ESDRAS CAMARGO ANDRADE ZANONI

**Colonoscopia com magnificação de imagem:
correlação das imagens endoscópicas com o
diagnóstico histopatológico de pólipos e lesões planas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Clínica Cirúrgica
Orientador: Prof. Dr. Raul Cutait

SÃO PAULO
2005

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Câncer colorretal e suas lesões precursoras	1
1.1.1	Seqüência adenoma – carcinoma	2
1.1.2	Adenoma plano	3
1.1.3	Focos de criptas aberrantes	6
1.1.4	Câncer <i>de novo</i>	7
1.2	Importância da colonoscopia no rastreamento do câncer colorretal	9
1.3	Limitações da colonoscopia	10
1.4	Cromoendoscopia	12
1.5	Colonoscopia de alta resolução e com magnificação de imagem: aspectos tecnológicos	14
1.6	Possibilidades da colonoscopia de alta resolução	15
1.7	Possibilidades da colonoscopia com magnificação de imagem	17
2	OBJETIVO	25
3	CASUÍSTICA e MÉTODO	26
3.1	Casuística	26

3.2	Método	27
3.2.1	Caracterização endoscópica das lesões	30
3.2.2	Técnica da colonoscopia com magnificação de imagem	31
3.2.3	Excisão das lesões	32
3.2.4	Análise histopatológica	33
3.2.5	Análise das lesões magnificadas	34
3.2.6	Análise estatística	38
4	RESULTADOS	39
4.1	Análise descritiva	39
4.2	Avaliação da concordância entre os três observadores para os padrões de criptas	43
4.3	Comparação entre os observadores em relação à chance de acerto	45
4.4	Correlação entre o padrão de criptas e o diagnóstico histopatológico	47
5	DISCUSSÃO	51
6	CONCLUSÃO	61
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Aspecto endoscópico das lesões neoplásicas e não-neoplásicas....	39
Tabela 2 - Medidas descritivas do tamanho das lesões segundo tipo histopatológico	40
Tabela 3 - Distribuição das lesões neoplásicas e não-neoplásicas no intestino grosso.....	42
Tabela 4 - Análise do grau de concordância entre os observadores segundo padrão de criptas	44
Tabela 5 - Comparação entre os observadores 1 e 2 em relação à probabilidade de acerto	45
Tabela 6 - Comparação entre os observadores 1 e 3 em relação à probabilidade de acerto	46
Tabela 7 - Comparação entre os observadores 2 e 3 em relação à probabilidade de acerto	46

Tabela 8 - Correlação do diagnóstico endoscópico x diagnóstico histopatológico para o observador 1	48
Tabela 9 - Correlação do diagnóstico endoscópico x diagnóstico histopatológico para o observador 2	48
Tabela 10 - Correlação do diagnóstico endoscópico x diagnóstico histopatológico para o observador 3.....	49
Tabela 11 - Índices de Acurácia, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, probabilidades de falso positivo e negativo e estatística de Kappa [IC a 95%] para cada observador e suas médias	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação macroscópica do câncer colorretal precoce (adaptado de Kudo,1993).....	31
Figura 2 – Classificação dos padrões de criptas conforme Kudo (1993).....	35
Figura 3 – Aspecto endoscópico de lesão polipóide após cromoendoscopia com índigo-carmin 0,4% e magnificação de imagem (50x) - Padrão de criptas tipo I	36
Figura 4 – Aspecto endoscópico de lesão polipóide após cromoendoscopia com índigo-carmin 0,4% e magnificação de imagem (50x) - Padrão de criptas tipo II	36
Figura 5 - Aspecto endoscópico de lesão polipóide após cromoendoscopia com índigo-carmin 0,4% e magnificação de imagem (50x) - Padrão de criptas tipo IIIL	36
Figura 6 – Aspecto endoscópico de lesão plana após cromoendoscopia com violeta de cresil e magnificação de imagem (50x) - Padrão de criptas tipo IIIS	37

Figura 7 – Aspecto endoscópico de lesão polipóide após cromoendoscopia
índigo-carmin 0,4% e magnificação de imagem (50x) - Padrão de criptas tipo IV
..... 37

Figura 8 – Aspecto endoscópico de lesão plano-deprimida após cromoendosco-
pia com índigo-carmin 0,4% e magnificação de imagem (50x) - Padrão de
criptas tipo V.....37

RESUMO

ZANONI, ECA. Colonoscopia com magnificação de imagem: correlação das imagens endoscópicas com o diagnóstico histopatológico de pólipos e lesões planas. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005

O câncer colorretal (CCR) apresenta-se como a mais freqüente neoplasia maligna gastrointestinal, sendo que o rastreamento, o diagnóstico e o tratamento de pólipos, adenomas planos e lesões plano-deprimidas representam as principais medidas para reduzir sua mortalidade. Dentre elas, a detecção de lesões planas e plano-deprimidas representa um desafio à colonoscopia convencional. O desenvolvimento da colonoscopia com magnificação de imagem (CMI), associada a cromoendoscopia (CE), não só facilita a identificação endoscópica de lesões diminutas não-polipóides, como possibilita o estudo das características da superfície das lesões colorretais, visando o diagnóstico diferencial endoscópico entre lesões neoplásicas e não-neoplásicas. Os objetivos do presente estudo foram: analisar as imagens endoscópicas de pólipos e lesões planas colorretais identificadas à colonoscopia com magnificação de imagem e associar seu aspecto morfológico, definido pela classificação de Kudo, com os achados histopatológicos. O material estudado consistiu de 213 lesões colorretais (191 polipóides; 22

planas) provenientes de 161 pacientes estudados consecutivamente, as quais foram submetidas à CE com índigo-carmin a 0,4% (e, quando necessário, com violeta de cresil) e tiveram sua observação ampliada em até 50x, com o objetivo de se determinar o padrão de criptas segundo a classificação proposta por Kudo. Foram obtidas imagens fotográficas variadas de cada uma das lesões. Todas as lesões foram excisadas e enviadas para estudo histopatológico. As imagens fotográficas obtidas foram apresentadas posteriormente a três observadores independentes, que emitiram parecer quanto aos padrões de criptas. Dos 161 pacientes, 93 (57,8%) eram homens. A média de idade foi de 59,2 anos. Através da estatística estimada de Kappa, o índice global de concordância entre os três observadores para os padrões de criptas foi bom (0,561). Em análise isolada para os 6 tipos de criptas, foi observada boa concordância, exceto para o padrão do tipo V (0,330). Os observadores foram comparados dois a dois em relação à chance de acerto. Notou-se que não houve diferenças na porcentagem de acerto entre os observadores 1 e 2, 1 e 3, e 2 e 3 ($p=0,121$, $p=0,500$ e $p=0,405$, respectivamente). Os resultados para a correlação entre os padrões de criptas analisados e os achados histopatológicos foram baseados nas médias dos seguintes índices: acurácia de 84%; sensibilidade de 91,4%; especificidade de 67,2%; valor preditivo positivo de 86,6%; valor preditivo negativo de 79,3%; probabilidade de falso positivo de 13,5%; probabilidade de falso negativo de 20,7% e índice de Kappa de 0,61. Tendo em vista os resultados obtidos, pôde-se concluir que embora a classificação de Kudo permita uma interpretação objetiva das características da

superfície das lesões e que a CMI possibilita o diagnóstico diferencial entre lesões neoplásicas e não-neoplásicas, esta não deve ser utilizada para se definir conduta frente a lesões polipóides uma vez que não diferencia, com a necessária segurança, lesões neoplásicas das não-neoplásicas. Portanto, todas as lesões polipóides avaliadas com magnificação de imagem devem ser excisadas e submetidas à análise histopatológica.

SUMMARY

ZANONI, ECA. Magnifying colonoscopy: correlation of the endoscopic images with histopathologic diagnosis of polyps and flat lesions. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005

Colorectal cancer (CRC) is the most frequent malignant gastrointestinal neoplasm. Screening, diagnosis and treatment of polyps, flat adenomas and flat-depressed lesions represent the main measures to reduce its mortality. Among them, detection of flat and flat-depressed lesions represents a challenge for conventional colonoscopy. The development of magnifying colonoscopy (MC), associated with chromoendoscopy (CE), not only facilitates endoscopic identification of diminutive non-polypoid lesions but also allows the study of surface aspects of colorectal lesions identifying the endoscopic differential diagnosis between neoplastic and non-neoplastic lesions. The main purpose of this study was to analyse the endoscopic images of colorectal polyps and flat lesions identified by MC and to associate its morphological aspects defined by Kudo's classification with histopathologic findings. Two hundred and thirteen colorectal lesions (191 polypoids; 22 flat) from 161 consecutive patients were submitted to CE using 0,4% indigo- carmine (and, when necessary, cresyl violet) and amplified up to 50x in order to determine the pit patterns according to Kudo's classification. Several photographic images were obtained from each of

these lesions. All of them were excised and sent for histopathologic study. These photographic images were subsequently presented to three independent observers who expressed their interpretation of the pit patterns. Of the 161 patients, 93 (57.8%) were men. The mean age was 59.2 years. Kappa statistics showed that the general agreement index with respect to the aspects of the pits was good among the three observers (0.561). Analyzing separately each one of these six pit patterns, a good agreement was achieved except for the type V pit pattern (0.330). The observers were compared two by two in relation to the possibility of being correct. No differences were found among the 1 and 2, 1 and 3, and 2 and 3 observers ($p=0.121$, $p=0.500$ and $p=0.405$, respectively). Results regarding the correlation between endoscopic and histopathological diagnosis were based on averages for the subsequent index: overall accuracy of 84%; sensitivity of 91.4%; specificity of 67.2%; positive predictive value of 86.6%; negative predictive value of 79.3%; false positive probability of 13.5%; false negative probability of 20.7% and Kappa index of 0.61. Considering the results, it is concluded that although Kudo's classification allows an objective interpretation of surface characteristics of the lesions and MC makes possible the differential diagnosis between neoplastic and non-neoplastic lesions, it must not be used to define what should be done with polypoid lesions because does not differentiate with the necessary safety neoplastic lesions from non-neoplastic ones. Therefore, all polypoid lesions evaluated by MC should be excised and submitted to histopathologic analysis.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer colorretal e suas lesões precursoras

O câncer colorretal (CCR) é a quarta neoplasia maligna mais diagnosticada no mundo e a mais frequente do sistema digestório. No ano de 2002, houve 1.023.000 casos novos e 529.000 mortes em todo o mundo (Parkin et al., 2005). No Brasil, é o terceiro câncer mais comum, excluindo-se os tumores de pele não-melanoma (Brasil, 2005) e representa a quinta causa de morte por câncer (Brasil, 2003). A estimativa para o ano de 2005 é de 26.050 casos novos (Brasil, 2005).

O CCR em estágios precoces produz sintomas em apenas 10 a 15% dos pacientes (Trowbridge, Burt, 2002). Somente 35% dos casos são diagnosticados como doença localizada (Simmang et al., 1999; Greenlee et al., 2001). De acordo com dados da Sociedade Japonesa para Câncer do Cólon e Reto, a prevalência dos tumores precoces (invasão até a camada submucosa), entre todos os casos de CCR, é de aproximadamente 14% (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, 2002 apud Muto, Oya, 2003). O grande impacto observado em relação à queda dos índices de mortalidade do CCR nas últimas décadas pode ser atribuído à utilização de métodos de rastreamento que possibilitam detecção precoce e ressecção endoscópica de suas lesões precursoras (Winawer et al., 1993; Trowbridge, Burt, 2002). Esse fato somado à cronicidade de sua carcinogênese, faz com que o CCR seja o mais favorável

das neoplasias viscerais em termos de prevenção secundária (Winawer et al., 1993; Simmang et al., 1999; Hurlstone et al., 2002; Hawk et al., 2002).

1.1.1 Seqüência adenoma - carcinoma

O câncer colorretal esporádico é o resultado final de uma seqüência de mutações no DNA em células da mucosa, as quais são decorrentes de instabilidade cromossômica (80% dos casos de CCR). Assim, células epiteliais normais transformam-se em adenocarcinoma graças a mutações dos genes APC, K-ras, p53 e DCC, entre outras (Fearon, Vogelstein, 1990).

A seqüência adenoma-carcinoma representa a evolução morfológica da carcinogênese sob pelo menos dois estágios morfológicos ou lesões precursoras, na seguinte ordem: o foco de criptas aberrantes (Bird, 1987) e o adenoma colorretal (Morson, 1974). Sabe-se que a maioria dos casos de CCR esporádico ou hereditário se origina a partir de adenomas pré-existentes e que, devido à discrepância observada entre a prevalência dos adenomas e a incidência do CCR, somente uma minoria dessas lesões benignas irá transformar-se em CCR (Muto et al., 1975; Winawer et al., 1990; Hofstad et al., 1996; Hawkins, Ward, 2001; Hurlstone et al., 2002).

