

Chromoendoskopie

MUDr. Petr Fojtík, MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., MUDr. Martin Kliment, MUDr. Přemysl Falt,
MUDr. David Janík, MUDr. Aleš Albín

Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice a.s., Ostrava-Vítkovice

V současné době je v endoskopii soustředěna pozornost na diagnostiku a léčbu časných neoplastických lézí. Rozvíjí se nové technologie a je snaha o nalezení ideální techniky umožňující prohlédnutí velkých ploch sliznic s cílem identifikovat potenciální neoplazie. Chromoendoskopie je jedním z postupů, který zvýrazní podezřelé místo s jeho bližší charakteristikou. Je levná, dostupná a běžně použitelná. Z velké škály barviv se postupně vytrídily Lugolův roztok, indigokarmín, kongo červen, metylenová modř a kyselina octová, kterou neřadíme přímo mezi barviva, ale má podobný efekt.

Klíčová slova: chromoendoskopie, chromodiagnostika.

Chromoendoscopy

Diagnostics and treatment of the early neoplastic lesions attract attention of all endoscopists nowadays. New technologies are developed and everyone strives for optimal technique of scanning large areas of the mucosa and searching for possible neoplastic lesions by means of highlighting suspected spots. Chromoendoscopy could be very helpful in this field. It is affordable, accessible and feasible. Many stains have been tried out through the years. However, only some of them proved to be usable in daily practice – Lugol's solution, indigo carmine, Congo red, methylene blue and acetic acid. In spite of its similar effect the last-mentioned one is not classified as a dye.

Key words: chromoendoscopy, chromodiagnosics.

Definice

Chromoendoskopie je pomocná metoda, při které zvyšujeme diagnostickou přesnost konvenční endoskopie aplikací barviv na sliznici vyšetřovaného orgánu. Chromodiagnostika využívá různé škály barviv ke zlepšení viditelnosti patologií sliznice, hlavně mukózních nepravidlostí. Tím přesněji určíme morfohistologické vlastnosti léze.

Chromodiagnostika je rozdílná od tetování, kdy aplikujeme dlouhotrvající pigment do sliznice a léze je lokalizována pro následné výkony (1, 2).

Klasifikace barviv

Barviva, která jsou užívána v chromoendoskopii jsou rozdělena do tří kategorií, absorpční, kontrastní a reaktivní.

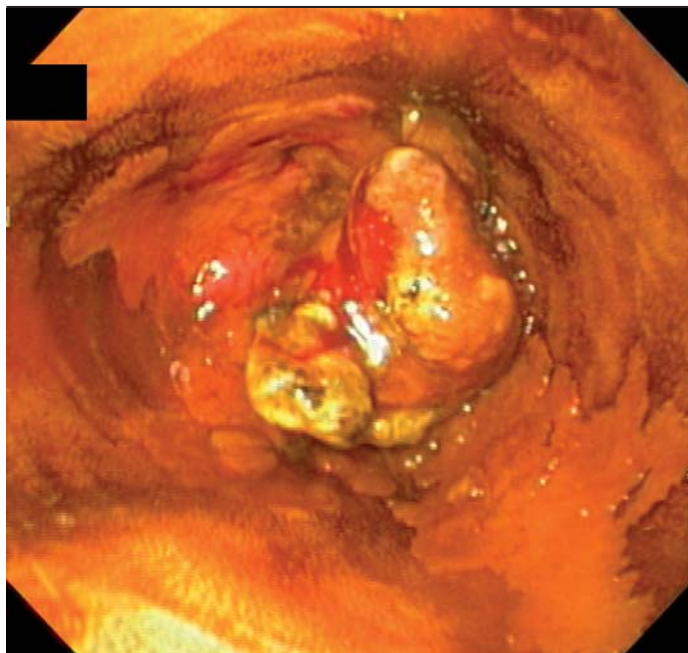
Absorpční barviva, jako je Lugolův roztok a metylenová modř, zvýrazňují specifický typ buněk, kterými jsou aktivně absorbovány nebo pasivně přestupují přes jejich membránu. **Kontrastní barviva**, jako je indigokarmín, vsakují do štěrbin a zvýrazňují povrchovou topografii a mukózní nepravidlosti. **Reaktivní barviva**, jako kongo

červen, podstupují chemickou reakci, jejímž výsledkem je změna barvy jako pH indikátor.

