

# Pólipos y poliposis colónica

## TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

ETIOPATOGENIA *pág. 1*MANEJO PRÁCTICO *pág. 13*TERAPÉUTICA *pág. 19*

ADOLFO PARRA  
Y ENRIQUE QUINTERO  
Hospital Universitario  
de Canarias.  
Servicio del Aparato Digestivo.  
La Laguna (Tenerife).

## Técnicas en el estudio de los pólipos colónicos

### Puntos clave

La colonoscopia representa el patrón oro en el diagnóstico de pólipos colorrectales, y es la técnica a realizar en pacientes con riesgo elevado de padecerlos. Permite la toma de muestras para estudio histológico definitivo (biopsia o polipectomía).

Más del 25% de pólipos < 5 mm (aunque menos del 10% de aquellos > 1 cm) pueden pasar inadvertidos durante el examen colonoscópico.

Los adenomas superficiales (fundamentalmente aquellos deprimidos) presentan un alto riesgo de displasia grave e invasión en comparación con las lesiones protruidas. El empleo de tinciones endoscópicas y endoscopios de magnificación facilita su identificación y estudio.

El enema de bario es menos sensible que la colonoscopia, pero es útil en diversas circunstancias. Las técnicas de colonoscopia virtual son menos invasivas que la colonoscopia y ofrecen buena sensibilidad, pero aún se encuentran a nivel investigacional.

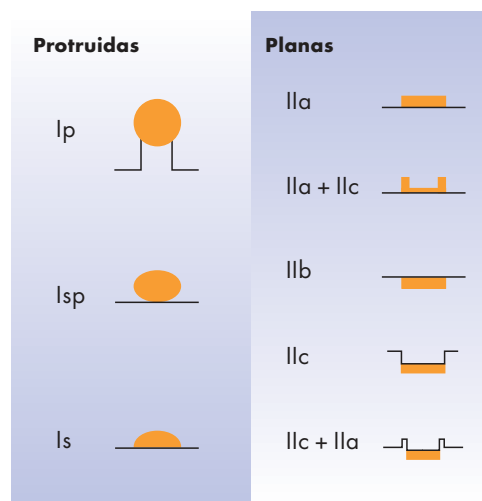
En la actualidad la colonoscopia es el patrón oro en el diagnóstico de los pólipos colorrectales, por su elevada sensibilidad y porque permite la toma de biopsias y la extirpación de lesiones. El desarrollo de los equipos endoscópicos (endoscopios de alta resolución, endoscopios de magnificación) y la aplicación de técnicas endoscópicas de tinción (cromoscopia) ha posibilitado la detección no sólo de lesiones diminutas, sino también de pólipos superficiales. El papel fundamental de la colonoscopia es la detección de lesiones neoplásicas precoces. La extirpación de todos los pólipos identificados endoscópicamente reduce la incidencia de cáncer colorrectal.

En esta sección se revisan aspectos diagnósticos —fundamentalmente relacionados con la colonoscopia— sin abordar las técnicas de polipectomía ni las implicaciones de la endoscopia en el cribado del cáncer colorrectal, que se comentan en otros capítulos.

## Colonoscopia convencional

Los pólipos colorrectales suelen clasificarse por su forma como sesiles o pediculados. La clasificación japonesa del cáncer colorrectal (modificación de la que se emplea para el estudio del cáncer gástrico) divide las lesiones en protruidas y superficiales, y es útil especialmente para el estudio de las últimas (fig. 1)<sup>1</sup>. Aunque teóricamente es una clasificación de lesiones neoplásicas, puede emplearse para cualquier pólipo detectado endoscópicamente.

El diagnóstico definitivo de los pólipos se realiza por el estudio histológico de la pieza de polipectomía. La biopsia debe quedar reservada para casos con múltiples lesiones diminutas (donde no sea práctico extirparlas todas),



**Figura 1.** Clasificación japonesa del cáncer colorrectal precoz. Ip: pediculada, lsp: semipediculada, ls: sesil, Ila: plana-elevada, Ilb: plana, Ilc: plana-deprimida, Ila + Ilc: plana-elevada con depresión central, Ilc + Ila: plana-deprimida con elevación marginal.

o ante la sospecha de malignización en un pólipo sesil<sup>2</sup>. En los pólipos pediculados se acepta la polipectomía aunque exista sospecha de malignización, ya que la polipectomía puede ser curativa en muchos casos.

