

Cromoendoscopia en la vigilancia del cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa

MARGARITA MENACHO Y ADOLFO PARRA

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. España.

Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler H, Stolte M, Kanzler S, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-8.

Matsumoto T, Nakamura S, Jo Y, Yao T, Iida M. Chromoscopy might improve diagnostic accuracy in cancer surveillance for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1827-33.

Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonial indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53:256-60.

Puntos clave

- La cromoendoscopia permite detectar lesiones no visibles en la colonoscopia convencional.
- La cromoendoscopia con endoscopios de magnificación permite diferenciar lesiones neoplásicas de lesiones no neoplásicas.
- La cromoendoscopia permite realizar biopsias menos aleatorias y, por tanto, detectar un mayor número de displasias.
- La cromoendoscopia es una técnica prometedora para la detección de displasia en los programas de vigilancia de cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa, aunque se deben validar la técnica, confirmarse los resultados por otros grupos y evaluar su seguridad a largo plazo.

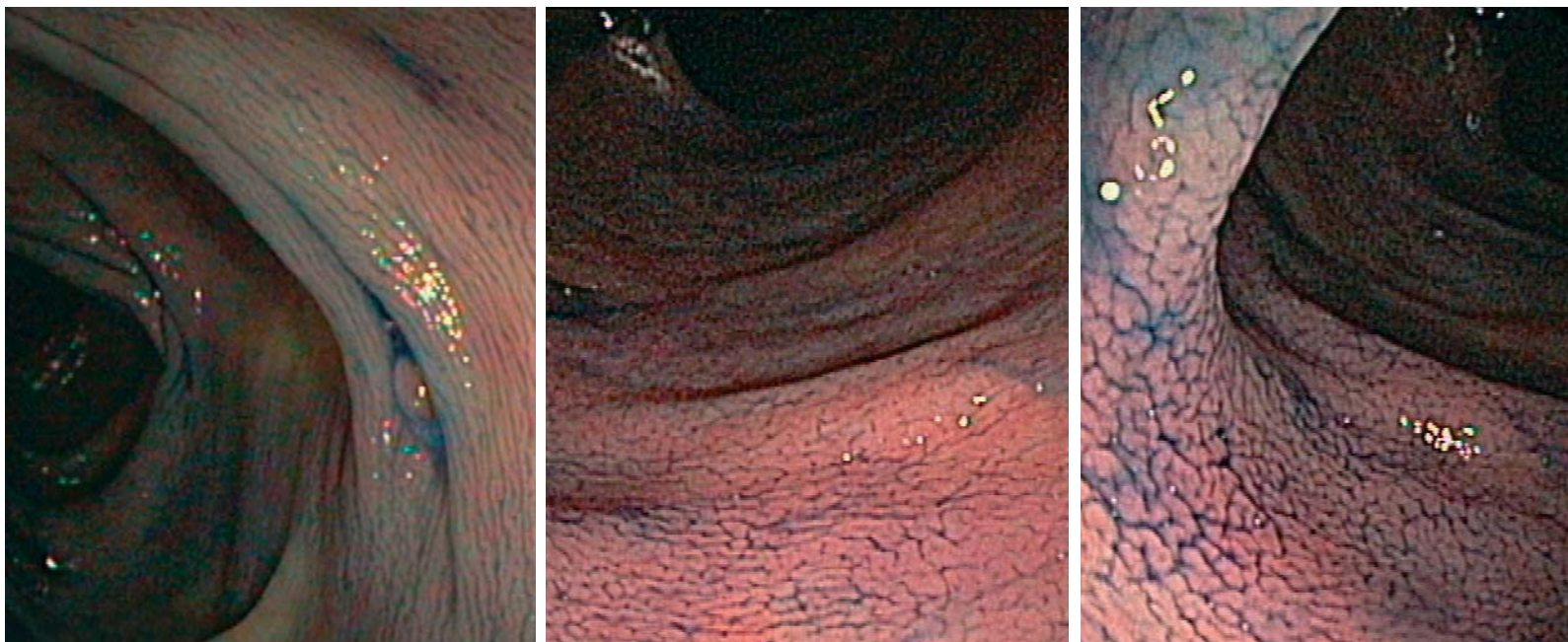
Resumen

El estudio de Kiesslich et al¹ es un ensayo prospectivo en el que se incluyó a 174 pacientes con colitis ulcerosa (CU) de más de 8 años de evolución, que fueron aleatorizados para realizarse una colonoscopia convencional (n = 87) o una colonoscopia con endoscopio de magnificación y cromoendoscopia utilizando azul de metileno aplicado con un catéter (n = 87). A todos los pacientes del estudio se les tomó biopsias aleatorias (5 por cada 10 cm de colon; media aproximada de 40 biopsias por paciente), así como biopsias dirigidas de lesiones mucosas circunscritas. En el grupo de cromoendoscopia se pudo realizar un mayor número de biopsias dirigidas, y el número de displasias diagnosticadas fue significativamente superior que en el grupo de colonoscopia convencional (32 frente a 10; p = 0,003). De las 32 displasias detectadas, sólo se identificaron 21 por la aplicación de azul de metileno. Además, el número de displasias asociadas a lesión plana fue significativamente superior en el grupo de cromoendoscopia que en el de colonoscopia convencional (21/32 frente a 4/10; p = 0,007). El estudio de los patrones de las criptas (modificación de la clasificación de Kudo) mediante el colonoscopio de magnificación permitió diferenciar entre lesión neoplásica y no neoplásica (seudopólipos inflamatorios) con una sensibilidad y especificidad del 93%. La duración de la colonoscopia fue algo superior en el grupo de cromoendoscopia (44 