Quanto ao potencial maligno dos pólipos adenomatosos, o risco de câncer é diretamente proporcional ao seu tamanho. Varia de 4 a 10% para pólipos entre 1 e 2 cm de diâmetro e de 30 a 40% para aqueles com mais de 2cm de diâmetro. Quanto às características histológicas, o potencial de

degeneração é maior para lesões vilosas, seguidas pelas viloglandulares e pelas tubulares (Muto et al., 1975; Gillespie et al., 1979; Muto et al., 1985; Gatteschi et al., 1991; Vámosi-Nagy, Koves, 1993).

Existem relações indiretas que apóiam a progressão adenoma–carcinoma. Entre elas, destacam-se a distribuição geográfica semelhante entre ambos no intestino grosso (Enterline, 1976); a coincidência entre os picos de incidência para pólipos e cânceres com seu tempo de evolução, de pelo menos cinco anos (Muto et al., 1975; Winawer et al., 1991); resíduos adenomatosos freqüentemente encontrados em espécimes de CCR; as mutações do oncogene K-ras, detectadas em aproximadamente 50% dos carcinomas do cólon e encontradas também em percentual similar nos adenomas (Cho, Vogelstein, 1992). O estudo conduzido nos Estados Unidos pelo *National Polyp Study Workgroup* talvez represente a mais forte evidência indireta dessa evolução, já que demonstrou redução de 76 a 90% na incidência de CCR. Neste estudo, em seguimento de seis anos por colonoscopia, todos os pólipos encontrados foram removidos (Winawer et al., 1993).

1.1.2 Adenoma plano

Em 1985, Muto et al. introduziram um novo conceito à seqüência adenoma-carcinoma quando descreveram 33 lesões colorretais oriundas de ressecção endoscópica e de espécimes cirúrgicos, menores que 10 mm, exibindo altos índices de malignidade (42,4% dessas lesões continham focos de

displasia grave). Macroscopicamente, essas lesões mostraram-se como manchas avermelhadas, discretamente elevadas em relação à mucosa adjacente e, histologicamente, revelaram-se adenomas tubulares, onde o componente adenomatoso era quase duas vezes mais espesso que a mucosa normal circunjacente. Nessas lesões, depressão central poderia ou não estar presente.

Há dois tipos descritos de lesão plana na literatura japonesa. Estas descrições foram adotadas com base na classificação das lesões gástricas precoces. A lesão plana pode estar ao mesmo nível (IIb) ou levemente elevada (IIa) em relação à mucosa adjacente, podendo esta apresentar depressão central (IIa+IIc). Foram também descritas lesões deprimidas (IIc) que podem ter margens elevadas na sua periferia (IIc+IIa) (Kudo, 1993). Dados de Karita et al. (1993), Matsumoto et al. (1995) e Teixeira et al. (1996) confirmam esses altos índices de displasia grave para essas lesões: 48%, 27% e 59,1% respectivamente. O mesmo grupo de Muto (Adachi et al., 1991), cinco anos após, examinando 128 lesões planas menores ou iguais a 10 mm, observou que os índices de displasia intensa tinham diminuído para 13,4%, embora ainda fossem superiores aos índices de displasia grave encontrados em adenomas polipóides do mesmo tamanho (2,8%). Os autores atribuíram esse decréscimo à melhor detecção de lesões planas não-neoplásicas pequenas.

Lynch et al. em 1992, através do achado do adenoma plano no Ocidente, contestaram a impressão inicial de que se tratava de um fenômeno particularmente japonês. Ressaltaram que os adenomas planos em casos

hereditários não expressavam níveis de displasia grave superiores aos vistos nos de morfologia polipóide. Em estudo realizado no Reino Unido com 1000 pacientes submetidos a colonoscopia, onde foram utilizadas técnicas desenvolvidas no Japão, 321 adenomas foram encontrados, dos quais 36% eram planos com frequência de 12,8% de displasia grave. Este estudo mostrou que lesões menores que 10 mm, planas ou polipóides, apresentavam risco similar no desenvolvimento de câncer (Rembacken et al., 2000). Em outro estudo, também no Reino Unido, entre 176 lesões planas e deprimidas detectadas, 72,7% eram planas havendo incidência de 2,3% de displasia grave (Hurlstone et al., 2003a).

Conforme demonstrado, observa-se que a frequência de displasia grave é bastante variável entre as séries, o que pode refletir diferença entre nomenclaturas e critérios diagnósticos discrepantes (Uno et al., 1994). Os critérios utilizados pelos japoneses parecem facilitar o diagnóstico de câncer, pois consideram carcinoma definido o que os ocidentais intitulam displasia grave. Estes, por sua vez, definem carcinoma quando há violação da camada muscular da mucosa, seguindo a definição dada pela Organização Mundial da Saúde (Jass, Sobin, 1992). Contudo, não se trata somente de uma questão de terminologia, pois existem diferenças na interpretação histopatológica de características nucleares e estruturais da célula (Schlemper et al., 1998).

Pretendendo avaliar a verdadeira natureza dos adenomas planos, Muto et al. (1991) realizaram análise do DNA por meio de microfluorometria. Observaram que todas as lesões planas com displasia grave e 54% das lesões

com displasia moderada eram aneuplóides, mostrando índices superiores de aneuploidia em relação aos adenomas polipóides. Esse resultado certamente favorece o conceito de que o potencial maligno dessas lesões planas é superior ao das polipóides.

1.1.3 Focos de criptas aberrantes

Em 1987, Bird identificou a presença de criptas aberrantes (criptas intestinais maiores) no cólon de murinos submetidos à exposição de agentes carcinógenos. Alguns anos após, Pretlow et al. (1991) relataram a ocorrência frequente de criptas aberrantes no cólon de pacientes com CCR em relação a pacientes com cólon normal. Tal fato sugere que estas lesões não eram meramente curiosidade observada em roedores de laboratório após administração de altas doses de carcinógenos. Roncucci et al. (1998) reconheceram focos de criptas aberrantes (FCA) que apresentavam características histológicas hiperplásicas (serrilhadas) e displásicas, sendo que estas foram denominadas microadenomas. Ressaltaram a presença de FCA em pacientes com CCR e observaram sua maior frequência no cólon distal. Os autores sugeriram que FCA devem ser os precursores dos pólipos hiperplásicos e adenomatosos, tendo, portanto, uma participação na carcinogênese colorretal humana. Mutações K-ras, p53 e APC foram demonstradas em FCA, assim como displasia de alto grau, indicando que os FCA, especialmente os displásicos, são amplamente aceitos como precursores microscópicos do CCR,

extendendo a tradicional sequência adenoma-carcinoma para “sequência FCA-adenoma-carcinoma” (Cheng, Lai, 2003).

1.1.4 Câncer *de novo*

É aceito e reconhecido que o CCR pode ser oriundo da mucosa normal sem a presença de uma lesão precursora, o que define o carcinoma *de novo*. Uma das primeiras descrições dessa via alternativa de carcinogênese - antes mesmo do difundido conceito da evolução adenoma/carcinoma - foi feita por Helwig (1947). Para alguns, esses pequenos carcinomas superficiais (geralmente não maiores que 10 mm) poderiam ter se originado a partir de adenomas planos pré-existentes que teriam sido destruídos e inteiramente substituídos em pouco tempo pelo tecido carcinomatoso (Muto et al., 1985; Adachi et al., 1991; Watanabe et al., 1993). Porém, a definição de câncer *de novo* ignora essa possibilidade, pois a chance para que o elemento adenomatoso tenha sido destruído em uma lesão tão diminuta, é bastante pequena (Mueller et al., 2002).

Esses pequenos cânceres não-polipóides (superficiais) passaram a ser amplamente documentados pela literatura como carcinomas *de novo* (Spjut et al., 1979; Crawford, Stromeyer, 1983; Kuramoto, Oohara, 1989; Ando et al., 1991; Kudo, 1993; Teixeira et al., 1996; Mueller et al., 2002). Observou-se que a presença de depressão central em lesões planas e lesões puramente deprimidas representavam um importante marco endoscópico, pois se

relacionavam intimamente à capacidade de invasão do câncer na parede intestinal (Kuramoto, Oohara, 1989; Tada et al., 1995; Kudo et al., 1997; Teraï et al., 1997). Kudo et al. (1997), procurando dar ênfase a essas características morfológicas, sugeriram que lesões IIa + IIc devem ser diferenciadas das lesões IIc + IIa, pois aquelas representam adenomas planos diminutos com depressão central e conseqüentemente mostram índices de invasão submucosa muito inferiores aos das deprimidas. Parece razoável suspeitar que os índices elevados de displasia grave encontrados por Muto et al. (1985) poderiam ser um equívoco, pois existe a possibilidade de que tais lesões fossem deprimidas desde o início (IIc + IIa) e não adenomas planos com depressão central (IIa + IIc), conforme relatado. Alguns dados como a presença de mutações K-ras em 83% dos adenomas com displasia grave e em somente 26% dos carcinomas já estabelecidos (Ando et al., 1991), a discrepância morfológica entre cânceres avançados ulcerados (endofíticos) e adenomas polipóides, de morfologia exofítica (Kudo et al., 2000), e a informação de que apenas 20% dos adenocarcinomas avançados abrigam tecido adenomatoso remanescente (Kudo et al., 1997), fizeram com que muitos patologistas e endoscopistas japoneses acreditassem ser a origem *de novo* a principal via para a carcinogênese colorretal (Shimoda et al., 1989; Wada et al., 1996). Porém, a ausência de uma lesão precursora visível não necessariamente significa que um carcinoma tenha se originado *de novo*, pois nem todos os CCRs se desenvolvem a partir de uma lesão polipóide, mas sempre de displasia epitelial, a qual pode representar evidência histológica suficiente para o diagnóstico de

câncer, mesmo na ausência de um pólipó. De acordo com Smyrk e Lynch (1997), a diferença entre a carcinogênese pela via adenoma-carcinoma e a via *de novo* pode ser apenas semântica, pois adenoma é uma coleção de criptas displásicas, antes mesmo de obter uma configuração polipóide.

Independente do tipo de via de carcinogênese colorretal existe grande evidência mostrando um papel significativo das lesões superficiais como sendo precursoras de CCRs invasivos, os quais não poderiam ser prevenidos apenas pela polipectomia, de acordo com a seqüência adenoma-carcinoma.

1.2 Importância da colonoscopia no rastreamento do câncer colorretal

O CCR tem algumas características que o fazem ideal para rastreamento: é neoplasia freqüente, que pode ser fatal; possui precursor identificável e de crescimento lento; o avanço de um estágio que pode ser prontamente curado por tratamento cirúrgico para um que não pode, é relativamente lento e dispõe de testes de prevenção amplamente conhecidos.

Conforme recomendado pela *American College of Gastroenterology*, o método ideal para o rastreamento em indivíduos de médio risco seria a colonoscopia a cada 10 anos, quando disponível. Como estratégia alternativa, foi sugerida a sigmoidoscopia flexível a cada cinco anos associada à pesquisa anual de sangue oculto nas fezes (Rex et al., 2000).

A colonoscopia tem se mostrado como método efetivo na detecção e prevenção do CCR (Winawer et al., 1993). Em um estudo também conduzido

pelo *National Polyp Study Workgroup* que comparava colonoscopia e enema opaco com duplo contraste no seguimento de pacientes submetidos a polipectomia, foi constatado que o enema detectou somente 160 de 791 pólipos detectados pela colonoscopia, mostrando resultados falso-negativos do enema opaco em 52% dos casos (Winawer et al., 2000). Sobre a sigmoidoscopia flexível, a colonoscopia obviamente oferece também grande vantagem, pois sabe-se da alta prevalência de lesões adenomatosas no cólon proximal (Tedesco et al., 1982; Woolfson et al., 1990; Weston, Campbell, 1995; Imperiale et al., 2000; Lieberman et al., 2000). Nos Estados Unidos, observa-se que aproximadamente 40% dos CCRs são proximais à flexura esplênica (Rex et al., 1997a). Baseado nesses resultados, uma expressiva fração de pacientes rastreados por sigmoidoscopia flexível estaria sendo submetida a método ineficaz. Os testes de pesquisa de sangue oculto nas fezes mostram-se também inferiores à colonoscopia, pois apresentam baixos índices de sensibilidade e especificidade.

1.3 Limitações da colonoscopia

Os resultados provenientes do rastreamento do CCR certamente recomendam a colonoscopia como método de escolha para o diagnóstico de lesões colorretais. Porém, apesar de procedimento altamente sensível e específico para a detecção de neoplasias, não é teste perfeito e lesões podem passar despercebidas. Conforme mostra estudo de Rex et al. (1997b), onde

colonoscopias foram realizadas por dois examinadores experientes, os índices de não-detecção foram de 6% para adenomas iguais ou maiores a 10 mm, 13% para adenomas entre 6 e 9 mm e de 27% para os iguais ou menores que 5 mm. Os autores concluíram que experiência do examinador, por si só, não garante imunidade contra a não-detecção de lesões significantes e sugeriram a necessidade de aperfeiçoamento tecnológico. Hixson et al. (1990), analisando taxas de não-detecção de adenomas, concluíram que, com examinador experiente e um bom preparo intestinal, 15% dos pólipos neoplásicos menores que 10 mm poderiam ser perdidos. Já para pólipos maiores que 10 mm, a colonoscopia poderia alcançar mais de 95% de eficácia na detecção (Hixson et al., 1991). Observando esses dados, parece óbvio admitir que o diagnóstico de lesões planas e plano-deprimidas representa um desafio à colonoscopia convencional, o que foi afirmado por alguns autores (Jaramillo et al., 1994; Trecca et al., 2004; Hurlstone et al. 2004; Kiesslich, Neurath, 2004).

