

*Ao bom amigo
Antenor com
os agradecimentos*

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PORTO ALEGRE

*os cupons
do
Ismael
77*



USO COMBINADO DA CITOLOGIA E BIÓPSIA ENDOSCÓPICAS
NO DIAGNÓSTICO DAS LESÕES DO INTESTINO GROSSO

ISMAEL MAGUILNIK

Tese de Mestrado do Curso de Pós-
Graduação em Gastroenterologia do
Departamento de Medicina Interna

Prof. Orientador: Dr. João Carlos Prolla

FACULDADE DE MEDICINA
UFRGS HCPA
BIBLIOTECA

- 1977 -



Bib.Fac.Med.UFRGS

T-0584

Uso combinado da citologia e h



AGRADECIMENTOS

A concretização deste trabalho deveu-se ao apoio inestimável de muitos. Em especial cabe o reconhecimento:

- Ao Dr. João Carlos Prolla, pelo seu entusiasmo, dedicação, amizade e elevado senso crítico e científico na orientação deste trabalho.

- Ao Dr. José Cutin, pelo seu amor ao Mestrado em Gastroenterologia, capacidade de dar e receber críticas, interesse e valorização à pessoa, tornando possível a nossa pós-graduação.

- Na pessoa do Dr. Hypólito Pacheco de Carvalho, aos que nos proporcionaram ajuda e oportunidade em nossa carreira profissional.

- Na pessoa do Prof. Dr. José Martins Job, ao Serviço de Gastroenterologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela formação profissional e aprimoramento científico.

- Na pessoa do Dr. Marcelo Moreira Tostes, à Fundação Rio-grandense Universitária de Gastroenterologia, pela acolhida e convívio científico diário.

- Na pessoa do Dr. Isidoro Henrique Goldraich, aos colegas pela amizade e estímulo permanente.

- Ao Sr. Antenor Gigoski, pela incansável ajuda na obtenção do material bibliográfico.

- À Acadêmica Zilca Boff, pela paciente ajuda na elaboração e revisão deste trabalho.

- À Zilá, pelo carinho, apoio e dedicação.

- Aos meus familiares, pela compreensão durante a elaboração do presente trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS	7
LISTA DE GRÁFICOS	9
ABREVIACÕES UTILIZADAS NO TEXTO	12
RESUMO	13
SUMMARY	15
INTRODUÇÃO	17
PARTE I - CONTEXTO CONCEPTUAL	19
Capítulo A - Dinâmica do Epitélio Colônico	20
1 - Aspecto Normal da Biópsia Colônica	20
2 - Renovação Epitelial do Intestino Grosso	21
3 - Cinética da Proliferação Celular e Desenvolvi- mento de Neoplasias	23
Capítulo B - Lesões Precursoras do Carcinoma do Intestino Grosso	26
1 - Introdução	26
1.1 - Estudo dos Pólipos	26
2 - Pólipos Hiperplásicos (Metaplásico)	30
3 - Adenomas	32
3.1 - Morfologia	32
3.2 - Evolução	34
3.3 - Atipia Epitelial	37
3.4 - Carcinomas	39
3.5 - Relação do Adenoma com Carcinoma	40
3.6 - Remoção dos Adenomas	47
4 - Doença Inflamatória Crônica Inespecífica do In- testino	48
4.1 - Retocolite Ulcerativa	48
4.2 - Doença de Crohn do Intestino Grosso	57

Capítulo C - Adenocarcinomas do Cólon e Reto	60
1 - Distribuição	60
2 - Tipos de Adenocarcinomas	61
3 - Graduação Histológica dos Adenocarcinomas	62
4 - Estágios de Invasão dos Adenocarcinomas do Intestino Grosso	63
5 - Multiplicidade de Lesões Neoplásicas	64
6 - Manifestações Clínicas	66
7 - Exame Físico	72
Capítulo D - Diagnóstico do Adenocarcinoma do Intestino Grosso	74
1 - Introdução	74
2 - Considerações Gerais	74
3 - Triagem	75
4 - Pesquisa de Sangue Oculto	76
5 - Antígeno Carcino-embriônico (CEA)	79
6 - Radiologia	82
7 - Retosigmoidoscopia	85
8 - Colonoscopia	86
9 - Histopatologia	93
10 - Citopatologia	97
PARTE II - INVESTIGAÇÃO	104
Capítulo E - Contexto da Pesquisa	105
1 - Hipóteses	106
2 - Amostragem	109
3 - Instrumento e Procedimento	113
Capítulo F - Resultados	119
1 - Descrição de Dados Isolados	119
2 - Descrição de Dados Associados	145
3 - Análise Estatística	165
PARTE III - CONTEXTO INTERPRETATIVO	167
Capítulo G - Interpretação dos Resultados e Discussão	168
Capítulo H - Conclusões	180
APÊNDICE	183
BIBLIOGRAFIA	186

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	- Adenocarcinomas e Lesões Benignas: Número de Lesões Segundo o Sexo	112
QUADRO 2	- Adenocarcinomas e Lesões Benignas: Número de Casos Segundo a Cor	112
QUADRO 3	- Etapas de Coloração Citológica	117
QUADRO 4	- Resultados da Investigação de 41 Pacientes com Neoplasia Maligna do Intestino Grosso (Adenocarcinomas)	127
QUADRO 5	- Resultados da Investigação em 57 Pacientes com Lesões Benignas do Intestino Grosso	135
QUADRO 6	- Diagnóstico Histopatológico das Lesões Benignas (n = 57)	141
QUADRO 7	- Rendimento dos Exames Radiológico e Endoscópico no Diagnóstico dos Adenocarcinomas do Intestino Grosso (n = 29)	146
QUADRO 8	- Rendimento dos Exames Endoscópico e Histológico no Diagnóstico dos Adenocarcinomas do Intestino Grosso (n = 39)	148
QUADRO 9	- Rendimento dos Exames Endoscópico e Citológico no Diagnóstico dos Adenocarcinomas do	

Intestino Grosso (n = 41)	150
QUADRO 10 - Rendimento dos Exames Histológico e Citológico dos Adenocarcinomas do Intestino Grosso (n = 39)	152
QUADRO 11 - Rendimento dos Exames Endoscópico e a Associação da Histologia e Citologia no Diagnóstico dos Adenocarcinomas do Intestino Grosso (n = 39)	154
QUADRO 12 - Rendimento dos Exames Radiológico e Endoscópico no Diagnóstico das Lesões Benignas do Intestino Grosso (n = 40)	156
QUADRO 13 - Rendimento dos Exames Endoscópico e Histológico no Diagnóstico das Lesões Benignas do Intestino Grosso (n = 57)	158
QUADRO 14 - Rendimento dos Exames Endoscópico e Citológico no Diagnóstico das Lesões Benignas do Intestino Grosso (n = 53)	160
QUADRO 15 - Rendimento dos Exames Histológico e Citológico no Diagnóstico das Lesões Benignas do Intestino Grosso (n = 53)	162
QUADRO 16 - Rendimento dos Exames Endoscópico e a Associação da Histologia e/ou Citologia no Diagnóstico das Lesões Benignas do Intestino Grosso (n = 53)	164

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 0	- Histograma de Frequência Absoluta da Idade dos Pacientes com Adenocarcinoma Colo-retal (n = 41)	110
GRÁFICO 1	- Histograma da Frequência Absoluta da Idade dos Pacientes com Lesão Considerada Benigna do Intestino Grosso (n = 57)	111
GRÁFICO 2	- % de Localização dos Adenocarcinomas no Intestino Grosso (n = 41)	120
GRÁFICO 3	- % de Manifestações Clínicas dos Pacientes com Adenocarcinomas do Intestino Grosso (n= 41)	121
GRÁFICO 4	- % de Manifestações Clínicas dos Pacientes com Adenocarcinomas do Cólon Direito (n = 4)	122
GRÁFICO 5	- % de Manifestações Clínicas dos Pacientes com Adenocarcinomas do Cólon Esquerdo (n=11)	123
GRÁFICO 6	- % de Manifestações Clínicas dos Pacientes com Adenocarcinomas com Localização na Junção Sigmóide Reto (n = 14)	124
GRÁFICO 7	- % de Manifestações Clínicas dos Pacientes com Adenocarcinomas com Localizações no Reto (n = 12)	125

- GRÁFICO 8 - % de Acerto, Suspeita e Erro Diagnóstico com o Estudo Radiológico nos Adenocarcinomas do Intestino Grosso (n = 29) 128
- GRÁFICO 9 - % de Acerto, Suspeita e Erro Diagnóstico com o Estudo Endoscópico nos Adenocarcinomas do Intestino Grosso (n = 41) 129
- GRÁFICO 10 - % de Acerto e Erro Diagnóstico com o Estudo Histológico nos Adenocarcinomas do Intestino Grosso (n = 39) 131
- GRÁFICO 11 - % da Graduação Histológica dos Adenocarcinomas Colo-retais (n = 41) 132
- GRÁFICO 12 - % Positividade, Negatividade e Material Insatisfatório no Estudo Citológico dos Adenocarcinomas do Intestino Grosso (n = 41) 133
- GRÁFICO 13 - % de Acerto de Lesões Benignas, Falso Suspeito e Falso Diagnóstico de Malignidade no Estudo Radiológico de Lesões Benignas do Intestino Grosso (n = 40) 136
- GRÁFICO 14 - Distribuição Percentual das Lesões Benignas Causadoras de Falsos Suspeitos ao Estudo Radiológico (n = 23) 137
- GRÁFICO 15 - % de Acertos de Lesões Benignas, Falso Suspeito e Falso Diagnóstico de Malignidade no Estudo Endoscópico de Lesões Benignas do Intestino Grosso (n = 57) 138
- GRÁFICO 16 - Distribuição Percentual das Lesões Causadoras de Falsos Suspeitos ao Estudo Endoscópico (n = 17) 139



GRÁFICO 17 - Histograma de Frequência Relativa da Idade dos Pacientes com Adenomas do Intestino Grosso (n = 20) 142

GRÁFICO 18 - % de Distribuição dos Tipos Histológicos de Adenomas do Intestino Grosso (n = 20) 143

ABREVIACÕES UTILIZADAS NO TEXTO

Ca = Carcinoma

GI = Gastrointestinal

CEA = Antígeno Carcino-embriônico

RESUMO

O propósito deste estudo prospectivo foi o de analisar a associação de métodos de diagnóstico na elucidação da natureza das lesões detectadas ao nível do intestino grosso. Utilizamo-nos de dois métodos de inferência, da Radiologia sempre que presente por enema opaco e da Endoscopia pela retosigmoidoscopia convencional ou pela fibrocolonoscopia. Para confirmação do diagnóstico lançamos uso da histopatologia e da citologia, através do material obtido durante estudo endoscópico.

Os estudos foram realizados em estabelecimentos de padrão científico reconhecido, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Fundação Riograndense Universitária de Gastroenterologia e em clínica privada. A constante foi a homogeneidade da análise do material citopatológico. Todas as lâminas citológicas foram submetidas a exame pelo Orientador do presente trabalho.

A amostra foi constituída por dois grupos de pacientes. Um deles formado por 41 pacientes portadores de lesão maligna do intestino grosso do tipo adenocarcinoma.

No outro grupo, com 57 pacientes, incluíram-se

as lesões consideradas de natureza benigna. Tal grupamento era formado por portadores de lesões consideradas precursoras do carcinoma, ou patologias sem potencial maligno.

No conjunto das lesões ditas premalignas figuravam os adenomas e as doenças inflamatórias crônicas inespecíficas do intestino grosso.

Como técnica para testagem das hipóteses foi utilizada a Prova de McNemar para a Significância de Mudanças ou Prova Binomial. No estudo comparativo entre os resultados obtidos no presente trabalho com os da literatura, lançou-se mão do Teste de Hipótese para Proporções.

Os resultados evidenciaram diferenças estatísticas para um nível de significância de 5%, nos diagnósticos discordantes da endoscopia e da histopatologia no grupo com adenocarcinoma do intestino grosso. Tal diferença tornou-se insignificante para o nível estabelecido, quando se utilizou o método citológico isolado ou em associação com o histológico.

A confrontação dos resultados da radiologia, histologia e citologia, com dados retirados da literatura, indicou semelhança no rendimento das técnicas.

A associação da endoscopia com a histologia e citologia, consideradas isoladamente ou em associação, proporciona um posicionamento correto na avaliação das patologias benignas colocadas em suspeição ao estudo endoscópico.

SUMMARY

This prospective study was established to analyse the association of diagnostic methods in the elucidation of the nature of lesions detected in the large bowel. Two inference methods were used: Barium enema, and Endoscopy (proctosigmoidoscopy and fibrocolonoscopy).

For diagnostic confirmation, endoscopically obtained material was sent for histopathology and cytopathology.

The study was done at the "*Hospital de Clínicas de Porto Alegre*", "*Fundação Riograndense Universitária de Gastroenterologia*" and at private practice.

All the cytological material was sent for examination by the same cytopathologist, to assure homogenous analysis.

The sample was divided into two groups. One, formed by 41 patients with malignant lesions of colon, type adenocarcinoma. The other group was formed by 57 patients with benign lesions: some considered carcinoma precurs, and others without malignant potential. The premalignant lesions were the adenoma and the inflammatory bowel disease.

For testing the hypotheses, the "*McNemar Test*",

and the "*Binomial Test*" were utilized. In the comparative study between our results and the ones of the literature, the "*Test for Proportion*" was used. The results showed statistically significant differences for a level of 5%, in the discordant diagnoses of endoscopy and histopathology, in the group of patients with adenocarcinoma of large bowel.

Such difference was insignificant for the same level, when the cytological method was used alone or in combination with histopathology.

The confrontation between the results of radiology, histopathology, and cytology reported in the literature showed similar accuracy.

The association of Endoscopy with cytopathology, considered isolately or in combination, gives a correct approach in the evaluation of benign lesions under suspicion of malignancy at the endoscopic examination.



INTRODUÇÃO

A visualização de uma lesão nos estudos radiológico e endoscópico ao nível do intestino grosso tem um papel muito importante em sua avaliação. Assim, a localização, extensão, presença de patologias sincrônicas e repercussões funcionais são dados freqüentemente fornecidos por esses métodos de investigação.

A radiologia e a endoscopia apresentam suas limitações. Isso se deve ao fato de ambos os métodos realizarem previsões da natureza do processo em observação, permanecendo a necessidade da confirmação diagnóstica.

O desenvolvimento da moderna fibroendoscopia permitiu a extensão do campo de visualização e instrumentação do retosigmoidoscópio para o exame integral de todo o cólon e reto. A endoscopia por fibra óptica, além de proporcionar uma excelente imagem, faculta ao examinador a impressão fotográfica, bem como a retirada de fragmentos e células para estudo complementar em laboratórios especializados. A polipectomia endoscópica segundo Williams (1974) constituiu-se indubitavelmente de valor em termos de profilaxia do câncer, permitindo na maioria dos casos o exame total do espécime retirado.

A freqüência de diagnósticos com a histologia tem sido de rentabilidade menor, as oportunidades oferecidas pela endoscopia para a colheita de material. Bedine e Cocco (1972), Kobayashi e Kasugai (1973).

Situações muito semelhantes ocorrem com as lesões do Esôfago e Estômago. Nestes órgãos, Prolla e Kirsner (1972), Winawer, Melamed e Sherlock (1976), obtiveram uma elevação substancial no número de diagnósticos positivos, quando associado ao estudo histológico o exame citopatológico do material colhido por instrumentação endoscópica.

Procurando elevar a freqüência de diagnósticos definitivos das lesões do intestino grosso, propusemo-nos a estudar a associação dos métodos radiológico e endoscópico e especificamente a acrescentar ao estudo da biópsia a potencialidade ofertada pelo exame citológico.

PARTE I
CONTEXTO CONCEPTUAL

CAPÍTULO A

DINÂMICA DO EPITÉLIO COLÔNICO

1 - Aspecto Normal da Biópsia Colônica

A membrana mucosa do cólon tem uma superfície lisa. As glândulas tubulares retas estendem-se da superfície atravessando toda a espessura da lâmina própria até junto à *muscularis mucosae*. As células da superfície são do tipo colunar alto com um *brush border* semelhante ao do intestino delgado (Whithead, 1973).

As glândulas intestinais são longas e caracterizadas pela grande abundância de células caliciformes e uma pequena quantidade de células argentafins. No epitélio superficial e nas criptas, encontra-se ocasionalmente linfócitos intra-epiteliais (Junqueira e Carneiro, 1974).

A lâmina própria que consiste de tecido conjuntivo e uma rica vascularização contém umas poucas células plasmáticas e linfócitos e ocasionalmente alguns eosinófilos e histiócitos. Visualiza-se às vezes um folículo linfóide solitário.

Os folículos linfóides são mais encontrados

nas biópsias retais e em maior número na puberdade. Com o passar dos anos, tornam-se menos freqüentes e são raros na senilidade. Caracteristicamente eles atravessam a *muscularis mucosae*, estendendo-se parcialmente na submucosa (Whithead, 1973).

2 - Renovação Epitelial do Intestino Grosso

O processo total de renovação do epitélio do cólon envolve a proliferação, migração e diferenciação e eventual perda ou morte das células do epitélio. Os métodos usados para estudar a renovação do epitélio incluem a identificação de figuras de mitose e a marcação com timidina tritiada (3H-TdR) dos núcleos das células proliferativas.

Durante o processo de divisão celular, células da zona proliferativa entram numa seqüência de fases chamadas de ciclo de renovação celular.

A célula mãe entra na primeira porção da interfase, o período pós-mitótico-presíntese, ou Fase G1. A replicação do DNA aparece durante a fase de síntese do DNA Fase S, seguida por outro intervalo, o período pós-síntese-premitótico ou Fase G2. Células que entram em mitose (Fase M) não necessariamente continuam no processo cíclico de divisão. Algumas células podem ter uma fase prolongada G1 chamada de Fase G0, durante a qual a síntese de DNA e as mitoses são temporariamente suspensas, mas a potencialidade de a célula proliferar permanece.

Outras células ao completarem a mitose entram em uma fase não proliferativa, migram para fora da zona proliferativa e diferenciam-se em células maduras.

O evento do ciclo de renovação celular é acompanhado por grande atividade metabólica. A síntese de DNA ocorre somente durante um período discreto e a síntese de RNA e proteína é ativa durante o ciclo, exceto durante a Fase M, quando a síntese de RNA pára e a síntese de proteínas diminui.

Durante a Fase G₁, a replicação do DNA é antecipada por síntese de enzimas envolvidas no metabolismo de ácidos nucleicos. As células da zona proliferativa têm padrões de enzima relacionada ao metabolismo dos ácidos nucleicos, os quais mudam quando a célula se diferencia e migra para fora dessa zona (Eastwood, 1977).

A zona de proliferação do intestino grosso é menos restrita do que nas demais porções do trato gastrointestinal e compreende 2/3 da base das criptas. Nessa região encontram-se células troncos de vários tipos celulares colônicos. São células pouco diferenciadas e darão origem às colunares (absortivas), às caliciformes e às enterocromafínicas e às células de Paneth (Lipkin, 1975).

Na mucosa colônica normal as células epiteliais proliferam rapidamente. Da zona proliferativa as células migram via zona transicional para a superfície da mucosa e são eliminadas.

As células sintetizam DNA na região prolife-

rativa situada nos 2/3 inferiores das criptas e migram rapidamente para cima. Quando elas se movem em direção à superfície, passam pela zona transicional e deixam o ciclo de proliferação celular, param de sintetizar DNA e realizar mitoses e diferenciam-se tornando-se células do tipo maduro. Há muita variação na taxa de proliferação dos indivíduos normais. Proliferação lenta é um achado comum no epitélio do sigmóide em comparação com outras áreas (Lipkin, 1974).

3 - Cinética da Proliferação Celular e Desenvolvimento de Neoplasias

Lipkin (1974) idealizou um modelo teórico para explicar as mudanças na cinética de proliferação que podem ocorrer durante o desenvolvimento de neoplasias do cólon.

Fase Um: Na mucosa lisa algumas células continuam a incorporar timidina marcada no DNA, durante sua migração para a superfície. A cinética de proliferação celular global permanece normal (taxa de nascimento = a taxa de extrusão). Durante sua migração essas células epiteliais colônicas não reprimem a síntese do DNA e tornam-se hábeis de proliferarem.

Em áreas da mucosa lisa (não uniformemente através da mucosa) as células incorporam timidina marcada no DNA tanto na superfície como nas partes inferiores. Essas alterações aparecem em células do epitélio colônico em áreas de mucosa lisa de pessoas com polipose familiar em fase pré-câncer e em indivíduos da população em geral que desenvolvem

lesões neoplásicas isoladas do cólon, e em ratos após a administração de 1,2 - dimetilhidrazina.

Fase Dois: Em algum ponto na sua história natural, nessas situações pré-neoplásicas, as células que perderam a capacidade de reprimir a síntese de DNA desenvolvem propriedades que as tornam capacitadas para serem retidas na mucosa colônica em grande número. A cinética global da proliferação da massa celular (nascimento maior do que a extrusão) agora é anormal e há um aumento no número total de células que são observadas. O início de retenção de maior número de células na mucosa indica o início da Fase Dois.

Estudos de proliferação celular usando timidina marcada têm sido feitos em dois tipos de adenomas: adenoma tubular e adenoma viloso. Captação de isótopo ocorre ao longo das glândulas adenomatosas, especialmente na sua porção superior e ao longo da superfície luminal.

Os adenomas tubulares que ocorrem em pacientes com polipose familiar ou nos isolados na população em geral têm o mesmo padrão de incorporação celular (Deschner e Lipkin, 1976).

São perdidos nesses casos os mecanismos de controle que governam a síntese de DNA (Lane e Fenoglio, 1976).

Esse padrão de incorporação celular também foi visto nos adenomas vilosos. Em ambas as situações, a incorporação de material marcado coincidiu com as zonas de atividade mitótica.

Vários parâmetros do ciclo celular têm sido estudados em pacientes com adenomas tubulares e com polipose familiar usando técnica de marcação. A duração da fase S, na mucosa normal entre os pólipos desses pacientes, foi encontrada ser aproximadamente de 8 horas enquanto que nos adenomas tubulares isolados foi de 7 horas. Não há diferença significativa na fase S entre a mucosa normal adjacente e a mucosa do adenoma observado. A mucosa adjacente de adenomas isolados, bem como de mucosa não comprometida da polipose familiar ou de pacientes com adenomas múltiplos, tem apresentado criptas com um compartimento proliferativo anormal ocupando toda a glândula. A perda da capacidade de suprimir a síntese de DNA no terço superior da cripta e ao longo da superfície luminal é descrita como um dos eventos iniciais para o desenvolvimento futuro de lesão nessa área. Uma zona anormal de síntese de DNA tem sido também vista em membros sem sintomas de famílias com polipose, bem como famílias com câncer e em 20% da população geral livre de sintomas (Deschner e Lipkin, 1976).

Em resumo, na fase um de lesão, a zona proliferativa se expande para incluir a porção superior da cripta e a superfície luminal, mas o processo global de proliferação, migração e extrusão celular permanece normal, sem retenção de maior número de células dentro de mucosa. Na fase dois a cinética de renovação celular torna-se anormal e com retenção e acumulação de células dentro da mucosa. A cessação da perda normal de célula e a persistência de proliferação anormal resultam em formação do adenoma e possivelmente do câncer (Eastwood, 1977).

CAPÍTULO B

LESÕES PRECURSORAS DO CARCINOMA DO INTESTINO GROSSO

1 - Introdução

1.1 - Estudo dos Pólipos

Grande confusão se estabeleceu, devido a conotações diversas que se deram ao termo pólipo. A origem do termo vem do Grego e significa muitos pés. A maioria dos dicionários coloca os pólipos como crescimentos regulares e pediculados a partir da superfície mucosa e resultantes de uma hipertrofia ou verdadeiros tumores.

Alguns patologistas aplicam uma definição histológica e consideram pólipos do trato gastrointestinal sinônimos de pólipo adenomatoso. Isso limita a conotação do termo.

"Sob o ponto de vista clínico, o pólipo, sem qualquer significado patológico, refere-se meramente a qualquer massa de tecido que protrua no lúmen do trato gastrointestinal. Tais lesões podem crescer da membrana mucosa ou podem ser tumores da submucosa que empurram a membrana mucosa para o lúmen do intestino. A objeção a essa ampla definição é que ela pode incluir muitos carcinomas óbvios ou mesmo carcinomas que se projetam no lúmen" (Welch e Hedberg, 1975. p.2).

Havendo um desequilíbrio entre a divisão celu-

lar e a esfoliação em uma ou várias criptas, acarretará um aumento no número de células. Resultará esse aumento em uma protrusão ou pólipo. Em pacientes idosos as proliferações benignas, dessa ordem, são muito comuns.

O termo precursor tem a mesma conotação de pré-canceroso ou pré-neoplásico.

Para discernir as relações dessas proliferações como agentes precursores do carcinoma é essencial classificá-las.

Essas proliferações, sob o ponto de vista de interesse prático, são divididas em dois tipos básicos: pólipos hiperplásicos e adenomas (Lane e Fenoglio, 1976).

A Organização Mundial de Saúde, em 1976, através de seu comitê para Classificação dos Tumores Intestinais, classificou os adenomas:

a) Adenoma tubular (Adenoma glandular, pólipo adenomatoso)

Um adenoma composto predominantemente por ramificações tubulares embutidas ou circundadas por lâmina própria.

b) Adenoma viloso (Adenoma papilar)

Um adenoma composto de processos ponteagudos ou em forma de dedo de lâmina própria recoberto por epitélio os quais estendem-se além da "muscularis mucosae".

c) Adenoma túbulo-viloso (Adenoma misto, ou Adenoma viloglandular).

Um adenoma o qual pode ter ambos os padrões tanto tubular como viloso, ou padrões intermediários entre adenoma tubular

e viloso.

d) *Adenomatose (Polipose (adenomatose) colônica, polipose (adenomatose) familiar, polipose múltipla)*

Uma condição em que há numerosos adenomas presentes no intestino grosso.

Eles podem ser de qualquer dos três tipos descritos.

Uma linha divisória entre adenomatose (polipose) e adenoma múltiplo é recomendada pela Organização Mundial da Saúde - *WHO*: a presença de mais de 100 adenomas no cólon deve ser considerada como adenomatose. A adenomatose e sua variante Síndrome de Gardner é herdada como uma dominância mendeliana com penetração variável.

Existem muitas evidências que suportam claramente o ponto de vista de que o adenoma tubular e o adenoma viloso predisponham para o desenvolvimento do câncer do intestino grosso. Algumas autoridades têm dúvidas quanto à potencialidade maligna do adenoma tubular mas concordam que o adenoma viloso seja pré-canceroso (Muto, Morson, 1975).

Devemos separar e deixar bem claro que muitas relações têm sido feitas na literatura sobre pólipos e câncer. Deve ser enfatizado que o termo pólipos tem um sentido clínico e que há muitos tipos diferentes em termos histológicos de pólipos. Somente aqueles que são classificados como pólipos neoplásicos ou adenomatosos têm potencial maligno.

"Os pólipos juvenis, pólipos do Peutz-Jeghers, o pólipo benigno linfóide, e o pólipo metaplásico (hiperplásico), são situações patológicas sem potencialidade maligna" (Morson, 1976. p.505).

"A incidência de adenoma aumenta com a idade alcançando um pico na sétima década da vida" (Haubrich, Berck, 1976. cp. 86, p.1060).

A incidência de lesões polipóides varia muito na literatura mundial, indo do extremo inferior de 7% à incidência máxima de 51%. Isso decorre, além de fatores geográficos do cuidado na descrição, pois alguns incluem mínimas mutilações sésseis, enquanto outros não o fazem. Também o tipo de investigação utilizada para determinar a incidência de pólipo tem importância fundamental. Ekelund, em 1963 (Apud Berge et alii, 1973. p.59), em 3.041 necrópsias, encontrou pólipos em 12,5% dos exames realizados. Blatt (Apud Welch, Hedberg, 1975. p.8), chamou a atenção para esse detalhe, em 446 autópsias teve uma incidência de 38,8% de adenomas. Entretanto, 50% dos pólipos tinham menos de 0,5cm de diâmetro e somente 16% de todos os pólipos tinham mais de 1cm de diâmetro. Mas se utilizarmos séries em que o estudo foi realizado em cólons com a concomitância de carcinoma, a incidência de pólipos aumenta para 22,2% (Berge et alii, 1973. p.58-60).

O reto e o sigmóide são os sítios mais comuns da localização dos adenomas, com a incidência variando conforme o tipo de investigação empregada: clínica ou de autópsia.

Com métodos clínicos, 3/4 dos pólipos estão den-

tro dos 25cm da região retosigmoideana (Ottenjann, 1972. p. 213).

Welin (1967. p.120), estudando cólons com a técnica radiológica de duplo contraste, encontrou uma lesão polipóide em 3.101 (12,5%) de 240.783 exames.

O tipo histológico da lesão polipóide observada, no entanto, é o que demanda maior atenção, pois dela, em última análise, depende o prognóstico e o encaminhamento terapêutico do paciente.

2 - Pólipos Hiperplásicos (Metaplásico)

"A maioria das excrescências de mucosa podem ser classificadas como hiperplasias benignas sem qualquer estrutura de neoplasia" (Rawson, 1976. p.361).

A despeito da grande freqüência desses pólipos até 1960, a maioria dos autores os classificavam junto aos adenomas. Morson, na Inglaterra em 1962, Lane e Lev, em 1963, nos Estados Unidos, descreveram as diferenças entre esses pólipos e os adenomas (Apud, Enterline, 1976).

Tais pólipos hiperplásicos (metaplásicos) correspondem a cerca de 90% dos pólipos colônicos. Morson usou o termo *metaplásico* e Lane e Lev o termo *hiperplásico*. O termo hiperplasia da mucosa focal também tem sido usado.

Segundo Rawson (1976), nessas lesões há somente um discreto desequilíbrio no ciclo de renovação celular com algum excesso de produção celular (hiperplasia).

Microscopicamente, o número excessivo de células resulta em um envolvimento papilar do epitélio dentro das criptas, produzindo o aspecto típico de sacarrocha das glândulas.

"É questionável se essas lesões são produzidas por uma proliferação celular excessiva ou devido a um atraso na perda celular" (Enterline, 1976. p.111).

Há uma pequena expansão da zona de divisão celular mas uma completa diferenciação em células caliciformes e células absortivas. Entretanto, se a divisão celular é aumentada, ela mantém-se restrita à porção baixa da cripta. Essa restrição na divisão celular e a total diferenciação celular são características importantes dos tecidos não neoplásicos (Fenoglio, Lane, 1974).

No entanto, estudos de Lipkin (1974), demonstraram aumento do DNA marcado com TdR³H, não somente na zona proliferativa e transicional, mas também na zona madura da superfície das criptas dessas lesões, e classificaram tais lesões hiperplásicas como estágio 1 da lesão proliferativa, colocando as lesões hiperplásicas como prováveis precursoras do adenoma tubular.

Esses pólipos são quase sempre sésseis, medindo menos de 5mm em diâmetro. São mais pálidos do que a mucosa normal. Muito raro encontrar-se uma variante pediculada ou pólipos grandes.

Em termos histológicos, os pólipos metaplásicos apresentam-se com nítida diferença dos adenomas. O citoplasma é eosinofílico. Os núcleos são basais. A produção de mucina está presente e uniformemente distribuída.

Pólipos metaplásicos são extremamente comuns pelo menos no reto. Eles são encontrados em 40% dos retos examinados em autópsias em pacientes com menos de 40 anos e em 75% naqueles acima de 40 anos. Em cerca de 95% dos retos removidos cirurgicamente devido a carcinoma.

