GUSTAVO LUÍS RODELA SILVA

**Ressecção endoscópica versus cirúrgica do
câncer colorretal precoce:
revisão sistemática e metanálises**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientadora: Profa. Dra. Adriana Vaz Safatle Ribeiro

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Gustavo Luís Rodela

Ressecção endoscópica versus cirúrgica do câncer
colorretal precoce : revisão sistemática e
metanálises / Gustavo Luís Rodela Silva. -- São
Paulo, 2018.

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia.
Orientadora: Adriana Vaz Safatle Ribeiro.

Descritores: 1.Neoplasias colorretais 2.Cirurgia
colorretal 3.Endoscopia gastrointestinal
4.Procedimentos cirúrgicos endoscópicos
gastrointestinais 5.Revisão sistemática
6.Metanálise

USP/FM/DBD-310/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

Dedico esta tese

Aos meus queridos pais, Marly e Sérgio, sem os quais não teria subido as tantas montanhas pelo caminho até aqui.

À minha irmã, que sempre me inspirou crescimento, e à sua maravilhosa e crescente família.

À minha amada esposa, Marina, pelo afeto infinito e companheirismo incansável.

Agradecimentos

Aos professores Ivan Cecconelo, Luiz Augusto de Carneiro D'Albuquerque e Flair Carrilho, diretores deste exemplar Departamento de Gastroenterologia.

A todos os responsáveis pelo funcionamento do Programa de Ciências em Gastroenterologia, pela paciência e pelo estímulo ao seu funcionamento.

À Professora Adriana Vaz Safatle-Ribeiro, minha orientadora, figura de admiração internacional, pela capacidade acadêmica singular, e de admiração pessoal pela tenacidade, sagacidade e seriedade profissional.

Ao Professor Paulo Sakai, exemplo incomparável, pilar da endoscopia internacional.

Ao Professor Eduardo Guimarães Hourneaux de Moura, diretor do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, sempre presente na minha formação, sem cujo incentivo esta tese não seria possível.

Ao Professor Wanderley Marques Bernardo, que com sua peculiar dedicação guiou-me desde os primeiros passos deste trabalho.

A todos os assistentes do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, pela formação dos meus conceitos em endoscopia e no trato profissional.

Ao Dr. Nelson Tomyo Miyajima, pelo contato com a cirurgia endoscópica e pelo estímulo contínuo ao meu aprendizado, aqui e ao redor do mundo.

Ao Dr. Sérgio Eiji Matuguma, pelo carinho inestimável, pelos ensinamentos inesquecíveis e pelo estímulo ao desenvolvimento das técnicas de desenho aqui utilizadas.

Ao Dr. Fábio Shiguehisa Kawaguti, pelos ensinamentos sobre o tema aqui exposto e pelas belas imagens gentilmente cedidas para explorá-lo.

A todos os colegas dos longos anos de residência em cirurgia e em endoscopia: aos mais velhos, pela paciência em ensinar; aos contemporâneos, pela oportunidade do convívio e aprendizado conjunto; e aos mais novos, pela vislumbrante possibilidade de passar o conhecimento adquirido.

A todos os docentes e colegas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que de alguma maneira moldaram minha formação até este ponto.

Aos funcionários do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, valiosos de uma maneira ímpar que só transparece quanto mais longe estamos.

Aos funcionários do Hospital Nipo-Brasileiro, cuja dedicação e competência transparecem inevitavelmente nos registros fotográficos aqui demonstrados.

A todos os pacientes que cruzaram o meu caminho, sem os quais não teria tornado-me aquilo que hoje sou.

Normalização

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Epidemiologia	4
1.2	Fisiopatologia	7
1.3	Diagnóstico endoscópico do câncer colorretal precoce	8
1.4	Considerações sobre o estadiamento do câncer colorretal e definição de câncer colorretal precoce	12
1.5	Estadiamento endoscópico do CCR.....	23
1.5.1	Classificação endoscópica de Paris.....	23
1.5.2	Classificação das lesões com componente de crescimento lateral	28
1.5.3	Classificação do padrão de criptas de Kudo	31
1.5.4	Classificação universal de cromoscopia óptica com magnificação para tumores colorretais: equipe de especialistas do Japão (Japan NBI Expert Team - JNET)	35
1.5.5	Classificação vascular de Rolim	38
1.6	Tratamento endoscópico do câncer colorretal precoce	42
1.7	Tratamento cirúrgico.....	53
1.8	Considerações da escolha pelo tratamento cirúrgico ou endoscópico	59
2	MÉTODOS.....	61
2.1	Objetivos	62
2.2	Registro	62
2.3	Critérios de elegibilidade e PICO (Patients, Intervention, Control, and Outcomes)	63
2.4	Busca de dados.....	64

2.5	Seleção dos estudos	65
2.6	Extração dos dados e desfechos avaliados	65
2.6.1	Desfechos primários	66
2.6.2	Desfechos secundários.....	66
2.7	Risco de viés em cada estudo.....	68
2.8	Sumário de medidas.....	70
2.9	Método de análise	70
2.10	Risco de viés entre os estudos.....	71
2.11	Análises adicionais	72
3	RESULTADOS.....	74
3.1	Seleção dos estudos	75
3.2	Características dos estudos e detalhamento da sequência PICO analisada	79
3.3	Risco de viés em cada estudo.....	81
3.4	Resultados dos estudos individuais.....	83
3.4.1	Mortalidade a longo prazo	85
3.4.2	Recorrência a longo prazo	86
3.4.3	Taxa de ressecção em bloco	87
3.4.4	Taxa de ressecção curativa	88
3.4.5	Taxa de complicações	89
3.4.6	Taxa de complicações graves.....	90
3.4.7	Tempo de procedimento	90
3.5	Síntese dos Resultados.....	91
3.5.1	Mortalidade a longo prazo	91
3.5.2	Recorrência a longo prazo	93
3.5.3	Ressecção em bloco.....	95
3.5.4	Ressecção curativa.....	97
3.5.5	Complicações	99
3.5.6	Complicações graves.....	101
3.5.7	Tempo de procedimento	103
4	DISCUSSÃO	104
4.1	Resultados da busca e da revisão sistemática.....	106
4.2	Resultados da metanálise	108
4.2.1	Mortalidade e recorrência	108

4.2.2	Ressecção em bloco.....	108
4.2.3	Ressecção curativa.....	109
4.2.4	Complicações	110
4.2.5	Tempo de procedimento	111
4.3	Limitações e considerações finais	112
5	CONCLUSÃO	115
6	REFERÊNCIAS	117

Listas

Abreviaturas, Símbolos e Siglas

µm	micrômetro
0-IIa	lesões plano-elevadas
0-IIb	lesões planas
0-IIc	plano-deprimidas
0-III	lesões escavadas ou ulceradas
0-Ip	lesões elevadas pediculadas
0-Is	lesões elevadas sésseis
AJCC	Comitê Americano Conjunto para o Câncer
ARA	aumento do risco absoluto
C	grupo controle
CAT	programa Critically Appraised Topic
CCR	câncer colorretal
CENTRAL COCHRANE	Central Register of Controlled Trials – banco de dados da biblioteca Cochrane
CI	intervalo de confiança
cm	centímetro
Co	cólon
DATASUS	Departamento de informática do SUS
DM	duração média
DNA	ácido desoxirribonucleico
E	grupo experimental
EBSCO	Banco de dados da empresa EBSCO (<i>Elton Bryson Stephens Company</i>)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE – banco de dados Elsevier
EMR	<i>endoscopic mucosal resection</i> – ressecção endoscópica da mucosa

ESD	<i>endoscopic submucosal dissection</i> – dissecação endoscópica submucosa
FICE	<i>Fuji Intelligent Color Enhancement System</i> – Sistema de Aprimoramento de Cor Inteligente da Fuji
I^2	representação da heterogeneidade
INCA	Instituto Nacional do Câncer
JNET	Japan NBI Expert Team: Classificação universal de cromoscopia óptica com magnificação para tumores colorretais: equipe de especialistas do Japão
JSCCR	Sociedade Japonesa de Câncer Colorretal
LB	luz branca
LILACS	Banco de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LST	<i>Lateral Spreading Tumors</i> – lesões com componente de crescimento lateral
LST-NG-F	<i>LST granular homogeneous</i> – lesões com componente de crescimento lateral granulares homogêneas
LST-NG-F	<i>LST non-granular flat elevated</i> – lesões com componente de crescimento lateral não-granulares plano-elevadas
LST-NG-NM	<i>LST granular nodular mixed</i> – lesões com componente de crescimento lateral granulares nodulares mistas
LST-NG-PD	<i>LST non-granular pseudodepressed</i> – lesões com componente de crescimento lateral não-granulares pseudodeprimidas
M	mucosa
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> – Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica
M-H	Mantel Haenzel
mm	milímetro
Mm	muscular da mucosa
Mp	muscular própria
NA	não se aplica
NBI	imagem por iluminação por largura de banda estreita
ND	não disponível
NNH	<i>number necessary to harm</i> – número necessário para causar dano

NNT	<i>number necessary to treat</i> – número necessário para tratar
NS	não significativo
Oa	órgão adjacente
PICO	<i>Patients, Intervention, Control, and Outcomes</i> – pacientes, intervenção experimental, intervenção controle e desfechos
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> – conjunto de diretrizes para realização de revisões sistemáticas e metanálises
PROSPERO	banco de dados internacional de registro de metanálises
Pv	peritônio visceral de órgão adjacente
RD	<i>risk difference</i> – diferença de risco
Re	Reto
Ressecção R0	ressecção curativa, sem necessidade de tratamento adicional
RRA	redução do risco absoluto
SE (RD)	<i>Standard error (risk difference)</i> – erro padrão da diferença de risco
Se	serosa ou tecidos perirretais
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> – Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais
SET	<i>Spectral Estimation Technology</i> – tecnologia de estimativa espectral
sm	submucosa
SM1	terço superior da submucosa
SM2	terço médio da submucosa
SM3	terço inferior da submucosa
SSA/P	pólipo/ adenoma serrilhado séssil
TEGC	taxa de eventos no grupo cirúrgico
TEGE	taxa de eventos no grupo endoscópico
termos MESH	termos-chave indexados na biblioteca medline (Medical Subject Headings)
Tipo II-O	II “ <i>open</i> ”, padrão de criptas proposto para lesões serrilhadas
Tipos 1, 2A, 2B e 3	subtipos da classificação JNET

Tipos I, II, III _L , III _S , IV, V _N , V _i	subtipos de padrões de criptas de Kudo
Tipos I-V de Rolim	subtipos da classificação vascular de Rolim
TNM	<i>Tumor, Node, Metastasis</i> – Tumor, Linfonodo, Metástase
VLP	técnica cirúrgica assistida por videolaparoscopia

Tabelas

Tabela 1 -	Classificação de Viena para neoplasias epiteliais gastrointestinais	8
Tabela 2 -	Escala de Clavien-Dindo para complicações cirúrgicas.....	68
Tabela 3 -	Escala de Newcastle-Ottawa para avaliação de qualidade de estudos de Coorte.....	69
Tabela 4 -	Técnicas endoscópicas e cirúrgicas utilizadas nos estudos ...	80
Tabela 5 -	Resultados individuais da escala de Newcastle e indicadores de viés nos estudos	83
Tabela 6 -	Características dos pacientes: dados extraídos.....	84
Tabela 7 -	Mortalidade a longo prazo.....	85
Tabela 8 -	Recorrência a longo prazo	86
Tabela 9 -	Taxa de ressecção <i>em bloco</i>	87
Tabela 10 -	Taxa de ressecção curativa	88
Tabela 11 -	Taxa de complicações	89
Tabela 12 -	Taxa de complicações graves.....	90
Tabela 13 -	Tempo de procedimento	90

Gráficos

Gráfico 1 -	Dados de incidência de CCR por 100.000 habitantes no período de 2004-2014.....	5
Gráfico 2 -	Mortalidade absoluta decorrente de neoplasia anocolorretal no Brasil - período de 2000 a 2014	6
Gráfico 3 -	Probabilidade de neoplasia maligna com invasão da camada submucosa	28
Gráfico 4 -	Achados histológicos comparados à classificação pelo padrão de criptas	33

Figuras

Figura 1 -	Exemplos de imagens de alta resolução.....	11
Figura 2 -	Representação simplificada da classificação TNM para neoplasias malignas colorretais	13
Figura 3 -	Esquema demonstrativo do método de medida da profundidade de invasão.....	17
Figura 4 –	Classificação de Haggitt para o nível de invasão pelo CCR precoce em lesões pediculadas.....	19
Figura 5 -	Esquema demonstrativo do significado do achado de brotamento na histopatologia.....	22
Figura 6 -	Classificação clássica de Borrmann para neoplasias gástricas avançadas	24
Figura 7 -	Classificação de Paris.....	26
Figura 8 -	Classificação proposta por Kudo para lesões de crescimento lateral.....	30
Figura 9 -	Classificação dos padrões de cripta proposta por Kudo e col.	32
Figura 10 -	Imagens endoscópicas de duas lesões plano-elevadas	35
Figura 11 -	Esquema ilustrativo do papel da NBI	36
Figura 12 -	Classificação JNET	38
Figura 13 -	Exemplos comparativos da imagem sob luz branca e com uso do processamento FICE.....	40
Figura 14 -	Classificação vascular de Rolim	42

Figura 15 -	Esquema ilustrando a técnica de polipectomia, utilizada para lesões pediculadas 0-Ip	43
Figura 16 -	Imagens endoscópicas da técnica de polipectomia	44
Figura 17 -	Esquema ilustrando a técnica de mucosectomia	46
Figura 18 -	Imagens endoscópicas ilustrando a técnica de mucosectomia	47
Figura 19 -	Esquema ilustrando a técnica da ESD	49
Figura 20 -	Imagens endoscópicas da técnica de ESD	50
Figura 21 -	Esquema demonstrativo da técnica de ESD híbrida	51
Figura 22 -	Imagens endoscópicas da técnica de ESD híbrida	52
Figura 23 -	Esquema ilustrativo da anatomia colorretal, com relação aos pedículos vasculares	54
Figura 24 -	Esquema exemplificando a colectomia direita com ileotransversoanastomose	55
Figura 25 -	Esquema exemplificando a retossigmoidectomia com anastomose colorretal	57
Figura 26 -	Resultados das buscas	75
Figura 27 -	Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na análise final, a partir da busca inicial	78
Figura 28 -	Representação em <i>forest plot</i> dos resultados para mortalidade a longo prazo	92
Figura 29 -	Representação em <i>funnel plot</i> dos estudos inclusos no desfecho de mortalidade específica a longo prazo	92

Figura 30 - Representação em <i>forest plot</i> dos resultados para recidiva a longo prazo	94
Figura 31 - Representação em <i>funnel plot</i> dos resultados para recidiva a longo prazo	94
Figura 32 - Representação em <i>forest plot</i> dos resultados para ressecção em peça única	96
Figura 33 - Representação dos resultados para ressecção em bloco por gráfico de funil	96
Figura 34 - Representação em <i>forest plot</i> dos resultados para ressecção curativa, modelo de efeito fixo	97
Figura 35 - Representação em <i>forest plot</i> dos resultados para ressecção curativa, modelo de efeito randômico	98
Figura 36 - Resultados combinados para o desfecho de complicações, descritos em gráfico de <i>Forest plot</i>	100
Figura 37 - <i>Funnel plot</i> dos estudos para o desfecho de complicações..	100
Figura 38 - <i>Forest plot</i> dos estudos para o desfecho de complicações graves, modelo de efeito fixo	102
Figura 39 - <i>Funnel plot</i> dos estudos para o desfecho de complicações graves, modelo de efeito randômico	102
Figura 40 - <i>Forest plot</i> dos estudos para o desfecho de tempo total de procedimento	103

Resumo

Silva GLR. *Ressecção endoscópica versus cirúrgica do câncer colorretal precoce: revisão sistemática e metanálises* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2018.

INTRODUÇÃO: O câncer colorretal (CCR) é doença de grande importância, com elevada incidência e mortalidade. Restrito às camadas mucosa e submucosa, é denominado CCR precoce, sendo passível de tratamento endoscópico curativo na ausência de fatores de risco para metástases linfonodais. Entretanto, as técnicas para tal não são universalmente disponíveis, e muitos destes pacientes são tratados por ressecções cirúrgicas. **OBJETIVO:** Buscar estudos com os resultados do tratamento cirúrgico e endoscópico do CCR precoce e compará-los por meio de metanálise. **MÉTODOS:** Foi efetuada busca nas bases MEDLINE, EMBASE, LILACS, CENTRAL COCHRANE e EBSCO por estudos comparativos que incluíram pacientes com CCR precoce, submetidos a tratamento endoscópico ou cirúrgico. Dados de mortalidade, recidiva a longo prazo, taxas de ressecção em bloco e ressecção curativa, tempo de procedimento, taxas de complicações e complicações graves foram extraídos. Viés foi individualmente avaliado pela escala de Newcastle-Ottawa. Foram efetuados cálculos do risco absoluto (RA), seu aumento (ARA) ou redução (RAA), e dos números necessários para causar dano (NNH) ou tratar (NNT), com intervalo de confiança (IC) de 95% para significância estatística. Para metanálise dos dados, foi utilizado o programa RevMan 5, com uso do teste de Mantel-Haenszel para calcular um IC de 95%, e expressão dos resultados em gráficos de *forest* e *funnel plot*. A consistência entre os estudos foi relatada por I^2 . **RESULTADOS:** Foram encontradas 12.905 entradas via PUBMED e 12.818 via outras bases. Após remoção de duplicatas e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram quatro estudos de coorte retrospectiva. Não foi observada diferença para mortalidade (339 pacientes) ou recorrência a longo prazo (577 pacientes). Foi observada superioridade do tratamento cirúrgico em 11% (-0,11 [IC 95% -0,14; -0,09, P<0,05]) para taxa de ressecção em bloco (1.085 pacientes), e em 11% (-0,11 [IC 95% -0,21; -0,02, P < 0,05]) para taxa de ressecção curativa (1.112 pacientes). O tratamento endoscópico demonstrou superioridade de 7% (-0,07 [IC 95% -0,10; -0,03]) para taxa de complicações (1.085 pacientes), de 8% (-0,08 [IC 95% -0,15; -0,01]) para complicações graves (827 pacientes), e de 130 minutos (-130,34 [IC 95% -190,5; -70,17, P < 0,05]) para tempo de procedimento (827 pacientes). **CONCLUSÃO:** Conforme os dados disponíveis na literatura, o tratamento do CCR precoce apresenta melhores resultados pela técnica cirúrgica quanto às taxas de ressecção em bloco e curativa, e menos complicações e menor tempo de procedimento pela técnica endoscópica. Não há diferença quanto às taxas de mortalidade e recidiva a longo prazo.

