

TECHNIQUES ENDOSCOPIQUES

ENDOSCOPIC TECHNIQUES

Coloration vitale du tractus gastro-intestinal

W. WEBER, Carla OHLERTH, M. JUNG

Internal Medicine/Gastroenterology, St. Hildegardis-Krankenhaus, Academic Teaching Hospital of Johannes Gutenberg-University, Mainz (Germany)

Vital staining in the gastrointestinal tract

RÉSUMÉ

Au cours des dernières années, les méthodes de coloration ont pris de plus en plus d'importance en endoscopie digestive. Le but de l'endoscopie diagnostique est de visualiser les structures épithéliales et de détecter les altérations de la muqueuse normale. Le pronostic défavorable de l'évolution des tumeurs gastro-intestinales requiert une détection précoce des anomalies des muqueuses et des méthodes de thérapie locale. Les vidéo-endoscopes modernes à haute résolution permettent de visualiser de façon remarquable les fins détails de l'épithélium. Cette visualisation de la surface épithéliale peut encore être améliorée par une coloration complémentaire. Les termes de « colorations vitales » et de « chromoendoscopie » sont synonymes. En combinant la technique avec les progrès instrumentaux et le développement des endoscopes grossissants, la chromoendoscopie a acquis une importance considérable.

La solution au Lugol permet une reconnaissance et une démarcation optimales de la dysplasie et du carcinome au début dans la zone des cellules épidermoïdes de l'œsophage. Le bleu de méthylène colore sélectivement la métaplasie intestinale de l'œsophage de Barrett. Selon des essais récents, la différenciation des zones de dysplasie localisées dans une métaplasie intestinale peut aussi être rendue possible grâce à la coloration par le bleu de méthylène. L'application de l'indigo carmin améliore la détection du cancer gastrique au début et est en même temps utile avant résection endoscopique locale. Les colorations du duodénum par l'indigo carmin ou par le bleu de méthylène sont particulièrement utiles à la mise en évidence d'une atrophie muqueuse partielle. La coloration vitale du côlon par l'indigo carmin et par le crésyl violet parfois utilisé comme coloration supplémentaire, permet une analyse détaillée des très petites lésions coliques, en particulier de type plat et/ou déprimé, ainsi que la prédiction de leur évolution histologique. La chromoendoscopie selon la classification des puits est particulièrement importante avant de prendre une décision thérapeutique (résection muqueuse endoscopique, exérèse chirurgicale).

La chromoendoscopie, technique simple, bon marché, et rapide, est largement utilisée en endoscopie gastro-intestinale. Des études complémentaires au sujet de l'équipement technique, du protocole de coloration et de la variation inter-observateurs seront nécessaires pour permettre à la chromoendoscopie de devenir un procédé diagnostique standard en endoscopie de routine.

SUMMARY

In the last years staining methods became more and more important in endoscopy of the gastrointestinal tract. The aim of diagnostic endoscopy is to make epithelial structures visible and to detect alterations of normal mucosa. The poor prognosis of progressive gastrointestinal tumors requires an early detection of mucosal abnormalities and methods for local therapy. Using modern high-resolution videoendoscopy remarkable improvements in the visualization of fine epithelial details have been made possible. Enhancement of the epithelial surface can be achieved by additional staining. Vital staining and chromoendoscopy are synonymous for the same techniques. In combination with technical progress, the development of magnifying endoscopes, chromoendoscopy gains a considerable importance.

Lugol-solution leads to an optimized recognition and demarcation of dysplasia and early carcinoma in the squamous cell part of the esophagus. Methylene blue selectively stains the intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. According to recent trials also differentiation of dysplastic areas within intestinal metaplasia may be possible by methylene blue staining. The application of indigo carmine improves the detection of early gastric cancer and in the meantime it is necessary before local endoscopic resection. Staining the duodenum with either indigo carmine or methylene blue is especially beneficial for visualizing partial mucosal atrophy. Vital staining in the colon with indigo carmine and optional dying with cresyl violet enables the detailed analysis of minute colon lesions, especially flat and/or depressed type, and the prediction of their histological outcome. Chromoendoscopy is remarkably important before further decisions concerning the therapy according to the pit pattern classification (endoscopic mucosal resection, surgical removal).

Chromoendoscopy as a technically simple, cheap and not very time-consuming method is increasingly accepted in gastrointestinal endoscopy. Further studies concerning for example technical equipment, staining protocol and inter-observer variation will be required to establish chromoendoscopy as a standard diagnostic procedure in routine endoscopy.

Tirés à part : D^r W. WEBER or D^r Carla OHLERTH, St.Hildegardis-Hospital, Hildegardstraße 2, 55131 Mainz (Germany).

Mots-clés : adénome plat et/ou déprimé, cancer au début, cancer colique, cancer gastrique, carcinome épidermoïde, chromoendoscopie, dysplasie, maladie cœliaque, œsophage de Barrett, puits glandulaires.

Key-words : Barrett's esophagus, colon cancer, chromoendoscopy, dysplasia, early cancer, flat and/or depressed adenoma, gastric cancer, pit pattern, sprue, squamous cell carcinoma.

INTRODUCTION

Au cours des dernières années, l'intérêt pour la chromoendoscopie – ou coloration vitale – s'est accru en endoscopie diagnostique. Cette technique a pour but de détecter des altérations muqueuses néoplasiques au stade initial et de permettre des biopsies ciblées. La coloration vitale de la muqueuse a été introduite par Schiller (1933) qui a utilisé la coloration au Lugol pour détecter des lésions néoplasiques débutantes du col utérin [1]. Au cours des années 60 et 70, la solution au Lugol a été de plus en plus utilisée dans le diagnostic de cancer de l'œsophage [2, 3]. Au début des années 90, et plus particulièrement au Japon, les techniques de coloration vitale ont été remises à jour en fonction des développements techniques des endoscopes [4]. Au cours des 10 dernières années en Europe et aux Etats-Unis, les différentes colorations vitales ont éveillé un intérêt croissant focalisé sur l'endoscopie diagnostique des modifications épithéliales de l'œsophage (par exemple : œsophage de Barrett, cancer à cellules squameuses) et du côlon (polypes, dysplasie, cancer au début).

Les différentes solutions de colorants utilisées en chromoscopie répondent à trois critères différents (tableau I) : les « colorants vitaux » tels le bleu de méthylène et le Lugol sont absorbés par certaines cellules épithéliales et permettent leur identification simultanée (par ex. : le bleu de méthylène détecte l'épithélium cylindrique spécialisé de l'œsophage de Barrett, la solution au Lugol colore les cellules squameuses). Un « colorant de surface » tel l'indigo carmin contraste de façon évidente le relief de la muqueuse. Les « colorants de contraste » sont surtout utilisés dans le côlon et en général les images microscopiques de lésions étendues observables au moyen d'endoscopes à haute résolution. Une « coloration réactive », par exemple avec le rouge Congo, est basée sur une réaction chimique de cellules épithé-

liales spécifiques. En Europe, les colorations réactives sont peu utilisées du fait de leur faible pouvoir diagnostique, mais au Japon les endoscopistes utilisent le rouge Congo pour détecter le cancer gastrique à son début [5].

CHROMOENDOSCOPIE DU TRACTUS GASTRO-INTESTINAL SUPÉRIEUR

Chromoendoscopie du carcinome œsophagien épidermoïde

En Europe, la détection du cancer de l'œsophage (CO) ne détecte malheureusement qu'un petit nombre de cas. En France, le CO est la troisième cause de décès par cancer digestif [6]. Un étude de Froehlichert et de Miller évaluant 902 207 examens endoscopiques du tractus gastro-intestinal supérieur a dénombré seulement 51 carcinomes au stade T1 [7]. En France, 4 % seulement des carcinomes à cellules squameuses ne sont diagnostiqués qu'au stade initial précédant l'envahissement de la sous-muqueuse. Le pronostic médiocre du CO est généralement attribué à un diagnostic tardif. En endoscopie de routine, seules des altérations minimales de la muqueuse telles des zones rougeâtres diffuses ou focalisées sont observables et indiquent une dysplasie ou un cancer au début. Ces lésions ne sont détectables qu'au cours d'un examen consciencieux grâce à un endoscope à haut pouvoir de résolution. Dans ces circonstances, la coloration au Lugol peut apporter une aide précieuse à la détection de petites lésions muqueuses. L'iode de la solution du Lugol réagit avec le glycogène de l'épithélium squameux normal et le colore en brun foncé [8]. La muqueuse porteuse d'altérations pathologiques, dysplasie ou inflammation, peut être mise en évidence par contraste avec des zones peu ou non colorées à la suite d'une diminution du glycogène intracellulaire (Fig. 1 a et b). Cependant la coloration

TABLEAU I
COLORANTS VITAEUX ET LEURS INDICATIONS

Colorant	Concentration [%]	Application	Indication
Colorant absorbant			
Solution de Lugol Bleu de méthylène	0,5 - 3 1	œsophage œsophage duodénum	dysplasie/Ca in SCC Barrett's ; dysplasie/Ca sur Barrett maladie coeliaque, malabsorption
Bleu de toluidine	1		dysplasia/Ca in SCC
Crésyl violet	0,2	côlon (associé à l'indigo carmine)	puits glandulaires ; bords des lésions polypoïdes ; dysplasie et Ca au début
Colorant de contraste			
Indigo carmin	0,4	côlon, duodénum, œsophage	puits glandulaires ; bords des lésions planes ; dysplasie/ Ca au début ; malabsorption ; maladie coeliaque dysplasie/ Ca au début dans un OB
Colorant réactif			
Rouge Congo	0,3	estomac	cancer gastrique au début
Rouge phénol		estomac	diagnostic de <i>H. pylori</i>

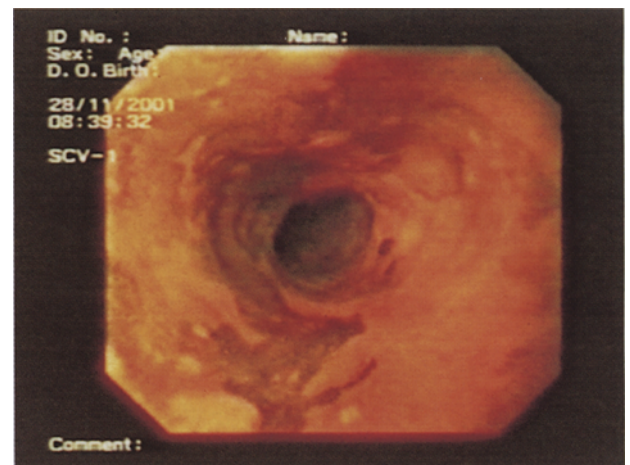
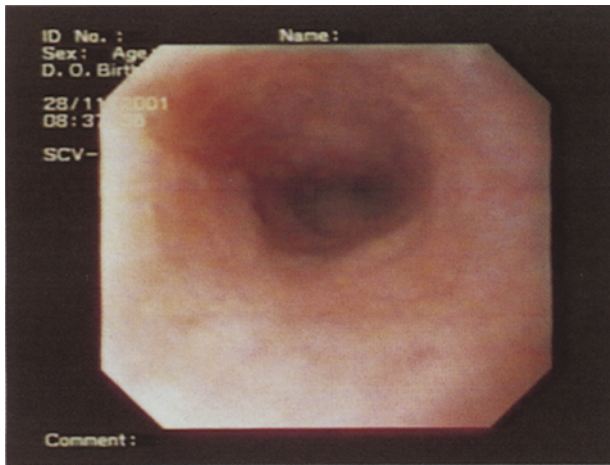


Figure 1 a/b

Coloration de l'osophage avec une solution de Lugol
Après coloration au Lugol, à l'examen histologique, les zones non colorées détectées correspondent à des carcinomes épidermoïdes.
Lugol staining in the esophagus.
After Lugol staining negative areas could be detected showing squamous cell carcinomas in biopsies.