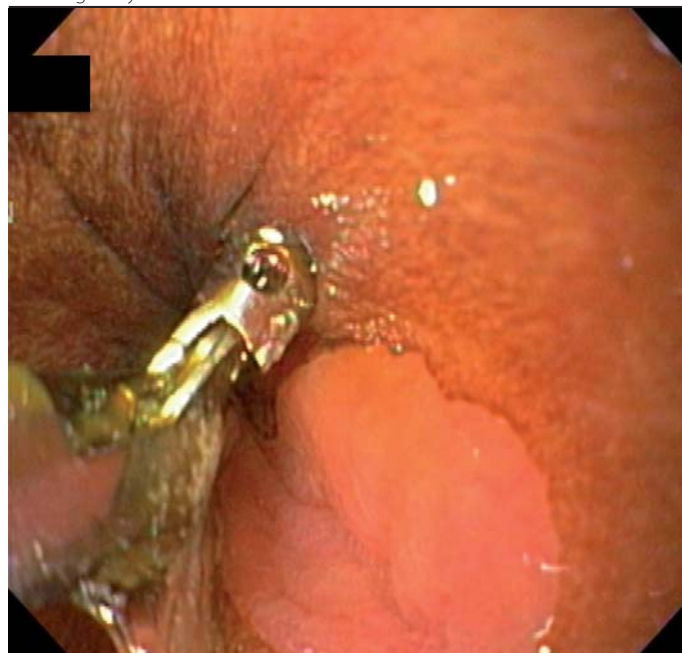
Akcesoria a technika barvení

Endoskopická technika barvení využívá standardních sprejových katétrů. V ČR jsou nejednodušší od firmy Olympus (PW-6P-1, PW-5L-1 a PW-SV-1) a od firmy Wilson-COOK (Glo-Tip – GT-7-SPRAY). Katétr je zaveden pracovním kanálem přístroje, vysunut v délce 2–3 cm, barvivo je aplikováno v množství 10–30 ml

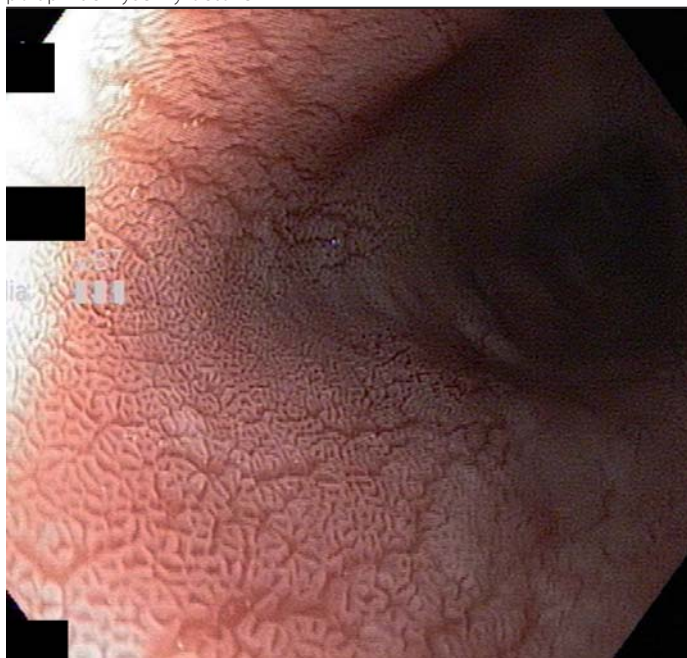
Obrázek 1. Pokročilý squamózní karcinom jícnu, barvení Lugolovým roztokem



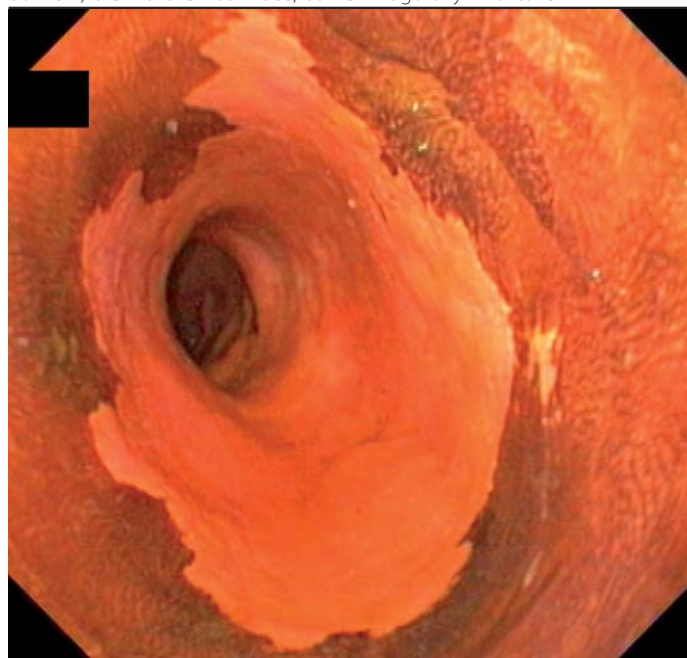
Obrázek 2. Heterotopické ložisko žaludeční sliznice v horním jícnu, barvení Lugolovým roztokem



