

## Epidemiologia dos adenomas serrilhados em uma casuística do Hospital Alemão Oswaldo Cruz em São Paulo

Epidemiology of serrated adenomas in a German Hospital Oswaldo Cruz's series in São Paulo

LILA GRAZIELLA MARTINS FERREIRA BICALHO,<sup>1</sup> RENZO FEITOSA RUIZ,<sup>2</sup> MAURO MENDES PICOLO,<sup>2</sup> PAULO ROBERTO ARRUDA ALVES<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Pólipos serrilhados representam um grupo heterogêneo de pólipos que são lesões precursoras para carcinomas colorretais serrilhados.<sup>1</sup> Estes desenvolvem através da via serrilhada, caracterizada por metilação do DNA e mutação do gene BRAF.<sup>1</sup> A classificação histológica dos pólipos serrilhados tem evoluído ao longo das duas últimas décadas para distinguir três subtipos: pólipos hiperplásicos (PH), adenoma serrilhado sésil (ASS) e adenoma serrilhado tradicional (AST).<sup>1</sup> **Objetivos:** Avaliar a epidemiologia dos adenomas serrilhados em pacientes submetidos à colonoscopia no Hospital Alemão Oswaldo Cruz, em uma casuística, nos anos de 2013 e 2014. **Métodos:** Foram avaliados 5720 pacientes submetidos à colonoscopia por diversas indicações, sendo que 139 deles tinham adenomas serrilhados. **Resultados:** A idade média dos pacientes que apresentaram adenomas serrilhados foi de 63 anos, sendo mais comum no sexo feminino. O segmento intestinal mais acometido foi o cólon direito e o tamanho médio dos adenomas foi de 0,2 cm, sendo mais comuns as lesões sésseis. **Conclusão:** Os adenomas serrilhados possuem uma aparência endoscópica distinta dos adenomas convencionais, sendo muitas vezes sutil. Colonoscopia eficaz requer identificação precisa destas lesões e manejo adequado, já que possuem risco de evolução para câncer colorretal.

**Unitermos:** Adenomas Serrilhados, Epidemiologia e Casuística.

### SUMMARY

**Introduction:** Serrated polyps represent a heterogeneous group of polyps that are precursor lesions to colorectal serrated carcinomas.<sup>1</sup> These developed through the serrated means, characterized in DNA methylation and BRAF gene.<sup>1</sup> The histological classification of serrated polyps have evolved over the past two decades to distinguish three subtypes: hyperplastic polyps (HP), sessile serrated adenoma (SSA) and traditional serrated adenoma (TSA).<sup>1</sup> **Aims:** To evaluate the epidemiology of serrated adenomas in patients undergoing colonoscopy at the Hospital Alemão Oswaldo Cruz, by one single examiner, in the years 2013 and 2014. **Methods:** We evaluated 5720 patients undergoing colonoscopy for different indications, with 139 of them had serrated adenomas. **Results:** The mean age of patients with serrated adenomas was 63 years and is more common in females. The most affected intestinal segment was the right colon and the average size of adenomas was 0.2 cm, more common sessile lesions. **Conclusion:** The serrated adenomas have a distinctive endoscopic appearance of conventional adenomas, often subtle. Effective colonoscopy requires accurate identification of these lesions and appropriate management, as they have risk for developing colorectal cancer.

**Keywords:** Serrated Adenomas, Epidemiology and Patients, Casuistry.

1. Médica Estagiária do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. 2. Médico do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Extraído do Trabalho de Conclusão de Curso no Estágio de Endoscopia Digestiva do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP. **Endereço para correspondência:** lila\_graziell@hotmail.com. **Recebido em:** 02/10/2014. **Aprovado em:** 12/12/2014.

## INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais frequentemente diagnosticado no mundo. Durante muito tempo apenas uma via de carcinogênese colorretal era conhecida. Nos últimos anos, uma nova via alternativa, através dos adenomas serrilhados, foi descrita, correspondendo a cerca de 10% a 30% de todos os CCRs.<sup>2</sup>

Estes representam um grupo de pólipos serrilhados com potencial para evoluir para câncer colorretal, através de um caminho molecular diferente da sequência adenoma-carcinoma tradicional, chamada via serrilhada.<sup>3</sup> Pólipos serrilhados são clinicamente e molecularmente diversos e têm, como característica comum, a morfologia das criptas luminiais, caracterizadas por arquitetura glandular serrilhada.<sup>2</sup>

