

Ácido acético en una serie prospectiva de 104 adenomas/pólipos serrados sésiles: mucho más que cromosendoscopia

Roberto Augusto Barros,¹ María José Monteverde,¹ Harry Aslanian,² Jean-Marc Dumonceau³

¹CEGA. Centro Ambulatorio de Gastroenterología. Campana, Provincia de Buenos Aires. Argentina..

²Yale University School of Medicine. New Haven, Connecticut, Estados Unidos.

³GEDYT. Centro de Endoscopia. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2019;49(4):394-399

Recibido: 27/02/2019 / Aceptado: 08/04/2019 / Publicado online: 17/12/2019

Resumen

Los adenomas/pólipos serrados sésiles (ASS/P) tienen características particulares que dificultan su visualización y tratamiento endoscópico. Nosotros hipotetizamos que la aplicación de ácido acético (AA) sobre los ASS/P permitiría su caracterización, definiría sus márgenes y facilitaría su tratamiento. **Pacientes y métodos.** Lesiones consecutivas sospechosas de ASS/P fueron incluidas de manera prospectiva. Después de la aplicación del AA al 5%, los cambios de aspecto fueron registrados usando equipos de luz blanca sin alta definición, imágenes de banda estrecha ni magnificación. Las lesiones fueron reseadas con asa fría sin inyección submucosa. Los eventos adversos se registraron de inmediato y a las 3 semanas. **Resultados.** 104 ASS/P en 85 pacientes

fueron evaluados con un tamaño promedio: 12 mm (rango: 6-40). En el 100% de las lesiones la acetorreacción definió los límites de los ASS/P, mostró un característico patrón de superficie y provocó su levantamiento con aumento en la consistencia de las piezas rescatadas. No se registraron efectos adversos. **Conclusión.** La aplicación de AA sobre los ASS/P mejora su caracterización, define su forma y tamaño y facilita su tratamiento con asa fría. Es una técnica accesible, de bajo costo, realizable con cualquier endoscopio, y que tiene el potencial de mejorar los índices de resección completa.

Palabras claves. Adenoma/pólipo aserrado sésil; ácido acético; cromosendoscopia.

Acetic acid in a prospective series of 104 sessile serrated adenoma/polyps: much more than chromoendoscopy

Summary

Sessile serrated adenomas/polyps (SSA/P) have particular characteristics that impair their visualization and endoscopic treatment. Our hypothesis is that the application of acetic acid (AA) on the SSA/P would allow for their characterization, define their margins, and facilitate their treatment. **Patients and methods.** Consecutive lesions suspected of SSA/P were included prospectively. After the application of AA 5%, the changes in appearance were recorded using white light equipment with no high definition, narrow band

Correspondencia: María José Monteverde
Jean Jaures 680 (C.P.: 2804). Campana (B), provincia de Buenos Aires,
Argentina / Tel.: 03489-15-458453 / Fax: 03489- 422532
Correo electrónico: mjmonteverde@gmail.com

images or magnification. Lesions were resected with cold snare without submucosal injection. Adverse events were recorded immediately and three weeks after the procedure. **Results.** 104 SSA/P (average size: 12 mm; range: 6-40 mm) were evaluated in 85 patients. In 100% of the lesions, the reaction to AA defined the limits of SSA/P, showed a characteristic pit pattern and caused the resected pieces to rise and their consistency to increase. No adverse effects were recorded. **Conclusion.** The application of AA on SSA/P improves their characterization, defines their shape, and facilitates their treatment with cold snare. It is an accessible, affordable technique that can be carried out with any endoscope and it can potentially improve the rates of total resection.

Key words. Sessile serrated adenoma/polyps, acetic acid, chromoendoscopy.

Abreviaturas

ASS/P: Adenomas/pólipos serrados sésiles.

AA: Ácido acético.

CRC: Cánceres colorrectales.

