290, n. 22, p. 2959-2967, dec., 2003.

LIEBERMAN, D. et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: A consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer. **Gastroenterology**, v. 143, n. 3, p. 844-857, jul., 2012.

LIU, C. et al. Sessile serrated adenomas with dysplasia: morphological patterns and correlations with MLH1 immunohistochemistry. **Modern Pathology**, v. 30, n. 12, p. 1728-1738, dec., 2017.

LJSPEERT, J. et al. Prevalence, distribution and risk of sessile serrated adenomas/polyps at a center with a high adenoma detection rate and experienced pathologists. **Endoscopy**, v. 48, n. 8, p. 740-746, aug., 2016.

LONGACRE, T.; FENOGLIO-PREISER, C. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 14, n. 6, p. 524-537, jun., 1990.

MA, M.; BOURKE, M. Sessile serrated adenomas: how to detect, characterize and resect. **Gut and Liver**, v. 11, n. 6, p. 747-760, nov., 2017.

MAKINEN, M. J. Colorectal serrated adenocarcinoma. **Histopathology**, v. 50, n. 1, p. 131-50, jan., 2007.

MANNUCCI, A. et al. Colorectal cancer screening from 45 years of age: Thesis, antithesis and synthesis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25 n. 21, p. 2565-2580, jun., 2019.

MATSUDA, T. et al. Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 103, n. 11, p. 2700-2706, nov., 2008.

MATSUDA, T. et al. Prevalence and clinicopathological features of nonpolypoid colorectal neoplasms: should we pay more attention to identifying flat and depressed lesions? **Digestive Endoscopy**, v. 22, n. 1, p. 57-62, jun., 2010.

MEHROTRA, A. et al. Physician characteristics associated with higher adenoma detection rate. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 87, n. 3, p. 778-786, mar., 2018.

MESSICK, C. et al. Serrated polyps: new classifications highlight clinical importance. **Colorectal Disease**, v. 14, n. 11, p. 1328-1337, nov., 2012.

MITOOKA, H. et al. Minute flat depressed neoplastic lesions of the colon detected by contrast chromoscopy using an indigo carmine capsule. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 41, n. 5, p. 453-459, may., 1995.

MOSS, A. et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. **Gastroenterology**, v. 140, n. 7, p. 1909-1918, jun., 2011.

MOU, S. et al. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. **Surgical Endoscopy**, v. 27, n. 8, p. 2692-2703, aug., 2013.

MURAKAMI, T.; SAKAMOTO, N.; AKIHITO, N. Endoscopic diagnosis of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 29, p. 3250-3259, aug., 2018.

MURAKAMI, T. et al. Distinct endoscopic characteristic of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 85, n. 3, p. 590-600, mar., 2017.

MUTO, T. et al. Small "flat adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. **Diseases of the Colon and Rectum**, v. 28, n. 11, p. 847-851, nov., 1985.

NAGATA, S. et al. Endoscopic analysis of colorectal serrated lesions with cancer. **Oncology Letters**, v. 15, n. 6, p. 8655-8662, jun., 2018.

NAKADOI, K. et al. Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 27, n. 6, p. 1057-1062, jun., 2012.

NAKAJIMA, T. et al. Current status of endoscopic resection strategy for large, early colorectal neoplasia in Japan. **Surgical Endoscopy**, v. 27, n. 9, p. 3262-3270 sep., 2013.

NANDA, K. et al. Caught in the act: endoscopic characterization of sessile serrated adenomas with dysplasia. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 69, n. 5, p. 864-870, may., 2014.

NISHIHARA, R. et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. **The New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 12, p. 1095-1105, sep., 2013.

NOFFSINGER, A. E. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. **Annual Review of Pathology**, v. 4, p. 343–364, feb., 2009.

O'BRIEN, M. et al. Comparison of microsatellite instability, CpG island methylation phenotype, BRAF and KRAS status in serrated polyps and traditional adenomas indicates separate pathways to distinct colorectal carcinoma end points. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 30, n. 12, p. 1491-1501, dec., 2006.

OGAWA, T. et al. Genetic instability on chromosome 17 in the epithelium of non-polypoid colorectal carcinomas compared to polypoid lesions. **Cancer Science**, v. 97, n. 12, p. 1335-1342, jan., 2012.