à l'iode n'est pas très spécifique. Toutefois, la spécificité de la détection d'une transformation maligne est augmentée grâce à l'application préliminaire d'acide [11]. Les examens de dépistage dans des groupes à haut risque (par ex. grands fumeurs, grands buveurs, cancer anamnestique de la tête et du cou) ont montré un taux diagnostique supérieur à celui de l'endoscopie de routine [9, 10]. Les endoscopistes japonais ont amélioré la sensibilité du diagnostic de la dysplasie de haut degré ou du carcinome invasif de 62 à 92 % après coloration avec une solution de Lugol [12]. D'autre part, une étude française a évalué le dépistage dans une population à haut risque par application d'une solution de Lugol et n'a pas pu mettre en évidence de différence significative dans le nombre de carcinomes de l'œsophage détectés. Toutefois, l'étendue muqueuse du cancer de l'œsophage peut être évaluée avec plus de précision. De plus, les cancers secondaires de l'œsophage auparavant non identifiables et les lésions satellites ont pu également être détectées [13]. En conclusion, le colorant au Lugol est nécessaire avant un traitement endoscopique local, résection muqueuse endoscopique ou thérapie photodynamique. Enfin, le dépistage des patients à haut risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage à cellules squameuses semble être possible.

Chromoendoscopie de l'œsophage de Barrett et de ses complications

L'œsophage de Barrett (OB) est caractérisé par la présence d'un épithélium intestinal spécialisé dans une zone de métaplasie de l'épithélium cylindrique. Chez les patients souffrant de maladie de reflux gastro-œsophagien, la prévalence du OB est d'environ 8-20 %. Les patients dont les biopsies ont prouvé un OB sont exposés à un risque 30 à 40 fois plus élevé de développer un adénocarcinome [14]. Des études récentes ont montré qu'un OB, tant court que long, expose à un risque accru d'adénocarcinome [15]. La

pratique de prélèvements biopsiques en quadrant tous les 1 à 2 cm dans l'épithélium cylindrique est considérée comme le standard de référence. Puisque l'épithélium spécialisé est invisible en endoscopie de routine, la coloration au bleu de méthylène est un moyen de visualiser ce type d'épithélium intestinal (Fig. 2 a/b). Le bleu de méthylène est un colorant vital absorbé par l'épithélium de l'intestin grêle et du côlon. En outre, il colore sélectivement et de manière très précise la métaplasie intestinale de l'œsophage et de l'estomac [16, 17]. Comparées aux biopsies conventionnelles, les biopsies prélevées après coloration par le bleu de méthylène ont l'avantage de détecter l'épithélium spécialisé dans un OB traditionnel (> 30 cm) [18]. Les biopsies prélevées de manière conventionnelle dans un OB court n'ont confirmé une métaplasie intestinale que dans 30 à 50 % des cas [18]. Quoique la mise en évidence d'un épithélium intestinal spécialisé semble difficile, en particulier dans l'OB court, Sharma a pu montrer que chez 75 patients porteurs d'un OB court, les biopsies ciblées après chromoendoscopie au bleu de méthylène étaient supérieures par comparaison aux biopsies prélevées au hasard. En outre, la détection d'une métaplasie intestinale requiert un nombre de prélèvements nettement inférieur [20]. De plus, la valeur diagnostique des biopsies ciblées après coloration au bleu de méthylène est nettement supérieure aux prélèvements biopsiques en quadrant. Dans une étude récente, Wo n'a pas pu montrer de différence de spécificité et de sensibilité dans la détection de la métaplasie intestinale des biopsies ciblées après coloration au bleu de méthylène en comparaison avec les biopsies prélevées au hasard [21]. Ces résultats négatifs de la chromoendoscopie au bleu de méthylène résultent vraisemblablement de variations dans les techniques de coloration (par exemple allongement du temps de coloration, plus grand volume d'eau de rinçage, etc.). D'autres facteurs tels la variabilité inter-observateur

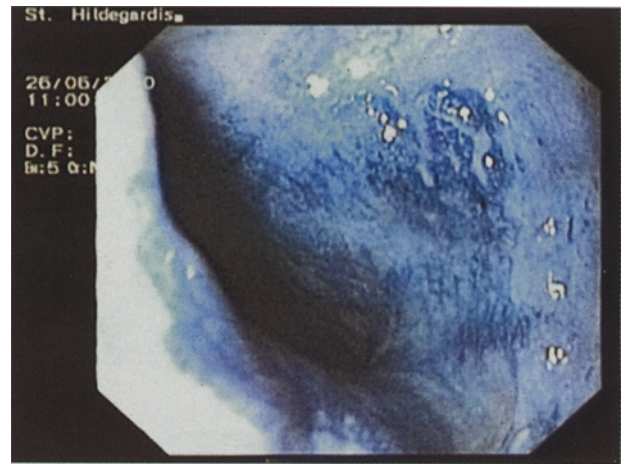
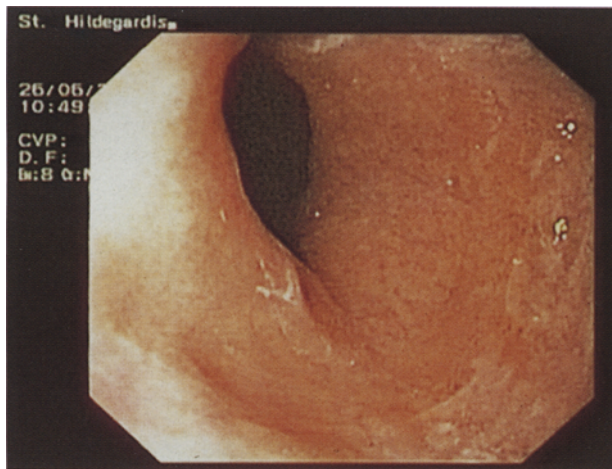


Figure 2 a/b

Œsophage de Barrett court avant et après coloration au bleu de méthylène dans un épithélium cylindrique.
Short Barrett's esophagus before and after methylene blue staining within the columnar lined epithelium.

dans la classification des zones colorées, le nombre d'endoscopistes concernés, et l'expérience de l'opérateur, doivent aussi être pris en considération. Des études prospectives sont nécessaires pour permettre une standardisation du protocole de coloration et une détermination de la variabilité inter-observateurs.

Outre la possibilité de détection d'une métaplasie intestinale, l'intensité et la présence ou l'absence de coloration permettent aussi d'identifier des lésions de dysplasie dans l'épithélium épidermoïde. Le bleu de méthylène est absorbé par le cytoplasme. Dans la dysplasie et dans les carcinomes, on observe une augmentation du rapport noyau/cytoplasme et du nombre de cellules caliciformes, entraînant une réduction de l'absorption du colorant. Le degré de dysplasie et l'intensité de la coloration sont inversement proportionnels. Ceci est particulièrement observable dans un EB de type long. Dans un EB de type court, les zones peu ou pas colorées représentent de l'épithélium épidermoïde gastrique ou jonctionnel exempt de risque de malignité. Canto a identifié des dysplasies dans des zones de coloration décroissante allant du bleu foncé au bleu clair ou même non colorées [22]. En effet, la précision du diagnostic dans la détection des altérations malignes aux premiers stades peut être améliorée par l'association de la chromoendoscopie et d'endoscopes à haute résolution et dès lors conduit à un traitement thérapeutique local (par ex. résection muqueuse endoscopique, thérapie photodynamique).

Chromoendoscopie du cancer gastrique à un stade initial

En Europe, le cancer gastrique a une incidence décroissante. En Allemagne, l'incidence est inférieure à 20000 cas par an. Seuls 5 à 10 % du nombre total de cancers sont diagnostiqués au stade initial. En revanche, environ 40-50 % des cancers gastriques sont détectés au stade de cancer débutant avec une incidence élevée et une prévalence identique aux

taux observés au Japon. Dans le cancer gastrique débutant, un taux de survie de 5 ans est obtenu dans 95 % des cas après gastrectomie totale et résection ganglionnaire [23].

Le cancer peut être différencié à un stade précoce s'il est de type muqueux ou sous-muqueux, et si l'histologie révèle un type intestinal et diffus. La résection endoscopique n'est réalisable que si le cancer à un stade initial est limité à la muqueuse, est modérément ou bien différencié et si son extension est limitée. Il est déconseillé de soumettre à un traitement endoscopique local les carcinomes à cellules en bague à chaton, ou les carcinomes peu différenciés et ulcérés. Avant de décider l'opportunité d'un traitement curatif local pour cancer gastrique au début, le type et l'extension des lésions doivent être décrits avec précision. D'après la classification japonaise, on distingue 5 types : proéminent, plat, déprimé, ou combiné déprimé et plat, et déprimé [24]. La distinction précise n'est possible qu'après coloration de la surface muqueuse. Dans ce but, on utilise les colorants de contraste, tel l'indigo carmin (Fig. 3). Dans une très importante étude japonaise, les lésions suspectes furent d'abord classées comme malignes ou bénignes par l'endoscopie conventionnelle. Après coloration des lésions à l'indigo carmin, le caractère malin de 52 sur 63 carcinomes plats à un stade initial put être définitivement affirmé. Neuf des 23 cas classés au départ comme « malignité non détectée » furent modifiés en « malignité certaine » et 19 cas sur 40 définis au départ comme « lésions bénignes » furent reclassés « malignité certaine » après coloration à l'indigo carmin [25]. La chromoendoscopie gastrique par l'indigo carmin permet la détection de cancers gastriques de très petite taille, superficiels, résecables par une endoscopie en fonction du type, de l'extension et de l'état clinique.