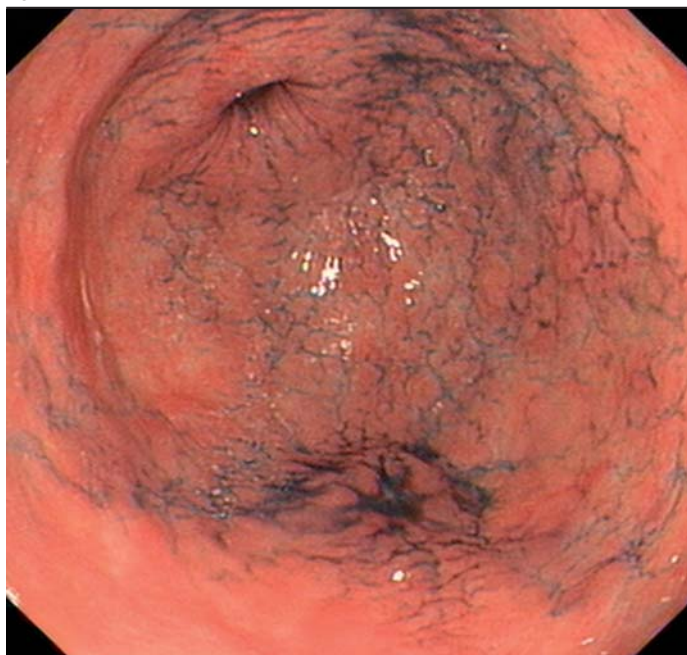
Obrázek 3. Barrettův jícen – zvýraznění slizničního vzoru (pattern II) po aplikaci kyseliny octové



Obrázek 4. Barrettův jícen C6/M7 (cirkulárně do 6 cm, maximální jazyk do 7 cm) dle Pražské klasifikace, barvení Lugolovým roztokem



Obrázek 5. Časný karcinom žaludku typ 0-IIa-c, barvení indigokarmínem



Obrázek 6. Atrofická gastritida s achlorhydrií, barvení Kongo červení bez reakce barviva



za spirálovitého vytahování přístroje. Pak hodnotíme povrch sliznice. V případě indigokarmínu ihned, u metylenové modři za 2–3 minuty po aplikaci. Někdy je vhodné k odstranění mucinu ze sliznice užít 10% N-acetylcystein (3–5 ml), který nám usnadní lepší absorpci barviva.

Jednotlivá barviva

Lugolův roztok

Je to jodové barvivo, které má afinitu ke glykogenu dlaždicovitého epitelu jícnu, jež barví hnědě. Je určen hlavně k diagnostice squamózní dysplazie a časného squamózního karcinomu jícnu. Aplikujeme v průměru 20–30 ml 1,5–3%

Lugolova roztoku na sliznici. Normální sliznice jícnu se barví tmavě hnědě během několika minut. Sliznice, která se nebarví, je bez glykogenu a zde můžeme nacházet: dysplazii, časný karcinom, sliznici Barrettova jícnu, zánětlivé ložisko refluxní ezofagitidy nebo heterotopickou sliznici (3). Roztok je trvanlivý, dlouhodobě nepodléhá rozkladu. Při neopatrném zacházení, hlavně při vytahování kanyly barví textilie a exteriér.