### Pólipos no neoplásicos

Los pólipos hiperplásicos no pueden ser diferenciados de pequeños adenomas con las técnicas endoscópicas habituales<sup>3</sup>, por ello su diagnóstico suele ser histológico.

Existen otros tipos de pólipos no neoplásicos (pólipos mucosos, hamartomatosos e inflamatorios). En ocasiones puede sospecharse su naturaleza en el contexto clínico del paciente (síndromes de poliposis, enfermedad inflamatoria intestinal).

## Pólipos neoplásicos

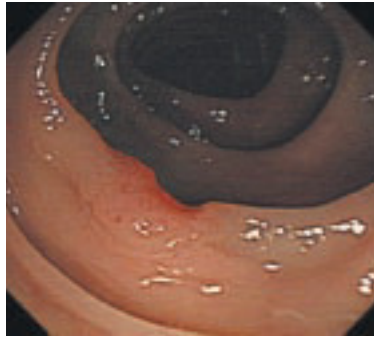
**Lesiones protruidas.** La endoscopia convencional permite identificarlas con facilidad. Existen signos endoscópicos que indican la existencia de invasión a submucosa o más profunda: formación de “pólipo en pólipo”, ulceración, aspecto de dureza, y un pedículo desproporcionadamente grueso en relación con el tamaño de la cabeza<sup>4</sup>. Para estudiar dichos signos es preceptiva en primer lugar la valoración detallada de la lesión, con una limpieza colónica adecuada (con lavado transendoscópico si es necesario). Posteriormente, la aplicación de tinciones endoscópicas puede contribuir a la inspección de dichos signos (sobre todo la existencia de ulceración).

**Lesiones superficiales.** Existen neoplasias superficiales (planas con/sin depresión), con expresión endoscópica muy sutil. Debemos sospecharlas ante la pérdida del patrón vascular o eritema ligero en un área circunscrita, deformidades en los pliegues o irregularidad de la superficie de la mucosa<sup>4,5</sup>. En estas lesiones el aspecto de dureza, la existencia de una depresión bien definida y completa, con base irregular, y con convergencia de pliegues permiten predecir la invasión a submucosa con una alta especificidad y sensibilidad (fig. 2)<sup>5</sup>. Los factores clave para su detección son: 1) tener *in mente* la posible existencia de dichas lesiones en todo examen colonoscópico; 2) el examen meticuloso de la superficie de la mucosa, y 3) la calidad de la limpieza colónica. El uso de tinciones endoscópicas (junto con endoscopios de magnificación) facilita la identificación y el estudio de los pólipos superficiales<sup>6,7</sup> como se expone a continuación.

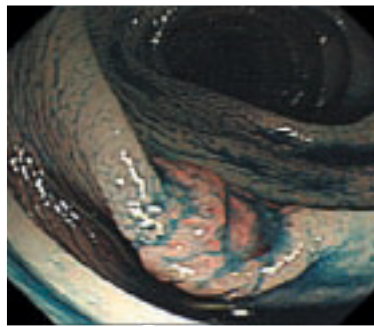
Diversos estudios han sugerido que algunas lesiones superficiales se desarrollarían por una vía diferente de la secuencia adenoma-carcinoma, pudiendo evolucionar como carcinoma *de novo* a partir de mucosa normal<sup>8</sup>. Los carcinomas *de novo* presentarían un crecimiento infiltrante o ulceroinfiltrante, localizándose preferencialmente en el colon derecho<sup>9</sup>. Las lesiones neoplásicas precoces de tipo deprimido tienen un comportamiento agresivo, con una tasa de invasión a la capa submucosa del 8, 39 y 100% para lesiones  $\leq 5$  mm, 6-10 mm y 11-15 mm, respectivamente<sup>10</sup>.