Além disso, existem evidências de que até mesmo cânceres avançados podem ser não-detectados pela colonoscopia, conforme mostram Haseman et al. (1997). Esses autores, avaliando retrospectivamente a sensibilidade do enema opaco e da colonoscopia em 20 hospitais de Indiana, encontraram 47 casos de CCR para os quais a colonoscopia havia sido realizada num intervalo de 3 anos, sem no entanto, detectá-los. Desses, 27 foram perdidos e 20 aparentemente não foram alcançados pelo colonoscópio. Da mesma forma, Gorski et al. (1999) detectaram 29 pacientes submetidos a uma ou mais colonoscopias antes do diagnóstico de seus CCRs. A média do intervalo entre o

diagnóstico e a colonoscopia anterior era de 23 meses. Baseado nas características de tamanho, diferenciação e estágio dos tumores, foi concluído que as colonoscopias de vigilância para esses casos foram falso-negativas.

Apesar de a colonoscopia representar o método de escolha para o diagnóstico de lesões polipóides e planas do cólon e do reto, não é exame perfeito, mesmo quando realizada com técnica refinada por examinador treinado e em boas condições de preparo intestinal. Diante disso, faz-se necessário o desenvolvimento de técnicas de exame e de novas tecnologias com o objetivo de apurar o diagnóstico frente a lesões planas e deprimidas, bem como diminuir os índices de não-detecção das lesões polipóides diminutas.

1.4 Cromoendoscopia

A cromoendoscopia (CE) ou cromoscopia representa uma técnica que utiliza corantes tissulares para melhor caracterizar, delinear ou realçar a mucosa gastrointestinal (Fleischer, 1999), expandindo a capacidade diagnóstica através da interação com o epitélio gastrointestinal. Os corantes são categorizados por sua forma de interagir com a mucosa. Podem ser aplicados sobre o cólon por meio de simples injeção com seringa utilizando-se o canal de trabalho do endoscópio ou, mais apropriadamente, com o auxílio de um cateter. Podem também ser ingeridos, na forma de cápsula, no momento do preparo intestinal anterógrado (Mitooka et al., 1992) ou administrados, na forma de enemas.

Os corantes utilizados em endoscopia podem ser divididos em três categorias (Kim, Fleischer, 1997; Eisen, 2004):

1. Corantes absorptivos ou vitais: penetram no interior da célula por absorção ou difusão. São eles: cresil violeta, azul de metileno, azul de toluidina e o lugol.
2. Corantes de contraste: não interagem com a mucosa, somente realçam seu micro-relevo, acumulando-se nos orifícios de abertura das glândulas intestinais e em depressões. Trata-se do índigo-carmin, que é derivado do índigo (pigmento vegetal azul) e do carmin, extraído de um inseto tropical (Cochinea).
3. Corantes reativos: interagem com a mucosa sofrendo reações químicas na presença de produtos celulares. O vermelho congo muda sua cor em ambientes ácidos ($\text{pH} < 3$).

A CE tem sido utilizada no cólon para vários propósitos: no diagnóstico diferencial entre pólipos hiperplásicos e adenomatosos; no rastreamento de pólipos e CCR, incluindo lesões planas e deprimidas; na identificação de tecido neoplásico residual após polipectomia ou mucosectomia e na vigilância das doenças inflamatórias intestinais. O índigo-carmin, corante mais empregado em CE do intestino grosso, é geralmente utilizado nas concentrações de 0,5% a 1% e não é absorvido pela mucosa (Bruno, 2003). Efeitos colaterais são raros, mas incluem breves alterações sobre os níveis pressóricos (Eisen, 2004). Esse corante tem sido empregado mais comumente após a detecção de uma lesão durante colonoscopia convencional (Nakao, 2001), de alta resolução (Jaramillo

et al., 1995; Averbach et al., 2003) ou com magnificação de imagem (Kudo et al., 1996).

Com a possibilidade da identificação do aspecto granular da mucosa cólica, devido a sua demarcação pelos sulcos inominados, onde ocorre deposição do contraste, adveio o desejo crescente de se predizer as características histológicas das lesões colorretais, visando reduzir tempo, custos e índices de complicações, inerentes as polipectomias (Tada et al., 1976).

Em estudo conduzido por Rembacken (2002), a CE foi utilizada durante colonoscopias com aparelho de resolução convencional no sentido de se determinar se lesões neoplásicas poderiam ser distinguidas das não-neoplásicas. Foram observados bons índices de sensibilidade e especificidade (79% e 82% respectivamente) e um alto valor preditivo negativo (90%), sugerindo que, quando a CE é empregada, essa diferenciação é possível até mesmo com colonoscópios de resolução convencional.

1.5 Colonoscopia de alta resolução e com magnificação de imagem: aspectos tecnológicos

A alta resolução em videoendoscopia é definida pelo número de pixels que integram o CCD (do inglês, *charge coupled device*), conhecido como *chip* de imagem, o qual tem a capacidade de discriminar dois pontos muito próximos (Bruno, 2003). Enquanto videoendoscópios de resolução convencional

possuem CCD de 100.000 a 200.000 *pixels*, os de alta resolução podem alcançar 850.000 *pixels* (Guelrud, Ehrlich, 2004). Outra maneira de se incrementar a capacidade de resolução de um videoendoscópio é através da obtenção de magnificação óptica da imagem que atinge o CCD. Alguns endoscópios, incluindo os de alta resolução, são equipados com sistema de magnificação óptica de foco fixo ou de foco variável. O sistema de foco fixo provê magnificação automática à medida que a extremidade do tubo de inserção do endoscópio se aproxima da região da mucosa a qual se pretende ver ampliada. A magnificação obtida por esses endoscópios é de aproximadamente 35x (baixa magnificação), mas apresentam ainda um dispositivo chamado *zoom* digital que permite um acréscimo de 1,5x na magnificação. O *zoom* digital pode ou não ser acionado pelo examinador e quando utilizado acarreta uma pequena perda da resolução, pois com a magnificação eletrônica a imagem passa a ser composta por um número menor de pixels quando comparada com a magnificação óptica. Já o sistema com foco variável opera de forma que a ampliação da imagem seja conseguida a partir de 2 mm até mais de 1 cm de distância da mucosa. Esse sistema é acionado pelo examinador e possibilita magnificação entre 100x e 170x (ultra-magnificação).

1.6 Possibilidades da colonoscopia de alta resolução

O emprego da tecnologia de alta resolução associada à CE possibilitou a real definição de que a superfície epitelial do intestino grosso é granular e

dividida por sulcos inominados. Esse aspecto granular ocorre pela presença dos orifícios (do inglês, *pit*) de abertura das criptas de Lieberkühn (glândulas intestinais) cujo diâmetro varia de 40 a 50 μm (Tada, Kawai, 1986). Alguns padrões desses orifícios podem ser identificados com CE de alta resolução, contudo, foram melhor estudados com o advento dos colonoscópios dotados de magnificação de imagem.

O aspecto mais importante da colonoscopia de alta resolução é a capacidade superior de discriminar detalhes na imagem panorâmica, não-magnificada, da mucosa colorretal, a qual é fundamental, pois antes mesmo de uma lesão diminuta suspeitada poder ser minuciosamente examinada sob magnificação, precisa ser detectada.

Jaramillo et al. (1995), utilizando a CE de alta resolução, detectaram 109 lesões planas, sendo 14 com depressão central, em 55 pacientes. Noventa e dois por cento delas eram menores que 10 mm. Os autores concluíram que estas lesões planas são mais freqüentes do que previamente relatado na Escandinávia, pois provavelmente não eram detectadas à colonoscopia convencional. Pretendendo determinar a histologia de pólipos diminutos (< 10 mm), Axelrad et al. (1996) submeteram 32 pacientes à técnica de CE de alta resolução. Observaram sensibilidade e especificidade, para diferenciar pólipos adenomatosos de não-adenomatosos, de 93% e 95%, respectivamente. Em um estudo multicêntrico utilizando CE de alta resolução, no qual se pretendia prever a histologia de 520 pólipos, foram obtidos índices de sensibilidade,

especificidade e valor preditivo negativo de 82%, 82% e 88% respectivamente (Eisen et al., 2002).

1.7 Possibilidades da colonoscopia com magnificação de imagem

A colonoscopia com magnificação de imagem (CMI) tem como alvos o diagnóstico diferencial endoscópico entre lesões neoplásicas e não-neoplásicas; a avaliação do grau de invasão dos adenocarcinomas na parede intestinal definindo a melhor terapêutica (endoscópica ou cirúrgica) e a detecção de tecido neoplásico residual após ressecções endoscópicas. Yokota et al. (1997) mostraram a possibilidade de detecção de focos de criptas aberrantes (FCA) *in vivo* através da CE com azul de metileno a 0,1% associada a CMI. Documentaram que a frequência de FCA no reto de indivíduos com adenoma e CCR era maior do que nos indivíduos sem doença. Concluíram que a CMI é útil para o propósito de se identificar grupos de alto risco para adenomas e CCR, pois FCA são seus precursores. Mitooka et al. (1995), objetivando avaliar a detecção de lesões plano-deprimidas por cromoscopia de contraste com cápsula contendo índigo-carmin, examinaram 1022 indivíduos com colonoscópio convencional e 130 com CMI. Foram detectadas 37 lesões plano-deprimidas menores que 5 mm. As médias de detecção utilizando colonoscópio convencional e CMI foram de 1,8% e 7,7% respectivamente. Observaram que a frequência na detecção dessas lesões durante a CE era significativamente superior quando utilizado CMI.

A CMI tem sua principal aplicação na diferenciação histológica entre lesões neoplásicas e não-neoplásicas. Tada et al. (1978) foram os primeiros a utilizar um fibrocolonoscópio com magnificação de imagem que possibilitava magnificação de 10x. Utilizaram como corante o azul de metileno na concentração de 0,2% a 1% para estudar 60 pacientes com doença inflamatória intestinal, 104 com pólipos e 120 indivíduos normais. As características observadas sobre a superfície dos pólipos foram classificadas de acordo com a forma e o arranjo das criptas. Pólipos hiperplásicos geralmente associavam-se a um padrão circular, regular, pouco mais alargado em relação à mucosa circunjacente. Os adenomas apresentavam tipicamente configuração de criptas do tipo tubular ou em “sulcos”. Cânceres avançados e precoces apresentavam padrão de criptas irregular.

Kudo (1993) apresentou resultados sobre a superfície diminuta de lesões, ressecadas por mucosectomia, avaliadas por estereomicroscopia com aumento de 64 vezes, a qual mostrava os orifícios das criptas sob diferentes padrões. Nesse estudo, o padrão de criptas do tipo IIIL (tubular grande) mostrava adenomas em 86,7% dos casos; o padrão IV (ramificado) associava-se a adenomas em 59,7% e carcinoma intramucoso em 37,2%; o padrão IIIS esteve associado a carcinoma intramucoso em 28,3% e a adenoma em 73%. O padrão de criptas do tipo V (desestruturado) mostrou invasão da camada submucosa em 62,5%. Observou também que a porção elevada das lesões macroscopicamente classificadas como IIc + IIa apresentava padrão de criptas

do tipo I (normal). O autor enfatizou que a análise “in vivo” de tais padrões de criptas poderia ser conseguida com CMI.

De acordo com Kudo et al. (1996; 2001), os seis tipos de padrões de criptas apresentam-se sob a seguinte forma: o padrão de criptas do tipo I (normal ou arredondado) é observado na mucosa normal, incluindo aquela que recobre tumores extra-mucosos como lipomas, leiomiomas, carcinóides e nos pólipos inflamatórios. O padrão de criptas do tipo II (estrelado) é observado nos pólipos hiperplásicos, sendo maior que o do tipo I e regularmente arranjado. O padrão de criptas do tipo IIIL (alongado, tubular grande) está mais freqüentemente associado aos adenomas polipóides. O padrão de criptas do tipo IIIS (tubular pequeno), menor que o do tipo I e usualmente encontrado em lesões deprimidas, com freqüência associa-se aos cânceres precoces. O padrão de criptas do tipo IV (ramificado, cerebróide) é observado com freqüência nas LSTs e nos grandes adenomas polipóides com componente viloso, podendo albergar focos de carcinoma intra-mucoso. O padrão de criptas do tipo V (Va – irregular, Vn – não-estruturado) está freqüentemente associado às lesões que invadem a submucosa.