NBI: Narrow band imaging.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Los adenomas/pólipos serrados sésiles (ASS/P) son precursores de los cánceres colorrectales (CRC) que se desarrollan por la vía serrada de carcinogénesis.¹ Ellos representan un tercio de todos los CRC esporádicos y de intervalo.² Los ASS/P son usualmente planos, están cubiertos de moco, tienen un patrón de superficie y color poco definidos y límites imprecisos.³ Estas característi-

cas dificultan su identificación y el tratamiento endoscópico efectivo, con índices de resecciones incompletas del 30% en promedio y del 47% en SSA/P de 10-20 mm debido principalmente a márgenes laterales positivos.⁴ Las técnicas endoscópicas actuales no han podido resolver estos problemas.

La cromoescopía con ácido acético (AA) se basa en sus propiedades mucolítica y cromática, dadas por su acción sobre las glicoproteínas y citoqueratinas. Estas propiedades asociadas a las características endoscópicas, histológicas y moleculares de los ASS/P nos condujeron a la hipótesis de que la aplicación de AA sobre estas lesiones mejoraría la visualización de sus bordes y patrón de superficie, facilitando su caracterización y resección endoscópica.

Material y métodos

Este trabajo prospectivo, observacional, prueba piloto, fue realizado en un centro ambulatorio de gastroenterología entre marzo y diciembre de 2015. Un único operador realizó los procedimientos usando colonoscopios de luz blanca *standard* sin alta definición ni imágenes de banda estrecha (*narrow band imaging*, NBI) (Olympus 150 CF, Olympus, Tokio, Japón). Se incluyeron de manera prospectiva 164 lesiones: 104 con aspecto de AAS/P en 85 pacientes consecutivos, 30 lesiones con aspecto de adenomas convencionales y 30 con aspecto de pólipos hiperplásicos. Los criterios endoscópicos utilizados para la selección de los ASS/P fueron: presencia de capa de moco, forma de nube, interrupción de vasos submucosos, pliegues engrosados o bordes con burbujas y detritus (Figura 1 A-H).

Figura 1. Aspectos endoscópicos de los adenomas/pólipos serrados sésiles. **A)** Borde con burbujas y detritus. **B)** Borde con detritus.