Descritores: neoplasias colorretais; cirurgia colorretal; endoscopia gastrointestinal; procedimentos cirúrgicos endoscópicos gastrointestinais; revisão sistemática; metanálise.

Abstract

Silva GLR. *Surgical versus endoscopic resection of early colorectal cancer: systematic review and meta-analysis* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2018.

INTRODUCTION: Colorectal cancer (CRC) represents an important disease, with high incidence and mortality. When restricted to the mucosa and submucosa it is called early CRC, with curative endoscopic treatment in the absence of histopathological conditions associated with high risk of lymph node metastasis. However, such treatment techniques are not widely available, and many of these patients undergo surgical resection. **OBJECTIVES:** To search for studies of endoscopic and surgical treatment modalities for early CRC, and compare these results through meta-analysis. **METHODS:** MEDLINE, EMBASE, LILACS, CENTRAL COCHRANE, and EBSCO databases were searched for comparative studies, which included early CRC patients subjected to surgical or endoscopic treatments. Data regarding mortality, recurrence, *en bloc* resection rate, curative resection rate, procedure time, complications rate, and severe complications rate were extracted. Study bias was evaluated using the Newcastle-Ottawa score. Absolute Risk (AR), AR reduction (ARR), AR increase (ARI), and the number necessary to treat (NNT) or to harm (NNH) were computed, using a 95% confidence interval (CI) as statistically significant. RevMan 5 software was used for meta-analysis, applying Mantel-Haenszel tests to achieve a 95% CI; results were represented by forest and funnel plots. Consistency among studies was reported via I^2 . **RESULTS:** 12,905 entries were found via PUBMED, and 12,818 via other databases. After removal of duplicates and observation of inclusion and exclusion criteria, 4 retrospective cohort studies were considered for analysis. No differences in mortality (339 patients) and long-term recurrence (577) were observed between the two groups. Surgical treatment had higher rates of *en bloc* resection (-0.11 [95% CI -0.14, -0.09, $P < 0.05$] – 1,085 patients) and curative resection (-0.11 [95% CI -0.21, -0.02, $P < 0.05$] – 1,112 patients) when compared to endoscopic treatment. Endoscopic treatment had lower total complication rate (0.07 [95% CI -0.10; -0.03] – 1,085 patients), lower severe complication rate (-0.08 [95% CI -0.15; -0.01] – 827 patients), and shorter procedure time than the surgical treatment (-130.34 min [95% CI -190.5; -70.17, $P < 0.05$] – 827 patients). **CONCLUSION:** According to available data, surgical treatment of early CRC yields better results regarding *en bloc* resection and curative resection rates; endoscopic treatment of early CRC results in lower complication rate and shorter procedure time. There are no differences in mortality and long-term recurrence rates.

Descriptors: colorectal neoplasms; colorectal surgery; endoscopy, gastrointestinal; endoscopic mucosal resection; endoscopic submucosal dissection; systematic review; meta-analysis.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) possui elevada incidência em diversas regiões do mundo. Sua apresentação varia desde lesões plano-elevadas ou pólipos de pequenas dimensões até a formação de lesões obstrutivas à luz do órgão, com invasão de estruturas adjacentes e desenvolvimento de metástases. O CCR denominado avançado – quando há invasão neoplásica além da camada submucosa da parede do órgão (além da classificação T1 da AJCC) – tem tratamento curativo preferencialmente cirúrgico, com ressecção com margens adequadas do segmento colorretal acometido, bem como dos linfonodos regionais passíveis de metástase; já o CCR denominado precoce – restrito às camadas mucosa e submucosa (classificação Tis e T1 da AJCC) – muitas vezes tem seu tratamento curativo por ressecção local da camada mucosa e parte da submucosa por meio de métodos endoscópicos.

A possibilidade de tratamento curativo endoscópico baseia-se em dois pilares principais: diagnóstico pré-operatório preciso, que utiliza diversas classificações endoscópicas na tentativa de prever presença de displasia e profundidade de invasão, associadas ou não à avaliação histopatológica de fragmentos obtidos por biópsia, e avaliação pós-operatória adequada das características de margem e profundidade de invasão neoplásica da peça ressecada endoscopicamente, preferencialmente em peça única. Características histológicas de alto risco na peça ressecada, como

observação de células neoplásicas na camada submucosa profunda, invasão tumoral linfovascular, tipos histológicos desfavoráveis ou presença de brotamentos tumorais, determinam que o tratamento endoscópico pode não ter sido suficiente para obtenção de cura; neste cenário, deve ser considerada a realização de ressecção cirúrgica complementar, associada à linfadenectomia, seguindo os preceitos oncológicos adequados para cada localização.

A maioria dos CCR é diagnosticada já em fase avançada, necessitando de tratamento cirúrgico. Dentre os CCR diagnosticados em fase precoce, a baixa disponibilidade de acesso a centros que permitam diagnóstico pré-operatório e tratamento endoscópico de excelência leva muitas vezes também ao tratamento cirúrgico. Por definição, o tratamento cirúrgico é mais agressivo que o tratamento endoscópico, por envolver ressecção do segmento acometido associada à linfadenectomia regional.

Porém, quão agressivo é realmente o tratamento cirúrgico quando comparado ao tratamento endoscópico? E qual é o desempenho destas duas modalidades de tratamento do CCR precoce, quando comparados seus desfechos?

Frente a estas questões, surge a necessidade de explorar a literatura disponível por meio de revisão sistemática, em busca de resultados do tratamento do CCR precoce por meio de técnicas endoscópicas comparadas às cirúrgicas, na tentativa de demonstrar por meio de metanálise a real diferença observada entre os dois grupos de tratamento no que tange às

taxas de mortalidade, recorrência, ressecção em peça única, ressecção curativa, taxa de complicações e tempo de procedimento.

Cabe lembrar a importância dos métodos cirúrgicos transanais que, por meio da ressecção de espessura total da parede do reto, atingem cura naquelas mesmas lesões passíveis de cura por tratamento endoscópico. Por serem considerados procedimentos com agressividade não equiparável àqueles realizados por técnicas puramente endoscópicas ou por técnicas cirúrgicas tradicionais, os dados disponíveis sobre seus resultados não foram incluídos nesta revisão, devendo ter sua comparabilidade analisada em outros estudos para isso voltados.

1.1 Epidemiologia

O diagnóstico e o tratamento do CCR precoce têm sido alvo de destaque no planejamento das políticas de saúde, já que, de acordo com a Organização Mundial de Saúde, no ano de 2012, ocorreu cerca de 1,5 milhões de novos casos de CCR avançado e 694 mil óbitos decorrentes dessa doença. Há grande variação geográfica na sua incidência, refletindo os múltiplos fatores envolvidos na carcinogênese no cólon e no reto: desde 3,3/100.000 mulheres no oeste do continente africano até 44,8/100.000 habitantes do sexo masculino na Austrália ^[1]. Dados populacionais do banco de dados estadunidense SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results* – Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais) indicam que a incidência do

CCR avançado aumenta progressivamente com a idade, principalmente a partir da sexta década de vida ^[2] (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Dados de incidência de CCR por 100.000 habitantes no período de 2004-2014, agrupado por faixas etárias, a partir do banco de dados SEER ^[2]

No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) apontam para uma estimativa de 34.280 novos casos de CCR avançado em 2016 ^[3], representando a segunda neoplasia mais comum em mulheres e a terceira mais comum em homens. Segundo o DATASUS, a mortalidade por neoplasia anocolorretal no país encontra-se em franca ascensão, partindo de 7.696 óbitos no ano 2000 para 16.326 no ano 2014 ^[4] (Gráfico 2).

Fonte: DATASUS

Gráfico 2 - Mortalidade absoluta decorrente de neoplasia anocolorretal no Brasil – período de 2000 a 2014

A real incidência do CCR em sua forma precoce é menos clara, não havendo dados disponíveis para a população brasileira. A prevalência de lesões adenomatosas pré-malignas na população norte-americana acima de 50 anos é estimada em 20% a 53%, sendo que 3,4% a 7,6% delas representam lesões com características histopatológicas avançadas; destas, 0,2% a 0,6% já apresentam neoplasia maligna ^[5]. Dados reportados por Bhangu e col. ^[6], cobrindo cerca de 28% da população norte-americana por um período de 12 anos, indicam 3.553 pacientes tratados por neoplasia maligna restrita à camada mucosa e 20.348 pacientes tratados por neoplasia invasiva até a camada submucosa, com uma incidência combinada de aproximadamente 20/100.000 habitantes, número compatível com estas estimativas.

1.2 Fisiopatologia

A gênese do CCR tem sido extensivamente estudada, desde o início do século XX, a partir de síndromes hereditárias familiares. Como representantes mais importantes estão a Polipose Adenomatosa Familiar ^[7], a Síndrome de Peutz-Jeghers ^[8, 9, 10] e a Síndrome de Lynch ^[11], que quase invariavelmente evoluem para neoplasias colorretais avançadas. Com o advento de estudos genômicos detalhados a partir dos anos 1990, mutações genéticas específicas em proto-oncogenes, oncogenes e em genes supressores de tumor foram determinadas, no contexto destas síndromes, como responsáveis pelo surgimento de lesões pré-malignas na mucosa colorretal (lesões adenomatosas e lesões serrilhadas) e por sua transformação em carcinomas invasivos ^[12-14].

Existem vários fatores de risco reconhecidos como suspeitos no envolvimento dessas mutações observadas no CCR esporádico: desde as características demográficas, como raça e gênero, a presença de comorbidades, como obesidade e diabetes, até a exposição a fatores ambientais, como consumo de carne vermelha, etilismo e tabagismo, ou coinfeção por patógenos ^[15-21]. O surgimento da lesão pré-maligna e sua transformação maligna apresentam-se, portanto, como dependentes da aleatoriedade combinada e continuada da exposição a estes fatores de risco, que implicam em ocorrência igualmente aleatória de mutações genéticas nas células da mucosa colorretal ao longo do tempo.

1.3 Diagnóstico endoscópico do câncer colorretal precoce

Nos estádios avançados do CCR, o diagnóstico pode advir de sinais e sintomas como massa abdominal palpável, hematoquezia, enterorragia ou obstrução intestinal, que levam à realização de colonoscopia com biópsias da lesão avançada e consequente diagnóstico à histopatologia de adenocarcinoma. Já nos estádios iniciais e pré-malignos, pode não haver qualquer sinal ou sintoma que indique a necessidade de realização de exame diagnóstico, e o exame anatomopatológico das amostras obtidas por biópsia pode revelar uma gama de alterações que vão desde adenomas com displasia de baixo grau até carcinoma com invasão da camada submucosa. Por meio da classificação de Viena revisada, obteve-se um consenso internacional na avaliação do grau de profundidade de invasão das neoplasias epiteliais gastrointestinais ^[23] (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação de Viena revisada para neoplasias epiteliais gastrointestinais ^[23]

Categoria 1	Negativo para neoplasia
Categoria 2	Indefinido para neoplasia
Categoria 3	Neoplasia mucosa de baixo grau (adenoma/displasia de baixo grau)
Categoria 4	Neoplasia mucosa de alto grau: <ul style="list-style-type: none">• 4.1 Adenoma/displasia de alto grau• 4.2 Carcinoma <i>in situ</i> (não invasivo)• 4.3 Suspeita de carcinoma invasivo• 4.4 Carcinoma intramucoso (invasão de lamina própria)
Categoria 5	• Carcinoma submucoso

Essa peculiar situação associada à falta de sinais ou sintomas de alarme levou ao desenvolvimento de métodos diagnósticos de rastreamento dos adenomas colorretais e do CCR em seus estádios iniciais, em pacientes assintomáticos, a partir de uma idade específica determinada pelo risco de incidência dessas lesões naquele indivíduo.

Para pacientes sem histórico pessoal ou familiar de neoplasia colorretal, a realização de exames de rastreamento é recomendada a partir dos 50 anos ^[23, 24]. Os métodos existentes hoje, cada um com sua recomendação de frequência de realização específica, consistem na pesquisa de DNA aberrante nas fezes por imuno-histoquímica, na pesquisa de hemoglobina nas fezes por imuno-histoquímica, na pesquisa de sangue oculto pelo teste tradicional de guaiaco, na colonografia, na sigmoidoscopia flexível e no estudo endoscópico completo pela colonoscopia ^[23].

O rastreamento endoscópico do CCR surgiu na era dos fibroscópios, durante as décadas de 1970 e 1980, com dispositivos que dispunham de pouca resolução de imagem e apresentavam grandes limitações na identificação e caracterização de lesões de pequenas dimensões ^[25]. Tais dispositivos representavam um enorme avanço sobre as limitadas técnicas radiológicas e sobre as desconfortáveis e pouco reproduzíveis técnicas de sigmoidoscopia rígida. Por meio do canal de trabalho do aparelho, era finalmente possível obter fragmentos das lesões além do reto e sigmoide distal para diagnóstico histopatológico de neoplasia benigna ou maligna, orientando a necessidade de tratamento cirúrgico. Com o surgimento da técnica de polipectomia pelo canal de trabalho do colonoscópio em 1973 ^[26],

a possibilidade de remoção de algumas lesões benignas sem necessidade de laparotomia mudou o paradigma do rastreamento do CCR, elevando ainda mais a importância da colonoscopia e impulsionando o aperfeiçoamento de técnicas de ressecção de lesões neoplásicas.

O avanço da miniaturização dos equipamentos digitais para registro de imagens ao longo das décadas de 1990 e 2000 permitiu o desenvolvimento de aparelhos de endoscopia flexível com capacidade de resolução de imagem incomparavelmente superior àquela obtida com os fibroscópios ^[27]. A resolução de imagem partiu de 410.000 pixels desde a introdução do videoendoscópio em 1993 para um pouco mais de 1.300.000 a partir de 2012.

A obtenção de imagens mais detalhadas da mucosa colorretal, aliada a técnicas de aplicação de corantes superficiais, utilizando-se equipamentos capazes de magnificar opticamente e filtrar óptica ou digitalmente as imagens digitais de alta resolução (Figura 1), levou à observação de que algumas características das lesões encontradas à endoscopia estão associadas não só à presença de displasia ou de neoplasia maligna, como também à profundidade de invasão maligna encontrada na análise histopatológica final.

Tal capacidade diagnóstica a partir das imagens obtidas orienta a escolha do tipo de tratamento a ser empregado: endoscópico para lesões superficiais e cirúrgico para lesões avançadas. Idealmente, a obtenção de fragmentos por fórceps de biópsia para análise histopatológica pré-operatória deve se restringir aos casos sem indicação de tratamento

endoscópico, já que a fibrose submucosa observada após as biópsias pode dificultar o emprego das técnicas de ressecção endoscópica [28, 29].

Figura 1 - Exemplos de imagens de alta resolução. À esquerda, imagens comuns de alta resolução; à direita, imagens de alta resolução após magnificação. Mucosa normal. **A:** íleo terminal; **B:** cólon descendente; **C:** cólon descendente após aplicação de corante tópico (índigo-carmim)

1.4 Considerações sobre o estadiamento do CCR e definição de CCR precoce

A profundidade do acometimento neoplásico na parede do cólon e do reto está diretamente relacionada à evolução para metástases linfonodais regionais e à distância, possuindo correlação estreita com a mortalidade pelo CCR ^[30-32]. Com base neste conceito, foram desenvolvidas classificações por estádios do CCR, que levam em consideração sua progressão local e à distância, determinada no pré, no intra ou no pós-operatório. A classificação mais utilizada atualmente é a TNM (*Tumor, Node, Metastasis*), do Comitê Americano Conjunto para o Câncer (AJCC) / União para o Controle Internacional do Câncer (UICC), cuja última atualização entrou em vigor a partir de janeiro de 2017 ^[32] (Figura 2).

m: mucosa; mm: muscular da mucosa; sm: submucosa; mp: muscular própria; se: serosa ou tecidos perirretais; pv: peritônio visceral de órgão adjacente; oa: órgão adjacente.

*A última atualização desta classificação considera N1c a presença de depósitos tumorais regionais na ausência de linfonodos positivos, e M1c a presença de metástases peritoneais, destacando a importância destes achados

Figura 2 - Representação simplificada da classificação TNM para neoplasias malignas colorretais ^[36]

O estadiamento TNM tem implicação direta na escolha do tratamento a ser oferecido. Lesões com acometimento da camada muscular própria requerem a realização de ressecção cirúrgica do segmento acometido, com margens mínimas de 5 cm proximal e distalmente à lesão, guiada pela secção do pedículo vascular apropriado e associada à linfadenectomia regional. Tal agressividade do tratamento inicial deve-se ao risco de metástases linfonodais, decorrente da presença crescente de vasos linfáticos a partir da camada submucosa profunda. A presença de metástases linfonodais no pedículo linfovascular da peça cirúrgica aumenta o estadiamento da doença, levando à necessidade de complementação terapêutica ainda mais agressiva com quimioterapia associada ou não à radioterapia, a depender do segmento colorretal em questão.

Em lesões nas quais o adenocarcinoma acomete apenas a camada mucosa sem ultrapassar a camada muscular da mucosa (classificação Tis, que engloba as categorias 4.2 e 4.4 da classificação de Viena revisada – adenocarcinoma *in situ* e adenocarcinoma intramucoso), a probabilidade de metástase linfonodal é desprezível em razão da ausência de vasos linfáticos nesta camada histológica. Nesta situação, a ressecção local da camada mucosa e parte da submucosa por técnicas endoscópicas, com margens verticais e laterais livres, pode representar cura sem possibilidade de recidiva.

Já naquelas lesões nas quais a invasão neoplásica ocorre apenas até a camada submucosa, classificadas como T1, existe uma probabilidade variável de metástases linfonodais. Tal probabilidade é maior na presença

de características anatomopatológicas de alto risco, como acometimento tumoral além do terço superficial da camada submucosa, tipo histológico desfavorável, invasão tumoral linfovascular e presença de brotamentos tumorais. A ausência destas características de alto risco determina que o tratamento por ressecção local é suficiente para a obtenção de cura; já a presença delas leva à necessidade de tratamento cirúrgico complementar com ressecção do segmento acometido e linfadenectomia regional ^[33-36].