As alterações moleculares observadas nos pólipos serrilhados são compostas por mutações BRAF e mutações KRAS (códon 12 e 13), associadas à hipermetilação da região, que promove alguns genes denominados CIMP (*CPG Ilha Methylation Promotor*).<sup>4</sup>

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) publicados em 2010, os pólipos serrilhados são agora classificados em três subtipos principais: pólipos hiperplásicos (PH), adenoma serrilhado séssil (ASS), com ou sem displasia, e adenoma serrilhado tradicional (AST).<sup>5</sup>

### Pólipo Hiperplásico (PH)

São o subtipo mais comum de pólipos serrilhados (80-90%), normalmente diminutos e localizados no cólon distal e reto,<sup>6</sup> sendo mais prevalentes em homens.<sup>4</sup>

São caracteristicamente pálidos e sésseis, muitas vezes com uma aparência translúcida, de modo que podem ser menos visíveis com a insuflação.<sup>1</sup> Desenvolvem em uma idade mais jovem que os adenomas convencionais, mas sua frequência não parece aumentar significativamente após os 50 anos de idade.<sup>2</sup>

Sua aparência macroscópica é muitas vezes do tipo Ila da classificação de Paris e são menores que 5 mm de tamanho.<sup>4</sup> À cromoscopia, a abertura da cripta é em forma de estrela, correspondendo ao tipo II na classificação Kudo.<sup>4</sup> Na histologia, caracterizam-se pela presença de criptas retas que se prolongam simetricamente a partir da superfície do

pólipo até a muscular da mucosa, sem distorção significativa.<sup>5</sup> As criptas são tipicamente mais largas na superfície do pólipo em comparação com a base, e não mostram ramificação horizontal ou irregular.<sup>5</sup>

Os pólipos hiperplásicos (PHs) são subdivididos em três subtipos: microvesicular, células calciformes e pobres em mucina, baseando-se nas características do epitélio de revestimento.<sup>5</sup>

Os pólipos hiperplásicos representam o subtipo mais inócuo dos pólipos serrilhados, mas ainda há questões não resolvidas sobre a sua possível evolução para pólipos mais avançados.

### Adenoma Serrilhado Séssil (ASS)

Representa 15 a 20% das lesões serrilhadas, sendo os tipos mais comuns de adenomas serrilhados.<sup>1</sup> São mais frequentes em mulheres, com idade média de 60 anos.<sup>4</sup>

O uso da denominação adenomatosa leva a confusão, uma vez que eles não estão necessariamente sujeitos à displasia. No entanto, alguns autores utilizam essa denominação a fim de enfatizar seu risco degenerativo.<sup>4</sup>

Localizam-se preferencialmente no cólon proximal, são geralmente planos (classificação Ila de Paris), muitas vezes com a aparência de mucosa redundante, alterando o contorno de um dobra ou estendido sobre a mesma.<sup>1</sup>

Uma característica distintiva do adenoma serrilhado séssil é a camada de muco aderente à superfície da lesão, dando à mesma uma aparência amarelada em contraste com a mucosa ao redor.<sup>1</sup> Observa-se ainda a presença de bolhas e detritos sobre a lesão e perda do padrão vascular da mucosa normal.

Estudos recentes utilizando cromoscopia com magnificação têm tentado definir características endoscópicas dos ASS para permitir sua diferenciação em tempo real. Kimura *et al.* verificaram que uma modificação na classificação de Kudo, um novo tipo II-O (open) da classificação de Pit-Pattern era específica, mas não sensível para ASS.<sup>1</sup>

Nos ASS, a zona de proliferação é deslocada a partir da base para os lados das criptas, resultando na maturação de células epiteliais para a superfície e para a base, levando à dilatação da base da cripta.<sup>1</sup>

## Adenoma Serrilhado Tradicional (AST)

Os adenomas serrilhados tradicionais são mais raros, representando menos de 1% de todos os pólipos colorretais e 2-5% de todos os pólipos serrilhados.<sup>1</sup>

Localizam-se geralmente mais distalmente, são mais volumosos e tendem a ser pediculados ou sésseis.<sup>10</sup> Geralmente presentes em pacientes na sexta década de vida, sem distinção de sexo.<sup>4</sup>

À cromoscopia, os adenomas serrilhados tradicionais estão associados ao tipo II, IIIs ou IIII da classificação de Pit-Pattern, com uma superfície ligeiramente lobular e avermelhada.<sup>4</sup>

Nos AST, a zona de proliferação é representada por múltiplas pequenas formações de criptas ectópicas ao lado das criptas originais e ao longo das projeções vilosas recém-formadas do pólipo.<sup>1</sup>

## Adenocarcinoma Serrilhado (ACS)

Os adenocarcinomas serrilhados localizam-se predominantemente no ceco (52%) e no reto (33%). Estima-se que 16% dos cânceres colorretais proximais são serrilhados, enquanto essa proporção no cólon distal é de apenas 6%.