Em série de 14023 pacientes examinados por colonoscopia, Kudo et al. (1994) publicaram seus resultados referentes a 4329 polipectomias, 1413 mucosectomias e 237 casos submetidos à ressecção cirúrgica. As lesões foram observadas durante CMI (60x) e por estereomicroscopia (60x). Cem criptas de cada padrão foram analisadas histologicamente. As criptas com padrão do tipo I foram diagnosticadas como normais em 100% das vezes. Criptas com padrão

IIIS foram colocadas como possivelmente malignas em 72% dos casos e em 28% como adenocarcinomas. Cem por cento das criptas com padrão II foram classificadas como hiperplásicas. As criptas com padrão IIIL e IV foram diagnosticadas como adenomas na sua totalidade. As glândulas com padrão V foram diagnosticadas como adenocarcinomas em todos os casos.

Em 1996, Kudo et al. publicaram sua experiência com a análise de 1387 lesões neoplásicas colorretais por CMI (100x) e estereomicroscopia. Observaram que o índice de concordância entre os dois métodos foi de 81,5% (1130 / 1387), sugerindo que esses dois métodos de observação são comparáveis. Para os adenomas histologicamente diagnosticados, a CMI foi concordante em 96,8% dos casos. Como lesões não-neoplásicas não fizeram parte dessa casuística, não foi possível conhecer a acurácia da CMI no diagnóstico diferencial entre lesões neoplásicas e não-neoplásicas. Em uma série de 955 lesões examinadas por estereomicroscopia e CMI, utilizando a classificação de Kudo (1993), foi observado um padrão de concordância entre os dois métodos de 87% para criptas dos tipos I e II, 98% para os tipos IIIL e IV e 84% para o tipo V. O índice geral de concordância foi de 97% (Kato et al., 2001).

Togashi et al. (1999), por sua vez, estudaram 923 lesões excisadas, as quais foram submetidas a cromoscopia (com índigo-carmin a 0,2% e cresil-violeta a critério do examinador) e magnificação de imagem (50 a 100x). A classificação de Kudo (1993) foi utilizada para se avaliar a acurácia da CMI no diagnóstico diferencial endoscópico entre lesões neoplásicas e não-

neoplásicas. Em 42 casos não foi possível se estabelecer um diagnóstico endoscópico. Se os casos onde os padrões de criptas não puderam ser estabelecidos forem desprezados, a acurácia para as lesões neoplásicas foi de 96,7% e para as lesões não-neoplásicas foi de 75,8%. Considerando esses resultados, 24,1% das lesões classificadas como neoplásicas a CMI foram excisadas desnecessariamente e 3,2% dos adenomas diagnosticados não seriam excisados. Todos os casos de carcinoma intramucoso ou invasivo apresentaram correlação correta à CMI. Esses autores chamam a atenção sobre a importância da curva de aprendizado em CMI, pois nos primeiros 50 casos, obtiveram uma sensibilidade de 84% e, após ultrapassarem 200 casos examinados, a sensibilidade foi mantida no nível médio de 94,5%.

Em 2001, Kato et al. publicaram estudo com 3438 lesões examinadas com CMI (100x) empregando o índigo-carmin a 0,2%, para definir a acurácia do diagnóstico histológico a partir da análise dos padrões de criptas, utilizando a classificação proposta por Kudo (1993). Assim, puderam demonstrar acurácia no diagnóstico endoscópico de lesões não-neoplásicas (padrões I e II), neoplásicas (padrões III e IV) e carcinomatosas invasivas de 75%, 94% e 85% respectivamente. Observando os resultados obtidos para os padrões de criptas dos tipos I e II, nota-se que 25% dessas lesões eram adenomatosas e, teoricamente, deixariam de ser excisadas.

Tung et al. (2001) utilizando um colonoscópio com magnificação de 100x e o índigo-carmin a 0,2% como contraste, examinaram 175 lesões polipóides.

Obtiveram acurácia diagnóstica na diferenciação entre lesões neoplásicas e não-neoplásicas de 80,1%, sensibilidade de 93,8% e especificidade de 64,6%.

Liu et al. (2003) investigando o valor da CMI em predizer o diagnóstico histológico de 954 lesões colorretais, tendo como base a classificação de Kudo (1993), utilizaram a CMI (100x) associada ao contraste índigo-carmin a 0,2%. Nesse estudo foram observadas acurácia de 86,1%, sensibilidade de 90,8% e especificidade de 72,7%. Os autores sugerem, como pré-requisito para bons resultados, examinador experiente com o método, boa qualidade do preparo intestinal, retirada do muco sobre as lesões e disponibilidade de colonoscópios com ultra-magnificação.

Em 2004, Su et al. analisaram 270 lesões sob CMI (100x) e índigo-carmin a 0,2%, para apurar a correlação entre os diagnósticos endoscópicos e histopatológico das lesões colorretais. Assim, esses autores puderam observar sensibilidade de 95,1% no diagnóstico endoscópico para os padrões de criptas III, IV e V, acurácia de 91,8% e especificidade de 86,8%. Com relação às lesões não-polipóides, ressaltaram que as deprimidas eram sempre neoplásicas e com alto potencial maligno, enquanto que as planas nem sempre eram neoplásicas. Baseados nessas informações, esses autores concluíram que a magnificação é instrumento útil para selecionar as lesões sésseis e planas que realmente necessitam de mucosectomia.

Outro aspecto positivo da CMI é a capacidade de verificar a possibilidade de invasão da camada submucosa em lesões colorretais, pois permite separar as lesões que podem ser prontamente ressecadas durante a colonoscopia

daquelas que necessitam de tratamento cirúrgico radical. Discorrendo sobre CMI versus ecoendoscopia no diagnóstico de lesões colorretais, Cho (2000) lembra que a magnificação pode prover informações úteis, particularmente no diagnóstico de câncer, pois além de diferenciar lesões neoplásicas e não-neoplásicas, pode também averiguar se o tumor é profundamente invasivo. Já a ecoendoscopia não pode mostrar se a lesão é neoplásica ou não-neoplásica, pois todos os tumores epiteliais são massas hipoecóicas com essa técnica. Kudo et al. (1996) descreveram 22 lesões colorretais que apresentavam padrão de criptas do tipo V, sendo que em 11 delas foi detectada invasão da submucosa e, em 6, tratava-se de invasão maciça. Hurlstone e Brown (2003) alertam sobre as lesões plano-deprimidas, pois freqüentemente exibem padrões de criptas IIS e V. Referem também ser essencial classificar corretamente o padrão de criptas do tipo V em sub-tipos Va e Vn (Kudo et al., 2000). As lesões que apresentam o sub-tipo Va (arranjo irregular das criptas) sugerem invasão do terço proximal da submucosa (sm1) e são passíveis de ressecção endoscópica, já as lesões com o sub-tipo Vn (apagamento das criptas) sugerem invasão maciça da submucosa (sm2, sm3) e a ressecção endoscópica nesses casos seria complicada e incompleta. Kudo et al. (2004), diagnosticaram uma lesão do tipo IIc + IIa que foi corada com violeta de cresil a 0,2% e submetida à CMI. Observaram que a região deprimida apresentava padrão de criptas do tipo V e a porção elevada exibia o padrão tipo II. Esses achados foram correlacionados à avaliação por ecoendoscopia, que sugeriu invasão da muscular própria, sendo o paciente encaminhado para ressecção cirúrgica. O

estudo histopatológico confirmou adenocarcinoma bem diferenciado que invadia a camada muscular própria.

2 OBJETIVO

Avaliar o grau de compatibilidade entre os diagnósticos endoscópicos, gerados pela colonoscopia com magnificação de imagem, segundo a classificação de Kudo, e os achados histopatológicos.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Casuística

O projeto foi desenvolvido no Serviço de Endoscopia e no Laboratório de Patologia Cirúrgica e Biologia Molecular do Hospital Sírio Libanês, em São Paulo, SP. O protocolo do projeto e o termo de “Consentimento Livre e Esclarecido” foram previamente avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Sírio Libanês.

Foram estudadas, de maneira prospectiva, 213 lesões colorretais encontradas em 161 pacientes consecutivos, submetidos à videocolonosopia no Serviço de Endoscopia do Hospital Sírio Libanês, no período compreendido entre julho de 2001 e setembro de 2003.

Os critérios de exclusão foram os pacientes em investigação para polipose adenomatosa familiar e a documentação inadequada das imagens magnificadas, impossibilitando uma análise apropriada dos padrões de criptas.

3.2 Método

Os exames de videocolonosopia foram executados eletivamente, de forma ambulatorial ou sob internação.

Preparo para o exame - o preparo foi realizado em regime domiciliar ou hospitalar. A maioria foi preparada de acordo com a padronização adotada pelo Serviço, ou seja: dieta líquida na véspera do exame, a partir do almoço, laxante na noite da véspera do exame (habitualmente bisacodil – 2 comprimidos) e manitol a 20% (500 ml) com suco ou água (500 ml) e gelo na manhã do dia do exame. Quando necessário, fazia-se a complementação do preparo com enteroclismas à base de solução salina isotônica. Para a minoria dos casos o preparo foi realizado apenas com enteroclismas.

Sedação - os pacientes foram examinados sob sedação consciente. Todos os exames foram realizados com monitorização contínua por oximetria de pulso e, quando necessário, com utilização de cateter de oxigênio. Foram utilizadas drogas com doses e combinações variadas, de acordo com a preferência do colonoscopista e com o nível de sedação desejado. As sedações mais empregadas foram a associação de meperidina ou alfentanil ao midazolam, ambos por via intravenosa, sendo os opiáceos administrados inicialmente. As dosagens iniciais eram de 50 mg para a meperidina e 7 mcg / Kg para o alfentanil. A dose para o midazolam era de 0,1 mg / Kg. Excepcionalmente,

utilizou-se a sedação profunda com propofol, na dose de 1 a 4 mg / kg / h, sob supervisão anestesiológica.

Nos casos onde houve indícios de depressão respiratória ou naqueles em que, após o término do exame, não havia plena recuperação do nível de consciência, era instituída a reversão farmacológica com flumazenil para o midazolan na dose usual de 0,3 a 0,6 mg ou a naloxona, para os opióides, na dose habitual de 0,4 mg (Lazzaroni, Bianchi Porro, 1996; Rex, 2000; Reis, 2000).

Após o procedimento, todos os pacientes foram submetidos à observação médica e de enfermagem.

Antibioticoprofilaxia – esta foi empregada de acordo com as recomendações da *American Society for Gastrointestinal Endoscopy* (American Society for Gastrointestinal Endoscopy, 1995), que são: presença de prótese valvar cardíaca, antecedentes de endocardite, shunt sistêmico-pulmonar realizado cirurgicamente e enxerto vascular sintético com menos de um ano.

Equipamento - os pacientes foram aleatoriamente encaminhados para a colonoscopia com equipamento de magnificação de imagem.

O aparelho utilizado foi o videocolonoscópio de alta resolução com magnificação de imagem Fujinon® (Fuji Photo-Optical Co. Ltd., Saitama, Japão) série 400: tubo de inserção EC 410 CM, processadora de imagens EVE VP 401, fonte de luz de xenônio LIGHT SOURCE XL 401, monitor colorido de 20"

Sony® Trinitron OEV 203 (Sony Corporation, Ichinomiya, Japão) e impressora Olympus® OEP COLOR VIDEO PRINTER. Esse sistema opera em alta resolução – 410.000 pixels – (Axelrad et al., 1996; Fleischer, 1999) e proporciona magnificação automática e progressiva de até 35x (conforme a ponta flexível do aparelho se aproxima da superfície mucosa) associada à magnificação adicional de 1,5x acionada pelo examinador em um dos comandos do aparelho.

Equipe – as colonoscopias foram realizadas indistintamente pelos cinco colonoscopistas que integram o Serviço de Colonoscopia do Hospital Sírio Libanês¹, todos eles com pelo menos 2000 colonoscopias realizadas e experiência com a técnica de magnificação de imagem, introduzida no serviço desde 1997.

Técnica do exame – as colonoscopias eram realizadas com o paciente em decúbito lateral esquerdo, com mudanças de decúbito de acordo com a dificuldade de introdução do aparelho.

¹ Raul Cutait; Marcelo Averbach; Paulo Alberto F. Corrêa; José Luiz Paccos; Giulio Rossini – Serviço de Colonoscopia, Hospital Sírio Libanês.

3.2.1 Caracterização endoscópica das lesões

As lesões polipóides e planas detectadas pelos cinco colonoscopistas foram definidas quanto ao seu tamanho, localização e aspecto endoscópico.