frente a 35 minutos), aunque no significativamente diferente. Los autores concluyen que la cromoendoscopia con azul de metileno y magnificación es una nueva herramienta para la detección de displasia y cáncer en la CU, que permite realizar biopsias más dirigidas, menos aleatorias y, por tanto, aumentar la detección de displasia. El estudio de Matsumoto et al² es un ensayo prospectivo no controlado en el que se incluyó a 57 pacientes con pancolitis de más de 5 años de evolución, a los que se realizaron colonoscopias de cribado durante 7 años. Se hicieron 117 colonoscopias (media de 2,1 por paciente) con endoscopio de alta resolución (algunas con endoscopio de magnificación, sin especificar el número) y cromoscopia después de aplicar índigo carmín al 0,2% con un catéter en toda la mucosa colónica. Se obtuvo un total de 818 biopsias (media de 14 biopsias/colonoscopia): el 11% de las muestras fue en lesión polipoidea; el 3%, en lesión plana visible, y el

86%, en mucosa plana aparentemente normal. Se detectaron 21 displasias en 12 (21%) pacientes; el 38% de ellas en lesión polipoide, el 47% en lesión plana visible, y el 14% en mucosa aparentemente normal. La tasa de positividad para displasia de bajo grado (DBG)/adenoma y displasia de alto grado (DAG)/cáncer fue significativamente superior en lesiones polipoides y en lesiones planas visibles que en mucosa plana ($p < 0,0001$). La tasa de positividad fue mayor en las lesiones planas visibles que en las polipoides ($p = 0,025$). Los autores concluyen que la cromoscopia con biopsias dirigidas podría sustituir a la toma de biopsias aleatorias durante la colonoscopia de vigilancia en la CU.

El estudio de Rutter et al³ incluye a 100 pacientes en vigilancia por CU extensa de larga evolución, a los que se realizó colonoscopia completa con toma de biopsias de lesiones

detectadas y aleatorias en 4 cuadrantes. Posteriormente, se reintrodujo el endoscopio hasta el ciego, se realizó tinción pancolónica con índigo carmín (0,1%) mediante catéter difusor, y se realizaron biopsias dirigidas a las lesiones detectadas con la tinción. Se detectó displasia en el 0% (0/2.904) de biopsias aleatorias, el 4,6% (2/43) de biopsias de lesiones evidentes sin tinción, y el 7,9% (9/114) de biopsias dirigidas por índigo carmín. Se diagnosticaron mediante endoscopia convencional 2 displasias asociadas a lesiones o masa (DALM); la aplicación de tinción permitió detectar 114 anomalías adicionales en 55 pacientes, de las que 7 fueron displásicas (3 planas-elevadas y 4 sesiles, y todas correspondieron a adenomas). Las biopsias dirigidas permitieron detectar displasia en mayor número de pacientes ($p = 0,02$), y hubo una tendencia a mayor detección de lesiones displásicas con tinción ($p = 0,06$).



