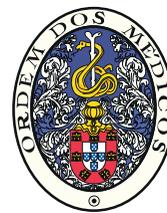


# Análise da Revisão Cochrane: Cromoscopia Versus Colonoscopia Convencional na Detecção de Pólipos Colo-Retais. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD006439



## Analysis of the Cochrane Review: Chromoscopy Versus Conventional Endoscopy for the Detection of Polyps in the Colon and Rectum. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD006439

Diogo LIBÂNIO<sup>1,2</sup>, Luís Filipe AZEVEDO<sup>2,3,4</sup>

Acta Med Port 2016 Oct;29(10):583-586 • <http://dx.doi.org/10.20344/amp.7968>

### RESUMO

Apesar de a colonoscopia convencional ser considerada o exame com maior acuidade para o diagnóstico de pólipos colo-retais, lesões com  $\leq 10$  mm podem ser falhadas em aproximadamente 10% dos casos. A cromoscopia pode melhorar a deteção de pólipos colo-retais. Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar o benefício da cromoscopia na deteção de pólipos colo-retais. Foram incluídos sete ensaios clínicos aleatorizados (incluindo 2 727 participantes) que compararam a deteção de pólipos (neoplásicos e não-neoplásicos) em doentes submetidos a colonoscopia convencional ou a colonoscopia com cromoscopia. A cromoscopia associou-se a uma melhoria significativa nos vários *endpoints* de deteção (número de pólipos, número de pólipos neoplásicos, número de pólipos diminutos, número de pólipos neoplásicos diminutos, proporção de doentes com pelo menos um pólipo e proporção de doentes com pelo menos um pólipo neoplásico). Contudo, quando a colonoscopia no grupo de controlo foi efetuada com colonoscópios de alta definição, o benefício da cromoscopia parece não ser significativo. Além disso, o uso rotineiro da cromoscopia pode ter implicações na acessibilidade da colonoscopia e na efetividade dos programas de rastreio, questionando-se ainda o benefício da cromoscopia na era da colonoscopia de alta definição.

**Palavras-chave:** Colonoscopia; Doenças Retais/diagnóstico; Indicadores e Reagentes; Índigo Carmim; Lesões Pré-Cancerosas/diagnóstico; Pólipos do Colon/diagnóstico; Pólipos Intestinais/diagnóstico; Revisão Sistemática.

### ABSTRACT

Although colonoscopy is considered the most accurate test for the investigation of colorectal polyps, lesions  $\leq 10$  mm may be missed in approximately 10%. Chromoscopy may increase the detection of colorectal polyps. A systematic review and meta-analysis was performed to investigate the benefit of chromoscopy in colorectal polyps detection. Seven randomized controlled trials were included (including 2,727 participants) comparing polyp detection (both neoplastic and non-neoplastic polyps) in patients submitted to conventional colonoscopy or colonoscopy with chromoscopy. Chromoscopy was associated with a significant improvement in all detection endpoints (number of polyps, number of neoplastic polyps, number of diminutive polyps, number of neoplastic diminutive polyps, proportion of patients with at least one polyp and proportion of patients with at least one neoplastic polyp). However, when high-definition colonoscopes were used in the control group, chromoscopy benefit does not seem to be significant. Besides, routine use of chromoscopy may have implications in the accessibility of colonoscopy and in the effectiveness of screening programs. Moreover, the benefit of chromoscopy in the era of high-definition colonoscopy is questionable.

**Keywords:** Colonic Polyps/diagnosis; Colonoscopy; Indicators and Reagents; Indigo Carmine; Intestinal Polyps/diagnosis; Precancerous Conditions/diagnosis; Randomized Controlled Trials as Topic; Rectal Diseases/diagnosis.

### QUESTÃO CLÍNICA

A utilização de cromoscopia durante a colonoscopia aumenta a deteção de pólipos, quando comparada com a colonoscopia convencional?<sup>1</sup>

### OBJETIVOS

Avaliar a deteção de pólipos (e especificamente, pólipos neoplásicos/adenomatosos) com a colonoscopia com cromoscopia e com a colonoscopia convencional; avaliar a segurança e o aumento da duração do exame com o uso da cromoscopia.

### METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu ensaios clínicos aleatorizados (RCTs) que comparassem a deteção de pólipos com a colonoscopia convencional e com o uso de cromoscopia.

A pesquisa bibliográfica foi efetuada em seis bases de dados eletrónicas e foram pesquisadas referências adicionais manualmente (nas referências dos estudos incluídos e em listas de estudos apresentados em congressos internacionais da área).

Foram incluídos RCTs que incluíssem doentes de médio

1. Serviço de Gastrenterologia. Instituto Português de Oncologia do Porto. Porto. Portugal.

2. CINTESIS – Center for Health Technology and Services Research. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

3. CIDES – Departamento de Ciências da Informação e da Decisão em Saúde. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

4. Cochrane Portugal – Unidade do Porto. Centro Cochrane Iberoamericano. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Luís Filipe Azevedo. [lazevedo@med.up.pt](mailto:lazevedo@med.up.pt)

Recebido: 21 de junho de 2016 - Aceite: 21 de junho de 2016 | Copyright © Ordem dos Médicos 2016



Tabela 1 - Resultados da meta-análise. Adaptado de Brown SR *et al.*

Outcome (número de estudos)	Média ponderada		Efeito relativo [IC 95%]
	Colonoscopia convencional	Cromoscopia	
01 - Pólipos neoplásicos e não neoplásicos (7)	1,29	2,19	DM 0,89 [0,74; 1,04]
02 - Pólipos neoplásicos (7)	0,98	0,69	DM 0,33 [0,25; 0,41]
03 - Pólipos neoplásicos diminutos (4)	0,49	0,69	DM 0,21 [0,10; 0,32]
	n / total (%)		
04 - Participantes com $\geq 1$ pólipo, neoplásico ou não neoplásico (4)	407 / 769 (52,9%)	504 / 746 (67,6%)	OR 1,87 [1,51; 2,30]
05 - Participantes com $\geq 1$ pólipo neoplásico (7)	526 / 1 386 (37,9%)	645 / 1 341 (48,1%)	OR 1,53 [1,31; 1,79]
06 - Participantes com $\geq 1$ pólipo neoplásico diminuto (4)	152 / 892 (17,0%)	204 / 865 (23,6%)	OR 1,51 [1,19; 1,92]
07 - Participantes com $\geq 3$ adenomas (4)			OR 1,34 [0,96; 1,87]
Entubação única (2)	28 / 252 (11,1%)	7 / 267 (2,6%)	OR 4,63 [1,99; 10,90]
Entubação dupla (1)	7 / 146 (4,8%)	12 / 146 (8,2%)	OR 1,78 [0,68; 4,65]
Alta definição no grupo controlo (2)	55 / 438 (12,6%)	46 / 420 (10,9%)	OR 0,86 [0,57; 1,31]

DMP: Diferença de médias ponderada; OR: Odds ratio.

a alto risco de cancro colo-retal (rastreamento, investigação de sintomas gastrointestinais, história familiar ou pessoal de cancro colo-retal, vigilância após polipectomia) e em que tivesse havido um dos seguintes desenhos: 1) aleatorização dos participantes para realização de colonoscopia convencional ou colonoscopia com cromoscopia (estudos com entubação única); 2) colonoscopia convencional com polipectomia dos pólipos detetados e aleatorização subsequente para colonoscopia convencional ou colonoscopia com cromoscopia para avaliar a deteção de pólipos adicionais não detetados na primeira colonoscopia (estudos com dupla entubação). No grupo de controlo (colonoscopia con-

venção) foram incluídos estudos que usaram colonoscópios de definição convencional ou de alta definição. Foram excluídos estudos que incluíssem doentes com doença inflamatória intestinal e/ou síndromes de polipose cólica ou síndrome de Lynch. A aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão foi realizada por quatro investigadores de forma independente.