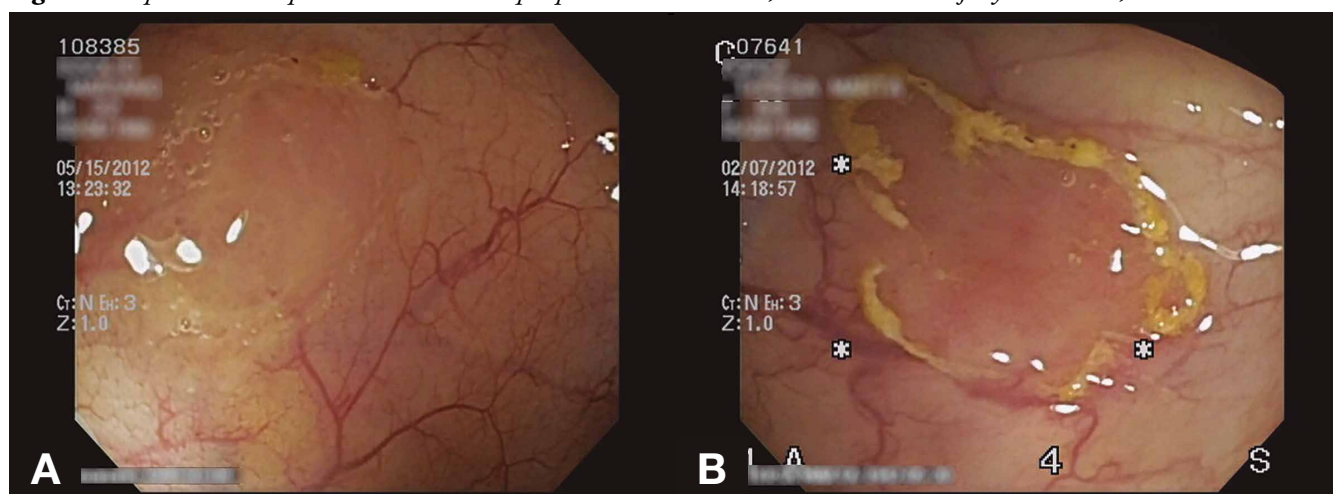
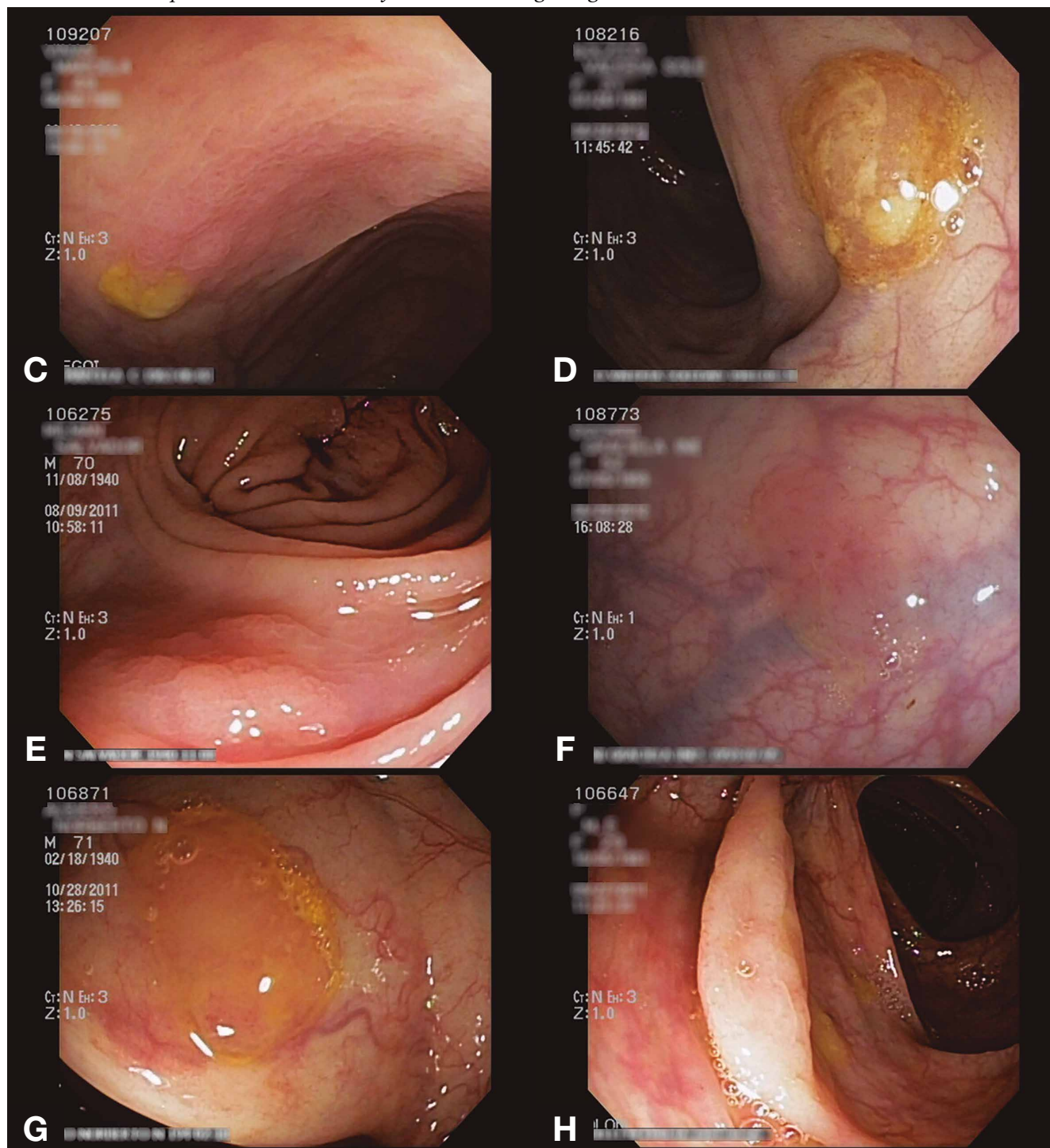


Figura 1. Aspectos endoscópicos de los adenomas/pólipos serrados sésiles. **C)** Bordes imperceptibles. **D)** Capa de moco. **E)** Forma de nube. **F)** Interrupción de vasos. **G)** Moco y detritus. **H)** Pliegue engrosado.



