

Evaluación histológica en la colitis ulcerosa

L dos Santos Harlacher¹, C Flores², Francesconi C de Magalhães³

Programa de Pós Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Rio Grande do Sul, Brazil., Brasil¹, Programa de Pós Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Centro de Referência em Crohn e Colite do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil, Brasil², Programa de Pós Graduação Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio grande do Sul, Brazil, Brasil³

Resumen

El estudio actual de Enfermedades Inflammatorias Intestinales (EII) tiene como objetivo establecer claramente sus objetivos terapéuticos, especialmente cuando se considera la estrategia de tratar a objetivo. La remisión clínica y la mejora de la calidad de vida son objetivos vitales y esenciales para médicos y pacientes. Sin embargo, se sabe que la remisión endoscópica también es de gran valor, ya que tiene un impacto favorable en el curso de la enfermedad. Aún más profundamente, algunos estudios ya han relacionado la remisión histológica con una evolución favorable de la colitis ulcerosa (CU).

Aún persisten varias dudas sobre este aspecto, sobre todo porque no existe un puntaje histológico ideal que esté extendido en la práctica diaria. Por tanto, este factor no se considera una diana terapéutica hasta el momento, aunque cada vez hay más evidencias que apuntan a un impacto considerable de esta remisión en el pronóstico de los pacientes.

Palabras clave: colitis ulcerosa, histología, remisión histológica.

Abstract

The current study of Inflammatory Bowel Diseases (IBDs) aims to clearly establish your therapeutic goals, especially when considering the treat-to-target strategy. Clinical remission and improved quality of life are vital and indispensable goals for doctors and patients. It is known, however, that the endoscopic remission is also of great value as it impacts favorably in the course of the disease. Even more profoundly, some studies have already relate histological remission with a favorable course in Ulcerative Colitis (UC).

Several doubts still persist about this aspect, especially because there is no score ideal histological and widespread in daily practice. Therefore, this factor is not considered therapeutic target so far, although increasing evidence suggests considerable impact of this remission on the prognosis of patients.

Keywords: ulcerative colitis, histology, histological remission.

Introducción

A medida que profundizamos en el conocimiento sobre la fisiopatología de las EII, también ahondamos en el nivel que se aspira como diana terapéutica. En este sentido, se postula que cuanto menor sea la actividad inflamatoria residual, menor será la probabilidad de reactivación de la enfermedad u otros eventos deletéreos en el curso de la CU.¹ En los últimos años, hemos visto la aparición y el establecimiento de los conceptos de remisión clínica, remisión endoscópica, remisión profunda, remisión completa y, más recientemente, *disease clearance*.² Sin embargo, la evidencia actual todavía no permite establecer la mejor estrategia en estos casos y, especialmente, determinar las consecuencias involucradas para optimizar la terapia en busca de objetivos más rigurosos.³

Resultados histológicos y grados

En el diagnóstico y seguimiento de las EII, un paso importante es la evaluación de los hallazgos histológicos.⁴ Este análisis es de tal importancia que se recomienda recolectar materiales biológicos en todos los procedimientos endoscópicos⁵, tanto en áreas comprometidas como preservadas⁶, ya que la actividad inflamatoria histológica puede existir incluso en áreas macroscópicamente normales⁷.

Después del análisis de estas muestras, las anomalías microscópicas características de la CU se pueden describir de la siguiente manera^{5,8}.

- a) Aspectos arquitectónicos: ramificaciones, distorsiones, atrofia de criptas del colon e irregularidad de superficie (sugestiva de daño crónico).
- b) Alteraciones de la lámina propia: aumento o alteración de la distribución celular en la mucosa, siendo un infiltrado difuso, continuo y uniforme. Presencia de infiltrado plasmocitario en la capa basal. En un estudio publicado por Flores et al. (2015), se demostró que la cantidad de eosinófilos en las áreas macroscópicamente más afectadas del colon también es un factor a considerar, ya que se observó una mayor presencia de estas células en pacientes con CU en comparación con pacientes con EC⁹.
- c) Infiltrado neutrofílico: se encuentra en la lámina propia, infiltrando las criptas (criptitis) o causando abscesos crípticos (cuando se localizan en la luz de las criptas), indicando actividad inflamatoria aguda.
- d) Anomalías epiteliales: erosiones y ulceraciones, metaplasia de células de Paneth (en el colon izquierdo), presencia de pseudopólipos y depleción de mucina.