En Japón la prevalencia de neoplasia superficial es elevada (40% del total de neoplasias no avanzadas)<sup>10</sup>, pero hasta hace poco se consideraba que en países occidentales rondaba sólo el 10%<sup>11</sup>. Estudios recientes realizados en Europa con técnicas japonesas han demostrado una alta proporción de lesiones superficiales, con mayor índice de displasia grave o carcinoma invasivo que las lesiones protruidas<sup>7,12</sup>.

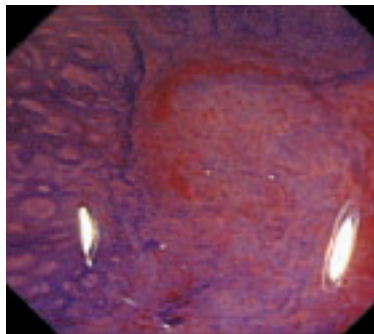
## Figuras 2a-d. Neoplasia precoz de tipo deprimido.



2a. Lesión plana de 7 mm con depresión central.



2b. El índigo carmín resalta una depresión bien circunscrita (sospecha de invasión) así como el margen de la lesión.



2c. Tinción con violeta de genciana y aplicación de magnificación, se observa patrón tipo V en la zona deprimida (indica invasión).



2d. Pieza de resección quirúrgica, con invasión profunda en submucosa.

## Lectura rápida



En la actualidad la colonoscopia es el patrón oro en el diagnóstico de los pólipos colorrectales, por su elevada sensibilidad y porque permite la toma de biopsias y la extirpación de lesiones.

El diagnóstico definitivo de los pólipos se realiza por el estudio histológico de la pieza de polipectomía. La biopsia debe quedar reservada para casos con múltiples lesiones diminutas (donde no sea práctico extirpar todas), o ante la sospecha malignización en un pólipo sésil.

Existen neoplasias superficiales (planas con/sin depresión), con expresión endoscópica muy sutil. Debemos sospecharlas ante la pérdida del patrón vascular o eritema ligero en un área circunscrita, deformidades en los pliegues o irregularidad de la superficie de la mucosa.

Las lesiones neoplásicas precoces de tipo deprimido tienen un comportamiento agresivo, con una tasa de invasión a la capa submucosa del 8, 39 y 100% para lesiones de  $\leq 5$  mm, 6-10 mm y 11-15 mm, respectivamente.



Lectura rápida



Estudios recientes realizados en Europa con técnicas japonesas han demostrado una alta proporción de lesiones superficiales, con mayor índice de displasia grave o carcinoma invasivo que las lesiones protruidas.

Los adenomas serrados son pólipos que arquitecturalmente semejan lesiones hiperplásicas (forma serrada de glándulas), pero exhiben displasia celular. Deben ser tratados como adenomas, ya que pueden experimentar degeneración maligna.

Con las técnicas convencionales, la colonoscopia no consigue identificar una cuarta parte de los pólipos menores de 5 mm, aunque muy pocas lesiones mayores de 10 mm escapan al diagnóstico.

El examen exhaustivo de la zona proximal de los pliegues, y la idoneidad del lavado transendoscópico con agua, de la distensión de la pared colónica, y del tiempo invertido en la observación de la mucosa aumentan la detectabilidad de pólipos.

Para poder detectar y extirpar los pólipos colónicos es imprescindible una impecable limpieza del colon. Los métodos de preparación más adecuados son el fosfato sódico y la solución electrolítica de polietilén glicol.



Probablemente dichas lesiones sean habitualmente infradiagnosticadas por los endoscopistas occidentales no entrenados en su diagnóstico. En el estudio más significativo, las lesiones superficiales de 10 mm presentaban una alta tasa (29%) de displasia grave o invasión neoplásica a la submucosa, en comparación con las lesiones protruidas de tamaño similar (16%)<sup>12</sup>.

Aunque no existen datos sobre la prevalencia de la neoplasia colorrectal superficial en nuestro medio, la aplicación de las técnicas necesarias para su identificación podría optimizar los resultados de la colonoscopia en el cribado de la neoplasia colorrectal.