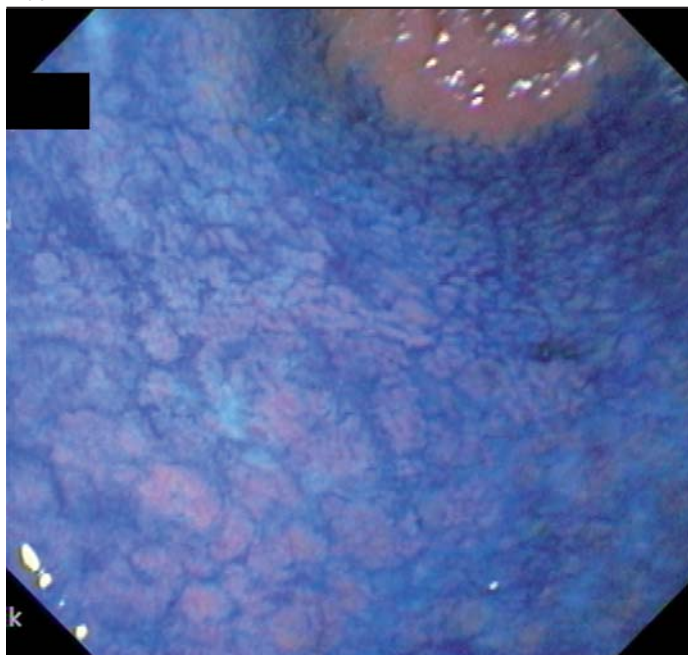
Methylenová modř

Methylenová modř je absorbována normální sliznicí kolon, tenkého střeva, žaludku a kardie. Světlejší místa – nenabarvená modře nám sig-

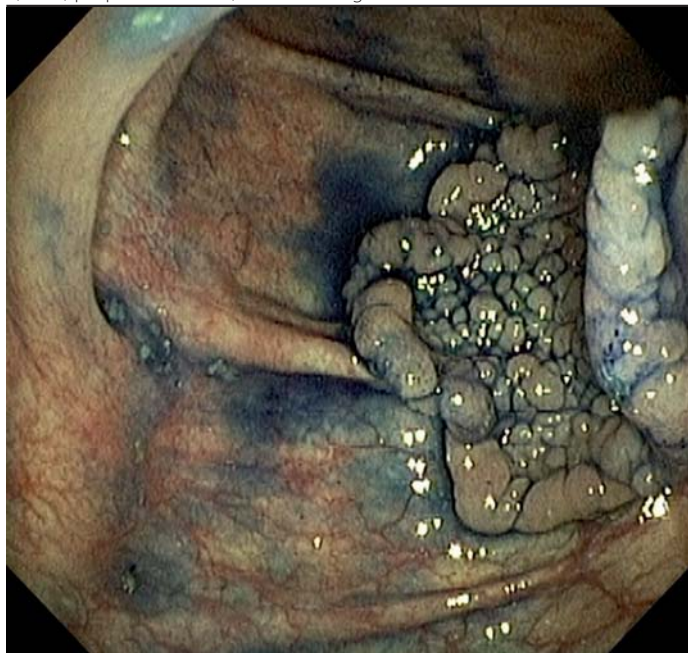
nalizují možnost metaplazie, neoplastické léze nebo zánětlivých změn. Methylenovou modř 0,5% užijeme hlavně k hledání dysplazie u chronické ulcerózní kolitidy, intestinální metaplazie u Barrettova jícnu a gastrické intestinální metaplazie (4, 5).

Pro správný efekt je vhodné užít mukolytikum (10% N-acetylcystein) v dávce 3–5 ml, pak 1–2 min vyčkat, poté barvit, za 1–2 min opláchnout vodou a pak teprve zkoumat sliznici. Barvení je proto náročné časově a užívá se ho jen cíleně. Vedlejším účinkem je, že metylenová modř je vstřebávána a vylučována močí. Pacienti musí být důsledně poučeni o modrém zbarvení

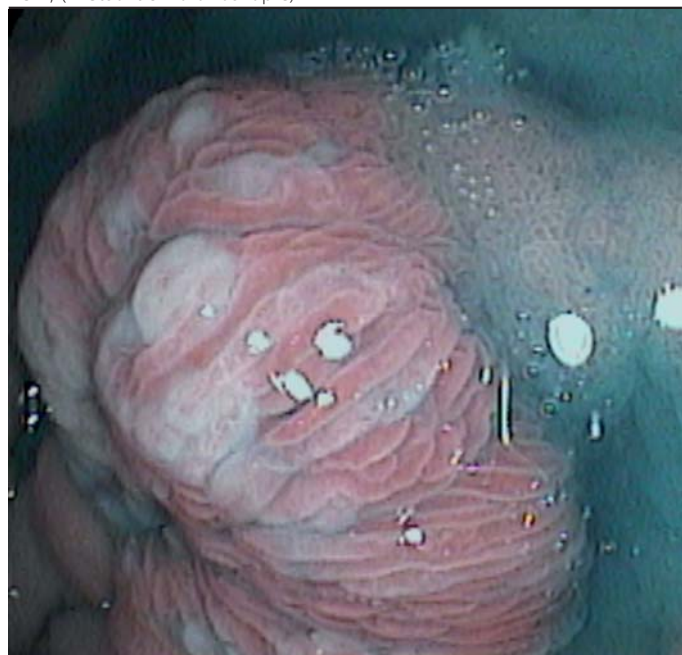
Obrázek 7. Intestinální metaplazie antra žaludku, barvení methylenovou modří