Además de la evaluación endoscópica, la evaluación histopatológica también permite inferir el grado de actividad inflamatoria a través de ciertas características. Sin embargo, la subjetividad en la cuantificación y localización de las células que infiltran la mucosa todavía dificulta la estandarización de estos hallazgos⁹. Con el objetivo de estandarizar la descripción histológica, ya se han desarrollado varios criterios, pero algunos de ellos nunca han alcanzado popularidad debido a la baja

reproducibilidad.¹⁰ Otros instrumentos, sin embargo, avanzaron en el proceso de validación, como el índice de Geboes simplificado (IGS), el índice de Nancy (IN) y el Índice Histológico de Robarts (IHR). Tanto el IN como el IHR son puntuaciones validadas, que utilizan parámetros de inflamación aguda, inflamación crónica y enfermedad quiescente. Sin embargo, aunque no está completamente validado, IGS es una de las puntuaciones más utilizadas en ensayos clínicos y estudios de cohortes¹¹. La comparación entre dichos criterios muestra una buena correlación entre ellos. Magro et al., en 2018, mostraron que utilizando IGS $\geq 3,1$ como punto de corte, la IN identifica adecuadamente el 87% de la actividad histológica y el 89% de la remisión histológica (Kappa 0,709), mientras que el IHR identifica el 71% de la actividad y el 100% de esta remisión (Kappa 0,777).¹² Considerando la ausencia de una puntuación ampliamente validada, muchos autores han utilizado criterios simplificados en la evaluación histológica. En 2019, Sands et al. definieron como curación histológica la presencia de neutrófilos infiltrando $< 5\%$ de las criptas y ausencia de daños estructurales.¹³ Ya en 2021, Peyrin-Biroulet et al. evaluaron las muestras histológicas con IGS e IHR, mostrando ambos resultados en sus análisis.¹⁴ Esta variabilidad demuestra la necesidad de una mejor validación de nuestros instrumentos, incluso para permitir que los patólogos de todo el mundo se familiaricen con estos métodos.

A pesar de la ausencia de criterios estandarizados, es un hecho que la evaluación histológica necesita ser graduada. En pocas palabras, esta actividad puede, en general, diferenciarse en:

- a) Actividad inflamatoria aguda: presencia de neutrófilos y daño epitelial.
- b) Actividad inflamatoria crónica: ausencia de neutrófilos en la mucosa, pero con inflamación crónica y anomalías arquitectónicas.
- c) Curación histológica: resolución completa de anomalías⁶.

Si bien este conocimiento todavía presenta lagunas, se debe observar la descripción detallada de los hallazgos histológicos, permitiendo una mejor comunicación entre los diversos especialistas en el cuidado de las EII.

Actividad histológica aguda y pronóstico

Aunque con menos publicaciones que la evaluación endoscópica, la evaluación histológica se ha sugerido como un factor pronóstico durante varios años. Uno de los estudios más antiguos sobre histología y pronóstico en la CU, publicado por Wright y Truelove en 1966, mostró que el 57,8% de los pacientes con «inflamación histológica no significativa» (ausencia de neutrófilos y daño epitelial)¹⁵, permaneció sin síntomas durante aproximadamente un año, mientras que esta tasa fue de, aproximadamente, el 17% entre los pacientes con inflamación leve, moderada y grave. La subjetividad en la descripción de los hallazgos histológicos hizo que este hallazgo fuera menos interesante para los investigadores posteriores, pocos de los cuales persistieron en esta línea de estudio.

