



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA CAROLINA MOREIRA MARTINS

***Eficácia e Segurança da Mucosectomia Endoscópica
Fragmentada no Tratamento de Neoplasias Superficiais
Extensas do Cólon e Recto: Resultados a Longo Prazo***

PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GASTRENTEROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR LUÍS FILIPE FURTADO SOARES TOMÉ
DOUTOR PEDRO NUNO ABRANTES AMARO

MARÇO / 2018

Eficácia e Segurança da Mucosectomia Endoscópica Fragmentada no Tratamento de Neoplasias Superficiais Extensas do Cólon e Recto: Resultados a Longo Prazo

Autores:

Ana Carolina Moreira Martins

- Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;
- E-mail: cmartinsvr@gmail.com

Professor Doutor Luís Filipe Furtado Soares Tomé

- Afiliação:
 - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;
 - Hospitais da Universidade de Coimbra;
- E-mail: luistome21@gmail.com

Doutor Pedro Nuno Abrantes Amaro

- Afiliação: Hospitais da Universidade de Coimbra;
- E-mail: pedro.amaro1967@gmail.com

Índice

| | <i>Folha</i> |
|------------------------------------|--------------|
| Resumo..... | 5 |
| Abstract | 7 |
| Introdução..... | 9 |
| Materiais e Métodos | 12 |
| 1. Definições..... | 13 |
| 2. Classificações e Scores..... | 13 |
| 3. Procedimentos endoscópicos..... | 14 |
| 4. Tratamento dos dados..... | 16 |
| Resultados | 17 |
| Discussão..... | 24 |
| Conclusão | 27 |
| Agradecimentos..... | 28 |
| Referências Bibliográficas | 29 |

Índice de Figuras

| | <i>Folha</i> |
|--|--------------|
| Gráfico 1 – Grupos Etários da População | 17 |
| Gráfico 2 – Distribuição da dimensão das Lesões | 17 |
| Gráfico 3 – Intercorrências e complicações mais comuns | 20 |
| | |
| Tabela 1 – Score SERT | 14 |
| Tabela 2 – Características endoscópicas das lesões | 18 |
| Tabela 3 – Características histológicas das lesões | 20 |
| Tabela 4 – Taxas de lesão residual e de recidiva | 22 |
| Tabela 5 – Indicações para cirurgia..... | 22 |
| Tabela 6 – Prevalência do <i>Score</i> SERT | 23 |

Resumo

Introdução: O cancro colorretal corresponde a uma das principais causas de morte na atualidade, em todo o mundo. A ressecção de lesões pré-malignas tem sido realizada durante muitos anos com recurso a técnicas cirúrgicas. Com o aparecimento da técnica de mucosectomia fragmentada, é agora possível a excisão de lesões de grandes dimensões, de forma menos invasiva. Contudo, ainda existem algumas reservas em relação a este procedimento, nomeadamente potenciais taxas de lesão residual/recidivante elevadas e a necessidade de *follow-up*. O *score* SERT pode ser preditor da taxa de lesão residual e vir a revolucionar o acompanhamento e individualização do tempo até à primeira reavaliação endoscópica para cada doente.

Objetivo: O principal objetivo deste trabalho é apurar a eficácia e a segurança a longo prazo da modalidade da mucosectomia fragmentada, no contexto do serviço de Gastrenterologia dos HUC, assim como averiguar a validade do *score* SERT na predição da taxa de lesão residual e individualização do tempo de *follow-up*.

Métodos e Materiais: Trata-se de um estudo retrospectivo de validação externa, em que foram colhidos dados referentes a mucosectomias fragmentadas realizadas no Serviço de Gastrenterologia dos HUC no período de tempo de Janeiro de 2009 até Dezembro de 2014. Obteve-se informação relativa a fatores demográficos, características endoscópicas e histopatológicas das lesões, condições durante o procedimento, complicações e resultados, taxas de lesão residual e recidivas e a aplicação do *score* SERT. Os dados foram analisados com recurso ao Microsoft Excel e SPSS.

Resultados: Dos 139 casos que compõem a população, apenas 15 (11,5%) apresentaram lesão residual no primeiro *follow-up* e posterior lesão recidivante em 12 (9,4%). No geral, foram sujeitas a retratamento endoscópico com sucesso, tendo apenas uma minoria ter necessitado de cirurgia complementar ou evoluído para uma neoplasia grave. As intercorrências associadas à técnica foram mínimas e resolvidas sem intercorrências. Quando aplicado o *score* SERT, pode-se inferir que a taxa de recidiva em doentes com *score* 0 é substancialmente inferior quando comparada com doentes com *score* entre 1 e 4.

Discussão: As taxas de lesão residual e lesão recidivante nos doentes submetidos a mucosectomias fragmentadas não são significativas, visto que a maioria foi tratada endoscopicamente, sem intercorrências. Este facto também é corroborado pela baixa taxa tanto de intercorrências durante o procedimento como de complicações a longo prazo. O *score* SERT também mostrou ser um bom preditor no que toca a probabilidade de lesão residual com os seus três fatores (lesão \geq 40 mm, hemorragia intra-procedimento e displasia de alto grau), validando estudos previamente realizados.

Conclusão: Considero que a mucosectomia fragmentada representa uma alternativa eficaz e segura em relação a técnicas cirúrgicas, para além de ser menos invasiva e dispendiosa para o centro hospitalar. Apresenta mais benefícios do que riscos. Concluo, ainda, que com a aplicação do *score* SERT e caracterização da mucosectomia realizada, é possível prever a taxa de lesão residual/recidivante, podendo-se individualizar o tempo até ao *follow-up* para cada caso, evitando realizar colonoscopias com tanta frequência aos doentes e poupando recursos hospitalares.

Palavras-Chave: Neoplasia colo-rectal superficial; Mucosectomia Endoscópica Fragmentada; Lesão residual; Recidiva; *Score* SERT; *Follow-up*.