Glândulas metaplásicas podem ser encontradas em adenomas ou adenomas vilosos.

Áreas metaplásicas podem ser encontradas em pólipos inflamatórios ou próximos a carcinomas (Enterline, 1976).

Kosuka (1975) encontrou resíduo de hiperplasia em cerca de 50% dos tumores de sua série.

3 - Adenomas

3.1 - Morfologia

Os adenomas coloretais podem ser sésseis ou pediculados, grandes ou microscópicos, vilosos ou não vilosos (Enterline, 1976).

a) Adenoma tubular

Eles assumem numerosas formas, mas em geral podem ser sésseis ou pediculados.

"Nas suas formas típicas são tumores moles, variando em tamanho de 1mm a vários centímetros de diâmetro, os quais com o tempo tendem a desenvolver progressivamente grandes e longos pedículos. A cabeça é grosseiramente esférica e pode ser lisa ou lobulada. Eles podem ter uma, duas, ou três cabeças. O pedículo consiste em estroma, vasos sanguíneos e linfáticos e são formados pela mucosa e submucosa" (Welch, Hedberg, 1975. p.46).

b) Adenoma viloso

A lesão clássica é usualmente sésil e frequentemente grande. Na série de Bacon, 1971 (Apud, Enterline, 1976. p.125), 35% desses casos de adenoma viloso envolveram toda a circunferência do intestino. A lesão é usualmente mole e áspera. Áreas firmes quase sempre indicam coexistência de carcinoma invasivo.

A idade média dos pacientes com esse tumor é alta, 62 anos. Cerca de 2/3 desses tumores estão presentes no reto e somente 10% são proximais ao sigmóide. Cerca de 85% dos pacientes são sintomáticos, apresentando-se com sangramento ou diarreia (Enterline, 1976).

Ao contrário da variedade de aparência macroscópica e microscópica, as características básicas das células são as mesmas em todos os adenomas.

"Em geral o epitélio do adenoma é alto, cheio, e produzindo um padrão em "cerca de piquete"" (Lane e Fenoglio, 1976. p. 114).

"Os núcleos são mais hipercromáticos do que o epitélio da mucosa normal. Algumas vezes são grandes e alongados. Eles são mais cheios do que os núcleos da mucosa normal e ocupam uma grande fração do tamanho total da célula" (Enterline, 1976. p.115).

Paralela a essas mudanças nucleares, há uma perda da diferenciação entre células caliciformes e absortivas.

A produção de mucina é grandemente reduzida. Uma exceção a essa última afirmação é vista em certos adenomas vilosos e muito raramente nos não vilosos. Estudos histoquímicos referem mudanças no tipo de mucina e em uma variedade grande de enzimas (Enterline, 1976).

Nos adenomas são perdidos os mecanismos de controle que governam a síntese de DNA, como são demonstrados pelos estudos com timidina marcada, em que a divisão celular ocorre em todos os níveis do tecido adenomatoso. Esse é o aspecto cardinal indicativo da natureza neoplásica do adenoma (Rawson, 1976).

Morfologicamente e dinamicamente essas células são indistinguíveis das células parcialmente diferenciadas constituintes da população replicadora das criptas normais do cólon. Devido à grande frequência das proliferações benignas, a não ser que sejam classificadas de acordo com o seu tamanho, tipo e frequência relativa, a relação para carcinoma é estatisticamente impossível (Lane e Fenoglio, 1976).

3.2 - *Evolução*

Muita controvérsia existe ainda em torno da potencialidade maligna do adenoma tubular.

Estudos detalhados em microscopia ótica têm

sido feitos em milhares de pequenas lesões de mucosa (5mm ou menor) e carcinoma precoce, definido como carcinoma intramucoso com ou sem microinvasão não tem sido visto sem associação com adenoma. A aparente inexistência de focos pequenos de carcinoma intramucoso com ou sem microinvasão na mucosa normal, e a sua freqüência em adenomas, são dois fatos patológicos fundamentais. Esses achados se antepõem a proposição de que o câncer pode originar-se "de novo" a partir de células normais das criptas de Lieberkuhn, sem a interposição de um estágio adenomatoso nesse processo neoplásico (Fenoglio e Lane, 1974).

No adenocarcinoma do cólon e reto há contigüidade de tecido maligno e benigno, sendo que no último pode-se demonstrar todos os graus de atipias epiteliais, de forma leve a severa (Ca in situ). Algumas vezes, ao simples exame macroscópico, torna-se evidente a presença de lesão benigna e maligna, mas em outras ocasiões, somente um estudo detalhado microscópico do adenoma tubular e dos adenomas vilosos detecta um pequeno ponto limitado de tecido maligno (Muto, Bussey, Morson, 1975).

Ocasionalmente o que parece a macroscopia como uma lesão benigna é inteiramente composta de adenocarcinoma ao exame microscópico (também chamado de carcinoma polipóide) (Morson, 1976; Behringer, 1969; Castleman, Krickstein, 1962).

"Tem-se demonstrado que a freqüência do achado de tumores benignos em continuidade com o câncer varia com a extensão do espalhamento do componente maligno. Quan-

do o tumor se espalha em continuidade e limitado à parede o achado, é de cerca de 20%, mas com invasão somente da submucosa, chega perto dos 60%. Isso sugere que o tumor, espalhando-se em superfície, destrói o componente benigno que se encontra na vizinhança, o que não ocorre quando ele cresce em profundidade" (Morson, 1976. p. 507).

Isso é colocado em dúvida por autoridades como Spratt e Ackerman (1958), que não encontraram em 323 cânceres de cólon, células residuais do tipo adenoma tubular. Esses mesmos achados foram descritos por Castleman e Krickstein (1962).

Contrário às observações de Spratt e Ackerman, Castleman e Krickstein, Morson (1974) refere que, após estudos histológicos de intestinos com câncer, demonstrou adenomas tubulares e adenomas vilosos em continuidade com o tumor invasivo em cerca de 10% dos casos, e para o câncer precoce a proporção é de cerca de 50%.

Bremner e Ackerman (1970), que descreveram uma pequena incidência de câncer do intestino grosso nos Bantus da África do Sul e em sua série de 96 pacientes com câncer, não encontraram nenhuma associação com adenoma.

Na relação do adenoma para câncer do intestino grosso, é importante notar que praticamente todas as neoplasias malignas do intestino grosso são adenocarcinomas bem diferenciados.

A adenomatose retocólica hereditária, descrita com ou sem manifestações extra colônicas (Polipose familiar, Síndrome de Gardner e Síndrome de Turcot), é lesão con-

siderada como pré-maligna. A incidência de neoplasia em indivíduos afetados com a doença é muito alta, estimando, Mu- to, Bussey e Morson (1975), em uma série de 129 pacientes, na ordem de 55,6%, em um período de 15-20 anos. A idade média do início do câncer foi de 39 anos. O período da fase pré-cance- rosa nos pacientes com Adenomatose varia de 5 a mais de 20 anos. A idade média do diagnóstico da doença é cerca de 25 anos, enquanto que a idade média do aparecimento do câncer é de 15 anos mais tarde.

A maioria dos adenomas na polipose familiar são do tipo tubular. O adenoma viloso é incomum. A baixa in- cidência de adenoma viloso nessa doença pode ser uma razão importante para que um adenoma tubular ocasional entre os mi- lhares existentes torne-se canceroso (Morson, 1976).

3.3 - *Atipia Epitelial*

"Os adenomas benignos sob o ponto de vista citológico podem ser graduados de acordo com as atipias epiteliais em formas leve, moderada e severa" (Morson, 1976. p.510).

Na *atipia leve*, os núcleos são grandes e hiper- cromáticos, com alguma estratificação mas com mínima perda da polaridade. Há apenas um pequeno excesso de figuras mitóticas e as células retêm a capacidade de secretar mucina, porém em quantidade menor do que o normal. Os túbulos ou vilos mostram uma distribuição regular.

Na *atipia severa*, há sempre uma irregularidade considerável dos túbulos ou vilos com ramificações glandulares, pontes intraglandulares e um acolamento dos túbulos. A secreção de mucina é pequena ou ausente. Os núcleos são grandes, pleomórficos e hipercromáticos, com marcada estratificação e perda da polaridade. As figuras mitóticas são numerosas e com formas anormais. Vários autores consideram essa forma como carcinoma in situ. A atipia moderada apresenta caracteres intermediários entre as duas formas descritas.

Cerca de 70% dos adenomas demonstram atipia leve e têm uma taxa de malignização de 5%. Atipia severa é mais incomum (10%) mas 34,5% deles apresentam Ca invasivo. Adenomas com grau de atipia moderado representam 20% e apresentam 18% de Carcinoma.

Pequenos adenomas com menos de 1cm de diâmetro, que correspondem à maioria dos pólipos usualmente encontrados, mostram grau leve de atipia e têm um potencial maligno insignificante (0,3%). A maioria deles são adenomas tubulares. Atipias severas em tumores pequenos são muito raros, mas quando presentes, estão associados com 27% de malignidade.

Para as lesões maiores de 2cm, o grau de atipia tem pouco significado na malignidade, sendo de 42,3% para a atipia leve e 48% para a atipia severa.

Comparando o grau de atipia citológica e o tipo histológico, demonstra-se que os adenomas tubulares geralmente apresentam um grau leve de atipia e com um potencial maligno baixo (2%). É raro o adenoma tubular apresentar ati-

pias severas, mas quando apresenta 27,4%, apresenta carcinoma.

Em relação ao adenoma viloso, os que apresentam uma atipia leve têm um grau de malignidade de 36,2%, enquanto que, com grau severo de atipia, apresentam 50%.

Kosuka (1975) descreveu critérios histológicos e citológicos para graduar os estágios pré-malignos dos pólipos. Baseando-se na pseudoestratificação nuclear do epitélio glandular e nas ramificações glandulares, procurou estabelecer a evolução do epitélio normal por várias etapas até chegar ao carcinoma, passando pelo estágio de adenoma.

Classificou, segundo a pseudoestratificação, estágios pré-malignos de I a V, encontrando epitélio com grau V de pseudoestratificação em todos os carcinomas de sua série. Em 32,3% dos adenocarcinomas, havia também uma proliferação glandular da mucosa dos graus I a IV, sugerindo uma relação íntima do adenoma ao carcinoma.

"A demonstração dos graus de atipia epitelial nos adenomas tubulares e adenomas vilosos é o suporte de maior peso para o conceito de progressão adenoma a câncer" (Morson, 1976. p.512).

3.4 - Carcinomas

a) Carcinoma *in situ*

Se um adenoma contém um foco ou foco de células descritas como atípicas e, em adição, tem distorção óbvia

do padrão de crescimento mas com falta de uma reação desmoplásica ou, de outro lado, sem evidência de invasão.

b) Carcinoma intramucoso

O adenoma apresentado irregularmente tanto da citologia como da histologia do tipo atipia severa/ou carcinoma in situ, e em adição mostrar evidências claras de invasão não excedendo além da "muscularis mucosae". A invasão é demonstrada por reação desmoplásica e/ou pela presença de células em anel ou grupo de células não confinadas dentro das estruturas tubulares ou vilosas.

c) Carcinoma invasivo

Uma área de adenoma como definida para Ca intramucoso, mas com evidências de extensão além dos limites da "muscularis mucosae".

Muitos autores têm incluído os três primeiros dentro da categoria geral de Atipia ou Displasia.

A justificativa é dada, pois, antes da invasão da "muscularis mucosae". O diagnóstico de carcinoma é muito subjetivo (Enterline, 1976).

3.5 - Relação do Adenoma com o Carcinoma

a - Idade dos pacientes com adenoma e carcinoma

As estatísticas clínicas de detecção de câncer são as mais apropriadas para se estabelecer a relação de idade do adenoma com o carcinoma. Essas estatísticas dão uma

idade média de 50,2 anos para o adenoma e 57,6 anos para o carcinoma com uma diferença de 7 anos (Enterline, 1976). Morson (1974) estimou que é de 8 anos a diferença da idade de incidência máxima do adenoma e do carcinoma. E também que a idade média do aparecimento do adenoma em casos de polipose adenomatose familiar é 15 anos anterior à idade média do aparecimento do carcinoma.

b - Localização dos adenomas e carcinomas

Numa série realizada por Ekelund e Lindstrom (1974) em autópsias, concluíram que a frequência de distribuição do pólipó único é similar àquela dos carcinomas solitários. Quando os pólipos solitários e múltiplos forem agrupados, a distribuição de pólipos benignos é relativamente mais frequente que os carcinomas.

Há uma concordância geral mas não exata da localização do adenoma e do carcinoma.

Comparado com o carcinoma, há algum excesso de adenomas no cólon direito e algum déficit de adenoma na região sigmóidea e retal.

Os mesmos autores demonstraram que, segmento por segmento, em pacientes com ambas as lesões, isto é, adenoma ou carcinoma, os adenomas freqüentemente são encontrados no mesmo segmento do carcinoma.

c - Incidência do Adenoma e Coexistência com o Carcinoma

Em autópsias realizadas por Ekelund e Lindstrom em 1974, a incidência de adenomas foi de 12,5% e na mesma série eles notaram que encontram 5,9% dos casos com um ou

mais carcinomas.

Adenomas e carcinomas são pouco frequentes antes dos 30 anos de idade e todas as publicações têm mostrado uma relação direta da incidência de adenoma com o aumento da idade, alcançando 25% a 40% em populações acima dos 70 anos. De maneira similar o carcinoma mostra também um aumento (Faltermann et alii, 1974; Laufer, 1976).

A maioria das séries mostra um pequeno predomínio de homens em relação às mulheres com adenomas. O mesmo fato ocorre com os carcinomas (Berg e Howell, 1974).

Morson, em 1972, afirmou que cerca de 1/3 de todos os cólons ressecados por carcinoma tinham ou um ou mais adenomas em adição ao carcinoma. Outras estimativas são menores. É descrito que o câncer é de 3 a 5 vezes mais frequente em pacientes com adenoma.

"A displasia e carcinoma são achados mais comuns em adenomas dos pacientes que apresentem associado um carcinoma franco e em adenomas contíguos aos carcinomas" (Enterline, 1976. p.128).

Rider et alii, em 1959, demonstrou uma série de 1.932 pacientes, que naqueles que não apresentavam adenoma, a incidência de carcinoma foi 2,1%. Nos pacientes com um adenoma, a incidência foi 11,6% e aumentou para 21% com adenomas múltiplos.

Morson (1974) afirma que os pacientes com ressecção parcial de cólon por carcinoma, tendo a coexistência de adenoma, têm duas vezes a expectativa de apresentarem carcinomas metacrômicos independentes (3,4%), no próprio cólon.

Ekelund e Lindstrom em 1974 reportaram que em 115 pacientes com pólipos, novos pólipos desenvolveram-se em 24 e carcinoma desenvolveu-se em 3 durante uma média de seguimento de 102 meses. Num grupo controle de 115 pacientes em que o adenoma não foi encontrado, somente 8 pacientes desenvolveram adenoma e nenhum desenvolveu carcinoma em um período idêntico.

d - Relação da idade com atipia e carcinoma

Há muita confusão se nos adenomas de pacientes velhos há um aumento da incidência de atipias e carcinomas. A maioria dos adenomas com carcinomas focais são em pacientes velhos, desde que a incidência de adenomas em geral aumenta com a idade. Carcinoma dentro de adenoma é excepcional antes dos 30 anos e muito incomum antes dos 40 anos de idade (Enterline, 1976).

e - Relação do local da atipia com carcinoma

Silveberg em 1970 encontrou 24% dos adenomas do sigmóide contendo áreas de malignidade, em contraste com 7,5% dos adenomas de reto. Enterline (1976) descreve que 7,5% dos adenomas retais contém carcinoma em contraste com 12% dos sigmoideanos.

f - Relação do tamanho com o carcinoma

É hoje bem estabelecido que o potencial de malignização aumenta com o tamanho do adenoma. Atipia, carcinoma "in situ" ou carcinoma invasivo é incomum em lesões adenomatosas menores de 5mm e relativamente freqüente em adenomas grandes (Enterline, 1976).

Na experiência de Morson (1976), os adenomas

tubulares e os adenomas vilosos abaixo de 1cm tinham uma percentagem de carcinoma invasivo de 1,3%, enquanto que os aci-ma de 2cm apresentavam um índice de 46,0%. Ficava para os adenomas de 1 a 2cm uma percentagem de carcinoma de 9,5%.

O potencial maligno dos adenomas é o mesmo em diferentes regiões quando comparados em tamanho (Muto et alii, 1977).

Silveberg (1970) demonstrou que, em 100 pólipos benignos, o diâmetro médio foi de 9,2mm, enquanto que nos com foco de malignização, o diâmetro médio foi de 20,4mm.

Na série de 2.489 adenomas do "St. Mark's Hospital" de Londres, cerca de 60% estavam abaixo de 1cm e somente 17,3% acima de 2cm (Muto, Bussey e Morson, 1975).

Na série de Ottenjann (1972), os pólipos menores de 10mm têm 1% de malignidade, enquanto que os de 10mm e 20mm têm 10%. Os pólipos maiores de 20mm ficam com um potencial maligno de 44,5%.

"Isso sugere que se o pólipo crescer, e há boas evidências de que isso ocorra, o risco de desenvolver câncer aumenta de 1/100 nos pólipos menores de 1 cm para 46/100 nos casos de pólipos maiores de 2cm. No entanto, a prevalência de adenomas é muito maior do que a prevalência de carcinomas tubulares, e os adenomas vilosos não crescem apreciavelmente e podem nunca adquirir um tamanho suficiente para alcançar um risco significativo de mudança maligna" (Morson, 1976. p.508).

g - Relação do tipo histológico com o carcinoma

A divisão em adenoma tubular, adenoma viloso e a forma intermediária de adenoma túbulo-viloso, são denominações que refletem apenas diferenças na arquitetura dos tecidos mas que apresentam fundamentalmente o mesmo quadro citológico.

De 2.506 pólipos, 75% foram do tipo adenoma tubular e somente 9,7% do tipo adenoma viloso, ficando com a forma intermediária 15,3% (Muto, Bussey, Morson, 1975).

Em 2.489 tumores que apresentavam tamanho menor de 10mm, 76,6% eram do tipo adenoma tubular e 14% do tipo adenoma viloso, em contraste com os maiores de 20mm em que os adenomas tubulares contribuíam com 3,7% e os adenomas vilosos com 60,3% (Morson, 1976).

Para Ottenjann (1972), nos adenomas maiores de 20mm, o tipo viloso contribui com 50%.

Portanto, a frequência com que o componente viloso aparece aumenta com o tamanho do tumor.

Usando-se técnica de dissecação microscópica, revela-se que 35% dos adenomas tubulares têm foco viloso.

O achado de componente viloso depende do diâmetro do pólipo. Os maiores de 1cm, 75% deles apresentam o componente viloso (Fung e Goldman, 1970).

A taxa de câncer com os três tipos de adenomas varia muito com o tipo histológico dos mesmos.

"A alta incidência de carcinoma invasivo em adenoma viloso é reconhecida por todos os observadores. No passado essa entidade tinha sido considerada quase que distinta dos outros adenomas. Porém, com a descrição do tipo intermediário de adenoma os vilosos permaneceram dentro do grupo" (Enterline, 1976. p.133).

No adenoma tubular a taxa é baixa, 4,8%, mas é muito alta no adenoma viloso, 40,7%, ficando o tipo intermediário com 22,5% (Morson, 1976).

Olson e Davis (1969) encontraram em sua série que os adenomas vilosos apresentavam uma taxa de malignização de 35,4%.

O pólipo adenomatoso de diâmetro menor do que um centímetro, o que é muito comum, tem uma potencialidade maligna muito baixa, 1,0%. Enquanto que o adenoma viloso menor de 1cm, o que é raro, tem uma potencialidade maligna de 9,5%. Com os pólipos maiores de 2cm, a potencialidade maligna do adenoma tubular é de 34,7%, e do adenoma viloso de 52,9%, ficando com o tipo intermediário com 45,8% (Morson, 1976).

Na série de Olson e Davis (1969), o pólipo viloso menor de 2cm apresenta malignização em 24,4%; nos com 2 a 5cm de diâmetro, a taxa aumenta para 58,5%, chegando ao máximo de 80% nos maiores de 5cm de diâmetro.

Nos adenomas que contêm foco de adenocarcinoma, 64% apresentam componentes vilosos (Fung, Goldman, 1970).

Há uma relação direta do tamanho do adenoma viloso e a incidência de carcinoma invasivo.

Biópsias não têm sido de grande valor para afastar a presença de carcinoma, devido a que a relação desmoplásica do carcinoma invasivo tende a recobrir essas áreas (Enterline, 1976).

"Se o tipo histológico tem uma grande importância no potencial maligno, o tamanho do pólipó tem uma importância fundamental" (Morson, 1976. p.510).

h - Relação dos adenomas pediculados ou sésseis com carcinoma

A presença de pedículo dá uma margem de segurança mas não garante a benignidade do adenoma (Enterline, 1976).

3.6 - Remoção dos Adenomas

Se o adenoma dá origem ao carcinoma colônico, a remoção profilática de todos os adenomas encontrados na população deve ter um efeito de redução marcada na incidência de carcinomas observados subseqüentemente na população.

Dois estudos foram feitos. Prager em 1974 (Apud, Enterline, 1976) publicou um estudo de 4.400 pacientes dos quais 305 tinham adenomas que foram removidos por proctosigmoidoscopia. Conseguiram um follow-up de 93%, 12 dos 305 foram detectados de possuírem câncer dentro de 15 anos.

Gilberstsen, em 1974, descreveu uma série de 18.000 pacientes num estudo de 25 anos de duração. Todos os pólipos encontrados anualmente foram removidos. O número total de câncer que eram expectados se encontrava entre 75 a 80. O número encontrado foi de 11. Todos eles estavam localizados e somente 1 tinha ultrapassado a muscularis própria. Nenhum com metástase.

4 - Doença Inflamatória Crônica Inespecífica do Intestino

4.1 - Retocolite Ulcerativa

4.1.1 - Considerações gerais

Os carcinomas originados em pacientes com colite ulcerativa representam somente uma pequena proporção das neoplasias do intestino grosso, menos de 1%.

Freqüentemente os tumores são múltiplos. Sua detecção é difícil devido ao fato de os mesmos serem planos ou em forma de placas, o que torna o reconhecimento difícil por métodos radiológicos ou endoscópicos. Esses tumores tendem a ter comportamento agressivo mesmo quando bem diferenciados.

A idade média em que esses tumores ocorrem é muito mais baixa do que o câncer em não colíticos. Apresentam-se em uma média de idade de 46 anos (Riddel, 1976).

"O risco dos pacientes com colite ulcerativa de apresentarem carcinoma de cólon é de 5 a 10 vezes ao da população em geral" (Morson, 1976. p.520).

4.1.2 - *Relações da Retocolite Ulcerativa com o Carcinoma*

4.1.2.1 - *Proliferação celular*

Estudos de proliferação das células epiteliais e sua migração no grupo de pacientes com retocolite ulcerativa, usando a técnica de encubar as biópsias com timidina triada por uma ou 24 horas, indicam um aumento maior do que duas vezes no número de células sintetizando DNA. Em adição ao aumento do número, células marcadas são usualmente vistas no terço superior das criptas, sugerindo a presença de uma expansão do comportamento proliferativo.

Após 24 horas de cultura, maior número de células marcadas aparecem no terço superior das criptas do que em criptas de mucosa normal, sugerindo uma migração mais rápida das células à superfície (Deschner e Lipkin, 1976).

4.1.2.2 - *Extensão da doença*

Muitos dos estudos de câncer em colícticos confirmam que o envolvimento de cólon é total. Colite distal (limitada ao reto e ao lado esquerdo) é raramente associada com carcinoma. Entretanto alguns pacientes com colite distal ao Raio X, de fato têm colite total quando examinados a colonoscopia e realizadas múltiplas biópsias (Morson, 1976).

4.1.2.3 - *Duração da doença*

A incidência de carcinoma nos colícticos sem dúvidas relaciona-se bem com o tempo de história. Poucos carcinomas se desenvolvem antes dos 5 anos, e a maioria após uma história de 10 anos ou mais.

Edwards e Truelove (1964), em uma série de 624 pacientes, encontraram uma incidência de 22 carcinomas com um risco cumulativo de 12,6% aos 20 anos.

4.1.2.4 - *Idade de início da doença*

A percentagem de pacientes que desenvolvem carcinoma com colite é marcadamente elevada quando incluem crianças nas séries. Estas apresentam os mais altos índices. A incidência varia de 17 a 20% conforme Rosenqvist e Devroede (Apud, Riddel, 1976).

4.1.2.5 - *Sintomatologia*

Edwards e Truelove (1964) sugerem que o fator predisponente para o câncer é o primeiro ataque de caracte-rísticas severas, e que sintomas crônicos e contínuos predis põem para o carcinoma. Os tumores em pacientes sob controle médico contínuo tendem, logicamente, a serem detectados com menor tamanho e mais localizados (Riddel, 1976).

4.1.2.6 - Distribuição do carcinoma na colite ulcerativa

É comumente afirmado que a distribuição de câncer coloretal varia naqueles pacientes com câncer e não colícticos, para aqueles portadores de neoplasia e colícticos. Sendo que nesses últimos o câncer seria mais comum em cólon proximal. Edwards e Truelove (1964) encontraram somente 6 de 27 pacientes com carcinoma de reto.

Na série de 111 carcinomas em 73 pacientes do *St. Mark's Hospital*, de Londres, foram encontrados 41,5% dos mesmos no reto, o que é um pouco menor do que os 50% encontrados na população em geral. No entanto, uma diferença significativa foi encontrada no sigmóide. Nessa localização a população em geral abriga cerca de 25% dos carcinomas, contra 9,0% dos pacientes com colite ulcerativa. Nessa série, contando do reto até a flexura esplênica, temos 70,3% dos carcinomas. O lado direito do cólon tem apenas uma pequena proporção de carcinomas na retocolite ulcerativa (Morson e Dawson, 1972).

4.1.2.7 - Carcinomas múltiplos

A freqüência de tumores múltiplos nos pacientes com retocolite ulcerativa na série acima foi de 24,7%.

4.1.3 - Estágios Evolutivos

4.1.3.1 - Atipias epitélicas

Tendo-se definido a população dos pacientes portadores de retocolite-ulcerativa com alto risco de desenvolver câncer, isto é, pacientes cuja doença tenha iniciado na juventude, com envolvimento total do intestino grosso, com mais de 10 anos de sintomas, e que apresentam sintomas crônicos, deve-se procurar identificar os que estão destinados a ter carcinoma.

Os cânceres invasivos são precedidos usualmente por uma fase de displasia ou atipia do epitélio. Essas mudanças podem ser graduadas de acordo com o grau de atipia em leve, moderada e severa. A displasia severa usualmente é equiparada com o carcinoma in situ.

Atipias do epitélio do tipo pré-cancerosas podem ser reconhecidas em biópsias retais e colônicas, bem como em espécies cirúrgicas removidas de pacientes com colite ulcerativa. Essas alterações foram descritas por Morson e Pang, em 1967, e confirmadas por outros autores, como Evans e Pollock, em 1972; Myrvold, Kock e Ahrén, em 1974; Yardley e Keren, em 1974; Gewertz, Dent, Appelman, em 1976.

A extensão do pré-câncer na colite é muito variável. Ela pode ser bem localizada ou envolver grandes áreas da mucosa e mesmo toda a mucosa do intestino. O reto é, usualmente, envolvido e isso explica o porquê da biópsia do reto

detectar as lesões pré-cancerosas na maioria dos pacientes (Morson, Pang, 1967).

Entretanto, as biópsias retais, mesmo quando realizadas repetidamente, podem ser insuficientes e deve-se recorrer ao exame colonoscópico, com realização de múltiplas biópsias de todas as regiões do cólon e do reto, submetidos a exame (Williams, 1976).

Alterações inflamatórias agudas aumentam o número de biópsias que demonstram mudança de suspeição (Yardley e Keren, 1974).

4.1.3.2 - Tipos de lesão

Há dois tipos de lesão pré-cancerosa na colite ulcerativa: as variedades polipóides e as mudanças pré-cancerosas da mucosa plana (Morson e Pang, 1967).

Lesões pré-cancerosas em pólipos têm sido descritas de longa data. A aparência é similar àquelas encontradas em adenomas tubulares solitários ou adenomas vilosos do cólon e reto sem colite ulcerativa. Existem algumas diferenças significativas: os adenomas são quase sempre múltiplos, entretanto, em pequeno número quando comparados aos pólipos inflamatórios. Eles são sésseis e comumente apresentam-se sob a forma de adenoma túbulo-viloso.

Na mucosa plana, a displasia epitelial é indistinguível daquela observada na colite de longa data. Entretanto, se a mucosa é hiperplásica e com aumento da espessura, a aparência usual de atrofia pode estar ausente e os vasos abaixo são difíceis de serem vistos. Tais áreas atípicas devem ser biopsiadas.

Os critérios histológicos e citológicos para o diagnóstico de lesão pré-cancerosa nas biópsias retais e nas espécies de colectomias são os mesmos descritos para os adenomas.

O epitélio apresenta-se com perda das células caliciformes. As células são de tamanhos e formas irregulares, freqüentemente maiores do que as normais. O núcleo é estratificado, grande, hipercromático e variando na forma. Visualizam-se muitas figuras mitóticas. Nucléolos proeminentes com um padrão grosseiro de cromatina. A severidade das mudanças pré-cancerosas são variáveis e estágios de transição existem, passando pelo grau leve até a forma severa (Morson e Pang, 1967).

As mudanças citológicas da fase pré-cancerosa da colite ulcerativa se caracterizam por perda da função celular que se traduz na secreção de muco.

A quantidade de muco presente varia inversamente com a severidade da displasia. Em áreas de severa atipia citológica há uma parada da produção de mucos e o citoplasma é eosinofílico. Célula caliciforme pode ser encontrada ocasionalmente. Quando a displasia é menos marcada, pode ha

ver uma moderada quantidade de mucina presente. Quando a displasia é leve, freqüentemente, uma quantidade normal ou mesmo excessiva de mucina está presente (Riddel, 1976).

Essas alterações histológicas são acompanhadas por um grau variável de inflamação de lâmina própria, porém mais usual e intensa do que a vista nos adenomas tubulares e vilosos (Morson e Pang, 1967).

Hultén, Kewenter e Ahrén (1972) não acrescentaram a esses achados de Morson e Pang a perda da polaridade nuclear. Esses autores dão grande importância a esse achado, pois são comuns em carcinoma "in situ", em outras membranas mucosas, e pensam ser um critério importante de transformação maligna.

As lesões pré-cancerosas e as neoplasias que ocorrem na colite ulcerativa são mais freqüentes no tipo de mucosa plana do que no tipo de mucosa polipóide. Essas modificações não podem ser detectadas somente com a visão macroscópica, pois essas se apresentam com o aspecto quase normal ou com o aspecto inflamatório da doença básica. Entretanto, as mudanças mais comuns são as de mucosa mais ou menos espessa com fina nodularidade. Os achados microscópicos são de uma mucosa intacta com espessura normal ou levemente aumentada. Os túbulos epiteliais tendem a perder seu paralelismo normal e tornam-se irregulares em forma e tamanho. Eles mostram acolamentos laterais e freqüentemente adotam um padrão de crescimento vertical ou viloso. Uma característica importante é a tendência da proliferação dos túbulos epiteliais através da

"muscularis mucosae" para dentro da camada superficial da sub mucosa. O grau de inflamação da mucosa pré-cancerosa é variá vel mas usualmente severa. Porém, em alguns casos pode estar completamente ausente (Morson e Pang, 1967).