OONO, Y. et al. Progression of a sessile serrated adenoma to an early invasive cancer within 8 months. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 54, n. 4, p. 906-909, apr., 2009.

ORITA, H. et al. Allelic loss analysis of early-stage flat-type colorectal tumors. **Annals of Oncology**, v. 17, n. 1, p. 43-49, jan., 2006.

PABBY, A. et al. Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 61, n. 3, p. 385-391, mar., 2005.

PAI, R.K. et al. An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. **Modern Pathology**, v. 32, n. 10, p. 1390–1415, oct., 2019.

PARRA-BLANCO, A. et al. Risk for high-grade dysplasia or invasive carcinoma in colorectal flat adenomas in a Spanish population. **Gastroenterologia y Hepatologia**, v. 29, n. 10, p. 602-609, dec., 2006.

PAYNE, S. et al. Endoscopic detection of proximal serrated lesions and pathologic identification of sessile serrated adenomas/polyps vary on the basis of center. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 7, p. 1119-1126, jul., 2014.

PELLISE, M. et al. Endoscopic mucosal resection for large serrated lesions in comparison with adenomas: a prospective multicentre study of 2000 lesions. **Gut**, v. 66, n. 4, p. 644-653, jan., 2017.

PIMENTEL-NUNES, P. et al. Endoscopic submucosal dissection: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) guideline. **Endoscopy**, v. 47, n. 9, p. 829-854, sep., 2015.

PONUGOTI, P.; CUMMINGS, O.; REX, D. Risk of cancer in small and diminutive colorectal polyps. **Digestive and Liver Disease**, v. 49, n. 1, p. 34-37, jan., 2017.

POSTMA, C. et al. Chromosomal instability in flat adenomas and carcinomas of the colon. **The Journal of Pathology**, v. 205, n. 4, p. 514-521, mar., 2005.

POSTMA, R. et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. **Diseases of the Colon and Rectum**, v. 38, n. 12, p. 1286-1295, dec., 1995.

RAJU, G. S. et al. Adenoma detection in patients undergoing a comprehensive colonoscopy screening. **Cancer Medicine**, v. 2, n. 3, p. 391-402, jun. 2013.

RAMESHSHANKER, R. et al. Resection of large sessile serrated polyps by cold piecemeal endoscopic mucosal resection: serrated cold Piecemeal endoscopic mucosal resection (scope). **Endoscopy**, v. 50, n. 7, e. 165-167, may., 2018.

REMBACKEN, B. et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. **Lancet**, v. 355, n. 9211, p. 1211-1214, apr., 2000.

REX, D. K. et al. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy PIVI (Preservation and Incorporation of Valuable Endoscopic Innovations) on real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 73, n. 3, p. 419-422, mar., 2011.

REX, D. et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. **American Journal Gastroenterology**, v. 107, n. 9, p. 1315-29, sep., 2012.

REX, D. et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 112, n. 7, p. 1016-1030, jul., 2017.

REX, D. et al. Colonoscopy miss rate of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. **Gastroenterology**, v. 112, n. 1, p. 24-28, jan., 1997.

REY, J.; KIESSLICH, R.; HOFFMAN, A. New aspects of modern endoscopy. **World Journal of Gastrointestinal Endoscopy**, v. 6, n. 8, p. 334-344, aug., 2014.

RISH, P. et al. An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. **Modern Pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology**, v. 32, n. 10, p. 1390-1415, oct., 2019.

ROSTY, C. et al. Serrated polyps of the large intestine: current understanding of diagnosis, pathogenesis, and clinical management. **J. Gastroenterol.**, v. 48, n. 3, p. 287-302, mar., 2013.

ROBERTSON, D. et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. **Gut**, v. 63, n. 6, p. 949-956, jun., 2014.

SAITOH, Y. et al. Invasion depth diagnosis of depressed type early colorectal cancers by combined use of videoendoscopy and chromoendoscopy. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 48, n. 4, p. 362-370, oct., 1998.

SAITOH, Y. et al. Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population. **Gastroenterology**, v. 120, n. 7, p. 1657-1665, jun., 2001.