*Adenomas serrados.* Son pólipos que arquitecturalmente semejan lesiones hiperplásicas (forma serrada de glándulas), pero exhiben displasia celular<sup>13</sup>. Deben ser tratados como adenomas, ya que pueden experimentar degeneración maligna. Endoscópicamente se diferencian tres ti-

pos de adenomas serrados<sup>14,15</sup>. Pueden ser planos y blanquecinos similares a pólipos hiperplásicos, presentar un patrón vellosos o cerebriiforme, o ser mixtos. El primer tipo es indistinguible de las lesiones hiperplásicas, mientras que los dos últimos pueden ser reconocidos mediante endoscopios de magnificación.

Sensibilidad de la colonoscopia

La extirpación de todos los adenomas identificados mediante colonoscopia reduce la incidencia de cáncer colorrectal<sup>16</sup>. Aquellos adenomas que pasen inadvertidos suponen un riesgo potencial. Con las técnicas convencionales, la colonoscopia no consigue identificar una cuarta parte de los pólipos menores de 5 mm, aunque muy pocas lesiones mayores de 10 mm escapan al diagnóstico<sup>17</sup>. No se han aclarado todos los factores implicados en estos falsos negativos.

Para poder detectar y extirpar los pólipos colónicos es imprescindible una impecable lim-

Tabla 1. Métodos de tinción endoscópica en el diagnóstico de neoplasia colorrectal.

	Mecanismo		Aplicación
Métodos de absorción	Azul de metileno	Tiñe células de intestino delgado, grueso y metaplasia intestinal por absorción activa	Identificación de lesiones superficiales. Identificación de focos de criptas aberrantes con endoscopios de magnificación
	Violeta de cresilo	Absorción por epitelio intestinal	Estudio de lesiones bajo endoscopia de magnificación (útil para estudio de lesiones superficiales, y para evaluar invasión)
Métodos de contraste	Índigo carmín	No tiñe células (no absorción), se deposita en irregularidades de la mucosa	Administración directa (transendoscópicamente por cánula) o indirecta (diluido en purgante o enema) <sup>6</sup> . Detección de pólipos pequeños y/o planos, determinar naturaleza pólipos (magnificación)
	Tinta china	Se deposita en irregularidades de la mucosa	Detección de pólipos pequeños y/o planos. Se ha utilizado para el diagnóstico diferencial de PAF clásica y atenuada <sup>31</sup>
Métodos de tatuaje	Tinta china	Tinción tisular larga duración (años o permanente)	Útil para marcar lesiones sometidas a seguimiento, sitios de poliopectomía en lesiones sospechosas de estar malignizadas, lesiones a extirpar quirúrgicamente
	Verde indocianina	Tinción tisular corta duración (días)	Utilidad limitada por corta duración del tatuaje



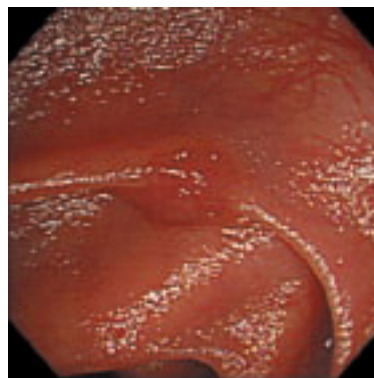
pieza del colon. Los métodos de preparación más adecuados son el fosfato sódico y la solución electrolítica de polietilén glicol. El momento de su administración es un factor importante en la calidad de la limpieza<sup>18,19</sup>.

La colonoscopia es operador-dependiente, tanto en las maniobras de inserción como en la técnica de retirada y examen de la mucosa. El examen exhaustivo de la zona proximal de los pliegues, y la idoneidad del lavado transendoscópico con agua, de la distensión de la pared colónica, y del tiempo invertido en la observación de la mucosa aumentan la detectabilidad de pólipos<sup>20</sup>. La utilización de una capucha plástica transparente en el extremo del colonoscopio facilita la exploración de la mucosa proximal de los pliegues, aumentando también la detectabilidad de pólipos<sup>21</sup>.