A hipótese é de que adenocarcinomas serrilhados proximais (principalmente MSI-H) surgem de ASS e ACS distais (MSI-L e MSS) são originários de AST. Demonstrou-se um maior risco de progressão maligna de adenomas serrilhados para adenocarcinomas em mulheres, explicada pela deficiência de estrogênio na pós-menopausa e diminuição do nível de folato; porém, isso precisa ser melhor investigado.

## Síndrome de Polipose Serrilhada

Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde) caracteriza-se pela presença de, pelo menos um dos seguintes critérios:<sup>5,7,8</sup>

- presença de, pelo menos, cinco pólipos serrilhados proximais ao cólon sigmoide, dos quais dois ou mais são maiores que 10 mm.
- qualquer número de pólipos serrilhados proximais ao cólon sigmoide em um indivíduo com história familiar de parentes de primeiro grau com Síndrome da Polipose Serrilhada.
- presença de 20 ou mais pólipos serrilhados de qualquer tamanho distribuídos por todo o cólon.<sup>5,7,8</sup>

Sua incidência é estimada em 1 por 100.000 indivíduos. Afeta ambos os sexos e, muitas vezes, é diagnosticada em torno de 55 a 65 anos de idade. O risco de câncer é cinco vezes maior do que na população em geral.

## Fatores de risco

O tabaco parece ter uma influência maior no número de pólipos serrilhados, mas paradoxalmente não tem qualquer influência sobre os casos de câncer que podem desenvolver-se a partir deles.<sup>4</sup> Idade, obesidade e diabetes foram identificados como fatores de risco para adenomas serrilhados sésseis.

A ingestão de álcool, fibras, cálcio, o uso de anti-inflamatórios não hormonais, história familiar de câncer colorretal e índice de massa corpórea elevado mostraram associações inconsistentes com lesões serrilhadas distais.<sup>5</sup>

A atividade física e a ingestão de folato foram inversamente associadas ao risco de lesões serrilhadas distais.<sup>5</sup> Pacientes com diabetes *mellitus* e hipertensão arterial desenvolvem pólipos adenomatosos tradicionais com mais frequência do que pólipos serrilhados.<sup>3</sup>

Foi demonstrado que a presença de pólipos serrilhados pode aumentar em até três vezes o risco de desenvolvimento de um adenoma em estágio avançado ou um câncer sincrônico.<sup>4</sup>

Alguns fatores estão associados a um risco aumentado de malignidade em pólipos serrilhados, tais como: tamanho  $\geq$  10mm, multiplicidade, morfologia sésil, histologia de adenoma serrilhado, presença de displasia e localização proximal.

## Colonoscopia

A prevalência dos adenomas serrilhados sésseis (ASS) foi estimada entre 1% a 16% das colonoscopias.<sup>8</sup> A primeira hipótese para tais discrepâncias é uma identificação insuficiente de ASS por gastroenterologistas e ASS diagnosticados como pólipos hiperplásicos por patologistas.<sup>8</sup>