As variáveis de resultado primárias foram: 1) número de pólipos detetados por participante (neoplásicos e não-neoplásicos); 2) número de pólipos neoplásicos detetados por participante; 3) número de participantes com pelo menos um pólipo detetado (neoplásico ou não-neoplásico); 4) número de participantes com pelo menos um pólipo neoplásico detetado. As variáveis de resultado secundárias incluíram o número de pólipos diminutos detetados, o número de doentes com  $\geq 3$  pólipos neoplásicos, o tempo de retirada do colonoscópio (tempo de extubação) e os eventos adversos.

A meta-análise foi realizada através do modelo de efeitos fixos, tendo sido calculada a diferença de médias ponderada (DM - para variáveis contínuas) e os odds ratio ponderados (OR - para variáveis categóricas) com intervalos de confiança a 95% (IC 95%). A heterogeneidade foi avaliada através da medida de inconsistência  $I^2$  e da estatística Q de Cochran, tendo-se considerado significativa se  $> 50\%$  ou  $p < 0,10$ , respetivamente. Foi realizada análise de subgrupos tendo em conta o tipo de estudo (entubação única ou dupla), o local dos pólipos detetados e o método de colonoscopia convencional (alta definição ou definição standard).

## RESULTADOS

Foram encontrados sete RCTs que cumpriam os critérios de inclusão, incluindo 2 727 participantes (cinco estudos utilizando entubação única e dois estudos entubação

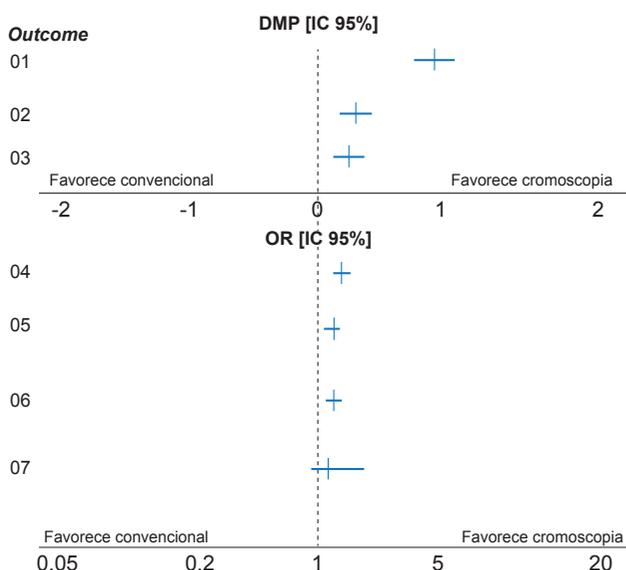


Figura 1 – Gráfico de floresta dos resultados da meta-análise, incluindo as medidas de síntese para cada um dos outcomes indicados na Tabela 1.

dupla). Foi utilizada alta-definição no grupo de controlo em apenas dois estudos, tendo os restantes utilizado definição *standard* no braço da colonoscopia convencional.

A cromoscopia aumentou a deteção de pólipos colo-retais tendo em conta quase todas as variáveis de resultado analisadas (Tabela 1; Fig. 1). O número médio de pólipos detetados por participante foi significativamente superior no grupo da cromoscopia em todos os estudos incluídos (diferença média 0,89 pólipos, IC 95% 0,74 – 1,04). A cromoscopia associou-se igualmente a um aumento significativo do número médio de pólipos neoplásicos detetados por participante (DM 0,33, IC 95% 0,25 – 0,41), embora com heterogeneidade significativa entre os estudos ( $I^2 = 72\%$ ). A heterogeneidade pode ser atribuída aos diferentes desenhos de estudo incluídos, à experiência variável do endoscopista e ao uso de colonoscópios de alta definição em dois dos estudos.