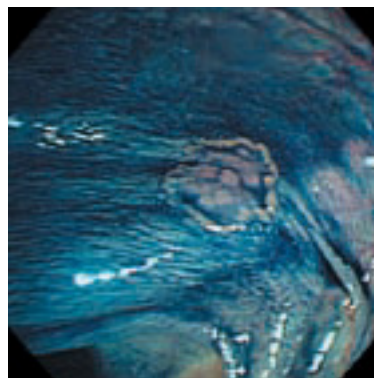
## Métodos de tinción endoscópica (cromoscopia) (tabla 1)

El uso de colorantes durante la endoscopia puede permitir identificar alteraciones epiteliales, contrastar irregularidades sutiles de la mucosa o marcar lesiones para su posterior identificación. Pueden utilizarse como complemento a la endoscopia convencional, o con endoscopios de magnificación. Se dividen en métodos de reacción, de absorción, de contraste y tatuaje<sup>22</sup>. Los tres últimos pueden ser útiles en el diagnóstico de pólipos colónicos. El azul de metileno es absorbido por el epitelio intestinal, y tiñe la mucosa de forma que puede resaltar sus características. Mediante azul de metileno y endoscopios de magnificación se pueden detectar focos de criptas aberrantes en el colon (lesiones que consisten en grupos de criptas aumentados de tamaño, y que pueden ser precursores de adenomas y cáncer)<sup>23</sup>. El violeta de cresilo y violeta de genciana son también métodos de absorción; su uso queda reservado a la observación detallada con endoscopia de magnificación. El índigo carmín (método de contraste) es la técnica más útil como complemento a la endoscopia convencional en el estudio de los pólipos colónicos. Se deposita en las irregularidades de la mucosa normal (líneas innominadas) y de la anormal (depresiones y ulceraciones) y facilita la diferenciación entre zonas de mucosa normal o inflamatoria y de lesiones neoplásicas (fig. 3). Además resalta la morfología y margen de los pólipos<sup>6,7</sup>.

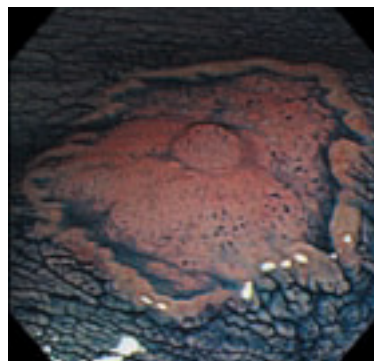
**Figuras 3a-d. Detección de neoplasia superficial.**



**3a y b. Sospecha de lesión superficial por ligero cambio de coloración circunscrito.**



**3c. Visión con índigo carmín.**



**3d. Visión con índigo carmín y magnificación.**

## Lectura rápida



El uso de colorantes durante la endoscopia puede permitir identificar alteraciones epiteliales, contrastar irregularidades sutiles de la mucosa o marcar lesiones para su posterior identificación.

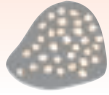





El índigo carmín (método de contraste) es la técnica de tinción más útil como complemento a la endoscopia convencional en el estudio de los pólipos colónicos.

La colonoscopia de magnificación consiste en el estudio de la mucosa colónica mediante endoscopios que permiten realizar un examen convencional, pero con capacidad para magnificar la imagen (hasta 100 veces). Siempre se utilizan con algún método de cromoscopia.

El empleo de técnicas de cromoscopia (índigo carmín) con endoscopios de alta resolución o de magnificación ha mostrado una elevada exactitud diagnóstica en diferenciar pólipos hiperplásicos de adenomas.

La ausencia de criptas en una zona bien demarcada bajo endoscopia de magnificación y métodos de tinción (patrón tipo V sin criptas según Kudo), permite estimar la existencia de invasión a la submucosa.