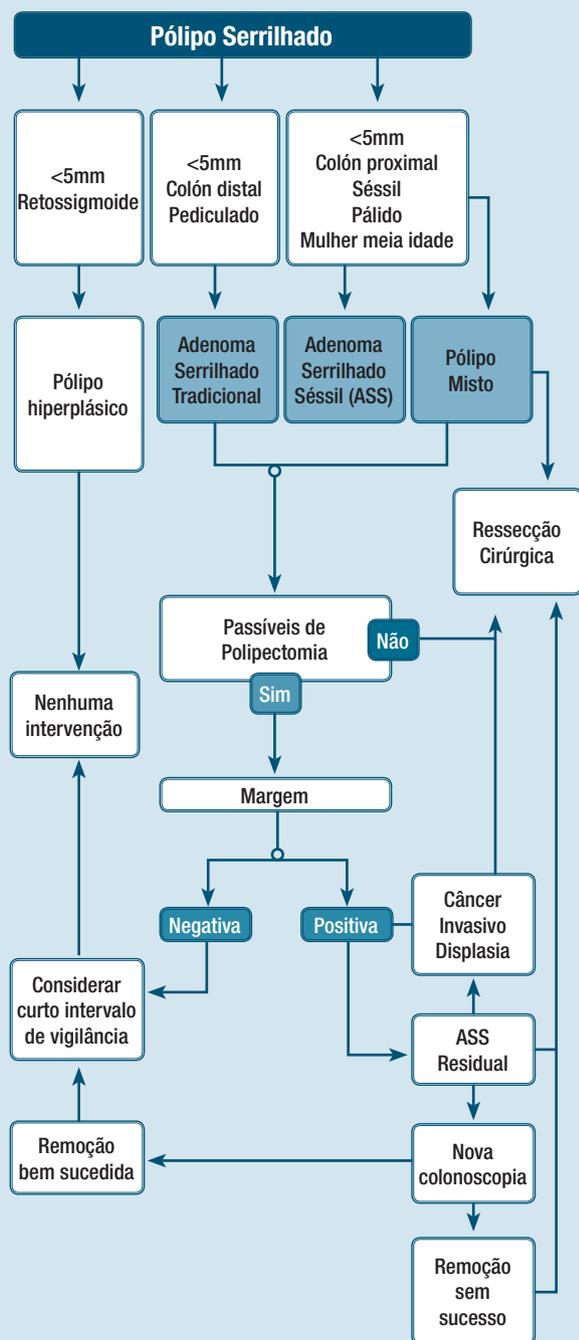
Nos últimos anos, porém, o desenvolvimento de endoscópios de alta definição, cromoscopia e critérios de qualidade para colonoscopia resultou em uma taxa de identificação maior de lesões serrilhadas. Nesse meio tempo, os patologistas chegaram a um acordo sobre os critérios de diagnóstico para ASS.<sup>8</sup>

A detecção de lesões serrilhadas é claramente dependente do endoscopista, indicando que conhecimentos e habilidades específicas são necessárias para a sua detecção e reconhe-

cimento. Reconhecimento da lesão requer familiaridade com sua aparência endoscópica característica, permitindo ao examinador distinguir visualmente a lesão da mucosa normal.<sup>1</sup>

Recomendações consensuais são de que todas as lesões serrilhadas devem ser removidas na colonoscopia, com exceção de diminutos pólipos hiperplásicos presentes no reto e sigmoide, que devem ser ressecados aleatoriamente e enviados para histologia<sup>5</sup> (figura 1).

**Figura 1. Algoritmo de manejo dos pólipos serrilhados.<sup>3</sup>**



## Vigilância colonoscópica

Recomendações de vigilância para pólipos serrilhados foram incorporadas recentemente pela United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer e Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE), defendendo um controle endoscópico baseado no tamanho, número e presença de displasia<sup>4,8</sup> (tabela 1).

**Tabela 1 - Vigilância colonoscópica das lesões serrilhadas, segundo United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer e Sociedade Europeia de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE).**

Pólipos serrilhados	United States Multi-Society	ESGE
PH	> 10 mm ou proximal: 5 anos	10 anos
ASS sem displasia	< 3 lesões ou < 1 cm: 5 anos ≥ 3 ou > 1 cm: 3 anos	10 anos
ASS com displasia	3 anos	3 anos
AST	3 anos	3 anos
Polipose Serrilhada	1 ano	1 ano

Os pólipos hiperplásicos típicos, pequenos (< 10 mm de diâmetro), localizados no retossigmoide, são lesões de baixo risco e não exigem a intensificação da vigilância colonoscópica (intervalo de 10 anos). Adenomas serrilhados sésseis sem displasia, menores que 10 mm de tamanho, podem ser submetidos a vigilância em intervalo de 5 anos.<sup>8</sup>

Pólipos serrilhados com qualquer uma destas três características (tamanho ≥ 10 mm, presença de displasia ou adenoma serrilhado tradicional) são considerados como lesões de alto risco e exigem vigilância colonoscópica em 3 anos.<sup>8</sup>

Após a ressecção fragmentada de um ASS, os indivíduos devem ter uma colonoscopia repetida em 3-6 meses para avaliar o sítio da polipectomia para pólipo residual ou recorrente. Intervalos de vigilância podem exigir a modificação com base na idade, história familiar ou pessoal de câncer colorretal e comorbidades.