Una vez detectados, los pólipos fueron lavados con bomba de agua. Vía catéter de *spray* se aplicaron 3-5 ml de AA 5% hasta cubrir la lesión y la mucosa circundante, con aspiración regular para evitar la acumulación del AA. Los cambios en el aspecto de los pólipos fueron documentados. Las resecciones fueron realizadas con asa

fría (Exacto, US Endoscopy, Mentor, Ohio, EE.UU.). Un único anatomopatólogo evaluó las muestras, usando la clasificación de Tumores del Sistema Digestivo de la OMS 2010. Los pacientes fueron entrevistados 3 semanas post procedimiento cuando se entregaron los informes anatomopatológicos.

Resultados

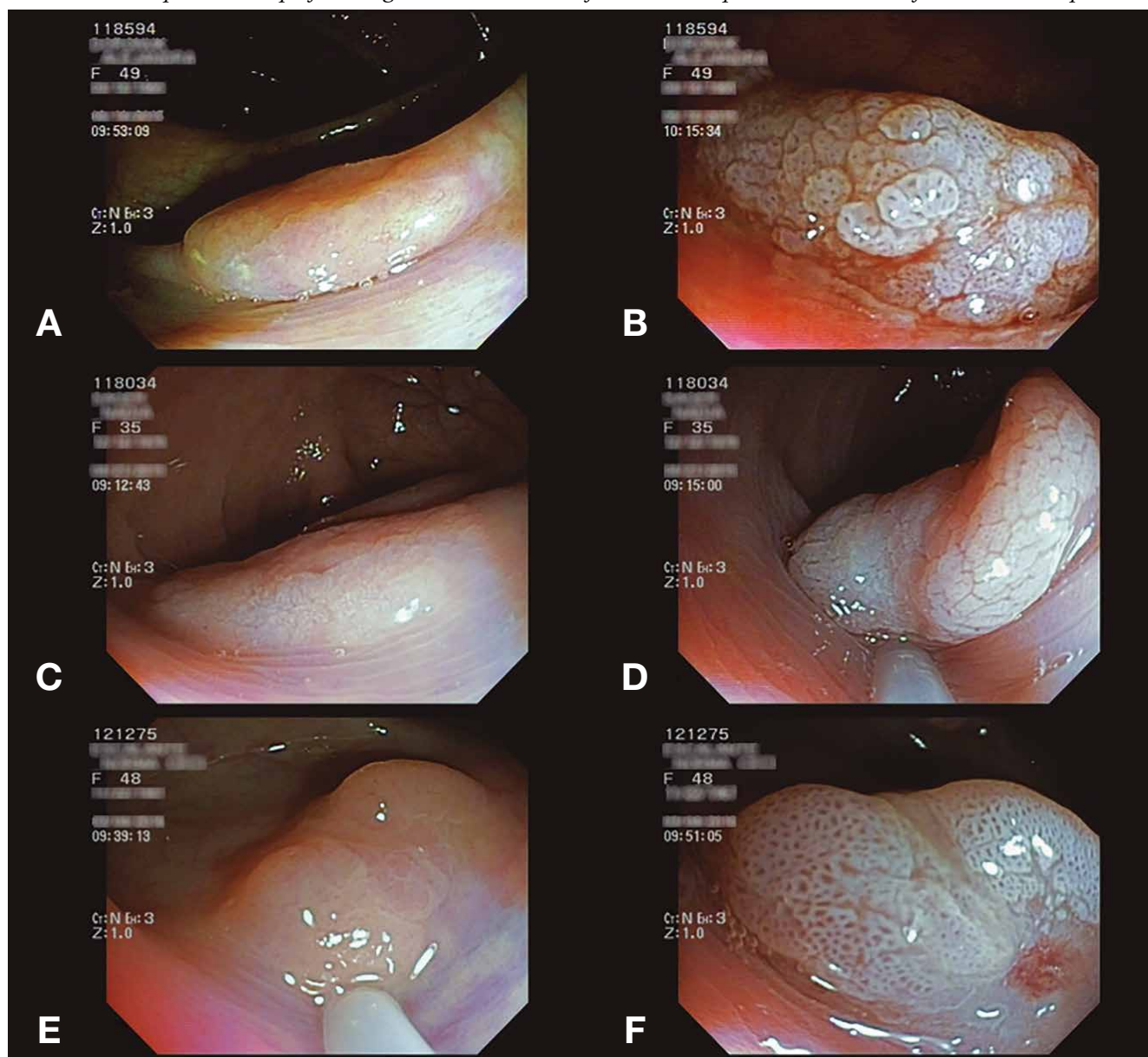
El diagnóstico endoscópico de los ASS/P fue confirmado histológicamente en todos los casos. El tamaño promedio de los pólipos fue de 12 mm (rango: 6-40 mm), todos fueron planos (categoría 0-IIa de la clasificación de París), y 85% estuvieron ubicados en el colon proximal.