<b>Tipo I</b> Mucosa normal		Redondeadas
<b>Tipo II</b> Hiperplasia		Estrelladas
<b>Tipo IIIs</b> Adenoma o ca. intramucoso (lesiones deprimidas)		Redondeadas (pequeñas)
<b>Tipo IIIi</b> Adenoma (tubular) (lesiones protruidas)		Tubulares adenoma
<b>Tipo IV</b> Adenoma (velloso) o ca. intramucoso (lesiones protruidas)		Sulciformes con ramificaciones (forma de letra V)
<b>Tipo V</b> Carcinoma		Irregular o sin criptas

**Figura 4.** Clasificación de Kudo de los patrones de las criptas para el estudio de la neoplasia colorrectal con endoscopia de magnificación.

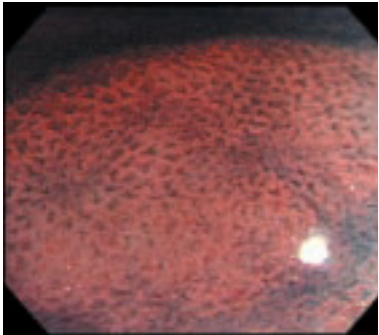
## Colonoscopia de magnificación

La colonoscopia de magnificación consiste en el estudio de la mucosa colónica mediante endoscopios que permiten realizar un examen convencional, pero con capacidad para magnificar la imagen (hasta 100 veces). Siempre se utilizan con algún método de cromoscopia. Kudo estudió con estereomicroscopia y colonoscopia de magnificación la morfología y disposición de las criptas de Lieberkún de la mucosa colónica y definió 5 patrones de criptas, que permiten predecir los hallazgos histológicos (figs. 4 y 5)<sup>24</sup>.

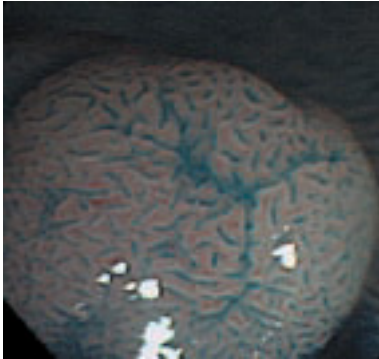
Las aplicaciones de la colonoscopia de magnificación en el estudio de la neoplasia colorrectal son:

1. Diagnóstico diferencial de lesiones neoplásicas y no neoplásicas: el empleo de técnicas de cromoscopia (índigo carmín) con endoscopios de alta resolución o de magnificación ha mostrado una elevada exactitud diagnóstica en diferenciar pólipos hiperplásicos de adenomas<sup>25,26</sup>. Su aplicación podría evitar polipectomías innecesarias y los costes derivados de ellas. Sin embargo, aún no se ha determinado el coste-beneficio de su aplicación.

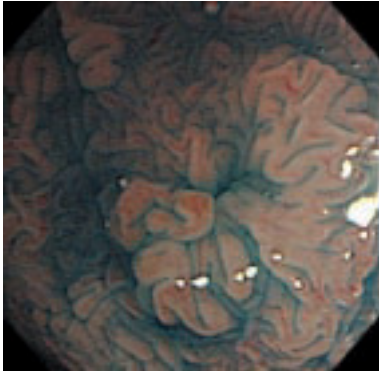
**Figuras 5a-d.** Patrones de criptas con cromoscopia y endoscopia de magnificación (a, b, c: índigo carmín; d: violeta de genciana).



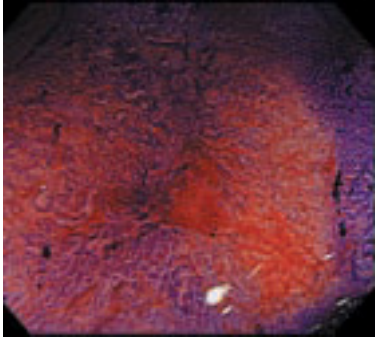
**5a.** Patrón tipo II (hiperplásico).



**5b.** Patrón tipo III (tubular).



**5c.** Patrón tipo IV (velloso).



**5d.** Patrón tipo V (cáncer invasivo).

2. Determinar la existencia de cáncer invasivo: la ausencia de criptas en una zona bien demarcada bajo endoscopia de magnificación y métodos de tinción (patrón tipo V sin criptas según Kudo) permite estimar la existencia de invasión a la submucosa<sup>27</sup>.
3. Estudio del margen de resección pospolipectomía para descartar la existencia de tejido neoplásico residual.