O termo CCR precoce foi definido a partir dos estudos de Kudo e col. em meados da década de 1990 como a neoplasia maligna com invasão até a camada submucosa (estadiamentos Tis e T1), com grande potencial de cura por meio do tratamento endoscópico ^[37]. Partindo desta definição, as diretrizes para o tratamento do CCR precoce da Sociedade Japonesa de Câncer Colorretal (JSCCR) foram definidas por um conjunto de especialistas da área da Gastroenterologia clínica e cirúrgica, endoscopistas, oncologistas e patologistas, a partir da análise dos resultados de várias séries de casos japonesas. Sua última edição, datada do ano de 2014 ^[33], norteia as orientações de praticamente todas as outras sociedades internacionais ^[32-36] para o tratamento do CCR precoce. Conforme essa diretriz, a neoplasia colorretal é patologia de tratamento inicialmente endoscópico quando é factível a ressecção em peça única (ressecção em bloco), e quando a transformação neoplásica maligna acomete apenas a camada mucosa ou a camada submucosa superficial.

A ressecção em bloco é necessária por duas razões fundamentais: para evitar as altas taxas de recidiva local associadas à ressecção em

múltiplos fragmentos (denominada ressecção em *piecemeal*), e para permitir uma correta análise histopatológica das margens verticais e laterais da peça cirúrgica. Além de comprometimento neoplásico na margem vertical, a avaliação das características histopatológicas é necessária para definir critérios de curabilidade, em razão do risco de metástases linfonodais. A presença de qualquer destas características indica a necessidade de considerar complementação com tratamento cirúrgico por ressecção do segmento acometido, associada à linfadenectomia:

- Invasão tumoral submucosa igual ou acima de 1.000 µm

A camada submucosa pode ser dividida em três terços teóricos: SM1, SM2 e SM3. A presença de vasos linfáticos é diretamente proporcional à profundidade, e a invasão tumoral até a camada SM1 é considerada fator de baixo risco para metástases linfonodais. Entretanto, não é possível avaliar a camada submucosa em sua espessura total nas peças ressecadas por técnicas endoscópicas. Estabeleceu-se, portanto, um limite de 1 mm, ou 1.000 µm, como seguro para ser considerada a invasão submucosa como superficial à avaliação das peças ressecadas endoscopicamente. A profundidade de invasão deve ser medida a partir da camada muscular da mucosa, quando esta é claramente identificada, ou a partir da superfície da mucosa, nos casos de destruição tumoral da mesma (Figura 3).

Figura 3 - Esquema demonstrativo do método de medida da profundidade de invasão (D). **A:** a medida é realizada a partir da muscular da mucosa. **B:** quando a muscular da mucosa não pode ser identificada por causa da invasão tumoral, a medida é realizada a partir da superfície da lesão

O risco de metástases linfonodais em série de 140 lesões publicada por Kitajima e col. com invasão até 1.000 μm foi de 0% ^[38]; já nos casos com invasão além de 1.000 μm , nesta mesma série de casos, observa-se taxa de metástases linfonodais de 12,5%, mesmo valor encontrado em metanálise de Choi e col., que incluiu 2.922 pacientes de dez estudos de coorte ^[39]. Entretanto, outros estudos observaram baixas taxas de metástases linfonodais – chegando a 5% – em casos com invasão mais profunda, de até

2.000 μm ^[40, 41]. Tais achados sugerem que a necessidade de cirurgia complementar deve ser avaliada caso a caso.

A situação envolvendo o CCR precoce em lesões pediculadas merece atenção especial. Foi Haggitt, um patologista gastrointestinal, quem inicialmente propôs em 1985 uma classificação em quatro níveis de profundidade de invasão do adenocarcinoma originado em lesões adenomatosas pediculadas e sésseis ^[42]: 0 – lesão pediculada com adenocarcinoma *in situ* na cabeça do pólipó (localizado acima da camada muscular da mucosa); 1 – adenocarcinoma originado na cabeça de lesão pediculada, que apresenta invasão através da camada muscular da mucosa até antes da junção entre a cabeça e o pedículo do pólipó; 2 – adenocarcinoma originado na cabeça de lesão pediculada, com invasão até a altura da junção entre a cabeça e o pedículo; 3 – lesão sésil ou pediculada, com invasão tumoral até a altura da camada muscular da mucosa da parede colorretal; e 4 – lesão sésil ou pediculada, com invasão até a submucosa da parede colorretal (Figura 4). Incluiu em seu estudo original 70 pacientes com lesões pediculadas, dentre os quais todos com invasão nível 0 e nível 1 tiveram evolução favorável no seguimento a longo prazo. O autor combinou então os resultados dos pólipos pediculados e das lesões sésseis e sugeriu, naquela ocasião, que invasão tumoral até a submucosa da parede colorretal deve ter tratamento cirúrgico complementar, pelo risco de metástases linfonodais com evolução desfavorável.

m: mucosa; mm: muscular da mucosa; sm: submucosa; mp: muscular própria

Figura 4 - Classificação de Haggitt para o nível de invasão pelo CCR precoce em lesões pediculadas. Tipo 0: não ultrapassa a muscular da mucosa na cabeça. Tipo 1: ultrapassa a muscular da mucosa, porém não atinge a junção entre a cabeça e o pedículo. Tipo 2: invasão até o nível da junção da cabeça e do pedículo. Tipo 3: invasão do pedículo até a muscular da mucosa no nível da parede colorretal. Tipo 4: invasão da camada submucosa da parede colorretal

Os estudos publicados subsequentemente utilizando tal classificação relatam taxa de metástases linfonodais de 0% em lesões nível 0 e nível 1 ^[43], ^{44]}. À invasão do pedículo (nível 3), esta taxa varia entre 0% a 6,2% ^[43-45], e a

invasão até a camada submucosa da parede colorretal (nível 4) apresenta taxa de metástases de até 27% ^[43].

Portanto, lesões pediculadas com invasão tumoral até a camada submucosa da parede colorretal não têm indicação de tratamento endoscópico, e pacientes com lesões com invasão até o pedículo devem ser considerados candidatos ao tratamento cirúrgico.

- Invasão linfovascular

Dados obtidos desde a década de 1980 ^[33] já indicam invasão tumoral linfovascular observada à microscopia como um fator de risco para disseminação extramural de doença. Ueno e col. publicaram detalhada série de 241 lesões precoces ^[46], que encontrou taxa de metástases linfonodais de 30,7% na presença de invasão linfovascular, versus 5,7% na sua ausência. A metanálise de Choi e col. já citada ^[39] incluiu 12 estudos e 3.347 pacientes para a análise isolada de invasão linfovascular, encontrando ocorrência de metástases linfonodais de 26,71% versus 6,1% na presença e na ausência de invasão linfática, respectivamente; para presença e ausência de invasão vascular, estes riscos foram de 23,63% e 9,35%, respectivamente.

- Tipo histológico

Tipos histológicos desfavoráveis, como adenocarcinoma pouco diferenciado, adenocarcinoma indiferenciado e carcinoma mucinoso, também têm uma taxa de invasão linfonodal aumentada, decorrente da sua

agressividade. A encontrada por Ueno e col. nesta mesma série de casos foi de 29,2% para tipos histológicos desfavoráveis, versus 5,7% naqueles pacientes com subtipos histológicos favoráveis.

- Brotamento

O conceito de brotamento tumoral (em inglês, *budding*) foi inicialmente descrito em 1954 por Imai e col.^[47]. Consiste na observação de células isoladas ou pequenos grupos de células tumorais observados além do limite da invasão tumoral^[48] (Figura 5), cujo real significado é atualmente desconhecido e extensivamente debatido por sua estreita correlação com a ocorrência de metástases a distância. A teoria mais aceita atualmente é de que a visualização de brotamentos tumorais nos cortes histológicos representa uma fotografia pontual de um processo patologicamente aumentado de transição epitelial-mesenquimal que ocorre nas células neoplásicas mais agressivas^[49]. Quando é observado brotamento no CCR precoce, as taxas de metástases linfonodais são muito aumentadas, chegando a 42% na série de Ueno e col. e 22,88% na metanálise de Choi e col. A visualização de um número de brotamentos maior ou igual a cinco por campo de magnificação de 200 vezes (brotamento grau 2/3) na peça ressecada endoscopicamente representa necessidade de complementação com tratamento cirúrgico^[33].

Figura 5 - Esquema demonstrativo do significado do achado de brotamento na histopatologia: grupamentos de até cinco células localizados no espaço intersticial à frente do limite de invasão tumoral

Exemplificando o significado dos achados acima descritos, a avaliação anatomopatológica de uma lesão ressecada endoscopicamente como CCR precoce pode indicar necessidade de complementação por tratamento cirúrgico, pela suspeita de invasão tumoral até o terço médio ou distal da camada submucosa (SM2 ou SM3, respectivamente), confirmada indiretamente pela observação de invasão tumoral além de 1.000 μm de profundidade. Em outro cenário, uma lesão tratada inicialmente por colectomia segmentar ou retossigmoidectomia pode revelar invasão neoplásica apenas até SM1, sem outros achados histopatológicos de alto risco, determinando que o tratamento endoscópico teria sido suficiente para a obtenção de cura.

Dentre todos esses fatores de risco, a profundidade de invasão é o único fator de risco passível de suspeição diagnóstica no pré-operatório, por meio de propedêutica endoscópica detalhada. Desta forma, torna-se clara a necessidade do desenvolvimento de métodos endoscópicos para estadiamento pré-operatório da profundidade de acometimento do CCR precoce, antes da definição do tipo de tratamento a ser oferecido ao paciente.

1.5 Estadiamento endoscópico do CCR

Frente a essa importância do diagnóstico preciso de profundidade de acometimento neoplásico, análises retrospectivas e prospectivas de várias séries de casos de peças ressecadas cirúrgica e endoscopicamente levaram à padronização de classificações endoscópicas que correlacionam características encontradas à avaliação sob luz branca, sob luz de largura de banda estreita, após aplicação de corantes tópicos e sob magnificação óptica com a probabilidade de presença de displasia ou malignidade, e com o nível de profundidade de invasão carcinomatosa. A seguir, detalharemos aquelas mais comumente utilizadas pela sua importância clínica e reprodutibilidade.

1.5.1 Classificação Endoscópica de Paris

A classificação de Paris (Figura 7), descrita no ano de 2003 ^[50] e revisada em 2005 ^[51], surgiu como uma versão a ser difundida para o mundo

ocidental da classificação japonesa de neoplasias superficiais. Ela procura uniformizar a descrição macroscópica das lesões superficiais ao longo de todo o trato gastrointestinal, e inclui neoplasias superficiais escamosas do esôfago, glandulares do esôfago (na presença de metaplasia colunar), e glandulares do estômago, cólon e reto. Denomina como “tipo 0” as lesões superficiais, em oposição aos tipos I-IV da classificação clássica de Borrmann ^[52] (Figura 6) para as neoplasias avançadas no estômago.

Figura 6 - Classificação clássica de Borrmann para neoplasias gástricas avançadas. Tipo I, protruso ou polipoide; tipo II, úlcera com bordos não infiltrados; tipo III, úlcera com bordos infiltrados; e tipo IV: *linitis plastica*, que toma toda a extensão do órgão, sendo difícil a distinção com a mucosa normal

Independentemente do segmento, as lesões tipo 0 são divididas em cinco classes principais, com características que devem ser evidenciadas

com a utilização de cromoendoscopia, endoscopia de alta resolução e magnificação de imagem sempre que disponíveis (Figura 7):

- protrusas (0-I): incluem aquelas lesões cuja altura máxima em relação à mucosa normal excede 2,5 mm (correspondente ao diâmetro médio de um fórceps de biópsia quando fechado), e são subdivididas em pediculadas (0-Ip) ou sésseis (0-Is);
- planas (0-II): correspondem às lesões de altura máxima inferior a 2,5 mm, sendo subdivididas em plano-elevadas (0-IIa), planas (0-IIb) e plano-deprimidas (0-IIc);
- escavadas ou ulceradas (0-III): que apresentam solução de continuidade sobre a superfície;
- tipos mistos: por exemplo, quando há associação de componente predominante plano-elevado com componente plano-deprimido (0-IIa+IIc), ou de componente plano-deprimido com componente escavado (0-IIc + III).

Figura 7 - Classificação de Paris. Para diferenciar as lesões 0-Is das lesões 0-Ip, utiliza-se a medida de 2,5 mm, correspondente a um fórceps de biópsia quando fechado

As lesões 0-Ip correspondem a cerca de 50% das lesões em séries de casos japonesas, e até 80% das lesões em séries de casos ocidentais ^[50]. Cabe lembrar que grande número de lesões 0-IIa é incorretamente classificado na prática clínica como 0-Ip, conforme evidenciado na revisão dos casos do estudo de coorte retrospectiva “*National Polyp Study*” ^[53, 54],

provavelmente, a proporção de lesões plano-elevadas e lesões sésseis não é tão diferente entre as populações orientais e ocidentais.

O tamanho radial da lesão também é importante para determinar a probabilidade de invasão submucosa na presença de malignidade (Gráfico 3). A invasão submucosa é mais encontrada nas lesões com componente deprimido (0-IIc, 0-IIa+IIc, ou 0-IIc+IIa), partindo de 7% em lesões menores que 5 mm e podendo chegar a cerca de 90% nas lesões maiores que 20 mm em série de 19.560 lesões ^[50]. As lesões elevadas 0-Ip e 0-Is e as lesões plano-elevadas 0-IIa e 0-IIb também apresentam probabilidade de invasão submucosa diretamente proporcional ao seu tamanho, porém de forma menos acentuada que as lesões com componente deprimido (Gráfico 3). Entre as formas elevadas, o subtipo 0-Is apresentou maior probabilidade de invasão submucosa em série de 3.680 lesões ^[50]. A forma ulcerada é raramente encontrada no cólon, não sendo descrita nenhuma ocorrência em ambas as séries supradescritas.

Gráfico 3 - Probabilidade de neoplasia maligna com invasão da camada submucosa, conforme subtipo da classificação de Paris e o tamanho radial da lesão ^[50]

1.5.2 Classificação das lesões com componente de crescimento lateral

A classificação das lesões com componente de crescimento lateral (LSTs, do acrônimo em inglês *Lateral Spreading Tumors*) foi proposta inicialmente por Kudo ^[36, 54], para melhor caracterizar as lesões plano-elevadas com tamanho superior a 10 mm. Após cuidadosa lavagem com água do muco superficial e aplicação tópica de corante índigo-carmim a 0,4%, as lesões devem ser classificadas em um dos seguintes tipos morfológicos (Figura 8):

- não granulares plano-elevadas (LST-NG-F, *LST non-granular flat elevated*): lesões com superfície regular e homogênea, sem componentes nodulares.
- não granulares pseudodeprimidas (LST-NG-PD, *LST non-granular pseudodepressed*): apresentam superfície regular, com componente deprimido.
- granulares homogêneas (LST-NG-F, *LST granular homogeneous*): lesões com superfície tomada por nódulos de tamanhos variados, sem um nódulo dominante de tamanho aumentado;
- granulares nodulares mistas (LST-NG-NM, *LST granular nodular mixed*): lesões com superfície tomada por nódulos de tamanhos variados, apresentando um ou mais nódulos de tamanho muito aumentado em relação aos demais.

Dentre estes diferentes tipos, os que possuem maior probabilidade de invasão neoplásica da camada submucosa, na presença de malignidade, são as lesões granulares com componente nodular (varia de 7,1% em lesões menores que 2 cm até 38% em lesões maiores que 3 cm) e aquelas não granulares com componente pseudodeprimido (de 12,5% em lesões menores que 2 cm até 83,3% em lesões maiores que 3 cm) ^[54].

Figura 8 - Classificação proposta por Kudo para lesões de crescimento lateral. Imagens endoscópicas 2-4 gentilmente cedidas por Dr. Fábio S. Kawaguti e por Dr. Nelson T. Miyajima

1.5.3 Classificação do padrão de criptas de Kudo

A classificação do padrão superficial de criptas foi proposta inicialmente por Kudo ^[55, 56] para estabelecer uma relação entre o padrão superficial das aberturas das criptas visualizado à cromoendoscopia com magnificação e a probabilidade de existência de neoplasia maligna e a profundidade de invasão neoplásica. A avaliação deve ser realizada após adequada remoção com água do muco depositado sobre a superfície da lesão, seguida da aplicação tópica do corante de superfície índigo-carmim a 0,2%-0,4%, acompanhada ou não de complementação com aplicação tópica do corante vital violeta cristal. Esta classificação envolve classicamente sete subtipos (Figura 9):

- Tipo I: aspecto normal, arredondado;
- Tipo II: criptas aumentadas, estreladas ou arredondadas;
- Tipo III_L: criptas arredondadas e alongadas, de tamanho grande
- Tipo III_S: criptas arredondadas de pequenas dimensões, menores que no aspecto normal do tipo I;
- Tipo IV: criptas com padrão de giros cerebriformes ramificados;
- Tipo V_N: criptas de padrão irregular; e
- Tipo V_i: superfície com padrão não estrutural, sem qualquer padrão reconhecível.

De acordo com esta classificação, as lesões tipo I e tipo II não são neoplásicas e, portanto, não necessitariam de qualquer terapia endoscópica. Em série de 12.104 casos publicada em 2001 por Kudo e col., não foi observado nenhum caso de neoplasia maligna nestes dois grupos ^[56].

Figura 9 - Classificação dos padrões de cripta proposta por Kudo e col.

Aquelas lesões classificadas como III_L, III_S, IV e V_i são lesões neoplásicas, porém não necessariamente invasivas, e seriam candidatas a tratamento endoscópico. Individualmente, cada padrão apresenta probabilidade diferente de diagnóstico histológico final e invasão neoplásica da camada submucosa, variando de 0% no tipo III_L até 21% no tipo V_i (Gráfico 4).

Já as lesões sem padrão reconhecível, tipo V_N, representam em sua maioria neoplasias malignas com invasão profunda da camada submucosa, não sendo candidatas a tratamento endoscópico por este motivo.

Gráfico 4 - Achados histológicos comparados à classificação pelo padrão de criptas em série de 12.104 casos reportada por Kudo e col. É importante lembrar que neste estudo a maior parte das lesões tipo II não foi biopsiada ou ressecada, conforme protocolo da instituição, e que seu autor sugere que a proporção de lesões não neoplásicas neste grupo provavelmente seja maior

No ano de 2008, Matsuda e col. avaliaram prospectivamente uma série de 4.215 casos em 3.029 pacientes utilizando a classificação clássica de Kudo ^[57], determinando três grupos principais de lesões conforme os achados à cromoendoscopia com magnificação: padrão não neoplásico, compreendendo os tipos I e II; padrão não invasivo, compreendendo os tipos regulares III_L, III_S, IV e o tipo irregular V_i (quando este acomete regularmente toda a lesão); e padrão invasivo, que compreende todas as lesões tipo V_N e aquelas com o tipo V_i, quando este acomete apenas uma área demarcada

da lesão. Apenas 0,6% das lesões classificadas como padrão não invasivo apresentaram invasão submucosa profunda à avaliação histopatológica final, que contraindica o tratamento endoscópico inicial e indicaria o tratamento cirúrgico complementar. Dentre as lesões com padrão invasivo, no entanto, 86% apresentaram invasão da camada submucosa profunda à avaliação histopatológica. Tais achados indicam que a classificação original de Kudo possui bom valor preditivo positivo na avaliação pré-operatória das lesões candidatas a tratamento endoscópico.