O grupo de maior risco para desenvolvimento de câncer colorretal são os pacientes que satisfazem aos critérios para a Síndrome de Polipose Serrilhada, em que a colonoscopia deve ser realizada anualmente,<sup>8</sup> com a intenção

de remover todas as lesões serrilhadas proximais ou todos os pólipos serrilhados  $\geq 5$  mm. Se o controle endoscópico da Polipose Serrilhada não é viável, a cirurgia está indicada. Os procedimentos cirúrgicos mais comuns são hemicolectomia direita ou colectomia subtotal. Vigilância anual endoscópica do cólon residual e/ou do reto está indicada.

## OBJETIVO

Avaliar a epidemiologia dos adenomas serrilhados em pacientes submetidos à colonoscopia no Hospital Alemão Oswaldo Cruz (São Paulo/SP), em uma casuística, nos anos de 2013 e 2014.

## METODOLOGIA

Foram avaliados retrospectivamente 5.720 pacientes submetidos à colonoscopia, por um médico especialista, nos anos de 2013 e 2014 no Hospital Alemão Oswaldo Cruz em São Paulo, com objetivo de caracterizar os dados epidemiológicos dos portadores de, pelo menos, um adenoma serrilhado, sua tipologia e diagnósticos associados.

## CASUÍSTICA E RESULTADOS

Dentre os pacientes examinados, por um único colonoscopista, no período 2013-2014, exclusivamente no Hospital Alemão Oswaldo Cruz, 139 (2,43%) apresentaram adenomas serrilhados.

As indicações da colonoscopia nestes pacientes foram: rastreamento/assintomáticos (40%), controle pós-polipectomia (34,8%), sangramento (7,2%), dor abdominal (7,2%), controle pós-colectomia (6,5%), alteração do hábito intestinal (2,9%), anemia (0,7%) e doença diverticular (0,7%).

A idade média dos pacientes que apresentaram adenomas serrilhados foi de 63 anos (32-89 anos), sendo que apenas 10 deles tinham idade inferior a 50 anos. Com relação ao gênero, 79 pacientes foram do sexo feminino e 59 do sexo masculino.

Os segmentos acometidos (mais de um em alguns pacientes) foram cólon direito (45% dos casos), transversal (16%) e cólon esquerdo (39%).

As conformações dos adenomas serrilhados encontrados foram: sésseis (49%), lesões planas (41,5%), pediculadas (8%) e tumor polipoide (1,5%).

O tamanho médio dos adenomas foi de 0,2 cm (0,3-6 cm). Destes, 55 apresentaram tamanho igual ou maior a 10 mm (39,8%).

Quanto à displasia, 10 pacientes apresentaram displasia de alto grau em, pelo menos, uma das lesões, totalizando 7,2% e 2 pacientes apresentaram adenocarcinoma serrilhado no diagnóstico inicial, totalizando 1,5%. Nos demais estava presente displasia de baixo grau ou ausência de displasia.

Dentre os pacientes que apresentaram adenomas serrilhados, foram encontrados 315 adenomas, entre tradicionais e serrilhados. A associação entre adenomas serrilhados e tubulares estava presente em 34 pacientes, e entre serrilhados e vilosos em 6 pacientes.

## DISCUSSÃO

A incidência de adenomas serrilhados ainda é baixa se comparada aos adenomas convencionais, mas, uma vez encontrados, devem ser ressecados pois podem evoluir para câncer colorretal. Endoscopistas devem estar familiarizados com as características endoscópicas dos adenomas serrilhados e seu manejo. Devido ao seu aspecto plano e translúcido, na maioria das vezes, técnicas de cromoscopia podem auxiliar na detecção das lesões serrilhadas. Da mesma forma, patologistas devem estar familiarizados com as características histológicas que distinguem ASS de PH e devem usar os critérios da OMS para diagnosticar corretamente os subtipos de pólipos serrilhados.

Os adenomas serrilhados sésseis são mais prevalentes no cólon direito e mais comuns em mulheres com idade média de 60 anos. No nosso estudo, a idade média dos pacientes acometidos foi 63 anos, com predominância no sexo feminino e localização preferencial no cólon direito, em concordância com os dados da literatura.