A cromoscopia obteve também melhores resultados na proporção de participantes com pelo menos um pólipo (OR 1,87, IC 95% 1,51 – 2,30), um pólipo neoplásico (OR 1,53, IC 95% 1,31 – 1,79), pólipos neoplásicos diminutos por participante (DM 0,21, IC 95% 0,10 – 0,32) e proporção de doentes com pólipos neoplásicos diminutos (OR 1,51, IC 95% 1,19 – 1,92). Contudo, não houve diferenças significativas na proporção de doentes com  $\geq 3$  pólipos neoplásicos.

A análise de subgrupos relativa à localização dos pólipos mostrou que a cromoscopia aumenta a deteção de pólipos apenas no cólon proximal (DM 0,27, IC 95% 0,19 – 0,35 *versus* DM 0,08, 95% 0,00 – 0,17 no cólon distal). No que respeita à utilização de colonoscópios de alta definição, nos estudos em que esta foi utilizada no grupo de controlo a taxa de deteção de pólipos foi superior ao grupo de controlo dos outros estudos e superior à da cromoscopia (não estatisticamente significativo).

Nenhum dos estudos reportou eventos adversos relacionados com o uso de corante endoscópico.

Para as várias variáveis de resultado analisadas, a evidência disponível foi considerada de qualidade baixa (segundo a escala GRADE), para todas as comparações.

## CONCLUSÕES

A cromoscopia associou-se ao aumento na deteção de pólipos (neoplásicos e não-neoplásicos), quando comparada com a colonoscopia convencional. O benefício no aumento da deteção é superior no cólon proximal.

## COMENTÁRIO

A elevada sensibilidade da colonoscopia para a deteção de lesões pré-malignas, bem como a capacidade de remoção destas lesões, estão na base da utilização crescente desta técnica no rastreio do cancro colo-retal. A sensibilidade da colonoscopia para a deteção de lesões pré-malignas é um fator crítico para a efetividade dos programas de rastreio baseados em colonoscopia.<sup>2</sup> Apesar da elevada sensibilidade, cerca de 5% - 10% das lesões  $\leq 10$  mm podem ser

falhadas pela colonoscopia.<sup>3</sup> A otimização da preparação intestinal, o tempo de retirada do colonoscópio e a visualização cuidada são fatores chave para a capacidade de deteção de pólipos.

A cromoscopia consiste na instilação de um corante na parede do cólon de modo a melhor visualizar as alterações da mucosa, podendo potencialmente aumentar a deteção de pólipos colo-retais. A presente revisão sistemática e meta-análise mostra uma melhoria na capacidade de deteção de pólipos neoplásicos e não-neoplásicos (especialmente pólipos diminutos, cujo significado biológico é ainda matéria de debate). Esta demonstra que a cromoscopia pode aumentar a proporção de doentes com pelo menos um pólipo neoplásico detetado em 10,2% (*number needed to treat* 9,8). Contudo, a cromoscopia aumenta os custos e a duração do exame (e eventualmente o desconforto do doente), fatores que podem ser críticos para a efetividade do rastreio por colonoscopia ao diminuir a aplicabilidade, acessibilidade e disponibilidade do exame.

O progresso tecnológico e a utilização crescente de colonoscópios de alta definição podem ser a chave para a melhoria da sensibilidade da colonoscopia, sem os inconvenientes associados à cromoscopia. A utilização de colonoscópios de alta definição (cada vez mais utilizados na prática clínica) já demonstrou aumentar a capacidade de deteção de pólipos em vários estudos,<sup>4-8</sup> questionando-se o real benefício da utilização da cromoscopia na era da endoscopia de alta definição. De facto, nos dois estudos incluídos nesta revisão em que foi utilizada colonoscopia de alta definição no grupo de controlo,<sup>9,10</sup> o número médio de adenomas detetados foi significativamente superior aos restantes estudos que utilizaram colonoscopia convencional e mesmo aos detetados com a utilização de cromoscopia. Além disso, novas tecnologias de cromoendoscopia virtual (*narrow band imaging*, FICE, *i-scan*) permitem a melhor visualização da mucosa cólica sem as desvantagens inerentes à cromoscopia clássica. Estas tecnologias já demonstraram melhorar a caracterização das lesões colo-retais<sup>11,12</sup> (sendo úteis na predição da histologia) embora o seu benefício seja questionável também quando se usam colonoscópios de alta definição.<sup>5,13,14</sup>

## IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Os resultados deste estudo mostram que a cromoscopia aumenta a deteção de pólipos colo-retais (neoplásicos e não neoplásicos). A utilização desta tecnologia por rotina é limitada pelo aumento da duração do exame e pelos custos, que podem diminuir a sua aplicabilidade e acessibilidade. Além disso, a utilização de colonoscópios de alta definição (disponíveis e sem as desvantagens associadas à cromoscopia) parece alcançar semelhante benefício, pelo que a melhoria da deteção de pólipos pode passar pela sua utilização, além da otimização de outros fatores como a melhoria da preparação intestinal e o treino na deteção.

## REFERÊNCIAS

1. Brown SR, Baraza W, Din S, Riley S. Chromoscopy versus conventional endoscopy for the detection of polyps in the colon and rectum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD006439.
2. Robertson DJ, Kaminski MF, Bretthauer M. Effectiveness, training and quality assurance of colonoscopy screening for colorectal cancer. *Gut*. 2015;64:982-90.
3. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149:638-58.
4. Waldmann E, Britto-Arias M, Gessl I, Heinze G, Salzl P, Sallinger D, et al. Endoscopists with low adenoma detection rates benefit from high-definition endoscopy. *Surg Endosc*. 2015;29:466-73.
5. Nagorni A, Bjelakovic G, Petrovic B. Narrow band imaging versus conventional white light colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;1:CD008361.
6. Banks MR, Haidry R, Butt MA, Whitley L, Stein J, Langmead L, et al. High resolution colonoscopy in a bowel cancer screening program improves polyp detection. *World J Gastroenterol*. 2011;17:4308-13.
7. Gross SA, Buchner AM, Crook JE, Cangemi JR, Picco MF, Wolfsen HC, et al. A comparison of high definition-image enhanced colonoscopy and standard white-light colonoscopy for colorectal polyp detection. *Endoscopy*. 2011;43:1045-51.
8. Rastogi A, Early DS, Gupta N, Bansal A, Singh V, Anstas M, et al. Randomized, controlled trial of standard-definition white-light, high-definition white-light, and narrow-band imaging colonoscopy for the detection of colon polyps and prediction of polyp histology. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:593-602.
9. Kahi CJ, Anderson JC, Waxman I, Kessler WR, Imperiale TF, Li X, et al. High-definition chromocolonoscopy vs. high-definition white light colonoscopy for average-risk colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1301-7.
10. Le Rhun M, Coron E, Parlier D, Nguyen JM, Canard JM, Alamdari A, et al. High resolution colonoscopy with chromoscopy versus standard colonoscopy for the detection of colonic neoplasia: a randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:349-54.
11. Rath T, Tontini GE, Nagel A, Vieth M, Zopf S, Gunther C, et al. High-definition endoscopy with digital chromoendoscopy for histologic prediction of distal colorectal polyps. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:145.
12. Kaltenbach T, Rastogi A, Rouse RV, McQuaid KR, Sato T, Bansal A, et al. Real-time optical diagnosis for diminutive colorectal polyps using narrow-band imaging: the VALID randomised clinical trial. *Gut*. 2015;64:1569-77.
13. Senore C, Reggio D, Musso A, Bruno M, De Angelis C, Giordano C, et al. Narrow band imaging vs. high definition colonoscopy for detection of colorectal adenomas in patients with positive faecal occult blood test: a randomised trial. *Dig Liver Dis*. 2014;46:803-7.
14. Leung WK, Lo OS, Liu KS, Tong T, But DY, Lam FY, et al. Detection of colorectal adenoma by narrow band imaging (HQ190) vs. high-definition white light colonoscopy: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:855-63.