Inmediatamente después de la aplicación de AA, el campo se volvió blanco. En 1 a 2 minutos el efecto desapareció en la mucosa normal mientras se intensificó en los ASS/P, generando un marcado contraste que persistió

hasta 10 minutos. Esto permitió una mejor identificación de los bordes de la lesión.

En 1-4 minutos de la aplicación, se evidenció un patrón de superficie característico: múltiples orificios negros contiguos, rodeados de tejido blanco opaco. En algunos ASS/Ps, sectores con orificios notoriamente más dilatados fueron interpretados como *pit pattern* Kudo modificado II-O. También se observó un levantamiento de los pólipos y un incremento en la firmeza de la pieza reseca (Figura 2).

Figura 2. Efectos del ácido acético sobre los ASS/P: **A, C, E** ASS/P del colon proximal (Olympus CF 150 - luz blanca estándar); **B, D, F** las mismas lesiones luego de la aplicación de ácido acético 5%. Nótese en **B** acetoblanqueamiento, incremento del volumen y realzamiento del patrón de superficie; **D**) incremento del volumen debido al efecto mecánico; **F**) característico patrón de superficie luego de la mucólisis: orificios de las criptas dilatados con tejido blanco interpuesto.



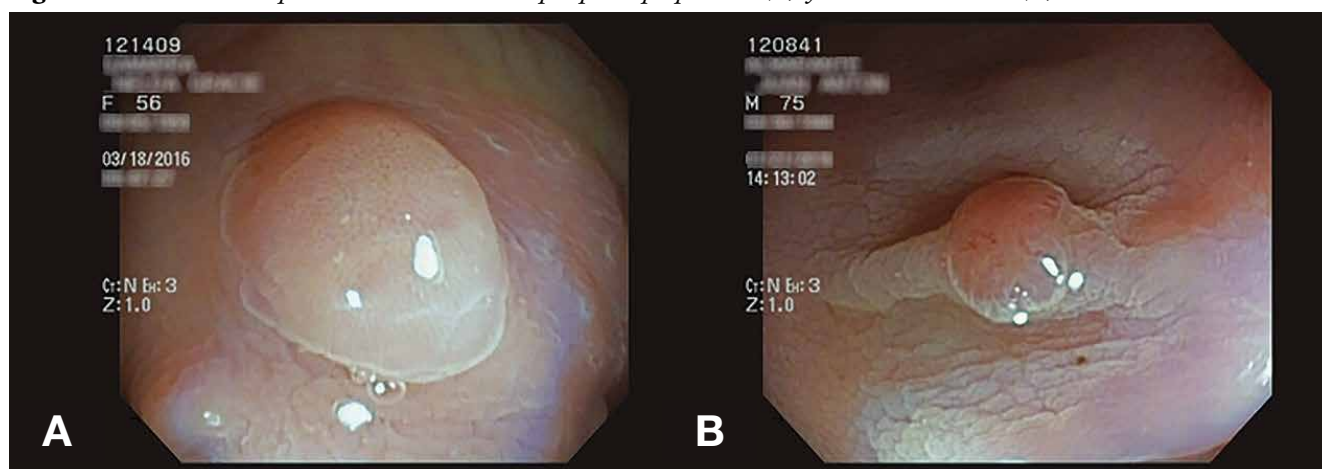
Respecto de los adenomas convencionales, la presunción endoscópica se confirmó histológicamente en la totalidad de las lesiones. El típico *pit pattern* (Kudo III-IV) fue realizado por el AA, el acetoblanqueamiento fue menos intenso que en los ASS/P y desapareció de manera centrífuga, tan rápido como en la mucosa normal (Figura 3B).