Sin embargo, los datos indican que la actividad histológica persistente puede, a largo plazo, determinar resultados perjudiciales en pacientes con CU. Esta actividad se asocia con un riesgo de, aproximadamente, 2 a 3 veces de reactivación de la enfermedad en 12 meses

¹⁶, además de también elevar el riesgo de colectomía, hospitalización y neoplasia colorrectal, incluso en pacientes en remisión endoscópica.¹⁷⁻¹⁹ En este sentido, se sabe que la remisión endoscópica es una manifestación a veces distinta de la remisión histológica. La inflamación histológica puede persistir en el 16% al 100% de los casos de enfermedades endoscópicamente inactivas, y la concordancia endoscópica-histológica es mayor en los casos de enfermedad gravemente inflamada²⁰. Ya hace unos años, la combinación de remisión clínica y remisión endoscópica se llama «remisión profunda» y, más recientemente, la combinación de remisión endoscópica con remisión histológica se llamó «remisión completa»²⁰.

En 2009, Hefti et al. realizaron uno de los estudios más grandes que evaluaron la importancia de la remisión histológica en el pronóstico de la CU. Clasificando a sus 561 pacientes a través de la puntuación Harpaz (también puntuación no validada que clasifica la infiltración de neutrófilos y la criptitis en cuatro castas)¹⁷, después de un promedio de 21,4 años de seguimiento, este estudio retrospectivo encontró una tasa de colectomía del 17%, con un puntaje promedio de inflamación más alto entre estos pacientes en comparación con aquellos que no evolucionaron con este resultado²¹. Del mismo modo, Bessissow et al.²² mostraron una tasa significativamente mayor de reactivación clínica a los 12 meses en aquellos pacientes con plasmocitosis basal (PB) e IGS $\geq 3,1$ (es decir, hallazgos de inflamación aguda, con $> 5\%$ de criptas con afectación de neutrófilos, criptitis y erosiones/ulceraciones). Unos años después, Bryant et al., a través de la escala de Truelove y Richards, mostraron que la remisión histológica —también definida como «inflamación histológica no significativa»— es capaz de predecir el uso de corticosteroides y la hospitalización en 6 años de seguimiento¹⁹. En 2016, Zenlea et al. llevaron a cabo un estudio que evaluó el IGS y encontraron un riesgo relativo de reactivación clínica del orden de 3,5 (IC 95% 1,9 - 6,4, $p < 0,0001$) en participantes con IGS $\geq 3,1$.²³

La recopilación de estos datos y el uso de la infiltración de neutrófilos como un criterio común, en 2016, Park et al. realizaron una revisión sistemática del tema. En este estudio, al evaluar los resultados de 15 estudios, se encontró una reducción del riesgo relativo del 52% de desarrollar actividad clínica en pacientes en remisión histológica (RR 0,48, IC95% 0,39-0,60).²⁴

En cuanto al riesgo de cáncer de colon, el estudio de Gupta et al. mostró que los pacientes que desarrollaron neoplasias de colon avanzadas presentaron, en promedio, un grado intermedio de inflamación en exámenes previos (basado en la puntuación desarrollada por el propio grupo de estudio)¹⁷. Otro estudio que evaluó este tema mostró que entre los pacientes sometidos a colonoscopia de cribado, aquellos con mayor índice de inflamación histológica (también graduados por su propio método, con valores más bajos para inflamación crónica y más altos para inflamación aguda) presentaron mayores tasas de neoplasia de colon²⁵.

Otros hallazgos histológicos y pronóstico

El papel del daño inflamatorio agudo parece mejor delineado en la literatura actual. Sin embargo, las otras características histológicas siguen siendo cuestionables²⁰. En el estudio de Riley et al., publicado en 1991, los hallazgos

consistentes con inflamación crónica no se relacionaron con la reactivación de la enfermedad en los 12 meses de seguimiento, a diferencia de los hallazgos de criptitis y absceso críptico, que se asociaron con la reactivación clínica en el 52% de los casos¹⁶. En un estudio realizado en la India, se encontró una mayor tasa de recaída clínica en pacientes con remisión endoscópica e infiltración de neutrófilos y eosinófilos en biopsias de colon; sin embargo, no hubo diferencia significativa en relación con las muestras con infiltrado inflamatorio crónico o distorsión arquitectónica.²⁶