Abstract

Introduction: Colorectal cancer is one of the leading causes of mortality worldwide, in our current days. The resection of pre-malignant lesions has been performed surgically for many years now. The onset of piecemeal endoscopic mucosal resection brought a new, less-invasive way to excise larger, lateral spreading lesions. However, there are still many concerns regarding this procedure, such as its potentially high residual and recurrent lesions' rates and the need for an endoscopic follow-up. The SERT score may be a good tool to predict recurrence rates and can revolutionize the follow-up and aid with the individualization of the waiting time until the first reevaluation for each patient.

Objectives: The main objective of this study is to determine the long-term efficacy and safety of the piecemeal endoscopic mucosal resection modality regarding HUC's Gastroenterology service, as well as to verify the validity of the SERT score as a recurrence predictor and in the individualization of the follow-up time.

Methods and materials: This is a retrospective study, with external validation, in which data was collected, regarding the piecemeal endoscopic mucosal resections performed in the HUC's Gastroenterology service, from January 2009 to December 2014. The obtained information concerned demographic factors, lesions' characteristics, conditions during the procedure, short and long-term complications, results, residual and recurrent lesions' rates, and the employment of the SERT score. The collected data was analyzed using Microsoft Excel and SPSS.

Results: Of the 139 cases that make up the population, only 15 (11.5%) had residual lesions at the first follow-up and recurrent lesions appeared in 12 (9.4%) patients. In general, they underwent successful endoscopic re-treatment, with only a minority needing complementary surgery or developing into severe neoplasia. The short-term complications associated to the

technique were minimal and resolved without any interurrences. When the SERT score was applied, it could be deduced that the residual lesion's rate in patients with score 0 is substantially lower when compared with patients with score between 1 and 4.

Discussion: The rates of residual lesion and recurrent lesion in patients submitted to piecemeal endoscopic mucosal resections are not significant, as their majority were re-treated endoscopically, without complications. This is also corroborated by the low rate of both complications during the procedure and long-term ones. The SERT score also proved to be a good predictor for the probability of residual lesion with its three factors (lesion \geq 40 mm, intra-procedural hemorrhage and high-grade dysplasia), validating previous studies.

Conclusion: As demonstrated, piecemeal endoscopic mucosal resection represents an effective and safe alternative to surgical techniques, as well as being less invasive and costly for the hospital. It has more benefits than risks. I also conclude that with the SERT score and the description of the initial mucosectomy, it is possible to predict the rate of residual/recurrent lesion, and it is possible to individualize the follow-up time for each case, avoiding unnecessary procedures for both patients and doctors and sparing hospital resources.

Key-Words: Colorectal cancer; Piecemeal Endoscopic Mucosal Resection; Residual Lesion; Recurrent Lesion; SERT score; Follow-up.

Introdução

O cancro colo-rectal é uma das patologias oncológicas de mais elevada incidência a nível mundial, tal como uma das mais mortíferas, sendo considerada a terceira causa mais frequente de morte nos homens e a segunda nas mulheres (Organização Mundial de Saúde, 2012)¹, e o segundo cancro mais mortífero em Portugal em ambos os sexos (Direção Geral de Saúde, 2015)². O conhecimento crescente acerca das vias de carcinogénese colo-rectal e a existência de uma sequência adenoma-carcinoma descrita por Vogelstein (Fearon ER, 1990)³, com uma história natural relativamente longa, constitui uma janela de oportunidade para uma estratégia de medicina preventiva que reduza a mortalidade e, preferencialmente, a incidência de cancro colo-rectal. Neste contexto, o rastreio do cancro colo-rectal, seja por deteção de sangue oculto nas fezes seja por métodos endoscópicos (sigmoidoscopia/colonoscopia), possibilita por um lado o diagnóstico precoce de cancro, reduzindo assim morbilidade e mortalidade e, por outro lado, permite a identificação e excisão de lesões pré-malignas, evitando a evolução para cancro e reduzindo deste modo a incidência da doença.

Desde a introdução da polipectomia endoscópica nos anos 70 (Shynia) e posterior aceitação generalizada como método de ressecção de eleição, que a endoscopia digestiva adquiriu um papel central na abordagem terapêutica minimamente invasiva das lesões neoplásicas do cólon e recto, passando a cirurgia a ser reservada para as lesões avançadas. Contudo, a cirurgia continuou a ser necessária perante lesões neoplásicas pré-malignas ou malignas em fase inicial que poderiam ser curadas por endoscopia mas em que, pela sua morfologia, extensão ou localização, o tratamento endoscópico era considerado perigoso, difícil ou mesmo inexecutável. Com o aparecimento da mucosectomia endoscópica e outras técnicas avançadas de ressecção endoscópica como a dissecação submucosa, tornou-se gradualmente possível a excisão de lesões extensas de morfologia plana ou sésil, previamente apenas passíveis de excisão cirúrgica. Esta evolução da abordagem terapêutica é

indissociável dos avanços tecnológicos no equipamento endoscópico, os quais permitiram um desenvolvimento ímpar do diagnóstico por imagem, com muito melhor caracterização do estágio das lesões e consequente definição da indicação de tratamento; de igual modo, uma melhor avaliação assegura a ressecção completa das mesmas (Moss A *et al.*, 2015)⁴.

A mucosectomia endoscópica é uma técnica de ressecção de lesões não pediculadas, sendo que as pediculadas são excisadas pela técnica de polipectomia clássica. Assim, quando as lesões apresentam uma extensão em superfície relevante e sem um pedículo definido, torna-se habitualmente necessária a sua elevação mediante injeção na camada submucosa de fluidos, mais frequentemente soro fisiológico com adrenalina diluída. A elevação das lesões tem dois objetivos principais: por um lado, ao criar uma “almofada” na submucosa, separa fisicamente a camada mucosa, onde se encontra a lesão, da camada muscular própria. Deste modo diminui-se sensivelmente o risco de lesão térmica da muscular e consequente perfuração que, por se estar a atuar numa superfície mais extensa, é muito maior na mucosectomia do que na polipectomia; por outro lado, a elevação da mucosa torna-a procidente e facilita a captura da lesão pela ansa diatérmica. Após a captura da lesão procede-se à sua excisão por diatermia. Não existindo um limite de dimensão das lesões não invasivas a excisar, em lesões de maiores dimensões, ou em que não é possível a sua ressecção em bloco, tem-se vindo a recorrer à mucosectomia fragmentada, ou seja, a excisão sequencial e deliberada de fragmentos mais pequenos até à excisão completa.