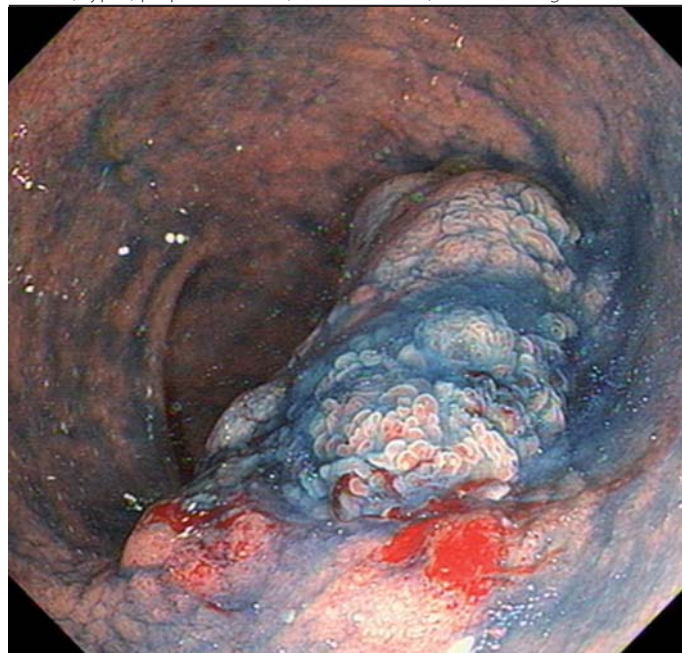
Obrázek 9. LST-G (laterally spreading tumor, granulární typ) v rektu, 3,5 cm, pit pattern III L-IV, barvení indigokarmínem



Obrázek 8. Léze v kolon, IIa + c, pit pattern III L, barvení indigokarmínem, (zvětšovací kolonoskopie)



Obrázek 10. Ulcerózní kolitida – DALM léze (dysplasia associated lesion or mass) v kolon, typ Is, pit pattern IIIs-IV, velikost 25 mm, barveno indigokarmínem



moče. Z těchto důvodů je v praxi její použití méně frekventní. Výhodné je metylenovou modř užít do směsi, již aplikujeme do submukózy léze před EMR – endoskopická mukózní resekce (6).

Indigokarmín

Indigokarmín je kontrastní barvivo, které je hlavně užíváno v oblasti kolon pro detekci a rozlišení neoplastických lézí, stále častěji i v oblasti žaludku a kardie. Nevstřebává se zažívacím traktem. Na vzduchu je při delším skladování nestabilní a ztrácí barvicí schopnost. Proto s výhodou plníme navážené krystalky barviva do připravených lékových a před aplikací

naředíme fyziologickým roztokem. Používáme 0,1–0,8% barvu, kterou v kolon aplikujeme selektivně na místa s dyskolorací, ztrátou lesku, zarudlá místa, na ploché i polypoidní léze. Výrazně usnadní hodnocení slizničního vzoru lézí dle Kudovy klasifikace, zlepší morfologické hodnocení podle pařížsko-japonské klasifikace. Při panchromokolonoskopii aplikujeme barvivo segmentálně od céka (7, 8).

Kongo červeně

Kongo červeně je reaktivní barvivo, které mění svou barvu z jasně červené na tmavě modrou až černou v přítomnosti acidity žaludku menší

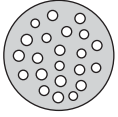
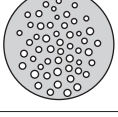
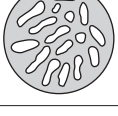
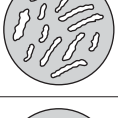
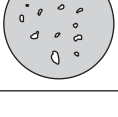
než pH 3. Užívá se 0,3–5% barvivo, které oblast, jež secernuje kyselinu, zbarví černě během minuty. Barvivo je při uchovávání dlouhodobě stabilní.