En otro estudio clásico que evaluó los factores relacionados con la reactivación clínica de la CU, Bitton et al.²⁷ encontraron una asociación significativa con la presencia de PB. Este hallazgo histológico idealmente requiere la recolección de muestras con pinzas de biopsia más grandes y la orientación de la muestra en el papel de filtro, lo que dificulta su evaluación en análisis retrospectivos. La PB, cuando es determinada por la presencia de infiltrado inflamatorio sin neutrófilos, se clasifica como un hallazgo correspondiente al daño inflamatorio crónico. Algunos autores, sin embargo, creen que la PB se debe describir de manera diferente a otras características, ya que parece aumentar el riesgo de recaída clínica de forma independiente. Sin embargo, al recopilar los datos en un metanálisis reciente, se concluyó que la plasmocitosis no estaba relacionada con la posibilidad de recaída clínica en tres estudios revisados (RR 0,74, IC 95% 0,21-1,92).²⁴

Con respecto a la infiltración de eosinófilos, un estudio de 2018, realizado por Leoncini et al., evaluó 53 pacientes con diagnóstico inicial de CU. Después de un mes de tratamiento con mesalazina y corticosteroides, se observó que 37 de estos participantes no habían alcanzado la remisión clínica. Cuando se analizaron las biopsias previas al tratamiento, los 37 que no estaban respondiendo presentaron hipereosinofilia en biopsias de colon, mientras que ningún individuo que respondió al tratamiento presentó este hallazgo.²⁸ Teniendo en cuenta lo anterior, podemos inferir que los hallazgos correspondientes a la inflamación aguda como la presencia de infiltrado de neutrófilos, criptitis y abscesos crípticos, tienen un valor pronóstico más establecido que los hallazgos crónicos como distorsión arquitectónica y ramificación de criptas, plasmocitosis basal y recuento de eosinófilos, aunque tales cambios también parecen influir en el curso de la CU.

Como se describió anteriormente, al evaluar los diversos estudios ya realizados sobre este tema, todavía existe una heterogeneidad importante en relación con la evaluación histológica en la CU. Incluso en relación a las mismas puntuaciones, algunas propuestas califican solamente los hallazgos de inflamación aguda, sin considerar los hallazgos de inflamación crónica y mucosa histológicamente normal.

Uso de histología en ensayos clínicos

Debido a la creciente importancia del tema, las recientes directrices de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) determinan que la cicatrización de la mucosa significa la combinación de remisión endoscópica e histológica²⁹. Siguiendo esta orientación, los ensayos clínicos ya han incluido entre sus objetivos la determinación de la remisión histológica en la CU. Los ensayos clínicos de medicamentos aún en estudio han incluido el análisis histológico en sus métodos, muchos de ellos utilizando el IGS.

La inclusión de la histología en los ensayos clínicos genera datos no solo sobre la capacidad del medicamento para lograr esta remisión, sino que amplía el conocimiento y el interés en el área. Un estudio reciente en el que se utilizó vedolizumab mostró tasas de cicatrización histológica (IGS cero o 1) variables durante un año, después del inicio del tratamiento (50% en la semana 6, 66% en la semana 12 y 58% en la semana 58).³⁰ En este sentido, es posible que aquellos pacientes con inflamación aguda mínima en los estudios, en realidad, hayan evolucionado más tarde a una cicatrización completa y, por esta razón, no tuvieron eventos relacionados con un peor pronóstico. Por lo tanto, la estabilidad de los hallazgos histológicos en el tiempo es cuestionable, y puede fluctuar, así como el patrón clínico durante años descrito en las EII.