Chromoendoscopie dans la maladie cœliaque

Au cours des années 70, les colorations au bleu de méthylène ou à l'indigo carmin furent surtout utili-

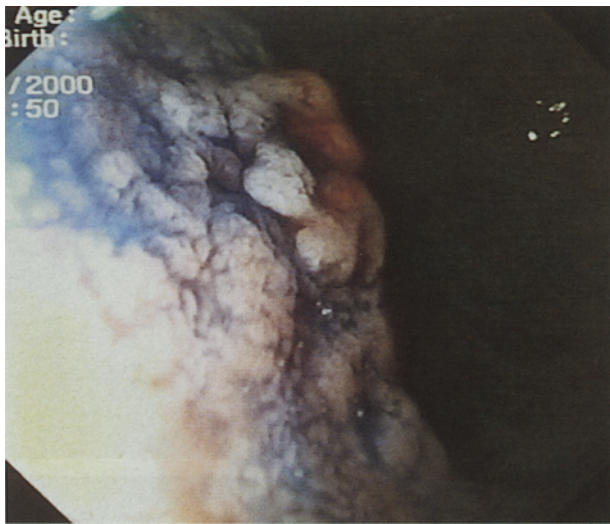


Figure 3

Cancer gastrique au début, de type plat déprimé, après coloration à l'indigo carmin. L'UES met en évidence un carcinome de stade T1.
Flat depressed type in early gastric cancer after staining with indigo carmine. Ultrasonography demonstrated a T1-carcinoma.

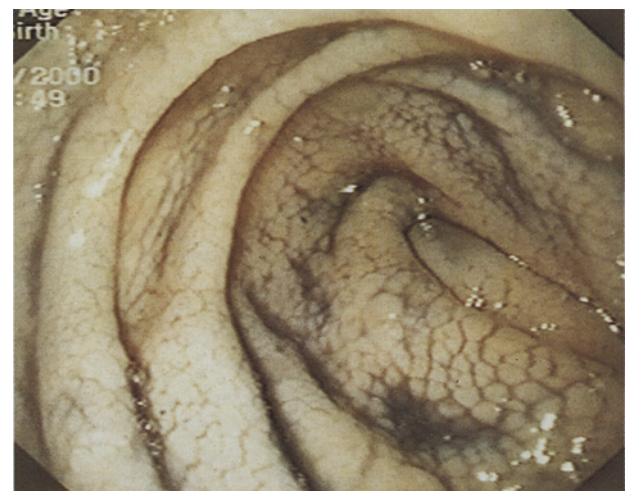
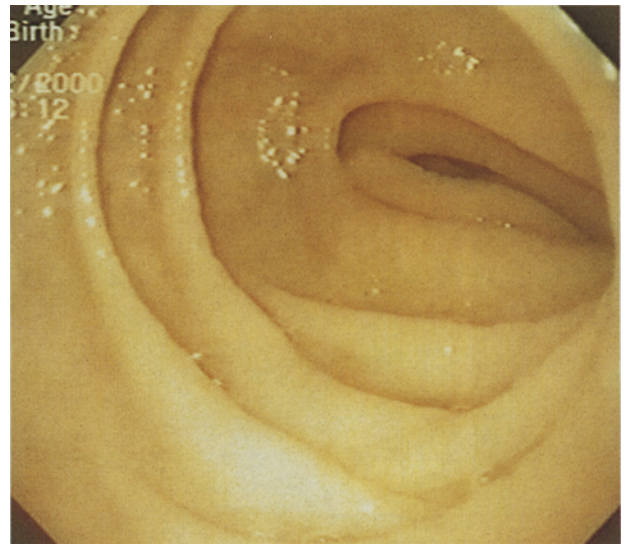


Figure 4 a/b.

Partie duodénale descendante - coloration à l'indigo carmin.
Maladie coeliaque avec atrophie villose de la muqueuse duodénale.
Aspect en mosaïque, typique, résultant de l'atrophie villose.
Pars descendens duodeni - staining with indigo carmine
Celiac disease with villous atrophy of the duodenal mucosa. Typical mosaic pattern as a result of villous atrophy.

sées dans les lésions bulbaires telles l'hétérotopie et la métaplasie gastriques [26, 27] ou l'ulcère duodénal [28]. Depuis la disponibilité des inhibiteurs de pompe à protons, et l'éradication de *H. pylori*, la coloration des lésions peptiques a perdu de son importance. La maladie cœliaque ou toute autre forme de malabsorption, telle la jéjunite ulcéreuse, le lymphome multinodulaire ou l'amyloïdose, sont les seules indications de colorations du duodénum [29]. En endoscopie de routine, chez un patient porteur de maladie cœliaque, on observera une atrophie muqueuse typique avec une réduction ou une perte des plis duodénaux, un aplatissement des plis duodénaux, une muqueuse duodénale en mosaïque, et des vaisseaux sous-muqueux visibles [30] (Fig. 4 a/b). Dans la plupart des études, la présence d'une ou de plusieurs des modifications précitées, apportent une sensibilité et une spécificité et une valeur prédictive positive ou négative approchant 90-100 % [30-33]. Toutefois dans quelques cas, telle l'atrophie partielle, l'atrophie villose a une distribution ponctuelle (un aspect piqueté) et des biopsies duodénales prélevées au hasard ont peu de chance de la mettre en évidence. Dans ces cas, la coloration au bleu de méthylène ou à l'indigo carmin sont très utiles. Les zones montrant une distribution ponctuelle d'atrophie muqueuse peuvent être détectées grâce à cette technique et des biopsies ciblées peuvent être prélevées [34].

Chromoendoscopie du tractus gastro-intestinal inférieur

En Europe et aux Etats-Unis, tant chez l'homme que chez la femme, le carcinome colorectal est un des cancers les plus communs et son incidence ne fait que croître. En Allemagne, le cancer colorectal est la seconde cause de décès parmi tous les décès liés au cancer. A l'exception des lésions malignes à un stade

initial, les tumeurs ont un pronostic négatif inchangé malgré l'optimisation récente de la thérapie. Dès lors, le but de la coloscopie de routine devrait être la détection et l'exérèse des lésions préneoplasiques et néoplasiques aux premiers stades. C'est alors que l'association de la chromoendoscopie et de l'endoscopie à haute résolution, grâce à des endoscopes à grossissement ou avec zoom, trouve toute son utilité.

La classification des puits glandulaires et son implication clinique

Les progrès continus de l'imagerie et l'amélioration de l'optique grâce au développement de colonoscopes à haute résolution et grossissants permettent *in vivo* une analyse détaillée de la surface muqueuse et la détection de lésions coliques de très petites tailles. Au cours des années 90, Kudo *et al.* ont déve-

TABLEAU II
CLASSIFICATION DES PUIITS GLANDULAIRES
APRÈS COLORATION À L'INDIGO CARMIN
SELON KUDO *ET AL.*

Pit Pattern Classification		
Type I		Round pits
Type II		Stellar or papillary pits
Type III L		Large tubular or roundish pits
Type III S		Small tubular or roundish pits
Type IV		Branch-like or gyrus-like pits
Type V		Unstructural pits

nach Kudo et al., Gastrointest Endosc 1996

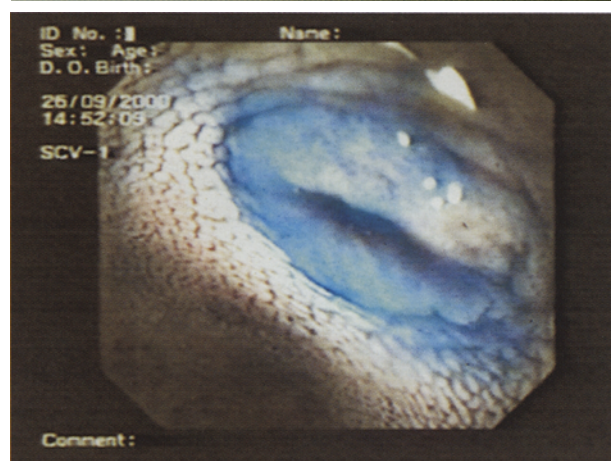
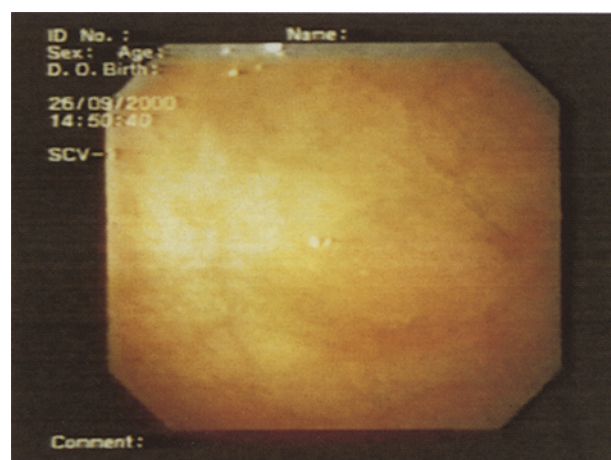


Figure 5 a/b

Petite altération muqueuse rougeâtre dans le rectum. La coloration à l'indigo carmin révèle un adénome plat porteur d'une dépression centrale (l'examen histologique démontre un adénome tubulovilleux avec néoplasie intra-épithéliale haut degré).