Assim, a mucosectomia fragmentada tem-se tornado o principal método de ressecção de lesões colo-rectais de grandes dimensões (Tate DJ, *et al.*, 2017)⁵, dimensões estas que impossibilitam a sua excisão em bloco. Apesar de apresentar vantagens quando comparada com o tratamento cirúrgico, ainda é uma técnica que apresenta algumas limitações e reservas, nomeadamente, uma taxa significativa de lesão residual com necessidade de seguimento

endoscópico (*follow-up*) precoce e regular, que possibilite a deteção e tratamento adicional de lesão residual ou recidivante (Tate DJ *et al.*, 2017)⁵.

Segundo outros estudos previamente realizados, a taxa de lesão residual na primeira vigilância endoscópica, é de 19,4 % recorrência a longo prazo ocorre em 4,9% das lesões (Tate DJ *et al.*, 2017)⁵.

De forma a ajudar na vigilância e no planeamento do *follow-up* destes doentes, foi criado o *Score* SERT (Sidney EMR Recurrence Tool), que tem em conta ocorrências relacionadas com a mucosectomia inicial. Pode ser considerado uma ferramenta útil para uma melhor avaliação do tempo adequado até à primeira reavaliação endoscópica, baseando-se na técnica realizada inicialmente e nas características das lesões (Tate DJ, *et al.*, 2017)⁵, permitindo uma eficaz racionalização de recursos hospitalares. Neste estudo, a taxa de recidiva cumulativa a 6 meses para *score* = 0 (9,8%) era muito inferior em relação ao grupo em que o *score* = 1-4 (23,6%) (Tate DJ, *et al.*, 2017)⁵ pelo que, doentes com *score* de 0 teriam a possibilidade de realizar o primeiro *follow-up* mais tardiamente, evitando sobrecarregar pacientes e poupar recursos de saúde.

Objetivos

Com este estudo, pretendo apurar a eficácia e a segurança a longo prazo da modalidade da mucosectomia fragmentada no tratamento endoscópico das lesões neoplásicas superficiais extensas do cólon e recto e aferir se os dados relativos a estudos anteriores são sobreponíveis aos dos doentes observados no Serviço de Gastreenterologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Assim, procuro obter valores para a taxa de lesão residual na primeira vigilância pós-mucosectomia fragmentada, a taxa de recidiva a longo prazo, e se, o *Score* SERT é, de facto, uma ferramenta útil na predição de lesões recidivantes e qual o seu impacto nas decisões relativas ao tempo de *follow-up*, atualmente preconizado em 3 a 6 meses após a intervenção.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo, com seguimento a longo prazo de 139 doentes sujeitos a mucosectomia fragmentada de neoplasias superficiais do cólon e recto com diâmetro ≥ 20 mm, entre Janeiro de 2009 e Dezembro de 2014.

A colheita de dados foi realizada no Serviço de Gastrenterologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, por acesso a processos clínicos informatizados. Durante a pesquisa, foram selecionados doentes que, entre Janeiro de 2009 e Dezembro de 2014, foram submetidos a mucosectomia endoscópica no CHUC.

Inicialmente, foram selecionados e colhidos dados de 248 doentes, que posteriormente foram submetidos a critérios de exclusão, nomeadamente lesões com menos de 20mm, realização de mucosectomia em bloco, *follow-up* realizado noutras unidades hospitalares que não o CHUC, e doentes que faltaram ao seu *follow-up*. Desta seleção secundária resultaram 139 doentes que constituem o objeto deste estudo.

Foram determinados vários parâmetros, incluindo demográficos, como o sexo e a idade dos doentes, as características das lesões excisadas, as suas classificações morfológicas e histopatológicas, intercorrências que tenham ocorrido durante o procedimento e complicações a longo prazo, o tempo de seguimento até à primeira reavaliação, o número de doentes que apresentaram lesões residuais ou sofreram recidivas a longo prazo e como estas foram intervencionadas. Adicionalmente, aplicou-se retrospectivamente o *score* SERT procurando efetuar uma validação externa desta ferramenta. Tudo isto foi organizado com recurso aos Formulários do Google, com um formulário criado por mim e aprovado pelo meu co-orientador, tendo sido criada, posteriormente, a base de dados num ficheiro do Microsoft Excel, de acordo com os resultados obtidos.

1. Definições

Neoplasia superficial – lesão neoplásica epitelial cuja avaliação morfológica endoscópica sugere tratar-se de lesão não invasiva (confinada à mucosa) ou superficialmente invasiva (não ultrapassando a camada submucosa).

Ressecção endoscópica completa – Ausência de lesão neoplásica macroscopicamente identificável no final do procedimento terapêutico.

Ressecção não curativa – Ressecção endoscópica completa em que na avaliação patológica há invasão da margem de ressecção profunda ou em que, apesar de não existir envolvimento da margem profunda, existe invasão da submucosa que ultrapassa os 1000 micra, invasão linfovascular ou neoplasia mal diferenciada.

Lesão Residual – Lesão neoplásica presente no local de anterior ressecção identificada no decurso do primeiro exame endoscópico de seguimento após mucosectomia com ressecção endoscópica completa.

Lesão Recidivante – Lesão neoplásica identificada em procedimentos endoscópicos de vigilância endoscópicas, efetuados após primeiro *follow-up* sem evidência de lesão residual.