Entretanto, conforme descrito até mesmo nos estudos iniciais de Kudo, o achado de criptas compatível com o tipo II inclui lesões pré-neoplásicas, além das lesões puramente hiperplásicas; são os adenomas sésseis serrilhados (SSA/P, do inglês *sessile serrated adenomas/polyps*), entidade crescentemente reconhecida como precursora do adenocarcinoma colorretal. Reconhecendo tal limitação da classificação original, Kimura e col. descreveram em 2012 um novo subtipo de padrão de criptas ^[58], denominado tipo II-O (do inglês *open*). Este padrão apresenta uma dilatação nas criptas encontradas no tipo II original, e a explicação para sua observação passa pelos achados histológicos que diferem as lesões puramente hiperplásicas descritas sob o tipo II daquelas lesões com displasia – achado essencial para o diagnóstico de SSA/P. Nas lesões hiperplásicas, o aumento da proliferação celular dá-se na base das criptas, levando ao achado clássico de criptas em “T”, ou em formato de bota; já nas lesões SSA/P, a proliferação celular neoplásica estende-se superficialmente para a lateral das criptas, o que determina um acúmulo de muco e o

alargamento do padrão arredondado ou estrelado regular observado no tipo II original (Figura 10).

Figura 10 - Imagens endoscópicas de duas lesões plano-elevadas, após aplicação de índigo-carmim a 0,4% e magnificação óptica de 150X. **A:** padrão de criptas tipo II-O, exibindo várias criptas com dilatação em meio a criptas arredondadas regulares. O diagnóstico histológico é de adenoma serrilhado (SSA/P). **B:** padrão de criptas tipo II tradicional de Kudo, com criptas regulares estreladas ou arredondadas. O diagnóstico histológico é de pólipó hiperplásico

1.5.4 Classificação universal de cromoscopia óptica com magnificação para tumores colorretais: equipe de especialistas do Japão (Japan NBI Expert Team – JNET)

A iluminação da superfície mucosa pelo espectro específico de luz verde e azul resalta o padrão de criptas e, principalmente, o padrão vascular das lesões (Figura 11). Os pequenos vasos submucosos adquirem uma coloração amarronzada e, quando disponível a magnificação óptica da imagem, é possível identificar claramente o seu padrão de arranjo (Figuras 11 e 12).

LB: luz branca; NBI: imagem por iluminação de largura de banda estreita (*Narrow Band Imaging*)

Figura 11 - Esquema ilustrativo destacando o papel da luz com largura de banda estreita azul-verde em ressaltar os vasos das camadas mucosa e submucosa superficial, que refletem a luz azulada com uma coloração em destaque dos tecidos adjacentes. Sob luz branca comum, os contornos dos vasos misturam-se às estruturas adjacentes

Existem pelo menos seis classificações japonesas (Sano, Hiroshima, Showa, Jikei, NICE e JNET ^[59]) que utilizam achados observados à iluminação com largura de banda de luz estreita na tentativa de descrever achados sugestivos de displasia ou malignidade. A classificação JNET é a mais recente delas e foi publicada em 2016 em um esforço conjunto dos especialistas japoneses, na tentativa de uniformizar os achados de todas as classificações em apenas uma, com reprodutibilidade aceitável.

As lesões são subdivididas em quatro tipos, após análise do padrão dos vasos submucosos e da estimativa do padrão superficial de criptas com o uso da cromoscopia óptica associada à magnificação óptica (Figura 12):

- Tipo 1: vasos não visíveis ou visíveis com padrão semelhante à mucosa adjacente; padrão superficial com pontos esbranquiçados ou similar à mucosa adjacente (correspondendo às criptas de padrão tipo I ou II de Kudo). O diagnóstico das lesões tipo 1 é de pólipos hiperplásicos ou de pólipos séssil serrilhados (SSA/P). O tratamento, quando indicado, é endoscópico;
- Tipo 2A: vasos de calibre regular, com distribuição regular; padrão superficial regular (tubular, ramificado ou papilar, correspondendo aos tipos III-S, IIIL e IV de Kudo). Seu diagnóstico é de lesão neoplásica adenomatosa, sem presença de displasia de alto grau. Seu tratamento é endoscópico;
- Tipo 2B: vasos de calibre variável, de distribuição irregular; padrão superficial irregular ou obscuro (correspondendo geralmente ao padrão de criptas Vi de Kudo). As lesões tipo 2B englobam desde neoplasia maligna intramucosa até neoplasia maligna com invasão superficial da camada submucosa. Seu tratamento é, a princípio, endoscópico;
- Tipo 3: vasos isolados, com interrupção de vasos de calibre aumentado; padrão superficial exibindo áreas amorfas (correspondendo ao padrão de criptas tipo Vn de Kudo). As lesões

tipo 3 são aquelas que possuem invasão profunda da camada submucosa, e seu tratamento endoscópico está contraindicado.

	Tipo 1	Tipo 2A	Tipo 2B	Tipo 3
Padrão Vascular	Não visível *1	<ul style="list-style-type: none"> • Calibre Regular • Distribuição Regular (padrão em malha/espiralado) *2 	<ul style="list-style-type: none"> • Calibre variável • Distribuição irregular 	<ul style="list-style-type: none"> • Áreas com vasos frouxamente organizados • Vasos calibrosos interrompidos
Padrão da superfície	<ul style="list-style-type: none"> • Pontos regulares escurecidos ou esbranquiçados • Similar à mucosa adjacente 	Regular (tubular/ ramificado/ papilar)	Irregular ou obscura	Áreas amorfas
Histologia provável	Pólipo hiperplásico/Pólipo séssil serrilhado	Neoplasia intramucosa de baixo grau	Neoplasia intramucosa de alto grau/ CCR com invasão superficial da submucosa*3	CCR com invasão submucosa profunda
Imagem endoscópica

*1. Se visível, o calibre dos vasos na lesão é similar ao daqueles da mucosa adjacente.

*2. A microvasculatura é comumente distribuída em um padrão pontilhado, e vasos com um padrão ordenado reticular ou espiralado podem não ser observados em lesões deprimidas.

*3. CCR com invasão profunda da submucosa pode estar incluso.

Figura 12 - Classificação JNET – reproduzida com autorização do autor principal, Y. Sano

1.5.5 Classificação Vascular de Rolim (classificação endoscópica do padrão vascular capilar de lesões colorretais com uso de FICE e magnificação óptica)

Como uma alternativa ao NBI, a fabricante Fujinon (Fujinon Corporation, Saitama, Japão) disponibiliza um modo de pós-processamento de imagem em tempo real que se baseia no conceito de tecnologia de estimativa espectral (SET, do inglês *Spectral Estimation Technology*). Ao toque de um botão na manopla do aparelho, a informação obtida pelo sensor

de imagem dos três canais de cores (vermelho, verde e azul) é processada, estimando-se qual imagem seria visível em um determinado espectro de luz em cada um dos três canais. A imagem é a seguir combinada, e o resultado observado visa aumentar o contraste das estruturas vasculares em relação ao tecido adjacente, bem como realçar as características superficiais das lesões (Figura 13). O nome dado pela fabricante à tecnologia é FICE (do inglês *Fuji Intelligent Color Enhancement System* ou Sistema de Aprimoramento de Cor Inteligente, da Fuji), e possui como vantagem a disponibilidade imediata sem necessidade de aplicação de corantes.

Figura 13 - Exemplos comparativos da imagem sob luz branca (à esquerda) e com uso do processamento FICE (à direita). **A:** íleo terminal normal; **B:** cólon transverso normal; **C:** pólipó sésil em cólon descendente com diagnóstico de adenoma com displasia de baixo grau

Em 2009, Teixeira e col. publicaram série de 309 lesões em 166 pacientes ^[60], propondo o uso desta tecnologia na tentativa de classificar as lesões colorretais entre normais, hiperplásicas ou neoplásicas. Esta classificação utiliza necessariamente o modo FICE, combinado à magnificação óptica de até 100 vezes, e divide as lesões em cinco subtipos (Figura 14):

- Tipo I: capilares subepiteliais finos, com forma linear e arranjo regular, ao redor das criptas da mucosa;
- Tipo II: hipovascularização ou capilares marginais de diâmetro maior, curvados ou retilíneos, porém uniformes, sem dilatações, sem destaque para o arranjo ao redor das criptas;
- Tipo III: numerosos capilares de diâmetro reduzido, irregulares e tortuosos, com dilatações pontuais frequentes, afilamentos em forma espiral, e evidente arranjo periglandular;
- Tipo IV: numerosos vasos alongados de diâmetro aumentado, espiralados ou retilíneos, com dilatações esparsas, localizados ao redor das glândulas vilosas;
- Tipo V: pleomorfismo de capilares, com arranjo e distribuição anormais, sendo visualizadas predominantemente várias estruturas vasculares calibrosas com arranjo desorganizado.

O estudo demonstrou sensibilidade de 99,2% e especificidade de 94,9% para a diferenciação entre lesão neoplásica (subtipos III – V) e não neoplásica (subtipos I e II) com o uso da classificação proposta.

Figura 14 - Classificação vascular de Rolim – reproduzida com autorização do autor, CR Teixeira

1.6 Tratamento endoscópico do câncer colorretal precoce

A técnica de tratamento endoscópico empregada depende das características da lesão, sempre devendo ser levada em consideração a necessidade de realização de ressecção em bloco [33].

Lesões polipoides pediculadas são ressecadas pela técnica conhecida como polipectomia, que consiste na secção do pedículo após apreensão do mesmo com uma alça metálica (alça de polipectomia) e aplicação de corrente elétrica por meio de um bisturi monopolar. Peculiaridades podem dificultar o tratamento endoscópico, como o diâmetro da cabeça do pólip, que pode até mesmo impedir a passagem da alça, ou a espessura do pedículo, que pode indicar a necessidade da aplicação de cliques metálicos ou dispositivos hemostáticos como o laço para polipectomia

(*endoloop*), em razão da possibilidade da presença de vasos de grande calibre (Figuras 15 e 16). A complicação mais comum da polipectomia com alça é o sangramento, imediato ou tardio, por lesão térmica.

Figura 15 - Esquema ilustrando a técnica de polipectomia, utilizada para lesões pediculadas 0-Ip

Figura 16 - Imagens endoscópicas da técnica de polipectomia, utilizada para lesões pediculadas. 1: identificação da lesão; 2: imagem sob processamento FICE, indicando padrão vascular tipo IV de Rolim; 3: cromoscopia com índigo-carmim e magnificação óptica, indicando predominância do tipo IV com áreas de padrão tipo III_L; 4: aplicação de alça hemostática profilática sobre o pedículo (*endoloop*); 5: apreensão do pedículo com alça de polipectomia; 6: aspecto da base do pedículo após secção diatérmica (imagem magnificada detalhando os vasos seccionados)

Lesões sésseis (0-Is) ou planas (0-IIa a 0-IIc) podem ser ressecadas por duas técnicas principais. A mais simples e amplamente difundida é a ressecção por mucosectomia endoscópica (EMR, do acrônimo em inglês *endoscopic mucosal resection*), na qual é utilizada uma alça metálica (alça de polipectomia) conectada a um bisturi elétrico monopolar para realizar a secção com margens da lesão. Para minimizar a possibilidade de lesão inadvertida da camada muscular própria, cria-se previamente à apreensão tecidual com a alça de polipectomia um coxim submucoso sob a lesão, por injeção perilesional de solução líquida (Figuras 17 e 18). A principal limitação da técnica de EMR é o tamanho da lesão a ser ressecada. Lesões maiores que 20 mm dificilmente são ressecadas em peça única, mediante uma única pega com a alça de polipectomia, sem que seja realizada uma secção inadvertida da camada muscular que resulte em perfuração; portanto, é este o tamanho máximo recomendado para realização desta técnica. As complicações mais comuns da EMR são perfuração e sangramento, que podem ser imediatos ou tardios, associados à lesão térmica.

Figura 17 - Esquema ilustrando a técnica de mucosectomia. 1: identificação da lesão plano-elevada ou séssil; 2: posicionamento da ponta do cateter injetor na camada submucosa; 3: injeção de solução líquida no espaço submucoso; 4: passagem de alça de polipectomia; 5. Apreensão da lesão e parte do coxim submucoso, seguida da secção diatérmica

Figura 18 - Imagens endoscópicas ilustrando a técnica de mucosectomia. 1: identificação de lesão séssil com superfície discretamente irregular; 2: cromoscopia com índigo-carmim combinada ao modo FICE e magnificação, exibindo padrão vascular de Rolim tipo III e padrão de criptas tipo IV; 3: injeção de solução salina no espaço submucoso; 4: apreensão da lesão e parte do coxim submucoso; 5: aspecto do leito de ressecção após a secção diatérmica; 6: fechamento da mucosa com cliques metálicos

A outra técnica empregada na ressecção de lesões sésseis (0-Is) ou planas (0-IIa a 0-IIc) é denominada dissecação endoscópica submucosa (ESD, do acrônimo em inglês *endoscopic submucosal dissection*), e consiste na dissecação com auxílio de *cap* plástico transparente pelo plano da submucosa sob a lesão a ser ressecada, entre a camada muscular própria e a camada submucosa superficial, por meio do uso de catéteres específicos. Esta dissecação é iniciada com a identificação precisa dos limites da lesão sob cromoscopia óptica ou convencional, após a aplicação de corantes tópicos, seguida da injeção submucosa com solução líquida hiperosmolar e incisão da camada mucosa. A submucosa é então meticulosamente dissecada, com tratamento apropriado dos vasos encontrados no percurso (Figuras 19 e 20). As vantagens da ESD estão na ausência de um tamanho máximo para dissecação, na possibilidade de controle preciso da profundidade de tecido submucoso retirado, na capacidade de terapia imediata, e na visão endoscópica clara de vasos de grande calibre e de perfurações inadvertidas. As limitações da ESD colorretal são sua dificuldade técnica, com curva de aprendizado extremamente acentuada, e a localização das lesões, que podem dificultar o movimento do aparelho ou mesmo tornar impossível o término do procedimento. As complicações principais são hemorragias e perfurações, imediatas ou tardias.

Figura 19 - Esquema ilustrando a técnica da ESD (dissecção endoscópica da submucosa). 1: identificação da lesão; 2: Injeção perilesional com solução líquida; 3: Incisão da camada mucosa; 4: dissecção controlada pelo plano da camada submucosa

Figura 20 - Imagens endoscópicas da técnica de ESD (dissecção endoscópica da submucosa). 1: identificação da lesão; 2: Injeção perilesional com solução líquida; 3 e 4: Incisão da camada mucosa; 5: dissecção controlada pelo plano da camada submucosa; 6: espécime da ressecção. Imagens gentilmente cedidas por Dr. Nelson T. Miyajima

Para contornar parte da dificuldade técnica da ESD, foi desenvolvida uma técnica híbrida que envolve injeção submucosa, dissecção parcial da

mucosa e submucosa de acordo com os preceitos da ESD acima descritos, seguida da ressecção com alça da lesão no plano do tecido submucoso. Esta técnica apresenta reprodutibilidade maior que a da ESD, com possibilidade de tratamento de lesões de tamanho maior que aquele alcançado pela EMR (Figuras 21 e 22).

Figura 21 - Esquema demonstrativo da técnica de ESD híbrida. 1: identificação da lesão; 2: injeção perilesional com solução líquida; 3 e 4: incisão circunferencial da camada mucosa; 5: apreensão com alça de polipectomia seguida de ressecção da peça

Figura 22 - Imagens endoscópicas da técnica de ESD (dissecção endoscópica da submucosa) híbrida. 1: injeção perilesional com solução líquida; 2 e 3: incisão circunferencial da camada mucosa; 4 e 5: apreensão da lesão com alça de polipectomia; 6: leito da ressecção. Imagens gentilmente cedidas por Dr. Nelson T. Miyajima

1.7 Tratamento cirúrgico

Qualquer suspeita de acometimento neoplásico mais profundo à avaliação endoscópica pré-operatória, ou a constatação de sinais de alarme à análise histopatológica da peça ressecada endoscopicamente – bordas acometidas ou indeterminadas, invasão mais profunda que 1.000 μm , presença de invasão linfovascular, brotamento grau 2 ou 3, tipo histológico desfavorável – deve indicar o tratamento cirúrgico ^[33]. O tratamento cirúrgico consiste na ressecção do segmento acometido com margens mínimas de 5 cm, obedecendo ao território do pedículo linfovascular a ser retirado em bloco (Figura 23).

Figura 23 - Esquema ilustrativo da anatomia colorretal com relação aos pedículos vasculares, onde se encontram os linfonodos de interesse na cirurgia do cólon. Parte dos linfonodos que drenam o reto encontra-se localizada no mesorreto, em destaque

Por exemplo, a ressecção de uma lesão localizada no cólon ascendente pode levar à necessidade da remoção em bloco de parte do íleo terminal, ceco, cólon ascendente e mesmo parte do cólon transversal, frente à necessidade de ligadura da artéria cólica direita e das artérias ileocecais. A

reconstrução neste cenário envolve uma anastomose látero-lateral entre o íleo e o cólon transverso (Figura 24).

Figura 24 - Esquema exemplificando a colectomia direita com ileotransversoanastomose, na ressecção de lesão localizada no cólon ascendente

Já a ressecção de lesões localizadas no cólon sigmoide envolve a necessidade de ligadura da artéria mesentérica inferior, que origina as artérias sigmoideas e a artéria retal superior. É necessário respeitar o território de vascularização para garantir a irrigação sanguínea adequada na região da anastomose, neste caso, colorretal término-terminal (Figura 25).

Figura 25 - Esquema exemplificando a retossigmoidectomia com anastomose colorretal, na ressecção de lesão localizada no cólon sigmoide

A ressecção cirúrgica de lesão localizada no reto possui desafios adicionais quando respeitados os princípios oncológicos, em razão de peculiaridades anatômicas desta região. A drenagem linfática é direcionada conforme seu suprimento sanguíneo: o reto proximal é vascularizado pela artéria retal superior, ramificação mais caudal da artéria mesentérica inferior; o reto médio e o reto inferior são vascularizados pelas artérias retais médias – cuja variação anatômica impede uma descrição precisa de sua origem – e pela artéria retal inferior, ramo da artéria pudenda interna.