Toto opomíjené barvivo nám může dobře posloužit k potvrzení efektu medikace inhibitory protonové pumpy, k posouzení reziduální acidity v žaludku po resekcích nebo vagotomiích, atrofické gastritidy s achlorhydrií (9, 10).

Kyselina octová

Kyselinu octovou nemůžeme řadit mezi barviva, ale výsledný efekt zvýrazněného bělavého slizničního vzoru můžeme přirovnat k efektu

Tabulka 1. Kudova klasifikace slizničních vzorů v kolon (pit pattern), převzato z Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. Gastroint Endosc 2006; 68; S1–45

I		Round pit (normal pit)
II		Asteroid pit
IIIs		Tubular or round pit that is smaller than the normal (type I) pit
III _L		Tubular or round pit that is larger than the normal (type I) pit
IV		Dendritic or gyrus-like pit
VI		Irregular arrangement and sizes of III _L , III _s , IV type pit pattern
Vn		Loss or decrease of pits with amorphous structure

kontrastních barviv. Kyselina octová denaturuje glykoproteiny hlenu sliznice a způsobuje reverzibilní denaturaci intracelulárních cytoplazmatických proteinů. Užívá se 1,5–3% v dávce asi 10 ml, následně se provede oplach asi 5 ml vody. Slizniční změny vydrží 2–3 minuty, proto aplikace musí být někdy opakována. V současnosti se hlavně užívá k identifikaci dysplastických změn sliznice Barrettova jícnu, ale může se aplikovat i jinde. Výhodné je před aplikací kyseliny octové užít mukolytikum (11, 12, 13).

Klinické aplikace a specifikace
Jícnové squamózní neoplazie
a další patologie jícnu

V oblasti jícnu se užívá v podstatě jen Lugolův roztok k časné diagnostice squamózní dysplazie a časného squamózního karcinomu jícnu. Rizikovou skupinou jsou pacienti s nadužíváním alkoholu, kuřáci, nemocní s karcinomem krku a dutiny ústní (3, 14). Squamózní léze jsou detekovány s 91–100% senzitivitou a 40–95% specifitou po užití Lugolova roztoku. Barvivo je vhodné k určení rozsahu a přesné detekci submukózní invaze léze (obrázek 1) a s výhodou se užívá před

Tabulka 2. Vztah Kudovy klasifikace k histologii a léčbě (převzato z Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. Gastroint Endosc 2006; 68; S1–45)

histologie léze	pit pattern	léčba
nonneoplastická	normální sliznice I	bez léčby
	hyperplastická léze II	bez léčby
neoplastická	adenom III_L	endoskop. resekce
	adenom III_s	endoskop. resekce
	adenom IV	endoskop. resekce
neoplastická, karcinom	HGD, intramukózní Ca VI	endoskop./chirurg. resekce
	invazivní Ca Vn	chirurg. resekce

EMR. Lugolovým roztokem můžeme detekovat také heterotopická ložiska žaludeční sliznice v horním jícnu (obrázek 2), použít k rozlišení hyperkeratotických ložisek, k určení horní hranice erozí při refluxní ezofagitidě, k přesnému posouzení horního okraje Barrettova jícnu, reziduí Barrettova jícnu po EMR.

Barrettův jícen

V současné době se do popředí dostává užití kyseliny octové, která nám slouží hlavně k posouzení potenciálních dysplastických změn a tím cílenější biopsii (obrázek 3). Před aplikací kyseliny octové se doporučuje užití ředěného adrenalinu (1 : 10 000) k výraznému omezení sanguinace po biopsiích, a tím lepší přehlednosti a snížení počtu odběrů. Ze zkušeností se zvětšovací endoskopií vyplývá, že vzorům pattern III (villous) a pattern IV (ridged) odpovídá dysplazie v 87–100 %, naproti tomu vzorům pattern I (round) a pattern II (reticular) odpovídá dysplazie v 0–11 % (5, 11, 12, 13, 15).

Užití metylenové modři je dnes již méně časté pro pracnost a nižší rozlišení metaplastických a dysplastických změn se senzitivitou 32–98 % a specifitou 23–100 %. Záleží na zkušenostech a zvyklostech pracoviště. Lugolův roztok se užívá hlavně k určení horních okrajů (obrázek 4) a ostrůvků Barrettova jícnu a reziduí po EMR (16).