Para minimizar los problemas relacionados con la falta de estandarización, muchos de estos ensayos clínicos se basan en la lectura central de estas biopsias, con evaluación centralizada en profesionales ya acostumbrados a tales análisis. Mientras que, por un lado, esta estrategia reduce la subjetividad de los hallazgos; por otro lado, limita su reproducibilidad en la práctica clínica.

Otra cuestión planteada por la inclusión de la evaluación histológica en los ensayos clínicos fue la dificultad de lograr este resultado, independientemente de la medicación estudiada. En los ensayos con ustekinumab, en la semana 8, se alcanzó la remisión histoendoscópica en, aproximadamente, el 20% de los pacientes (frente al 8.9% en placebo, con $p < 0,001$).¹³ En la evaluación de vedolizumab versus adalimumab, anti-integrina logró remisión histológica en el 37,9% de los pacientes, mientras que anti-TNF en el 19,9% al final de la semana 52 ($p < 0,001$).¹⁴ De esta forma, se puede inferir que la remisión histológica como diana terapéutica puede requerir dosis más altas y, posiblemente, niveles séricos más altos de medicamentos. Se estima que infliximab, medicamento anti-TNF utilizado durante años en la terapia de la CU, necesita un nivel sérico alrededor de 11.1 µg/mL para lograr la remisión histológica³¹, mientras que este valor es clásicamente > 5 µg/ml de forma general.³²

Conclusiones

El manejo de las enfermedades inflamatorias intestinales, especialmente la CU, implica el uso de medicamentos costosos con posibles eventos adversos graves, especialmente infecciones y neoplasias. Por otro lado, se sabe que las dianas terapéuticas como la remisión clínica y endoscópica son objetivos necesarios para reducir el número de reactivaciones de la enfermedad, reducir hospitalizaciones, cáncer de colon y cirugía.³³⁻³⁴ En última instancia, estos resultados también se traducen en una mejor calidad de vida y una reducción de los gastos hospitalarios y de la seguridad social. Durante mucho tiempo, hemos considerado la remisión endoscópica como la principal diana terapéutica en estos pacientes, independientemente de la actividad histológica³⁵. En la actualidad, sin embargo, sabemos que este grupo es heterogéneo, en el que los signos mínimos de actividad histológica contribuyen a un curso desfavorable de la enfermedad. La remisión histológica ha sido el objetivo de varios estudios, especialmente si consideramos que este factor se correlaciona con un peor pronóstico en pacientes con CU de forma independiente.³⁶ Se necesitan nuevos estudios para evaluar el impacto real de esta asociación y para responder específicamente a la pregunta: ¿debemos

optimizar la terapia farmacológica, incluso con sus riesgos inherentes, para lograr la remisión completa?

Referencias

1. Yoon H, Jangi S, Dulai PS, Boland BS, Prokop LJ, Jairath V, et al. Incremental benefit of achieving endoscopic and histologic remission in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020 ;159(4):1262-1275.e7.
2. Danese S, Roda G, Peyrin-Biroulet L. Evolving therapeutic goals in ulcerative colitis: towards disease clearance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jan;17(1):1-2
3. Goodsall TM, Costello SP, Bryant RV. Histological healing in ulcerative colitis: near enough is not good enough. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 5;14(10):1341-1342.
4. Feakins R. British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol*. 2013;66(12):1005-1026.
5. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2013;7(10):827-851.
6. Marchal-Bressenot A, Riddell R, Boulagnon-Rombi C, Reinisch W, Danese S, Schreiber S, et al. Review article: the histological assessment of disease activity in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(8):957-967.
7. Florén C, Benoni C, Willén R. Histologic and colonoscopic assessment of disease extension in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22(4):459-462.
8. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(6):649-670.
9. Flores C, Francesconi C, Meurer L. Quantitative assessment of CD30+ lymphocytes and eosinophils for the histopathological differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(9):763-768.
10. Mohammed VN, Samaan M, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK, Nelson SA, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 ;16;1(1)
11. Bressenot A, Salleron J, Bastien C, Danese S, Boulagnon-Rombi C, Peyrin-Biroulet L. Comparing histological activity indexes in UC. *Gut*. 2015;64(9):1412-1418.
12. Magro F, Lopes J, Borralho P, Lopes S, Coelho R, Cotter J, et al. Comparison of different histological indexes in the assessment of UC activity and their accuracy regarding endoscopic outcomes and faecal calprotectin levels. *Gut*. 2019;68(4):594-603.
13. Sands B, Sandborn W, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019 26;381(13):1201-1214
14. Peyrin-Biroulet L, Loftus E Jr, Colombel J, Danese S, Rogers R, Bornstein JD, et al. Histologic outcomes with vedolizumab versus adalimumab in ulcerative