Os linfonodos responsáveis pelo reto superior estão localizados ao longo da artéria mesentérica inferior até a artéria retal superior. Os linfonodos do reto médio e distal estão espalhados ao longo da estrutura de tecido adiposo que envolve o reto, denominada mesorreto, que é de difícil acesso ao cirurgião, apresenta vascularização abundante e é entremeada por estruturas de interesse, como o plexo hipogástrico e os nervos pélvicos.

Neoplasias do reto superior comportam-se como neoplasias do cólon, requerendo ressecção do pedículo linfovascular que envolve parte do cólon sigmoide. Neoplasias do reto médio e distal apresentam ainda a necessidade de ressecção do mesorreto, que pode prolongar o tempo e a morbidade do procedimento. Ademais, a ressecção de lesões localizadas no reto distal implica na realização de anastomoses coloanais, de risco, que não raramente requerem a confecção de ileostomia temporária em alça como parte inerente ao procedimento.

A técnica clássica da cirurgia colorretal por meio da laparotomia vem sendo substituída gradualmente com segurança oncológica por técnicas

menos invasivas assistidas por laparoscopia e até mesmo por técnicas com uso de portal único e cirurgia robótica ^[61-65].

1.8 Considerações da escolha pelo tratamento cirúrgico ou endoscópico

Na grande maioria dos centros médicos ao redor do mundo, a indicação cirúrgica clássica invasiva ou pouco invasiva é padrão frente a qualquer indício de malignidade nas lesões colorretais, independentemente da profundidade de acometimento tumoral. Isso ocorre principalmente por indisponibilidade de tratamento endoscópico de qualidade, mesmo com dados disponíveis de casos que sugerem segurança oncológica na ressecção de lesões neoplásicas com invasão até a camada submucosa superficial.

Ressecções endoscópicas, na ausência de complicações, determinam a recuperação rápida do paciente, com deambulação precoce e reintrodução da dieta até no mesmo dia do procedimento. São procedimentos seguros, com grande aplicabilidade em centros de referência, que podem ser conduzidos até mesmo sob sedação endovenosa, sem necessidade de anestesia geral ^[66-68].

Anastomoses intestinais são inerentes ao tratamento cirúrgico tradicional e determinam sempre algum retardo na reintrodução da dieta via oral. Ademais, a necessidade da anastomose intestinal leva a risco de complicações como deiscência, que implicam em internação prolongada e

até mesmo em reintervenção cirúrgica, com mortalidade associada não desprezível ^[62].

Dessas considerações, nasceu a busca na literatura de maneira sistematizada aqui descrita e a avaliação combinada por metanálise dos dados obtidos, para responder às seguintes perguntas: o tratamento endoscópico é suficiente para a neoplasia colorretal precoce? Qual o seu desempenho frente ao tratamento tradicional?

A seguir, apresentaremos a metodologia empregada nesta revisão, os resultados encontrados e a metanálise dos dados extraídos dos estudos disponíveis na literatura que comparam o tratamento endoscópico versus o cirúrgico para a neoplasia colorretal precoce.

2 Métodos

2 MÉTODOS

2.1 Objetivos

O objetivo do presente estudo é localizar na literatura todos os estudos que comparam resultados entre o tratamento endoscópico (por meio da polipectomia, da EMR ou da ESD) e o cirúrgico (por meio de cirurgia aberta ou videolaparoscópica) da neoplasia maligna colorretal precoce; selecionar os estudos adequados para comparação por meio de metanálise, após aplicação de critérios de inclusão e exclusão; extrair os dados comparáveis entre estes estudos; e relatar os desfechos após a análise combinada destes, por meio de metanálise.

2.2 Registro

Esta revisão está registrada no banco de dados internacional PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prospero/), sob o número de registro CRD42014015630.

2.3 Critérios de elegibilidade e PICO (Patients, Intervention, Control, and Outcomes)

O estudo seguiu os preceitos do conjunto de diretrizes para realização de revisões sistemáticas e metanálises PRISMA ^[69, 70] (do inglês *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). A busca na literatura foi direcionada pela procura por estudos comparativos e randomizados; buscando aumentar a sensibilidade, filtros de idioma ou de data de aplicação não foram aplicados. Para serem incorporados à análise final, os estudos necessitaram demonstrar claramente que se adequavam aos critérios de inclusão da questão clínica inicial, por meio da sequência PICO (do inglês *Patients, Intervention, Control, and Outcomes* – pacientes, intervenção experimental, intervenção controle e desfechos), derivada das diretrizes PRISMA:

- P (pacientes): os pacientes incluídos são aqueles com neoplasia colorretal precoce, definida como diagnóstico histopatológico final de adenocarcinoma com invasão até camada submucosa (Tis ou T1).
- I (intervenção experimental): qualquer técnica de ressecção exclusivamente endoscópica que obedeça aos consensos de tratamento da neoplasia colorretal precoce, como a polipectomia, a EMR ou a ESD. Estudos que lançaram mão de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas transanais foram excluídos, por serem consideradas derivadas da técnica cirúrgica convencional,

com morbidade não comparável às técnicas cirúrgicas endoscópicas.

- C (intervenção controle): técnicas de ressecção cirúrgica, seja a aberta convencional ou a videolaparoscópica e suas derivações.
- O (desfechos): desfechos de curto e de longo prazo foram definidos para serem incluídos na análise final: mortalidade e recidiva a longo prazo, taxa de ressecção em bloco, taxa de ressecção curativa R0, tempo de procedimento e taxa de complicações. Estes resultados deveriam estar claramente definidos em cada estudo, sendo expressas as variáveis contínuas por meio de média e desvio-padrão, e as variáveis dicotômicas com seus valores demonstrados em números absolutos.

Foram excluídos textos incompletos e resumos, a partir dos quais não foi possível a extração dos dados em acordo com a sequência PICO acima descrita, com adequada avaliação metodológica.

2.4 Busca de dados

Dois autores independentes realizaram uma revisão sistemática de todos os artigos publicados até dezembro de 2016 em qualquer língua, a partir dos bancos de dados MEDLINE, EMBASE, LILACS, CENTRAL COCHRANE e EBSCO. Foi realizada uma busca cinzenta adicional nas referências dos artigos selecionados, bem como uma busca estendida utilizando-se os termos MESH encontrados nestes artigos.

A estratégia de busca no MEDLINE foi (colorectal neoplasms or sigmoid neoplasms or colonic neoplasms) AND (colectomy or colonic surgery or hemicolectomy or sigmoidectomy or rectosigmoidectomy) AND (endoscopic resection OR endoscopic treatment OR ESD OR endoscopy OR endoscopic submucosal resection OR mucosectomy OR EMR);

Uma estratégia simplificada foi utilizada na pesquisa dos demais bancos de dados, pelas limitações técnicas destes. Os termos buscados foram 'colon cancer' and 'surgery' and 'endoscopy'.

2.5 Seleção dos estudos

Os dois pesquisadores avaliaram a elegibilidade de todos os estudos obtidos de forma independente, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão discriminados acima. Discordâncias entre os pesquisadores foram resolvidas, por meio de consenso, em reuniões semanais realizadas durante a fase de seleção dos estudos.

2.6 Extração dos dados e desfechos avaliados

Os resultados foram extraídos de maneira independente pelos pesquisadores, por meio de formulário. Foram incluídos na análise final apenas dados publicados, disponíveis e comparáveis dos resultados a curto e a longo prazo do tratamento do CCR precoce.

2.6.1 Desfechos primários

- Mortalidade: mortalidade a curto prazo, associada aos procedimentos, e a longo prazo, dentro de período de tempo de seguimento mínimo de 24 meses;
- Recidiva: número absoluto de casos de recidiva local ou a distância, dentro de um período mínimo de seguimento de 24 meses;
- Ressecção em bloco: ressecção e recuperação da peça como um fragmento único, necessária para a avaliação adequada das margens de ressecção e dos parâmetros histopatológicos adicionais que indicam necessidade de complementação do tratamento endoscópico com o cirúrgico;
- Ressecção curativa (R0): observação de critérios de cura oncológica na avaliação histopatológica do produto das ressecções endoscópicas: margens verticais e horizontais livres, tipo histológico favorável, invasão neoplásica até camada submucosa superficial (até 1.000 µm), ausência de invasão linfovascular ou brotamentos grau 2/3.

2.6.2 Desfechos secundários

- Complicações: as complicações endoscópicas diferem por natureza das complicações cirúrgicas, muitas vezes não classificadas com a mesma gravidade de acordo com a escala de Clavien-Dindo ^[71] (Tabela 2). Complicações cirúrgicas incluem

infecção de ferida operatória, abscessos pélvicos, deiscência de anastomose e hemorragia da anastomose, situações com potencial necessidade de reabordagem cirúrgica sob anestesia geral [62, 63]. Anastomoses de risco e complicações anastomóticas não raro indicam necessidade de desvio de trânsito mediante a confecção de estomas, com impacto na qualidade de vida do paciente. Complicações endoscópicas incluem perfurações e hemorragias identificadas e tratadas imediatamente durante o procedimento endoscópico, e casos de hemorragias tardias tratadas por endoscopia sob sedação ou apenas por suporte clínico com administração de concentrados de hemácias. São raros os casos de reabordagens cirúrgicas invasivas após complicações endoscópicas tardiamente diagnosticadas [66]. Por estes motivos, foi realizada uma análise de subgrupo incluindo apenas os pacientes que necessitaram de procedimentos cirúrgicos de urgência em decorrência de complicações, caracterizando um quadro de gravidade maior.

- Tempo de procedimento: duração média dos procedimentos, expressos como média e desvio-padrão.

Tabela 2 - Escala de Clavien-Dindo para complicações cirúrgicas ^[71]

Grau	Definição
Grau I	Qualquer desvio do plano pós-operatório normal, sem necessidade de tratamento farmacológico, endoscópico, radiológico ou cirúrgico. Regimes terapêuticos aceitos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, eletrólitos e fisioterapia. Este grau também inclui infecções de ferida operatória tratadas no leito.
Grau II	Requer tratamento farmacológico por droga além daquelas permitidas no grau I. Transfusões sanguíneas e nutrição parenteral também estão incluídas.
Grau III	Requer intervenção cirúrgica, endoscópica ou radiológica.
Grau III-a	Intervenção não requer anestesia geral.
Grau III-b	Intervenção requer anestesia geral.
Grau IV	Complicação com risco de morte (inclui complicações em sistema nervoso central), necessitando de terapia em unidade de terapia intensiva ou semi-intensiva.
Grau IV-a	Disfunção de único órgão (incluindo diálise).
Grau IV-b	Disfunção de múltiplos órgãos.
Grau V	Morte do paciente.
Sufixo “d”	Se o paciente sofrer de complicação no momento da alta, o sufixo “d” é adicionado ao respectivo grau de complicação. Este sufixo indica a necessidade de seguimento para avaliação adequada da complicação.

2.7 Risco de viés em cada estudo

A escala de Newcastle (The Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale for Cohort Studies ^[74]) foi utilizada para avaliação do risco de viés presente em cada estudo, individualmente (Tabela 3). Esta escala analisa três aspectos principais dos estudos de coorte: seleção, comparabilidade e desfechos. Cada um dos oito subitens dentro destes três segmentos principais recebe no máximo um ponto, de acordo com a interpretação do texto do artigo selecionado, e uma pontuação total acima ou igual a seis determina o nível de viés como aceitável no estudo.

A utilização desta escala direciona de maneira objetiva a interpretação dos métodos de cada estudo selecionado, não prescindindo da também efetuada análise individual e minuciosa dos métodos de cada um deles.

Tabela 3 - Escala de Newcastle-Ottawa para avaliação de qualidade de estudos de Coorte

Seleção	1) Representatividade da coorte exposta	a) verdadeiramente representativa do câncer colorretal na comunidade ☐ b) razoavelmente representativa do câncer colorretal na comunidade ☐ c) grupo seletivo de usuários (ex: enfermeiras, voluntários) ☐ d) não descrita a origem dos pacientes ☐
	2) Seleção da coorte não exposta	a) escolhida a partir da mesma comunidade que a coorte exposta ☐ b) escolhida de uma fonte diferente ☐ c) sem descrição da origem da coorte não exposta ☐
	3) Averiguação da exposição	a) registro seguro (ex: prontuário médico) ☐ b) entrevista estruturada ☐ c) registro escrito pelo paciente ☐ d) sem descrição ☐
	4) Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	a) sim ☐ b) não ☐
Comparabilidade	1) Comparabilidade das coortes com base no desenho ou na análise	a) o estudo controla para a característica da doença entre os grupos (escolher a característica mais importante) ☐ b) o estudo controla para qualquer fator adicional ☐ (este critério pode ser modificado para indicar necessidade de controle para um segundo fator importante)
Desfechos	1) Avaliação dos desfechos	a) avaliação cega independente ☐ b) correlação com registros (ex: dados de prontuário) ☐ c) paciente relata o desfecho ☐ d) sem descrição ☐
	2) O seguimento foi longo o suficiente para ocorrer o desfecho	a) sim (mínimo de 24 meses para desfechos de longo prazo) ☐ b) não ☐
	3) Seguimento dos pacientes	a) seguimento completo – todos os pacientes incluídos ☐ b) pacientes perdidos durante o seguimento não resultam em viés – pequeno número perdido -> 80 % (selecionar % adequada) do seguimento, ou descrição daqueles perdidos disponível ☐ c) taxa de seguimento < 80 % (selecionar % adequada), sem descrição dos pacientes perdidos ☐ d) não declarado ☐

2.8 Sumário de medidas

Para possibilitar o cálculo do risco absoluto (RA) associado a cada desfecho em cada estudo, foi efetuada a extração dos dados individuais dos pacientes a partir do texto dos estudos. Tal cálculo é imprescindível para a obtenção da diferença de risco entre as medidas, a qual na presença de significância estatística permite a expressão do número necessário para tratar (NNT – do inglês *number necessary to treat*) ou do número necessário para causar dano (NNH – do inglês *number necessary to harm*).

Variáveis contínuas necessitaram ser documentadas na forma de média e desvio-padrão, para possibilitar a sua inclusão na análise final. A expressão do desvio-padrão de cada média é necessária para permitir a comparação balanceada entre essas médias, efetuada durante o processo matemático da metanálise.

Os resultados foram expressos com seus intervalos de confiança de 95% para demonstrar significância estatística.

2.9 Método de análise

A análise conjunta dos dados (metanálise) foi realizada utilizando-se o programa Review Manager (RevMan) 5.3 ^[73], obtido da página da web Cochrane Informatics & Knowledge Management Department. Diferenças de risco de variáveis dicotômicas foram calculadas utilizando-se um modelo de efeito fixo, resultando em gráficos de *funnel plot* e *forest plot*. Testes de

Mantel-Haenszel foram empregados para calcular um intervalo de confiança de 95% para a diferença de risco de cada desfecho; um valor de P abaixo de 0,05 (intervalo de confiança de 95%) foi considerado estatisticamente significativo. Níveis de consistência entre os estudos foram obtidos e expressos em chi-quadrado (χ^2) e em I^2 .

Os gráficos gerados pelo programa *Review manager* versão 5.3 são descritos na língua inglesa, e foram representados em sua escala original com os seguintes itens descritivos: *Risk difference*: diferença de risco; *M-H*: Mantel Haenzel; *Fixed*: análise por efeito fixo; *95% CI*: intervalo de confiança de 95%; *Study or Subgroup*: estudo ou subgrupo; *Events*: número de eventos do desfecho; *Total*: total de participantes daquele grupo naquele desfecho; *Weight*: peso do estudo na análise; *Heterogeneity* e I^2 : representação da heterogeneidade; *SE (RD)*: erro-padrão da diferença de risco; *RD*: diferença de risco.

2.10 Risco de viés entre os estudos

Vieses de publicação foram pesquisados por meio de gráficos de *funnel plot* gerados a partir da amostra estudada. Para detecção desses vieses, é necessária a identificação de estudos que se encontram graficamente expostos além dos limites do funil calculado. Gráficos de *forest plot* foram utilizados para demonstrar relação entre o tamanho da amostra e o tamanho do efeito, expressando graficamente o resultado final das comparações em cada um dos desfechos. Mesmo que as orientações

descritas no manual Cochrane para revisões sistemáticas indiquem valor para o uso de gráficos de funil apenas para grupos de dez ou mais estudos randomizados, o modelo foi utilizado na presente análise a fim de treinamento de raciocínio, frente às limitações dos achados da literatura sobre o tema estudado.

2.11 Análises adicionais

Conforme Higgins ^[76], a categorização de valores de homogeneidade expressa pelo I^2 como baixo (25%), moderado (50%) e alto (75%) não é apropriada para todas as categorias de variáveis. Por exemplo, um valor de I^2 de 45% observado a partir da combinação e metanálise de resultados numéricos de uma pesquisa de nível de qualidade de vida, gerados por várias amostras de pacientes, é aceito como um resultado de heterogeneidade aceitável, e o valor numérico final dessa combinação e metanálise é aceito como verdadeiro (observados intervalo de confiança e erro *alpha* adequados). Entretanto, um valor de I^2 de 45% não é aceitável para validar o resultado de uma combinação e metanálise de dados na área das ciências exatas, na qual alta precisão e consistência entre os valores individuais das amostras são essenciais e desejadas para conclusões de resultados reprodutíveis.

Como a homogeneidade fortalece os resultados obtidos em uma metanálise, um limiar de 50% foi determinado como adequado na análise realizada. Uma análise complementar, determinada análise de sensibilidade,

deve ser realizada para qualquer desfecho cujo resultado é considerado de alta heterogeneidade (I^2 maior que 50%): utilizando-se o gráfico de funil gerado para aquela amostra, identifica-se o grupo de resultados de cada estudo, representado como um ponto no gráfico; estudos isolados fora do funil de distribuição normal esperado para aquele desfecho – determinados estudos *outliers* – são detectados e excluídos; uma nova análise combinada dos resultados é computada, gerando um novo gráfico de *forest plot*, e um novo valor de heterogeneidade é obtido. Entretanto, esta análise só é recomendada a partir de grupos de dez estudos descritos no gráfico de funil, conforme recomendado pelo manual Cochrane para revisões sistemáticas [75].

Quando a exclusão de *outliers* não resulta em diminuição da heterogeneidade da amostra, quando não é possível a identificação de estudos isolados fora do funil, ou quando o número de estudos participantes é baixo e não permite a realização de análise de sensibilidade, a hipótese é de que a heterogeneidade verdadeira ocorreu. Isso por sua vez é decorrente da natureza dos valores de resultados incluídos na análise, que são secundários às características daquele desfecho, e não da inclusão de estudo com viés para determinado grupo de intervenção. Nesta situação de heterogeneidade verdadeira, é utilizado o modelo de efeito randômico para a realização dos cálculos da metanálise. O modelo de efeito randômico não leva em consideração o tamanho da amostra para determinação do tamanho do efeito, o que resulta em menos viés decorrente de estudos diferentes com tamanhos de amostra divergentes entre si.