Comentario

Los 3 estudios expuestos evalúan el papel de la cromoscopia para optimizar la detección de displasia y cáncer durante la colonoscopia en los programas de vigilancia en la CU.

El reconocimiento de la displasia como precursor del cáncer colorrectal en la enfermedad inflamatoria intestinal ha impuesto la realización de programas de colonoscopias periódicas para la detección de displasia o cáncer en pacientes con CU con mayor riesgo y, de este modo, indicar una colectomía curativa. Se recomienda la toma de múltiples biopsias aleatorias, así como de lesiones sospechosas protruidas (DALM). Sin embargo, existen algunos aspectos problemáticos respecto a esta estrategia: *a)* durante la colonoscopia puede haber un error de muestreo, puesto que tanto la displasia como el cáncer en la enfermedad inflamatoria intestinal tienen un carácter multifocal y pueden aparecer sobre una mucosa aparentemente normal con las técnicas endoscópicas convencionales, *b)* se ha estimado que para descartar displasia con una fiabilidad del 95% deben tomarse 56 biopsias, *c)* la distinción entre adenomas esporádicos y DALM, endoscó-

pica e histológicamente, es compleja, lo que conlleva implicaciones importantes puesto que el tratamiento es diferente.

La cromoscopia consiste en la aplicación de tinciones para optimizar la localización, la caracterización y el diagnóstico de las lesiones durante la endoscopia. En 1996, Jaramillo et al⁴, en un estudio piloto no controlado, sugirieron el potencial de la cromoscopia con índigo carmín para detectar pólipos planos en pacientes con CU.

Los resultados expuestos demuestran que la cromoscopia permite detectar un mayor número de lesiones neoplásicas. Esta técnica parece ser una herramienta eficaz en el cribado del cáncer colorrectal en la CU, dirigiendo la biopsia sólo hacia lesiones aparentes con endoscopia convencional o con cromoscopia, disminuyendo así el número de biopsias aleatorias necesarias y, en suma, permitiendo una mayor detección de displasia durante las colonoscopias de vigilancia. Se sugiere que el aumento en la detección de displasia es a expensas del reconocimiento de lesiones poco evidentes, es decir, las de morfo-

gía plana; en el estudio de Kiesslich et al, su detección fue seis veces mayor que en el grupo control, mientras que no hubo diferencias en la detección de displasia en lesión polipode.

Cambios en la estrategia

La estrategia que se recomienda en la actualidad, que consiste en tomar un número elevado de biopsias (5 por cada segmento colónico de 10 cm), es de difícil aplicación. ¿Podría reemplazarse por una estrategia basada en biopsias dirigidas por cromosendoscopia? Según el estudio de Kiesslich et al, aunque no fue diseñado específicamente para probar esta hipótesis, la toma exclusivamente de biopsias dirigidas hacia lesiones detectadas por cromosendoscopia habría dejado de diagnosticar un 6% de displasias (todas DBG). Por lo tanto, todas las lesiones significativas (DAG/cáncer) se detectaron mediante endoscopia con las técnicas aplicadas. Cabe suponer que un programa periódico de vigilancia endoscópica, con cromosendoscopia, permitiría detectar en exploraciones sucesivas la mayoría de lesiones displásicas que anteriormente pasaban desapercibidas. En el estudio de Rutter et al llama la atención la nula eficacia de las casi 3.000 biopsias aleatorias; todas las lesiones displásicas se detectaron con biopsias dirigidas a lesión macroscópica sin o con tinción.

La aplicación de tinción supone, teóricamente, un mayor consumo de tiempo, aunque ni Kiesslich et al ni Rutter et al observaron diferencias significativas en el tiempo de retirada sin y con tinción. Por el contrario, la toma selectiva de biopsias dirigidas ahorraría tiempo. Por ello el efecto neto de la aplicación de cromosendoscopia sobre el tiempo empleado puede ser nulo. Por lo tanto, parece que se podría prescindir de las biopsias múltiples aleatorias, dirigiéndolas sólo a las lesiones detectadas por cromosendoscopia. Sin embargo, es necesaria la realización de estudios prospectivos que evalúen específicamente este aspecto.