2. Classificações e Scores

Classificação de Paris – Classificação morfológica macroscópica de lesões neoplásicas superficiais. Divide-se em quatro categorias:

- Lesões 0-I – correspondem a lesões polipóides sésseis, pediculadas ou semi-pediculadas (0-Ip,0-Is ou 0-sp);
- Lesões 0- II – correspondem a lesões não polipóides planas (0-IIa – ligeira elevação; 0-IIb – lesão plana; 0-IIc – lesão ligeiramente deprimida);
- Lesões 0-III – correspondem a lesões escavadas;

- Lesões mistas – correspondem a lesões com conjugam componentes de várias morfologias.

Classificação “Laterally-Spreading Tumors” (LST) – Classificação morfológica macroscópica de lesões colo-rectais com tendência para crescimento lateral. Divide-se em duas categorias:

- Lesões LST granulares – subdivide-se em lesões do tipo homogéneo e lesões do tipo nodular misto;
- Lesões LST não granulares – subdivide-se em lesões planas ligeiramente elevadas e lesões pseudodeprimidas.

Score SERT – Trata-se de um *score* que foi proposto com o objetivo de prever a taxa de lesão residual e individualizar o intervalo de tempo a propor até à primeira reavaliação endoscópica. É constituído por 4 pontos, que Avalia três fatores de risco independentes. Varia entre 0 e 4 pontos:

Tabela 1 – Score SERT

| <u>Fator de Risco</u> | <u>Score (pontos)</u> |
|--|-----------------------|
| <i>Lesão com dimensões ≥ 40 mm</i> | 2 |
| <i>Hemorragia intra-procedimento</i> | 1 |
| <i>Displasia de alto grau</i> | 1 |
| <i>Total</i> | 4 |

3. Procedimentos endoscópicos

Todos os procedimentos endoscópicos foram efetuados por gastroenterologistas com experiência em técnicas avançadas de ressecção endoscópica ou por gastroenterologistas menos diferenciados nesta área ou internos de especialidade sob a sua orientação.

Todos os procedimentos foram efetuados em regime ambulatorio após preparação intestinal anterógrada, na quase totalidade dos casos com uma solução 4 litros de PEG-eletrólitos (Klean-Prep, Helsinn Birex Pharmaceuticals, Ltd.).

Procedeu-se a suspensão e reintrodução da toma de anti-agregantes ou anticoagulantes orais de acordo com as recomendações da ESGE.

A avaliação endoscópica das lesões foi efetuada com colonoscópios de alta definição em luz branca e pontualmente complementada com cromoendoscopia eletrónica, nomeadamente com FICE.

Na ausência de evidência clara de lesão invasiva avançada, a decisão de tratamento endoscópico foi tomada pelo gastroenterologista responsável pelo procedimento.

A técnica de mucosectomia aplicada foi a de “inject and cut”, consistindo na injeção submucosa de uma solução de soro fisiológico com adrenalina diluída a 1: 100 000 corada com azul de metileno em volume variável e à descrição do executante; de seguida a lesão foi capturada e ressecada com ansa diatérmica entrançada (“braided”) de vários formatos (oval ou hexagonal) e dimensões. Utilizados diversos tipos de fontes e correntes de eletro-cirurgia consoante o equipamento existente e a opção do executante. Sendo o objetivo a ressecção endoscópica completa, perante dúvidas quanto à existência de lesão residual no centro ou bordos da escara, não passíveis de excisão com ansa, procedeu-se a fulguração com a ponta da ansa ou com coagulação com árgon plasma.

Hemorragia durante o procedimento ou vasos visíveis com aparente disrupção foram tratados de imediato com fulguração ou aplicação de endoclips. Perante a suspeita ou evidência de perfuração procedeu-se a encerramento com endoclips. Perante ocorrências adversas relevantes procedeu-se ao internamento para vigilância ou terapêutica complementar.

Procedimentos sem intercorrências relevantes foram seguidos de alta hospitalar; dadas instruções de atuação perante eventuais complicações, orais e escritas, e um contacto telefónico disponível 24 horas por dia, 7 dias por semana.

Todos os pacientes com resultado histológico compatível com tratamento curativo foram seguidos em consulta e sujeitos a colonoscopia de vigilância precoce (entre 3 a 12 meses) e tardia (até 3 anos depois); o seguimento de um subgrupo de pacientes referenciado a partir de outras instituições foi aí efetuado, tendo sido excluídos da análise quando não foi possível obter essa informação. O diagnóstico de lesão residual ou recidiva foi efetuado por inspeção da cicatriz de ressecção prévia, complementada com biópsia quando assim decidido pelo executante do procedimento.

O tratamento de lesões residuais ou recidivantes foi efetuado, sempre que possível, por ressecção ou fulguração endoscópica adicional.

Procedeu-se a referenciação para tratamento cirúrgico adicional sempre que se entendeu não estarem reunidos critérios de ressecção curativa ou na presença de lesão residual ou recidivante não passível de re-tratamento endoscópico.

4. Tratamento dos dados

Após a recolha de todos os dados, e depois de aplicados todos os critérios de exclusão, a amostra ficou reduzida a 139 doentes. Estes dados foram tratados com o auxílio do Microsoft Excel e ao SPSS.

Foi realizada uma simples análise estatística com recurso às ferramentas e fórmulas disponibilizadas pelo Microsoft Excel. As variáveis contínuas foram apresentadas em forma de mediana, enquanto que as variáveis categóricas foram apresentadas em forma de percentagem.

Resultados

Na população de 139 casos estudados, é possível inferir a clara predominância do sexo masculino (61,2%) em detrimento do sexo feminino (38,8%), sendo que a idade mediana é de 72 anos (idades variáveis entre 28 e 89 anos), com predomínio das 7ª e 8ª décadas de vida (Gráfico 1).