As lesões pré-cancerosas da mucosa plana usualmente são de natureza difusa e podem afetar quase toda a mucosa do intestino grosso. Comumente elas ocorrem em áreas e na maioria acometem a porção distal do cólon e reto. Um aumen to considerável de células de Paneth e células Argentafínicas têm sido notadas em áreas de mucosa pré-cancerosa (Riddel, 1976).

Morson e Pang (1967), estudando uma série de 172 colectomias devido à colite ulcerativa, encontraram 12 com lesões pré-cancerosas. Essas 12 lesões em pacientes com pancolite. A incidência de lesão precursora em 134 pacientes com pancolite foi de 9%.

Separando aqueles com história maior de 10 anos de doenças, encontraremos uma incidência de 19,6%.

Inflamação e displasia

Existem dificuldades para diferenciar as trans formações precoces da neoplasia e as reações inflamatórias in tensas. Isso é particularmente difícil, se em biópsias subseqüentes não houver regressão do processo inflamatório.

É importante o conhecimento do que ocorre nu-

ma fase aguda da colite e na subseqüente fase de regeneração.

"Dentro das mudanças associadas com colite aguda, o núcleo torna-se grande e vesicular com uma borda de cromatina e um nucléolo proeminente. Essas alterações levam meses para regredirem e, quando o fazem, o núcleo permanece maior do que o da mucosa normal.

Como a inflamação pode modificar a aparência dos núcleos nas criptas, torna-se difícil saber o quanto isso se deve à inflamação ou à displasia.

O problema reside em se fazer o diagnóstico de displasia em fase inicial, quando o paciente apresenta um processo inflamatório severo. Pois na ausência de inflamação o diagnóstico de displasia é feito com relativa facilidade. Há várias reações de inflamação que podem não serem exuberantes e confundir-se com transformação maligna. Há pouca evidência de que essas reações sejam relacionadas a neoplasias subseqüentes e devam ser distinguidas delas. Existem ocasiões em que verdadeira displasia e inflamação, particularmente na forma crônica, coexistem, sem envolverem as criptas (como ocorre no episódio agudo)" (Riddel, 1976. p.205).

4.2 - Doença de Crohn do Intestino Grosso

"Os carcinomas originados em pacientes com a Doença de Crohn no cólon são mais no segmento proximal. Comportam-se de maneira diversa aos carcinomas de cólon da população em geral, que são mais comuns no segmento distal e no reto" (Bockus, 1976. p.584).

A incidência atual de carcinoma de cólon ou reto associado ao Crohn é da ordem de 8%. Até agosto de 1975, haviam sido descritos na literatura 34 casos de carcinomas de

côlon associados à Doença de Crohn (Fleming, Pollock, 1975).

Weedon et alii (1973) publicaram estudos sobre 449 pacientes com enterites por Doença de Crohn. Nessa série, 356 pacientes apresentavam envolvimento do reto. Num total de 12 casos de câncer, encontraram 8 casos com câncer do intestino grosso; 7 com sítio primário no côlon e um no reto.

Os autores, revisando sua casuística, chegaram a conclusão de que na Doença de Crohn, iniciada antes dos 21 anos de idade, o risco de o paciente desenvolver carcinoma aumenta em 20 vezes ao da população em geral.

Lightdale et alii, em 1975, descreveram 4 pacientes com carcinoma do côlon e em dois desses pacientes o carcinoma estava presente em fístula colocutânea.

Perret, Truelove e Massarella (1968) descreveram 3 casos com carcinoma de côlon em 82 pacientes com a doença, o que dá uma freqüência de 3,7%. Em sua instituição o achado de carcinoma em colite ulcerativa é da ordem de 3,5%.

Incluindo até a série de Lightdale et alii (1975), dos 34 casos de carcinoma, 20 tinham ocorrido no côlon proximal ou transversal em similaridade com a doença inflamatória; 18 dos 34 pacientes (54,94%) tinham idade inferior a 40 anos.

Gewertz, em 1976, descreveu um carcinoma invasivo em associação com mudanças epiteliais pré-cancerosas em paciente com Doença de Crohn do côlon.

Na opinião de Goodman, Kirsner, Riddel (1977),

deve-se continuar os estudos sobre o aparecimento de displasia e posterior evolução do carcinoma nos pacientes com Crohn.

CAPÍTULO C

ADENOCARCINOMAS DO CÔLON E RETO

1 - Distribuição

Esses tumores são mais freqüentemente situados no segmento distal do cólon e no reto. Aproximadamente dois em cada três tumores são encontrados no segmento reto-sigmoideano. Sua freqüência diminui nos segmentos mais proximais, e apresenta um aumento, em número, no ceco (Haubrich, Berk, 1976).

Na série publicada em 1974 por Falterman et alii, de 2.313 casos de neoplasia do cólon e do reto, os autores encontraram que as mulheres apresentavam uma distribuição da seguinte maneira: 35% no reto, 25% no sigmóide, 4% no descendente, 12% no transverso, 14% no cólon direito, 4% no ânus e 5% em múltiplos lugares. No homem, o autor encontrou: 42% no reto, 21% no sigmoide, 5% no descendente, 10% no transverso, 14% no cólon direito, 3% no ânus, e com múltiplos sítios 6%.

Na série de Berge et alii (1973), 37,7% dos tumores estão no reto, 29,9% no sigmóide, 4,5% no descendente, 2,9% na flexura esplênica, 5,4% no cólon transverso, 3,1% na flexura hepática, 9,4% no cólon ascendente, e 7,8% no ceco.

2 - Tipos de Adenocarcinomas

Macroscopicamente os tumores do cólon e reto podem se apresentar como:

a) *Massa nodular*

Usualmente sêssil e comumente ulcerada.

b) *Adenocarcinoma do tipo viloso ou papilar*

É a contrapartida maligna do adenoma viloso. Esses tumores, usualmente, encontram-se no reto e são caracteristicamente exofíticos, moles e friáveis.

c) *Adenocarcinoma mucinoso ou colóide*

É um tumor de consistência mole, gelatinoso, devido à proliferação das células caliciformes produtoras de muco. Esses tumores geralmente são friáveis e hemorrágicos. O adenocarcinoma mucinoso ocorre freqüentemente no ceco, ascendente e reto.

d) *Esquiroso*

É caracterizado pela predominância de tecido fibroso. O epitélio maligno desses tumores leva a uma reação desmoplásica importante, resultando em uma hiperplasia de um tecido conectivo denso. Ocorrem mais freqüentemente no reto e no sigmóide (Haubrich, Berk, 1976).

"O crescimento do tumor do cólon direito tende a ser polipóide, enquanto o do cólon esquerdo tende à forma infiltrativa e constrictiva.

A lesão típica do cólon direito é uma massa polipóide, intraluminal, que ocupa somente uma parte da circunferência da parede, estando limitada em sua invasão

intramural. Constrição anular do lúmem é infreqüente. Em contraste, lesões neoplásicas que atingem o cólon esquerdo tendem a apresentar-se sob a forma de crescimento que possa causar obstrução. A configuração mais freqüente dos adenocarcinomas do cólon esquerdo é do tipo nodular, sésil e comumente apresentando ulceração e necrose. Em geral apresentam um crescimento intramural mais do que intraluminal, produzindo infiltração e espessamento da parede do intestino, dando como resultado diminuição do lúmem" (Woolley, 1976. p.373).

3 - Graduação Histológica dos Adenocarcinomas

A maioria dos carcinomas do intestino grosso, cerca de 85%, é adenocarcinoma glandular com graus variáveis de diferenciação. Em torno de 10 a 15% são adenocarcinomas do tipo mucinoso.

A divisão em três graus histológicos de malignidade, dividindo-se em pequena, média e alta, faz-se de acordo com o grau de diferenciação dos túbulos. Entra em consideração o tamanho, forma das células e dos núcleos, bem como o número de mitoses encontradas.

Na série do "St. Mark's Hospital" de Londres, em torno de 20% dos tumores são de baixo grau de malignidade, ficando em 60% os de grau médio e em 20% os de alto grau de malignidade. A incidência de metástase para nódulos linfáticos varia de acordo com a graduação de malignidade da lesão primária. É de 25% para os de baixa malignidade, aumentando

para 50% nos de média, chegando aos 80% de metástases ganglionares para os de alto grau de malignidade (Morson, Dawson, 1972).

4 - Estágios de Invasão dos Adenocarcinomas do Intestino Grosso

Em 1932, Dukes chamou a atenção, dizendo que o grau de penetração do tumor através da parede colônica e o envolvimento dos gânglios linfáticos regionais são variáveis importantes no prognóstico. E propôs um sistema de classificação baseado nessas premissas:

Estágio A (Dukes A) - O tumor não ultrapassa a muscularis própria e não há metástases em nódulos linfáticos.

Estágio B (Dukes B) - O crescimento do tumor ultrapassou a muscularis própria e atingiu em continuidade os tecidos pericólicos ou periretais, mas não há metástases nos nódulos linfáticos regionais.

Estágio C (Dukes C) - Os nódulos linfáticos estão também atingidos (Morson e Dawson, 1972).

Em 1948, Kirklin propôs uma separação entre os tumores que atingem a muscularis própria mas não a ultrapassam e aqueles que atingem a mesma e ultrapassam-na. Chamou a primeira de B1 e a outra de B2. Em 1954, Astler e Col-

ler sugeriram a divisão do Estágio C, de Dukes, em dois grupos: C1, envolvimento dos gânglios linfáticos regionais, mais o envolvimento da muscular própria, sem ultrapassá-la; em C2, o envolvimento de nódulos linfáticos regionais e a ultrapassagem da muscularis própria. Em 1968, Turnbull acrescentou o Estágio D para incluir os casos em que havia invasão de órgãos adjacentes e metástases ao fígado, pulmão e ossos (Apud Hoth e Petrucci, 1976).

5 - Multiplicidade de Lesões Neoplásicas

O cólon que apresenta uma lesão carcinomatosa é mais propenso a apresentar uma segunda lesão, concomitante ou tardiamente. Denomina-se tumor sincrônico ao que se apresenta ao mesmo tempo, e metacrônico quando a excisão curativa da lesão é acompanhada pelo aparecimento de outro suposto carcinoma primário. Numa série colocada por Haubrich e Berk (1976), em 20.000 casos de câncer do cólon, lesões múltiplas foram encontradas em cerca de 3,7% dos casos.

A incidência de tumores sincrônicos é mais alta em pacientes com polipose familiar e retocolite ulcerativa (Morson e Dawson, 1972).

Em 1974, Ekelund e Pihl publicaram uma série de 960 casos de carcinomas coloretais, encontrando 62 pacientes com carcinomas primários múltiplos. Em seguimento, em 10

anos, encontraram 4,6% de tumores sincrônicos e 2,3% de tumores metacrônicos. Nessa série não foram incluídos pacientes com polipose familiar e retocolite ulcerativa. A distribuição de carcinoma sincrônico na série foi idêntica à dos carcinomas em geral.

Existe uma alta incidência de associação de carcinomas com tumores benignos do cólon. Para Heald, Chir e Bussey (1975), 75% dos cólons com carcinomas apresentaram, concomitantemente, adenoma tubular ou adenoma viloso.

Na série de Ekelund e Pihl (1974), dos pacientes que apresentavam carcinomas sincrônicos, 54,6% mostravam, concomitantemente, adenoma tubular ou viloso.

Nos pacientes com múltiplos carcinomas coloriais, geralmente 1/3 apresentaram lesão metacrônica (Bockus, 1976).

Para Heald, Chir e Bussey (1975), além do risco de 3,5% do paciente, ao ser diagnosticado portador de carcinoma retocolômico, apresentar outro carcinoma sincrônico, haverá outros de 3,5% de chances de exibir, no futuro, um carcinoma metacrômico.

Na série de Ekelund e Pihl (1974), o tempo médio do aparecimento do carcinoma metacrômico foi de oito anos.

Morson e Dawson (1972) descreveram que 3,5% dos pacientes com câncer do cólon e reto desenvolveram um segundo tumor no intestino grosso residual, em média oito anos após a primeira cirurgia.

A associação de adenomas com o tumor primitivo aumenta o risco do paciente de desenvolver um tumor metacrômico em seu intestino grosso. A coexistência de adenoma em paciente com adenocarcinoma aumentaria em dobro o risco do mesmo desenvolver um carcinoma metacrômico (Ekelund e Pihl, 1974).

Copeland, Jones e Miller, em 1969, encontraram que 12,4% de seus pacientes que apresentavam, concomitantemente com a primeira cirurgia por adenocarcinoma coloretal a presença de múltiplos pólipos, o desenvolvimento de carcinoma metacrômico.

37,5% dos pacientes, por ocasião do diagnóstico da lesão metacrômica, apresentavam um ou mais adenomas (Ekelund e Pihl, 1974).

6 - Manifestações Clínicas

A sintomatologia dos tumores do intestino grosso depende fundamentalmente do crescimento dos mesmos ou de suas complicações, como:

- a) Distúrbio funcional* - diarréia, constipação, mucorréia;
- b) Ulcerações* - evidenciadas por sangramento;
- c) Obstruções* - manifestadas por obstipação, distensão abdominal, borborismos e cólicas;
- d) Necrose* - que produz uma reação inflamatória, produzindo febre e mal-estar;

- e) *Envolvimento da serosa e peritônio* - com dor abdominal lo
calizada;
- f) *Deterioração do estado geral* - anorexia, perda de peso,
astemia e caquexia (Hau-
brich e Berk, 1976).

Somente 2,5% dos pacientes portadores de adenocarcinoma de cólon e reto são diagnosticados em período as
sintomático. A maioria chega ao tratamento com mais de quatro
meses de sintomatologia.

A responsabilidade de atraso no tratamento por
mais de seis meses de sintomatologia é atribuída, segundo
Haubrich e Berk (1976), em 23% ao paciente, mas em 28% ao mê
dico.

Em estudo realizado por Falterman et alii
(1974), somente 17% dos pacientes apresentavam sintomas a me
nos de um mês e 45% tinham permanecido sintomáticos por pe-
ríodo de um a seis meses.

A variação da patologia e fisiologia do intes-
tino serve como modificador das expressões clínicas do cân-
cer do intestino grosso.

Nos tumores do cólon direito, os fatores im-
portantes que modificam e influenciam os sinais e sintomas
são:

- a) o fluxo fecal de material líquido;
- b) o maior calibre e distensibilidade da região;
- c) a tendência dos tumores de ocuparem somente uma parte da

circunferência do cólon.

Obstruções são infreqüentes, com exceção dos tumores que obstruem a válvula íleo cecal. O mais provável é que um tumor do cólon direito se apresente sob a forma de dor abdominal, anemia ou uma massa abdominal palpável.

No cólon esquerdo, o conteúdo fecal é semisólido e o calibre do lúmem é menor do que o direito.

As obstruções são mais freqüentes, principalmente se um carcinoma é de forma anular ou esquirroso.

Estudos realizados no intestino em presença de carcinomas revelam que a progressiva estenose do lúmem é associada com uma hipertrofia muscular proximal a esta estenose. Há uma marcada hipertrofia da camada muscular circular e da tênia longitudinal, principalmente na porção superior ao tumor. Tais hipertrofias representam um mecanismo de compensação do intestino para preservar a sua função na presença de obstruções parciais. O calibre maior da ampola retal torna a obstrução menos comum neste segmento do que no cólon esquerdo.

As manifestações clínicas são devidas, primeiramente, à massa e à invasão do tumor. É freqüente o sangramento, bem como alteração no hábito intestinal e mudanças no calibre das fezes. Uma lesão baixa pode produzir uma sensação de evacuação incompleta, e o envolvimento dos músculos dos esfínteres produz tenesmo (Wooley, 1976).

6.1 - Dor abdominal e alteração no hábito intestinal

"Dor abdominal e alteração do hábito intestinal são as manifestações mais frequentes dos tumores do intestino grosso. A descrição de dor é mais comum como dorimento, compressão, ou cólicas. É mais associado com a doença do cólon esquerdo e direito e menos frequente com o carcinoma retal" (Woolley, 1976, p.374).

Falterman et alii (1974) encontraram em sua série que 65% dos pacientes apresentavam dor abdominal.

A dor abdominal foi descrita em 89% dos pacientes com neoplasia de cólon direito, 82% com neoplasias do cólon esquerdo, e 65% das do reto (Haubrich e Berk, 1976).

O envolvimento peritoneal por um tumor de cólon direito pode mimetizar apendicite ou colecistite. Dor abdominal vaga pode ser um achado do carcinoma retal, mas em geral a dor é de aparecimento tardio e implica geralmente em envolvimento local por fixação da massa ou infiltração de troncos nervosos (Woolley, 1976).

6.2 - Mudanças no hábito intestinal

Incluem constipação, diarréia e alternância de diarréia e constipação. A alteração no hábito intestinal é mais comum com tumores do lado esquerdo ou retais. Estatísticas de Haubrich e Berk (1976) apresentam 54% no cólon direito, 69% no cólon esquerdo e 71% no reto. Falterman et alii (1974) encontraram esse achado em 58% dos pacientes.

No reto há um aumento da frequência de evacuações e uma manifestação um tanto característica é a ur-

gência de evacuar pela manhã, denominada diarréia matinal. A mucosa pode produzir, por irritação, uma grande quantidade de muco (Woolley, 1976).

6.3 - Detecção de massas

O câncer do intestino grosso pode ser detectado como uma massa retal ou massa abdominal por ocasião do exame físico. Uma massa abdominal é frequentemente associada com tumor de cólon direito. Massas palpáveis são presentes em 40 a 80% dos tumores do cólon ascendente e cecum, mas somente cerca de 30% a 45% nas lesões do cólon descendente (Woolley, 1976).

Falterman et alii (1974), encontraram massa abdominal em 43% dos pacientes de sua série.

Para Haubrich e Berk (1976), 60% dos pacientes apresentavam massa abdominal quando a neoplasia era de cólon direito, e apenas 29% quando a doença estava localizada em cólon esquerdo.

6.4 - Anemia e sangramento

"Hemorróidas nunca devem ser consideradas como causa de sangramento retal antes da investigação meticulosa e exclusão de outras causas" (Spiro, 1977.p.863)

"Estatísticas da ocorrência de melena e sangramento dos cânceres coloretais variam de 66 a 80%. Como regra geral, a presença de sangue na superfície das fezes é associada com lesão do lado esquerdo, enquanto que lesões ulceradas do intestino grosso proximal apresentam-se com sangue escuro misturado com as fezes,

ou como sangramento oculto" (Woolley, 1976. p.375).

Falterman et alii (1974), em sua análise de 2.313 casos de carcinoma do cólon e reto, encontraram que 1.189 (51%) apresentavam sangramento.

A incidência de sangramento depende da localização do tumor. É mais encontrada no câncer retal com uma incidência de 65 a 88%. Nessa porcentagem estão incluídas as lesões da junção retosigmoideana. Lesões do lado esquerdo e acima do sigmóide mostram sangramento em 35-55% dos casos. As lesões do cólon direito apresentam uma menor incidência de sangramento perceptível, variando de 8 a 30% dos casos (Woolley, 1976).

Haubrich e Berk (1976) descrevem que 30% das neoplasias do cólon direito sangram, elevando-se para 49% as de cólon esquerdo. As neoplasias de reto apresentam os maiores valores, chegando aos 80% de sangramento.

Anemia é menos comum que sangramento, com uma ocorrência média de 4 a 22%, é mais associada com lesões do lado direito do que as do cólon descendente e cólon distal (Woolley, 1976).

Jones, Sleisenger (1973) referem anemia em 65% dos pacientes com tumor do ceco e cólon ascendente.

Falterman et alii (1974) encontraram em sua série 34% dos pacientes apresentando anemia.

Haubrich e Berk (1976) referem anemia em 24% de todos os pacientes estudados.

6.5 - Perda de peso

A perda de mais de 5kg foi descrita em 50% de pacientes com tumor do cólon direito, e 35% dos pacientes com lesão no cólon esquerdo, ficando em 7% das neoplasias que atinjam o reto (Haubrich e Berk, 1976).

7 - Exame Físico

7.1 - Exame físico do abdômen

O exame físico do abdômen em pacientes com neoplasia do intestino grosso poderá revelar a presença de massa abdominal, a presença ou não de uma hepatomegalia por metástases. As manifestações ao exame físico abdominal dependem muito do tempo de evolução da lesão.

McSwain et alii, em 1962, em estudo realizado em 420 pacientes, evidenciaram que os tumores do ceco apresentam ao exame físico massa abdominal em maior número do que os tumores do restante do intestino grosso. Em 61 carcinomas cecais a presença de massa palpável foi de 80%, enquanto que nas outras 359 lesões, do restante do cólon, apenas 32% apresentavam massa abdominal.

Haubrich e Berk (1976) referem que o achado de 69% dos tumores do cólon direito apresentam massa abdominal, em contraste com 29% das lesões do cólon esquerdo.

7.2 - Exame digital do reto

"Exame retal revela 50% dos cânceres no intestino grosso" (Spiro, 1977, p.863).

Segundo Haubrich e Berk (1976), o exame digital bem realizado pode alcançar lesões até 12cm. O exame digital não só nos dará a presença da lesão, mas também informações acerca do tamanho e sua fixação às estruturas vizinhas. Metástases para o peritônio por extensão direta pode ser sentida, (sinal de Blumer) (Jones e Sleisenger, 1973).

Na série publicada por Falterman et alii, em 1974, 40% dos pacientes com tumores retocolônicos foram detectados por exame digital.



CAPÍTULO D

DIAGNÓSTICO DO ADENOCARCINOMA DO INTESTINO GROSSO

1 - Introdução

Nesse capítulo são revisados os métodos importantes no diagnóstico dos adenocarcinomas do intestino grosso, incluindo as lesões precursoras dos mesmos.

2 - Considerações Gerais

O esforço médico no diagnóstico precoce do câncer retocolônico é na detecção da neoplasia ainda limitada ao órgão ou tecido de origem, isto é, localizada, no momento do diagnóstico e tratamento.

Há amplas evidências de que para as formas individuais de câncer, os pacientes com câncer localizado têm um prognóstico melhor do que os pacientes com câncer que já tenha ido além dos órgãos de origem (Cutler, Myers, White, 1976).

No programa do Instituto Nacional do Câncer dos USA, de 1965 a 1969, 41% dos pacientes de Ca de cólon foram diagnosticados em estágio localizado e 46% dos pacientes com Ca de reto. A sobrevida dos pacientes em 5 anos com lesão

localizada no reto foi de 67%, comparados aos 3% dos pacientes com lesão à distância. Dos pacientes com lesão localizada no cólon, a sobrevida após 5 anos de diagnóstico e tratamento foi de 73%, comparados aos 7% dos que apresentavam lesão à distância (Cutler, Myers, White, 1976).

O desenvolvimento de melhores métodos de triagem e técnicas diagnósticas poderá aumentar as proporções de pacientes diagnosticados em estágios controláveis.

3 - Triagem

Os programas de triagem do Câncer Colorectal têm três propósitos:

- a - prevenir a doença em populações expostas a altas taxas de um carcinogênio conhecido;
- b - melhorar os resultados do tratamento pelo diagnóstico precoce da doença;
- c - reduzir o risco em grupos suscetíveis.

O teste de triagem tende a dividir a população em dois grupos:

- a - Um grupo que contém a maioria, se não todos, os indivíduos que podem adquirir a doença;
- b - Outro grupo que inclui a maioria, se não todos, os indivíduos improváveis de ter a doença.

A habilidade do teste de triagem de agregar os grupos testados é chamado tecnicamente de sensibilidade e es-

pecificidade. Se 100% dos indivíduos *com doença* são considerados positivos na triagem, o teste é dito de sensibilidade 100%. E se 100% dos indivíduos não doentes forem dados como negativos o teste tem uma especificidade de 100%.

Todos os testes que apresentam uma sensibilidade de ordem de 70 a 80% são geralmente aceitos. A especificidade deve ser bem mais alta (Henderson, 1976).

4 - Pesquisa de Sangue Oculto

"A maioria das neoplasias do cólon sangram. A pesquisa de Sangue Oculto nas fezes, realizada em uma amostra, estando o paciente em dieta comum, é de pouco valor devido à presença de muitos falsos positivos e falsos negativos" (Winawer, Melamed, Sherlock, 1976. p.575).

Dos testes químicos utilizados, o guaiaco tem pouco valor devido ao mau controle de qualidade da solução e da deterioração do reagente. O *Hematest* (ortotolidine) tem mostrado grande variabilidade. O teste da Benzidina é muito sensível, apresentando reações falso - positivas em grande número, o que torna a sua especificidade muito baixa para o uso (Winawer, Melamed, Sherlock, 1976).

O teste de guaiaco modificado (*Hemocult*), utilizando papel especial de filtro para eletroforese, impregnado com guaiaco, tem-se mostrado um teste de valia na triagem de lesões sangrantes do trato gastrointestinal. É preparado comercialmente com guaiaco de boa qualidade e, desde que ele não esteja em solução, permanece estável indefinidamente (Greegor, 1967).

O *Hemocult* tem 1/4 da sensibilidade do teste padrão do guaiaco e resulta em menor número de falsos positivos. É um excelente teste de triagem para lesões de cólon, desde que usado convenientemente (Morris et alii, 1976).

Dois *slides* são preparados pelo paciente em casa, de diferentes partes das fezes, cada dia, por 3 dias, dando um total de 6 *slides*. O paciente permanece em dieta sem carne e alto em resíduos (Greegor, 1967).

Estudos realizados com Cromo marcado por Stroehlein et alii (1976) demonstraram que os pacientes sem restrições dietéticas apresentam uma reação falso - positiva com o *Hemocult* na ordem de 7,4%, com uma perda sangüínea no trato gastrointestinal na ordem de 0 a 2ml/dia, o que é considerado normal. A reação se torna positiva em 61% dos pacientes com perda sangüínea entre 10-19,9ml/dia e atinge uma percentagem de positividade da ordem dos 96%, quando a perda exceder aos 40ml/dia.

Morris et alii (1976) fizeram um estudo comparativo entre o teste do guaiaco padrão, o *Hematest* (ortolidine) e o *Hemocult*. Os autores demonstraram que os pacientes com perda de hemoglobina nas fezes entre 0 -2mg/g, o que é considerado normal, apresentavam um teste de guaiaco com 72% de falsos positivos. O *Hematest* dava um percentual de falsos positivos em 76%, enquanto que o *Hemocult* apresentava apenas 12% de falsos positivos. Em termos de sensibilidade, o guaiaco e o *Hematest* detectam nos pacientes com perda maior de 5mg de hgb/g de fezes, cerca de 95% dos pacientes. O *He-*

moecult é menos sensível detectando apenas 60% dos pacientes com 5 a 20mg de hgb/g de fezes. Para que a sensibilidade do *Hemocult* atinja aos 90%, a perda sangüínea deve estar acima de 20mg de hgb/g de fezes.

O *Hemocult* tem-se mostrado de valia na detecção de câncer do cólon em estágios precoces e apresenta poucos falsos negativos e um grau estimado de falsos positivos da ordem de 1% (Winawer, Melamed, Sherlock, 1976).

Numa série de Greegor(1971), 5% dos pacientes examinados apresentavam teste positivo, 1 paciente apresentava câncer de cólon, 2 divertículos e 1 pólipoe 1 não apresentou lesão detectável.

Num estudo comparativo onde 103 médicos usaram o teste do *Hemocult*, foram detectados 139 Ca de cólon. E somente 1 paciente com Carcinoma de Cólon apresentava falso negativo. Destes 139 casos, 85% foram localizados na parede intestinal, o que contrasta com 41% dos carcinomas de cólon diagnosticados e descritos na literatura (Winawer, Melamed, Sherlock, 1976).

"O uso de dieta sem carne não é um elemento fundamental, mas o volume da dieta deve ser grande. O teste a ser empregado deve ser o *Hemocult*. Muitos pacientes com teste positivo tornam-se negativos com o uso de dieta branda. O uso de dieta sem carne aumenta a segurança do método" (Sherlock, Winawer, 1974. p.960).

As reações fracamente positivas devem ser consideradas, pois muitos pólipos ou cânceres dão esse tipo de reação. A utilidade de usar vários *slides* está no fato de que muitos pacientes apresentam reações negativas em um dos *sli-*

des e positivos em outros, às vezes da mesma amostra de fezes (Winawer et alii, 1976).

As fezes que permanecem guardadas por dois dias apresentam um aumento no número de falsas reações positivas com o guaiaco e com o *Hematest* e uma diminuição da positividade com o uso do *Hemocult* (Morris et alii, 1976).

5 - Antígeno Carcino-embriônico (CEA)

Em 1965, Gold e Freedmann relataram que os carcinomas de cólon contêm uma antígeno que não está presente na mucosa do intestino da pessoa adulta, mas presente no endoderme primitivo (Apud Go, 1976).

O antígeno foi inicialmente descrito como específico para as doenças malignas do cólon e reto e também como componente do tecido embriônico do cólon. Por essa razão foi denominado Antígeno Carcino-embriônico (CEA). O nome é incorreto, pois estudos posteriores demonstraram a presença do antígeno em soro de pacientes normais, em tecido colônico normal, apesar de em quantidade muito reduzida, bem como presente em grande número de outros tumores do trato GI e em muitas condições benignas (Holyoke, Cooper, 1976).

Situações clínicas, como doença inflamatória do intestino, doença pulmonar crônica, pancreatite, tabagismo crônico, doenças hepáticas, pólipos colônicos, tumores do pulmão, bexiga, cabeça e pescoço, dos órgãos genitais, mama e

neuroblastoma têm sido associados com níveis elevados de CEA (Martim et alii, 1976).

O CEA tem um valor limitado de sensibilidade e especificidade para o câncer. Os estudos iniciais, utilizando casos de câncer avançados e com metástases, apresentam elevação dos níveis em mais de 90% de seus pacientes.

As avaliações do teste, particularmente nos casos de carcinoma do cólon, têm demonstrado que os níveis variam com o estágio da doença. A incidência de "positividade" é de 19-40% nos casos em que o tumor está localizado na parede e em níveis próximos de 100% nos casos com metástases hepáticas.

Os tumores do lado esquerdo foram associados com um título maior de CEA do que os tumores do lado direito, enquanto que os tumores bem diferenciados têm taxas mais elevadas do que os tumores pouco diferenciados ou indiferenciados (Martin et alii, 1976).

Está estabelecido que o CEA é um teste melhor para determinar a extensão da neoplasia, particularmente para metástases do fígado, do que para realizar diagnóstico precoce. Um achado pré-operatório negativo não exclui o diagnóstico de câncer, porém indica uma grande probabilidade de não haver metástases. Nos pacientes com câncer de cólon, uma dosagem pré-operatória baixa sugere, mas não garante, um bom prognóstico.

Tem-se descrito retorno aos valores normais das taxas de CEA após ressecção completa do tumor. Um valor ne-

gativo no pós-operatório, no entanto, não afasta completamente a presença de tumor residual, pois os valores dependem do tamanho do tumor (Zamcheck, 1976).

Nos pacientes que apresentavam valores altos, antes da cirurgia de ressecção do tumor, a recorrência se faz em maior número do que naqueles pacientes em que os valores do CEA estavam baixos no pré-operatório (Holyoke, Cooper, 1976).

Os pacientes que, após a cirurgia, apresentam elevações progressivas dos níveis de CEA, grande número deles desenvolvem recorrência do tumor. Os pacientes em que o CEA permanece baixo por longo tempo indicam um bom prognóstico. Porém, existe uma possibilidade em torno de 25% de desenvolverem também recidiva (Zamcheck, 1976).

O aumento dos níveis de CEA pode preceder por vários meses o achado clínico de recorrência (Zamcheck, 1976; Holyoke, Cooper, 1976).