Žaludeční neoplazie
a další indikace v žaludku

V oblasti žaludku můžeme užít hned několik barviv nebo jejich kombinace. Pro zjištění nepravidelnosti sliznice je vhodné užití indigokarmínu, jak k detekci časných karcinomů (obrázek 5), tak před endoskopickou mukózní resekci k lepšímu určení okrajů léze (6, 17, 18).

Kongo červeně je užívána k detekci intestinální metaplasie, která se jeví jako bělavá ložiska v terénu atrofické gastritidy zbarvené červeně (obrázek 6). Také ukáže reziduální aciditu po chirurgických výkonech a potvrdí účinnost inhibitorů protonové pumpy (19).

Metylenová modř odliší dysplastická ložiska, časné i synchronní karcinomy žaludku (obrázek 7).

Kolorektální neoplazie

Dominantní barvou je indigokarmín. Používá se v kolon k cílenému barvení nebo panchromokolonoskopii v kombinaci se zvětšovací nebo high resolution (s vysokým rozlišením) kolonoskopií. Také k identifikaci a přesnému posouzení polypů a plochých lézí (obrázek 8). Indigokarmín je užíván hlavně k detekci malých, plochých a vpadlých lézí, jejichž záchyt je 2x vyšší oproti konvenční endoskopii v bílém světle (7, 8).

Senzitivita v určení histologie polypu (adenom/hyperplastický) je 82 % / 95 % a specifita 64 % / 95 % (20). U vysoce rizikových skupin a nepolypozního karcinomového syndromu zvyšuje užití indigokarmínu v oblasti pravého kolon záchyt adenomů oproti konvenční endoskopii (21). Panchromokoloskopie je bohužel časově náročnější a prodlužuje dobu výkonu na dvojnásobek.

Barvení v tlustém střevě nám usnadní morfologické hodnocení lézí podle pařížsko-japonské klasifikace (obrázek 9) a hodnocení slizničních vzorů dle Kudovy klasifikace (tabulka 1) k predikci neoplastických lézí a rozhodnutí o dalším postupu (tabulka 2), (22, 23).

Chronická ulcerózní kolitida

Prospektivní studie ukazují, že barvení indigokarmínem a metylenovou modří 2–3krát zvyšuje záchyt dysplastických lézí u chronické ulcerózní kolitidy s 93% senzitivitou a specifitou (obrázek 10), (24).

Bezpečnost

Chromoendoskopie je bezpečná metoda, barviva jsou v užitých koncentracích netoxická.

Lugolův roztok může výjimečně způsobit retrosternální bolest a nauzeu. Vzácná je alergická reakce na jod s následným bronchospazmem. Metylenová modř je vstřebávána a pak vylučována močí, proto je třeba pacienty poučit

o modrém zbarvení moči po výkonu. Je diskutováno oxidativní poškození DNA buněk obarvené sliznice po osvětlení bílým světlem (1). U ostatních barviv nebyly zjištěny vedlejší účinky. Při užití všech barviv musí být personál pozorný pro možné externí potřísnění.

Závěr

Chromodiagnostika je levná, bezpečná a relativně dobře proveditelná metoda. Bohužel není standardizovaná pro některá barviva v hodnocení slizničních vzorů v oblasti žaludku a tenkého střeva. V tlustém střevě je situace lepší, je již standardně užívána Kudova klasifikace. Z velké škály barviv se postupně vyseletoval indigokarmín pro barvení lézí v tlustém střevě, tenkém střevě a žaludku. Lugolův roztok je základním barvivem k časné diagnostice squamózního karcinomu jícnu a kyselina octová pro hodnocení dysplastických změn Barrettova jícnu. Stále je opomíjena kongo červen pro verifikaci acidity žaludku. Proti požití barviv hovoří jejich komerční nedostupnost i přes nízkou cenu. V praxi se setkáme s neochotou lékařů k jejich výrobě. V současné době s rozvojem nových technologií a jejich větší dostupností začíná hrát důležitou roli i zobrazení pomocí NBI (narrow band imaging – zobrazení v polarizovaném světle), kdy hodnotíme mikrovaskulární strukturu v mukóze (25). Používání chromodiagnostiky a NBI se jeví jako dvě optimální metody běžně užitelné v praxi. Umožní nám zlepšit záchyt časných neoplastických lézí, předpovědět jejich morfohistologické vlastnosti a dle nich správně indikovat endoskopické snesení.