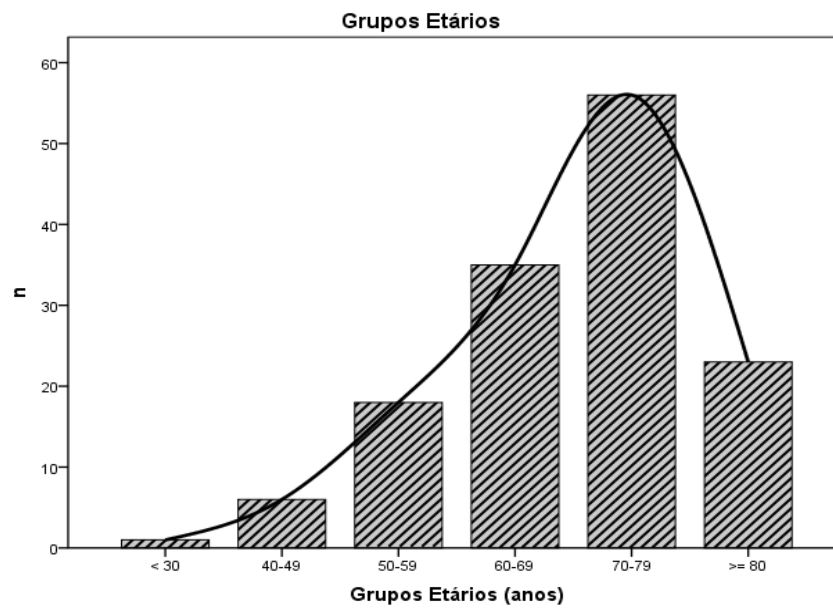


Gráfico 1 – Grupos Etários da População

Quanto às características endoscópicas das lesões, encontramos-nos perante um grupo bastante heterogéneo.

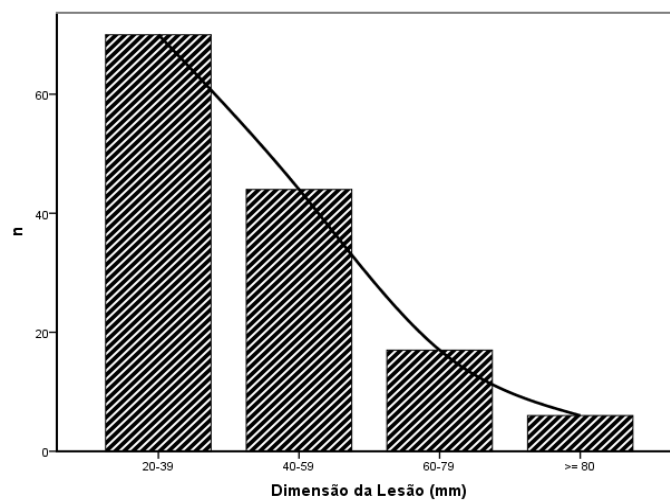


Gráfico 2 – Distribuição da dimensão das Lesões

A dimensão mediana das lesões é de 36 mm (desde valores que variam entre 20 mm e 150 mm), com localizações predominantemente no recto (40,3%), cólon ascendente (18,7%) e cólon sigmóide (17,3%). Relativamente às características morfológicas, na classificação de Paris, o subtipo mais comum é o 0-Is (lesão polipóide sésil), que corresponde a 46% das lesões, seguido pelo 0-IIa (lesão não polipóide ligeiramente elevada) com um total de 39,6% dos casos; pela classificação LST o tipo mais frequente é o LST granular (42,4%), seguido do LST granular-nodular (17,7%), sendo relativamente raras as lesões de tipo não granular (Tabela 2).

Tabela 2 – Características endoscópicas das lesões

| | |
|----------------------------------|------------|
| <i>Dimensão mediana da lesão</i> | 36,0 mm |
| <i>Lesão ≥ 40 mm</i> | 67 (48,2%) |
| <i>Localização:</i> | |
| • <i>Recto</i> | 56 (40,3%) |
| • <i>Cólon Ascendente</i> | 26 (18,7%) |
| • <i>Cólon Sigmóide</i> | 24 (17,3%) |
| • <i>Cego</i> | 15 (10,8%) |
| • <i>Cólon Transverso</i> | 9 (6,5%) |
| • <i>Flexura Hepática</i> | 6 (4,3%) |
| • <i>Flexura Esplénica</i> | 2 (1,4%) |
| • <i>Colon Descendente</i> | 1 (0,7%) |
| <i>Classificação de Paris:</i> | |
| • <i>0-Is</i> | 64 (46%) |
| • <i>0-IIa</i> | 55 (39,6%) |
| • <i>0-IIa + Is</i> | 11 (7,9%) |
| • <i>0-IIc</i> | 5 (3,6%) |
| • <i>0-IIa + IIc</i> | 3 (2,2%) |
| • <i>0-IIb</i> | 1 (0,7%) |

| <i>Morfologia</i> | |
|---------------------------------|------------|
| • <i>LST Granular</i> | 59 (42,4%) |
| • <i>LST Granular - Nodular</i> | 26 (17,7%) |
| • <i>LST Não Granular</i> | 7 (5%) |
| • <i>Não classificadas</i> | 47 (33,8%) |

Durante o procedimento, a injeção submucosa foi utilizada em cerca de 87,8% dos casos, tendo-se descrito boa elevação em 77,7%. Apenas existia referência a fibrose submucosa em 2,2% dos casos, o que acabou por facilitar uma elevação geralmente homogênea das lesões. Após a excisão, foi necessária a utilização de uma modalidade adicional, nomeadamente a fulguração por APC, em 60 casos (43,2%), para prevenção de lesão residual a nível dos bordos ou em áreas de deficiente elevação, em que não foi assegurar excisão completa inequívoca.

Quanto a intercorrências, as mais comuns durante o procedimento foram as hemorragias (20,1%), que acabaram por ser controladas com sucesso em todos os casos, por métodos de hemóstase endoscópica. Menos comumente, ocorreram perfurações (5%), também resolvidas imediatamente e sem intercorrências. Ocorreram hemorragias tardias com um tempo mediano de 10,5 dias (mínimo de 1 dia e máximo de 18 dias), em nove casos (6,5%), que acabaram por necessitar de reavaliação endoscópica e hemóstase endoscópica (Gráfico 3).