Na recorrência, após cirurgias potencialmente curativas, os níveis de CEA dependem do estágio da doença. Os níveis de CEA são normais em doença recidivante localizada, e níveis elevados indicam metástases regionais ou à distância (Go, 1976).

"Um aumento de CEA maior de 25mg/ml é altamente sugestivo de câncer metastático, particularmente metástases hepáticas" (Go, 1976. p.564).

Estudos indicam uma boa correlação entre os resultados da eficiência da quimioterapia e a queda dos níveis de CEA no soro desses pacientes. No entanto, as deter-

minações seriadas do CEA devem ser vistas no contexto clínico, pois no período terminal da doença os níveis podem cair (Go, 1976).

6 - Radiologia

Em muitos centros utiliza-se ora o estudo baritado convencional ora o estudo com duplo contraste dos cólons.

"O papel do enema com duplo contraste permanece em controvérsia. A controvérsia persiste devido à inexistência de estudos controlados para apreciar a discriminação do enema baritado e o duplo contraste. Comparam-se atualmente resultados diversos, obtidos por vários grupos, os quais utilizam técnicas radiológicas nem sempre idênticas. As falhas de tais comparações são óbvias, pois temos que levar em conta as variações de distribuição de doenças, a seleção dos pacientes, a qualidade do equipamento utilizado e as condições de trabalho" (Laufer, 1976. p.19).

Devido à alta incidência de pólipos de cólon, estes têm sido utilizados como termos de comparação entre os dois métodos (Seaman, 1971).

Em 24.783 exames com duplo contraste, Welin (1967) demonstrou a presença de lesões polipóides em 12,5%. Laufer (1976) encontrou 10% de pólipos em seu estudo, sendo que 1/4 dos pacientes apresentam pólipos múltiplos. Deixou de diagnosticar 5% dos pólipos, todos menores de 5mm.

O estudo radiológico com duplo contraste re-

vela 98% dos pólipos maiores de 1cm e 78% dos menores do que um centímetro. Erros podem ocorrer no cólon sigmóide, principalmente nos pacientes que apresentam, concomitantemente, doença diverticular (Williams et alii, 1974).

Provavelmente, 10% de falsos positivos ocorrem nos diagnósticos radiológicos de pólipos (Laufer, Smith, Mullens, 1976).

Os critérios radiológicos do potencial maligno das lesões polipóides, segundo Welin (1967), são os seguintes:

- a - Em relação ao crescimento:* Se o pólipo dobrar o tamanho de 300 a 1.155 dias, a probabilidade de ser neoplasia encontra-se entre 19 a 22%. Se o tempo for menor de 300 dias, a probabilidade de ser neoplasia aumenta para 35%;
- b - Em relação ao tamanho do pólipo:* A probabilidade estatística de uma lesão polipóide maior de 10mm ser câncer é de 32%;
- c - Em relação ao entalhe da parede:* O entalhe da parede colônica no local da origem do pólipo é um sinal de malignidade do pólipo. Esse sinal só é válido para os pólipos que apresentem base ampla. Nos pólipos pediculados tal sinal pode ser devido apenas à tração sobre a parede;
- d - Em relação à superfície:* A irregularidade da superfície do pólipo é um critério de malignidade;
- e - Pedículo:* A ausência de pedículo. Se a área da base for maior do que a altura em perfil do pólipo.

"Os critérios não se adaptam para pólipos menores de 1cm, pois freqüentemente é impossível diferenciar entre adenoma tubular, adenoma viloso ou carcinoma" (Laufer, 1976. p.22).

"Em relação ao câncer do cólon cerca de 18% dos carcinomas do reto e cólon não são diagnosticados pelo exame inicial baritado. A maioria das lesões não diagnosticadas se deve à má preparação, à falha técnica e atenção inadequada para detalhes do que pela invisibilidade da lesão" (Miller, 1974. p.1.195).

Cerca de 17,5% dos carcinomas de sigmóide não foram diagnosticados pelo enema baritado. A maioria dessas lesões foram do tipo anular. E 20 a 25% dos carcinomas do ceco não foram vistos ao exame baritado convencional. Aproximadamente 25% dos carcinomas anulares demonstrados pelo duplo contraste não tinham sido diagnosticados pelo enema baritado realizado previamente (Laufer, 1976).

30% dos carcinomas estenosantes do cólon, estudados com duplo contraste, apresentavam lesões polipóides concomitantemente, muitas das quais apresentavam os mesmos achados de malignidade à histologia (Welin, 1967).

Com o estudo baritado convencional, a maioria das séries publicadas divulgam o achado de pólipo entre 1 a 3% dos exames realizados. Apenas Fyguel descreveu o achado em 7,8% dos exames realizados com enema opaco, usando alta quilovoltagem. Seus achados não foram reproduzidos por outros autores (Laufer, 1976).

O enema baritado convencional é capaz de revelar de 77 a 86% dos pólipos maiores de 1cm, contra apenas 18 a

27% dos menores de 1cm (Williams et alii, 1974; Wolff et alii, 1975).

16% dos casos estudados por Jensen et alii (1973), em sua série de tumores retais, não foram demonstrados pelo enema baritado.

Laufer (1976) é de opinião de que a alta porcentagem descrita em publicações, que chegam a dar índices de 34 a 70% de falha no diagnóstico dos carcinomas retais, se deve, em parte, à pouca atenção dada pelos radiologistas à área.

7 - Retosigmoidoscopia

"A taxa de sobrevida usual em 5 anos para os pacientes com carcinoma retosigmoideano, descobertas em período sintomático, encontra-se em 50%. Enquanto que a taxa de sobrevida em 5 anos para os pacientes com carcinoma dessa região, diagnosticados assintomaticamente, chega aos 88%" (Bolt, 1971. p.121).

"A Retosigmoidoscopia é um exame importante em todos os pacientes com sangramento retal ou outros sintomas ou sinal sugestivo de doença maligna do reto ou do cólon" (Jones e Sleisenger, 1973. p.1.449).

Pela facilidade, baixo custo operacional e relativa tolerabilidade, a retosigmoidoscopia tem sido um método largamente utilizado no diagnóstico das lesões que atinjam a sua área de alcance. Como boa parte dos carcinomas do intestino grosso estão ao alcance desse instrumental, a sua utilização tem sido extremamente difundida e bem aceita uni-

versalmente.

Permitindo a retirada de fragmento tecidual para estudos histopatológicos e citopatológicos, o seu potencial de método diagnóstico avançou para a comprovação definitiva da lesão.

Devido a essas características, tem sido propagada a sua utilização como método de detecção nos indivíduos assintomáticos. Os defensores da idéia da realização de retosigmoidoscopia de rotina advogam que 75% dos pólipos e 65% dos cânceres do cólon e reto estão ao alcance do procedimento.

Bolt (1971) publicou um trabalho dos achados de lesões em pacientes assintomáticos. Encontrou 9,6% de pólipos e 0,2% de carcinomas em seus procedimentos. É provável que para cada 10.000 procedimentos descobrir-se-á 20 casos de adenocarcinomas.

Perfurações podem ocorrer de 0,002% a 0,07% dos pacientes examinados (Bolt, 1971).

8 - Colonoscopia

8.1 - Considerações gerais

"A colonoscopia e o enema baritado não devem ser considerados como métodos competitivos, mas sim de importância mútua como modalidades de investigação" (Shinya, Wolff, 1976. p.462).

"A adoção da atitude de considerar desnecessária a colonoscopia, se o exame radiológico tiver revelado lesão, pode ser nociva. Pois não é raro encontrar-se em tais casos, submetidos a colonoscopia, uma ou mais lesões que não foram referidas no exame radiológico" (Job. 1977, p. 269).

A colonoscopia revolucionou os métodos diagnósticos e terapêuticos das doenças retocolônicas, estendendo a observação rotineira dos 25cm da área retosigmoideana para a visualização integral de todo o cólon, inclusive o íleo terminal.

Os pacientes devem ser submetidos ao estudo colonoscópico quando apresentarem sintomas sugestivos de doença neoplásica, mesmo com enema baritado negativo. Também têm indicação os pacientes que apresentem clister opaco duvidoso. Naqueles em que o enema detectou lesão, a endoscopia deve confirmar o achado e retirar material para exame comprobatório e, também, para investigar a presença de lesão sincrônica (Winawer et alii, 1976).

8.2 - Colonoscopia no diagnóstico e manejo das lesões polipóides

Nem a imagem radiológica, nem a visão direta oferecem um diagnóstico de certeza sobre a natureza da lesão polipóide. Apenas o estudo histológico e citológico revelam um diagnóstico de certeza.

A maioria dos fórceps para biópsias, fornecidos pelas empresas produtoras de material endoscópico, per-

mitem a realização de retiradas múltiplas de exemplares para estudo, mas apresentam limitações devido ao tamanho da amostra fornecida. A maioria dos fôrceps fornece amostras de 1mm de tecido superficial (Overholt, 1975).

O valor da biópsia endoscópica no diagnóstico das lesões polipóides do cólon é limitado, para a maioria dos autores. Para Shinya, Wolff (1976), Overholt (1975), Winawer, Melamed, Sherlock (1976), Williams (1974), isso se deve ao fato de a amostra ser pouco satisfatória para excluir a presença de carcinoma.

Para Waye (1972), apesar do pequeno fragmento de tecido, este tem sido extremamente útil em detectar a presença de lesões carcinomatosas em pólipos. O erro pode ser diminuído pela obtenção de múltiplos fragmentos.

"Para diferenciar o adenoma tubular de adenoma viloso, torna-se difícil com o uso dos pequenos fragmentos. Mas não haveria problemas para o diagnóstico de lesão vilosa quando essa estivesse presente" (Waye, 1972. p.1.015).

Riddel, Muto (1972) afirmam que nem todos os carcinomas comprovados haviam sido demonstrados em biópsia por fôrceps, previamente.

Até o advento da moderna colonoscopia, apenas os pólipos ao alcance do retosigmoidoscópio poderiam ser removidos sem laparotomia. As cirurgias eram indicadas para o caso de pacientes que apresentavam pólipos maiores de 1cm de diâmetro ao estudo radiológico. Pacientes com pólipos menores eram seguidos radiologicamente (Williams et alii, 1974).

Atualmente, quando as lesões polipóides são descobertas pela radiologia ou pela colonoscopia, é possível a remoção das mesmas pela polipectomia endoscópica, desde os encontrados no ceco até o reto.

A polipectomia permite, além do tratamento, a elucidação da natureza da lesão.

Na série de Williams et alii (1974), em 62% dos pacientes os pólipos eram únicos, enquanto que 23% apresentavam dois pólipos. A presença de mais de dois pólipos foi encontrada em 17% dos pacientes. Em relação ao tipo de pólipo, os adenomas tubulares representam 62,78%, os vilosos 6,79%, e os hiperplásicos 17,15% (sem incluir os menores de 5mm).

Em relação à localização das lesões, 68% dos adenomas tubulares se encontram em área retosigmoideana, enquanto que dos adenomas vilosos 90,5% estão nessa área (Montori et alii, 1976).

Das polipectomias realizadas nos adenomas tubulares, 3,3% apresentavam-se com carcinoma invasivo. Dos adenomas vilosos 12,5%, e dos adenomas vilotubulares 3,8% com carcinoma invasivo. De todos os pólipos com mais de 0,5cm de diâmetro, a incidência de carcinoma é de 6,5%. Na metade dos pólipos com lesões carcinomatosas as lesões não haviam ultrapassado a *muscularis mucosae* (Wolff, Shinya, 1974).

Na série de Williams et alii (1974), 3,6% dos pólipos apresentavam carcinoma invasivo. E 6,8% apresentavam lesão descrita por Muto como Pseudo-carcinomatose, isto é, a presença de tecido epitelial do tipo adenomatoso através da

linha da *muscularis mucosae*.

8.3 - Colonoscopia no diagnóstico do carcinoma

O único sinal seguro da presença de câncer é a invasão da *muscularis mucosae*. O carcinoma in situ ou intramucosa apresentam alterações exclusivamente citológicas, sem invasão através da *muscularis mucosae*. Não é um câncer propriamente dito, se não uma fase pré-invasiva, sem invasão linfática ou metástase. O carcinoma invasor é o que atravessa a *muscularis mucosae*. Carcinoma precoce tem sido utilizado de diversas maneiras.

"O câncer precoce do reto e cólon é o carcinoma invasivo que não se propagou por continuidade direta além da submucosa, indiferentemente da presença ou ausência de metástases linfáticas ou sanguíneas" (Lopez, 1977. p.74).

Segundo Morson e Dawson (1972), representam apenas 3,3% de todos os carcinomas de região.

O câncer precoce adota em geral a morfologia de pequena lesão polipóide localizada e em 42% dos casos, apresentando inclusive pedículo. O Ca precoce do tipo ulcerado é mais raro. As pequenas lesões de câncer ulcerado escapam, freqüentemente, ao diagnóstico radiológico, inclusive ao duplo contraste. A endoscopia é o método mais valioso na detecção dos mesmos (Lopez, 1977).

Da série de 15 pacientes com câncer polipóide,

descrita por Kobayashi, Kasugai (1973), 80% eram do tipo precoce. Desses casos o estudo radiológico fez o diagnóstico correto em 45%, a endoscopia em 42%, e se chegou aos 100% de diagnóstico, utilizando-se o estudo histológico pré-operatório.

Nos carcinomas polipóides precoces, a frequência com que se acha porções residuais de tumor benigno alcança 50% (Lopez, 1977).

O exame endoscópico revelou ser um método excelente em revelar pequenas lesões polipóides. Mas a endoscopia não contribuiu pela visão macroscópica para se estabelecer a natureza da lesão. A característica neoplásica da lesão foi estabelecida quando se associou os três métodos: a radiologia, endoscopia e a histologia (Kobayashi, Kasugai, 1973).

A aparência endoscópica do carcinoma do cólon avançado é clássica. Visualiza-se uma massa nodular, irregular e friável invadindo o lúmen.

A colonoscopia, nos casos de carcinoma, é realizada não somente para confirmar o diagnóstico radiológico, mas também para preparar o cirurgião para o procedimento, procurando estabelecer a presença de uma segunda lesão primária (sincrônica) ou uma lesão adicional do tipo pólipó (Overholt, 1975).

É estimado que 4% dos pacientes apresentam outra lesão sincrônica. Essa incidência é mais alta em pacientes com pólipos e nos pacientes com retocolite-ulcerati-

va (Morson e Dawson, 1972).

Na série de Copeland, Jones e Miller, (1969), 3,8% dos pacientes apresentavam um carcinoma sincrônico. A incidência de lesão sincrônica foi de 7,3% com a presença de um pólipo, e de 14,6% se existiam múltiplos pólipos.

Uma das grandes dificuldades encontradas pelo estudo radiológico é no diagnóstico diferencial entre diverticulite e carcinoma. Na série de Sugarbaker et alii (1974), de 18 pacientes em que o RX foi duvidoso entre diverticulite e carcinoma, 7 eram carcinomas e 11 diverticulites. Em 14 pacientes a colonoscopia realizou o diagnóstico de certeza encontrando 4 cânceres e 10 diverticulites. Em quatro pacientes a colonoscopia não pôde ultrapassar a área. Desses últimos pacientes, 3 apresentavam carcinoma e 1, diverticulite.

Na avaliação de recorrências nos cólons operados, a colonoscopia tem mostrado ser um método superior à avaliação radiológica dessas lesões. No grupo de pacientes descritos por Gabrielsson, Granqvist e Ohlsen (1976), os que apresentavam RX suspeito de lesão neoplásica, houve acerto em apenas 33,33%, enquanto que a endoscopia acertou em 87,5% dos casos.

Em carcinomas menores de 2cm, a endoscopia tem sido um método extremamente útil no diagnóstico dessas lesões. Penfold e Renney (1977) encontraram em um estudo endoscópico 67 carcinomas, sendo que desses, 20,9% eram lesões menores de 2cm e nenhuma tinha sido identificada radiologicamente.

8.4 - Colonoscopia no Diagnóstico de Doença Inflamatória Crônica Inespecífica

O enema baritado pode, às vezes, não estimar a extensão total da doença ou mesmo falhar na demonstração da pancolite ulcerativa moderada. Também anormalidades radiológicas como estenoses devem ser clareadas com a endoscopia e biópsia (Williams, 1974; Sugarbaker et alii, 1974; Overholt, 1975).

A colonoscopia e biópsias múltiplas devem ser realizadas nos casos de retocolite ulcerativa para estabelecer a extensão total da doença, pois mesmo áreas consideradas sem alterações endoscópicas ou radiológicas podem apresentar lesão histológica (Williams, 1974).

Tais procedimentos são importantes na conduta terapêutica e estabelecimento do prognóstico. Nos pacientes com pancolite, incluídos no grupo de alto risco, as biópsias múltiplas servem também para detectar as lesões pré-cancerosas (Morson, 1976).

9 - Histopatologia

9.1 - Histologia da Biópsia do Adenocarcinoma do Intestino Grosso

A realização de biópsias nos tumores do intestino grosso, após a suspeita clínica, radiológica ou endoscópica, deve-se à necessidade do estabelecimento do diagnós-

tico de certeza da lesão.

A identificação histológica da lesão é uma precaução altamente justificável contra possíveis erros clínicos.

O estabelecimento do tipo histológico, se benigno ou maligno, carcinoma ou sarcoma, tumor primário ou secundário, bem como a graduação da malignidade, reveste-se de importância fundamental na elaboração da conduta terapêutica.

Segundo Morson e Dawson (1972), o diagnóstico de carcinoma não deve ser estabelecido com certeza se não existir inequívocas evidências da invasão por células malignas, além da *muscularis mucosae*.

A biópsia endoscópica tem-se mostrado limitada em algumas circunstâncias no diagnóstico das lesões comprovadamente malignas. Mesmo quando realizadas com boa técnica, nos casos em que há uma importante reação desmoplásica do tumor, pode haver a retirada de tecido não revelador da lesão tumoral. Em outras situações existem dificuldades técnicas na obtenção do material, principalmente nas lesões estenosantes e nos casos de grandes angulações do fibrocolonoscópio, em que o endoscopista encontra dificuldade de deslizar a pinça pelo canal de biópsia do instrumento.

Bedine e Cocco (1972) apresentam uma positividade histológica das biópsias endoscópicas nos tumores do intestino grosso em torno de 76,20%.

Bemvenuti et alii (1974) descrevem 19 pacien

tes com câncer coloretal em que a análise histológica do material obtido por biópsia endoscópica, realizada tanto através do retosigmoidoscópio convencional, como pela fibroendoscopia, revela uma positividade ou suspeição diagnóstica em 84,21%.

9.2 - *Histopatologia da Biópsia na Doença Inflamatória Crônica do Intestino*

"O diagnóstico da doença inflamatória do intestino geralmente pode ser estabelecido pela retosigmoidoscopia, enema baritado, e pela exclusão de uma causa infecciosa, pelo exame microbiológico" (Goodman, Kirsner, Riddell, 1977. p. 952).

Há um número de situações clínicas nas quais a biópsia do intestino grosso pode ser útil:

- a - Na detecção de anormalidades microscópicas na mucosa, quando a endoscopia ou o enema baritado são normais ou de resultado duvidoso.
- b - Na exclusão de outras formas de colites.
- c - Na diferenciação entre colite ulcerativa e Doença de Crohn.
- d - Como índice de acompanhamento do tratamento do paciente.

A colite ulcerativa clássica é um processo inflamatório da mucosa, envolvendo o reto e, em continuidade, uma extensão variável do cólon, às vezes atingindo as porções terminais do íleo. A doença de Crohn é uma enfermidade in-

flamatória usualmente incluída dentro do grupo das lesões crônicas granulomatosas (Whithead, 1973).

As diferenças microscópicas, segundo Morson e Dawson (1972), da retocolite ulcerativa e da Doença de Crohn do intestino grosso estão sumarizadas no Quadro A.

QUADRO A - Diferenças microscópicas da retocolite ulcerativa e Doença de Crohn do intestino grosso, segundo Morson e Dawson (1972)

	COLITE ULCERATIVA	DOENÇA DE CROHN
1. Inflamação	Mucosa e submucosa	transmural
2. Espessura da submucosa	Normal ou reduzida	normal ou aumentada
3. Vascularização	Intensa	Raramente intensa
4. Edema	Pouco	Importante
5. Hiperplasia linfóide	Restrita a mucosa e submucosa	Atinge mucosa, submucosa, serosa e tecidos pericólicos
6. Abscessos de criptas	Comuns	pequeno número
7. Secreção de muco	Intensamente diminuído	pouco diminuído
8. Metaplasia de células de Paneth	Comum	rara
9. Granuloma tipo sarcóide	Ausente	presente em 60 a 70% dos casos
11. Fissuras	Ausentes	muito comuns
12. Lesões anais	Inflamação inespecífica	Focos sarcóides frequentemente presentes

10 - Citopatologia

10.1 - Citologia do Adenocarcinoma do Intestino Grosso

O diagnóstico citopatológico das lesões malignas do cólon e do reto nasceu com o método sistemático de Raskin, na Universidade de Chicago (USA) em 1959. Este autor aperfeiçoou o método de lavagem meticulosa do intestino grosso. Após exaustivos enemas de limpeza, centrifugava-se o líquido de retorno, usando-se o material do sedimento como fonte de material celular. Empregando esse método, Raskin e Pleticka (1964), estudando 112 tumores do intestino grosso, obtiveram uma positividade em 77,68%. Dos 92 pacientes com lesões benignas, houve 0,7% de falsos positivos. Apesar do grande prestígio do autor, e nos resultados relativamente bem sucedidos, o método, entretanto, nunca alcançou grande popularidade, fato aliás reconhecido pelo próprio mentor (Raskin, 1971).

Prolla e Kirsner (1972) apontam como fatores responsáveis pela pouca popularidade no uso do método:

- 1º - A necessidade de um grande número de enemas de limpeza e de um grande volume no enema diagnóstico. Esses aspectos contribuía em muito para a pouca tolerabilidade dos pacientes ao método;
- 2º - O volume do enema diagnóstico sendo muito grande (em torno de dois litros) tornava a centrifugação do material muito demorada, exigindo a feitura de um grande número de lâminas de microscopia (vinte em média);

3º - O trabalho de triagem do vasto número de lâminas era extremamente tedioso e demorado, consumindo várias horas ao microscópio do citotécnico.

Inúmeras variantes do método foram propostas, tentando obviar essas dificuldades.

Thabet e Knoerschild (1960) usaram a filtração do líquido com membrana de pequenos poros em substituição à centrifugação. Empregando esta técnica, os autores conseguiram uma positividade de 58,70% dos procedimentos. Apresentavam, no entanto, um alto índice de material insatisfatório (20%).

Vacca et alii (1968) apresentaram seus resultados com o uso dos fragmentos de muco, aprisionados após filtração em malha fina de aço.

Além disso, esses autores simplificaram em muito o preparo dos pacientes, necessitando menos enemas de limpeza.

Em um total de 20 tumores malignos do cólon, os autores encontraram 80% de positividade. Diagnósticos de falsa positividade foram efetuados em quatro oportunidades na série de 140 pacientes.

Spjut, Cook e Margolis (1963) usaram um molde de silicone do cólon esquerdo. Este molde era obtido por polimerização em vivo intracolônica do plástico. O material era introduzido sob pressão via anal. Alguns minutos ou horas depois da introdução do silicone, o paciente expelia o molde recoberto de muco e rico em células. O molde, frequen-

temente, representava uma réplica, em baixo ou alto relevo, das lesões colônicas. Um acidente sério (perfuração do cólon) durante a introdução do plástico, levou ao abandono da técnica.

As lesões ao alcance do retosigmoidoscópio foram objetos de vários estudos mais ou menos semelhantes, usando a irrigação das lesões com soluções salinas como o objetivo de produzir exfoliação celular.

Em 1951, Loeb e Scapier descreveram uma técnica para obtenção de citologia exfoliativa. Utilizaram uma bomba manual que esguichava solução salina na área suspeita a retosigmoidoscopia e obtinham o material celular através de uma bomba de aspiração. Esse método foi largamente utilizado por Bader e Papanicolaou (1952).

Ayre (1957) descreveu uma escova radiopaca que lhe proporcionava a utilização em lesões do cólon esquerdo até a altura do ângulo esplênico, sob controle fluoroscópico.

Heidenreich (1961) obteve resultados positivos em 38 de 40 neoplasias malignas do cólon esquerdo utilizando a técnica de Ayre.

Galambos et alii (1956) estudaram um grande número de pacientes com retocolite ulcerativa crônica com o método de citologia após enemas de limpeza nos casos em que havia suspeita da presença de carcinoma. Além do alcance do retosigmoidoscópio, utilizaram o método da irrigação para exfoliação celular nos casos das lesões ao alcance do mesmo.

Esses autores concluíram que a observação por longo tempo de pacientes com colite ulcerativa crônica por citologia exfoliativa parecia ser um método promissor no estudo dos processos malignos que atingissem esse grupo de pacientes.

Recentemente, Katz, Sherlock, Winawer (1972) adaptaram um aparelho odontológico de emissão pulsátil de jatos de água sob alta pressão, com o qual descamam grande quantidade de células sob a visão direta. O instrumento permite adaptação tanto para o retosigmoidoscópio convencional como para os fibrocolonoscópios. Utilizado o método com o retosigmoidoscópio, os autores alcançaram o diagnóstico em 75% das lesões do cólon esquerdo e reto.

Na realidade a solução prática para a citologia das lesões além do alcance da retosigmoidoscopia foi possível com a fibrocolonoscopia.

Bemvenuti et alii (1974) relataram sua experiência com o uso da escova de nylon introduzida através da fibrocolonoscopia ou pelo retosigmoidoscópio convencional. Em 23 casos de carcinoma colo-retal, a citologia foi positiva em 19 casos (82,7%). Quinze lesões estavam ao alcance do retosigmoidoscópio, enquanto que oito tumores necessitaram do uso de fibrocolonoscópio para serem observadas. Dois resultados falso-negativos pela citologia ocorreram com o uso da fibrocolonoscopia, bem como com o retosigmoidoscópio.

Bedine e Cocco, em 1972, realizaram um trabalho demonstrando que a citologia por escovado direto da lesão alcançou o diagnóstico em todas as lesões malignas submeti-

das ao procedimento.

Maguilnik, Bemvenutti e Prolla (1976) afirmavam que a colheita endoscópica do material citológico constituía-se num método extremamente seguro, fácil e exato para o diagnóstico dos tumores colo-retais.

Cabrê Fiol et alii (1976) apresentam uma positividade da citologia por escovado direto da lesão em 93,41% dos casos.

Prolla e Kirsner (1972) utilizam a coloração com o método de Papanicolaou, e adotam como critérios de malignidade citológica o que segue:

- Mudanças Nucleares:

Aumento nuclear e Anisonucleose

Anormalidade e aumento do conteúdo de cromatina

Pleomorfismo nuclear

Nucléolo aumentado ou anormal

Multinúcleos associados com atipias nucleares

Figuras mitóticas anormais

Mudanças degenerativas

- Mudanças do Citoplasma:

Eosinofilia pronunciada

Inclusões citoplasmáticas

"Canibalismo"

Grânulos pigmentados

Vacuolização atípica

- Mudanças da célula como um todo:

Mudança no tamanho celular e na forma

- Mudanças nas interrelações entre as células:

Tendência à esfoliação como simples células isoladas.

Grupamentos irregulares com amontoado nuclear e perda dos limites definidos celulares.

Padrões característicos - rosetas, paliçadas.

10.2 - Citologia dos Adenomas

Células dos pólipos benignos apresentam-se sob dois tipos. Thabet e MacForlane (1962):

a - Tipo em agulha - O núcleo é alongado, hiper Cromático, variando entre 6,5 a 13 micras em comprimento, com um diâmetro transversal de 3 micras. O núcleo é ocasionalmente vesicular mas são usualmente sólidos na aparência devido à condensação de cromatinas.

b - Tipo em leque - É a forma menos freqüente, apresentando-se morfológicamente como células pequenas e sob a forma de leque. O citoplasma é pálido. O núcleo oval ou redondo tem localização basal e uma membrana nuclear nítida.

O que caracteriza as células dos pólipos benignos é a similaridade em tamanho de todos os núcleos. (Rosenberg e Giles, 1977).



10.3 - *Citologia na Retocolite Ulcerativa*

Galambos et alii (1956) descreveram os achados citológicos na retocolite ulcerativa. As células colunares do epitélio reto colônico podem se apresentar sob duas formas:

a - Células grandes suaves

A diferença mais pronunciada dessas células com as normais é no tamanho. Há um pronunciado e generalizado aumento do tamanho tanto do núcleo como do citoplasma. O diâmetro longitudinal do núcleo é o dobro do normal. O citoplasma dessas células está finamente vacuolizado, podendo conter, às vezes, grandes vacúolos. A membrana nuclear é fina e frequentemente enrugada. O núcleo é pálido e ocasionalmente apresenta pequenos grumos de cromatina.

b - Células grandes ativas

As células são bastante aumentadas de tamanho simulando células cancerosas. Nota-se às vezes, espessuras diferentes e irregularidade da membrana nuclear. Há uma variação pronunciada do tamanho e forma, perda da polaridade e grumos irregulares de cromatina com um ou mais nucléolos. Há um aumento importante do citoplasma. Torna-se difícil diferenciar as mesmas das células malignas.

Em adição a esses tipos característicos de células encontra-se também em alguns esfregaços células alongadas com núcleo grande e hipercromático. Apresentam-se com um padrão em paliçada e um aumento na relação núcleo-citoplasma.

PARTE II
INVESTIGAÇÃO

CAPÍTULO E

CONTEXTO DA PESQUISA

Este trabalho tem como fundamento a necessidade de se proporcionar uma certeza diagnóstica, tendendo ao máximo de acuidade, com o emprego de métodos subsidiários, na elucidação das lesões do intestino grosso.

Trata-se de uma investigação em que são associados métodos de inferência (radiologia e endoscopia) e métodos de confirmação diagnóstica (citologia e histologia).

Parece-nos relevante no diagnóstico das lesões coloretais, questões como:

- Os métodos de inferência proporcionam uma boa garantia diagnóstica?
- A histologia associada à endoscopia proporciona uma garantia absoluta de diagnóstico?
- A citologia oferece condições de diagnóstico semelhante ao estudo histológico no grupo com patologia maligna?

- A associação do método histológico com o método citológico contribui para o esclarecimento diagnóstico dos pacientes?

Achamos conveniente estudar a associação de métodos de investigação e diagnóstico, visando proporcionar uma maior certeza no estabelecimento da conduta terapêutica para os pacientes.

1 - HIPÓTESES

Tentando obter respostas para as questões formuladas, serão consideradas, na presente pesquisa, as seguintes hipóteses de trabalho.

- H1 - O grupo de pacientes, com diagnóstico final de adenocarcinoma do intestino grosso, apresenta diferença significativa, nos resultados de sua investigação, obtidos com a radiologia em relação à endoscopia.
- H2 - O grupo de pacientes, com diagnóstico final de adenocarcinoma do intestino grosso, apresenta diferença estatística significativa, nos resultados de sua investigação, quando se acrescenta à endoscopia o estudo histopatológico.
- H3 - O grupo de pacientes, com diagnóstico final de adenocarcinoma do intestino grosso, apresenta diferença estatística significativa, nos resultados de sua investigação quando se acrescenta à endoscopia o estudo citopatológico.