A small reddened mucosal alteration in the rectum. Staining with indigo carmine makes a flat adenoma with a central depression visible (histological tubulo-villous adenoma with high grade intraepithelial neoplasia).

loppé une classification des lésions muqueuses en fonction de la fine structure observable sur la surface muqueuse grâce à un endoscope grossissant [4]. La coloration de contraste à l'indigo carmin et la coloration optionnelle au crésyl violet permettent une meilleure visualisation de la surface muqueuse [4, 35] et rendent possible la classification des polypes coliques en lésions planes, planes/déprimées en fonction de leur apparence, de leur structure et de leur aspect après coloration (« classification des puits glandulaires ») (tableau II). En se basant sur l'aspect des puits glandulaires, il est possible d'établir un pronostic correct de l'évolution histologique et de l'existence d'une lésion maligne. De plus, la surface des lésions planes ou planes/déprimées est nettement plus visible après coloration (Fig. 5 a/b) [36, 37]. Une préparation intestinale adéquate et l'utilisation de butyl bromide, de scopolamine, associées à un examen minutieux sont nécessaires pour détecter des petites altérations muqueuses grâce à une coloration spécifique [38, 39]. Une coloration totale du côlon après administration d'une capsule remplie d'indigo carmin s'est avérée impossible [40, 41]. L'indigo carmin se dépose dans les orifices des cryptes coliques, dénommées « puits » et remplit plus particulièrement les crevasses des ulcères plans, les érosions et les plis, ce qui donne un contraste net entre les parties supérieures et inférieures de la lésion. L'arrangement spécifique des ouvertures des glandes dans les divers types de lésions est appelé « puits glandulaire » [42, 43]. Les puits glandulaires de type I et II, de forme régulière, arrondie et étoilée, présents dans la muqueuse colique normale, représentent des polypes inflammatoires ou hyperplasiques (Fig. 6 a/b). Les puits glandulaires de type IIIS, de forme tubulaire courte ou arrondie, et les puits de type IIIL (Fig. 7 a/b) à ouverture tubulaire large ou ronde représentent même des adénomes. Des lésions plus avancées avec des puits enroulés « type cervelet » sont classées puits glandulaires de type IV (Fig. 8 a/b/c). Des puits irréguliers ou « déstructurés » sont caractérisés par le type V et hautement suspects de carcinome. Dans

l'étude initiale de Kudo *et al.* [4], la corrélation entre les types de puits glandulaires visibles à l'endoscope grossissant et la classification établie par stéréomicroscopie des polypes résectionnés atteignait 75-88 % pour les lésions de types III-V. Pour les lésions de types I et II, la corrélation approchait seulement les 60 %. L'incidence des néoplasies plus avancées augmente avec le grade des puits glandulaires. Par exemple, dans le groupe de puits glandulaires II et II, 46 lésions ne montraient pas de malignité. En revanche, dans le groupe de puits glandulaires V, 22 des 33 lésions correspondent à des carcinomes prouvés, tandis que les puits glandulaires type IIIS se sont avérés malins dans seulement 3 lésions sur 32.

Dans une étude rétrospective de Kato *et al.* [44] les puits glandulaires de 3.438 lésions coliques furent observés sous endoscope avec zoom après coloration à l'indigo carmin et ensuite confrontés aux résultats histopathologiques définitifs établis après résection. La précision du diagnostic pour les lésions non-néoplasiques fut de 75 % (puits glandulaires de type I et II°, de 94 % pour les adénomes (types III et IV) et de

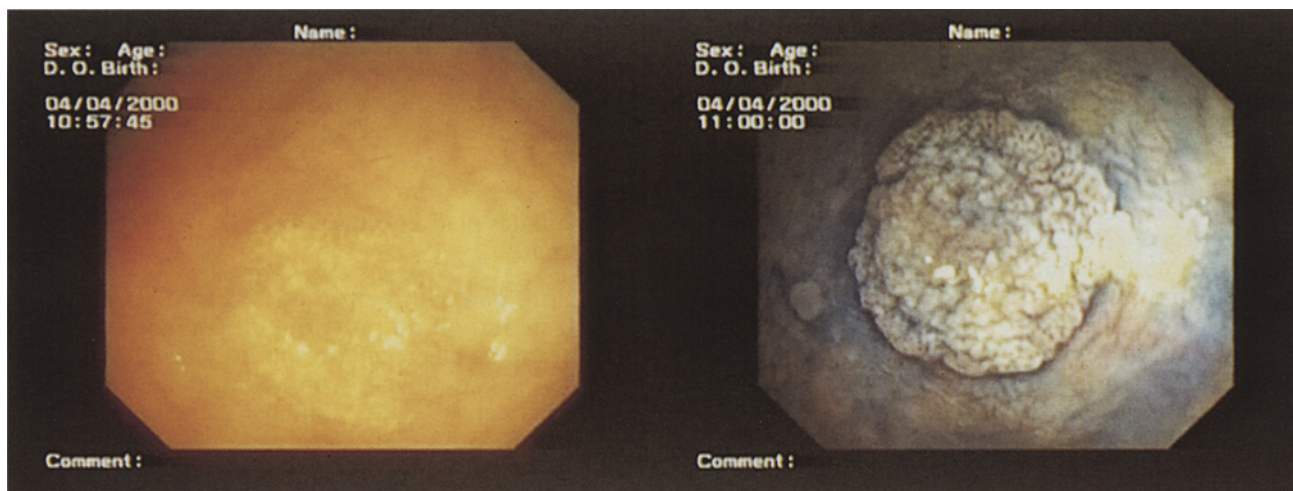


Figure 6 a/b
 Puits glandulaire de type II après coloration à l'indigo carmin. Histologie : polype hyperplasique, taille 3 mm.
 Type II pit pattern after staining with indigo carmine. Histology : hyperplastic polyp. Size 3 mm.

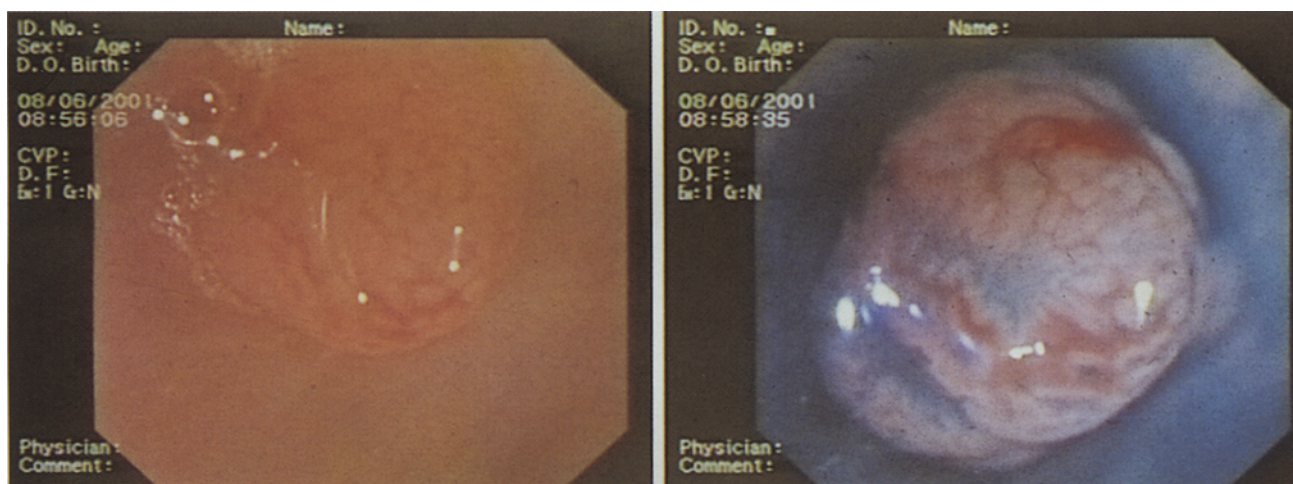


Figure 7a/b
 Puits glandulaire de type III L après coloration à l'indigo carmin et utilisation d'un endoscope grossissant (Olympus CFQ 160 ZI).
 Histologie : adénome tubulaire.
 Type III L pit pattern after dying with indigo carmine and using a magnifying colonoscope (Olympus CFQ 160 ZI). Histology : tubular adenoma.

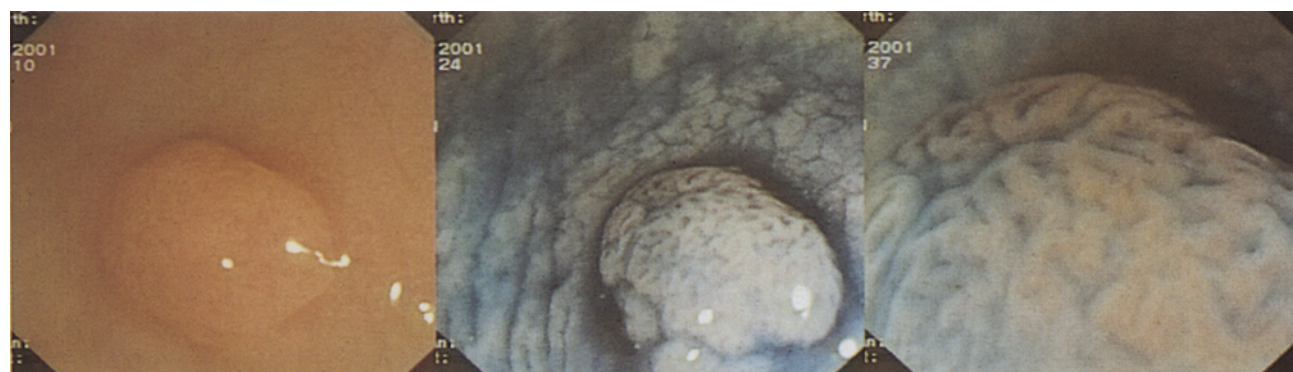


Figure 8 a/b/c
 Puits glandulaire de type IV après coloration à l'indigo carmin et grossissement. Histologie : adénome tubulo-villeux.
 Type IV pit pattern after staining with indigo carmine and magnification. Histology : tubulo-villous adenoma.

85 % pour les carcinomes invasifs (type V). Dans le groupe des puits glandulaires de type I et II on ne trouva aucun carcinome invasif, et dans les lésions de type V aucune lésion bénigne ne fut observée.

Ces résultats concordent avec les observations de Kudo *et al.* [45], fondées sur un très grand nombre de lésions colorectales (> 12 000) en vue d'améliorer le diagnostic préhistologique par référence à la classification des puits glandulaires. Les puits de type IIIS, dont les structures superficielles sont petites, rondes ou tubulaires, ont montré un carcinome invasif dans 13 % des lésions, alors qu'aucune ne fut trouvée dans le type IIIL. Le type VN, à puits glandulaires « déstructurés » montrait un carcinome dans 93 % des lésions. Les incidences des dysplasies et des malignités étaient parallèles à l'évolution des puits glandulaires du type IIIL, IIIS au type IV. Avec une sensibilité et une spécificité de 89-95 %, il est possible de faire la distinction entre des lésions non-néoplasiques et des lésions néoplasiques, ce qui concorde avec les résultats obtenus dans une étude précédente portant sur un nombre de cas plus restreint.

Au départ, la classification en puits glandulaires fut établie pour être utilisée lors de l'utilisation d'endoscopes grossissants [4, 48]. Au cours de la dernière décennie, les progrès continus en technologie digitale donnèrent naissance à une nouvelle génération d'instruments appelés vidéo coloscopes à haute résolution permettant une résolution optique améliorée [49]. Axelrad *et al.* [46] trouvèrent une sensibilité de 93 % et une spécificité de 95 % dans la distinction entre lésions adénomateuses et non adénomateuses lorsqu'ils utilisaient des vidéo coloscopes à haute résolution, sans avoir besoin de recourir à un endoscope grossissant. Cependant en ce qui concerne la distinction entre les puits glandulaires IIS et V, plusieurs études ont montré l'avantage des endoscopes grossissants [50, 51]. En outre, un examen effectué sous grossissement permet de détecter des foyers de cryptes atypiques [52, 53]. Des études ultérieures comparant les vidéo endoscopes à haute résolution et les endoscopes grossissants devraient permettre de définir l'utilisation recommandée des différents types d'endoscopes.