3 Resultados

3 RESULTADOS

3.1 Seleção dos estudos

Um total de 12.905 estudos foi encontrado no PUBMED e 12.818 foram identificados no EMBASE e nas demais bibliotecas (Figura 26).

Figura 26 - A. Resultados a partir da busca na base de dados PUBMED;
B. Resultados a partir da busca nas demais bases de dados

Após aplicação preliminar de critérios de inclusão e exclusão sobre os títulos e resumos, 16 artigos foram encontrados. Destes, seis consistiam em resumos publicados em congressos, cujos dados não eram extraíveis, sendo portanto excluídos. Dos outros dez artigos com texto completo que

passaram por esta seleção preliminar, seis foram retirados da análise final (Figura 27):

- Cooper e col. ^[76] reportaram a partir do banco de dados norte-americano SEER resultados a curto e longo prazos de uma coorte de 2.077 pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma T1N0M0 a partir de 1992, e procuraram identificar os fatores de risco associados à opção pelo tratamento cirúrgico ou pelo endoscópico. Não estão disponíveis os dados de critérios de cura endoscópica como taxa de ressecção em bloco e taxa de ressecção curativa R0 em nenhum dos grupos, o que torna impossível medir o viés contra o tratamento experimental. Ainda assim, o autor conclui que não há diferença estatística nos resultados a longo prazo de recidiva e mortalidade; chama a atenção neste estudo a diferente taxa de complicações entre os grupos: 1,4% no grupo endoscópico versus 8,8% no grupo cirúrgico ($P < 0,001$).
- Hon SS e col. ^[77] compararam, no ano de 2011, 14 pacientes com CCR precoce submetidos à ressecção endoscópica com 30 pacientes submetidos à ressecção local por meio de cirurgia transanal (TEMS), e não cirurgia convencional.
- Banghu e col. ^[78] analisaram retrospectivamente 43.494 pacientes com CCR estágio de 0 a I, a partir do banco de dados SEER. Apesar do grande número de pacientes, neste estudo não é possível analisar individualmente os resultados dos pacientes com estadiamento Tis e T1.

- Nakamura e col. ^[79] relataram os resultados a curto prazo do tratamento endoscópico comparado ao cirúrgico em 490 pacientes com lesões superficiais, incluindo lesões benignas. Os resultados foram inicialmente incluídos na análise final, em razão da utilização de técnicas semelhantes e da obtenção de resultados semelhantes aos demais estudos encontrados. Porém, após discussão conjunta, o estudo foi excluído, pois não é possível precisar os resultados da análise histopatológica dos dois grupos a partir do texto publicado, e a inclusão de lesões benignas introduz um viés não mensurável no resultado final de ressecção curativa, e nos desfechos de mortalidade a longo prazo e recidiva.
- Hon SS e col. ^[80] publicaram, em novembro de 2015, o resultado do tratamento de 120 pacientes com diagnóstico de “neoplasia colorretal epitelial precoce”, termo utilizado pelo autor para descrever pacientes com adenomas suspeitos à avaliação endoscópica de malignidade invasiva até a camada submucosa superficial, incluindo um grande número de lesões benignas na análise – cerca de 80%; ademais, o autor excluiu pacientes com biópsias pré-operatórias que demonstraram malignidade.
- Nam e col. ^[81] reportaram os resultados a longo prazo de coorte retrospectiva de 430 pacientes com adenocarcinoma T1 tratados por ressecção local ou por cirurgia, incluindo no grupo de ressecção local alguns pacientes submetidos à ressecção transanal; não é possível extrair do texto publicado os resultados dos pacientes submetidos apenas à ressecção endoscópica.

Quatro estudos foram então incluídos na metanálise e análise quantitativa final, com um número máximo de 1.102 e mínimo de 339 pacientes incluídos em um único desfecho (Figura 27).

Figura 27 - Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na análise final, a partir da busca inicial

3.2 Características dos estudos e detalhamento da sequência PICO analisada

Não foram encontrados estudos comparativos randomizados que obedecem aos critérios de inclusão e exclusão, dentre aqueles obtidos na busca inicial. Quatro estudos foram incluídos na análise final, todos de coorte retrospectiva, cujos dados foram coletados prospectivamente e publicados na língua inglesa entre os anos de 2012 e 2015: Kiriya e col.^[84], Heo e col.^[85], Kim e col.^[86], e Asayama e col.^[87].

Seguindo a questão clínica inicial, foram incluídos apenas pacientes com adenocarcinoma colorretal precoce, com invasão até a camada submucosa.

O tratamento endoscópico, doravante denominado “experimental”, consistiu nas técnicas já descritas de polipectomia, EMR, ESD ou ESD híbrida em todos os estudos (Tabela 4).

O tratamento cirúrgico, doravante denominado “controle”, foi efetuado utilizando-se a técnica assistida por laparoscopia ou a técnica convencional, por meio de laparotomia; os estudos incluídos excluíram as técnicas minimamente invasivas transanais (Tabela 4).

Os pacientes que foram submetidos à ressecção cirúrgica por indicação oncológica após o tratamento endoscópico inicial foram analisados segundo o princípio de intenção de tratamento, sendo incluídos no grupo experimental para análise dos resultados de complicações e resultados a longo prazo.

Com relação aos desfechos analisados a partir dos estudos encontrados, é de grande importância descrever que não foram todos os estudos que relataram os desfechos de interesse com dados extraíveis, observando-se, portanto, variação no número total de pacientes incluídos em cada desfecho. Nenhum caso de mortalidade a curto prazo foi relatado em ambos os grupos.

Tabela 4 - Técnicas endoscópicas e cirúrgicas utilizadas nos estudos

Estudo	Técnica endoscópica (n)	Técnica cirúrgica (n)
Kiriyama, 2012	ESD (297)	VLP (292)
Heo, 2014	Mucosectomia (136), ESD (25) e ESD híbrida (7)	VLP (43) e convencional (27)
Kim, 2015	Mucosectomia (63), ESD (15), não descrita* (9)	Parcialmente descrita**
Asayama, 2015	Polipectomia (NI), mucosectomia (NI) e ESD (NI)	Parcialmente descrita**

ESD: dissecação endoscópica submucosa; VLP: técnica assistida por laparoscopia. * Obtenção de peça fragmentada por técnica não descrita. ** O estudo exclui técnicas minimamente invasivas transanais, utilizando apenas casos submetidos à ressecção radical associada à linfadenectomia. NI: não informado.

Os resultados de mortalidade para CCR foram identificados em três estudos, porém apenas dois deles foram utilizados em virtude de viés explanado no próximo tópico. Números relativos à taxa de recorrência a longo prazo, ressecção em peça única, ressecção curativa e complicações foram relatados em apenas três estudos. Já o tempo total de procedimento foi reportado em média com desvio-padrão em apenas dois estudos (Figura 27).

3.3 Risco de viés em cada estudo

Conforme explicado acima, o risco de viés em cada estudo foi avaliado utilizando-se a escala de Newcastle. Um escore igual ou acima de seis foi utilizado para considerar adequado o nível de viés em cada estudo; todos os estudos incluídos foram considerados adequados, de acordo com a escala (Tabela 5). Entretanto, quando os métodos de cada estudo foram analisados, outras possíveis fontes de viés foram identificadas.

No estudo de Kiriya e col., a escolha do tratamento foi realizada com base na avaliação endoscópica da lesão: quando achados sugestivos de invasão mais profunda foram encontrados à análise com magnificação e uso de NBI, o tratamento escolhido foi o cirúrgico. Quando sinais de invasão neoplásica mais profunda não eram encontrados, procedia-se à ressecção endoscópica. Há, portanto, uma diferença na profundidade de invasão da neoplasia precoce entre os dois grupos, encontrando-se pacientes com doença em submucosa profunda no grupo controle. Por esse motivo, os dados de recidiva e mortalidade extraídos desse estudo não foram incluídos na análise final. Os desfechos de ressecção em bloco, ressecção curativa, complicações e tempo de procedimento foram aproveitados nesse estudo, conquanto não ocorreu influência desses valores a favor do grupo experimental.

Utilizando-se raciocínio semelhante, no estudo de Kim e col., apenas os dados de pacientes que foram incluídos no estudo com critérios

histológicos favoráveis, em ambos os grupos de tratamento, foram analisados para os desfechos de recidiva e mortalidade a longo prazo.

Desfecho que merece atenção quanto à ocorrência de viés para interpretação dos resultados é o da taxa de complicações, reportada em três estudos. O valor absoluto do número de complicações pode não refletir a morbidade acumulada com o número de desfechos observados, considerando-se que complicações cirúrgicas são de gravidade superior às complicações endoscópicas. Frente a essa observação, efetuou-se uma subanálise de complicações que necessitaram de intervenção cirúrgica, a qual incluiu dois dos estudos: Kiriya e col. e Heo e col. O estudo de Kim e col. não detalha quantos pacientes que tiveram complicações no grupo controle necessitaram de intervenção cirúrgica, porém, ressalta que nenhum dos dois casos de perfuração observado no grupo experimental necessitou de correção operatória.

Um desfecho que apresenta fonte de viés em todos os estudos é o tempo de procedimento. A dissecação do mesorreto na cirurgia do reto é um passo consideravelmente mais demorado que a linfadenectomia realizada na cirurgia do cólon, e há diferenças na localização topográfica das lesões entre os grupos experimental e controle. Entretanto, nenhum dos dois estudos incluídos nesse desfecho apresenta diferença com significância estatística para essa característica demográfica: no estudo de Kiriya e col. 20,16% das 292 lesões tratadas por cirurgia estavam localizadas no reto, e no estudo de Heo e col. esta proporção é de 40% das 70 lesões.

Tabela 5 - Resultados individuais da escala de Newcastle e indicadores de viés nos estudos

Estudos	Vieses dos estudos	Pontuação da escala de Newcastle
Kiriyama e col.	Coorte retrospectiva, possíveis diferenças de estadiamento entre os pacientes selecionados para cada grupo	6
Heo e col.	Coorte retrospectiva	7
Kim e col.	Coorte retrospectiva	8
Asayama e col.	Coorte retrospectiva	7

3.4 Resultados dos estudos individuais

Abaixo, listam-se as características dos pacientes dos estudos incluídos. O número de pacientes em cada grupo, a idade dos pacientes, a localização da neoplasia (em cólon ou reto) e o tamanho das lesões são os dados disponíveis sobre as características das populações de três dos estudos incluídos (Tabela 6). O estudo de Asayama e col. detalha apenas os dados referentes aos pacientes sem critérios de cura endoscópica, os quais, apesar de receberem uma análise pormenorizada de sua evolução, não estão incluídos no escopo desta análise.

Tabela 6 - Características dos pacientes, dados extraídos

	Idade		Localização			Tamanho, mm		N	
	E	C		E	C	E	C	E	C
1. Kiriya, 2012	65 ± 10	62 ± 10	Co	185	243	37 ± 19	20 ± 12	297	292
			Re	112	49				
2. Heo, 2014	62 ± 10	63 ± 9,5	Co	125	42	19.8 ± 121	26.1 ± 13,4	168	70
			Re	43	28				
3. Kim, 2015	59 ± 10,5	59,8 ± 10,4	Co	60	98	18 ± 9	26 ± 10	90	185
			Re	27	73				
4. Asayama, 2015	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	63	18

E: grupo experimental (ressecção endoscópica); C: grupo controle (cirurgia); Co: Cólon; Re: Reto; ND: não disponível. *No estudo de Asayama e col. não é possível a obtenção dos dados demográficos dos pacientes T1a sem critérios de gravidade

A significância dos dados reportados em cada estudo também foi avaliada, utilizando-se o programa *Critically Appraised Topic* (CAT) para validação e aplicabilidade ^[86]. Taxas de eventos nos grupos cirúrgico e endoscópico (TEGC e TEGE, respectivamente), bem como o aumento do risco absoluto (ARA) ou redução do risco absoluto (RRA), com seus intervalos de confiança de 95%, foram relatados; os valores de NNT e NNH derivados destes achados também foram determinados e relatados, quando de significância estatística. Os resultados individuais de cada desfecho estão apresentados abaixo (Tabelas 7 a 13).

3.4.1 Mortalidade a longo prazo

Nenhum dos dois estudos incluídos apresentou diferenças na taxa de mortalidade a longo prazo entre os dois grupos. Cabe ressaltar que o estudo de Asayama e col. não apresentou nenhum evento em ambos os grupos, quando considerados apenas os pacientes com critérios de cura endoscópica (Tabela 7).

Tabela 7 - Mortalidade a longo prazo

Estudo	TEGC	TEGE	ARA	95% IC	NNH
Kim, 2015	0,012	0	0,012	[0,004; 0,028]	NS
Asayama, 2015	0	0	0	NA	NA

TEGC: taxa de eventos no grupo controle; TEGE: taxa de eventos no grupo experimental; ARA: aumento do risco absoluto; IC: intervalo de confiança; NNH: número necessário para causar dano; NS: não significativo; NA: não se aplica

3.4.2 Recorrência a longo prazo

Nenhum dos três estudos incluídos apresentou, individualmente, diferenças estatísticas entre os dois grupos de tratamento. Há uma diferença no número absoluto de eventos em dois dos estudos; porém, estes valores são muito menores que o número total de eventos, portanto, o erro tipo I observado na análise não permite conclusões significativas (Tabela 8).

Tabela 8 - Recorrência a longo prazo

Estudo	TEGC	TEGE	ARA	95% IC	NNH
Heo, 2014	0,014	0,018	0,012	[-0,038; 0,030]	NS
Kim, 2015	0,018	0,023	0,005	[-0,042; 0,032]	NS
Asayama, 2015	0	0	0	NA	NA

TEGC: taxa de eventos no grupo controle; TEGE: taxa de eventos no grupo experimental; ARA: aumento do risco absoluto; IC: intervalo de confiança; NNH: número necessário para causar dano; NS: não significativo; NA: não se aplica

3.4.3 Taxa de ressecção em bloco

Os três estudos incluídos têm resultados com significância estatística a favor do grupo cirúrgico: o aumento do risco absoluto para ocorrência do desfecho, quando utilizado o tratamento endoscópico, variou de 8,9% a 12,5%. Isso reflete um número necessário para causar dano que varia de 8 a 11, que significa que, a cada 8 a 11 pacientes submetidos ao tratamento endoscópico (quando comparado com o grupo cirúrgico), um desfecho de ressecção em múltiplos fragmentos ocorreu nesta amostra (Tabela 9).

Tabela 9 - Taxa de ressecção em bloco

Estudo	TEGC	TEGE	ARA	95% IC	NNH
Kiriyama, 2012	1	0,85	0,125	[0,087; 0,163]	8
Heo, 2014	1	0,911	0,089	[0,046; 0,132]	11
Kim, 2015	1	0,897	0,103	[0,039; 0,167]	10

TEGC: taxa de eventos no grupo controle; TEGE: taxa de eventos no grupo experimental; ARA: aumento do risco absoluto; IC: intervalo de confiança; NNH: número necessário para causar dano; NS: não significativo; NA: não se aplica

3.4.4 Taxa de ressecção curativa

Resultados semelhantes ocorreram nos três estudos incluídos, a favor do grupo cirúrgico, quando observados os critérios de cura endoscópica. O aumento do risco absoluto variou de 8,9% a 19,2%, que resulta em um NNH que varia de 5 a 20 (Tabela 10).

Tabela 10 - Taxa de ressecção curativa

Estudo	TEGC	TEGE	ARA	95% IC	NNH
Kiriyama, 2012	1	0,808	0,192	[0,147; 0,237]	5
Heo, 2014	1	0,911	0,089	[0,046; 0,132]	11
Kim, 2015	0.995	0,944	0,051	[0,002; 0,100]	20

TEGC: taxa de eventos no grupo controle; TEGE: taxa de eventos no grupo experimental; ARA: aumento do risco absoluto; IC: intervalo de confiança; NNH: número necessário para causar dano; NS: não significativo; NA: não se aplica

3.4.5 Taxa de complicações

Apenas o estudo de Kiriya e col. observou diferença entre os dois grupos, em favor do grupo experimental, com um aumento do risco absoluto de 7,3% e um NNT correspondente de 14. Individualmente, nos demais estudos incluídos, não se observou diferença com significância estatística (Tabela 11).

Tabela 11 - Taxa de complicações

Estudo	TEGC	EER	ARA	95% IC	NNH
Kiriya, 2012	0,137	0,064	0,073	[0,025; 0,121]	14
Heo, 2014	0,143	0,071	0,072	[-0,019; 0,163]	NS
Kim, 2015	0,094	0,057	0,037	[-0,028; 0,102]	NS

TEGC: taxa de eventos no grupo controle; TEGE: taxa de eventos no grupo experimental; ARA: aumento do risco absoluto; IC: intervalo de confiança; NNH: número necessário para causar dano; NS: não significativo; NA: não se aplica

3.4.6 Taxa de complicações graves

A análise de subgrupo incluindo apenas os pacientes que necessitaram de tratamento cirúrgico em decorrência de complicações também apresentou significância estatística apenas no estudo de Kiriyaama e col., pela escassez de desfechos ocorridos no outro estudo analisado, Heo e col. (Tabela 12).

Tabela 12 - Taxa de complicações graves

ESTUDO	TEGC	TEGE	ARA	95% IC	NNH
Kiriyaama, 2012	0,116	0,003	0,113	[0,076; 0,150]	9
Heo, 2014	0,043	0,000	0,043	[-0,005; 0,091]	NS

TEGC: taxa de eventos no grupo controle; TEGE: taxa de eventos no grupo experimental; ARA: aumento do risco absoluto; IC: intervalo de confiança; NNH: número necessário para causar dano; NS: não significativo; NA: não se aplica

3.4.7 Tempo de procedimento

O tempo total de procedimento foi relatado com valores de média e desvios-padrão em apenas dois estudos, Kiriyaama e col. e Heo e col. Individualmente, não foram observados dados estatisticamente significantes (Tabela 13).

Tabela 13 - Tempo de procedimento

Estudo	DM	95% IC	NNT
Kiriyaama, 2012	100	[-697,12; 897,12]	NS
Heo, 2014	162	[-326,84; 650,84]	NS

DM: duração média; NS: não significante

3.5 Síntese dos resultados

As figuras a seguir representam as estimativas de diferença de risco, baseadas nos intervalos de confiança calculados para cada desfecho, descritos na forma de gráficos de *forest plot*. O risco de viés entre os resultados dos estudos decorrentes do tamanho da amostra também está descrito na forma de gráficos de *funnel plot*. As análises adicionais realizadas a partir da interpretação dos gráficos de funil, quando pertinentes, também estão descritas.