- H4 - O grupo de pacientes, com diagnóstico final de adenocarcinoma do intestino grosso, apresenta no resultado de sua investigação diferença estatisticamente significativa com o estudo histopatológico ou citológico.
- H5 - O grupo de pacientes, com diagnóstico final de adenocarcinoma do intestino grosso, quando à endoscopia são associados os métodos histológico e/ou citológico, apresenta no resultado de sua investigação diferença estatisticamente significativa.
- H6 - O grupo de pacientes, portadores de lesões consideradas benignas, apresenta diferença estatística considerada significativa, nos resultados de sua investigação com o estudo radiológico ou endoscópico.
- H7 - O grupo de pacientes, portadores de lesões consideradas benignas, apresenta diferença estatisticamente significativa, nos resultados de sua investigação quando se acrescenta ao estudo endoscópico a histopatologia.
- H8 - O grupo de pacientes, portadores de lesões consideradas benignas, apresenta diferença estatisticamente significativa, nos resultados de sua investigação quando se acrescenta ao estudo endoscópico a citopatologia.
- H9 - O grupo de pacientes, portadores de lesões consideradas benignas, apresenta no resultado de sua investigação, diferença estatística considerada significativa com o estudo histopatológico ou citopatológico.
- H10 - O grupo de pacientes, portadores de lesões consideradas benignas, quando à endoscopia são associados os métodos

histológico e/ou citológico, apresenta no resultado de sua investigação diferença estatisticamente significativa.

2 - AMOSTRAGEM

O trabalho foi desenvolvido no período compreendido entre julho de 1975 e setembro de 1977, nesta capital.

A investigação foi efetuada com 98 pacientes atendidos em regime de internação e/ou ambulatorio, em serviços Universitários - Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Fundação Universitária Riograndense de Gastroenterologia e, em clínica privada do orientador da presente pesquisa.

A formação do grupo de pacientes obedeceu ao critério classificatório, tendo como condição básica a indicação da realização do procedimento endoscópico (retosigmoidoscopia ou fibrocolonoscopia), por solicitação de seus médicos assistentes.

A série inclui os pacientes que realizaram procedimentos referidos acima e que necessitaram, por critérios do médico examinador, da realização de biópsias. Foram seguidas as rotinas padronizadas dos serviços correspondentes, acrescentando-se a colheita de material para exame citopatológico.

Em duas oportunidades, foi colhido apenas material para exame citopatológico por impossibilidade de retirar material histopatológico.

Dos 98 pacientes incluídos no trabalho, 41 apresentaram comprovadamente, através do estudo histopatológico da peça cirúrgica, neoplasia maligna do intestino grosso do tipo Adenocarcinoma, enquanto que 57 pacientes apresen

taram dados clínicos, estudo citopatológico e histopatológico e no controle evolutivo até a realização do presente trabalho lesões coincidentes benignas.

A idade dos pacientes com Adenocarcinoma e com lesões benignas do intestino grosso estão demonstradas nos gráficos 0 e 1.

O sexo e cor dos pacientes com Adenocarcinoma e com lesões benignas do intestino grosso apresentam-se distribuídos conforme os Quadros 1 e 2.

Gráfico 0

HISTOGRAMA DE FREQUÊNCIA ABSOLUTA DA IDADE DOS PACIENTES
COM ADENOCARCINOMA COLO-RETAL

n = 41

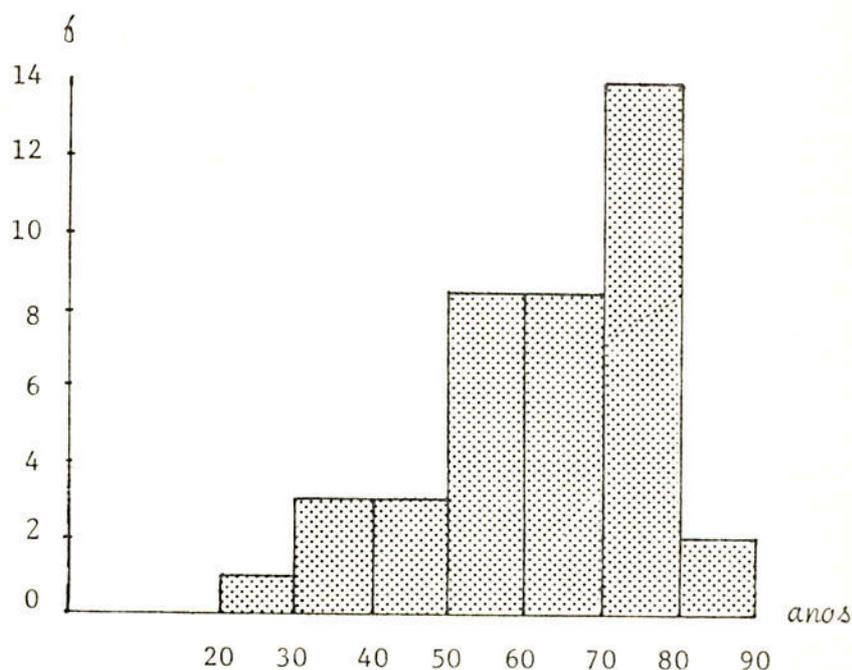
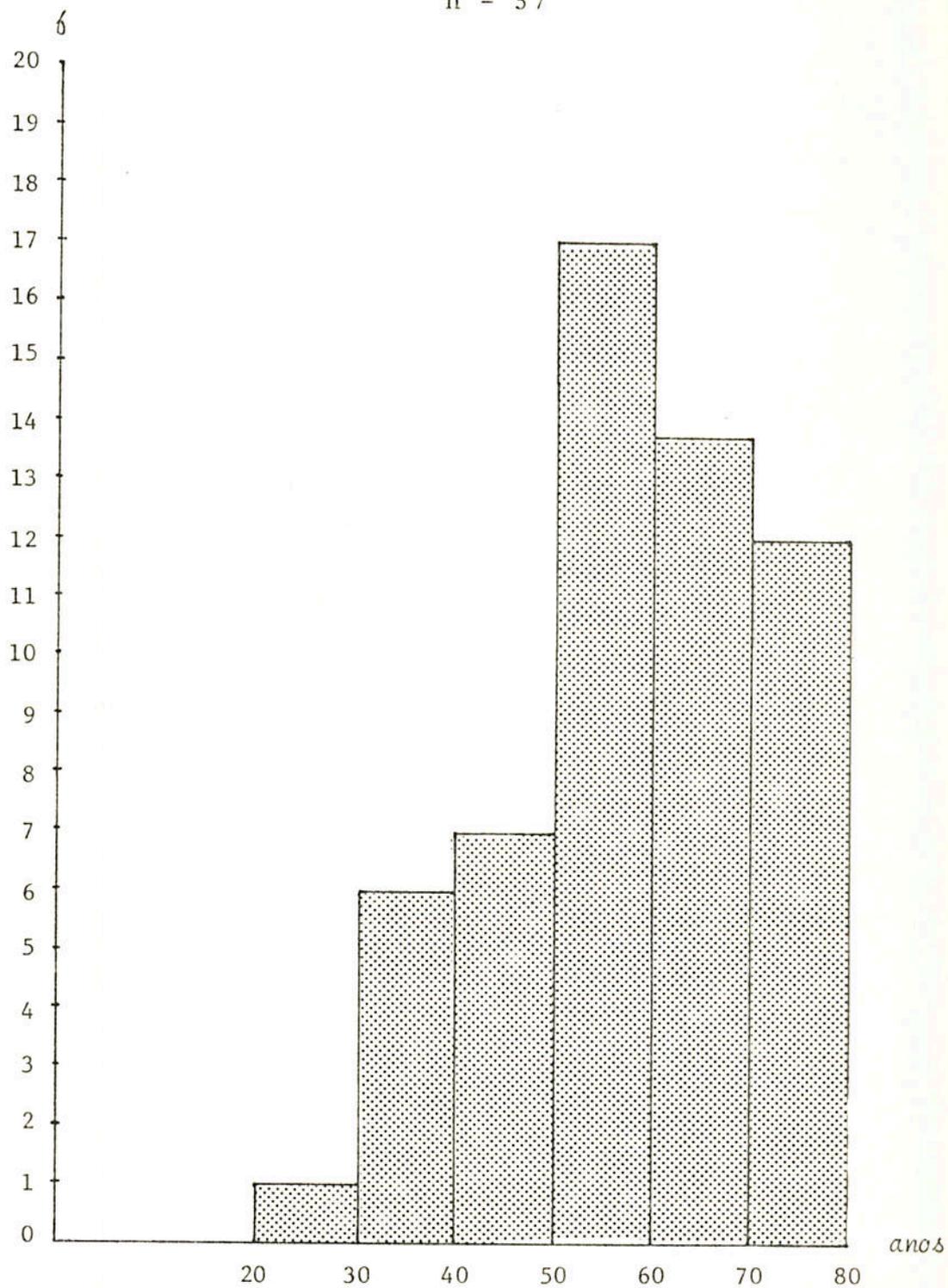


Gráfico 1

HISTOGRAMA DA FREQUÊNCIA ABSOLUTA DA IDADE DOS PACIENTES
COM LESÃO CONSIDERADA BENIGNA DO INTESTINO GROSSO

n = 57



Quadro 1

ADENOCARCINOMAS E LESÕES BENIGNAS
NÚMERO DE LESÕES SEGUNDO O SEXO: (%)

HISTOLOGIA	S E X O	
	Masculino	Feminino
Adenocarcinoma	18 (43,90)	23 (56,10)
Lesão Benigna	28 (49,12)	29 (50,88)

Quadro 2

ADENOCARCINOMAS E LESÕES BENIGNAS
NÚMERO DE CASOS SEGUNDO A COR: (%)

HISTOLOGIA	C O R	
	Branca	Mista
Adenocarcinoma	40 (97,56)	1 (2,44)
Lesão Benigna	56 (98,28)	1 (1,72)

3 - INSTRUMENTO E PROCEDIMENTO

Descreve-se a seguir a rotina de investigação utilizada nos pacientes, e considerada relevante para o trabalho.

3.1 - História Clínica e Exame Físico

Os dados mais importantes dentro da história clínica e exame físico foram:

- a - idade, sexo e cor;
- b - sintomatologia;
- c - detecção da massa abdominal

3.2 - Estudo Radiológico

Dos pacientes que apresentaram diagnóstico de definitivo de lesão neoplásica do tipo adenocarcinoma do cólon ou reto: 29 apresentaram estudo contrastado do intestino grosso - clister opaco - prévio à realização do procedimento endoscópico.

Dos pacientes portadores de lesões benignas e submetidos a exame endoscópico 40 haviam sido submetidos a exame radiológico prévio - clister opaco.

Todos os pacientes submetidos a exame radioló

gico o fizeram com a técnica convencional de enema baritado. A técnica de enema opaco com duplo contraste não foi utilizada em nenhum dos pacientes.

3.3 - Estudo Endoscópico

Todos os pacientes desta pesquisa foram submetidos ao estudo endoscópico, ou pela retosigmoidoscopia ou por fibrocolonoscopia, de acordo com a localização da lesão a ser examinada.

As lesões que se apresentaram ao alcance dos 25cm do retosigmoidoscópio convencional foram examinadas com esse aparelho. As lesões de localização além do alcance do retosigmoidoscópio foram examinadas com a utilização da fibrocolonoscopia.

O retosigmoidoscópio utilizado na investigação dos pacientes foi o de fabricação norte-americana, produzido pela Welch-Aleen, apresentando um comprimento de 25cm.

O fibrocolonoscópio utilizado foi o de fabricação japonesa, produzido pela Olympus Co., da série CFL-B₂, apresentando como fonte de Luz Fria a de modelo CLE-3.

Na preparação dos pacientes, seguiram-se as sistêmáticas dos serviços onde foram realizados os procedimentos endoscópicos.

3.4 - Histopatologia

O material para estudo histopatológico foi obtido durante os procedimentos endoscópicos, tanto com a retosigmoidoscopia, como com a fibrocolonoscopia. A pinça utilizada durante a retosigmoidoscopia foi a que acompanha o aparelho. A pinça para a realização das biópsias durante a fibrocolonoscopia é de fabricação japonesa pela Olympus Co. de modelo FB.5U. A pinça utilizada durante a retosigmoidoscopia apresenta a potencialidade de retirada de fragmentos maiores.

O material obtido foi fixado em formalina a 10% e processado pela rotina dos laboratórios. Os pacientes que realizaram procedimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre tiveram seus exames histopatológicos analisados pelos médicos-patologistas docentes da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e pertencentes ao Serviço de Anatomia Patológica daquele hospital. Os pacientes submetidos a procedimentos na Fundação Universitária Riograndense de Gastroenterologia tiveram suas biópsias encaminhadas aos "PATOLOGISTAS REUNIDOS". Da clínica privada, do Orientador dessa dissertação, o material histológico foi encaminhado ao INSTITUTO DE PATOLOGIA. Os Patologistas Reunidos e o Instituto de Patologia são laboratórios de Anatomia-Patológica de elevado padrão científico e técnico, constituídos em sua maioria por profissionais, também docentes da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

O autor se valeu, como diagnóstico definitivo

das lesões, dos laudos histopatológicos fornecidos pelos médicos patologistas.

3.5 - Citopatologia

Após a colheita do material para histopatologia, a lesão suspeita era escovada com o uso do instrumento modelo BC.2T da Olympus Co., ou era feita a retirada de outros fragmentos da lesão com o uso da pinça de biópsia para a realização da técnica de *imprint*.

Assim que a escova da citologia era retirada do instrumento endoscópico para evitar o dessecamento do material, imediatamente realizava-se a passagem do esfregaço para lâminas de vidros. Realizava-se um número nunca inferior a seis esfregaços por lesão examinada. Quando utilizava-se a técnica de *imprint*, o fragmento era atritado contra a lâmina de vidro em movimentos circulares com a utilização de um palito de madeira. Utilizava-se lâminas em número idêntico ao de fragmentos retirados, sendo preparadas no mínimo três lâminas por lesão examinada.

As lâminas de vidro contendo o material para exame citopatológico eram imediatamente mergulhadas em álcool a 95° para fixação do material. A fixação perdurava pelo menos durante trinta minutos, e após o material era corado segundo o método de Papanicolaou, com modificações de Prolla e Kirsner (1972).

As etapas de coloração estão sumarizadas no Quadro 3.

QUADRO 3
ETAPAS DE COLORAÇÃO CITOLÓGICA

COLORAÇÃO PELO PAPANICOLAOU

- 1 - Álcool a 80° durante 5 segundos
 - 2 - Álcool a 70° por 5 segundos
 - 3 - Álcool a 50° durante 5 segundos
 - 4 - Hematoxilina de Harris por 2 minutos
 - 5 - Retirada do excesso de corante com água corrente
 - 6 - Água destilada durante 5 segundos
 - 7 - Álcool 50° durante 5 segundos
 - 8 - Diferenciador durante 2 minutos
 - 9 - Álcool 70° durante 5 segundos
 - 10 - Álcool 80° durante 5 segundos
 - 11 - Álcool 95° durante 2 minutos
 - 12 - Orange G durante 2 minutos
 - 13 - Álcool 95° durante 5 segundos
 - 14 - Policromo E. A. 36, durante 4 minutos
 - 15 - Álcool 95° 10 mergulhadas
 - 16 - Álcool 95° 10 mergulhadas
 - 17 - Álcool 95° 10 mergulhadas
 - 18 - Álcool 95° 10 mergulhadas
 - 19 - Álcool: Xilol durante 10 minutos
 - 20 - Xilol durante 10 minutos
 - 21 - Xilol durante 10 minutos
 - 22 - Xilol durante 10 minutos
 - 23 - Montagem com bálamo e lamínulas
 - 24 - Estufa a 150 graus centígrados durante 15 minutos.
-

O material obtido em pacientes que realizavam o procedimento endoscópico no Hospital de Porto Alegre era processado no Laboratório de Citopatologia daquele Hospital. O material colhido na Fundação Universidade Riograndense de Gastroenterologia e no serviço privado do Orientador da presente dissertação foi processado no Centro Especializado de Citologia, sob a direção do referido Orientador.

Em ambas as situações, o material citológico foi examinado por nós, e supervisionado pelo Orientador do presente trabalho, a quem coube a responsabilidade da emissão do laudo citopatológico definitivo.

Os resultados dos nossos exames citopatológicos foram expressos da seguinte maneira:

- Positivo para Células Malignas do tipo Adenocarcinoma
- Negativo para Células Malignas
- Material Insatisfatório

CAPÍTULO F

RESULTADOS

1 - Descrição de dados isolados

1.1 - Lesões malignas

Descreve-se a seguir os resultados obtidos na investigação de 41 pacientes com neoplasia maligna do intestino grosso do tipo adenocarcinoma.

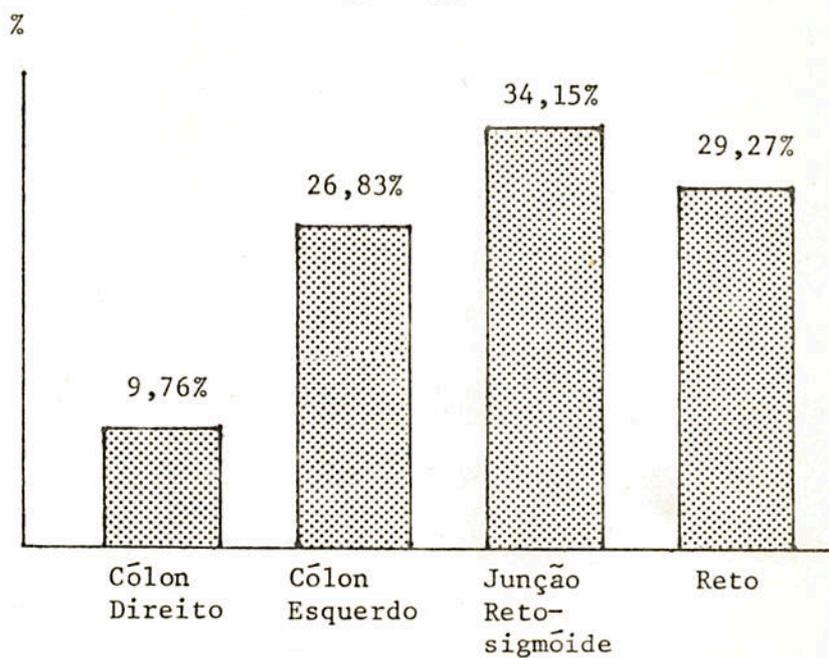
1.2 - Localização

Dos 41 pacientes com adenocarcinoma do cólon e reto, 14 estavam localizados na junção retosigmoideana. As localizações dos adenocarcinomas ao longo do intestino grosso estão expostos no Gráfico 2.

Gráfico 2

% DE LOCALIZAÇÃO DOS ADENOCARCINOMAS NO INTESTINO GROSSO

n = 41



1.2 - Manifestações Clínicas

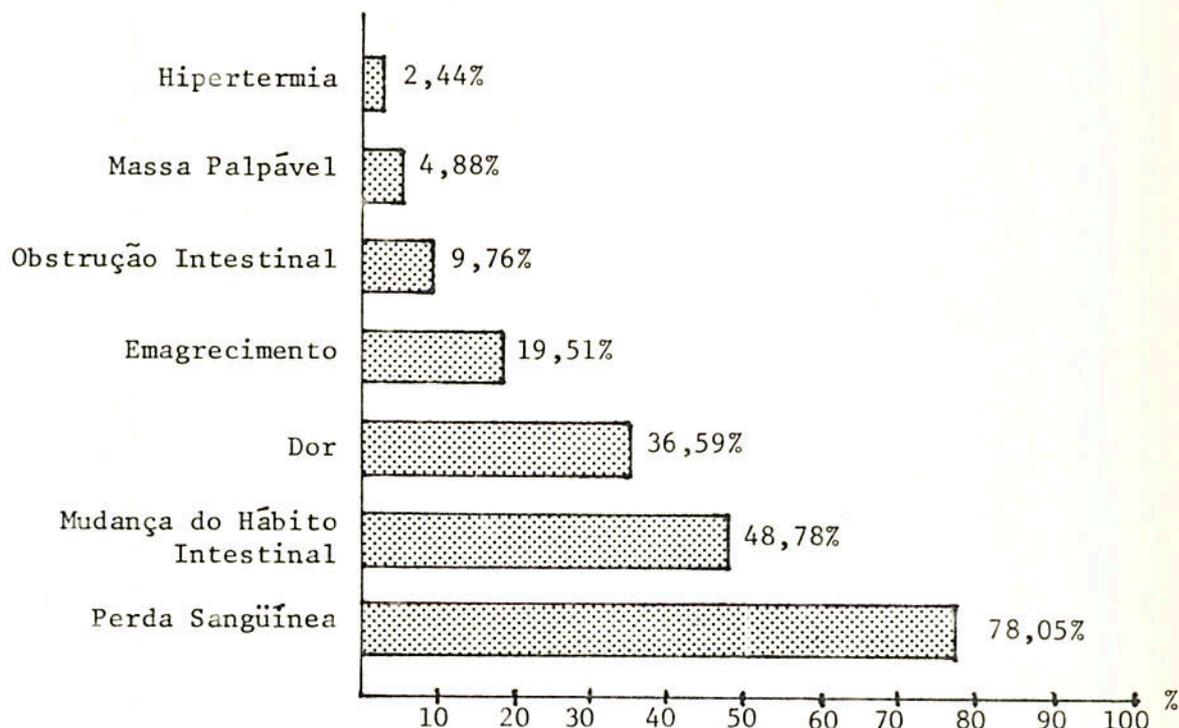
Dentro das manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes, a perda sangüínea por via anal corresponde ao achado mais freqüente figurando com um percentual de 78,05%. Essa manifestação atingiu sua freqüência maior nos adenocarcinomas do reto.

As principais manifestações clínicas estão demonstradas no Gráfico 3.

Gráfico 3

% DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS PACIENTES
COM ADENOCARCINOMAS DO INTESTINO GROSSO

n = 41



Nos Gráficos 4, 5, 6, 7, estão expostos os achados clínicos de acordo com a localização do tumor ao longo do intestino grosso.

Gráfico 4

% DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS PACIENTES
COM ADENOCARCINOMAS DO CÓLON DIREITO

n = 4

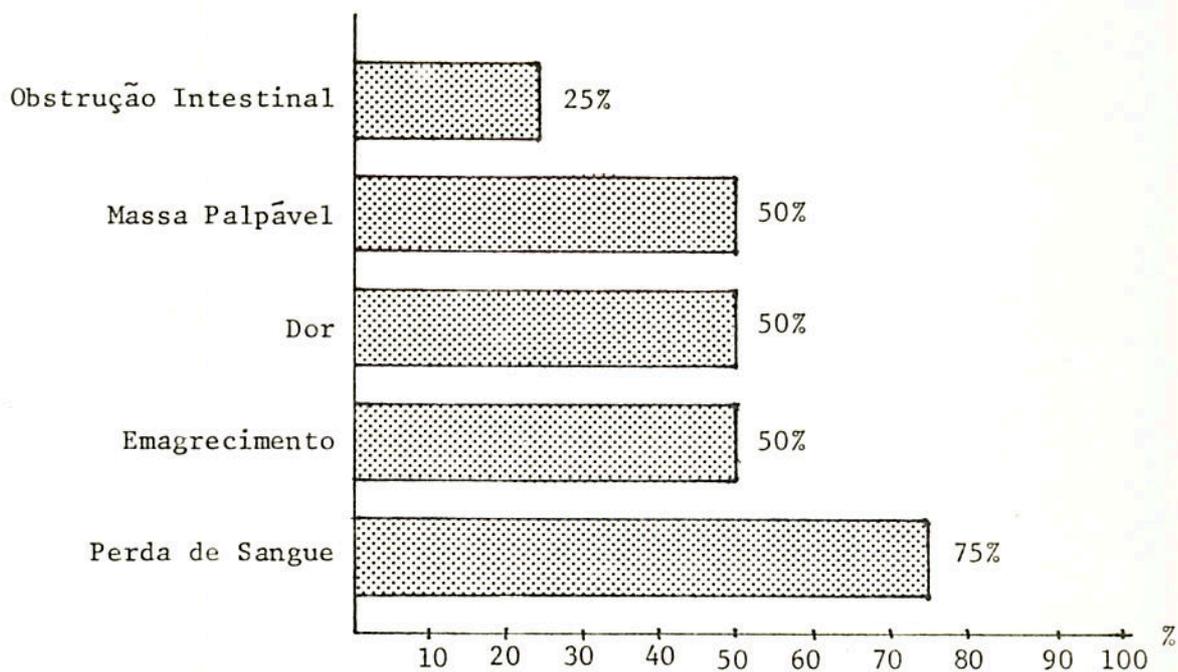


Gráfico 5
% DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS PACIENTES
COM ADENOCARCINOMAS DO CÓLON ESQUERDO

n = 11

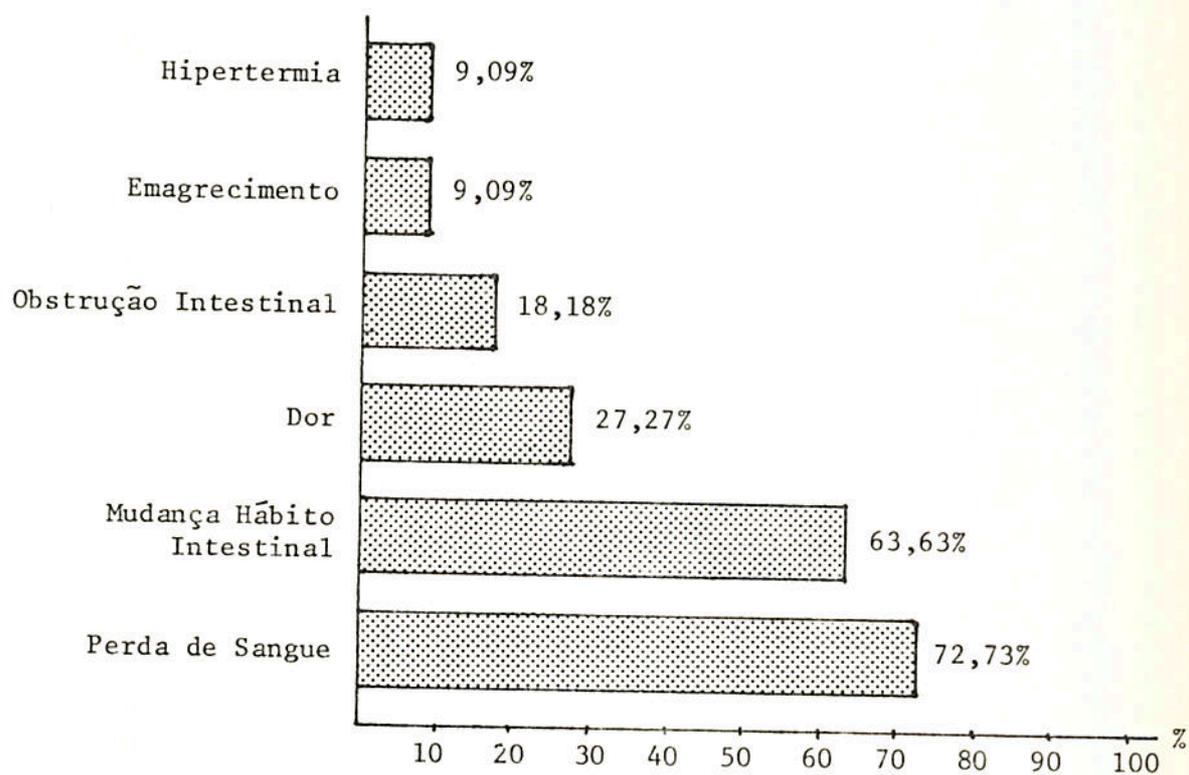


Gráfico 6

% DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS PACIENTES
COM ADENOCARCINOMAS COM LOCALIZAÇÃO NA JUNÇÃO SIGMÓIDE-RETO
n = 14

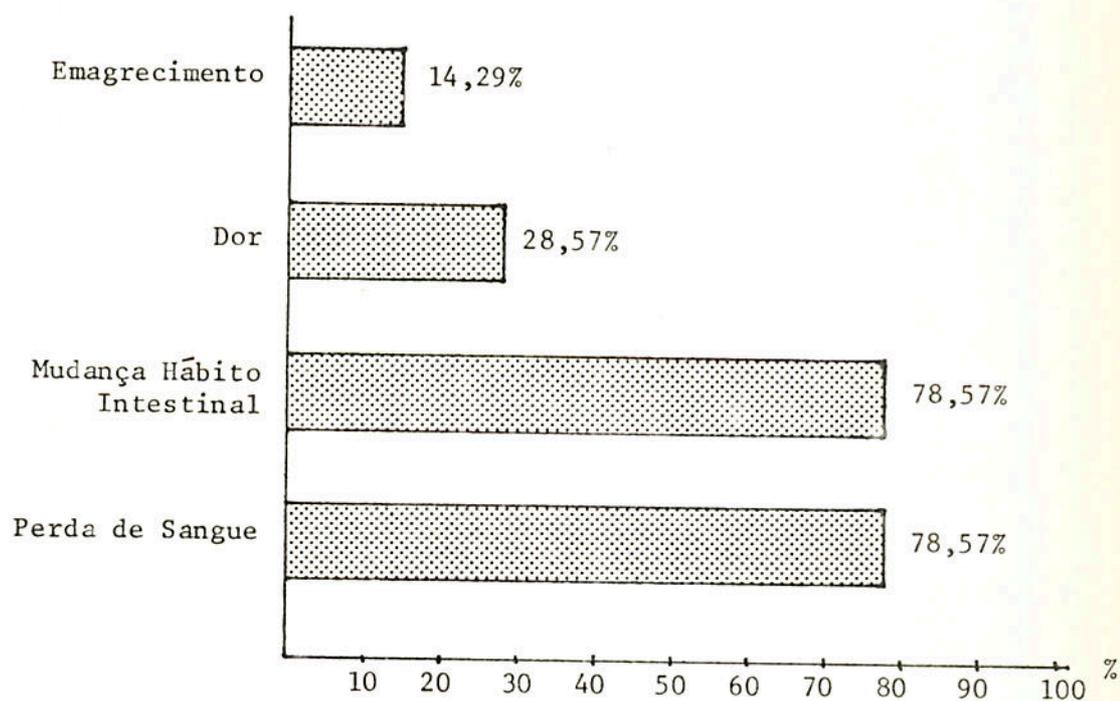
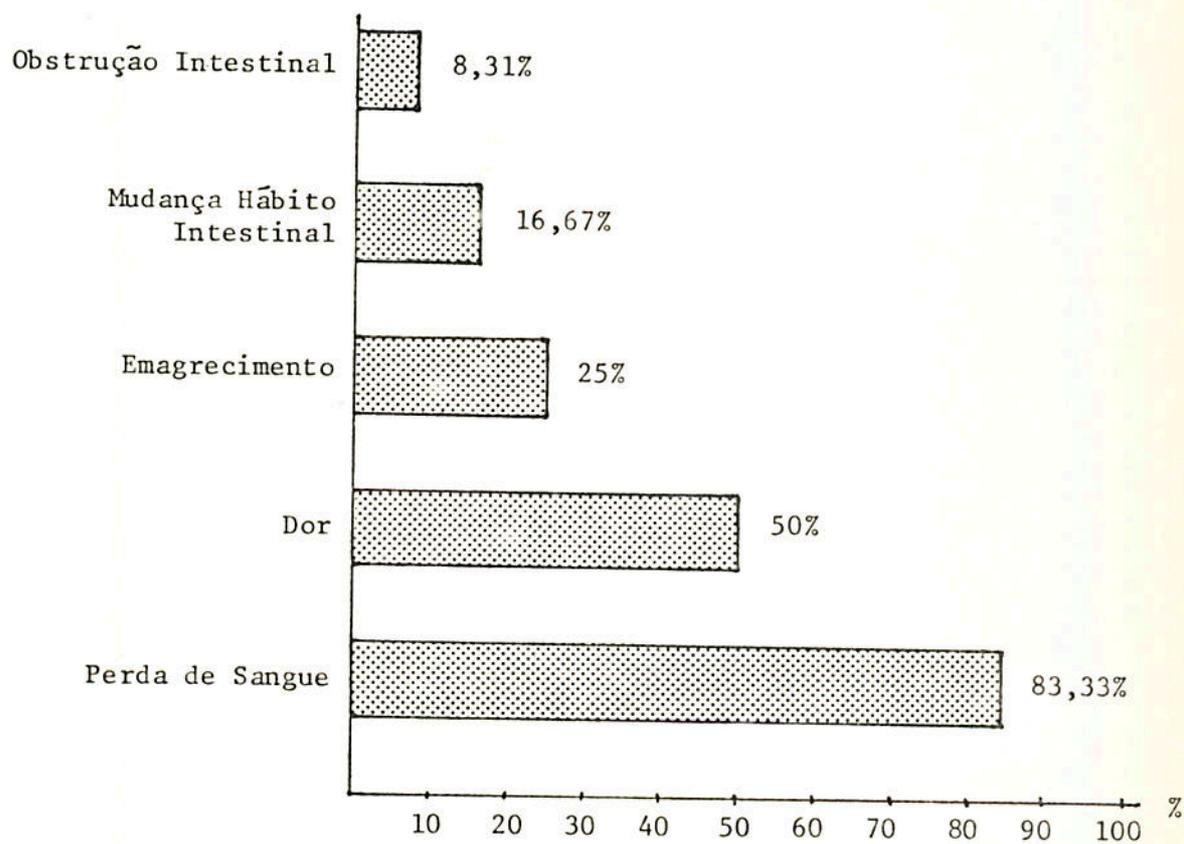


Gráfico 7

% DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DOS PACIENTES
COM ADENOCARCINOMAS COM LOCALIZAÇÃO NO RETO

n = 12



1.3 - Métodos Subsidiários de Diagnóstico

Salientamos que foram utilizados quatro métodos subsidiários para o diagnóstico das lesões malignas do intestino grosso.