Dans une étude récente publiée par Kiesslich *et al.* [54], le sigmoïde et le rectum furent colorés à l'indigo carmin alors que rien de suspect n'avait été découvert par une coloscopie de routine. De façon surprenante, la coloration à l'indigo carmin a révélé 178 lésions muqueuses chez 27 des 45 patients porteurs d'une muqueuse qui semblait normale avant la coloration. Dans 165 de ces lésions, l'examen histologique a montré des polypes hyperplasiques. Dans 13 cas, il révéla des adénomes et 3 d'entre eux étaient porteurs de dysplasie importante. Sans savoir, on avait utilisé un endoscope grossissant ou un endoscope à haute résolution, la surface des puits des lésions pouvait être observée et interprétée de façon correcte dans tous les cas en utilisant la classification des puits glandulaires. Toutefois, cette méthode n'est pas réalisable en endoscopie de routine et l'étude a mis en évidence la nécessité d'un examen minutieux de la muqueuse

colique dans son ensemble à l'aide de coloscopes de nouvelle génération. De plus, la méthode offre la possibilité de colorer des lésions minimes, de montrer l'étendue des lésions planes et de distinguer la nature des lésions coliques avant la réponse de l'histologie [38, 39].

Adénomes plats et cancer colorectal précoce de type déprimé

Alors que Muto *et al.* en 1984 [55] montraient l'augmentation du potentiel de malignité des adénomes plats par comparaison avec les lésions polypoides, la chromoendoscopie contribuait à améliorer l'identification et les connaissances relatives aux lésions coliques planes et déprimées [47, 48], telles par exemple les lésions d'« adénome plat », d'« adénome déprimé », et de « cancer colorectal précoce de type déprimé ». Les adénomes plats et en particulier les adénomes déprimés ont un risque très élevé d'être porteurs de dysplasie de haut degré et d'adénocarcinome non-exophytique [41, 56]. Il existe des carcinomes de novo [57], à croissance souvent infiltrante diffuse associée à un envahissement précoce des vaisseaux et à des métastases au niveau des ganglions lymphatiques [58-60]. Dans la majorité des cas, les lésions coliques planes et déprimées ont été décrites par des auteurs japonais [4, 60-63]. En Grande-Bretagne, en utilisant la technique japonaise, Fujii *et al.* [36] ont pu montrer que beaucoup parmi ces lésions s'observaient aussi chez des patients anglais et n'étaient pas une spécificité japonaise. Ces résultats furent confirmés par une étude récente de Rembacken *et al.* [64]. Chez 1 000 patients consécutifs, 321 étaient porteurs d'un adénome en coloscopie de routine. 36 % d'entre eux étaient des adénomes plats, et 4 des 6 carcinomes furent détectés dans des lésions planes déprimées.

Un avantage majeur de la chromoscopie, et plus particulièrement lorsqu'elle est associée à l'endoscopie grossissante ou à haute résolution, est une amélioration du taux de détection des lésions petites et déprimées. La différenciation et la détermination exacte de la taille des diverses lésions planes, avec ou sans dépression centrale [65], ne sont possibles que grâce à la chromoscopie (Fig. 9 a/b). En outre, la chromoscopie permet une estimation correcte de la profondeur d'envahissement, fait très important pour le traitement ultérieur [4, 39, 45, 62].

Recommandations de la chromoendoscopie en cours de la coloscopie

La chromoscopie associée à l'endoscopie à haute résolution permet de détecter un nombre significativement plus élevé de lésions colorectales. La chromoscopie est nécessaire à l'identification correcte et à la classification du degré de malignité de ces lésions selon un classement morphologique des puits glandulaires, ce qui sert de base aux décisions thérapeutiques ultérieures. Les prélèvements (biopsies) ou les résections de petites lésions non adénomateuses (< 5 mm) ne sont pas nécessaires en cas de puits glandulaires de type I et II. Ceci représente une épargne

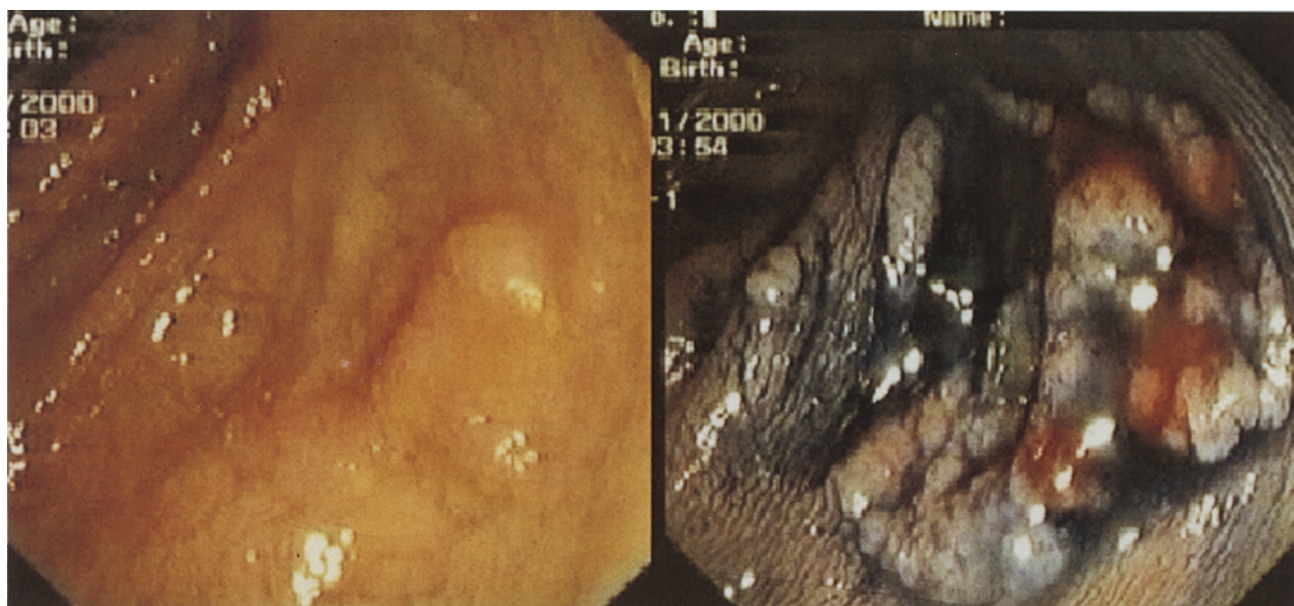


Figure 9 a/b

Erythème localisé dans le caecum. Après coloration à l'indigo carmin, on observe un polype plat de forme irrégulière. Puits glandulaires type III et IV. histologie : dysplasie de haut grade.

Localized erythema in the caecum. After staining with indigo carmine a flat irregularly shaped polyp is obvious. Pit pattern III and IV. Histology : high grade dysplasia.

de temps et d'argent. Il n'est pas impératif de colorer les adénomes polypoïdes empilés mais ils doivent être réséqués comme précédemment. Pour les lésions planes, la coloration vitale est recommandée afin de rendre visibles les bords des lésions surtout avant une résection muqueuse endoscopique. De plus, la coloration à l'indigo carmin est utile dans le diagnostic lors d'un envahissement profond selon le type de puits glandulaire visible en surface (type III-V) et pour détecter la présence des résidus de tissu polypeux après résection (polypectomie, EMR). Les lésions planes à puits glandulaires superficiels de type III à V, indicatifs de la présence de tissu néoplasique, doivent être réséquées. Les lésions déprimées de type IIS suggèrent une évolution fréquente vers une dysplasie de haut degré ou même un cancer colorectal précoce de type déprimé. Dès lors, une exérèse endoscopique de muqueuse s'impose ou à défaut ces lésions de type IIS doivent être réséquées par voie chirurgicale. Des altérations muqueuses planes-déprimées déstructurées en surface de type VN sont

principalement des carcinomes invasifs dont l'exérèse chirurgicale est recommandée. D'autre part, l'utilisation de l'indigo carmin dans les cas de colite ulcéraire peut contribuer à la détection des dysplasies muqueuses [66]. Le diagnostic des formes atténuées de polyposse colique adénomateuse est facilité grâce à la détection de très petits adénomes [67] et celui de la colite collagène paraît amélioré [68]. La démonstration de ces avantages nécessite des études prospectives et contrôlées. De telles études devraient comparer les endoscopes à haute résolution et les endoscopes grossissants, étudier les variations inter-observateurs, être capables de mieux caractériser la valeur de la classification des puits glandulaires et orienter vers une utilisation plus sélective des différents types d'endoscopes. Si la chromoscopie devient hors du Japon une technique standard, on devrait obtenir une réduction de l'incidence des carcinomes colorectaux et pour le patient bénéficier d'un diagnostic plus précoce des adénocarcinomes non-polypoïdes.

RÉFÉRENCES

- SCHILLER W. — Early diagnosis of carcinoma of the cervix. *Surg. Gynec. Obstet.*, 1933, 56, 210-222.
- VOEGELI R. — Die Schiller'sche Jodprobe im Rahmen der Ösophagusdiagnostik. *Prakt. Oto-Rhino-Laryngol.*, 1966, 28, 230-239.
- ENDO M., SAKAKIBARA N., SUZUKI H. *et al.* — Observation of esophageal lesions with the use of endoscopic dyes. *Prog. Dig. Endosc.*, 1972, 1-34.
- KUDO S., TAMURA S., NAKIJIMA T. *et al.* — Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest. Endosc.*, 1996, 44, 8-14.
- TATSUA M., OKUDA S., TAMURA H. *et al.* — Endoscopic diagnosis of early gastric cancer by the endoscopic Congo red — methylene blue test. *Cancer*, 1982, 50, 2956-2960.
- Statistiques des causes médicales de décès. Paris, INSERM, 1982.
- FROELICHER G., MILLER G. — The European experience with esophageal cancer limited to the mucosa. *Gastrointest. Endosc.*, 1986, 32, 88-90.
- INOUE H., REY J.F., LIGHTDALE C. — Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer. *Endoscopy*, 2001, 33 (1), 75-79.