- **tamanho:** a definição do tamanho das lesões foi estimada pela impressão do examinador durante o exame, tendo como referência o diâmetro de abertura de um fórceps de biópsia.
- **localização:** as lesões foram devidamente situadas ao longo do cólon e reto através da avaliação conjunta de suas características endoscópicas, da visualização da luz do equipamento através da parede abdominal e pelas manobras de palpação da parede abdominal, acompanhadas pelo monitor.
- **aspecto endoscópico:** com relação ao aspecto endoscópico das lesões, foi empregada a classificação macroscópica do carcinoma colorretal precoce modificada por Kudo (1993) – (Figura 1). As lesões protrusas, que apresentavam crescimento em direção à luz do cólon, foram denominadas polipóides e as lesões não-protrusas foram designadas planas - definidas como tendo sua altura menor que a metade do seu diâmetro (Konishi et al., 2003) - podendo ser do mesmo nível da mucosa, discretamente elevadas ou deprimidas com a associação ou não de margens elevadas. Outra variação das lesões planas, denominada lesão de espalhamento lateral (LST), subdividida nos tipos granular e não-granular, foi assim caracterizada quando a lesão apresentava expressiva extensão circunferencial na parede cólica ou retal.

Figura 1 – Classificação macroscópica do câncer colorretal precoce (adaptado de Kudo, 1993)

3.2.2 Técnica da colonoscopia com magnificação de imagem

Após a identificação de uma lesão ou após suspeita da presença de uma lesão devido a mudanças súbitas da mucosa colorretal, tais como a interrupção da arquitetura vascular, pequenas áreas de mudança de coloração e depressão ou elevação, o muco intestinal sobre a lesão era removido por jato de água frontal. Nos casos em que ocorria sua persistência, era aplicado o agente mucolítico N-acetilcisteína a 10% através de catéter pelo canal de biópsia do aparelho (Bruno, 2003; Kim, Fleischer, 1997). Procedia-se, então, a

cromoscopia de contraste pela administração do corante índigo carmim a 0,4% por meio de seringa acoplada ao canal em J do colonoscópio. Em 11 casos (lesões planas em sua maioria) foi realizada a cromoscopia de absorção através do corante violeta de cresil injetado através de um catéter com ponta globular pelo canal de biópsia do aparelho (Hurlstone, Brown, 2003; Kim, Fleischer, 1997), a fim de se obter avaliação mais detalhada das características de superfície, tais como padrões de criptas menores (IIIS e V). Após a adequada distribuição do corante sobre a lesão identificada, esta era magnificada e extensivamente observada de forma dinâmica, objetivando registro adequado das características de superfície da lesão por meio de impressão fotográfica. O número de fotos para cada uma dessas lesões era variável de tal forma que uma avaliação concreta e não-duvidosa acerca do padrão de criptas fosse conseguida posteriormente por parte dos três observadores.

3.2.3 Excisão das lesões

A técnica escolhida para a excisão das lesões ficou a critério de cada um dos cinco colonoscopistas que realizaram os exames, mas foram essencialmente as abaixo descritas:

Lesões polipóides pediculadas e sésseis com mais de 5 mm de diâmetro foram ressecadas preferencialmente com alças diatérmicas. Já as polipóides

sésseis de até 5 mm foram excisadas com alças de polipectomia a frio, ou, então, com fórceps de biópsia a frio ou do tipo *hot biopsy*.

Para as lesões planas de até 5 mm, sem componente deprimido, foi realizada a excisão com alça de polipectomia. Nos casos onde a apreensão da lesão era difícil ou não pôde ser executada e naqueles onde se identificava componente deprimido associado, realizava-se de rotina a injeção submucosa de solução de água destilada para facilitar a ressecção por mucosectomia com alça diatérmica. Essa técnica também foi empregada para lesões planas maiores que 5 mm, com ou sem áreas deprimidas.

3.2.4 Análise histopatológica

Os espécimes, fixados em solução de formaldeído a 10%, foram avaliados por um único patologista com ampla experiência em neoplasias do intestino grosso², a fim de se evitar viés associado à variabilidade interobservador (Rex et al., 1999). Todas as lesões foram submetidas à análise histopatológica convencional com coloração de hematoxilina e eosina. Após a determinação de sua natureza histológica, foram classificadas em dois grupos: lesões neoplásicas e não-neoplásicas. Os pólipos inflamatórios e os hiperplásicos foram classificados como lesões não-neoplásicas. Para o presente estudo, lesões como lipomas, leiomiomas, tumores do estroma

² Dr. Luiz Heraldo Câmara Lopes – Laboratório de Patologia Cirúrgica e Molecular do Hospital Sírio Libanês.

gastrointestinal e carcinóides foram consideradas também como não-neoplásicas, pois tratava-se de lesões extra-mucosas. Os adenomas (tubulares, túbulo-vilosos, vilosos e serrilhados), com componente carcinomatoso ou não, foram designados como lesões neoplásicas.

3.2.5 Análise das lesões magnificadas

As lesões magnificadas, devidamente documentadas por fotografias, foram apresentadas a três observadores independentes, de serviços distintos³, com reconhecida experiência em colonoscopia com magnificação de imagem, os quais fizeram, de maneira independente, suas análises dos aspectos endoscópicos. Foi solicitado aos observadores que definissem seus pareceres em função de um dos seis tipos de padrões de criptas, observando a classificação proposta por Kudo (1993) (Figura 2). Não raramente, observava-se mais de um padrão de criptas em uma lesão. Quando tal evento ocorria, era solicitado aos observadores que considerassem o padrão mais agressivo.

³ Dr. Marcelo Averbach – Hospital Sírio Libanês - São Paulo,SP; Dr. Lix Alfredo Reis de Oliveira – PUCCAMP – Campinas,SP; Dr. Cláudio Rolim Teixeira – FUGAST - Porto Alegre,RS.

Tipo	Padrão
Tipo I
Tipo II
Tipo IIIS
Tipo IIIL
Tipo IV
Tipo V

Figura 2 – Classificação dos padrões de criptas conforme Kudo (1993)

Foi calculado o índice de concordância entre os três observadores para os diversos padrões de criptas e obtida a correlação do diagnóstico endoscópico com o diagnóstico histopatológico. Para tanto, consideraram-se como corretas as associações entre os padrões de criptas dos tipos I e II com a histologia não-neoplásica e dos padrões de criptas dos tipos IIIS, IIIL, IV e V com a histologia neoplásica. Os padrões de criptas encontram-se endoscopicamente demonstrados nas figuras 3 a 8.

Figura 3 – Aspecto endoscópico de lesão polipóide após cromoendoscopia com índigo-carmin 0,4% e magnificação de imagem (50x) - Padrão de criptas tipo I

Figura 4 – Aspecto endoscópico de lesão polipóide após cromoendoscopia com índigo-carmin 0,4% e magnificação de imagem (50x) - Padrão de criptas tipo II

Figura 5 - Aspecto endoscópico de lesão polipóide após cromoendoscopia com índigo-carmin 0,4% e magnificação de imagem (50x) - Padrão de criptas tipo IIIL

Figura 6 – Aspecto endoscópico de lesão plana após cromoendoscopia com violeta de cresil e magnificação de imagem (50x) - Padrão de criptas tipo IIIS

Figura 7 – Aspecto endoscópico de lesão polipóide após cromoendoscopia índigo-carmin 0,4% e magnificação de imagem (50x) - Padrão de criptas tipo IV

Figura 8 – Aspecto endoscópico de lesão plano-deprimida após cromoendoscopia com índigo-carmin 0,4% e magnificação de imagem (50x) - Padrão de criptas tipo V

3.2.6 Análise estatística

Os dados foram organizados em uma planilha *Excel* e a análise estatística foi realizada com o software *Statistica* versão 5.1.

O estudo da variação na interpretação das imagens entre os três observadores foi obtido avaliando-se os índices de concordância geral e para cada padrão de criptas isoladamente por meio do coeficiente de concordância Kappa com seu respectivo intervalo de confiança de 95%.

Aplicou-se o teste Qui-Quadrado de McNemar, onde foi comparada a proporção de acerto entre os observadores, dois a dois.

Para a avaliação da correlação entre o diagnóstico endoscópico à magnificação de imagem e o diagnóstico histopatológico, foram calculados a acurácia, sensibilidade, especificidade, probabilidades de falso positivo e falso negativo, valor preditivo positivo e negativo e a estatística de Kappa estimada, com seus respectivos intervalos de confiança de 95%, para cada observador. Obtiveram-se também as médias para esses índices.

4 RESULTADOS

4.1 Análise descritiva

Dos 161 pacientes incluídos no estudo, 93 (57,8%) eram homens e 68 (42,2%), mulheres, com idade variando de 34 e 88 anos e média de 59,2 anos (desvio padrão de 11,9 anos).

Foram avaliadas 213 lesões colorretais, sendo 191 (89,7%) polipóides e 22 (10,3%) planas, das quais 4 (18,1%) eram lesões por espalhamento lateral (LST). Conforme o estudo histopatológico, 134 (70,2%) lesões polipóides eram neoplásicas e 57 (29,8%) não-neoplásicas. Com referência às lesões planas, 14 (63,6%) eram neoplásicas e 8 (36,4%) não-neoplásicas (Tabela 1).

Tabela 1 - Aspecto endoscópico das lesões neoplásicas e não-neoplásicas

Lesões			
Aspecto endoscópico	Neoplásicas	Não-neoplásicas	Total
LST	3 (2,1%)	1 (1,5%)	4 (1,9%)
Plana	11 (7,4%)	7 (10,8%)	18 (8,4%)
Polipóide	134 (90,5%)	57 (87,7%)	191 (89,7%)
Total	148 (100,0%)	65 (100,0%)	213 (100,0%)

Conforme pode ser observado na tabela 2, o tamanho das lesões variou entre 0,1 cm e 2,4 cm, sendo o tamanho médio das lesões de 0,6 cm (desvio padrão de 0,4 cm).

Tabela 2 - Medidas descritivas do tamanho das lesões segundo tipo histopatológico

	Lesões (cm)		Total
	Neoplásicas	Não-neoplásicas	
Média	0,64	0,51	0,60
Desvio Padrão	0,43	0,34	0,41
Mediana	0,50	0,40	0,50
Mínimo	0,20	0,10	0,10
Máximo	2,40	1,80	2,40
N	148	65	213

Havia 22 lesões (10,3%) maiores que 1,0 cm, sendo 18 (81,8%) neoplásicas (16 polipóides, 2 planas - LST) e 4 (18,2%) não-neoplásicas (3 polipóides, 1 plana). Nessas 18 lesões neoplásicas foram encontrados 9 focos de carcinoma precoce, sendo 8 restritos à mucosa e 1 invadindo a submucosa. Houve mais 6 casos de câncer precoce (5 restritos à mucosa e 1 invadindo a submucosa), que ocorreram em lesões menores que 1,0 cm, sendo 4 polipóides e 2 planas.

Para as lesões neoplásicas maiores que 1,0 cm, observou-se que houve 100% de concordância entre o padrão de criptas e a análise histopatológica. Já, nas quatro lesões não-neoplásicas maiores que 1,0 cm, houve concordância entre o padrão de criptas e o diagnóstico histopatológico em somente uma.

Na tabela 3, evidencia-se que para as lesões não-neoplásicas as localizações mais frequentes foram o reto e o sigmóide, enquanto que as lesões neoplásicas distribuem-se quase que uniformemente no intestino grosso.

Tabela 3 - Distribuição das lesões neoplásicas e não-neoplásicas no intestino grosso

Localização	Lesões		Total
	Neoplásicas	Não-neoplásicas	
Ascendente	27 (18,2%)	4 (6,2%)	31 (14,6%)
Canal anal	1 (0,7%)	1 (1,5%)	2 (0,9%)
Ceco	15 (10,2%)	4 (6,2%)	19 (8,9%)
Descendente	20 (13,5%)	2 (3,1%)	22 (10,3%)
Reto	29 (19,6%)	35 (53,8%)	64 (30,0%)
Sigmóide	28 (18,9%)	13 (20,0%)	41 (19,3%)
Transverso	28 (18,9%)	6 (9,2%)	34 (16,0%)
Total	148 (100,0%)	65 (100,0%)	213 (100,0%)

4.2 Avaliação da concordância entre os três observadores para os padrões de criptas

Foram estimados os coeficientes de concordância tipo Kappa, com seu respectivo intervalo de confiança de 95%, para avaliar a concordância geral entre os três observadores, baseado nos padrões de criptas e após, para cada um dos seis tipos de padrões de criptas.

Globalmente, a estatística de Kappa estimada foi de 0,561 (IC a 95% [0,511 – 0,611]). Para a interpretação da estimativa do coeficiente, valores acima de 0,75 caracterizam excelente concordância, valores entre 0,40 e 0,75 mostram boa concordância e os abaixo de 0,40 mostram fraca concordância (Altman, 1991).

O resultado do teste estatístico indicou a rejeição da hipótese nula no nível de significância de 0,05 ($p < 0,001$). Dessa maneira, foi possível caracterizar a existência de concordância significativa entre os três observadores.

Na tabela 4 são apresentados os resultados referentes à estatística de Kappa e da avaliação do grau de concordância entre os observadores de acordo com o critério definido acima, para cada padrão de criptas.