A endoscopia e a citologia foram empregadas em todos os pacientes da presente série. O estudo histológico, com exceção de dois casos, também foi método utilizado em toda a série.

Ao estudo radiológico foram submetidos 29 pacientes dos 41 que formam o presente trabalho.

No Quadro 4, estão os resultados da investigação dos pacientes com os quatro métodos subsidiários.

Quadro 4

Resultados da Investigação de 41 pacientes
com neoplasia maligna do intestino grosso.
(Adenocarcinomas)

RADIOLOGIA	ENDOSCOPIA	CITOLOGIA	HISTOLOGIA	Nº DE CASOS
+	+	+	+	13
S	+	+	+	10
-	+	+	+	3
-	-	+	+	1
±	+	+	+	2
+	+	-	-	3
S	-	-	-	1
S	+	-	+	1
+	+	-	+	1
+	+	+	-	3
±	±	+	-	1
+	+	+	S	2

Radiologia + = Diagnosticou neoplasia maligna

Radiologia - = Não realizou diagnóstico, nem suspeitou de neoplasia maligna

Radiologia ± = Suspeitou de neoplasia maligna

Radiologia S = Não foi realizado o procedimento

Endoscopia + = Diagnosticou neoplasia maligna

Endoscopia - = Não realizou diagnóstico, nem suspeitou de neoplasia maligna

Endoscopia ± = Suspeitou de neoplasia maligna

Histologia + = Diagnosticou neoplasia maligna

Histologia - = Não realizou diagnóstico, nem suspeitou de neoplasia maligna

Histologia S = Não foi realizado o procedimento

Citologia + = Positivo para células malignas

Citologia - = Negativo para células malignas

1.3.1 - Estudo Radiológico

O estudo radiológico através da técnica de enema opaco foi empregado em 29 pacientes.

A Radiologia permitiu afirmar a existência de neoplasia maligna do intestino grosso em 22 dos 29 pacientes. Foi de resultado negativo para neoplasia maligna em 4 pacientes e suspeitou da existência da lesão maligna em 3 pacientes.

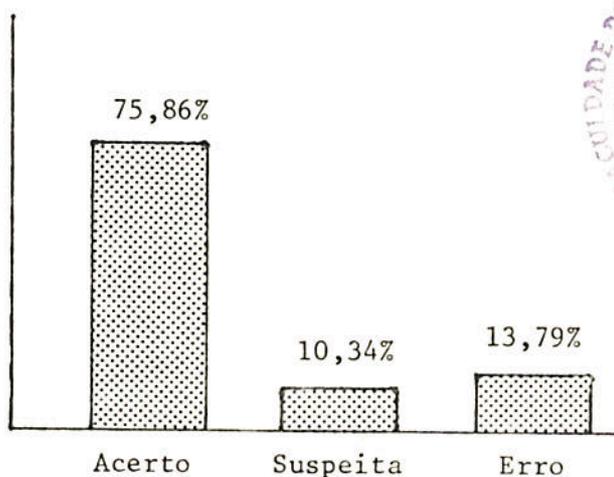
Os resultados com o estudo radiológico estão sumarizados no Gráfico 8.

Gráfico 8

% DE ACERTO, SUSPEITA E ERRO DIAGNÓSTICO COM O ESTUDO
RADIOLÓGICO NOS ADENOCARCINOMAS DO INTESTINO GROSSO

n = 29

% dos casos



1.3.2 - Estudo Endoscópico

A fibrocolonoscopia ou a retosigmoidoscopia convencional possibilitaram o diagnóstico da neoplasia maligna em 38 pacientes, apresentando suspeita de lesão maligna em um e descrevendo a ausência de malignidade em dois pacientes.

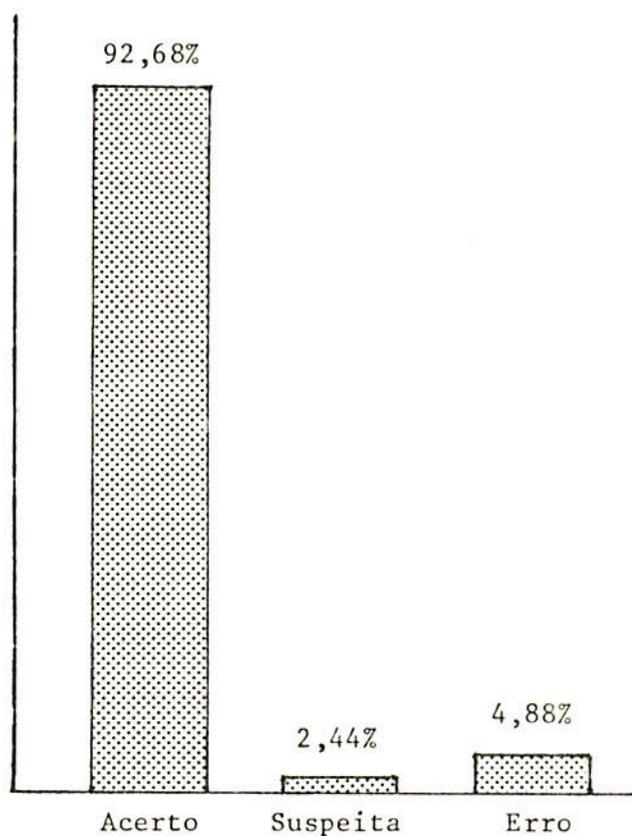
Os resultados com o estudo endoscópico estão sumarizados no Gráfico 9.

Gráfico 9

% DE ACERTO, SUSPEITA E ERRO DIAGNÓSTICO COM O ESTUDO ENDOSCÓPICO NOS ADENOCARCINOMAS DO INTESTINO GROSSO

n = 41

% de casos



1.3.3 - Estudo Histológico

O estudo histológico foi efetuado em 39 pacientes com adenocarcinoma do intestino grosso. Houve dois pacientes em que o estudo histopatológico não pôde ser realizado devido a problemas técnicos na colheita do material. Em um dos pacientes, em virtude das intensas angulações do fibrocolonoscópio, não foi possível a passagem da pinça de biópsia, sendo no entanto permeável a escova de colheita citológica. No outro caso, durante o exame endoscópico com o retosigmoidoscópio, visualizou-se uma lesão não alcançada pela pinça de biópsia, mas ao alcance, ainda sob visão direta, da escova de citologia.

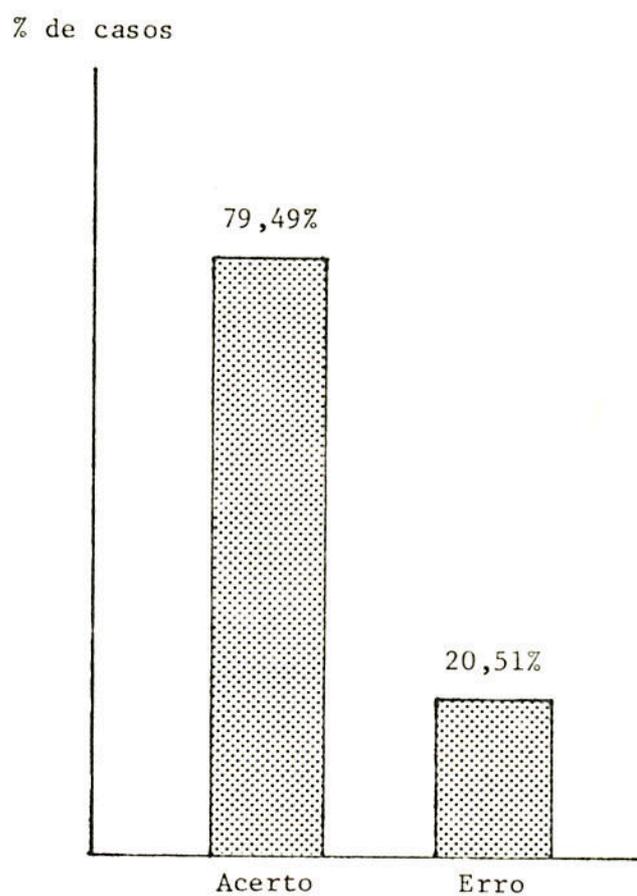
A histopatologia afirmou o diagnóstico de adenocarcinoma em 31 dos 39 pacientes, descrevendo ausência de lesão neoplásica em nove pacientes.

Os resultados com o estudo histológico são apresentados no Gráfico 10.

Gráfico 10

% DE ACERTO E ERRO DIAGNÓSTICO COM O ESTUDO HISTOLÓGICO
NOS ADENOCARCINOMAS DO INTESTINO GROSSO

n = 39

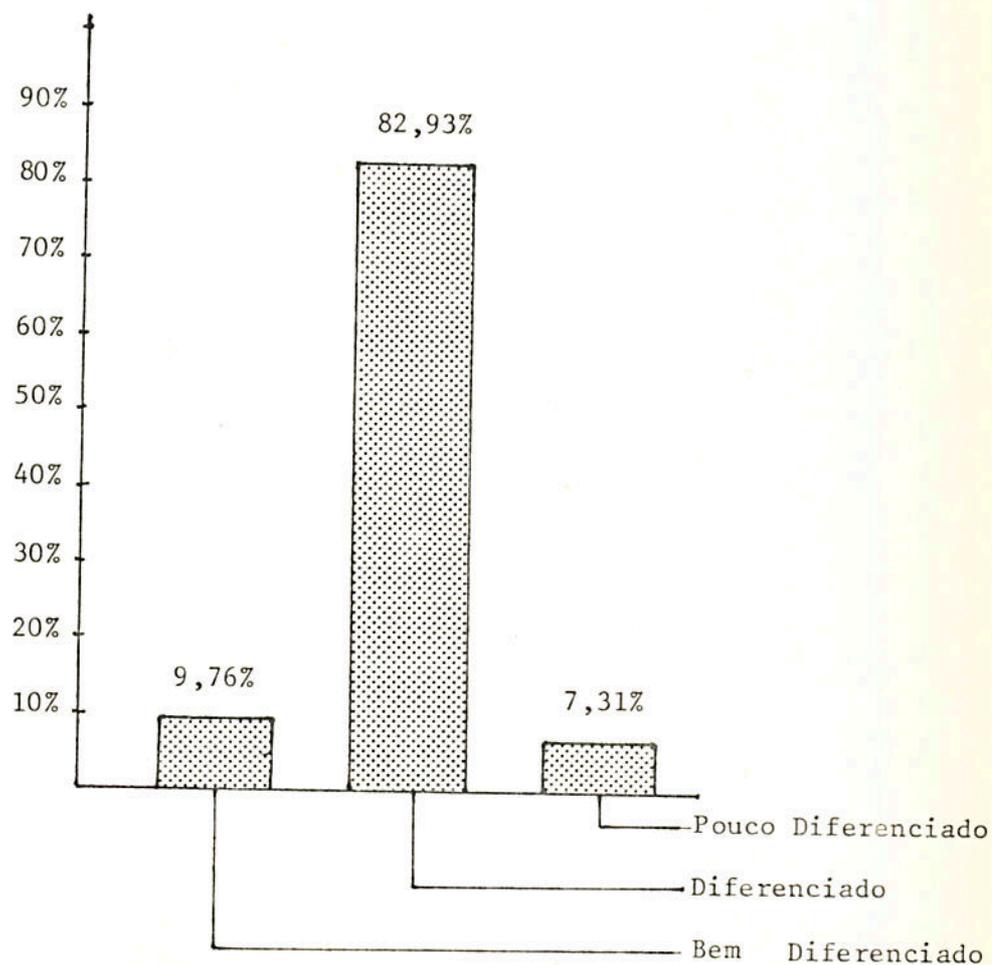


Com o estudo histológico pode-se graduar os adenocarcinomas do cólon e reto, havendo uma preponderância dos Bem Diferenciados.

No Gráfico 11, está colocada em termos de percentagem, a graduação histológica encontrada no estudo da peça dos adenocarcinomas do intestino grosso.

Gráfico 11
% DA GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA DOS
ADENOCARCINOMAS COLO-RETAIS

n = 41



1.3.4 - Citopatologia

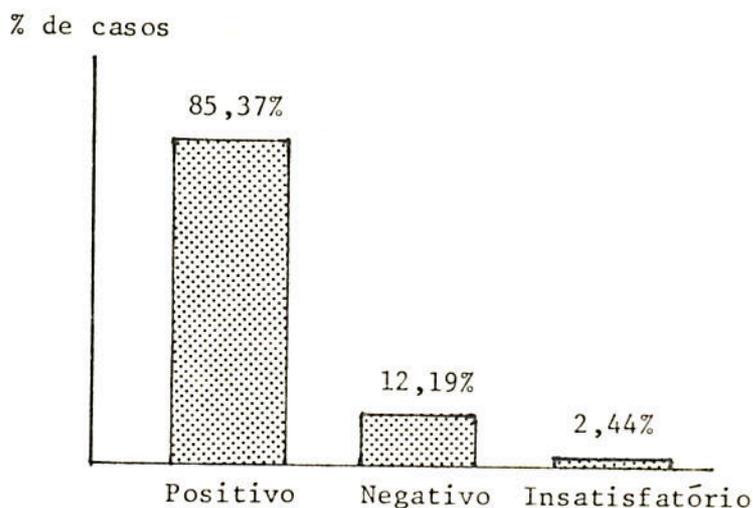
O estudo citopatológico foi efetuado em todos os pacientes da presente série. O rendimento de positividade com essa técnica atingiu a 35 pacientes, ficando seis pacientes com um diagnóstico de falso negativo. Incluiu-se nos falsos negativos um caso em que o material enviado para estudo citológico foi insatisfatório. Neste caso, não foram encontradas células de mucosa colônica ou retal para a efetivação de um laudo de positividade ou negatividade.

No Gráfico 12, estão colocados em percentuais os resultados obtidos com o método citológico no diagnóstico do adenocarcinoma do intestino grosso.

Gráfico 12

% DE POSITIVIDADE, NEGATIVIDADE E MATERIAL INSATISFATÓRIO NO ESTUDO CITOLÓGICO DOS ADENOCARCINOMAS DO INTESTINO GROSSO

n = 41



1.4 - Lesões Benignas

Os pacientes com lesão considerada benigna foram estudados pelos mesmos métodos de investigação. Dos 57 pacientes dentro dessa categoria, 40 apresentaram estudo radiológico. O estudo endoscópico, histológico e citológico foi efetuado em todos os pacientes.

Os resultados obtidos com a investigação desses pacientes submetidos a radiologia, endoscopia, histopatologia e citopatologia estão expostos no Quadro 5.

Quadro 5

Resultados da Investigação em 57 pacientes
com lesões benignas do intestino grosso

RADIOLOGIA	ENDOSCOPIA	CITOLOGIA	HISTOLOGIA	Nº DE CASOS
+	+	-	-	3
+	+	-	±	1
±	±	-	-	11
-	-	-	-	17
±	-	-	-	5
+	-	-	-	3
S	±	-	-	2
S	-	-	-	15

Radiologia + = Falso diagnóstico de neoplasia maligna

Radiologia ± = Falso suspeito de neoplasia maligna

Radiologia - = Negativo para neoplasia maligna

Endoscopia + = Falso diagnóstico de neoplasia maligna

Endoscopia ± = Falso suspeito de neoplasia maligna

Endoscopia - = Negativo para neoplasia maligna

Histologia ± = Falso suspeito de neoplasia maligna

Citologia - = Negativo para células malignas

1.4.1 - Estudo Radiológico

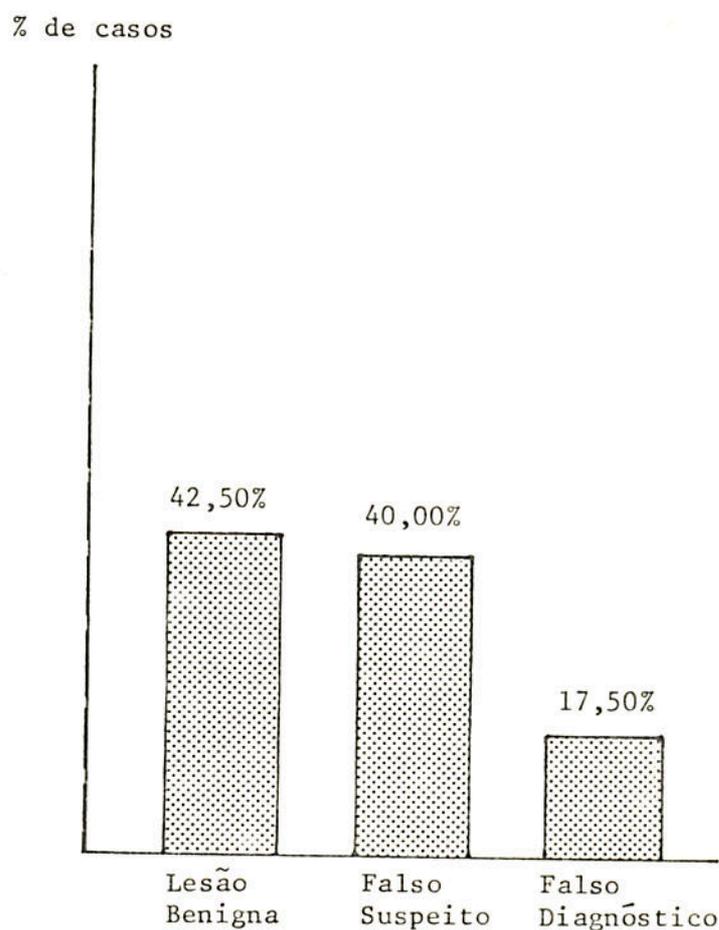
Dos 40 pacientes com lesão benigna que foram submetidos ao estudo radiológico por enema opaco, sete apresentaram um diagnóstico de neoplasia maligna e, em 16, houve suspeita radiológica da existência de processo maligno.

Os resultados obtidos com o estudo radiológico estão colocados em termos percentuais no Gráfico 13.

Gráfico 13

% DE ACERTO DE LESÕES BENIGNAS, FALSO SUSPEITO E FALSO DIAGNÓSTICO DE MALIGNIDADE NO ESTUDO RADIOLÓGICO DE LESÕES BENIGNAS DO INTESTINO GROSSO

n = 40



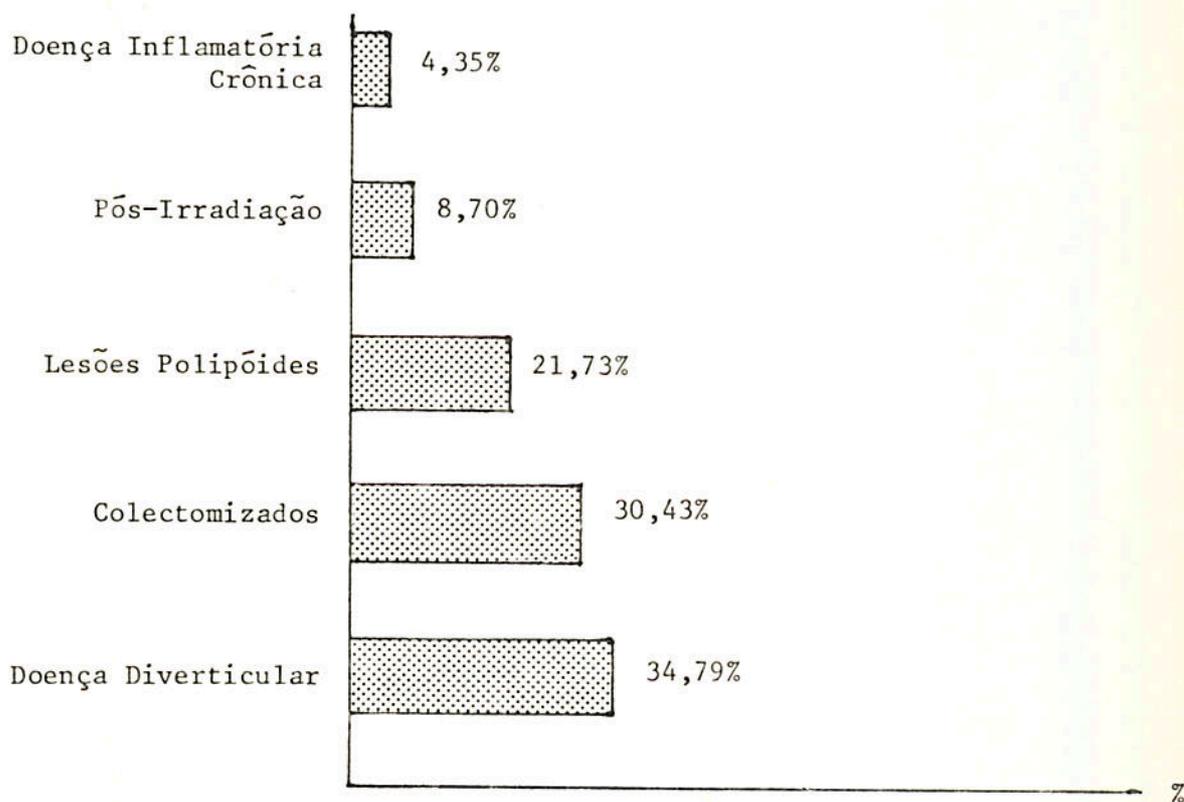
As principais patologias responsáveis pelo diagnóstico ou suspeita de malignidades nas lesões benignas, componentes do presente trabalho, são: a *doença diverticular*, com o seu componente inflamatório, os pacientes colectomizados no passado, as lesões polipóides, as retites ou colites actínicas e a doença inflamatória crônica inespecífica do intestino grosso.

As patologias responsáveis pelas suspeitas radiológicas de lesão maligna estão demonstradas no Gráfico 14.

Gráfico 14

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS LESÕES BENIGNAS CAUSADORAS
DE FALSOS SUSPEITOS AO ESTUDO RADIOLÓGICO

n = 23



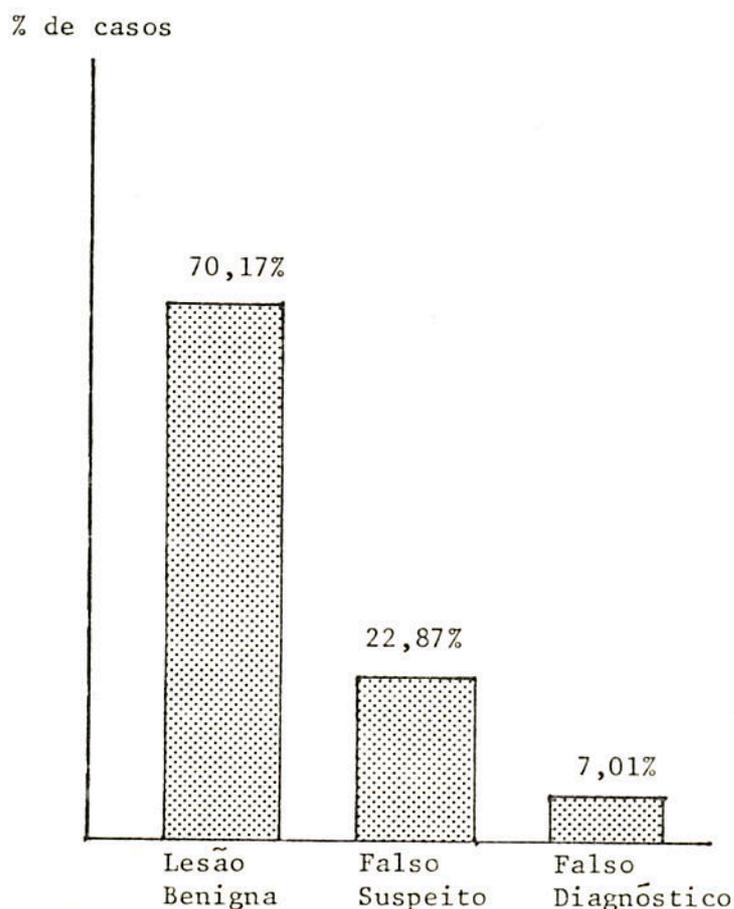
1.4.2 - Estudo Endoscópico

Do conjunto de 57 pacientes com lesão benigna que realizaram o procedimento endoscópico, encontramos quatro em que a endoscopia afirmou tratar-se de lesão maligna e 13 pacientes em que houve suspeita da existência de malignidade. Em 40 pacientes, a endoscopia afirmou o diagnóstico de benignidade da lesão examinada. No Gráfico 15, estão colocados os resultados do estudo endoscópico.

Gráfico 15

% DE ACERTOS DE LESÕES BENÍGNAS, FALSO SUSPEITO
E FALSO DIAGNÓSTICO DE MALIGNIDADE NO ESTUDO ENDOSCÓPICO
DE LESÕES BENÍGNAS DO INTESTINO GROSSO

n = 57

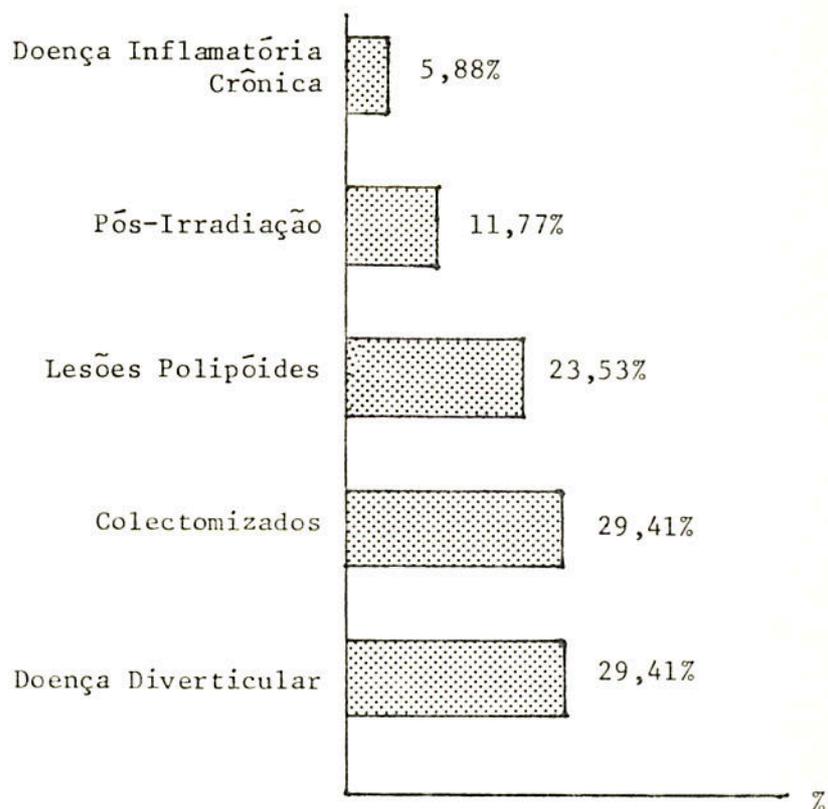


As mesmas patologias responsáveis pelas dúvidas na interpretação radiológica opuseram dificuldades aos endoscopistas, levando-os a realizar falsos diagnósticos e suspeitas de malignidade. As lesões responsáveis pelas suspeitas endoscópicas de lesão maligna estão colocadas de maneira percentual no Gráfico 16.

Gráfico 16

DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DAS LESÕES BENIGNAS
CAUSADORAS DE FALSOS SUSPEITOS AO ESTUDO ENDOSCÓPICO

n = 17



1.4.3 - Estudo Histológico

Dos 57 pacientes que tiveram material obtido por biópsia e analisados sob o ponto de vista histopatológico, 56 apresentaram diagnóstico de lesão benigna. Em um paciente houve suspeita à histologia de haver neoplasia maligna. Tratava-se de um paciente de 56 anos que apresentava diverticulite de sigmóide em que houve suspeita, tanto radiológica, endoscópica e histológica de malignidade, ficando apenas a citologia com o diagnóstico de negatividade para células malignas. O estudo da peça cirúrgica revelou divertículo se no sigmóide.

Dentro das lesões benignas estudadas incluem-se patologias ditas precursoras do adenocarcinoma do intestino grosso, bem como lesões não incriminadas como pré-neoplásicas.

No Quadro 6, estão colocadas as patologias benignas diagnosticadas em nossos pacientes.

Quadro 6
 Diagnóstico histopatológico das lesões benignas
 n = 57

HISTOLOGIA	Nº CASOS	%
ADENOMAS	20	35,09
D.I.C.I. ¹	7	12,28
RETITE ACTÍNICA	3	5,26
PÓLIPO HIPERPLÁSICO	6	10,53
PÓLIPO INFLAMATÓRIO	3	5,26
COLITES CRÔNICAS ²	14	24,56
LIPOMA	1	1,75
FALSO SUSPEITO	1	1,75
NORMAL	2	3,51

¹D.I.C.I. = Doença Inflamatória Crônica Inespecífica. Inclui os casos de Retocolite Ulcerativa e Doença de Crohn

²COLITES CRÔNICAS = Incluem as demais patologias com processo inflamatório da mucosa, não classificadas nas categorias acima

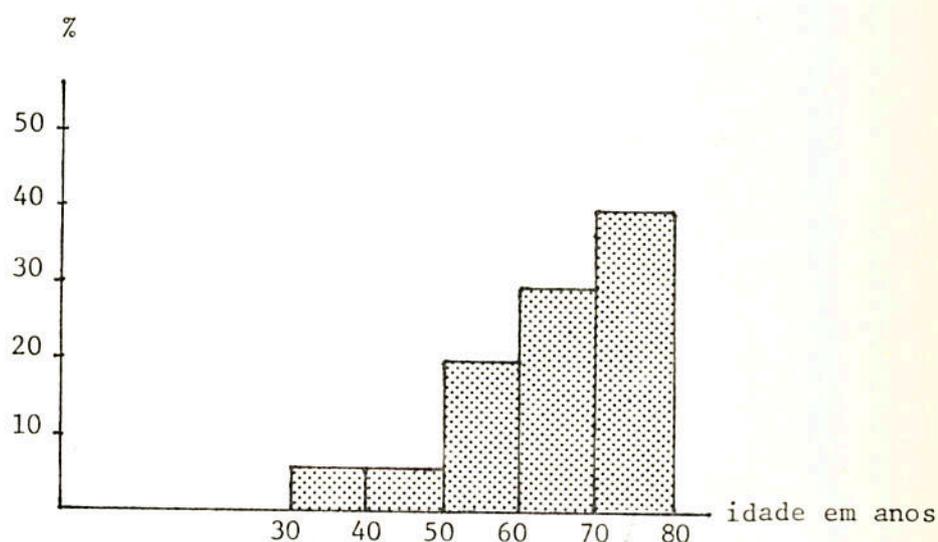
Os adenomas contribuíram com 35,09% da nossa casuística de lesões benignas. Dos 20 adenomas, 16 eram do tipo adenoma tubular, três do tipo adenoma viloso, e um do tipo adenoma túbulo-viloso.