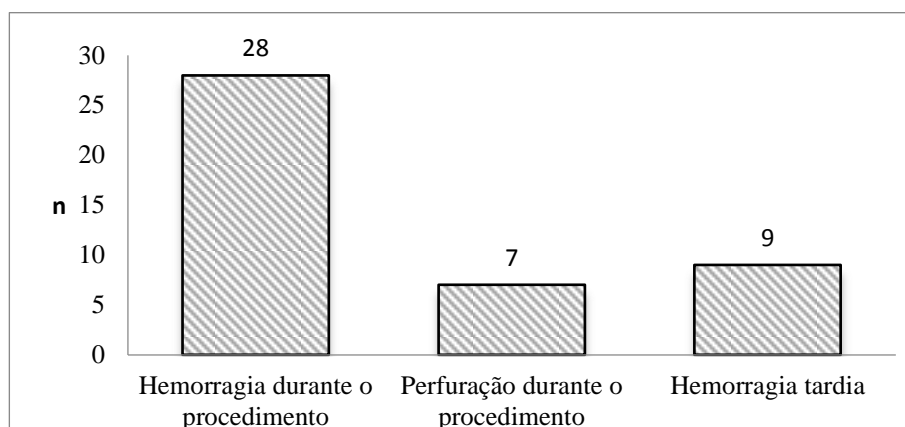


Gráfico 3 – Intercorrências e complicações mais comuns

Histologicamente, as lesões excisadas e enviadas para estudo, revelaram uma predominância de Adenoma Tubulo-viloso (35,3%), seguido de Adenoma Viloso (25,9%) e Adenoma Tubular (21,6%), a maioria (75,2%) apresentando displasia de baixo grau, com 31 casos (24%) com displasia de alto grau (Tabela 3).

Tabela 3 – Características histológicas das lesões

| | |
|----------------------------------|------------|
| <i>Classificação Histológica</i> | |
| • Adenoma Tubulo - Viloso | 49 (35,3%) |
| • Adenoma Viloso | 36 (25,9%) |
| • Adenoma Tubular | 30 (21,6%) |
| • Adenoma Serrado Sésil | 13 (9,4%) |
| • Adenocarcinoma | 7 (5,0%) |
| • Outros | 4 (2,8 %) |
| <i>Grau de Displasia</i> | |
| • Baixo Grau | 97 (75,2%) |
| • Alto Grau | 31 (24,0%) |
| • Sem Displasia | 1 (0,8%) |

Dos 7 casos com adenocarcinoma com invasão da submucosa que não reuniam critérios de ressecção curativa, 4 foram sujeitos a ressecção cirúrgica. Destes 4 doentes, 2 não

apresentavam qualquer lesão neoplásica na peça cirúrgica. Dos restantes 2 doentes operados, apenas um apresentava tumor avançado com invasão da camada muscular sem metastização ganglionar (T2N0). Dos 3 doentes que tomaram a decisão informada de não ser operados, uma doente encontra-se sem sinais de doença após seguimento de 3 anos; o segundo paciente morreu precocemente de causa não cancerosa e sem lesão residual na primeira colonoscopia de vigilância; o terceiro doente, com 74 anos e que apresentava várias co-morbilidades condicionando risco cirúrgico acrescido, veio a desenvolver metastização ganglionar abdominal e óssea passados 3 anos, acabando por falecer sem evidência de outro tumor primário pelo que se admite que a causa de morte tenha sido a progressão do cancro do cólon inicialmente abordado por mucosectomia.

Foram ainda propostos para cirurgia quatro doentes com lesões não sugestivas de neoplasia avançada mas em que a tentativa de mucosectomia não foi conseguida por motivos técnicos, nomeadamente lesões extensas ou em localizações difíceis em que o executante não conseguiu concluir o procedimento. Deste modo, a taxa de falência de execução da técnica foi de 2,9%. A avaliação histológica da peça cirúrgica confirmou o diagnóstico endoscópico de lesão não avançada em todos os casos.

Todos os 8 doentes sujeitos a cirurgia se encontram vivos e sem sinais de doença neoplásica colo-rectal.

Assim sendo, dos 139 doentes iniciais, foram avaliados a longo prazo 131 pacientes tratados exclusivamente por mucosectomia fragmentada.

O tempo mediano da primeira colonoscopia de *follow-up* foi de 8 meses. A taxa de lesão residual, na primeira reavaliação pós-mucosectomia fragmentada foi de 11,5%.

A maioria das lesões residuais foi passível de retratamento endoscópico (n=12; 80%), enquanto que 3 pacientes (20%) necessitaram de cirurgia complementar por impossibilidade de conseguir ressecção endoscópica completa da lesão. O seguimento mediano de longo prazo

foi de cerca de 5,7 anos (mínimo de 36 meses e máximo de 101 meses). A taxa de recidiva de longo prazo após primeira avaliação pós-mucosectomia sem lesão residual ou após tratamento de lesão residual, num total de 128 pacientes em análise, foi de 9,4% (n=12 recidivas). Também nestas circunstâncias, a maioria foi passível de ser tratada por colonoscopia (75%), sendo que em 3 casos (25%) dos casos foi necessário recorrer a cirurgia complementar.

Tabela 4 – Taxas de lesão residual e de recidiva

| | |
|---------------------------------------|-------------|
| <i>Tempo médio de Follow-up</i> | 8 meses |
| <i>Lesão residual no 1º follow-up</i> | |
| • <i>Sim</i> | 15 (11,5%) |
| • <i>Não</i> | 116 (88,5%) |
| <i>Lesão recidivante</i> | |
| • <i>Sim</i> | 12 (9,4%) |
| • <i>Não</i> | 116 (90,6%) |

Como tal, a taxa global de cirurgia desta série foi de 10,1%.