9. FAGUNDES R.B., de BARROS S.G.S., PUTTEN A.C.K. *et al.* — Occult dysplasia is disclosed by lugol chromoendoscopy in alcoholics at high risk for squamous cell carcinoma of the esophagus. *Endoscopy*, 1999, 31, 281-285.
10. YOKOYAMA A., OHMORI T., MAKUUCHI H. *et al.* — Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer*, 1995, 76, 928-934.
11. BAN S., TOYONAGA A., HARADA H. *et al.* — Iodine staining for early endoscopic detection of esophageal cancer in alcoholics. *Endoscopy*, 1998, 30, 253-257.
12. DAWSEY S.M., FLEISCHER D.E., WANG G.O. *et al.* — Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization. *Cancer*, 1998, 83, 230-231.
13. MEYER V., BURTIN P., BOUR B. *et al.* — Endoscopic detection of early esophageal cancer in a high-risk population : does Lugol staining improve videoendoscopy? *Gastrointest. Endosc.*, 1997, 45, 480-484.
14. SPECHLER S.J. — Barrett's esophagus. *Gastroenterologist*, 1994, 2, 273-284.
15. SHARMA P., MORALES T.G., BHATTACHARYYA A. *et al.* — Dysplasia in short-segment Barrett's esophagus : a prospective 3-year follow-up. *Am. J. Gastroenterol.*, 1997, 92, 2012-2016.
16. CANTO M.I.F., SETRAKIAN S., PETRAS R.E. *et al.* — Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endosc.*, 1996, 44, 1-7.
17. KIESSLICH R., HAHN M., HERRMANN G., JUNG M. — Screening for specialized columnar epithelium with methylene blue : Chromoendoscopy in Barrett's esophagus and a normal control group. *Gastrointest. Endosc.*, 2001, 53, 47-52.
18. CANTO M.I.F., SETRAKIAN S., WILLIS J. *et al.* — Methylene blue-directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endosc.*, 2000, 51, 560-568.
19. JOHNSTON M.H., HAMMOND A.S., LASKIN W., JONES D.M. — The prevalence and clinical characteristics of short segments of specialized intestinal metaplasia in the distal esophagus on routine endoscopy. *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91, 1507-1511.
20. SHARMA P., TOPALOVSKI M., MAYO M.S. *et al.* — Methylene blue chromoendoscopy for detection of short segment Barrett's esophagus. *Gastrointest. Endosc.*, 2001, 54, 289-293.
21. WO J.M., RAY M.B., MAYFIELD-STOKES S. *et al.* — Comparison of methylene blue-directed biopsies and conventional biopsies in the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. A preliminary study. *Gastrointest. Endosc.*, 2001, 54, 294-301.
22. CANTO M.I.F., SETRAKIAN S., WILLIS J.E. *et al.* — Methylene blue staining of dysplastic and nondysplastic Barrett's esophagus : an in vivo and ex vivo study. *Endoscopy*, 2001, 33, 391-400.
23. SENDLER A., BOTTCHER K., ETTER M., SIEWERT J.R. — Gastric Carcinoma. *Internist*, 2000, 41, 817-818.
24. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classification of gastric carcinoma. Tokyo, Kanehara 1995, 1st English ed.
25. REMBACKEN B., FUJII T., KONDO H. — The recognition and endoscopic treatment of early gastric and colon cancer. *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2001, 15, 317-336.
26. KOHLI Y., NAKAYAMA H., IDA K. *et al.* — Minute endoscopic findings of duodenal mucosa using the dye scattering method. *Endoscopy*, 1974, 6, 1-6.
27. IKEDA K., SANNOYE Y., MURAYAMA H. *et al.* — Heterotopic gastric mucosa in the duodenum. Reaction to Congo red under fibroscopic observation. *Endoscopy*, 1982, 14, 168-170.
28. KOHLI Y., MISAKI F., KAWAI K. — Endoscopic follow-up observation of duodenal ulcer. *Endoscopy*, 1972, 4, 202-208.
29. MAINGUET P., DEBONGNIE J.C., HAOT J. — Jejuno-crypt in the follow-up of celiac disease. *Acta Endosc.*, 1989, 19, 95-101.
30. BROCCHI E., CORAZZA G.R., CALETTI G. *et al.* — Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *New. Engl. J. Med.*, 1988, 319, 741-744.
31. MAURIÑO E., CAPIZZANO H., NIVELONI S. *et al.* — Value of endoscopic markers in celiac disease. *Dig. Dis. Sci.*, 1993, 38, 2028-2033.
32. NIVELONI S., FIORINI A., DEZI R. *et al.* — Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease : assessment of interobserver agreement. *Gastrointest. Endosc.*, 1998, 47, 223-229.
33. MAGAZZÙ G., BOTTARI M., TUCCARI G. *et al.* — Upper gastrointestinal endoscopy can be a reliable screening tool for celiac sprue in adults. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1994, 19, 255-258.
34. SIEGEL L.M., STEVENS P.D., LIGHTDALE C.J. *et al.* — Combined magnification endoscopy with chromoendoscopy in the evaluation of patients with suspected malabsorption. *Gastrointest. Endosc.*, 1997, 46, 226-230.
35. CANTO M.I. — Staining in gastrointestinal endoscopy : the basics. *Endoscopy*, 1999, 31, 479-486.
36. FUJII T., REMBACKEN B.J., DIXON M.F. *et al.* — Flat adenomas in the United Kingdom : Are treatable cancers being missed? *Endoscopy*, 1998, 30, 437-443.
37. KIM C.Y., FLEISCHER D.E. — Colon chromoscopy. A new perspective on polyps and flat adenomas. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, 1997, 7, 423-437.
38. GOSSNER L., JUNG M. — Chromoendoskopie, Vergrößerungsendoskopie, optische Biopsie — Spielerei oder tatsächliche Verbesserung? *Internist*, 2001, 42, 484-493.
39. FUJII T., HASEGAWA R.T., SAITOH Y. *et al.* — Chromoscopy during Colonoscopy. *Endoscopy*, 2001, 33, 1036-1041.
40. MITOOKA H., FUJIMORI T., MAEDA S. *et al.* — Colon polyp detected by contrast chromoscopy using indigo carmine capsule. *Dig. Endosc.*, 1992, 4, 350-354.
41. MITOOKA H., FUJIMORI T., MAEDA S. *et al.* — Minute flat depressed neoplastic lesions of the colon detected by contrast chromoscopy using an indigo carmine capsule. *Gastrointest. Endosc.*, 1995, 41, 453-459.
42. FENNERTY M.B. — Tissue staining. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*, 1994, 4, 297-311.
43. SHIM C.S. — Staining in gastrointestinal endoscopy : Clinical application and limitations. *Endoscopy*, 1999, 31, 487-496.
44. KATO S., FUJII T., Koba I., SANO Y., FU K.I. *et al.* — Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying : can significant lesions be distinguished? *Endoscopy*, 2001, 33, 306-310.
45. KUDO S., RUBIO C., TEIXEIRA C.R. *et al.* — Pit Pattern in Colorectal Neoplasia : Magnifying View. *Endoscopy*, 2001, 33, 367-373.
46. AXELRAD L.M., FLEISCHER D.E., GEILER A.J. *et al.* — High-resolution chromoendoscopy for the diagnosis of diminutive colon polyps : Implications for colon cancer screening. *Gastroenterology*, 1996, 110, 1253-1258.
47. Koba I., YOSHIDA S., FUJII T. *et al.* — Diagnostic findings in endoscopic screening of superficial colorectal neoplasia : Results from a prospective study. *Jpn J. Clin. Oncol.*, 1998, 28, 542-545.
48. KUDO S., HIROTA S., NAKAJIAMA T. *et al.* — Colorectal tumor and pit pattern. *J. Clin. Pathol.*, 1994, 47, 880-885.
49. LAMBERT R., REY J.F. — Colonoscopy : an increased detection yield? *Endoscopy*, 2001, 33, 1031-1035.
50. TANAKA S., HARUMA K., HIROTA Y. *et al.* — Clinical significance of detailed observation for colorectal neoplasia using the high-resolution or magnifying videocolonoscopy. *Endoscopy*, 1999, 31 (Suppl 1), E52, P0456E (Abstract).
51. KURAHASHI T., KANEKO K., KONISHI K. *et al.* — The usefulness of magnifying colonoscopy for differentiation of colorectal lesions. *Endoscopy*, 1999, 31, 1, E71 (Abstract).
52. TAKAYAMA T., KATSUKI S., TAKAHASHI Y. *et al.* — Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 339, 1277-1284.

53. YOKOTA T., SUGANO K., KONDO H. *et al.* — Detection of aberrant crypt foci by magnifying colonoscopy. *Gastrointest. Endosc.*, 1997, 46, 61-65.
54. KIESSLICH R., BERGH V. M., HAHN M., HERRMANN G., JUNG M. — Chromoendoscopy with indigo carmine improves the detection of adenomatous and non adenomatous lesions in the colon. *Endoscopy*, 2001, 33, 1001-1006.
55. MUTO T., KAMIYA J., SAWADA T. *et al.* — Small “flat adenoma” of the bowel with special reference to its clinicopathological features. *Dis. Colon Rectum*, 1985, 28, 847-851.
56. JARAMILLO E., WATANABE M., SLEZAK P., RUBIO C. — Flat neoplastic lesions of the colon and rectum detected by high-resolution video endoscopy and chromoscopy. *Gastrointest. Endosc.*, 1995, 42, 114-122.
57. WADA R., MATSUKUMA S., ABE H. *et al.* — Histopathological studies of superficial-type early colorectal carcinoma. *Cancer*, 1996, 77, 44-50.
58. KUDO S., KUSAKA H., YAMANO H. *et al.* — Characteristics of depressed early colorectal carcinoma. *Gastrointest. Endosc.*, 1999, 49, 2 (Abstract 57).
59. HAYAKAWA M., SHIRNAKAWA K., KUSUGAMI K. *et al.* — Clinicopathological features of superficial depressed-type colorectal neoplastic lesions. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 944-949.
60. TRECCA A., FUJII T., KATO S. *et al.* — Small advanced colorectal adenocarcinomas : Report on three cases. *Endoscopy*, 1998, 30, 493-495.
61. KUDO S., KASHIDA H., NAKAJIMA T. *et al.* — Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.*, 1997, 21, 694-701.
62. SAITOH Y., OBARA T., WATARI J. *et al.* — Invasion depth diagnosis of depressed type early colorectal cancers by combined use of videoendoscopy and chromoendoscopy. *Gastrointest. Endosc.*, 1998, 48, 362-370.
63. STOLTE M., BETHKE B. — Colorectal mini-de novo carcinoma : A reality in Germany too. *Endoscopy*, 1995, 27, 386-290.
64. REMBACKEN B.J., FUJII T., CAIRNS A. *et al.* — Flat and depressed colon neoplasms : A prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet*, 2000, 355, 1211-1214.
65. SAITO Y., FUJII T., KONDO H. *et al.* — Endoscopic treatment for laterally spreading tumors in the colon. *Endoscopy*, 2001, 33, 682-686.
66. JARAMILLO E., WATANABE M., BEFRITS R. *et al.* — Small, flat colorectal neoplasias in longstanding ulcerative colitis detected by high-resolution electronic video endoscopy. *Gastrointest. Endosc.*, 1996, 44, 15-22.
67. WALLACE M.H., FRAYLING I.M., CLARK S.K. *et al.* — Attenuated adenomatous polyposis coli : The role of ascertainment bias through failure to dye-spray at colonoscopy. *Dis. Colon Rectum*, 1999, 42, 1078-1080.
68. SATO S., BENONI C., TOTI E. *et al.* — Chromoendoscopy appearance of collagenous colitis – A case report using indigo carmine. *Endoscopy*, 1998, 30, 80-81.