Tabela 4 - Análise do grau de concordância entre os observadores segundo padrão de criptas

Padrão de criptas	Kappa	IC a 95%	p-valor	Grau de concordância
I	0,525	[0,448 – 0,603]	<0,001	BOA
II	0,584	[0,507 – 0,662]	<0,001	BOA
IV	0,675	[0,597 – 0,752]	<0,001	BOA
V	0,330	[0,253 – 0,408]	<0,001	FRACA
IIIL	0,519	[0,442 – 0,597]	<0,001	BOA
IIIS	0,428	[0,351 – 0,506]	<0,001	BOA

Baseado nesses coeficientes, observa-se que existe boa concordância entre os observadores para os diversos padrões de criptas, exceto para o padrão do tipo V.

4.3 Comparação entre os observadores em relação à chance de acerto

Os observadores foram comparados dois a dois, onde foi testada a hipótese de que os observadores apresentaram a mesma proporção de acerto. Para tanto, utilizou-se o teste Qui-Quadrado de McNemar. Nas tabelas 5, 6 e 7 são apresentados os resultados do teste de McNemar para os três observadores.

Tabela 5 - Comparação entre os observadores 1 e 2 em relação à probabilidade de acerto

Observador 2	Observador 1		Total
	Acerto	Erro	
Acerto	162	22	184 (86,4%)
Erro	12	17	29 (13,6%)
Total	174 (81,7%)	39 (18,3%)	213 (100,0%)

Tabela 6 - Comparação entre os observadores 1 e 3 em relação à probabilidade de acerto

Observador 1			
Observador 3	Acerto	Erro	Total
Acerto	159	20	179 (84,0%)
Erro	15	19	34 (16,0%)
Total	174 (81,7%)	39 (18,3%)	213 (100,0%)

De acordo com as tabelas 5 e 6, observa-se que os observadores não apresentaram diferenças com relação à porcentagem de acerto ($p=0,121$ e $p=0,500$, respectivamente).

Tabela 7 - Comparação entre os observadores 2 e 3 em relação à probabilidade de acerto

Observador 2			
Observador 3	Acerto	Erro	Total
Acerto	170	9	179 (84,0%)
Erro	14	20	34 (16,0%)
Total	184 (86,4%)	29 (13,6%)	213 (100,0%)

Conforme a tabela 7, os observadores 2 e 3 apresentaram a mesma porcentagem de acerto ($p=0,405$).

4.4 Correlação entre o padrão de criptas e o diagnóstico histopatológico

Para o estudo da correlação entre o diagnóstico endoscópico e o diagnóstico histopatológico, foram calculados, para cada um dos observadores, os índices de acurácia, sensibilidade, especificidade, probabilidades de falso positivo e falso negativo, valor preditivo positivo e negativo, e a estatística de Kappa estimada, com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Obtiveram-se também as médias desses índices.

Os resultados da correlação do diagnóstico endoscópico com o diagnóstico histopatológico feita pelos três observadores estão representados nas tabelas 8, 9 e 10.

Tabela 8 - Correlação do diagnóstico endoscópico x diagnóstico histopatológico para o observador 1

Observador 1	Análise histopatológica		Total
	Neoplásica	Não-neoplásica	
Neoplásica	125	16	141 (66,2%)
Não-neoplásica	23	49	72 (33,8%)
Total	148 (69,5%)	65 (30,5%)	213 (100,0%)

Tabela 9 - Correlação do diagnóstico endoscópico x diagnóstico histopatológico para o observador 2

Observador 2	Análise histopatológica		Total
	Neoplásica	Não-neoplásica	
Neoplásica	138	19	157 (73,7%)
Não-neoplásica	10	46	56 (26,3%)
Total	148 (69,5%)	65 (30,5%)	213 (100,0%)

Tabela 10 - Correlação do diagnóstico endoscópico x diagnóstico histopatológico para o observador 3

Análise histopatológica			
Observador 3	Neoplásica	Não-neoplásica	Total
Neoplásica	143	29	172 (80,8%)
Não-neoplásica	5	36	41 (19,2%)
Total	148 (69,5%)	65 (30,5%)	213 (100,0%)

A tabela 11 apresenta os índices de acurácia, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, probabilidades de falso positivo e negativo e a estatística de Kappa estimada para cada observador e suas médias.

Tabela 11 - Índices de Acurácia, sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo, probabilidades de falso positivo e negativo e estatística de Kappa [IC a 95%] para cada observador e suas médias.

Índice	Observador 1	Observador 2	Observador 3	Média
Sensibilidade	84,5% [77,8% - 89,4%]	93,2% [88,8% - 96,3%]	96,6% [92,3% - 98,5%]	91,4%
Especificidade	75,4% [63,7% - 84,2%]	70,8% [58,8% - 80,4%]	55,4% [43,3% - 66,8%]	67,2%
Valor preditivo +	88,7% [82,4% - 92,9%]	87,9% [81,9% - 92,1%]	83,1% [76,8% - 88,0%]	86,6%
Valor preditivo -	68,1% [56,6% - 77,7%]	82,1% [70,2% - 90,0%]	87,8% [74,5% - 94,7%]	79,3%
Acurácia	81,7% [76,0% - 86,3%]	86,4% [81,1% - 90,4%]	84,0% [78,5% - 88,3%]	84,0%
Probabilidade de falso +	11,3% [7,1% - 17,6%]	12,1% [7,9% - 18,1%]	16,9% [12,0% - 23,2%]	13,5%
Probabilidade de falso -	31,9% [22,3% - 43,4%]	17,9% [10,0% - 29,8%]	12,2% [5,3% - 25,5%]	20,7%
Kappa	0,58 [0,46 - 0,70]	0,67 [0,55 - 0,78]	0,58 [0,45 - 0,71]	0,61

IC a 95% - intervalo de confiança a 95%

5 DISCUSSÃO

O CCR constitui-se em neoplasia freqüente no Brasil e no mundo, tendo considerável participação na mortalidade por câncer. A prevenção secundária para o CCR é altamente eficaz (Hurlstone et al., 2002; Hawk et al., 2002) e possibilita redução considerável em sua mortalidade para os indivíduos submetidos a rastreamento por colonoscopia por permitir a identificação e ressecção dos pólipos colorretais, lesões precursoras do câncer (Winawer et al., 1993).

Contudo, deve-se considerar a possibilidade da não-detecção de lesões polipóides (Hixson et al., 1990; Rex et al., 1997b; Gorski et al., 1999), a existência de lesões planas diminutas que apresentam comportamento biológico mais agressivo em relação as polipóides do mesmo tamanho (Muto et al., 1985; Adachi et al., 1991; Watanabe et al., 1993; Hurlstone et al., 2003b) ou, então, presença de carcinomas precoces plano-deprimidos que podem ser invasivos, mesmo quando muito pequenos (Kudo, 1993; Teixeira et al., 1996).

Com o advento dos videoendoscópios de alta resolução, lesões planas e plano-deprimidas, consideradas um desafio ao diagnóstico por colonoscopia convencional, passaram a ser mais freqüentemente detectadas (Jaramillo et al., 1994; Trecca et al., 2004; Hurlstone et al. 2004; Kiesslich, Neurath, 2004). Essas lesões passaram a ser melhores definidas com o uso rotineiro da cromoendoscopia (CE) e, mais recentemente, associada a colonoscopia com magnificação de imagem (CMI). Estas inovações permitiram também a

caracterização dos focos de criptas aberrantes (Roncucci et al., 1998; Cheng, Lai, 2003) e o diagnóstico diferencial endoscópico entre lesões neoplásicas e não-neoplásicas (Tada et al., 1978; Kudo, 1993; Kudo et al., 1994; Fujii et al., 1998; Kato et al., 2001; Liu et al., 2003; Bruno, 2003).

É possível que a principal aplicação da colonoscopia com magnificação de imagem (CMI), seja a de predizer, com acurácia, o diagnóstico histológico de lesões colorretais polipóides e planas. O estabelecimento do diagnóstico histológico de uma lesão ainda durante a endoscopia poderia economizar tempo e recursos dispensados à ressecção e ao estudo histopatológico de lesões não-neoplásicas, bem como conduzir diretamente para tratamento cirúrgico lesões neoplásicas que não são tratáveis endoscopicamente. Deve ser enfatizado também o risco de complicações (sangramento e perfuração) para as ressecções endoscópicas que, embora mínimo, é real (Christie, Marrazzo, 1991; Waye et al., 1992; Waye et al., 1996).

Frente a essas perspectivas, algumas considerações devem ser feitas. Embora existam poucos dados que comparem a acurácia da CMI com a da colonoscopia de resolução convencional e de alta resolução no diagnóstico diferencial entre lesões neoplásicas e não-neoplásicas, é lógico considerar-se a superioridade da CMI, conforme constatado por Konishi et al. (2003) e Togashi et al. (2003). Vale ressaltar que a cromoscopia associada à alta resolução melhora sensivelmente a detecção das lesões não-polipóides no intestino grosso, ao passo que, quando utilizada na CMI, propicia análise mais apurada sobre as características de superfície das lesões (Bruno, 2003). Outra

observação a ser considerada é a de que, embora a CMI, por meio da classificação de Kudo (1993), demonstre acurácia apropriada no reconhecimento de lesões não-neoplásicas em algumas séries - 97% (Kiesslich et al., 2001) e 95,5% (Kudo et al., 2001) - em outras tem mostrado resultados bem menos precisos para o diagnóstico dessas lesões (Togashi et al., 1999; Kato et al., 2001; Tung et al., 2001; Liu et al., 2003), mesmo na presença de alta magnificação (100x). Quanto às lesões neoplásicas, os resultados referentes ao seu diagnóstico têm se mostrado constantemente superiores em relação às não-neoplásicas, sugerindo que os padrões de criptas do tipos I e II apresentam, por alguma razão, menor compatibilidade com o diagnóstico histopatológico. Kato et al. (2001) sugeriram alguns aspectos que talvez expliquem a menor acurácia obtida para lesões com padrão de criptas I e II: em algumas casuísticas japonesas envolvendo CMI, pode-se observar que as lesões avaliadas são, em sua maioria, neoplásicas, uma vez que muitas lesões diagnosticadas endoscopicamente como não-neoplásicas, não são excisadas; a presença persistente de muco sobre a lesão pode afetar uma avaliação minuciosa; a localização da lesão no intestino pode dificultar o exame adequado; pólipos diminutos obviamente exibem criptas menores.

Analisando-se o impacto e as conseqüências que a interpretação endoscópica errônea poderia gerar, haveria dois cenários: a identificação endoscópica equivocada de uma lesão não-neoplásica como adenoma implicaria em excisão desnecessária, com seus custos e riscos, mas que na realidade é o que se pratica no presente; por outro lado, a decisão de não se

ressecar uma lesão incorretamente diagnosticada como não-neoplásica poderia determinar, no futuro, o risco de aparecimento de um CCR. Diante desses argumentos e dos resultados colocados, gera apreensão a decisão de nunca se ressecar pólipos cujas imagens endoscópicas, mesmo à luz da CMI, sejam interpretadas como lesões não-neoplásicas.

No presente estudo pretendeu-se avaliar a classificação de Kudo, empregando-se a experiência de três observadores independentes e experientes para se determinar se a variação na interpretação dos padrões de criptas e, em especial, se a compatibilidade entre os diagnósticos endoscópicos e histopatológico autoriza ou não a sua aplicação na prática clínica.

As 213 lesões colorretais que compõem a casuística para o estudo foram coletadas de maneira consecutiva, de modo que a distribuição dos padrões de criptas nas fotografias selecionadas pudesse representar a distribuição encontrada na prática endoscópica. Adicionalmente, a metodologia empregada trouxe aos colonoscopistas e aos observadores independentes, segurança na interpretação dos padrões morfológicos das lesões examinadas. As lesões magnificadas foram extensivamente observadas de forma dinâmica, objetivando um registro fotográfico adequado de características morfológicas e de superfície das lesões em sua plenitude. O número de fotos para cada uma dessas lesões era variável de tal forma que uma avaliação concreta e não-duvidosa acerca do padrão de criptas fosse conseguida posteriormente por parte dos três observadores, eliminando o possível viés da não utilização de imagens

dinâmicas, o que foi atestado pela coerência alcançada pelos três observadores na interpretação dos padrões de criptas.

Os cinco colonoscopistas responsáveis pela técnica de magnificação de imagem tinham a alternativa, quando necessário, de aplicar outro corante que não o índigo-carmin (violeta de cresil) para facilitar a diferenciação entre os padrões de criptas. Esse corante absorvivo foi empregado principalmente para determinar o melhor tratamento para o câncer precoce, que mais freqüentemente se apresenta como uma lesão plana com padrão de criptas dos tipos IIIS ou V (Fujii et al., 2001).

A maioria das lesões na casuística era polipóide (89,7%) e neoplásica (69,5%). Com relação ao tamanho, observou-se que para lesões maiores que 10 mm, havia concordância entre os diagnósticos endoscópicos e histopatológico em 86,3% das vezes, sendo que em todos os casos discordantes (13,7%) as lesões eram não-neoplásicas. Isso reforça a hipótese da dificuldade de interpretação ou identificação dos padrões de criptas dos tipos I e II, mesmo em lesões grandes (maiores que 10 mm). Esses resultados mostram ainda que nem sempre as lesões não-neoplásicas são menores que 10 mm.