Tabela 5 – Indicações para cirurgia

| <u>Indicações para cirurgia</u> | <u>n</u> |
|---|----------|
| <i>Mucosectomia com cancro invasivo sem critérios de ressecção curativa</i> | 4 |
| <i>Mucosectomia não conseguida</i> | 4 |
| <i>Lesão residual não tratada por endoscopia</i> | 3 |
| <i>Lesão recidivante não tratada por endoscopia</i> | 3 |

Agrupando os resultados do *Score* SERT em dois grupos (SERT = 0 e SERT = 1-4), foi possível verificar que dentro da população em estudo (n=131), foram mais frequentes mucosectomias com *score* SERT > 0 (57,3%). Dentro deste grupo, o *score* mais comum foi *score* 2, seguido do *score* 3. (Tabela 6)

Tabela 6 – Prevalência do Score SERT

| <i>Score SERT</i> | |
|-------------------|------------|
| <i>SERT = 0</i> | 56 (42,7%) |
| <i>SERT = 1-4</i> | 75 (57,3%) |
| • 1 | 14 (10,7%) |
| • 2 | 34 (26 %) |
| • 3 | 18 (13,7%) |
| • 4 | 9 (6,9%) |

Relacionando o valor do *score* SERT com a taxa de lesão residual, pode verificar, que tal como nos estudos realizados por Tate DJ *et al.*⁵ e por Pinho J *et al.*⁶, em 2017, doentes com *score* SERT = 0, tinham, de facto uma menor taxa de lesão residual (1,8%), quando comparados com doentes com *score* SERT = 1-4 (18,7%). Os doentes com *score* SERT = 3-4 foram os que apresentaram maior taxa de lesão residual, respetivamente com 22,2% e 33,3%, seguidos por *score* SERT = 1-2 com 14,7% e 14,3%, respetivamente. (Tabela 7)

Tabela 7 - Score SERT e taxa de lesão residual endoscópica

| <i>Score SERT</i> | <i>Recidiva endoscópica</i> | |
|-------------------|-----------------------------|------------|
| | <i>Sim</i> | <i>Não</i> |
| <i>SERT = 0</i> | 1 (1,8%) | 55 (98,2%) |
| <i>SERT = 1-4</i> | 14 (18,7%) | 61 (81,3%) |
| • <i>SERT = 1</i> | 2 (14,3%) | 12 (85,7%) |
| • <i>SERT = 2</i> | 5 (14,7%) | 29 (85,3%) |
| • <i>SERT = 3</i> | 4 (22,2%) | 14 (77,8%) |
| • <i>SERT = 4</i> | 3 (33,3%) | 6 (66,7%) |

Discussão

Tal como em estudos previamente realizados, a população utilizada neste projeto é maioritariamente constituída por indivíduos do sexo masculino, com idades predominantemente na 7ª década de vida (Moss A *et al.*, 2015)⁴, como seria de esperar, tendo em conta a patologia em questão.

Quanto às características das lesões, a dimensão mediana de 36 mm acaba por ser praticamente sobreponível aos 35 mm (Tate DJ *et al.*, 2017)⁵ e 30 mm (Moss A *et al.*, 2015)⁴, já conhecidos de estudos previamente realizados. Contudo, no que toca a localização, as lesões do estudo atual apresentam predominância rectal, enquanto que noutros estudos encontram-se mais frequentemente situadas a nível do cólon direito (proximal ao ângulo esplénico) (Tate DJ *et al.*, 2017)⁵. Morfologicamente, a maioria das lesões apresentava classificação de Paris 0-Is, o que contrasta com a predominância das lesões 0-IIa nos restantes estudos, o que poderá ser devido à predominância de lesões rectais onde a morfologia séssil é particularmente frequente.

No que concerne à abordagem endoscópica destas neoplasias colo-rectais de grandes dimensões que, anteriormente, apenas podiam ser excisadas por cirurgia na maioria dos casos, importa tecer algumas considerações relevantes. Em primeiro lugar, a avaliação diagnóstica apenas por imagem endoscópica é bastante fiável, isto é, após a mucosectomia e respetiva avaliação patológica apenas em 7 casos se verificou existir lesão invasiva para a qual o tratamento cirúrgico seria formalmente a melhor opção. Contudo, ainda assim, 2 dos pacientes operados não tinham mais qualquer tecido neoplásico residual e, pelo menos um dos que optaram por não ser operados não desenvolveu neoplasia progressiva após *follow-up* de 3 anos. Acresce ainda que, vendo o problema noutra perspetiva, apenas um doente desenvolveu cancro disseminado e, ainda assim, tal aconteceu por ter recusado a cirurgia proposta com base no resultado da mucosectomia. Em segundo lugar, apenas uma minoria de pacientes não

foi possível completar o procedimento endoscópico (2,9%). Por último, a mucosectomia endoscópica revelou-se um tratamento minimamente invasivo eficaz na maioria dos pacientes e sujeito a uma taxa de complicações aceitável e de baixa morbidade.

A taxa de lesão residual de 11,5% obtida na primeira reavaliação mostrou-se significativamente inferior aos 16% (Moss A *et al.*, 2015)⁴ e aos 19,4% (Tate DJ *et al.*, 2017)⁵. A resolução da maioria das lesões residuais com recurso a retratamento endoscópico é semelhante a outros estudos. Contudo, a taxa de lesão recidivante (9,4%), ou seja, o aparecimento de lesão após ausência de lesão residual no primeiro *follow-up* é ligeiramente superior aos 4% (Moss A *et al.*, 2015)⁴ e 4,9% (Tate DJ *et al.*, 2017)⁵ relatados; não tendo uma explicação simples para este facto, tal poderá dever-se ao longo tempo de seguimento deste grupo de pacientes. O recurso a tratamento endoscópico para excisão destas lesões, mais uma vez, encontra-se de acordo com estudos prévios.

Porém, a estes valores de lesão residual e de lesão recidivante, não deve ser dada demasiada importância, uma vez que a resolução destas lesões foi maioritariamente conseguida com recurso a retratamento endoscópico, sem necessidade de cirurgia complementar ou à custa de intercorrências ou complicações a longo prazo, o que pode ser considerado um fator a favor da segurança e eficácia desta técnica. A mucosectomia fragmentada pode, até, ser considerada como um meio de primeira linha para a excisão de lesões colónicas com dimensões consideráveis, quando efetuada por um profissional de saúde especializado e competente (Moss A *et al.*, 2015)⁴.