INTRODUCTION

In the last years chromoendoscopy – also called vital staining – became more and more focus of interest in endoscopic diagnosis. This technique pursues the idea of detecting neoplastic mucosal alterations in early stages with the possibility of targeted biopsies. Vital staining of mucosa was first introduced by Schiller (1933) using Lugol staining to detect early neoplastic lesions of cervix carcinoma [1]. In the 60ies and 70ies Lugol-solution became important in the diagnosis of esophageal cancer [2, 3]. Especially in Japan, vital staining was revived at the beginning of the 90ies particularly in connection with technical development of the endoscopes [4]. But also in Europe and the USA different staining methods were paid increasing attention during the last 10 years predominantly in diagnostic endoscopy of epithelial changes in esophagus (e.g. Barrett-esophagus, squamous cell cancer) as well as in colon (polyps, dysplasia, early cancer).

For chromoendoscopy several staining solutions are available with three different characteristics (table I) : Methylene blue and Lugol are absorbed by certain epithelial cells and identify these cells at the same time (e.g. methylene blue detects specialized columnar epithelium in Barrett’s esophagus, Lugol-solution stains squamous cells). A dye like indigo carmine noticeable contrasts the relief of mucosa. The contrast dying is predominantly applied in the colon and currently almost microscopic pictures of the sprayed lesions can be achieved by high-resolution endoscopes. For example the reactive staining for example with Congo red is based on a chemical reaction in special epithelial cells. Reactive dyes are uncommon in Europe, because of a minor diagnostic relevance, but Japanese endoscopists still use Congo red in diagnosis of early gastric cancer [5].

CHROMOENDOSCOPY IN THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT

Chromoendoscopy for esophageal squamous cell carcinoma

In Europe early esophageal cancer (EC) is unfortunately detected only in a small number of cases. In France, EC is the third cause of death from digestive cancer [6]. A study by Froehlicher and Miller evaluating 902,207 upper gastrointestinal endoscopic examinations identified only 51 T1-carcinomas [7]. In France only 4 % of all squamous cell carcinomas are diagnosed in early stages without invasion of submucosa. The poor prognosis of EC is usually attributed to a late diagnosis.

In routine endoscopy, only minimal mucosal alterations like diffuse or focal reddened areas are visible and indicating dysplasia or early cancer. These lesions can be detected only by conscientious examination using high-resolution endoscopes. In these cases Lugol-staining is very helpful to identify small mucosal lesions. Iodine of Lugol-solution reacts with glycogen of the normal squamous epithelium and leads to a dark brownish staining [8]. Pathologic altered mucosa, dysplasia as well as inflammation, can be recognized as less or uncolored areas because of diminished intracellular glycogen (Fig. 1a/b). Therefore iodine staining is not very specific. But specificity to detect malignant transformation is improved by previous acid suppressive therapy [11]. Screening-examinations in high-risk groups (e.g. heavy smokers, heavy drinkers, anamnestic head and neck cancer) demonstrated an improved diagnostic value compared with routine endoscopy [9, 10]. Japanese endoscopists could enhance sensitivity for high-grade dysplasia or invasive carcinoma from 62 % up to 92 % by staining

TABLE I
DYES FOR VITAL STAINING AND THEIR INDICATIONS

Dye	Concentration [%]	Application	Indication
Absorptive dye			
Lugol-solution Methylene blue	0,5 - 3 1	esophagus esophagus duodenum	dysplasia/Ca in SCC Barrett's ; dysplasia/Ca in Barrett's sprue, malabsorption
Toluidine blue	1	esophagus	dysplasia/Ca in SCC
Cresyl violet	0,2	colon (tog. with indigo carmine)	pit pattern ; borders of polypoid lesions ; dysplasia and early Ca
Contrast dye			
Indigo carmine	0,4	colon, duodenum, esophagus	pit pattern ; borders of flat lesions ; dysplasia/early Ca ; malabsorption ; sprue dysplasia/early Ca in Barrett's
Reactive dye			
Congo red	0,3	stomach	early gastric cancer
Phenol red		stomach	diagnostic for <i>H. pylori</i>

with Lugol-solution [12]. On the other hand a French study evaluated the screening of a high-risk population by application of Lugol-solution and showed no significant difference in the number of detected esophageal carcinomas. However the mucosal extension of esophageal cancer could be assessed more exactly. In addition previous invisible second esophageal cancers and satellite lesions were identified [13]. In conclusion Lugol-staining is necessary before local endoscopic therapy like endoscopic mucosal resection or photodynamic therapy. Beside this, screening of patients with an increased risk for esophageal squamous cell carcinoma seems to be useful.

Chromoendoscopy for Barrett's esophagus and its complications

The existence of specialized intestinal epithelium within a visible metaplasia of columnar epithelium is characteristic for Barrett's esophagus (BE). In patients with gastroesophageal reflux disease the prevalence of BE is declared with 8-20 %. Patients with bioptic proved BE are exposed to a 30-40-fold risk of developing adenocarcinoma [14]. Recent studies showed that also a short BE as well as a long BE correlate with an increased risk of an adenocarcinoma [15].

Currently quadrant-biopsy every 1-2 cm within a visible columnar epithelium is still the "golden standard" because in routine endoscopy specialized epithelium is not visible. Staining with methylene blue is one possibility to make specialized intestinal epithelium visible (Fig. 2a/b). Methylene blue is an absorptive dye, which is absorbed by the epithelium of the small bowel tract and the colon. Therefore it selectively stains intestinal metaplasia in esophagus and stomach with high accuracy [16, 17]. Methylene blue directed biopsies had a significant advantage versus conventional biopsies to detect specialized epithelium in traditional BE (> 3 cm) [18]. Conventionally taken biopsies in

short BE confirmed only in about 30-50 % intestinal metaplasia [18]. However evidence of specialized intestinal epithelium seemed to be difficult, especially in short BE. Nevertheless, in 75 patients with short BE, Sharma could show that targeted biopsies following methylene blue-chromoendoscopy were beneficial versus random biopsies. In addition detection of intestinal metaplasia required significantly less specimens [20]. Concerning the diagnostic value methylene blue directed biopsies are noticeable superior to quadrant-biopsies. In his recent study Wo merely found no difference of sensitivity and specificity for detection of intestinal metaplasia in methylene blue directed biopsies as well as in randomly taken biopsies [21]. These inconsistent results of methylene blue-chromoendoscopy may be due to varying technique of staining (e.g. dwell time of the dye, volume of water for flushing, etc.). Other important factors include inter-observer variability in classifying stained areas, number of endoscopists involved, and operator experience. Further prospective studies are needed to develop a standardized staining-protocol and to determine the inter-observer variation.

Beside the detection of intestinal metaplasia it is also possible by means of staining intensity and/or staining pattern to identify dysplastic lesions within a columnar cell epithelium. Methylene blue is absorbed by the cytoplasm. Dysplasias and carcinomas have an increased nucleus-to-cytoplasm-ratio and in addition an increased number of goblet cells leading to a reduced dye uptake. There exists an inverse relation between grade of dysplasia and intensity of staining. This association is predominantly observed in long-BE. Light or unstained areas in short-BE mostly represent gastric or junctional columnar epithelium without a malignant potential. Canto identified dysplasias in areas with decreasing staining intensity from dark to light blue or even to completely unstained [22]. Indeed, dia-

gnostic accuracy can be improved by the combination of chromoendoscopy with high-resolution endoscopes to detect malignant alterations earlier and concluding to initiate an appropriate local therapy (e.g. endoscopic mucosal resection, photodynamic therapy).

Chromoendoscopy for early gastric cancer

In Europe, gastric cancer shows a declining incidence. In Germany, the incidence is less than 20,000 per year. Only 5-10 % of all cases are diagnosed as early cancer. In contrast about 40-50 % of gastric cancers are detected in the stage of early cancer with high incidence and prevalence at the same time in Japan. Early cancer of the stomach shows a 5-year-survival-rate of 95 % after total gastrectomy with lymph node resection [23].

Early cancer can be differentiated in mucosal and submucosal type, and beside histologically in intestinal and diffuse type. Endoscopic resection is only possible, if early cancer is limited to the mucosa, if it is well to moderately differentiated and if a certain extension is not exceeded. Signet ring cell carcinoma, poorly differentiated and ulcerated carcinomas are not suitable for a local endoscopic therapy. For the decision, whether a local therapeutic method is an appropriate treatment for early gastric cancer, type and extension must be described exactly. After Japanese classification 5 types are distinguished: protruded, flat, depressed or combined flat and depressed type [24]. Exact evaluation is only possible by staining the mucosal surface. Predominantly a contrast dye like indigo carmine is used for this purpose (Fig. 3). In a huge Japanese trial suspicious lesions were first classified as benign or malignant by conventional endoscopy. After staining these lesions with indigo carmine in 52 of 63 flat early carcinomas the malignant character could be definitively predicted. In detail 9 of 23 findings primary classified as "malignancy not detected" were revised to "definitively malignant" detected and 19 of 40 findings primary diagnosed as "benign lesions" were revised to "definitively malignant" after staining with indigo carmine [25]. Chromoendoscopy of the stomach using indigo carmine supports the detection of subtle and superficial gastric cancer, which may be resected endoscopically depending on the type, extension and clinical situation.

Chromoendoscopy for celiac disease

In the 70ies mainly lesions of the duodenal bulb were stained with methylene blue or indigo carmine like gastric heterotopia and metaplasia [26, 27] or like duodenal ulcer [28]. Since availability of proton-pump-blockers and eradication of *H. pylori*, staining of peptic lesions became less important. Intestinal sprue or other forms of malabsorption, like ulcerative jejunitis, multinodular lymphoma or amyloidosis represent still useful indications for staining in duodenum [29]. In routine endoscopy of a patient with celiac disease observers will see a typical mucosal atrophy with reduction or loss of duodenal folds, scalloping of duodenal folds, mosaic pattern of duodenal mucosa and visible submucosal blood vessels [30] (Fig. 4a/b).