No Gráfico 17, apresenta-se as frequências relativas da idade dos pacientes com adenomas do intestino grosso.

Gráfico 17

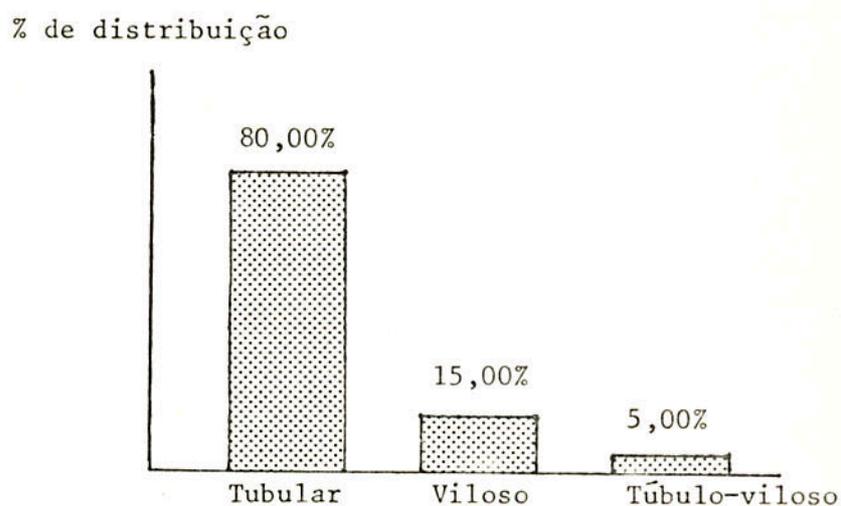
HISTOGRAMA DE FREQUÊNCIA RELATIVA DA IDADE DOS PACIENTES
COM ADENOMAS DO INTESTINO GROSSO

n = 20



A classificação, conforme seu tipo histológico dos adenomas, está demonstrada no Gráfico 18, em termos de percentuais.

Gráfico 18
% DE DISTRIBUIÇÃO DOS TIPOS HISTOLÓGICOS
DE ADENOMAS DO INTESTINO GROSSO
n = 20



1.5 - Estudo Citológico

Nos 57 pacientes com lesão considerada benigna, foi colhido material para estudo citopatológico. Em 53 oportunidades, perfazendo 92,98% dos casos, houve a possibilidade de um adequado estudo celular com a emissão de um laudo negativo para células malignas.

Em quatro pacientes, 7,02% dos casos, o material retirado não continha elementos que possibilitassem uma avaliação celular, e foram considerados insatisfatórios para estudo.

2 - DESCRIÇÃO DE DADOS ASSOCIADOS

2.1 - ASSOCIAÇÕES DE MÉTODOS NO DIAGNÓSTICO DOS ADENOCARCINOMAS DO INTESTINO GROSSO

A) *Rendimento Comparado entre o Estudo Radiológico e Endoscópico*

No Quadro 7, coloca-se em confronto os resultados do Estudo Radiológico por enema opaco e o Estudo Endoscópico pela retosigmoidoscopia convencional ou fibrocolonoscopia. No total de 41 pacientes com adenocarcinoma do intestino grosso, 29 realizaram os dois procedimentos, o que possibilitou estudo comparativo entre ambos.

Considerou-se, para efeitos da tabulação, os casos de suspeita de neoplasia maligna, tanto ao exame radiológico como ao exame endoscópico, como positivos para o diagnóstico. Essa atitude baseia-se no aspecto prático da clínica médica, de que os achados suspeitos são investigados de maneira a comprovar ou afastar a neoplasia maligna.

Em 25 situações, ambos os estudos afirmaram a existência de neoplasia maligna. Em três oportunidades a Radiologia não havia demonstrado lesão maligna, visualizada ao exame endoscópico. Em um dos pacientes, ambos os exames não levantaram a possibilidade da existência de neoplasia maligna.



Quadro 7

RENDIMENTO DOS EXAMES RADIOLÓGICO E ENDOSCÓPICO
NO DIAGNÓSTICO DOS ADENOCARCINOMAS DO INTESTINO GROSSO

n = 29 (%)

Radiologia Endoscopia	+	-	TOTAL
+	25 (86,21)	3 (10,34)	28 (96,55)
-	0 (0)	1 (3,45)	1 (3,45)
TOTAL	25 (86,21)	4 (13,79)	<u>29</u>

Radiologia + = Diagnosticou ou suspeitou neoplasia maligna

Radiologia - = Não realizou diagnóstico nem suspeitou de neoplasia maligna

Endoscopia + = Diagnosticou ou suspeitou neoplasia maligna

Endoscopia - = Não realizou diagnóstico nem suspeitou de neoplasia maligna

B) Rendimento Comparado entre o Estudo Endoscópico e o Histológico

No Quadro 8, coloca-se em confronto os resultados do Estudo Endoscópico, utilizando a Retosigmoidoscopia ou a Fibrocolonoscopia e o Estudo Histopatológico da Biópsia realizada.

No total de 41 pacientes com adenocarcinoma do intestino grosso, 39 realizaram a endoscopia com retirada de fragmento de tecido para estudo histopatológico.

Considerou-se, do mesmo modo anterior, para efeitos de tabulação, os casos de suspeita de neoplasia maligna ao estudo endoscópico, como positivos para o diagnóstico.

Em 30 pacientes, ambos os estudos foram positivos para a existência de neoplasia maligna. Em 7 oportunidades a Endoscopia permitiu ao examinador fornecer o diagnóstico de lesão maligna, e não demonstrada ao estudo histológico da biópsia. Em uma ocasião a Histologia firmou o diagnóstico de adenocarcinoma que não havia sido realizado ou suspeitado pela endoscopia. Em 1 dos pacientes, ambos os estudos falharam na demonstração de neoplasia maligna.

Quadro 8

RENDIMENTO DOS EXAMES ENDOSCÓPICO E HISTOLÓGICO
NO DIAGNÓSTICO DOS ADENOCARCINOMAS DO INTESTINO GROSSO

n = 39 (%)

Endoscopia \ Histologia	+	-	TOTAL
+	30 (76,92)	1 (2,56)	31 (79,48)
-	7 (17,95)	1 (2,56)	8 (20,51)
TOTAL	37 (94,87)	2 (5,12)	<u>39</u>

Endoscopia + = Diagnosticou ou suspeitou de neoplasia maligna

Endoscopia - = Não realizou diagnóstico nem suspeitou de neoplasia maligna

Histologia + = Diagnosticou ou suspeitou de neoplasia maligna

Histologia - = Não diagnosticou nem suspeitou de neoplasia maligna

C) Rendimento Comparado entre o Estudo Endoscópico e o Citopatológico

No Quadro 9, coloca-se em confronto os resultados do Estudo Endoscópico, utilizando a Retosigmoidoscopia ou Fibrocolonoscopia e o Estudo Citopatológico do material retirado durante o procedimento anterior.

Todos os 41 pacientes que compõem o presente trabalho tiveram material celular para estudo citológico retirado durante a endoscopia.

Continua-se considerando, para efeitos de tabulação, os casos de suspeita de neoplasia maligna ao estudo endoscópico como positivos para o diagnóstico.

Em 34 oportunidades, ambos os estudos alcançaram a positividade para neoplasia maligna. Em 5 pacientes, a endoscopia realizou o diagnóstico não confirmado pelo estudo citológico. Um dos pacientes apresentou tanto o estudo endoscópico como o estudo citológico falsamente negativo.

Quadro 9

RENDIMENTO DOS EXAMES ENDOSCÓPICO E CITOLÓGICO
NO DIAGNÓSTICO DOS ADENOCARCINOMAS DO INTESTINO GROSSO

n = 41 (%)

Endoscopia \ Citologia	+	-	TOTAL
+	34 (82,93)	1 (2,44)	35 (85,37)
-	5 (12,19)	1 (2,44)	6 (14,63)
TOTAL	39 (95,12)	2 (4,88)	<u>41</u>

Endoscopia + = Diagnosticou ou suspeitou de neoplasia maligna

Endoscopia - = Não realizou diagnóstico nem suspeitou de neoplasia maligna

Citologia + = Positivo para células malignas tipo adenocarcinoma

Citologia - = Negativo para células malignas

D) Rendimento Comparado entre o Estudo Histológico e o Citológico

No Quadro 10, são expostos os resultados comparativos do estudo histopatológico e do estudo citopatológico, realizados após colheita do material durante o procedimento endoscópico.

Dos 41 pacientes constituintes desse trabalho, 39 obtiveram retirada concomitante de material para ambos os estudos.

Em 29 pacientes, tanto a histologia como a citologia demonstraram a presença de adenocarcinoma no material. Em quatro oportunidades a citologia afirmou a presença de células malignas do tipo adenocarcinoma, não demonstradas ao estudo histológico. Em contrapartida, dois pacientes que apresentavam diagnóstico de adenocarcinoma ao estudo histológico, apresentavam citologia negativa. Houve quatro pacientes em que ambos os exames falharam na demonstração da existência de adenocarcinoma.

Quadro 10

RENDIMENTO DOS EXAMES HISTOPATOLÓGICO E CITOLÓGICO
NO DIAGNÓSTICO DOS ADENOCARCINOMAS DO INTESTINO GROSSO

n = 39 (%)

Histologia \ Citologia	+	-	TOTAL
+	29 (74,35)	4 (10,26)	33 (84,61)
-	2 (5,13)	4 (10,26)	6 (15,39)
TOTAL	31 (79,48)	8 (20,52)	<u>39</u>

Histologia + = Diagnosticou ou suspeitou de neoplasia maligna

Histologia - = Não diagnosticou nem suspeitou de neoplasia maligna

Citologia + = Positivo para células malignas

Citologia - = Negativo para células malignas

E) Rendimento Comparado entre o Estudo Endoscópico e a Associação da Histologia e Citologia

No Quadro 11, coloca-se os resultados comparativos do estudo endoscópico pela retosigmoidoscopia ou fibrocolonoscopia, e a associação da Histologia e Citologia.

Do total de pacientes com adenocarcinoma do intestino grosso, 39 permitiram a análise em conjunto dos três procedimentos.

Para efeitos dessa análise, consideramos como positivo para neoplasia maligna na associação do estudo histológico e citológico, quando houve ao menos a positividade em um dos métodos.

Em 34 ocasiões a endoscopia, bem como a Histologia e/ou a Citologia forneceram diagnóstico de positividade para lesão maligna. Em três pacientes em que a endoscopia revelou malignidade, nem a histologia nem a citologia colhidas durante o primeiro procedimento confirmaram o diagnóstico. Em uma oportunidade a endoscopia não revelou a existência de malignidade detectada pela histologia e/ou citologia. Um dos pacientes não logrou diagnóstico por nenhum dos métodos empregados.

Quadro 11

RENDIMENTO DOS EXAMES ENDOSCÓPICO E A ASSOCIAÇÃO DA
HISTOLOGIA E CITOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DOS ADENOCARCINOMAS
DO INTESTINO GROSSO

n = 39 (%)

Endoscopia Histologia e/ou Citologia	+	-	TOTAL
+	34 (87,18)	1 (2,56)	35 (89,74)
-	3 (7,69)	1 (2,56)	4 (10,25)
TOTAL	37 (94,87)	2 (5,12)	<u>39</u>

Endoscopia + = Diagnosticou ou suspeitou de neoplasia maligna

Endoscopia - = Não diagnosticou nem suspeitou de neoplasia maligna

Histologia e/ou Citologia + = Diagnosticou ou suspeitou de neoplasia maligna

Histologia e/ou Citologia - = Não diagnosticou ou suspeitou de neoplasia maligna

2.2 - ASSOCIAÇÃO DE MÉTODOS NO DIAGNÓSTICO DAS LESÕES
CONSIDERADAS BENIGNAS DO INTESTINO GROSSO

A) *Rendimento Comparado entre o Estudo Radiológico e Endoscópico*

No Quadro 12, coloca-se em confronto os resultados do Estudo Radiológico, por enema opaco, e o estudo endoscópico pela retosigmoidoscopia ou fibrocolonoscopia.

Dos 57 pacientes com lesões consideradas benignas, 40 realizaram ambos os procedimentos para elucidação diagnóstica.

Considerou-se, para efeito de análise estatística, da mesma maneira como nos casos de lesões malignas, os resultados de suspeita de malignidade no grupo de positivo para neoplasia maligna.

Em 17 pacientes, os dois métodos eram concordes com a inexistência de lesão maligna. Em contrapartida, em 15 oportunidades, ambos colocavam a neoplasia maligna como diagnóstico provável ou necessário de ser afastado. Em 8 casos, o estudo radiológico afirmava ou suspeitava de malignidade, não corroborada pela endoscopia.

Quadro 12

RENDIMENTO DOS EXAMES RADIOLÓGICO E ENDOSCÓPICO
NO DIAGNÓSTICO DAS LESÕES BENIGNAS DO INTESTINO GROSSO

n = 40 (%)

Radiologia Endoscopia	+	-	TOTAL
+	15 (37,50)	0 (0,00)	15 (37,50)
-	8 (20,00)	17 (42,50)	25 (62,50)
TOTAL	23 (57,50)	17 (42,50)	<u>40</u>

Radiologia/Endoscopia + = Diagnosticou ou suspeitou de neoplasia maligna

Radiologia/Endoscopia - = Não diagnosticou nem suspeitou de neoplasia maligna

B) Rendimento Comparado entre o Estudo Endoscópico e Histológico

No Quadro 13, são expostos os resultados do grupo de pacientes que realizaram a investigação utilizando-se da endoscopia (retosigmoidoscopia ou fibrocolonoscopia) e do estudo Histológico da biópsia.

Todos os 57 pacientes do presente trabalho que apresentavam no final diagnóstico de lesão benigna foram submetidos ao estudo endoscópico, com retirada de biópsia para estudo histológico. Desses pacientes, 40 apresentaram tanto o estudo endoscópico como o laudo histológico de lesão benigna. Em 16 oportunidades a Endoscopia realizou um falso diagnóstico ou falsa suspeita de lesão maligna, não confirmada a histologia. Em uma oportunidade ambos os métodos apresentaram um falso diagnóstico de malignidade.

Quadro 13

RENDIMENTO DOS EXAMES ENDOSCÓPICO E HISTOLÓGICO
NO DIAGNÓSTICO DAS LESÕES BENIGNAS DO INTESTINO GROSSO

n = 57 (%)

Endoscopia \ Histologia	+	-	TOTAL
+	1 (1,75)	0 (0,00)	1 (1,75)
-	16 (28,07)	40 (70,18)	56 (98,25)
TOTAL	7 (29,82)	40 (70,18)	<u>57</u>

Endoscopia e Histologia + = Diagnosticou ou suspeitou de neoplasia maligna

Endoscopia e Histologia - = Não diagnosticou nem suspeitou de neoplasia maligna

C) *Rendimento Comparado entre o Estudo Endoscópico e Citopatológico*

No Quadro 14, coloca-se os resultados do grupo de pacientes que realizaram a investigação utilizando-se da endoscopia (retosigmoidoscopia ou fibrocolonoscopia) e do estudo citopatológico do esfregaço ou *imprint* da lesão.

Da mesma maneira como nos pacientes que realizaram estudo endoscópico e histológico, em todos foi obtido material para exame citológico.

Do grupo de 57 pacientes, o material colhido permitiu uma análise proveitosa em 53 oportunidades. Em quatro ocasiões o material não continha elementos celulares para avaliação.

Foram considerados sem lesão maligna, tanto à endoscopia como ao exame citológico, 36 pacientes. Em 17 oportunidades a Endoscopia diagnosticou ou suspeitou de lesão maligna não confirmada ao estudo citológico. Em nenhum paciente a citologia forneceu resultado falso positivo.

Quadro 14

RENDIMENTO DOS EXAMES ENDOSCÓPICO E CITOLÓGICO
NO DIAGNÓSTICO DAS LESÕES BENIGNAS DO INTESTINO GROSSO
n = 53 (%)

Endoscopia \ Citologia	+	-	TOTAL
+	0 (0,00)	0 (0,00)	0
-	17 (32,08)	36 (67,92)	53 (100,00)
TOTAL	17 (32,08)	36 (67,92)	<u>53</u>

Endoscopia + = Diagnosticou ou suspeitou de lesão maligna

Endoscopia - = Não diagnosticou nem suspeitou de lesão maligna

Citologia + = Positivo para células malignas

Citologia - = Negativo para células malignas

D) *Rendimento Comparado entre os Estudos Histológico e Citológico*

No Quadro 15, coloca-se em confronto os resultados obtidos nos pacientes que realizaram a investigação, utilizando-se do estudo Histopatológico da Biópsia e do Estudo Citopatológico do esfregaço ou do *imprint*, colhidos durante o mesmo procedimento endoscópico.

Dos 57 pacientes que compõe o grupo com patologia benigna, 53 apresentam possibilidade de realizar estudo comparativo entre os dois métodos diagnósticos.

Na grande maioria dos casos, 52/53, ambos os métodos foram negativos para elementos celulares malignos. Apenas em uma oportunidade a Histologia suspeitou da existência de processo neoplásico maligno, ao contrário da Citologia.

Quadro 15

RENDIMENTO DOS EXAMES HISTOLÓGICO E CITOLÓGICO
NO DIAGNÓSTICO DAS LESÕES BENIGNAS DO INTESTINO GROSSO

n = 53 (%)

Histologia \ Citologia	Histologia		TOTAL
	+	-	
+	0 (0,00)	0 (0,00)	0
-	1 (1,89)	52 (98,11)	53 (100,00)
TOTAL	1 (1,89)	52 (98,11)	<u>53</u>

Histologia + = Diagnosticou ou suspeitou de lesão maligna

Histologia - = Não diagnosticou nem suspeitou de lesão maligna

Citologia + = Positivo para células malignas

Citologia - = Negativo para células malignas

E) Rendimento Comparado entre o Estudo Endoscópico e a Associação de Histologia e/ou Citologia

No Quadro 16, colocam-se os resultados obtidos nos pacientes que realizaram a investigação, utilizando-se do estudo endoscópico (retosigmoidoscopia ou fibrocolonoscopia) e da histologia e citologia colhidas concomitantemente durante o mesmo procedimento endoscópico.

Dos 57 pacientes que compõem o grupo com patologia benigna, houve possibilidade de análise em conjunto dos três procedimentos em 53 oportunidades.

Para efeito de tabulação, consideramos como positivo para lesão maligna na associação da Histologia e/ou citologia, quando pelo menos em um dos procedimentos houve o diagnóstico ou suspeita de malignidade.

Em 36 oportunidades, tanto o estudo endoscópico como a associação de Histologia com Citologia afirmavam da benignidade da lesão em estudo. Em 16 pacientes a endoscopia apresentou um falso diagnóstico ou uma falsa suspeita de malignidade, não confirmada pela histologia e/ou citologia. Em uma ocasião a Endoscopia e a associação de Histologia com Citologia firmaram um falso diagnóstico de malignidade.

Quadro 16

RENDIMENTO DOS EXAMES ENDOSCÓPICO E A ASSOCIAÇÃO DA
HISTOLOGIA E/OU CITOLOGIA NO DIAGNÓSTICO DAS LESÕES BENIGNAS
DO INTESTINO GROSSO

n = 53 (%)

Endoscopia Histologia e/ou Citologia	+	-	TOTAL
+	1 (1,89)	0 (0,00)	1 (1,89)
-	16 (30,19)	36 (67,92)	52 (98,11)
TOTAL	17 (32,08)	36 (67,92)	<u>53</u>

Endoscopia e Histologia e/ou Citologia + = Diagnosticou ou
suspeitou de le
são maligna

Endoscopia e Histologia e/ou Citologia - = Não diagnosti-
cou nem suspei-
tou de lesão ma
ligna

3 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para fins de validação ou rejeição das hipóteses desta investigação, optou-se pela Prova de McNemar para a Significância de Mudanças, conforme recomendação de Siegel (1975). No caso de pequenas frequências esperadas, isto é, um número menor de cinco, utilizou-se da Prova Binomial.

A utilização de Testes Estatísticos Não-Paramétricos, do tipo Prova de McNemar e Binomial, deveu-se à necessidade de se testar a eficiência das técnicas empregadas. Cada paciente serviu como seu próprio controle (Siegel, 1975).

Na comprovação da significância de qualquer mudança observada, usando-se estes métodos, elaborou-se uma tabela de frequência de quatro casos.

TABELA DE QUATRO CASOS PARA
A PROVA DA SIGNIFICÂNCIA DE MUDANÇAS

		Exame X	
		-	+
Exame Y	+	A	B
	-	C	D

Os pacientes que acusaram modificação no diag-

nóstico entre o primeiro exame e o segundo estão colocados nas células A e D. Um indivíduo é locado na célula A se passou de um diagnóstico positivo para negativo e na célula D se passou de um diagnóstico negativo para positivo. Na ausência de modificações os indivíduos são colocados nas células B e C.

Na comparação dos resultados encontrados no presente trabalho com os obtidos por outros autores, recolhidos na literatura, utilizou-se do Teste de Hipótese para Proporções.

Estabeleceu-se, para a análise estatística dos dados, o nível de significância em 5%.

PARTE III
CONTEXTO INTERPRETATIVO

CAPÍTULO G

Interpretação dos Resultados e Discussão

A comparação do rendimento entre o estudo radiológico do intestino grosso e a endoscopia, utilizando-se da Prova Binominal, indicou não haver diferença estatística, nos diagnósticos não coincidentes, de adenocarcinomas do cólon e reto ($p > 0,62$), no grupo de pacientes dessa série.

A incidência de 86,21% (Quadro 7) de diagnóstico de lesão maligna ao estudo radiológico foi confirmada pelo estudo endoscópico. Essa última contribui com mais 10,34% de diagnósticos. Ambos os métodos, no entanto, falharam na demonstração de malignidade em um dos pacientes (3,45%). Tratava-se de um caso de lesão polipóide com presença de adenocarcinoma em adenoma do tipo tubular. Dificuldades semelhantes tiveram Kobayashi e Kasugai (1973) no estabelecimento do diagnóstico nos casos de câncer polipóide do intestino grosso.

São descritos na literatura dificuldades no diag-

nóstico radiológico em lesões anulares (Laufer, 1976), e nas lesões estenosantes do cólon (Welin, 1967).

As biópsias das lesões malignas do intestino grosso, do grupo de pacientes do presente trabalho, foram realizadas durante o procedimento endoscópico. Os resultados do estudo histológico e da observação endoscópica permitiram uma análise comparativa entre as mesmas. Utilizando-se da Prova Binomial, obtivemos resultados indicativos de não haver diferença estatística para o nível de significância estabelecida entre o número de diagnósticos não coincidentes da endoscopia e da histologia nesses casos ($p = 0,07$).

Conhecemos de antemão que um número maior de diagnósticos ou suspeitas de malignidade são realizados pela endoscopia e não confirmados pela histologia, devido, principalmente, à necrose tecidual, e às lesões estenosantes de difícil colheita de material. Siegel (1975. p.42), ao tratar da Prova Binomial, assegura-nos "o uso da prova unilateral quando tivemos podido especificar de antemão qual das categorias conterá o menor número de casos". Tal conduta aplicada à situação acima, permite-nos proceder à análise dos dados em termos unilaterais, indicando *haver diferença estatística* entre o número de diagnósticos discordantes, entre a endoscopia e a histologia ($p = 0,035$).

Encontramos em 76,92% dos casos (Quadro 8) concordância entre os achados endoscópicos e a confirmação histológica. Em 7 casos (17,95%) a histologia não confirmou o achado endoscópico de malignidade. Em uma situação a histolo-

gia detectou adenocarcinoma, não suspeitado pela endoscopia. Em outra situação ambos os procedimentos falharam na formulação de um diagnóstico correto.

As dificuldades no estabelecimento da lesão ma ligna com o uso da biópsia coincidem com os trabalhos de Kobayashi, Kasugai (1973) e Bemvenuti et alii (1974).

Todos os pacientes portadores de adenocarcinoma do intestino grosso, incluídos no trabalho, tiveram associada ao estudo endoscópico a colheita de material para exame citológico. Essa atitude franqueou-nos a possibilidade de cotejar os resultados da visão endoscópica com o achado citológico.

A análise dessa série, utilizando a Prova Binomial, indica não haver diferença estatística entre o número de diagnósticos contraditórios com o uso da endoscopia e da citologia ($p = 0,218$).

De maneira similar ao discutido anteriormente, podemos considerar que um número maior de diagnósticos ou sus peitas de malignidade são realizados pela endoscopia e não con firmados pela citopatologia, devido, principalmente, às necro ses teci duais e lesões estenosantes. Realizando a análise dos dados de maneira unilateral, achamos um valor de $p = 0,109$, in dicando a persistência de resultados sem diferença estatística para o nível de significância estabelecido.

Encontramos nessa série um grupo representativo de 34 casos (82,93%) (Quadro 9) de concordância entre os dois métodos. Cinco pacientes não lograram confirmação cito-

patológica do achado endoscópico (12,19%). Em um dos pacientes a citologia apontou o diagnóstico de adenocarcinoma não lembrado pela endoscopia. Em uma situação, ambos os procedimentos apresentaram insucesso no estabelecimento do diagnóstico correto.

A colheita concomitante durante um mesmo procedimento endoscópico de material para estudo histológico e citológico ensejou-nos a oportunidade de compararmos o rendimento dos dois últimos métodos, nos casos de adenocarcinomas do intestino grosso.

Para essa comparação, utilizamo-nos da Prova Binomial. A mesma indicou não haver diferença estatística para um nível de significância estabelecido, entre o número de diagnósticos discordantes da histopatologia e da citologia, no grupo de pacientes estudados ($p = 0,688$).

O grupo incluído na comparação continha 39 pacientes (Quadro 10). Em 29 desses, (74,35%), ambos os métodos diagnósticos apontaram para a malignidade; em 4 (10,26%), houve falha conjunta na demonstração da presença de neoplasia maligna. Em quatro pacientes, a citologia proporcionou o diagnóstico de adenocarcinoma, nos quais a histologia havia considerado como negativos. A histopatologia foi exclusiva na positividade de dois pacientes considerados falsamente negativos ao estudo citológico.

Nos dois casos em que a citologia foi negativa com positividade à histologia, casos nº 063 e 079, descritos no apêndice, podemos considerar que houve falha técnica na co

lheita do material, pois tratavam-se de lesões vegetantes de fácil acesso a ambas as técnicas.

Nas quatro oportunidades em que a situação foi inversa, isto é, a citologia positiva para uma histologia negativa, observamos dois casos, os de nº 049 e 071, colocados em resumo no apêndice, em que a situação de lesão estenosante ao estudo radiológico e endoscópico é considerada pela maioria dos autores de difícil acesso à pinça de biópsia. Nos outros dois casos (nº 060 e 097) houve falha na colheita do material.

Ao observarmos as situações em que ambos os métodos de diagnóstico acusaram falsos negativos, nos casos de nº 025, 045, 073 apostos no apêndice, chama a atenção a dificuldade na obtenção de material para ambos os estudos em casos de estenose. Essa situação foi enfatizada por Kobayashi, Yoshii e Kasugai (1972) e Bemvenuti et alii (1974). Winawer, Melamed e Sherlock (1976) propõem para esses casos o uso da citologia por lavagem colônica, sob jatos pulsáteis de água dirigidos contra a estenose.

A associação do método histológico com o citológico tem sido de utilidade no diagnóstico das neoplasias que acometem o tubo digestivo superior, isto é, as neoplasias do esôfago e do estômago. Os resultados de tais procedimentos foram publicados entre outros, por Prolla e Kirsner (1972), Bedine e Cocco (1972), Winawer, Melamed, Sherlock (1976).

A associação de tais métodos na investigação das lesões malignas do intestino grosso permitiu-nos a compa

ração entre os rendimentos da endoscopia e do resultado da histologia e/ou citologia.

Para análise dos dados, lançamos mão da Prova Binomial. Este teste indicou não haver diferença estatística entre o número de diagnósticos discordantes quando da utilização da Endoscopia e da associação Histologia e/ou Citologia ($p > 0,37$).

O grupo analisado era composto por 39 pacientes (Quadro 11) em que houve concomitância de exame endoscópico e de colheita de material para análise histológica e citológica. Em 87,18% houve concomitância de positividade entre o estudo Endoscópico e o Histológico e/ou Citológico. Em 3 pacientes, nos quais a endoscopia descreveu a existência de lesão maligna, nem a histologia ou a citologia alcançaram o estabelecimento de diagnóstico. Um dos pacientes obteve diagnóstico de positividade nos métodos associados, e não descrito à endoscopia como lesão maligna. Em uma oportunidade, os três métodos falharam na detecção de patologia maligna (2,56%).

O rendimento da associação entre o método histológico e citológico com a endoscopia elevou de 76,92%, com o uso isolado da histologia, para 87,18% de diagnósticos corretos no grupo de pacientes com adenocarcinoma do intestino grosso.

Aplicando a análise de dados em termos unilaterais, pelos mesmos motivos referidos ao analisarmos os resultados do estudo endoscópico com o histológico, a Prova Binomial indicou, assim mesmo, não haver diferença estatística

para o nível de significância estabelecido entre o número de diagnósticos divergentes com o uso da endoscopia e da associação de histologia e/ou citologia ($p > 0,188$).

O uso das técnicas radiológica e endoscópica na investigação de lesões consideradas, pelos dados clínicos, de investigação e de evolução como benignas, permitiu-nos analisar estatisticamente os resultados, comparativos entre elas, usando-se a Prova Binomial. A mesma indicou haver diferença estatística, nos diagnósticos não coincidentes, no grupo de pacientes dessa série ($p = 0,008$).

Encontramos uma incidência de 37,50% (Quadro 12) dos casos em que ambos os métodos apontavam uma falsa suspeição de malignidade. A Radiologia acrescentou outros 8 casos (20%) de suspeição, não corroborados pela endoscopia.

Devemos salientar que o número de falsos suspeitos de malignidade deveu-se em grande parte ao tipo de pacientes em investigação. Tratava-se, em grande número, de pacientes submetidos previamente à colectomia por carcinoma, apresentando lesões cicatriciais, e pacientes com processo inflamatório em divertículos com estenoses ao longo do cólon. Esta casuística está demonstrada no Gráfico 18.

Idênticas dificuldades diagnósticas são ressaltadas por Sugarbaker et alii (1974), Wolff et alii (1975).