SAKASHITA, M. et al. Flat-elevated and depressed, subtypes of flat early colorectal cancers, should be distinguished by their pathological features. **International Journal of Colorectal Disease**, v. 15, n. 5-6, p. 275-281, nov., 2000.

SAUL, C. et al. Morphometric digital measurement of the luminal opening area of colonic crypts (pits) can differentiate the adenomas from other colonic lesions. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 46, n. 2, p. 107-110, apr., 2009.

SAWHNEY, M. et al. Microsatellite instability in interval colon cancers. **Gastroenterology**, v. 131, n. 6, 1700-1705, dec., 2006.

SCHLEMPER, R. et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. **Gut**, v. 47, n. 2, p. 251-255, aug., 2000.

SCHRAMM, C. et al. Detection of clinically relevant serrated polyps during screening colonoscopy: results from seven cooperating centers within the German colorectal screening program. **Endoscopy**, v. 50, n. 10, p. 993-1000, oct., 2018.

SHERIDAN, T. et al. Sessile serrated adenomas with low- and high-grade dysplasia and early carcinomas: an immunohistochemical study of serrated lesions "caught in the act". **American Journal of Clinical Pathology**, v. 126, n. 4, p. 564-571, oct., 2006.

SHIDA, Y. et al. Differentiation between sessile serrated adenoma/polyp and non-sessile serrated adenoma/polyp in large hyperplastic polyp: A Japanese collaborative study. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 1, p. 53-58, sep., 2013.

SHIMODA, T. et al. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. **Cancer**, v. 64, n. 5, p. 1138-1146, sep., 1989.

SIEGEL, R. et al. Colorectal cancer statistics, 2017. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 67, n. 3, p. 177-193, may., 2017.

SINGH, H. et al. Rate and predictors of early/missed colorectal cancers after colonoscopy in Manitoba: a population-based study. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 105, n. 12, p. 2588–2596, dec., 2010.

SNOVER, D. Serrated polyps of the large intestine. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 22, n. 4, p. 301-308, nov., 2005.

SNOVER, D. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. **Human Pathology**, v. 42, n. 1, p. 1-10, jan., 2011.

SNOVER, D.; BATTS, K. Serrated colorectal neoplasia. **Surgical Pathology Clinics**, v. 3, n. 2, p. 207-240, jun., 2010.

SNOVER, D. et al. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 124, n. 3, p. 380-391, sep., 2005.

SOETIKNO, R. et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic adults. **JAMA**, v. 299, n. 9, p. 1027-1035, mar., 2008.

SONG, S. et al. Comparison of malignant potential between serrated adenomas and traditional adenomas. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 22, n. 11, p. 1786-1790, nov., 2007.

SPRING, K. et al. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. **Gastroenterology**, v. 131, n. 5, p. 1400-1407, nov., 2006.

STOFFEL, E. et al. Clinical and molecular characteristics of post-colonoscopy colorectal cancer: a population based study. **Gastroenterology**, v. 151, n. 5, p. 870-878, nov., 2016.

SUGIHARA, Y. et al. In vivo detection of desmoplastic reaction using endocytoscopy: A new diagnostic marker of submucosal or more extensive invasion in colorectal carcinoma. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 6, n. 3, p. 291–295, mar., 2017.

SWEETSER, S.; SMYRK, T.C.; SINICROPE, F. A. Serrated C6lon Polyps as Precursors to Colorectal Cancer. **Clinical Gastroenterology Hepatology**, v. 11, n. 7, p. 760-767, jul., 2013.

TAKASHI, Y. et al. Multiple 'serrated adenocarcinomas' of the colon with a cell lineage common to metaplastic polyp and serrated adenoma. Case report of a new subtype of colonic adenocarcinoma with gastric differentiation. **The Journal of Pathology**, v. 190, n. 4, p. 444-449, mar., 2000.

TANAKA, S. et al. JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. **Digestive Endoscopy**, v. 27, n. 4, p. 417-434, mar., 2015.

TANAKA, S. et al. Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis. **Journal of Gastroenterology**, v. 30, n. 6, p. 710-717, dec., 1995.

TANAKA, S. et al. Japan gastroenterological endoscopy society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. **Digestive Endoscopy**, v. 32, n. 2, p. 219-239, jan., 2020.