Literatura

1. Technology status evaluation report, Chromoendoscopy, Volume 66, No. 4: 2007 Gastrointest endosc, str. 639–648.
2. Bureš J, Rejchrt S, et al. Chromoendoskopie. Čes a Slov Gastroent 2000; 54: 65–68.
3. Mutto M, Hironaka S, Nakane M, et al. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. Gastrointest Endosc 2002; 56: 517–521.
4. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 2003; 124: 498–504.
5. Kiesslich R, Hahn M, Herrmann G, et al. Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue: chromoendoscopy in patients with Barrett's esophagus and a normal control group. Gastrointest Endosc 2001; 53: 47–52.
6. Kojima T, Parra-Blanco A, Takahashi H, et al. Outcome of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. Review of the Japanese literature. Gastrointest Endosc 1988; 48: 550–554.
7. Konishi K, Kaneko K, Kurahashi T, et al. A comparison of magnifying and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: a prospective study. Gastrointest Endosc 2002; 57: 48–53.
8. Fu Ki, Sano Y, et al. Chromoendoscopy using indigo carmine dye spraying with magnifying observation is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions: a prospective study. Endoscopy 2004; 36: 1089–1093.
9. Shaw D, Blair V, Framp A, et al. Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? Gut 2005; 54: 461–468.
10. Hitochi S, Katsunori I, Tomoyuki K, et al. Regional differences in the recovery of gastric acid secretion after Helicobacter pylori eradication: evaluations with Congo red chromoendoscopy. Gastrointest Endosc 2006; 64: 678–685.
11. Guelrud M, Herrera H, et al. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 2001; 53: 559–565.
12. Canto M. Acetic-acid chromoendoscopy for Barrett's esophagus: the „pros“. Gastrointest Endosc 2006; 64: 13–16.
13. Pohl J, Nguyen-Tat, Manner H, et al. Dry biopsies with spraying of dilute epinephrine optimize biopsy mapping of long segment Barrett's esophagus. Endoscopy 2008; 40: 883–887.
14. Shiozaki H, Tahara H, Kobayashi K, et al. Endoscopic screening of early esophageal cancer with the Lugol dye method in patients with head and neck cancers. Cancer 1990; 66: 2068–2071.
15. Al-Tachi M, Rejchrt S, et al. Barrettův jícen. Léč. Zpr. LFUK Hradec Králové 2007; 52(4): 191–205.
16. Stevens P, Lightdale C, Green P, et al. Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy for the evaluation of Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 1994; 40: 747–749.
17. Dinis-Riberio M, da Costa-Pereira A, Lopes C, et al. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. Gastrointest Endosc 2004; 36: 609–611.
18. Urban O, Fojtík P, Kliment M. Endoskopická submukózní direkce časného karcinomu žaludku. Endoskopie 2008; 17(3–4): 81–84.
19. Toth E, Sjlund K, Thorsson O, et al. Evaluation of gastric acid secretion at endoscopy with a modified Congo red test. Gastrointest Endosc 2002; 56: 254–259.
20. Le Rhun M, Coron E, Parlier D, et al. High resolution colonoscopy with chromoscopy versus standard colonoscopy for the detection of colonic neoplasia: a randomized study. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 56: 333–338.
21. Vítek P, Bureš J, et al. Chromoendoskopie zvyšuje záchyt plochých adenomů u nemocných po resekci kolorektálního karcinomu. Čes a Slov Gastroent a Hematologie 2008; 62(6): 308–313.
22. Kudo S, Lambert R, Allen J, et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. Gastrointest Endosc 2006; 68: S1–S45.
23. Rejchrt S. Endoskopická léčba premalignit a časných malignit GIT, Česká společnost hepato-pankreato-biliární chirurgie. 2002, 10, 4.
24. Retter M, Saunders B, Schofield G, et al. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 2004; 47: 1816–1823.
25. Kiesslich R, Markus F, Neurath F, et al. Chromoendoscopy and Other Novel Imaging Techniques. Gastroenterology Clinics of North America 2006; 605–620.

MUDr. Petr Fojtík

Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice a.s.
Zádužanského 1192/14, 703 84 Ostrava-Vítkovice
petr.fojtik@nemvitkovice.cz