Respecto de los 30 supuestos pólipos hiperplásicos, hubo discrepancia endoscópico-histológica en 3 lesiones que fueron excluidas del análisis. El AA realizó un

pit pattern regular (Kudo I o II), con orificios más pequeños que en los ASS/Ps, distribuidos uniformemente. En ocasiones, atravesados por surcos, presentaron un aspecto cerebriforme. El acetoblanqueamiento fue menos intenso y de más corta duración comparados con los ASS/Ps (Figura 3A).

No se registraron complicaciones inmediatas ni tardías relacionadas con la cromoendoscopia o con la polipectomía.

Figura 3. Cromoendoscopia con ácido acético en pólipos hiperplásicos (A) y adenoma tubular (B).



Discusión

En este trabajo hemos observado que la aplicación de AA sobre ASS/P delimita sus bordes, expone su patrón de superficie y aumenta la firmeza de su tejido. El AA ha sido usado ampliamente para el diagnóstico de displasia y cáncer temprano en el tracto digestivo superior.⁵ Su aplicación sobre la mucosa colónica, solo o combinado con otra tinción, se ha reportado sobre pólipos pequeños, adenomatosos, hiperplásicos y adenocarcinomas.⁶ Estos estudios se refieren principalmente al efecto mucolítico, y al acetoblanqueamiento utilizando técnicas de magnificación. Una publicación reciente reporta el efecto del AA combinado con indigo carmín aplicado sobre 9 ASS/Ps para mejorar la visualización de sus márgenes.⁷

Nosotros utilizamos AA al 5% como único elemento de contraste y equipos de luz blanca no Xenón, sin HD, NBI ni magnificación. Previamente a este trabajo, evaluamos concentraciones crecientes in vivo (1.5, 3, 4 y 5%), tomando muestras de mucosa normal circundante para determinar el efecto sobre la misma. No hubo cambios histopatológicos significativos en la mucosa colónica normal ni en la pieza reseca. Identificamos un resultado óptimo y reversible con una concentración

del 5%. Las características de la acetorreacción sobre los ASS/Ps podrían explicarse por sus particularidades moleculares e histológicas.

Los ASS/Ps presentan una densidad incrementada de citoqueratinas,⁸ expresadas por un fenotipo aberrante (CK7+/CK20+)⁹ observado únicamente en pólipos y cánceres serrados. Estas proteínas son el sustrato intracelular de la reacción y podrían justificar el particular acetoblanqueamiento.

La presencia de células caliciformes anormales en la base de las criptas¹⁰ genera una hiperproducción de moco con expresión de un fenotipo atípico de mucinas (MUC2+; MUC5AC+; MUC1+; MUC4-).¹¹ El exceso de moco dilata las criptas en toda su extensión. Luego de la mucólisis, estas criptas dilatadas se evidencian como los orificios negros, que constituyen el elemento básico del patrón de superficie aserrado.

La adherencia laxa a la submucosa permitiría que el engrosamiento reactivo de las citoqueratinas se evidencie como un levantamiento de estas lesiones.

Dadas la seguridad de la técnica y la experiencia de nuestro servicio,^{12, 13} todas las resecciones se realizaron

con asa fría de polipectomía, sin inyección submucosa, encontrando particular beneficio en el sutil levantamiento de las lesiones. La persistencia del acetoblanqueamiento permitió la detección de tejido serrado residual, diferenciándose del NBI e índigo carmín que pierden su utilidad en presencia de sangre.