Foi ainda descrita, previamente, a existência de três fatores (lesão com dimensões superiores ou iguais a 40 mm, hemorragia intra-procedimento e displasia de alto grau), constituintes do *score* SERT, que agem como fatores de risco para o aparecimento de lesão residual/ lesão recidivante (Tate DJ *et al.*, 2017)⁵. Neste estudo, tal como em estudos

realizados anteriormente, a taxa de lesão residual variou de forma linear de acordo com o *score* obtido em cada caso.

Foi-me possível observar que em doentes com *score* SERT = 0, a taxa de lesão residual (1,8%) foi inferior em relação aos doentes com *score* SERT = 1-4 (18,7%), tal como em estudos já descritos (Tate DJ *et al.*, 2017; Pinho J *et al.*, 2017)^{5:6}. Verificou-se, ainda, um aumento da taxa de lesão residual com o aumento do valor do *score*, sendo que no *score* 4 se obteve o maior número de lesões residuais. Assim, o *score* obtido por cada doente durante a primeira mucosectomia pode funcionar como preditor da probabilidade do aparecimento de lesão residual.

Segundo as Guidelines da ESGE (Ferlitsch M *et al.*, 2017)⁷, o tempo ideal até ao primeiro *follow-up* seria de 3 a 6 meses. Contudo, o *score* SERT pode ser utilizado, adicionalmente como um meio de auxílio na individualização do tempo até essa primeira reavaliação. Consequentemente, prevê-se que doentes com *score* 0 possam ser avaliados endoscopicamente numa fase mais tardia, (Tate DJ *et al.*, 2017; Pinho J *et al.*, 2017)^{5:6} e os doentes com *scores* mais altos, numa fase mais precoce.

Este estudo apresentou vários pontos fortes, nomeadamente, uma população com um número considerável e o facto de se ter obtido uma avaliação ao longo de um significativo período de tempo. Todavia, também apresentou algumas limitações, nomeadamente o facto de se tratar de um estudo retrospectivo em que frequentemente a informação disponível nos processos clínicos não era completa ou era mesmo omissa em relação a determinados parâmetros; por outro lado, o facto de o estudo de se limitar aos pacientes cujo *follow-up* tenha sido realizado no CHUC, tendo-se perdido um número razoável de casos, poderá ter introduzido um viés nos resultados obtidos.

Conclusão

A partir dos resultados obtidos é-me possível concluir que, embora ainda existam algumas reservas não resolvidas em relação à realização de mucosectomias fragmentadas, devido às suas potencialmente elevadas taxas de lesões residuais/ recidivantes e necessidade de *follow-up*, estas não correspondem à realidade retratada neste estudo.

Considero que a mucosectomia fragmentada representa uma alternativa eficaz e segura em relação a técnicas cirúrgicas, pois, para além de ser menos invasiva e dispendiosa para o centro hospitalar, permite uma melhor gestão de recursos e a ocorrência de um menor número de intercorrências (Moss A *et al.*, 2015)⁴. Embora apresente uma taxa de lesão residual de 11,5% e de lesão recidivante de 9,4%, a maioria destas lesões foram resolvidas rapidamente por retratamento endoscópico, sem quaisquer intercorrências ou complicações relevantes. A baixa prevalência de intercorrências intra-procedimento, de complicações a longo prazo e a pequena necessidade de utilização de modalidades adicionais, corroboram, mais uma vez, que esta técnica apresenta mais benefícios do que riscos.

A sua execução por um médico experiente torna esta técnica num método de primeira linha na excisão precoce de lesões colónicas pré-neoplásicas de grandes dimensões (Moss A *et al.*, 2015)⁴, em detrimento de outros procedimentos mais invasivos e com maiores comorbilidades associadas, tal como procedimentos cirúrgicos.

Concluo, por fim, que neste estudo, parece confirmar-se que o *score* SERT é, de facto, relevante na predição da taxa de lesão residual, podendo desempenhar um papel crucial na personalização do intervalo de tempo até à primeira colonoscopia de reavaliação após mucosectomia fragmentada de lesões extensas.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a várias pessoas, que ao longo do projeto me apoiaram e ajudaram durante os últimos meses, pois sem eles, a sua concretização não teria sido possível.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Luís Tomé, o meu orientador e ao Doutor Pedro Amaro, o meu co-orientador por toda a sua disponibilidade e tempo dispendido na minha orientação, assim como por todo o auxílio que me prestaram durante o processo de realização desta tese.

Em segundo lugar, gostaria de agradecer ao serviço de Gastrenterologia, por me ter disponibilizado os dados e o acesso aos processos clínicos.

Em terceiro lugar, gostaria de agradecer à minha família, aos meus pais e aos meus avós, ao meu namorado e aos meus amigos pela paciência e apoio incondicional que me mostraram ao longo deste período.

Por último, gostaria de agradecer aos doentes cujos dados utilizei neste trabalho, por indiretamente, me terem permitido realizar este projeto de investigação.

Referências Bibliográficas

1. Organização Mundial de Saúde, GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, 2012.
2. Direção Geral de Saúde, Portugal – Doenças Oncológicas em Números -2015, Programa Nacional para as Doenças Oncológicas, 2015.
3. Fearon ER, Vogelstein B. et al. A genetic model for colorectal tumorigenesis, *Cell*, 1990; 61(5):759-67.
4. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF. et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study, *Gut*, 2015; 64(1):57-65.
5. Tate DJ, Desomer L, Klein A. et al. Adenoma recurrence after piecemeal colonic EMR is predictable; the Sydney EMR Recurrence Tool. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2017, 85(3):647-56.e6.
6. Pinho J, Martins D, Sousa P. et al. Aplicação do score SERT na predição de recidiva na mucosectomia de lesões colo-retais superiores a 20 mm. *Semana Digestiva*, 2017.
7. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C. et al, Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline, 2017.