TATE, D. et al. A standardized imaging protocol for the endoscopic prediction of dysplasia within sessile serrated polyps (with video). **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 87, n. 1, p. 222-231, jan., 2018.

TERDIMAN, J. P.; MCQUAID, K. R. Surveillance guidelines should be updated to recognize the importance of serrated polyps. **Gastroenterology**, v. 139, n. 5, p. 1444-1447, nov., 2010.

THE PARIS ENDOSCOPIC CLASSIFICATION OF SUPERFICIAL NEOPLASTIC LESIONS: ESOPHAGUS, STOMACH, AND C6LON: NOVEMBER 30 TO DECEMBER 1, 2002. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 58, n. 6, p. 3-43, dec., 2003.

TOGASHI, K. et al. Flat and depressed lesions of the c6lon and rectum: pathogenesis and clinical management. **Annals of the Academy of Medicine of Singapore**, v. 32, n. 2, p. 152-158, mar., 2003.

TORLAKOVIC, E. et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 27, n. 1, p. 65-81, jan., 2003.

TORLAKOVIC, E.; SNOVER, D. Serrated adenomatous polyposis in humans. **Gastroenterology**, v. 110, n. 3, p. 748-755, mar., 1996.

TORLAKOVIC, E.; SNOVER, D. Serrated adenomatous polyposis in humans. **Gastroenterology**, v. 110, n. 3, p. 748-755, mar., 1996.

TSUDA, S. et al. Flat and depressed colorectal tumors in a southern swedish population: a prospective chromoendoscopy and histopathological study. **Gut**, v. 51, n. 4, p. 550-555, oct., 2002.

UENO, H. et al. Proposed objective criteria for "grade 3" in early invasive colorectal cancer. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 134, n. 2, p. 312-322, aug., 2010.

UPDATE ON THE PARIS CLASSIFICATION OF SUPERFICIAL NEOPLASTIC LESIONS IN THE DIGESTIVE TRACT. **Endoscopy**, v. 37, n. 6, p. 570-578, jun., 2005.

VENCO, F. E. Figura 40: Lesão deprimida, com 3,5 mm de diâmetro, infiltrando a submucosa. **Diagnóstika** - Laboratório de anatomia patológica, 2006.

VENCO, F. E. Figura 48: Histologia Lesões IIC - NIMBG e NIMAG. **Diagnóstika** - Laboratório de anatomia patológica. 2007.

VENCO, F. E. Figura 49: Lesões IIC – SM1 e avançada. **Diagnóstika** – Laboratório de anatomia patológica. 2008.

VOGELSTEIN, B. et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. **New England Journal of Medicine**, v. 319, n. 9, p. 525-532, sep., 1988.

WATANABE, T. et al. Japanese society for cancer of the colon and rectum (JSCCR) guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 20, n. 2, p. 207-239, apr., 2015.

WATANABE, T. et al. Japanese society for cancer of the colon and rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 17, n. 1, p. 1-29, feb., 2012.

WIJKERSLOOTH, T. et al. Differences in proximal serrated polyp detection among endoscopists are associated with variability in withdrawal time. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 77, n. 4, p. 617-623, apr., 2013.

WINAVER, S. et al. National polyp study group. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The national polyp study work group. **The New England Journal of Medicine**, v. 329, n. 27, p. 1977-1981, dec., 1993.

WINAWER, S. J. et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. **Gastroenterology**, v. 112, n. 2, p. 594-642, feb., 1997.

WINAWER, S. et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. **The New England Journal of Medicine**, v. 326, n. 13, p. 901-906, apr., 1993.

WOLF, A. et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68, n. 4, p. 250-281, jul., 2018.

YANO, T. et al. Distribution and prevalence of colorectal hyperplastic polyps using magnifying pan-mucosal chromoendoscopy and its relationship with synchronous colorectal cancer: prospective study. **Journal of Gastroenterology Hepatology**, v. 20, n. 10, p. 1572-7, oct., 2005.

YAO, T. et al. Depressed adenoma of the colorectum; analysis of the proliferative activity using immunohistochemical staining for proliferating cell nuclear antigen (PCNA). **Pathology international**, v. 44, n. 7, p. 520-527, jul., 1994.