3.5.1 Mortalidade a longo prazo

A análise conjunta de 339 pacientes provenientes de dois estudos incluídos não resultou em significância estatística entre os dois grupos de tratamento. A diferença de risco obtida foi de -0,01, com intervalo de confiança de 95% entre -0,03 e 0,02, e $P = 0,43$. A distribuição dos resultados dos dois estudos, quando levado em consideração o tamanho da amostra (análise com efeito fixo) também não resultou em heterogeneidade alta, com descrição gráfica compatível no gráfico de funil (Figuras 28 e 29).

Figura 28 - Representação em *forest plot* dos resultados para mortalidade a longo prazo, com os resultados individuais e seus intervalos de confiança

Figura 29 - Representação em *funnel plot* dos estudos incluídos no desfecho de mortalidade específica a longo prazo, levando-se em consideração o tamanho das amostras e o erro-padrão observado em seus resultados de diferença de risco

3.5.2 *Recorrência a longo prazo*

Os resultados de recidiva a longo prazo, envolvendo 577 pacientes provenientes de três estudos, também não apresentaram diferença entre os grupos experimental e controle. A diferença de risco obtida foi de 0,00, com intervalo de confiança de 95% entre -0,02 e 0,03, e $P = 0,74$. É interessante observar como o aspecto do gráfico em funil reflete a homogeneidade dos resultados observados entre as amostras (Figuras 30 e 31).

Figura 30 - Representação em *forest plot* dos resultados para recidiva a longo prazo

Figura 31 - Representação em *funnel plot* dos resultados para recidiva a longo prazo

3.5.3 Ressecção em bloco

Os resultados combinados pela metanálise de 1.085 pacientes provenientes de três estudos demonstram que o tratamento cirúrgico é superior ao endoscópico para obtenção da peça em fragmento único: a diferença de risco obtida foi de -0,11, com intervalo de confiança de 95% entre -0,14 e -0,09, e $P < 0,05$ (Figuras 32 e 33). O NNH resultante dessa diferença de risco é igual a 10, significando que, a cada dez pacientes tratados por técnicas endoscópicas, ocorrerá um caso de ressecção em múltiplos fragmentos (ressecção em *piecemeal*).

Figura 32 - Representação em *forest plot* dos resultados para ressecção em peça única

Figura 33 - Representação dos resultados para ressecção em bloco por gráfico de funil

3.5.4 Ressecção curativa

Três estudos foram incluídos na análise de ressecção curativa, somando um total de 1.112 pacientes. A análise combinada dos três estudos resultou numa diferença de risco de 14% em favor do tratamento cirúrgico, com significância estatística expressa por um intervalo de confiança entre -0,17 e -0,11, e um $P < 0,05$. Entretanto, a heterogeneidade da amostra encontrada foi alta, de 91% (Figura 34).

Figura 34 - Representação em *forest plot* dos resultados para ressecção curativa, utilizando-se o modelo de efeito fixo. Notar alta heterogeneidade encontrada no resultado e os pesos dos estudos dependentes do tamanho de suas amostras

Apenas três estudos foram incluídos neste desfecho, portanto, não sendo possível a realização de uma análise de sensibilidade para diminuição da heterogeneidade; esta é uma das situações nas quais se considera que a heterogeneidade encontrada é verdadeira, sendo optado pelo emprego do modelo de efeito randômico para cálculo do resultado final. Assim, foi encontrada uma diferença de risco de -0,11 [IC 95% -0,21; -0,02, $P < 0,05$] em favor do grupo experimental. Cabe observar que, utilizando-se o efeito randômico, o intervalo de confiança aumentou consideravelmente, em parte, em decorrência do maior equilíbrio das amostras quando seu tamanho não é tão responsável pela magnitude do efeito observado (Figura 35).

Figura 35 - Representação em *forest plot* dos resultados para ressecção curativa, utilizando-se o modelo de efeito randômico. Notar que o tamanho do diamante resultante aumentou, refletindo o aumento do intervalo de confiança; a magnitude do efeito final não é tão influenciada pelo tamanho das amostras, que têm seu peso equilibrado neste modelo de cálculo

3.5.5 Complicações

A análise combinada do número total de complicações favoreceu o grupo experimental, com uma diferença de risco de -0,07 [IC 95% -0,10; -0,03, $P < 0,05$], sendo observada uma heterogeneidade baixa na amostra expressa pelo $I^2 = 0\%$. O NNT resultante dessa diferença de risco é de 15, que significa que a cada 15 pacientes tratados com técnica endoscópica em vez da cirúrgica, evita-se um evento de complicação (Figura 36). O gráfico de funil resultante dessa análise reflete a baixa heterogeneidade encontrada (Figura 37).

Figura 36 - Resultados combinados para o desfecho de complicações, descritos em gráfico de *forest plot*

Figura 37 - *Funnel plot* dos estudos para o desfecho de complicações

3.5.6 Complicações graves

A análise do subgrupo dos pacientes com complicações graves, definidas como complicações que necessitaram de intervenção cirúrgica, revelou vantagem para o grupo experimental. Considerando-se efeito fixo a partir das amostras, foi encontrada uma diferença de risco de -0,10 [IC 95% - 0,13; -0,06, $P < 0,05$], sendo observada, entretanto, uma heterogeneidade alta na amostra ($I^2 = 80\%$ - Figura 38). Apenas dois estudos foram incluídos para análise do desfecho, portanto, não sendo factível a realização de análise de sensibilidade; assim, foi empregado o modelo de efeito randômico, com observação de uma diferença de risco de -0,08 [IC 95% - 0,15; -0,01, $P < 0,05$] (Figura 39).

O NNT resultante dessa diferença de risco é de 13, que significa que a cada 13 pacientes tratados pela técnica endoscópica em vez da cirúrgica, evita-se um evento de cirurgia para correção de complicação.

Figura 38 - Forest plot dos estudos para o desfecho de complicações graves, calculadas com o modelo fixo, com observação de heterogeneidade elevada expressa pelo I^2 de 80%

Figura 39 - Forest plot dos estudos para o desfecho de complicações graves, calculadas de acordo com o modelo randômico

3.5.7 Tempo de procedimento

Dois estudos foram incluídos na análise deste desfecho. O resultado final apresentou, como no desfecho anterior, alta heterogeneidade. Utilizando-se o modelo de efeito randômico, foi encontrada uma diferença de médias de -130,34 minutos [IC 95% -190,5; -70,17, $P < 0,05$], no entanto, devendo ser considerada a heterogeneidade alta da amostra representada por um $I^2 = 80\%$ (Figura 40). Utilizando-se um valor de corte de 60 minutos, a interpretação do NNT decorrente dessa diferença de médias é de que, para cada dois pacientes tratados pela técnica endoscópica, 60 minutos de tempo de procedimento são poupados quando comparada esta técnica com a cirúrgica.

Figura 40 - Forest plot dos estudos para o desfecho de tempo total de procedimento, seguindo o modelo de efeito randômico. Mean difference: diferença das médias; IV: variância inversa

4 Discussão

4 DISCUSSÃO

O CCR possui estatísticas crescentes de incidência e mortalidade, sendo por este motivo patologia de grande importância. Apresenta-se como lesões de progressivo acometimento das camadas da parede colorretal, sendo denominado precoce quando atinge apenas as camadas mucosa e submucosa. As lesões que acometem até a camada submucosa superficial, na ausência de características histopatológicas de alto risco para metástases linfonodais, são passíveis de tratamento endoscópico.

Entretanto, para selecionar os pacientes candidatos ao tratamento endoscópico, é necessária a realização de propedêutica endoscópica minuciosa, que muitas vezes depende não apenas da experiência do médico endoscopista como também da disponibilidade de equipamentos de alta tecnologia, que permitam, por exemplo, a obtenção de imagens de alta resolução, com magnificação e cromoscopia ópticas. Os procedimentos terapêuticos também dependem de equipamentos de alta tecnologia, além de requererem elevado grau de treinamento por parte do médico endoscopista.

Na prática clínica brasileira, entretanto, são raros os centros de excelência que preenchem os critérios necessários não só para obtenção de diagnóstico e estadiamento adequado do CCR precoce por colonoscopia pré-operatória, bem como para o tratamento endoscópico do CCR precoce de acordo com os critérios necessários para obtenção de cura. O que se

observa, muitas vezes, é a opção inicial de tratamento já pela técnica cirúrgica, com grau de morbidade e mortalidade supostamente maior que o do tratamento endoscópico.

Por estes motivos, foi realizada busca na literatura por meio de revisão sistemática com critérios de inclusão e exclusão bem definidos, seguida de metanálise dos dados obtidos, na tentativa de comparar os desfechos do tratamento do CCR precoce por método endoscópico em relação ao método cirúrgico.

4.1 Resultados da busca e da revisão sistemática

Não foram encontrados estudos que comparam o tratamento endoscópico ao cirúrgico da melhor maneira possível, por meio de ensaio clínico randomizado duplo-cego. A inexistência de estudos com este desenho, possivelmente, explica-se por impedimento ético, pela possibilidade de incorrer em subtratamento de lesões com invasão da camada submucosa profunda nos pacientes alocados para tratamento endoscópico, ou supertratamento de lesões com acometimento apenas da camada mucosa nos pacientes alocados para tratamento cirúrgico. Ademais, o estadiamento endoscópico ajuda na seleção dos casos suspeitos para acometimento apenas até a camada submucosa superficial; porém, a opção final da conduta terapêutica é sempre discutida caso a caso entre a equipe da endoscopia, a equipe da cirurgia e o paciente.

Em razão da alta sensibilidade dos termos utilizados na busca das bases de dados MEDLINE, EMBASE, LILACS, CENTRAL COCHRANE, e EBSCO, foi encontrado inicialmente um grande número de estudos (25.723). Após a remoção das duplicatas, associada à aplicação dos critérios de inclusão e exclusão (critérios PICO) sobre os títulos dos trabalhos, restaram 16 estudos; destes, apenas dez apresentavam texto completo, com dados extraíveis. Contudo, após a análise criteriosa do texto destes dez artigos, somente quatro apresentavam dados relacionados aos desfechos de interesse, passíveis de comparação pelos critérios de inclusão e exclusão semelhantes.

Todos os quatro estudos selecionados são estudos de coorte prospectiva, com boa qualidade metodológica conforme a avaliação pela escala de Newcastle-Ottawa. A partir do manuscrito destes estudos, foi possível selecionar apenas os pacientes com os mesmos critérios de inclusão e exclusão para análise dos mesmos desfechos, em número não desprezível de pacientes: 339 pacientes foram analisados para mortalidade, 557 para recidiva a longo prazo, 1.085 para taxa de ressecção em bloco, 1.102 para taxa de ressecção curativa, 827 para tempo de procedimento e 1.085 para taxa de complicações.

4.2 Resultados da metanálise

4.2.1 Mortalidade e recorrência

Apenas dois óbitos foram relatados à análise de 339 pacientes para mortalidade a longo prazo, ambos no grupo submetido ao tratamento cirúrgico; não foi observada diferença com significância estatística entre os dois grupos de tratamento após a realização de metanálise.

À análise de 577 pacientes para recorrência a longo prazo, foram observados cinco desfechos no grupo endoscópico e quatro desfechos no grupo cirúrgico; também não houve diferença com significância estatística entre os dois grupos de tratamento.

Tais resultados refletem o caráter pouco agressivo do CCR na sua forma precoce, devendo ser levado em consideração que um número escasso de desfechos ou uma diferença muito pequena entre os dois grupos de tratamento requer um grande número de pacientes participantes para que seja observada diferença com significância estatística.

4.2.2 Ressecção em bloco

Para a avaliação da taxa de ressecção em bloco, foram incluídos 1.085 pacientes, sendo demonstrada superioridade do tratamento cirúrgico sobre o endoscópico em 11% (resultado de -0,11, intervalo de confiança de 95% entre -0,14 e -0,09, e $P < 0,05$). O número necessário para causar dano que deve ser interpretado a partir deste resultado é 10, com um evento de ressecção em mais de um fragmento para cada dez procedimentos de

ressecção endoscópica. A desvantagem da ressecção em mais de um fragmento é que a avaliação adequada das margens de ressecção e, portanto, a definição anatomopatológica de tratamento curativo pode ser dificultada ou mesmo impossibilitada.

Tecnicamente, muitas vezes é difícil ressecar lesões plano-elevadas de tamanho grande em um único fragmento por meio da EMR, sendo necessário lançar mão da técnica de ESD. Esta técnica é de difícil execução no cólon, sendo recomendável treinamento prévio em outros segmentos do trato digestivo, como no estômago e no reto. Atingir número de casos nestes outros segmentos que permita ao endoscopista iniciar-se na ESD de lesões do cólon, fora de grandes centros de referência, não é factível. Mesmo nos estudos incluídos, que foram realizados em centros de referência e com grande volume de casos, a ressecção em peça única não é sempre possível. Tal observação sempre deve ser levada em consideração, ao oferecer ao paciente a opção pela escolha do tipo de tratamento a ser realizado.

4.2.3 Ressecção curativa

Um total de 1.112 pacientes foi analisado para o desfecho de ressecção curativa, sendo observada superioridade do tratamento cirúrgico sobre o endoscópico em 11% (resultado de -0,11, com intervalo de confiança de 95% entre -0,21 e -0,02, com $P < 0,05$), porém com alta heterogeneidade representada por I^2 de 91%. O número necessário para causar dano com o tratamento experimental é 10, significando que, para

cada dez pacientes submetidos ao tratamento endoscópico, um apresentou nesta amostra de pacientes uma ressecção incompleta, não curativa.

Como esta análise é proveniente de apenas três estudos, não é possível determinar por meio de análise de sensibilidade se a alta heterogeneidade observada é decorrente de viés de publicação. Nesta situação, a heterogeneidade é considerada verdadeira, possivelmente em decorrência de diferenças no nível técnico entre os endoscopistas participantes dos três estudos incluídos, tanto ao indicar o tratamento endoscópico, por meio da avaliação pré-operatória, quanto ao executar os procedimentos de ressecção. O modelo para cálculo utilizado nesta situação é o randômico.

O resultado de ressecção não curativa observado no grupo submetido ao tratamento endoscópico reflete em parte os resultados de ressecção em bloco, reforçando a importância da realização de técnica endoscópica adequada.

4.2.4 Complicações

A metanálise de 1.085 pacientes provenientes de três estudos demonstrou superioridade para o tratamento endoscópico em 7% (resultado de -0,07, com intervalo de confiança de 95% entre -0,10 e -0,03, $P < 0,05$). O número necessário para tratar, decorrente desta diferença, é 15, significando que, para cada 15 pacientes tratados pelas técnicas endoscópicas em vez das cirúrgicas, evita-se um desfecho de complicação.

Contudo, as complicações decorrentes de tratamentos cirúrgicos têm natureza potencialmente mais grave, incluindo, por exemplo, deiscências de anastomose que requerem reintervenção cirúrgica. Por este motivo, foi realizada uma subanálise dos eventos de complicação que necessitaram de intervenção cirúrgica, denominadas complicações graves.

Desta maneira, foram avaliados 827 pacientes provenientes de dois estudos que forneceram dados para complicações graves, sendo observada superioridade para o tratamento endoscópico, com uma diferença de risco de 8% sobre o tratamento cirúrgico (resultado de -0,08, com intervalo de confiança de 95% entre -0,15 e -0,01, $P = 0,03$), com um I^2 de 80%. O número necessário para tratar é 13, significando que, para cada 13 pacientes tratados por técnicas endoscópicas, evita-se um desfecho de reintervenção cirúrgica. Em virtude da inclusão de apenas dois estudos neste desfecho, não é possível a realização de análise de sensibilidade, e a elevada heterogeneidade encontrada deve ser considerada verdadeira.

4.2.5 Tempo de procedimento

Um total de 827 pacientes provenientes de dois estudos foi incluído na análise de tempo de procedimento, sendo encontrada diferença a favor do grupo experimental de cerca de 130 minutos (resultado de -130,34, com intervalo de confiança de 95% entre -190,5 e -70,17, e $P < 0,05$). A heterogeneidade observada foi de 97%, novamente não sendo possível a realização de análise de sensibilidade a partir de apenas dois estudos incluídos, sendo considerada a heterogeneidade encontrada verdadeira.

Utilizando-se um período de tempo de 60 minutos como referência, a interpretação do número necessário para tratar é de que, para dois pacientes tratados pela técnica endoscópica em vez da cirúrgica, 60 minutos de tempo são poupados.

A heterogeneidade encontrada pode ser resultante de vários fatores de confusão, como, por exemplo, a experiência dos profissionais executantes dos procedimentos cirúrgicos e endoscópicos, e a localização topográfica das lesões. Por exemplo, no grupo cirúrgico, lesões em reto proximal requerem a realização de retossigmoidectomia, enquanto lesões em ceco são tratadas por colectomia direita, procedimentos de complexidade não comparável. No estudo de Kiriya e col., 16,78% das lesões do grupo cirúrgico estavam localizadas em reto, enquanto que, no estudo de Heo e col., 40% das lesões do grupo cirúrgico tinham esta localização. Ambos os estudos individualmente não apresentam diferenças com significância estatística, sendo esta observada após a realização de metanálise com utilização do modelo de efeito randômico.

4.3 Limitações e considerações finais

Não existe na literatura revisão sistemática em busca de pacientes com CCR precoce que avalie os desfechos aqui apresentados; tampouco existe metanálise dos dados destes desfechos. Individualmente, a interpretação individual de cada um dos estudos incluídos aponta resultados semelhantes aos encontrados após sua análise conjunta. Entretanto, a

avaliação por meio de metanálise reforça o valor destes resultados ao aumentar a amostra de pacientes, desde que observados ponderadamente os critérios de inclusão e exclusão.

A seleção de um número pequeno de estudos limita a possibilidade de análise dos resultados obtidos. Não é possível realizar análise de sensibilidade adequada em busca de viés de publicação frente ao achado de heterogeneidade elevada, a partir de poucos estudos participantes. As diferenças observadas entre os grupos de tratamento nos desfechos com heterogeneidade elevada devem ser interpretadas tendo em vista esta limitação. Uma das interpretações possíveis à observação de heterogeneidade elevada é que o nível técnico de cada equipe responsável pelo tratamento endoscópico entre os estudos selecionados é variável, com resultados diversos entre si.