A conformação das lesões serrilhadas mais comuns encontradas foram sésseis (49% dos casos), cujos tamanhos variaram entre 0,3-6 cm, com presença ou ausência de displasia. Mesmo diminutos, adenomas serrilhados podem apresentar

displasia e evoluir para adenocarcinoma, retificando a real importância de sua detecção e exérese. Apesar dos grandes avanços na descrição das lesões serrilhadas e compreensão progressiva de suas características moleculares e comportamento clínico, estudos prospectivos para estabelecer recomendações e diretrizes de manejo terapêutico baseado em evidências são necessários.

## CONCLUSÃO

As lesões serrilhadas possuem uma aparência endoscópica distinta dos adenomas convencionais, podendo ser muitas vezes sutil. Colonoscopia eficaz requer compreensão da aparência típica das lesões serrilhadas, seguida por identificação precisa dessas lesões.

O adenocarcinoma serrilhado é um subtipo descrito recentemente de câncer colorretal (CCR), que representa cerca de 10% de todos os cânceres colorretais, seguindo um caminho alternativo em que os pólipos serrilhados substituem o adenoma tradicional como lesão precursora do CCR.

A avaliação do risco de câncer colorretal em pacientes com ASSs leva em conta suas características, como número, localização, tamanho e histologia dos pólipos. A presença de grandes pólipos serrilhados (> 10 mm) está fortemente associada com neoplasia avançada e câncer colorretal.

Os adenomas serrilhados ainda apresentam baixa incidência em relação aos adenomas convencionais, mas devem ser diagnosticados com precisão e ressecados, já que apresentam risco de desenvolvimento para câncer colorretal.

## REFERÊNCIAS

1. Serrated polyps of the large intestine: current understanding of diagnosis, pathogenesis, and clinical management Christophe Rosty • David G. Hewett • Ian S. Brown • Barbara A. Leggett • Vicki L. J. Whitehall. *J Gastroenterol* (2013) 48:287–302 DOI 10.1007/s00535-012-0720-y.
2. Serrated polyps and their alternative pathway to the colorectal cancer: a systematic review. Szyllberg Ł1, Janiczek M1, Popiel A1, Marszałek A2- *Gastroenterol Res Pract*. 2015; 2015: 573.814. Publicado on-line 2015 abril 7. doi: 10.1155 / 2015/573814.
3. Management of Serrated Adenomas and Hyperplastic Polyps - Valerie P. Bauer, M.D.1 and Harry T. Papaconstantinou, M.D.2 - *Clin Colon Rectal Surgery* - Nov 2008; volume 21: 273–279.
4. Endoscopic and histologic characteristics of serrated lesions Driffa Moussata, Gilles Boschetti, Marion Chauvenet, Karine Stroeymeyt, Stéphane Nancey, Françoise Berger, Thierry Lecomte, Bernard Flourié- *World J Gastroenterol* 2015 March 14; 21(10): 2896-2904 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840.
5. Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel. *Am J Gastroenterol*. 2012 September ; 107(9): 1315–1330. doi:10.1038/ajg.2012.161.
6. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis Letícia Yamane, Cristovam Scapulatempo-Neto, Rui Manuel Reis, Denise Peixoto Guimarães. *World J Gastroenterol* 2014 March 14; 20(10): 2634-2640.
7. Serrated lesions and hyperplastic (serrated) polyposis relationship with colorectal cancer: classification and surveillance recommendations - Janina Orłowska, MD - *Gastrointestinal Endoscopy* Volume 77, No. 6 : 2013.
8. Sessile serrated adenoma: From identification to resection Benoît Bordac, ahar a, Maximilien Barret a,b, Benoît Terris b,c, Marion Dhoogea,b, Johann Dreanic a,b, Frédéric Prat a,b, Romain Coriat a,b, ,1, Stanislas Chaussadea,b. *Digestive and Liver Disease* 47 (2015) 95–102.
9. Sessile serrated adenomas versus conventional adenomas. Different polyps in different populations? - Michalopoulos G1, Vrakas S, Ntoulis V, Lamprinakos S, Makris K, Tzathas C.- *Indian J Gastroenterol*. 2015 Apr 29.
10. Pathogenesis and Management of Serrated Polyps: Current Status and Future Directions Joseph C. Anderson - *Gut and Liver*, Vol. 8, No. 6, November 2014, pp. 582-589.