ZAUBER, A. et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. **New England Journal of Medicine**, v. 366. n. 8, p. 687-696, feb., 2012.

ANEXO 2 – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA

SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE COMPARATIVA DOS ASPECTOS ENDOSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS DAS LESÕES SUPERFICIALMENTE ELEVADAS RESSECADAS POR MUCOSECTOMIAS NO COLON PROXIMAL E DISTAL

Pesquisador: Artur Adolfo Parada

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 53377816.0.0000.0103

Instituição Proponente: Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.433.052

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo retrospectivo, transversal, observacional a ser realizado em 150 prontuários de pacientes submetidos a vídeo colonoscopias, em que foram ressecadas lesões superficialmente elevadas, com mais de 1,0 cm de diâmetro, por mucosectomias

endoscópicas no período de 2011 a 2014, no Hospital 9 de Julho em São Paulo - SP.

Critério de Inclusão: Pacientes em boas condições clínicas que permitissem a ressecção endoscópica, cólon com bom preparo, diagnóstico de lesão superficialmente elevada com mais que 1,0 cm de diâmetro.

Critério de Exclusão: Uso de anticoagulantes ou anti adesivo plaquetários que não foram suspensos para a realização do exame, cólon com preparo ruim, pacientes com comorbidades importantes, poliposes colônicas, doenças inflamatórias intestinais, lesões com aspectos endoscópicos sugestivos de infiltração maciça da submucosa e lesões extensas, com mais que 4,0 a 5,0 cm em seus maiores eixos e em localizações de difícil acesso endoscópico.

O câncer colo-retal é o quarto mais comum em todo o mundo e uma patologia com alta revalência nos países ocidentais mais desenvolvidos onde representa atualmente uma das principais causas de mortalidade por câncer. A pesquisa interposta visa analisar as lesões de colón proximal e distal, levando em consideração os seguintes aspectos: Existem diferenças entre as lesões

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorriho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

**SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR**



Continuação do Parecer: 1.433.052

superficialmente elevadas no cólon proximal e distal?

Os aspectos endoscópicos se relacionam com alterações no diagnóstico histopatológico? Os aspectos histopatológicos são diferentes nos dois locais? Lesões superficialmente elevadas invadem a submucosa de forma mais rápida no cólon proximal em relação ao distal? Qual é o papel do adenoma serrilhado?

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário

1) Analisar uma amostra de pacientes submetidos a ressecções endoscópicas por mucosectomias das lesões superficialmente elevadas com mais de 1,0 centímetro de diâmetro no cólon proximal (ceco, colon ascendente e transversal) e compará-la com outra amostra semelhante de pacientes no cólon distal (descendente e sigmoide).

2) Estudar os parâmetros como idade, sexo, aspectos endoscópicos e histopatológicos, incluindo invasão da submucosa, correlacionando-se os dois grupos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não há

Benefícios: Eficácia do diagnóstico histopatológico, permitindo uma avaliação segura e sua correlação com o aspecto endoscópico. Permite a comparação da provável diferença na histogênese no cólon proximal e distal, chamando a atenção para a participação dos adenomas serrilhados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não há.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados conforme as exigências.

Recomendações:

Sem recomendação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba, de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/12 CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da pesquisa.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorriho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

**SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR**



Continuação do Parecer: 1.433.052

pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento do projeto, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_660490.pdf	19/02/2016 10:53:48		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoArtur.pdf	19/02/2016 10:53:11	Artur Adolfo Parada	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto.pdf	17/02/2016 00:23:51	Artur Adolfo Parada	Aceito
Outros	artigoIII.pdf	05/02/2016 00:49:19	Artur Adolfo Parada	Aceito
Outros	artigoII.pdf	05/02/2016 00:47:35	Artur Adolfo Parada	Aceito
Outros	artigo.pdf	05/02/2016 00:46:39	Artur Adolfo Parada	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMOServico.pdf	05/02/2016 00:45:55	Artur Adolfo Parada	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 02 de Março de 2016

Assinado por:

**Carmen Australia Paredes Marcondes Ribas
(Coordenador)**

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770

Bairro: Bigorrrilho

CEP: 80.730-000

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3240-5570

Fax: (41)3240-5584

E-mail: comite.etica@fepar.edu.br