A concordância entre os três observadores mostrou-se boa na análise geral dos padrões de criptas. Na análise isolada para cada padrão de criptas, a concordância entre os três observadores foi também bastante aproximada, exceto quanto ao tipo V. Apesar da adequação da classificação empregada e a uniformidade da competência dos observadores, pode-se interpretar esse fato

como a existência de maior dificuldade no reconhecimento do padrão do tipo V à baixa magnificação.

Esses três observadores foram ainda testados, dois a dois, no sentido de se averiguar se exibiam a mesma proporção de acerto em suas avaliações, onde foi constatado que não existem diferenças estatisticamente significativas em relação às suas porcentagens de acerto. Esses resultados, provenientes das avaliações de profissionais experientes, mostram que a classificação de Kudo é bem interpretada e permite análise concisa e objetiva da arquitetura de superfície das lesões.

Em estudo semelhante a esse, avaliando a variação interobservadores para a determinação dos padrões de criptas, Huang et al. (2004) obtiveram um índice estimado de Kappa de 0,716, o que indicou excelente concordância entre os seis observadores selecionados. Talvez a obtenção de resultado tão expressivo tenha sido favorecida pela utilização de alta magnificação, que teoricamente pode aguçar a capacidade de interpretação para alguns padrões de criptas, principalmente os pequenos (IIIS e V).

Em 1994, Kudo et al. observaram que os padrões de criptas determinados por estereomicroscopia (que correspondiam a determinados tipos histológicos de lesões) podiam ser também detectados com CMI. Alguns anos após, estudos que compararam os resultados obtidos pela estereomicroscopia e pela CMI, mostraram correspondência histopatológica em 81,5% (Kudo et al., 1996) e 90% (Kudo et al., 2001) das lesões avaliadas. Kato et al. (2001) comparando esses dois métodos, alcançaram 97% de concordância. Baseado

nessa correlação, é possível sugerir que a CMI apresenta, ao examinador, características que podem antecipar o diagnóstico histológico das lesões colorretais.

Para uma análise mais precisa sobre o potencial preditivo do método, foram calculados, para os três observadores, alguns índices e a estatística de Kappa estimada. Uma vez estabelecido que os intervalos de confiança (IC a 95%) desses diversos índices, para os três observadores, se superpoem e que o grau de concordância entre os observadores é bom, não havendo diferenças em suas porcentagens de acerto, foi possível se obter as médias para esses índices como base para a discussão.

A estatística de Kappa estimada (0,61) mostrou que houve boa concordância entre os diagnósticos endoscópicos e histopatológico para os três observadores. A acurácia do método (84%), que traduz a proporção de respostas concordantes entre o padrão-ouro (histopatológico) e o teste (CMI), mostrou-se semelhante às acurácias obtidas por Tung et al. (2001) e Liu et al. (2003), de 80,1% e 86,1% respectivamente. No entanto, alguns autores relataram acurácias bastante superiores na diferenciação entre lesões neoplásicas e não-neoplásicas - 91,8% (Su et al., 2004); 92,6% (Togashi et al., 1999); 93,1% (Kato et al., 2001). Os resultados colocados acima foram obtidos sob alta magnificação e observa-se que, à exceção de Tung et al. e Liu et al., foram alcançados níveis de acurácia bastante expressivos, sugerindo que a utilização de alta magnificação parece ser necessária ao incremento na acurácia. Vale enfatizar que os três observadores selecionados para esse

estudo apresentavam curvas de aprendizado superior a 500 casos, aspecto ressaltado por Togashi et al. (1999), Liu et al. (2003) e Kiesslich et al. (2004) como fundamental.

A sensibilidade do método (91,4%) mostrou alta capacidade na identificação das lesões neoplásicas, o que já não ocorreu em relação às lesões não-neoplásicas, pois a especificidade de 67,2% evidencia aptidão inadequada para essas lesões. O valor preditivo positivo (86,6%) demonstrou que a probabilidade para que uma lesão caracterizada endoscopicamente como neoplásica realmente o seja, é elevada. O valor preditivo negativo (79,3%) apresentou-se relativamente baixo, afetando a capacidade preditiva do método para as lesões não-neoplásicas. A probabilidade de falso positivo foi de 13,5% e a de falso negativo apontou um índice preocupante de 20,7%. Analisando-se esses resultados, parece não haver dúvidas quanto à melhor efetividade do método frente às lesões neoplásicas e quanto à maior dificuldade na identificação das lesões não-neoplásicas, conforme relatado em algumas séries de CMI (Togashi et al., 1999; Tung et al., 2001; Kato et al., 2001; Liu et al., 2003). É provável que existam alguns aspectos que expliquem esses resultados negativos acerca do reconhecimento das lesões não-neoplásicas e que gerem variação de resultados, como por exemplo, a presença persistente de muco sobre a lesão, que pode prejudicar a avaliação criteriosa. Obviamente, se tais lesões forem excluídas das casuísticas, o valor preditivo negativo poderá ser mais elevado. Além disso, o tamanho e a morfologia dos pólipos assim como o

preparo intestinal adequado pode interferir sobremaneira na coleta de informações sobre a superfície das lesões.

Embora a utilização de alta magnificação possa significar melhores índices diagnósticos, o que se observa no presente estudo e deve ser ressaltado são seus resultados, que mesmo gerados à baixa magnificação, são superiores em alguns aspectos e no mínimo semelhantes em outros, aos resultados de algumas séries onde se empregou alta magnificação (Togashi et al., 1999; Tung et al., 2001; Kato et al., 2001; Liu et al., 2003).

Em estudo multicêntrico realizado por Eisen et al. (2002), onde a colonoscopia de alta resolução com cromoscopia foi utilizada para determinar o diagnóstico diferencial entre lesões neoplásicas e não-neoplásicas, foi atestado que o índice isolado mais importante é o valor preditivo negativo, que necessita ser superior a 90% para que se possa excluir confiavelmente um adenoma. Extrapolando essa observação para o universo da CMI, é razoável admitir que a ocorrência de um valor preditivo negativo insatisfatório afeta o poder decisivo do método frente a condutas que podem acarretar o desenvolvimento do CCR.

Embora seja possível o diagnóstico diferencial endoscópico entre lesões neoplásicas e não-neoplásicas à luz da CMI, associada à CE, a análise dos padrões de criptas não deve substituir o estudo histopatológico, uma vez que não distingue com real segurança lesões neoplásicas daquelas inflamatórias ou hiperplásicas. Talvez a CMI tenha como principal aplicação estabelecer o melhor tratamento (endoscópico ou cirúrgico) para lesões neoplásicas plano-

deprimidas, cujas detecções são um desafio na ausência de alta resolução, que ao contrário da CMI, mostra-se como tecnologia imprescindível.

6 CONCLUSÃO

A análise do material, objeto do presente estudo, permite concluir que:

- a avaliação endoscópica, dentro das características metodológicas empregadas, não deve ser utilizada como método decisório para selecionar quais lesões não devem ser excisadas, uma vez que não oferece segurança necessária para a distinção entre as lesões neoplásicas e não-neoplásicas.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adachi M, Muto T, Okinaga K, Morioka Y. Clinicopathologic features of flat adenoma. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:981-6.

Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall; 1991. p.611.

American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Antibiotic prophylaxis for gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1995; 42:630-5.

Ando M, Maruyama M, Oto M, Takemura K, Endo M, Yuasa Y. Higher frequency of point mutations in the c-K-ras 2 gene in human colorectal adenomas with severe atypia than in carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82: 245-9.

Averbach M, Zanoni ECA, Corrêa PA, Rossini G, Paccos JL, Alencar ML, Camara-Lopes LH, Cutait R. Colonoscopia de alta resolução com cromoscopia no diagnóstico diferencial dos pólipos neoplásicos e não-neoplásicos. *Arq Gastroenterol* 2003; 40:99-103.

Axelrad AM, Fleischer DE, Geller AJ, Nguyen CC, Lewis JH, Al-Kawas FH, Avigan MI, Montgomery EA, Benjamin SB. High-resolution chromoendoscopy

for the diagnosis of diminutive colon polyps: implications for colon cancer screening. *Gastroenterology* 1996; 110:1253-8.

Bird RP. Observation and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with colon carcinogen: preliminary findings. *Cancer Lett* 1987; 37:147-51.

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. [citado abril 2005]. [http:// www.inca.gov.br/estimativa/2005](http://www.inca.gov.br/estimativa/2005).

Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Prevenção do câncer do intestino. *Rev Bras Cancerol* 2003; 49(4):207.

Bruno MJ. Magnification endoscopy, high resolution endoscopy, and chromoscopy; towards a better optical diagnosis. *Gut* 2003; 52(suppl IV):iv7-11.

Cheng L, Lai M. Aberrant Crypt foci as microscopic precursors of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9:2642-49.

Cho E. Magnifying endoscopy versus endoscopic ultrasonography in the diagnosis of colorectal tumorous lesions. *Digestive Endoscopy* 2000; 12:S51-52.

Cho KR, Vogelstein B. Genetic alterations in the adenoma-carcinoma sequence. *Cancer* 1992; 70:1727-31.

Christie JP, Marrazzo 3rd J. "Mini-perforation" of the colon--not all postpolypectomy perforations require laparotomy. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:132-5.

Crawford BE, Stromeyer FW. Small nonpolypoid carcinomas of the large intestine. *Cancer* 1983; 51:1760-63.

Eisen GM, Kim CY, Fleischer DE, Kozarek RA, Carr-Locke DL, Li TC, Gostout CJ, Heller SJ, Montgomery EA, Al-Kawas FH, Lewis JH, Benjamin SB. High-resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:687-94.

Eisen GM. Chromoendoscopy of the colon. *Gastrointest Endoscopy Clin N AM* 2004; 14:453-60.

Enterline HT. Polyps and cancer of the large bowel. *Curr Top Pathol* 1976; 63:95-141.

Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759-67.

Fleischer DE. Chromoendoscopy and magnification endoscopy in the colon. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:S45-9.

Fujii T, Hasegawa RT, Saitoh Y, Fleischer D, Saito Y, Sano Y, Kato S. Chromoscopy during colonoscopy. *Endoscopy* 2001; 33:1036-41.

Fujii T, Rembacken BJ, Dixon MF, Yoshida S, Axon AT. Flat adenomas in the United Kingdom: are treatable cancers being missed? *Endoscopy* 1998; 30:437-43.

Gatteschi B, Costantini M, Bruzzi P, Merlo F, Torcoli R, Nicolo G. Univariate and multivariate analysis of the relationship between adenocarcinoma and solitary and multiple adenomas in colorectal adenoma patients. *Int J Cancer* 1991; 49:509-12.

Gillespie PE, Chambers TJ, Chan KW, Doronzo F, Morson BC, Williams CB. Colonic adenomas: a colonoscopy survey. *Gut* 1979; 20:240-5.

Gorski TF, Rosen L, Riether R, Stasik J, Khubchandani I. Colorectal cancer after surveillance colonoscopy: false-negative examination or fast growth? *Dis Colon Rectum* 1999; 42:877-80.

Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer Statistics 2001. CA Cancer J Clin 2001; 51:15-36.

Guelrud M, Ehrlich EE. Enhanced magnification endoscopy in the upper gastrointestinal tract. Gastrointest Endosc Clin N Am 2004; 14:461-73.

Haseman JH, Lemmel GT, Rahmani EY, Rex DK. Failure of colonoscopy to detect colorectal cancer: evaluation of 47 cases in 20 hospitals. Gastrointest Endosc 1997; 45:451-5.

Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. Surg Clin North Am 2002; 82:905-41.

Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. J Natl Cancer Inst 2001; 93:1307-13.

Helwig EB. The evolution of adenomas of the large intestine and their relation to carcinoma. Surg Gynecol Obstet 1947; 84:36-49.

Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, Garewal HS. Prospective blinded trial of the colonoscopic miss-rate of large colorectal polyps. Gastrointest Endosc 1991; 37:125-7.

Hixson LS, Fennerty MB, Sampliner RE, McGee D, Garewal H. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1769-72.

Hofstad B, Vatn MH, Andersen SN, Huitfeldt HS, Rognum T, Larsen S, Osnes M. Growth of colorectal polyps: resection and evaluation of unresected polyps for a period of three years. *Gut* 1996; 39:449-56.

Huang Q, Fukami N, Kashida H, Takeuchi T, Kogure E, Kurahashi T, Stahl E, Kudo Y, Kimata H, Kudo S. Interobserver and intra-observer consistency in the endoscopic assessment of colonic pit patterns. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:520-6.

Hurlstone DP, Brown S. Evidence to support high-magnification chromoscopic colonoscopy: Kudo type V crypt pattern with reference to flat and depressed colorectal lesions and screening implications for the United Kingdom. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:164.

Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, Shorthouse AJ, Brown S, Sanders DS, Lobo AJ. A prospective clinicopathological and endoscopic evaluation of flat and depressed colorectal lesions in the United Kingdom. *Am J Gastroenterol* 2003b; 98:2543-9.