No grupo de pacientes com lesões consideradas benignas, em que o endoscopista inclinou-se pela realização de biópsia para avaliação histológica de seus achados presuntivos, cotejamos os resultados de ambos os procedimentos. Para a análise estatística, utilizamo-nos da Prova de McNemar pa

ra a Significância de Mudanças. O teste paramétrico indicou *haver diferença estatística* entre o número de diagnósticos discordantes da endoscopia e do estudo histológico nos pacientes desse grupo ($\chi^2_C = 14,06 > \chi^2_\alpha = 3,84$).

Em 57 pacientes (Quadro 13), houve possibilidade de análise conjunta entre a Endoscopia e a Histologia. A endoscopia, em 16 pacientes (28,07%), aventou a possibilidade de tratar-se de lesão suspeita, não confirmada pelo estudo posterior da biópsia. Os estudos endoscópicos e histológicos concordaram na maioria das situações (70,18%) pela benignidade dos achados. Um dos pacientes apresentou falso suspeito de malignidade em ambos os métodos (1,75%).

Novamente gostaríamos de salientar que o índice de falsos suspeitos à endoscopia deveu-se em grande parte aos fatores específicos que caracterizavam tais pacientes.

O conjunto de pacientes com diagnóstico final de benignidade em suas lesões retocolônicas e, submetidos à endoscopia e colheita de material citológico, ofereceu-nos a oportunidade de comparar os resultados de ambos os estudos.

Lançamos mão da Prova de McNemar para a Significância de Mudanças, a qual indicou *haver diferença estatística* entre o número de diagnósticos não coincidentes, das lesões consideradas benignas nesse grupo, quando empregadas a endoscopia e a citopatologia ($\chi^2_C = 13,24 > \chi^2_\alpha = 3,84$).

Encontramos uma incidência de 32,08% (17 casos) (Quadro 14) em que a endoscopia lançou suspeita aos seus achados, mas não confirmados pela citologia. Em 36 oportunidades,

perfazendo 67,92% do grupo aqui enfocado, houve consenso da benignidade da lesão em exame tanto com o método endoscópico como com o exame da lâmina citológica.

Colocamos em evidência que na presente série de pacientes a citopatologia não apresentou nenhum diagnóstico falso positivo. No grupo de pacientes com diagnóstico final de patologia benigna, houve a concomitância da retirada de material para estudo citopatológico e histológico. Isso nos proporcionou a comparação do rendimento dos dois métodos.

Para tal análise de dados, utilizamos a Prova Binomial. Esta prova paramétrica indicou não haver diferença estatisticamente significativa, entre o número de diagnósticos contraditórios, quando utilizadas a histologia e a citopatologia na investigação dos pacientes em estudo ($p > 0,12$).

No grupo composto por 53 pacientes (Quadro 15) que possibilitaram tal comparação, 98,11% (52 casos), ambos os métodos apontaram para a benignidade da lesão. Em um dos pacientes a histologia lançou dúvidas quanto à natureza da lesão, não corroborada pela citologia. Tratava-se de um caso de Doença Diverticular do cólon em que havia um acentuado componente inflamatório com estenose da região sigmoideana. Neste caso, a histologia apresentou um laudo de atipias celulares importantes no material da biópsia. O paciente foi levado a cirurgia, e a análise da peça cirúrgica demonstrou a benignidade do processo. O grupo de pacientes com patologia benigna do intestino grosso, em cuja investigação foram utilizados os métodos endoscópicos, a análise histológica e citológica ense-

jou-nos a possibilidade de comparação dos rendimentos do método endoscópico com a associação de histologia e/ou citologia.

Para a análise do conjunto de tais métodos, foi de utilidade a Prova de McNemar para a Significância de Mudanças. Esse teste indicou *haver diferença estatística* entre o número de diagnósticos divergentes, quando da utilização da endoscopia e da associação entre a Histologia e/ou Citologia ($\chi^2_c = 14,06 > \chi^2_\alpha = 3,84$).

Em 36 pacientes (67,92%), de um total de 53 (Quadro 16) passíveis de comparação entre os três métodos, os mesmos foram concordantes na negatividade do processo observado. Em 16 pacientes (30,19%) da série, a endoscopia suspeitou da presença de lesão maligna, a qual não foi confirmada pelo exame histológico e/ou citológico. Em uma situação a endoscopia suspeitou de malignidade, que foi corroborada falsamente pela associação da histologia e/ou citologia.

Submetemos os nossos resultados em confronto com os obtidos por outros autores. Encontramos na literatura os resultados com o uso do enema opaco publicado por Saunders e MacEwen (1971). Descreveram esses autores que no grupo de pacientes com lesão maligna a positividade do enema opaco alcançou 82%.

O resultado da análise estatística desse achado em comparação ao de nosso trabalho de 85,71% de positividade com a mesma técnica, utilizando-se do Teste de Hipótese para Proporções, apontou não haver diferença estatística entre as duas séries ($Z_c = 0,04 < Z_\alpha = 1,96$).

Kleine e Yum (1976) descreveram, com o endoscópio em lesões malignas, o diagnóstico ou suspeita de malignidade em 55,88%, em confronto com os 94,87% do nosso trabalho. O uso do Teste de Comparação de Proporções indicou *haver diferença estatística* entre as duas séries ($Z_C = 4,90 > Z_\alpha = 1,96$).

Ao submetermos em comparação as séries de lesões benignas publicadas pelos mesmos autores acima, encontramos um falso diagnóstico ou falso suspeito em 11,75% contra os 29,82% do presente trabalho. O uso do mesmo teste estatístico acima mencionado, apontou *haver também diferença estatística* significativa entre as duas séries ($Z_C = 4,37 > Z_\alpha = 1,96$). Os resultados publicados pelos autores em comparação indicam um baixo índice de suspeição diagnóstica de malignidade nas lesões por eles observadas.

Os resultados da histologia também foram passíveis de cotejo com os resultados da literatura. Bedine e Cocco (1972) obtiveram uma positividade da biópsia transendoscópica em 32 dos 41 pacientes por eles examinados. A análise pelo Teste de Hipótese para Proporções indicou não haver diferença estatística entre os positivos do grupo de 39 pacientes do nosso trabalho e os de Bedine e Cocco ($Z_C = 0,01 < Z_\alpha = 1,96$).

No cotejo dos resultados da citologia obtidos neste trabalho, com os de Bemvenuti et alii (1974), a análise estatística, utilizando o Teste de Hipótese para Proporções, indicou não haver diferença entre o número de positivos de ambas as séries. Bemvenuti et alii (1974) encontraram positiv-

dade em 19 dos 23 pacientes examinados, enquanto que no presente trabalho a positividade alcançou 35 dos 41 pacientes estudados ($Z_C = 0,07 < Z_\alpha 1,96$).

CAPÍTULO H

CONCLUSÕES

Na análise dos resultados do presente trabalho, tendo-se presentes as características da amostra, pondera-se que as conclusões sejam visualizadas em função do contexto que as originou.

- 1 - O exame radiológico e endoscópico apresentam idêntica acuidade para o diagnóstico das neoplasias malignas do intestino grosso.
- 2 - O exame endoscópico refere um número menor de dúvidas do que o exame radiológico na avaliação das patologias consideradas benignas.
- 3 - A histologia deixa de confirmar um número significativo de casos com patologia maligna e visualizados à endoscopia.
- 4 - A histologia posicionou corretamente um número

- ro importante de pacientes, portadores de lesões ditas benignas, e considerados pela endoscopia como suspeitos de malignidade.
- 5 - O estudo citológico sistemático dos pacientes com adenocarcinoma do intestino grosso permitiu um rendimento diagnóstico, semelhante estatisticamente ao exame endoscópico, mesmo quando da análise monocaudal.
 - 6 - A Citopatologia, utilizada em conjunto com a endoscopia, permite recolocar no grupo considerado de patologia benigna um número significativo de pacientes considerados suspeitos de malignidade ao exame endoscópico.
 - 7 - A comparação do rendimento dos exames citológico e histológico indica não haver diferença entre os mesmos, tanto no diagnóstico das lesões malignas, como nas patologias consideradas benignas.
 - 8 - A associação dos estudo histológico e/ou citológico ao exame endoscópico, na avaliação dos adenocarcinomas, permite elevar o número de casos diagnosticados pelos dois primeiros métodos. A união da histologia e/ou citologia torna concordante, em termos estatísticos, o número de diagnósticos positivos com esses métodos, aos obtidos com a endoscopia.
 - 9 - A associação do estudo histológico e/ou cito

lógico ao exame endoscópico, no grupo de pacientes com lesão benigna, como já demonstrada na análise individual dos dois primeiros métodos, também posicionou corretamente o grupo de pacientes considerados suspeitos de apresentar patologia maligna ao exame endoscópico.

APÊNDICE

Serão analisados de maneira sumária as situações em que houve dificuldades no diagnóstico das patologias malignas do intestino grosso, com o uso da histopatologia e da citologia. Separou-se o grupo, no qual referiam falsos negativos. Também, serão descritos da mesma maneira, os casos em que tanto a análise histológica do material de biópsia endoscópica, como o exame da lâmina citológica não lograram um diagnóstico de positividade.

Citologia Negativa com Biópsia Positiva:

Caso n° 063 - F.A. - 49 anos, masc., branco.

Radiologia - Carcinoma na união reto-sigmóide

Endoscopia - Aos 12cm lesão vegetante, ulcerada

Histologia - Neoplasia maligna em um dos bordos - provável carcinoma

Citologia - Negativo para células malignas

Caso n° 079 - N.R.F. - 62 anos, fem., branca.

Radiologia - Sem estudo prévio

Endoscopia - Lesão vegetante dos 5 aos 11cm

Histologia - Adenocarcinoma

Citologia - Negativo para células malignas

Citologia Positiva com Biópsia Negativa:

Caso nº 049 - M.L. - 49 anos, fem., branca.

Radiologia - Estenose com fístula no sigmóide

Endoscopia - Estenose com nódulos - inflamatório, carcinoma?

Histologia - Mucosa Normal

Citologia - Positivo para células malignas do tipo Adenocarcinoma

Caso nº 060 - A.G. - 62 anos, fem., branca.

Radiologia - Obstrução total do reto por tumor

Endoscopia - Lesão vegetante aos 7cm

Histologia - Infecção crônica

Citologia - Positivo para células malignas tipo Adenocarcinoma

Caso nº 071 - D.A. - 71 anos, fem., branca.

Radiologia - Estenose neoplásica no ceco e colon ascendente

Endoscopia - Tumor no ceco e ascendente

Histologia - Colite Inespecífica

Citologia - Positivo para células malignas tipo Adenocarcinoma

Caso nº 097 - E.B. - 38 anos, fem., branca.

Radiologia - Neoplasia no ângulo esplênico

Endoscopia - Neoplasia no ângulo esplênico

Histologia - Mucosa Normal

Citologia - Positivo para células malignas tipo Adenocarcinoma

Citologia e Histologia Negativos:

Caso nº 025 - G.S. - 52 anos, fem., branca.

Radiologia - Estenose sigmóide. Carcinoma

Endoscopia - Carcinomas aos 32 centímetros

Histologia - Inflamação crônica

Citologia - Negativo para células malignas

Caso nº 044 - N.S. - 32 anos, fem., branca

Radiologia - Sem estudo prévio

Endoscopia - Lesões polipóides aos 9, 10 e 12cm

Histologia - Adenoma Tubular

Citologia - Negativo para células malignas

Caso nº 045 - O.S. - 70 anos, fem., branca.

Radiologia - Estenose orgânica no reto sigmóide

Endoscopia - Tumor aos 8cm

Histologia - Inflamação crônica e tecido necrosado

Citologia - Insatisfatório

Caso nº 073 - E.P.C. - 76 anos, fem., branca.

Radiologia - Estenose sigmóide

Endoscopia - Tumor no sigmóide com estenose

Histologia - Inflamação crônica

Citologia - Negativo para células malignas.



BIBLIOGRAFIA

- 1 - AYRE, E. & OREN, B. Colon brush: a new diagnostic procedure for cancer of the lowel bowel. *The American Journal of Digestive Diseases*, 2:74, 1957.
- 2 - BADER, G.M. & PAPANICOLAOU, G.N. Application of cytology in diagnosis of cancer of rectum, sigmoid and descending colon. *Cancer*, 5:307-14, 1952.
- 3 - BEDINE, Marshall and COCCO, Arthur E. A comparison of washing and brushing cytology and biopsy in the diagnosis of malignant disease of the esophagus, stomach and colon. *Gastrointestinal Endoscopy*, 19(2):75-6, 1972.
- 4 - BEHRINGER, Glenn E. Are polyps of the colon premalignant? *Postgraduate Medicine*, 45(3):216-19, march 1969.
- 5 - BEMVENUTI et alii. Directed vision brushing Citology in the diagnosis of colo-rectal malignancy. *Acta Cytologica*. U.S.A., 18(6):477-81, may 17, 1974.

- 6 - BERG, J.W. & HOWELL, M.A. The geographic pathology of bowel cancer. *Cancer*, 34(3):807-814, 1974.
- 7 - BERGE, T. et alii. Carcinoma of the colon and rectum in a defined population. *Acta Chirurgica Scandinavica*, supplementum 438, 86p., 1973.
- 8 - BOCKUS, H.L. Clinical features of regional enteritis (Crohn's disease). In: BOCKUS, H.L. *Gastroenterology*, Toronto, Saunders Company, vol.2, third edition, 1976, 561-611p.
- 9 - BOLT, Robert J. Sigmoidoscopy in the asymptomatic individual. *Cancer*, 28:121-22, july 1971.
- 10 - BREMNER, C.G. and ACKERMAN, Lauren V. Polyps and carcinoma of the large bowel in the south African Bantu. *Cancer*, 26:991-99, nov. 1970.
- 11 - CABRÉ FIOL, V. et alii. Aspectos del citodiagnostico endoscopico en afecciones del colon. In: *Boletin de la Asociacion Española de Endoscopia Digestiva*. Madrid, 1976, 18-22p.
- 12 - CASTLEMAN, Benjamin and KRICKSTEIN, Herbert. Do adenomatous polyps of the colon become malignant? *The New England Journal of Medicine*, 267(10):469-75, sept. 6, 1962.

- 13 - COPELAND, Edward M. et alii. Multiple colon neoplasms; prognostic and therapeutic implications. *Arch. Surg.* 98:141-43, feb. 1969.
- 14 - CUTLER, Sidney J. et alii. Who are we missing and why? *Cancer*, 37:421-25, 1976.
- 15 - DESCHNER, Eleanor E. and LIPKIN, Martin. Proliferative patterns in colonic mucosa in familial polyposis. *Cancer*, 35:413-18, 1975.
- 16 - DESCHNER, Eleanor E. and LIPKIN, Martin. Cell proliferation in normal, preneoplastic and neoplastic gastrointestinal cells. *Clinics in Gastroenterology*, 5(3):543-62, sept. 1976.
- 17 - EASTWOOD, G.L. Gastrointestinal Epithelial renewal. *Gastroenterology*, 72(5):962-75, 1977.
- 18 - EDWARDS, Felivity C. & TRUELOVE, S.C. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut*, 5(1):14-22, 1964.
- 19 - EKELUND, G. & LINDSTROM, C. Histopathological analysis of benign polyps in patients with carcinoma of the colon and rectum. *Gut*, 15:654-663, 1974.
- 20 - EKELUND, Göran R. & PIHL, Bo. Multiple carcinomas of the colon and rectum. *Cancer*, 33:1630-34, 1974.

- 21 - ENTERLINE, H.T. Polyps and cancer of the large bowel. *Pathology of the Gastro-Intestinal Tract*. New York. B.C. Morson, 1976, 97-141p.
- 22 - EVANS, D.J. & POLLOCK, D.J. In-situ and invasive carcinoma of the colon in patients with ulcerative colitis. *Gut*, 13:566-570, 1972.
- 23 - FALTERMAN, Kenneth et alii. Cancer of the colon, rectum, and anus: a review of 2313 cases. *Cancer*, 34(3):951-959, sept. 1974.
- 24 - FENOGLIO, Cecilia M & LANE, Nathan. The anatomical precursor of colorectal carcinoma. *Cancer*, 34(3):819-823, 1974.
- 25 - FLEMING, K.A. & POLLOCK, A.C. A case of "Crohn's carcinoma". *Gut*, 16:533-37, 1975.
- 26 - FUNG, Christopher H.K. & GOLDMAN, Harvey. The incidence and significance of villous change in adenomatous polyps. *American Journal of Clinical Pathology*, 53(1):21-5, jan. 1970.
- 27 - GABRIELSSON, N. et alii. Recurrent carcinoma of the colon in the anastomosis diagnosed by roentgen examination and colonoscopy. *Endoscopy*, 8(2), may 1976.

- 28 - GALAMBOS, J.T. et alii. Exfoliative Cytology in chronic ulcerative colitis. *Cancer*, 9:152-159, 1956.
- 29 - GEWERTZ, Bruce L. et alii. Implications of precancerous rectal biopsy in patients with inflammatory bowel disease. *Arch. Surg.*, 111:326-29, april 1976.
- 30 - GILBERTSEN, Victor A. Proctosigmoidoscopy and polypectomy in reducing the incidence of rectal cancer. *Cancer*, 34(3):936-39, sept. 1974.
- 31 - GO, Vay Liang W. Carcinoembryonic antigen; clinical application. *Cancer*, 37:562-66, 1976.
- 32 - GO, Vay Liang W. Simultaneous measurements of tumour associated antigens in gastrointestinal cancer. *Clinics in Gastroenterology*, 5(3):645-52, sept. 1976.
- 33 - GOODMAN, M.J. et alii. Usefulness of rectal biopsy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 72(5): 952-955, 1977.
- 34 - GREGOR, David H. Diagnosis of large-bowel cancer in the asymptomatic patient. *JAMA*, 201(12):123-25, sept. 18, 1967.
- 35 - GREGOR, David H. Occult blood testing for detection of asymptomatic colon cancer. *Cancer*, 28:131-34, july 1971.

- 36 - HAUBRICH, W.S. & BERK, E. Benign tumors of the colon and rectum. In: BOCKUS, H.L. *Gastroenterology*, Toronto, Saunders Company, vol.2, third edition, 1976, 1058-1088p.
- 37 - HAUBRICH, W.S. & BERK, E. Malignant tumors of the colon and rectum: general consideration. In: BOCKUS, H.L. *Gastroenterology*, Toronto, Saunders Company, vol.2, third edition, 1976, 1009-1044p.
- 38 - HEALD, R.J. et alii. Clinical experiences at St. Mark's Hospital with multiple synchronous cancers of the colon and rectum. *Diseases of the Colon & Rectum*, 18(1):6-10, jan-febr. 1975.
- 39 - HEIDENREICH, A. Rectocolic exfoliative cytology. *Prensa Med. Argentina*, 47:2009-2019, 1961.
- 40 - HENDERSON, Maureen. Validity of screening. *Cancer*, 37: 573-81, 1976.
- 41 - HOLYOKE, E. Douglas & COOPER, Edward H. CEA and tumor markers. *Seminars in Oncology*, 3(4):377-85, dec. 1976.
- 42 - HOTH, Daniel F. & PETRUCCI, Peter. Natural history and staging of colon cancer. *Seminars in Oncology*, 3(4): 331-36, dec. 1976.
- 43 - HULTÉN, L. et alii. Precancer and carcinoma in chronic

ulcerative colitis: a histopathological and clinical investigation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 7:663-669, 1972.

- 44 - JENSEN, Hans-Eric et alii. The value of barium-enema studies in patients with carcinoma of the rectum. *Diseases of the Colon & Rectum*, 16(6):482-84, nov-dec. 1973.
- 45 - JOB, José M. Colonoscopia. In: PENTEADO, J.F.G. *Conceitos Atuais em Gastroenterologia*, Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1977, capítulo 23, 267-277p.
- 46 - JONES, R. Scott & SLEISENGER, Marvin H. Cancer of the colon and rectum. In: SLEISENGER, M. & FORTRAND, J. *Gastrointestinal Disease*, Toronto, Saunders Company, 1973, chapter 108, 1445-62p.
- 47 - JUNQUEIRA, L.C. & CARNEIRO, J. *Histologia Básica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1974, 482p.
- 48 - KATZ, Seymour et alii. Recto colonic exfoliative cytology; a new approach. Methods and Technics. *Digestive Diseases*, 17(12):1109-16, dec. 1972.
- 49 - KLEINE, Tilde S. & YUM, Keuk K. Fiberotic coloscopy and cytology. *Cancer*, 37:2553-56, 1976.
- 50 - KOBAYASHI, S. & KASUGAI, T. Polypoid lesions of the colon

- and rectum with special reference to early detection of polypoid cancer. *Endoscopy*, 5(3):117-20, aug. 1973.
- 51 - KOBAYASHI, Seibi et alii. Selective use of brushing cytology in gastrointestinal structures. *Gastrointestinal Endoscopy*, 19(2):77-8, nov. 1972.
- 52 - KOZUKA, Sadao. Premalignancy of the mucosal polyp in the large intestine: I. Histologic gradation of the polyp on the basis of epithelial pseudostratification and glandular branching. *Diseases of the Colon & Rectum*, 18(6): 483-93, sept. 1975.
- 53 - LANE, Nathan & FENOGLIO, Cecilia M. The adenoma - carcinoma sequence in the stomach and colon; observations on the adenoma as precursor to ordinary large bowel carcinoma. *Gastroint. Radiol.* 1:111-19, 1976.
- 54 - LAUFER, Igor. Double-contrast examination of the gastrointestinal tract; the double-contrast enema: myths and misconceptions. *Gastrointestinal Radiology*. 1:19-31, 1976.
- 55 - LAUFER, Igor et alii. The radiological demonstration of colorectal polyps undetected by endoscopy. *Gastroenterology*, 70:167-70, 1976.
- 56 - LIGHTDALE, Charles J. et alii. Carcinoma complicating crohn's disease. *The American Journal of Medicine*, 59: 262-68, aug. 1975.

- 57 - LIPKIN, Martin. Phase 1 and phase 2 proliferative lesions of colonic epithelial cells in diseases leading to colonic cancer. *Cancer*, 34(3):878-888, 1974.
- 58 - LIPKIN, Martin. Biology of large bowel cancer present status research frontiers. *Cancer*, 36(6):2319-24, dec. 1975.
- 59 - LOEB, R.A. & SCAPIER, J. Rectal washings, technic for cytology study of rectosigmoid: preliminary report. *American Journal of Surgery*, 81:289-302, 1951.
- 60 - LOPEZ, J de La Santa. Diagnóstico endoscópico del carcinoma precoz del intestino grueso. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*, vol. XLIX:73-82, jan. 1977.
- 61 - MAGUILNIK, I. et alii. Citologia e biópsia endoscópicas nos tumores colo-retais. In: XXV Congresso Brasileiro de Gastroenterologia. Bahia, Ed. Beneditina, 1976, 57p.
- 62 - MARTIN, Edward W. et alii. Carcinoembryonic antigen in colorectal practice: report of three cases. *Diseases of the Colon & Rectum*, 19(2):99-106, march 1976.
- 63 - McSWAIN, Barton et alii. Carcinoma of the colon, rectum and anus. *Annals of Surgery*, 155(5):782-792, 1962.
- 64 - MILLER, Anthony B. The joint national institute of Canada/

- American cancer society study of a test for carcinoembryonic antigen (CEA). *Cancer*, 34(3):932-35, sept. 1974.
- 65 - MORRIS, David W. et alii. Reability of chemical test for fecal occult blood in hospitalized patients. *Digestive Diseases*, 21(10):845-52, oct. 1976.
- 66 - MONTORI, A. et alii. Therapeutic colonoscopy. *Endoscopy*, 8(2):81-4, may 1976.
- 67 - MORSON, Basil C. Genesis of coloretal cancer. *Clinics in Gastroenterology*, 5(3):505-26, sept. 1976.
- 68 - MORSON, Basil C. Evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, 34(3):845-849, 1974.
- 69 - MORSON, Basil C. & PANG, Lillian S.C. Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut*, 8: 423-34, 1967.
- 70 - MORSON, Basil C. & DAWSON, I.M.P. *Gastrointestinal Pathology*, U.S.A., Blackwell, 1972, 517-573p.
- 71 - MUTO, T. et alii. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, 36:2251-2270, 1975.
- 72 - MUTO, T. et alii. Comparative histological study of adenomas of the large intestine in Japan and England, with

special reference to malignant potential. *Diseases of the Colon & Rectum*, 20(1):11-16, jan-febr. 1977.

73 - MYRVOLD, H.E. et alii. Rectal biopsy and precancer in ulcerative colitis. *Gut*, 15:301-304, 1974.

74 - OLSON, Richard O. & DAVIS, W. Clayton. Villous adenomas of the colon benign or malignant? *Archives of Surgery*, 98:487-492, april 1969.

75 - OTTENJANN, R. Colonic polyps and coloscopic polypectomy. *Endoscopy*, 4(4):212-16, nov. 1972.

76 - OVERHOLT, Bergein F. Colonoscopy. Progress in Gastroenterology. *Gastroenterology*, 68(5):1308-20, 1975.

77 - PENFOLD, J.C.B. & RENNEY, J.T.G. Early detection of colonic cancer by colonoscopy. *Diseases of the Colon & Rectum*, 20(2):85-88, march 1977.

78 - PERRETT, A.D. et alii. Crohn's disease and carcinoma of colon. *British Medical Journal*, 2:466-468, 1968.

79 - PROLLA, João Carlos & KIRSNER, Joseph B. *Handbook and Atlas of Gastrointestinal Exfoliative Cytology*, The University of Chicago Press, 130p., 1972.

80 - RASKIN, Howard F. & PLETICKA, Sylvia. Exfoliative cytolo

gy of the colon; fifteen years of lost opportunity. *Cancer*, 28:127-30, july, 1971.

- 81 - RAWSON, Rulon W. Colonic polyps: antecedent- or associated- lesions of large bowel cancer. *Seminars in Oncology*, 3(4):361-67, dec. 1976.
- 82 - RIDDEL, R.H. The precarcinomatous phase of ulcerative co litis. *Current Topics in Pathology*, 63; pathology of the gastro-intestinal trac, 179-220p. 1976.
- 83 - RIDDEL, R.H. & MUTO, T. The interpretation of colonosco- pic biopsies of polypoid lesions in the large bowel. *The British Society of Gastroenterology*, 13:10, oct. 1972.
- 84 - RIDER, J. Alfred et alii. Polyps of the colon and rectum. *JAMA*, 170:633-38, june 6, 1959.
- 85 - ROSENBERG, I.L. & GILES, G.R. The value of colonic exfo- liative cytology in the diagnosis of carcinoma of the large intestine. *Diseases of the Colon & Rectum*, 20(1): 1-10, jan-febr. 1977.
- 86 - SAUNDERS, C. Grant & MacEWEN, Douglas W. Delay in diagno- sis of colonic cancer - A continuing challenge. *Radio- logy*, 101:207-208, oct. 1971.
- 87 - SEAMAN, William B. Disease of the colon: new concepts, old

- problems. *Radiology*, 100:251-269, aug. 1971.
- 88 - SHERLOCK, Paul & WINAWER, Sidney J. Modern approaches to early identification of large bowel cancer. Workshop In Colon Cancer-Plenary Session Paper. *Digestive Diseases*, 19(10):959-64, oct. 1974.
- 89 - SHINYA, Hiromi & WOLFF, William. Flexible colonoscopy. *Cancer*, 37:462-70, jan. 1976.
- 90 - SIEGEL, Sidney. *Estatística não-paramétrica*. Brasil, Ed. McGraw-Hill do Brasil, 1975, 350p.
- 91 - SILVERBERG, Steven G. Focally malignant adenomatous polyps of the colon and rectum: *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 131(1):103-14, july, 1970.
- 92 - SPIRO, Howard M. *Clinical Gastroenterology*. New York, MacMillan, 1289p., 1977, 832-888p.
- 93 - SPJUT, H.J. et alii. The silicone-foam enema: a source for exfoliative cytologic specimens. *Acta Cytologica*, 7:79-84, 1963.
- 94 - SPRATT, J.S. et alii. Relationship of polyps of the colon to colonic cancer. *Annals of Surgery*, 148(4):682-696, 1958.

- 95 - STROEHLEIN, John R. et alii. Hemocult detection of fecal occult blood quantitated by radioassay. *Digestive Diseases*, 21(10):841-44, oct. 1976.
- 96 - SUGARBAKER, Paul H. et alii. Colonoscopy in the management of diseases of the colon and rectum. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, 139:341-49, sept. 1974.
- 97 - THABET, R.J. & KNOERSCHILD, H.E. Millepore filtration technique for colon washings. *Amer. J. Clin. Path.* 34:185-88, 1960.
- 98 - THABET, R.J. & MacFARLANE, E.W.E. Cytological fields patterns and nuclear morphology in the diagnosis of colon pathology. *Acta-Cytologica*, 6(4):325-331, 1962.
- 99 - VACCA, Vicent F. et alii. Colonic exfoliative cytology by an improved technic. *American Journal of Digestive Diseases. New Series*, 13(8):727-34, 1968.
- 100 - WAYE, Jerome D. Colonoscopy. *Surgical Clinics of North America*, 52(4):1013-1024, 1972.
- 101 - WEEDON, David D. et alii. Crohn's disease and cancer. *The New Journal of Medicine*, 289(21):1099-1103, nov. 22, 1973.
- 102 - WELCH, C.E. & HEDBERG, S.E. *Polypoid Lesions of the Gas-*

- trointestinal Tract*. London, Saunders, vol.2, 220p., 1975.
- 103 - WELIN, Sölve. Results of the malmo technique of colon examination. *JAMA*, 119(6):119-21, feb. 6, 1967.
- 104 - WHYTEHEAD, Richard. *Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract*. London, W.B. Saunders Company, 202p., 1973.
- 105 - WILLIAMS, C. Colonoscopy. In: TRUELOVE, S.C. & TROWELL, J. *Topics in Gastroenterology*, London, Blackwell Publications, 1974, 65-75p.
- 106 - WILLIAMS, Christopher et alii. Colonoscopy in the management of colon polyps. *The British Journal of Surgery*, 61(9):673-82, sept. 1974.
- 107 - WILLIAMS, John Alexander. Inflammatory disease of the bowel: the risk of cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, 19(7):579-81, oct. 1976.
- 108 - WINAWER, S.J. et alii. Screening for colon cancer. *Gastroenterology*, 70(5):783-89, may 1976.
- 109 - WINAWER, S.J. et alii. Potential of endoscopy, biopsy and cytology in the diagnosis and management of patients with cancer. *Clinics in Gastroenterology*, 5(3):575-96, sept. 1976.



- 110 - WOLFF, William I. & SHINYA, Hiromi. Earlier diagnosis of cancer of the colon through colonic endoscopy (colonoscopy). *Cancer*, 34(3):912-31, sept. 1974.
- 111 - WOLFF, William I. et alii. Comparison of colonoscopy and the contrast enema in five hundred patients with colorectal disease. *The American Journal of Surgery*, 129, febr. 1975, 181-86p.
- 112 - WOOLEY III, Paul V. Clinical manifestations of cancer the colon and rectum. *Seminars in Oncology*, 3(4):373-76, dec. 1976.
- 113 - YARDLEY, J.H. & KEREN, D.F. "Precancer" lesions in ulcerative colitis: a retrospective study of rectal biopsy and colectomy specimens. *Cancer*, 34(3):835-844, 1974.
- 114 - ZAMCHECK, Norman. The present status of carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis, detection of recurrence, prognosis and evaluation of therapy of colonic and pancreatic cancer. *Clinics in Gastroenterology*, 5(3):625-38, sep. 1976.

202

Composição:

DIVA ROZENBERG
Rua Ramiro Barcelos, 2147 ap. 42
Fone: 31-78-66 — Porto Alegre

Impressão: Rua André da Rocha, 183