Apesar de não haver tanta força nos resultados obtidos pela metanálise dos dados de estudos de coorte, todos os estudos selecionados apresentam qualidade adequada, de acordo com os critérios recomendados pela escala de Newcastle-Ottawa, e de acordo com a interpretação cuidadosa dos seus manuscritos. São estudos realizados a partir de bancos de dados coletados prospectivamente, a partir de casos realizados em centros médicos com grande volume. Ainda que estes sejam centros asiáticos, com ampla experiência no tratamento do CCR precoce tanto pela modalidade endoscópica quanto pela cirúrgica, os resultados observados são os únicos disponíveis na literatura.

A análise conjunta final incluiu um número elevado de pacientes, que variou de 339 a 1.102, a depender do desfecho analisado. O aumento do número de pacientes participantes permitiu, por exemplo, a obtenção de significância estatística para o desfecho de tempo de procedimento, não encontrada nos resultados individuais dos trabalhos incluídos.

Apesar das limitações observadas, o resultado da análise aqui apresentada permite uma visualização objetiva da diferença de desempenho do tratamento endoscópico frente ao cirúrgico para o CCR precoce, auxiliando tanto o médico quanto o paciente na tomada conjunta de decisão pela conduta a ser escolhida.

5 Conclusão

5 CONCLUSÃO

De acordo com os dados disponíveis na literatura, o tratamento cirúrgico do CCR precoce apresenta maiores taxas de ressecção em bloco e ressecção curativa quando comparado ao tratamento endoscópico; o tratamento endoscópico do CCR precoce possui menores taxas de complicações em curto prazo e apresenta menor tempo de procedimento, quando comparado ao tratamento cirúrgico. Não há diferença significativa entre as taxas de mortalidade e recidiva a longo prazo para as duas modalidades de tratamento.

6 Referências

6 REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer – World Health Association – GLOBOCAN 2012 database. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>
2. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database search. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?#Output>
3. Instituto Nacional do Câncer – Estimativa 2016. Disponível em: www.inca.gov.br/estimativa/2016/
4. DATASUS – Informações de Saúde (TABNET). Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>
5. Strum WB. Colorectal adenomas. N Engl J Med. 2016;374(11):1065-75.
6. Bhangu A, Brown G, Nicholls RJ, Wong J, Darzi A, Tekkis P. Survival outcome of local excision versus radical resection of colon or rectal carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) population-based study. Ann Surg. 2013;258(4):563-9; discussion 569-71.
7. Lockhart-Mummery P. Cancer and heredity. Lancet. 1925;205(5296):427-9.
8. Peutz JLA. Very remarkable case of familial polyposis of mucous membrane of intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentation of skin and mucous membrane. Nederl Maandschr Geneesk. 1921;10:134-46.

9. Jeghers H, McKusick KA, Katz KH. Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits; a syndrome of diagnostic significance. *N Engl J Med.* 1949;241(26):1031-6.
10. Bruwer A, Barger JA, Kierland RR. Surface pigmentation and generalized intestinal polyposis; (Peutz–Jeghers syndrome). *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1954;29(6):168-71.
11. Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer: study of two large Midwestern kindreds. *Arch Intern Med.* 1966;117(2):206-12.
12. Bisgaard ML, Fenger K, Bülow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat.* 1994;3(2):121-5.
13. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Friedl W, Møller P, Hes FJ, Järvinen H, Mecklin JP, Nagengast FM, Parc Y, Phillips RK, Hyer W, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Tejpar S, Thomas HJ, Wijnen JT, Clark SK, Hodgson SV. Peutz–Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut.* 2010;59(7):975-86.
14. Umar A, Boyer JC, Thomas DC, Nguyen DC, Risinger JI, Boyd J, Ionov Y, Perucho M, Kunkel TA. Defective mismatch repair in extracts of colorectal and endometrial cancer cell lines exhibiting microsatellite instability. *J Biol Chem.* 1994;269(20):14367-70.
15. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.

16. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body fatness and cancer--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794-8.
17. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1911-21; quiz 1922.
18. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1599-600.
19. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(2):388-95.
20. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Negri E, Straif K, Romieu I, La Vecchia C, Boffetta P, Jenab M. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1958-72.
21. Baandrup L, Thomsen LT, Olesen TB, Andersen KK, Norrild B, Kjaer SK. The prevalence of human papillomavirus in colorectal adenomas and adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50(8):1446-61.
22. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Fléjou JF, Geboes K, Hattori T, Hirota T, Itabashi M, Iwafuchi M, Iwashita A, Kim YI, Kirchner T, Klimpfinger M, Koike M, Lauwers GY, Lewin KJ, Oberhuber G, Offner F, Price AB, Rubio

CA, Shimizu M, Shimoda T, Sipponen P, Solcia E, Stolte M, Watanabe H, Yamabe H. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000;47(2):251-5.

23. US Preventive Services Task Force., Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FA, Gillman MW, Harper DM, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Owens DK, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP, Siu AL. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;315(23):2564-75.

24. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group., von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, Malila N, Minozzi S, Moss S, Quirke P, Steele RJ, Vieth M, Aabakken L, Altenhofen L, Ancelle-Park R, Antoljak N, Anttila A, Armaroli P, Arrossi S, Austoker J, Banzi R, Bellisario C, Blom J, Brenner H, Bretthauer M, Camargo Cancela M, Costamagna G, Cuzick J, Dai M, Daniel J, Dekker E, Delicata N, Ducarroz S, Erfkamp H, Espinàs JA, Faivre J, Faulds Wood L, Flugelman A, Frkovic-Grazio S, Geller B, Giordano L, Grazzini G, Green J, Hamashima C, Herrmann C, Hewitson P, Hoff G, Holten I, Jover R, Kaminski MF, Kuipers EJ, Kurtinaitis J, Lambert R, Launoy G, Lee W, Leicester R, Leja M, Lieberman D, Lignini T, Lucas E, Lynge E, Má dai S, Marinho J, Maučec Zakotnik J, Minoli G, Monk C, Morais A, Muwonge R, Nadel M, Neamtui L, Peris Tuser M, Pignone M, Pox C, Primic-Zakelj M, Psaila J, Rabeneck L, Ransohoff D, Rasmussen M, Regula J, Ren J, Rennert G, Rey J, Riddell RH, Risio M, Rodrigues V, Saito H, Sauvaget C, Scharpantgen A, Schmieg el W, Senore C, Siddiqi M, Sighoko D, Smith R, Smith S, Suchanek S, Suonio E, Tong W, Törnberg S, Van Cutsem E, Vignatelli L, Villain P, Voti L, Watanabe H, Watson J, Winawer S, Young G, Zaksas V, Zappa M, Valori R. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013;45(1):51-9.

25. Winawer SJ. The history of colorectal cancer screening: a personal perspective. *Dig Dis Sci*. 2015;60(3):596-608.
26. Wolff WI, Shinya H. Polypectomy via the fiberoptic colonoscope. Removal of neoplasms beyond reach of the sigmoidoscope. *N Engl J Med*. 1973;288(7):329-32.
27. Udagawa T, Amano M, Okada F. Development of magnifying video endoscopes with high resolution. *Digestive Endoscopy*. 2001;13(3):163-9.
28. Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, Tominaga M, Ueno N, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Kohgo Y. Efficacy and adverse events of EMR and endoscopic submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms: a meta-analysis of studies comparing EMR and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(3):583-95.
29. Bateman AC, Patel P. Lower gastrointestinal endoscopy: guidance on indications for biopsy. *Frontline Gastroenterol*. 2014;5(2):96-102.
30. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, Colquhoun K. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg*. 1985;72(9):698-702.
31. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):264-71.
32. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al. Colon and Rectum. In: Amin MB. (Ed). *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Chicago: AJCC; 2017. p.251.

-
33. Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, Tanaka S, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, Hyodo I, Igarashi M, Ishida H, Ishihara S, Ishiguro M, Kanemitsu Y, Kokudo N, Muro K, Ochiai A, Oguchi M, Ohkura Y, Saito Y, Sakai Y, Ueno H, Yoshino T, Boku N, Fujimori T, Koinuma N, Morita T, Nishimura G, Sakata Y, Takahashi K, Tsuruta O, Yamaguchi T, Yoshida M, Yamaguchi N, Kotake K, Sugihara K; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum.. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) Guidelines 2014 for treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(2):207-39.
34. Chang GJ, Kaiser AM, Mills S, Rafferty JF, Buie WD; Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(8):831-43.
35. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, Amato A, Berr F, Bhandari P, Bialek A, Conio M, Haringsma J, Langner C, Meisner S, Messmann H, Morino M, Neuhaus H, Piessevaux H, Ruge M, Saunders BP, Robaszkiewicz M, Seewald S, Kashin S, Dumonceau JM, Hassan C, Deprez PH. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(9):829-54.
36. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi64-72.
37. Kudo S. Early colorectal cancer: detection of depressed types of colorectal carcinoma. Tokyo; New York: Igaku-Shoin; 1996.
38. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, Kumamoto T, Ishiguro S, Kato Y, Shimoda T, Iwashita A, Ajioka Y, Watanabe

- H, Watanabe T, Muto T, Nagasako K. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol*. 2004;39(6):534-43.
39. Choi JY, Jung SA, Shim KN, Cho WY, Keum B, Byeon JS, Huh KC, Jang BI, Chang DK, Jung HY, Kong KA; Korean ESD Study Group. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. *J Korean Med Sci*. 2015;30(4):398-406.
40. Sugimoto K, Sato K, Maekawa H, Sakurada M, Orita H, Ito T, Wada R. Analysis of predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma. *Surgical Science*. 2014;5(3):75-83.
41. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(2):385-94.
42. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985;89(2):328-36.
43. Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, Dozois RR, Wolff BG, Pemberton JH, Beart RW Jr, Jacques LF. The risk of lymph node metastasis in colorectal polyps with invasive adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1991;34(4):323-8.
44. Matsuda T, Fukuzawa M, Uraoka T, Nishi M, Yamaguchi Y, Kobayashi N, Ikematsu H, Saito Y, Nakajima T, Fujii T, Murakami Y, Shimoda T, Kushima R, Fujimori T. Risk of lymph node metastasis in patients with

pedunculated type early invasive colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Cancer Sci.* 2011;102(9):1693-7.

45. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, Kumamoto T, Ishiguro S, Kato Y, Shimoda T, Iwashita A, Ajioka Y, Watanabe H, Watanabe T, Muto T, Nagasako K. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol.* 2004;39(6):534-43.

46. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Aida S, Hase K, Matsukuma S, Kanai T, Kurihara H, Ozawa K, Yoshimura K, Bekku S. Risk factors for an adverse outcome in early invasive colorectal carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127(2):385-94.

47. Imai T. The growth of human carcinoma: a morphological analysis. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1954;45:30

48. Prall F. Tumour budding in colorectal carcinoma. *Histopathology.* 2007;50(1):151-62.

49. Zlobec I, Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget. *Oncotarget.* 2010;1(7):651-61.

50. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(6 Suppl):S3-43.

51. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy.* 2005;37(6):570-8.

52. Borrmann R. Geschwulste des Magens. In: Henke F, Lubarsch O, editors. Handbuch Der Speziellen Pathologischen Anatomie Und Histologie. Berlin: Springer-Verlag; 1926. p.864-71.
53. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, 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(27):1977-81.
54. O'brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Bushey MT, Sternberg SS, Gottlieb LS, Bond JH, Waye JD, Schapiro M; National Polyp Study Workgroup. Flat adenomas in the National Polyp Study: is there increased risk for high-grade dysplasia initially or during surveillance? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(10):905-11.
55. Kudo S, Lambert R, Allen JI, Fujii H, Fujii T, Kashida H, Matsuda T, Mori M, Saito H, Shimoda T, Tanaka S, Watanabe H, Sung JJ, Feld AD, Inadomi JM, O'Brien MJ, Lieberman DA, Ransohoff DF, Soetikno RM, Triadafilopoulos G, Zauber A, Teixeira CR, Rey JF, Jaramillo E, Rubio CA, Van Gossum A, Jung M, Vieth M, Jass JR, Hurlstone PD. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(4 Suppl):S3-47.
56. Uraoka T, Saito Y, Matsuda T, Ikehara H, Gotoda T, Saito D, Fujii T. Endoscopic indications for endoscopic mucosal resection of laterally spreading tumours in the colorectum. *Gut*. 2006;55(11):1592-7.
57. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 1996;44(1):8-14.

-
58. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy*. 2001;33(4):367-73.
59. Matsuda T, Fujii T, Saito Y, Nakajima T, Uraoka T, Kobayashi N, Ikehara H, Ikematsu H, Fu KI, Emura F, Ono A, Sano Y, Shimoda T, Fujimori T. Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2700-6.
60. Kimura T, Yamamoto E, Yamano HO, Suzuki H, Kamimae S, Nojima M, Sawada T, Ashida M, Yoshikawa K, Takagi R, Kato R, Harada T, Suzuki R, Maruyama R, Kai M, Imai K, Shinomura Y, Sugai T, Toyota M. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(3):460-9.
61. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, Wada Y, Fujii T, Ikematsu H, Uraoka T, Kobayashi N, Nakamura H, Hotta K, Horimatsu T, Sakamoto N, Fu KI, Tsuruta O, Kawano H, Kashida H, Takeuchi Y, Machida H, Kusaka T, Yoshida N, Hirata I, Terai T, Yamano HO, Kaneko K, Nakajima T, Sakamoto T, Yamaguchi Y, Tamai N, Nakano N, Hayashi N, Oka S, Iwatate M, Ishikawa H, Murakami Y, Yoshida S, Saito Y. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc*. 2016;28(5):526-33.
62. Teixeira CR, Torresini RS, Canali C, Figueiredo LF, Mucenic M, Pereira Lima JC, Carballo MT, Saul C, Toneloto EB. Endoscopic classification of the capillary-vessel pattern of colorectal lesions by spectral estimation technology and magnifying zoom imaging. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 Pt 2):750-6.

63. Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, Page JH, Rogers SO Jr. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg*. 2007;204(3):439-46.
64. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, Sargent DJ, Lacy AM, Castells A, Guillaou PJ, Thorpe H, Brown J, Delgado S, Kuhrij E, Haglind E, Pålman L; Transatlantic Laparoscopically Assisted vs Open Colectomy Trials Study Group. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2007;142(3):298-303.
65. Hoyuela C, Juvany M, Carvajal F. Single-incision laparoscopy versus standard laparoscopy for colorectal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2017;214(1):127-40.
66. Weaver A, Steele S. Robotics in colorectal surgery. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-2373. eCollection 2016.
67. Al-Asari S, Min BS. Robotic colorectal surgery: a systematic review. *ISRN Surg*. 2012;2012:293894.
68. Repici A, Hassan C, De Paula Pessoa D, Pagano N, Arezzo A, Zullo A, Lorenzetti R, Marmo R. Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: a systematic review. *Endoscopy*. 2012;44(2):137-50.
69. Oka S, Tanaka S, Kanao H, Ishikawa H, Watanabe T, Igarashi M, Saito Y, Ikematsu H, Kobayashi K, Inoue Y, Yahagi N, Tsuda S, Simizu S, Iishi H, Yamano H, Kudo SE, Tsuruta O, Tamura S, Saito Y, Cho E, Fujii T, Sano Y, Nakamura H, Sugihara K, Muto T. Current status in the occurrence of postoperative bleeding, perforation and residual/local recurrence during colonoscopic treatment in Japan. *Dig Endosc*. 2010;22(4):376-80.

-
70. Moss A, Bourke MJ, Williams SJ, Hourigan LF, Brown G, Tam W, Singh R, Zanati S, Chen RY, Byth K. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology*. 2011;140(7):1909-18.
71. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
72. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
73. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187-96.
74. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
75. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
76. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.

-
77. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponível em: www.handbook.cochrane.org.
78. Cooper GS, Xu F, Barnholtz Sloan JS, Koroukian SM, Schluchter MD. Management of malignant colonic polyps: a population-based analysis of colonoscopic polypectomy versus surgery. *Cancer*. 2012;118(3):651-9.
79. Hon SS, Ng SS, Chiu PW, Chan FK, Ng EK, Li JC, Lee JF, Leung KL. Endoscopic submucosal dissection versus local excision for early rectal neoplasms: a comparative study. *Surg Endosc*. 2011;25(12):3923-7.
80. Bhangu A, Brown G, Nicholls RJ, Wong J, Darzi A, Tekkis P. Survival outcome of local excision versus radical resection of colon or rectal carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) population-based study. *Ann Surg*. 2013;258(4):563-9; discussion 569-71.
81. Nakamura F, Saito Y, Sakamoto T, Otake Y, Nakajima T, Yamamoto S, Murakami Y, Ishikawa H, Matsuda T. Potential perioperative advantage of colorectal endoscopic submucosal dissection versus laparoscopy-assisted colectomy. *Surg Endosc*. 2015;29(3):596-606.
82. Hon SS, Ng SS, Wong TC, Chiu PW, Mak TW, Leung WW, Lee JF. Endoscopic submucosal dissection vs laparoscopic colorectal resection for early colorectal epithelial neoplasia. *World J Gastrointest Endosc*. 2015;7(17):1243-9.
83. Nam MJ, Han KS, Kim BC, Hong CW, Sohn DK, Chang HJ, Kim MJ, Kim SY, Baek JY, Park SC, Oh JH. Long-term outcomes of locally or radically resected T1 colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2016;18(9):852-60.
84. Kiriya S, Saito Y, Yamamoto S, Soetikno R, Matsuda T, Nakajima T, Kuwano H. Comparison of endoscopic submucosal dissection with

laparoscopic-assisted colorectal surgery for early-stage colorectal cancer: a retrospective analysis. *Endoscopy*. 2012;44(11):1024-30.

85. Heo J, Jeon SW, Jung MK, Kim SK, Kim J, Kim S. Endoscopic resection as the first-line treatment for early colorectal cancer: comparison with surgery. *Surg Endosc*. 2014;28(12):3435-42.

86. Kim JB, Lee HS, Lee HJ, Kim J, Yang DH, Yu CS, Kim JC, Byeon JS. Long-term outcomes of endoscopic versus surgical resection of superficial submucosal colorectal cancer. *Dig Dis Sci*. 2015;60(9):2785-92.

87. Asayama N, Oka S, Tanaka S, Ninomiya Y, Tamaru Y, Shigita K, Hayashi N, Egi H, Hinoi T, Ohdan H, Arihiro K, Chayama K. Long-term outcomes after treatment for T1 colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(3):571-8.

88. CATMaker and EBM Calculators - Centre for Evidence-Based Medicine - University of Oxford (CEBM). Disponível em: www.cebm.net/catmaker-ebm-calculators/