Nuestras fortalezas son la estandarización de la técnica realizada por un único operador y la recolección sistemática de los datos sobre posibles complicaciones a las tres semanas. Las debilidades, que se realizó en un único centro, con un único operador. Futuros estudios deberían randomizar lesiones, establecer acuerdos interobservadores, y medir con precisión la eficacia de su utilización durante las vigilancias.

Proponemos el estudio de otras aplicaciones de esta técnica, como en síndromes de poliposis aserrada, búsqueda de recidivas locales en cicatrices y áreas tatuadas, detección de focos displásicos en AAS/P, clasificación de subtipos de AAS/P de acuerdo con su patrón de superficie. Es probable que existan distintos fenotipos de ASS/P con diferente comportamiento biológico. Estudios dirigidos sobre patrones de citoqueratinas y mucinas podrían orientar sobre estas diferencias.

Conclusión

El ácido acético interactúa con los AAS/P provocando cambios estructurales reversibles cuyas manifestaciones ópticas y mecánicas exceden un mero cambio de coloración. En este estudio piloto, el AA 5% aplicado sobre ASS/P fue seguro y útil para caracterizarlos, definir sus bordes y levantarlos. Es una técnica sencilla y de bajo costo, aplicable con cualquier endoscopio y tiene el potencial de reducir las resecciones incompletas de ASS/P.

Sostén financiero. *No se han recibido aportes económicos para la realización de este estudio.*

Referencias

1. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011; 42: 1-10.
2. Vleugels JL, Ijspeert JE, Dekker E. Serrated lesions of the colon and rectum: The role of advanced endoscopic imaging. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 675-686.
3. Hazewinkel Y, López-Cerón M, East J, Rastogi A, Pellisé M, Nakajima T, van Eeden S, Tytgat KM, Fockens P, Dekker E. Endoscopic features of sessile serrated adenomas: validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 916-924.
4. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, Levy LC, Toor A, Mackenzie TA, Rosch T, Robertson DJ. Incomplete polyp resection during colonoscopy—results of the Complete Adenoma Resection (CARE) Study. *Gastroenterology* 2013; 144: 74-80.
5. Tholloor S, Bhattacharyya R, Tsagakournis O, Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Acetic acid chromoendoscopy in Barrett's esophagus surveillance is superior to the standardized random biopsy protocol: results from a large cohort study. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 417-424.
6. Togashi K, Hewett DG, Whitaker DA, Hume GE, Francis L, Appleyard MN. The use of acetic acid in magnification chromocolonoscopy for pit pattern analysis of small polyps. *Endoscopy* 2006; 38: 613-616.
7. Yamamoto S, Shafazand M. Acetic acid-indigocarmine mixture for evaluating the margins of sessile serrated adenomas/polyps. *Dig Endosc* 2017; 29: 817-818.
8. Lambert R, Rey JF, Sankaranarayanan R. Magnification and chromoscopy with the acetic acid test. *Endoscopy* 2003; 35: 437-445.
9. Majumdar D, Tiernan JP, Lobo AJ, Evans CA, Corfe BM. Keratins in colorectal epithelial function and disease. *Int J Exp Pathol* 2012; 93: 305-318.
10. Snover DC, Jass JR, Fenoglio Preiser C, Batts KP. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 380-391.
11. Biemmer-Hüttnann AE, Walsh MD, McGuckin MA, Ajioka Y, Watanabe H, Leggett BA, Jass JR. Immunohistochemical staining patterns of MUC1, MUC2, MUC4 and MUC5AC mucins in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and traditional adenomas of the colorectum. *J Histochem Cytochem* 1999; 47: 1039-1048.
12. Barros RA, Monteverde MJ, Barros RF, De Elizalde S, Barros AS. Safety and efficacy of cold snare resection of non-polypoid colorectal lesions (0-IIa and 0-IIb)]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2014; 44: 27-32.
13. Barros RA, Monteverde MJ, Barros RF, Barros AS. Cold snare resection of a nonpolypoid lesion > 45 mm. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 1176-1177.