Limitaciones clínicas y metodológicas

El azul de metileno al 0,5% se ha empleado en endoscopia digestiva fundamentalmente en el estudio del esófago de Barrett, para permitir la detección de metaplasia intestinal y, más importante, de displasia. Las lesiones displásicas del esófago de Barrett captan el azul de metileno en menor medida que la mucosa circundante, que quedan como áreas pálidas. En el estudio de Kiesslich et al se empleó al azul de metileno al 0,1% para limitar la pérdida de intensidad lumínica (que se produce especialmente al aplicar la magnificación). La tinción colónica difusa por un método de absorción (como el azul de metileno) puede oscurecer de forma importante el campo endoscópico, lo cual podría ser una limitación técnica para la colonoscopia y la detección de lesiones.

El estudio de Kiesslich et al no explica las características de tinción de las lesiones displásicas (hipocaptación de azul de metileno, heterogeneidad, etc.) que pudieran facilitar la detección de lesiones, lo cual representaría una ventaja (quizá la única) respecto al índigo carmín. Por lo tanto, en este estudio, la detección de displasia se realiza teniendo en cuenta alteraciones morfológicas en el relieve de las lesiones, y no un cambio de coloración respecto a la mucosa no neoplásica circundante (a pesar de la interpretación que se hace en el editorial).

En este estudio no se emplearon sustancias mucolíticas, aunque se recomiendan antes de la aplicación de tinciones por absorción en el tubo digestivo para permitir su captación adecuada. Este aspecto de la técnica podría influir de forma importante en su exactitud diagnóstica.

Por otra parte, recientemente se ha comunicado que la exposición de las células de epitelio de Barrett al azul de metileno al 0,5% junto con luz blanca (del endoscopio) daña el ADN⁵; esto podría acelerar la carcinogénesis en la mucosa preneoplásica del esófago de Barrett y de la CU. Por lo tanto, se requiere la realización de estudios de seguridad a largo plazo sobre el efecto del azul de metileno en la mucosa colónica, en los que se evalúe el riesgo y beneficio.

El índigo carmín es un método de contraste (se deposita en las irregularidades de la mucosa y resalta su morfología) que no se absorbe y aparentemente no tiene efectos adversos en aplicación endoscópica. Respecto al azul de metileno, tiene la ventaja teórica de que puede eliminarse fácilmente de la mucosa con lavados transendoscópicos, por lo que no oscurece el campo de forma permanente durante la exploración. Los estudios descritos emplean la cromosendoscopia para detectar pequeñas irregularidades (lesiones planas elevadas o deprimidas), para lo cual un método de contraste parece lo más adecuado. Además, Kiesslich et al emplean sistemáticamente endoscopios de magnificación para el diagnóstico diferencial de las lesiones detectadas. La exactitud diagnóstica de la cromosendoscopia en el diagnóstico diferencial de neoplasia mejora significativamente cuando se emplean endoscopios de magnificación. El método de cromosendoscopia más empleado junto con colonoscopias de magnificación en la literatura médica es el índigo carmín. Sólo para la evaluación de patrones de criptas en lesiones deprimidas y/o invasivas se recomiendan métodos de absorción, y el violeta de genciana o el violeta de cresilo, y no el azul de metileno, son los más empleados.

Parece justificada la comparación de ambos métodos de tinción para esta indicación en futuros estudios. La ventaja teórica de la magnificación sería la selección de las lesiones detectadas por cromosendoscopia que requieren biopsia; su sensibilidad en la detección de neoplasia en la CU también debería investigarse antes de poder recomendar su aplicación.

En resumen, la cromosendoscopia podría confirmarse pronto como el nuevo estándar de vigilancia endoscópica en la CU de larga evolución.

Bibliografía



1. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler H, Stolte M, Kanzler S, et al. Methylene blue-aided chromoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-8.
2. Matsumoto T, Nakamura S, Jo Y, Yao T, Iida M. Chromoscopy might improve diagnostic accuracy in cancer surveillance for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1827-33.
3. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonoscopy with indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:256-60.
4. Jaramillo E, Watanabe M, Befrits R, Ponce E, Rubio C, Slezak P. Small, flat colorectal neoplasia in long-standing ulcerative colitis detected by high resolution electronic video endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996;44:15-22.
5. Olliver JR, Wild CP, Sahay P, Dexter S, Hardie LJ. Chromoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. *Lancet* 2003; 362:373-4.