- colitis: results from an efficacy and safety study of vedolizumab intravenous compared to adalimumab subcutaneous in participants with ulcerative colitis (VARSITY). *Gastroenterology*. 2021;161(4):1156-1167.e3.
15. Truelove S, Richards W. Biopsy Studies in Ulcerative Colitis. *Br Med J*. 1956;1(4979):1315-1319.
 16. Riley S, Mani V, Goodman M, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut*. 1991;32(2):174-178.
 17. Gupta R, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1099-1105.
 18. Korelitz B, Sultan K, Kothari M, Arapos L, Schneider J, Panagopoulos G. Histological healing favors lower risk of colon carcinoma in extensive ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):4980-4986.
 19. Bryant R, Burger D, Delo J, Walsh AJ, Thomas S, von Herbay A, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut*. 2016;65(3):408-414.
 20. Bryant R, Winer S, Travis S, Riddell RH. Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is "complete" remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis*. 2014;8(12):1582-1597.
 21. Hefti M, Chessin D, Harpaz N, Steinhagen RM, Ullman TA. Severity of inflammation as a predictor of colectomy in patients with chronic ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(2):193-197.
 22. Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, Bisschops R, Van Steen K, Geboes K, et al. Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(11):1684-1692.
 23. Zenlea T, Yee E, Rosenberg L, Boyle M, Nanda KS, Wolf JL, et al. Histology grade is independently associated with relapse risk in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):685-690.
 24. Park S, Abdi T, Gentry M, Laine L. Histological disease activity as a predictor of clinical relapse among patients with ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1692-1701.
 25. Choi C, Al Bakir I, Ding N, Lee GH, Askari A, Warusavitarne J, et al. Cumulative burden of inflammation predicts colorectal neoplasia risk in ulcerative colitis: a large single-centre study. *Gut*. 2019;68(3):414-422.
 26. Azad S, Sood N, Sood A. Biological and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis: a prospective study. *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17(3):194-198.
 27. Bitton A, Peppercorn M, Antonioli D, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120(1):13-20.
 28. Leoncini G, Villanacci V, Marin MG, Crisafulli V, Cadei M, Antonelli E, et al. Colonic hypereosinophilia in ulcerative colitis may help to predict the failure of steroid therapy. *Tech Coloproctol*. 2018;22(12):941-946.
 29. Ulcerative Colitis: clinical trial endpoints guidance for industry. <https://www.fda.gov/media/99526/download>
 30. Arijis I, de Hertogh G, Lemmens B, Van Lommel L, de Bruyn M, Vanhove W, et al. Effect of vedolizumab (anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC. *Gut*. 2018;67(1):43-52.
 31. Moore C, Corbett G, Moss A. Systematic review and meta-analysis: serum infliximab levels during maintenance therapy and outcomes in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2016;10:619-25.
 32. Feuerstein J, Nguyen G, Kupfer S, Falck-Ytter Y, Singh S. American gastroenterological association institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;153:827-34.
 33. Bouguen G, Levesque B, Feagan B, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;13(6):1042-1050.
 34. Ungaro R, Colombel J, Lissos T, Peyrin-Biroulet L. A treat-to-target update in ulcerative colitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(6):874-883.
 35. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570-1583.
 36. Chateau T, Feakins R, Marchal-Bressenot A, Magro F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Histological remission in ulcerative colitis: under the microscope is the cure. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):179-189.