Hurlstone DP, Cross SS, Drew K, Adam I, Shorthouse AJ, Brown S, Sanders DS, Lobo AJ. An evaluation of colorectal endoscopic mucosal resection using high-magnification chromoscopic colonoscopy: a prospective study of 1000 colonoscopies. *Endoscopy* 2004; 36:491-98.

Hurlstone DP, Fujii T, Lobo AJ. Early detection of colorectal cancer using high-magnification chromoscopic colonoscopy. *Br J Surg* 2002; 89:272-82.

Hurlstone DP, Shorthouse AJ, Adam I, Brown S, Cross SS, Lobo AJ. Flat and depressed colorectal lesions have a malignant potential: a prospective study UK study using magnifying-chromoscopic-colonoscopy in the UK. *Colorectal Dis* 2003a; 5(suppl1):46-7.

Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000; 343:169-74.

Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Multi-institutional registry of large bowel cancer in Japan: cases treated in 1994. Tokyo; 2002, v.23, p.15.

Jaramillo E, Slezak P, Watanabe M, Rubio C. Endoscopic detection and complete removal of a micro-invasive carcinoma present in a flat colonic adenoma. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:369-71.

Jaramillo E, Watanabe M, Slezak P, Rubio C. Flat neoplastic lesions of the colon and rectum detected by high-resolution video endoscopy and chromoscopy. *Gastrointest Endosc* 1995; 42:114-22.

Jass JR, Sobin LH. Histological typing of intestinal tumors. 2^a ed. Berlin: Springer-Verlag; 1992.

Karita M, Cantero D, Okita K. Endoscopic diagnosis and resection treatment for flat adenoma with severe dysplasia. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1421-3.

Kato S, Fujii T, Koba I, Sano Y, Fu KI, Parra-Blanco A, Tajiri H, Yoshida S, Rembacken B. Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: can significant lesions be distinguished? *Endoscopy* 2001; 33:306-10.

Kiesslich R, Jung M, DiSario JA, Galle PR, Neurath MF. Perspectives of Chromo and magnifying endoscopy? How, How much, when, and whom should we stain? *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:7-13.

Kiesslich R, Neurath MF. Surveillance colonoscopy in ulcerative colitis: magnifying chromoendoscopy in the spotlight. *Gut* 2004 ; 53:165-7.

Kiesslich R, von Bergh M, Hahn M, Hermann G, Jung M. Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. *Endoscopy* 2001; 33:1001-6.

Kim CY, Fleischer DE. Colonic chromoscopy. A new perspective on polyps and flat adenomas. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997; 7:423-37.

Konishi K, Kaneko K, Kurahashi T, Yamamoto T, Kushima M, Kanda A, Tajiri H, Mitamura K. A comparison of magnifying colonoscopy and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57:48-53.

Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy* 1993; 25:455-61.

Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T, Himori M, Yagyu A. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994; 47:880-5.

Kudo S, Kashida H, Nakajima T, Tamura S, Nakajo K. Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer. *World J Surg* 1997; 21:694-701.

Kudo S, Kashida H, Tamura T, Kogure E, Imai Y, Yamano H, Hart AR. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. *World J Surg* 2000; 24:1081-90.

Kudo S, Matsumoto T, Esaki M, Yada S, Hirahashi M, Kayashima K, Yao T, Iida M. Small invasive colonic cancer occurring in a hyperplastic polyp. *Endoscopy* 2004; 36: 825-8.

Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001; 33:367-73.

Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:8-14.

Kuramoto S, Oohara T. Flat early cancers of the large intestine. *Cancer* 1989; 64:950-5.

Lazzaroni M, Bianchi Porro G. Preparation, premedication, and surveillance. *Endoscopy* 1996; 28: 6-12.

Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. N Engl J Med 2000; 343:162-8.

Liu H, Kudo S, Juch J. Pit pattern analysis by magnifying chromoendoscopy for the diagnosis of colorectal polyps. J Formos Med Assoc 2003; 102:178-82.

Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch PM, Jenkins JX, Rouse J, Cavalieri J, Howard L, Lynch J. Hereditary flat adenoma syndrome: a variant of familial adenomatous polyposis? Dis Colon Rectum 1992; 35:411-21.

Matsumoto T, Iida M, Kuwano Y, Tada S, Yao T, Fujishima M. Small nonpolypoid neoplastic lesions of the colon: endoscopic features with emphasis on their progression. Gastrointest Endosc 1995; 41:135-40.

Mitooka H, Fujimori T, Maeda S, Nagasako K. Minute flat depressed neoplastic lesions of the colon detected by contrast chromoscopy using an indigo carmine capsule. Gastrointest Endosc 1995; 41:453-9.

Mitooka H, Fujimori T, Ohno S, Morimoto S, Nakashima T, Ohmoto A, Okano H, Miyamoto M, Oh T, Saeki S. Chromoscopy of the colon using indigo carmine dye with electrolyte lavage solution. Gastrointest Endosc 1992; 38:373-4.

Morson BC. Evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*. 1974; 34(suppl):845-9.

Mueller JD, Bethke B, Stolte M. Colorectal de novo carcinoma: a review of its diagnosis, histopathology, molecular biology, and clinical relevance. *Virchows Arch* 2002; 440:453-60.

Muto T, Bussey JR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36:2251-70.

Muto T, Kamiya J, Sawada T, Konishi F, Sugihara K, Kubota Y, Adachi M, Agawa S, Saito Y, Morioka Y, Tanprayoon T. Small "flat adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. *Dis Colon Rectum* 1985; 28:847-51.

Muto T, Masaki T, Suzuki K. DNA ploidy pattern of flat adenomas of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:696-8.

Muto T, Oya M. Recent advances in diagnosis and treatment of colorectal T1 carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(suppl10):S89-93.

Nakao FS. Videocolonoscopia convencional e cromoscopia com índigo-carmin no diagnóstico de pólipos colônicos [dissertação]. São Paulo: Universidade

Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina; 2001.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55(2):74-108.

Pretlow TP, Barrow BJ, Ashton WS, O'Riordan MA, Pretlow TG, Juncisek JA, Stellato TA. Aberrant crypts: putative preneoplastic foci in human colonic mucosa. *Cancer Res* 1991; 51:1564-7.

Reis MPM. Sedação e cuidados com o paciente. In: Quilici FA, Grecco EC. *Colonoscopia*. São Paulo: Lemos; 2000.

Rembacken B. Endoscopic assessment of colonic polyps without magnification: is it good enough to distinguish adenomas from hyperplastic polyps? [Abstract 466]. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:AB 91.

Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Chalmers DM, Axon ATR. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000; 355:1211-4.

Rex D. Colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000; 10:135-60.

Rex DK, Alikhan M, Cummings O, Ulbright TM. Accuracy of pathologic interpretation of colorectal polyps by general pathologists in community practice. *Gastrointest Endosc* 1999; 50:468-74.

Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, Lehman GA, Mark DG. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997b; 112:24-8.

Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:868-77.

Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997a; 112:17-23.

Roncucci L, Modica S, Pedroni M, Tamassia MG, Ghidoni M, Losi L, Fante R, Di Gregorio C, Manenti A, Gafa L, Ponz de Leon M. Aberrant crypt foci in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 77:2343-8.

Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T, Sipponen P, Stolte M, Watanabe H. Differences in the diagnostic criteria used by

Japanese and Western pathologists to diagnose colorectal carcinoma. *Cancer* 1998; 82:60-9.

Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, Matsui T, Aizawa S, Ishikawa E. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. *Cancer* 1989; 64:1138-46.

Simmang CL, Senatore P, Lowry A, Hicks T, Burnstein M, Dentsman F, Fazio V, Glennon E, Hyman N, Kerner B, Kilkenny J, Moore R, Peters W, Ross T, Savoca P, Vernava A, Wong WD. Practice parameters for detection of colorectal neoplasms. The Standards Committee, The American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1123-9.

Smyrk T, Lynch HT. Invited editorial. *Dis Colon Rectum*, 40:539-41, 1997.

Spjut HJ, Frankel NB, Appel MF. The small carcinoma of the large bowel. *Am J Surg Pathol* 1979; 3:39-46.

Su MY, Ho YP, Chen PC, Chiu CT, Wu CS, Hsu CM, Tung SY. Magnifying endoscopy with indigo carmine contrast for differential diagnosis of neoplastic and nonneoplastic colonic polyps. *Dig Dis Sci* 2004; 49:1123-27.

Tada M, Katoh S, Kohli Y, Kawai K. On the dye spraying method in colonofiberscopy. *Endoscopy* 1976; 8:70-4.

Tada M, Kawai K. Research with the endoscope: new techniques using magnification and chromoscopy. *Clin Gastroenterol* 1986; 15:417-37.

Tada M, Misaki F, Kawai K. A new approach to the observation of minute changes of the colonic mucosa by means of magnifying colonoscope, type CF-MB-M (Olympus). *Gastrointest Endosc* 1978; 24:146-7.

Tada S, Iida M, Matsumoto T, Yao T, Aoyagi K, Koga H, Tanoue Y, Fujishima M. Small flat cancer of the rectum: clinicopathologic and endoscopic features. *Gastrointestinal Endoscopy* 1995; 42:109-13.

Tedesco FJ, Hendrix JC, Pickens CA, Brady PG, Mills LR. Diminutive polyps: histopathology, spatial distribution, and clinical significance. *Gastrointest Endosc* 1982; 28:1-5.

Teixeira CR, Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Shimamoto F. Flat-elevated colorectal neoplasms exhibit a high malignant potential. *Oncology* 1996; 53:89-93.

Terai T, Miwa H, Imai Y, Wada R, Ogihara T, Sato N. Analysis of the depressed area of small flat depressed-type colorectal tumors as a marker of malignant potential. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:412-4.

Togashi K, Konishi F, Ishizuka T, Sato T, Senba S, Kanazawa K. Efficacy of magnifying endoscopy in the differential diagnosis of neoplastic and non-neoplastic polyps of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1602-8.

Togashi K, Radford-Smith G, Whitaker D, Hewett D, Hume G, Hallam A, Bryant A, Kendall B, Leggett B, Appleyard M. Can magnifying chromo-colonoscopy predict the histology of colorectal lesions more accurately than conventional colonoscopy? *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18(suppl2):B49.

Trecca A, Gai F, Di Lorenzo GP, Hreniuc H, Pasciuto A, Antonellis F, Sperone M. Conventional colonoscopy versus chromoendoscopy and magnifying endoscopy for the diagnosis of colorectal lesions: a comparative prospective study in 995 patients. *Chir Ital* 2004; 56: 31-6.

Trowbridge B, Burt RW. Colorectal Cancer Screening. *Surg Clin North Am* 2002; 82:943-57.

Tung SY, Wu CS, Su MY. Magnifying colonoscopy in differentiating neoplastic from nonneoplastic colorectal lesions. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2628-32.

Uno Y, Munakata A, Tanaka M. The discrepancy of histologic diagnosis between flat early colon cancers and flat adenomas. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:1-6.

Vámosi-Nagy I, Koves I. Correlation between colon adenoma and cancer. *Eur J Surg Oncol*. 1993; 19(6):619-24.

Wada R, Matsukuma S, Abe H, Kuwabara N, Suda K, Arakawa A, Kitamura S. Histopathological studies of superficial-type early colorectal carcinoma. *Cancer* 1996; 77:44-50.

Watanabe T, Sawada T, Kubota Y, Adachi M, Saito Y, Masaki T, Muto T. Malignant potential in flat elevations. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:548-53.

Waye JD, Kahn O, Auerbach ME. Complications of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6:343-77.

Waye JD, Lewis BS, Yessayan S. Colonoscopy: a prospective report of complications. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15:347-51.

Weston AP, Campbell DR. Diminutive colonic polyps: histopathology, spatial distribution, concomitant significant lesions, and treatment complications. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:24-8.

Winawer SJ, O'Brien MJ, Waye JD, Kronborg O, Bond J, Fruhmorgen P, Sobin LH, Burt R, Zauber A, Morson B. Risk and surveillance of individuals with

colorectal polyps. Who Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. Bull WHO 1990; 68:789-95.

Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Waye JD, Hall D, Hamlin JA, Schapiro M, O'Brien MJ, Sternberg SS, Gottlieb LS. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. N Engl J Med 2000; 342:1766-72.

Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, WayeJD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993; 329:1977-81.

Winawer SJ, Zauber AG, Stewart E, O'brien MJ. The natural history of colorectal cancer: opportunities for intervention. Cancer 1991; 67(suppl 4):1143-49.

Woolfson IK, Eckholdt GJ, Wetzel CR, Gathright JB Jr, Ray JE, Hicks TC, Timmcke AE, Ferrari BT. Usefulness of performing colonoscopy one year after endoscopic polypectomy. Dis Colon Rectum 1990; 33:389-93.

Yokota T, Sugano K, Kondo H, Saito D, Sugihara K, Fukayama N, Ohkura H, Ochiai A, Yoshida S. Detection of aberrant crypt foci by magnifying colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 1997; 46:61-5.