In most studies, the presence of one or more of the above alterations had a sensitivity and specificity as well as a positive and negative predictive value approaching 90-100 % [30-33]. But less obvious cases, like partial atrophy, villous atrophy may have a patchy distribution and there is the chance of missing the diagnosis with random duodenal biopsies. In these cases staining with methylene blue or indigo carmine has been very valuable. Patchy spread areas of mucosal atrophy could be detected by this technique and targeted biopsies could be taken [34].

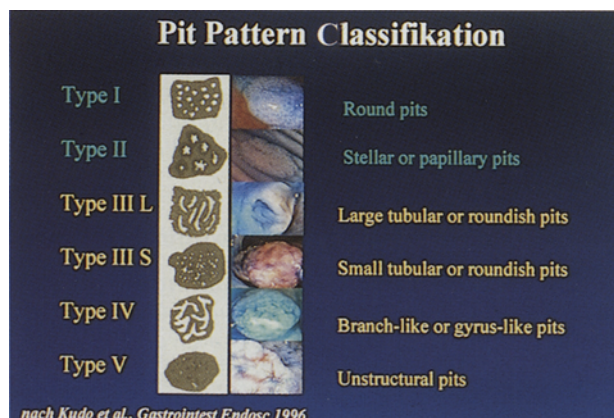
Chromoendoscopy in the lower gastrointestinal tract

Colorectal carcinoma is, with an increasing incidence, one of the most common cancers in Europe and the United States, equally for men and women. In Germany colorectal carcinoma is the second leading cause of all tumor-related deaths. Excepting early malignant lesions, these tumors show an unchanged poor prognosis despite optimized therapy recently. Therefore the goal of routine colonoscopy should be the detection and removal of pre-neoplastic and early neoplastic lesions. For this aim chromoendoscopy in combination with high-resolution endoscopy and magnifying or zoom endoscopy is very useful.

The pit pattern classification and clinical implications

The continuous progress in imaging with an improved optic view on the basis of developing high resolution and magnifying colonoscopes enables now a detailed analysis of the mucosal surface and detection of very small colon lesions in vivo for the first time. In the 1990's Kudo et al. developed a classification of the visible fine surface structure and mucosal lesions obtained from magnifying endoscopy [4]. Contrast staining with indigo carmine and optional dying with cresyl violet enhances the mucosal surface [4, 35] and enables to classify colon polyps, flat and flat / depressed lesions according to their appearance, structure and staining pattern ("pit pattern classification") (table II). On the basis of the visible pit pattern a good prediction is possible regarding the histological outcome and likelihood of a malignant lesion. In addition the extension of flat or flat / depressed lesions can be much better seen after staining (Fig. 5 a/b) [36, 37]. An adequate bowel preparation and the use of scopolamine butyl bromide besides a conscientious examination are necessary to detect small mucosal alterations for selective staining [38, 39]. Complete staining of the colon after administration of a capsule loaded with indigo carmine has been proved as not practicable [40, 41]. Indigo carmine remains in the orifices of the colon crypts, which are referred to as "pits", and fills especially the crevices of flat ulcers, erosions and folds, making a clear contrast between the higher and lower parts of a lesion. The specific arrangement of the openings of the glands in various kinds of lesions is called the "pit pattern" [42, 43]. Pit pattern type I and II with regular, round and stellar papillary pits can be found in normal colon mucosa respectively in inflammatory or hyperplastic polyps (Fig. 6 a/b). Pit pattern III with small tubular or round pits respectively IIII

TABLEAU II
CLASSIFICATION OF GLANDULAR PITS
AFTER INDIGO CARMINE COLORATION
ACCORDING TO KUDO ET AL.



(Fig. 7 a/b) with wider tubular or round pits represent even adenomas. More pronounced lesions with gyrated, “brain-like” pit pattern are classified as type IV (Fig. 8 a/b/c). Irregular or “nonstructural pits” are typical for pit pattern V and are highly suspicious for a carcinoma. In the initial study by Kudo et al. [4] the correlation of the endoscopically visible pit pattern using magnifying endoscopes and the classification by stereomicroscopy of the removed polyps was 75-88 % for the lesions with pit pattern III-V. For lesions with pit pattern I and II the correlation was only close to 60 %. The incidence of more advanced neoplasia increases with rising pit pattern. For example, in the group with pit patterns I and II, 46 lesions showed no malignancy. In contrast in the group with pit pattern V, 22 of 33 lesions proved to be a carcinoma, whereas the pit pattern type IIIS only in 3 of 32 lesions showed malignancy.

In a retrospective study by Kato et al. [44] the pit patterns of 3438 colorectal lesions were observed under zoom endoscopy after staining with indigo carmine and correlated to the definitive histopathological result after resection. The diagnostic accuracy for non-neoplastic lesions was 75 % (pit patterns I and II), for adenomatous polyps (types III and IV) 94 %, and for invasive carcinomas (type V) 85 %. In the group with pit pattern types I and II no invasive carcinoma was found, respectively the lesions with pit pattern V showed no non-neoplastic lesion.

These results well correlate the observations by Kudo et al. [45], who investigated so far the largest number of colorectal lesions (> 12,000) to improve the prehistological diagnosis according to the pit pattern classification. Pit pattern type IIIS with small, tubular or round surface structures showed in 13 % of the lesions an invasive carcinoma in contrast to 0 % found in type III L. Type V, with “nonstructural pits”, showed in 93 % of the lesions a carcinoma. With rising pit pattern type from III L, IIIS to IV the incidence of dysplasia and malignancies was increased. With a sensitivity and specificity of 89-95 % it was possible to distin-

guish between non-neoplastic and neoplastic lesions in accordance to results in smaller, previous studies [46, 47].

The pit pattern classification was originally devised for using magnification endoscopes [4, 48]. During the last decade, continuous progress in digital technology led to a new generation of instruments described as high-resolution video colonoscopes with an improved optic resolution [49]. Axelrad et al. [46] found a sensitivity of 93 % and a specificity of 95 % distinguishing between adenomatous and non adenomatous lesions using high-resolution video colonoscopes, without the necessity of using a magnifying endoscope. However, regarding to distinguish clearly between pit patterns IIIS and V several studies showed an advantage for magnification endoscopy [50, 51]. In addition, investigation using magnification can detect atypical crypt foci [52, 53]. Future studies comparing high-resolution and magnifying video endoscopes will be able to characterize the usefulness of different types of endoscopes.

In a recently published study by Kiesslich et al. [54] the sigmoid colon and rectum were stained with indigo carmine if findings during routine colonoscopy were unremarkable. Surprisingly, staining with indigo carmine revealed 178 mucosal lesions in 27 of 45 patients with an unremarkable mucosa before staining. In 165 of these lesions, histological investigation showed hyperplastic polyps. In 13 cases adenomas were found and three of them showed a significant dysplasia. Regardless whether magnifying or high-resolution endoscopes were used, the surface pattern of the lesions could be observed and interpreted adequately in all cases according to the pit pattern classification. Although, this procedure is not practicable in routine endoscopy, the study pointed out the necessity of a conscientious inspection of complete colon mucosa using new generations of colonoscopes. Furthermore the possibility of staining minute lesions showing the entire extension of flat lesions and distinguishing nature of colon lesions before histology [38, 39].

Flat adenomas and depressed type of early colorectal cancer

Since Muto et al. in 1984 [55] reported “flat adenomas” as having an increased potential for malignancy compared with polypoid lesions, chromoendoscopy contributed to an improved perception and knowledge concerning flat and depressed colon lesions [47, 48], for example “flat adenoma”, “depressed adenoma” and “depressed type of early colorectal cancer”. Flat adenomas and in particular depressed adenomas have a higher risk concerning the presence of high-grade dysplasia and non-exophytic adenocarcinoma [41, 56]. These are de novo carcinomas [57], which frequently show a diffuse infiltrative growth pattern as well as early vessel invasion and lymph node metastasis [58, 59, 6]. Flat and depressed colon lesions have been reported in the majority of cases by Japanese authors [4, 60, 61, 62, 63]. In England Fujii et al. [36] could show that with Japanese methods more of such lesions could be found in English patients as well, not reflec-

ting a Japanese entity. This experience was confirmed in a recent study by Rembacken et al. [64]. In 1000 consecutive patients, 321 had adenomas on routine colonoscopy. 36 % of these were flat adenomas and 0.6 % depressed adenomas. The majority of high-grade dysplasias were found in flat adenomas and 4 of 6 carcinomas were found in flat depressed lesions.

A principle advantage of chromoendoscopy especially in combination with magnifying or high-resolution endoscopy is an enhanced detection rate of small and depressed lesions.

Differentiation and exact determination of the size of various flat lesions, with or without central depression [65] are only possible with the support of chromoendoscopy (Fig. 9 a/b). Furthermore, a correct estimation of invasion depth seemed to be possible with chromoendoscopy, a fact of significant relevance for the further therapy [4, 39, 45, 62].

Recommendations for chromoendoscopy during colonoscopy

Chromoendoscopy in combination with high-resolution endoscopy results in a significant higher number of endoscopically detected colorectal lesions. Chromoendoscopy is required for clear identification and classification of these lesions with regard to their malignant behaviour according to the pit pattern classification as the basis for further decisions concerning the therapy. Sampling (biopsy) or removal of small (< 5 mm) non-adenomatous lesions with pit patterns I and II is not necessary. This may save costs and time. There is no need for staining stacked polypoid adenomas. They should be removed completely, as before.

With flat lesions, vital staining is recommended, because the borders of the lesions become more visible, especially before a planned endoscopic mucosal resection. Furthermore, dying with indigo carmine is useful in the diagnosis of deep invasion according to the pit pattern surface (type III - V) and detecting remnant polyp tissue after removal (polypectomy, EMR). However, flat lesions showing a pit pattern surface III to V, indicating neoplastic tissue, should be removed. Depressed lesions showing IIIS pattern often suggest an evolution towards high-grade dysplasia or even early depressed colorectal cancer. Therefore, an endoscopic mucosal resection should be performed, otherwise these lesions with pit pattern IIIS should be removed surgically. Flat-depressed mucosal alterations with a non structural surface pattern type VN are mostly invasive carcinomas and therefore early surgical therapy is recommended. In addition, using indigo carmine in cases of ulcerative colitis may be useful to detect mucosal dysplasias [66]. Attenuated forms of adenomatous polyposis coli may be diagnosed via detection of even very small adenomas [67] and detecting collagenous colitis seems to be improved [68]. To prove these latter indications, more prospective, controlled trials are needed. Just as future studies, comparing high-resolution and magnification endoscopes, as well as studies of inter-observer variation, will be able to characterize further the value of the pit pattern classification and the usefulness of different types of endoscopes. If chromoendoscopy becomes a standard procedure outside Japan, a reduction of the incidence of colorectal carcinoma should result and early diagnosis of non-polypoid adenocarcinomas should have a beneficial effect concerning the prognosis of the patients.