## Ultrasonografía endoscópica

Se pueden emplear minisondas de alta frecuencia (20 mHz) para determinar la existencia de invasión en las lesiones neoplásicas superficiales y, por tanto, para seleccionar la opción terapéutica más adecuada (mucosectomía endoscópica o cirugía). Estas sondas se introducen por el canal operativo y permiten evaluar lesiones en cualquier localización de recto o colon. En un estudio, la profundidad de inva-

sión en lesiones superficiales se estimó con una exactitud diagnóstica del 88%<sup>28</sup>.

## Técnicas de diagnóstico no endoscópicas (tabla 2)

No permiten la toma de biopsias ni polipectomía. El enema opaco de doble contraste es útil en las contraindicaciones de la colonoscopia o en caso de colonoscopia incompleta. Permite caracterizar áreas de estenosis y explorar el colon proximal a ellas. Es menos sensible que la colonoscopia en el diagnóstico de pólipos colorectales, y no debería ser la técnica a utilizar para la vigilancia de pacientes con antecedentes de neoplasia colorrectal o en el seguimiento de individuos de alto riesgo<sup>29</sup>. La colonoscopia virtual por resonancia magnética es la técnica no endoscópica más prometedora, aunque debe superar limitaciones técnicas<sup>30</sup>.

Tabla 2. Técnicas no endoscópicas en el diagnóstico de pólipos colónicos.

1. Enema opaco	2. Colonoscopia virtual por tomografía computarizada	3. Colonoscopia virtual por resonancia magnética
<ul style="list-style-type: none"><li>Menos eficaz que colonoscopia (detección de 32, 53 y 48% para pólipos ≤ 5 mm, 6-10 mm y &gt; 10 mm respectivamente<sup>29</sup>)</li><li>No indicada para estudio de individuos de riesgo elevado (antecedentes personales o familiares)</li><li>En el cribado de individuos de riesgo normal sí podría jugar un papel, aunque no existe evidencia directa de que su aplicación reduzca la mortalidad por cáncer colorrectal<sup>32</sup></li><li>Útil si contraindicación de colonoscopia/colonoscopia incompleta. Permite caracterizar áreas de estenosis y explorar el colon proximal a ellas</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Técnica: obtención de imágenes del colon (plenificado con aire o con dióxido de carbono tras limpieza estándar) por un equipo de TC helicoidal, posteriormente se procesan y reconstruyen de forma tridimensional</li><li>Resultados: detecta hasta 90% de pólipos &gt;10 mm, pero sólo el 50% de aquellos ≤ 5 mm<sup>33</sup>. No eficaz para detección de adenomas superficiales (incluso de gran tamaño)<sup>34</sup></li><li>Son necesarias mejoras técnicas antes de generalizar su uso</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Técnica: captación de imágenes del colon con un escáner de resonancia magnética (tras la instilación de material de contraste por enema), y su posterior reconstrucción tridimensional</li><li>Resultados: exactitud diagnóstica similar a colonoscopia (sensibilidad y especificidad &gt; 90%)<sup>30</sup></li><li>Tiempo total (incluyendo examen, reconstrucción e interpretación) elevado ≥ 2 horas)</li><li>Es considerada como la técnica de colonoscopia virtual más prometedora, pero aún debe ser optimizada y evaluada en un mayor número de pacientes</li></ul>

## Bibliografía recomendada

Mitooka H, Fujimori T, Maeda S, Nagasako K. Minute flat depressed neoplastic lesions of the colon detected by contrast chromoscopy using an indigo carmine capsule. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 453-459.

Estudio prospectivo observacional en el que se administra una cápsula de índigo carmín junto con la preparación para la colonoscopia, con el objetivo de detectar lesiones planas de <5mm. Se analizan las características clínicas, endoscópicas e histológicas. Se concluye que dichas lesiones no son un hallazgo infrecuente cuando se buscan intencionadamente y se utilizan técnicas adecuadas (cromoscopia, endoscopia de magnificación).

Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Chalmers DM et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000; 355: 1211-1214.

Estudio prospectivo sobre 1.000 pacientes consecutivos sometidos a colonoscopia. El objetivo era determinar la existencia y frecuencia de neoplasias superficiales en una población occidental. Las exploraciones fueron realizadas por un endoscopista entrenado en las técnicas japonesas de detección de dichas lesiones. Se detectó una elevada proporción de neoplasias superficiales, que mostraron un mayor riesgo de displasia grave o carcinoma invasivo que las lesiones protruidas.





## Bibliografía recomendada

Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112: 24-28.

Estudio prospectivo, aleatorizado, que estudia la tasa de pólipos no identificados durante la colonoscopia convencional, para lo que realiza dos exploraciones consecutivas en cada paciente (por el mismo o diferente endoscopista). Un elevado porcentaje de adenomas <10mm pasan inadvertidos, pero la mayoría de los adenomas ≥ 11mm son identificados. Estos resultados indican la necesidad de mejorar las técnicas endoscópicas para aumentar su sensibilidad.

American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of colonoscopy in the management of patients with colonic polyps neoplasia: guidelines for clinical application. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 921-924.

Guía práctica revisada sobre el uso de la colonoscopia en los pacientes con pólipos colónicos.

## Agradecimientos

Al Dr. Takahiro Fujii, del National Cancer Center Hospital de Tokio, por proporcionar las imágenes correspondientes a las figuras 2, 3 y 5.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

1. The Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum. General Rules for clinical and pathological studies on cancer of colon, rectum, and anus. 1<sup>st</sup> English edn. Tokyo: Kanehara Ltd. 1997.
2. Bond JH. Polyp Guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3053-3063.
3. Neale AV, Demers RY, Budev H, Scott RO. Physician accuracy in diagnosing colorectal polyps. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 247-250.
4. Kudo SE. Early Colorectal Cancer: detection of depressed types of colorectal carcinomas. Igaku-Shoin Ed. Tokyo 1996.
5. Saitoh Y, Obara T, Watari J, Nomura M, Taruishi M, Orii Y et al. Invasion depth diagnosis of depressed type early colorectal cancers by combined use of videoendoscopy and chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 362-370.
6. ● Mitooka H, Fujimori T, Maeda S, Nagasako K. Minute flat depressed neoplastic lesions of the colon detected by contrast chromoscopy using an indigo carmine capsule. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 453-459.
7. 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 (2): 114-122.
8. Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, Matsui T, Aizawa S, Ishikawa E. Early colorectal carcinoma with special reference to its development *de novo*. *Cancer* 1989; 64: 1138-1146.
9. Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Cauvin JM, Hillon P. Adenoma-carcinoma sequence or *de novo* carcinogenesis?: a study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. *Cancer* 1992; 69: 883-888.
10. Kudo S, Tamura S, Hirota S, Sano Y, Yamano H, Serizawa M et al. The problem of the novo colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1118-1120.
11. Lanspa SJ, Rouse J, Smyrk T, Watson P, Jenkins JX, Lynch HT. Epidemiologic study of the flat adenoma of Muto: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 543-546.
12. ●● Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Chalmers DM et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000; 355: 1211-1214.
13. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas: a distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 524-537.
14. Matsumoto T, Mizuno M, Shimizu M, Manabe T, Iida M, Fujishima M. Serrated adenomas of the colorectum: colonoscopic and histologic features.
15. Jaramillo E, Watanabe M, Rubio C, Slezak P. Small colorectal serrated adenomas: endoscopic findings. *Endoscopy* 1996; 28: 1-3.
16. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981.
17. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper D et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112: 24-28.
18. Frommer D. Cleansing ability and tolerance of three bowel preparations for colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 100-104.
19. ● Church JM. Effectiveness of Polyethylene glycol antegrade gut lavage bowel preparation for colonoscopy-timing is the key! *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 1223-1225.
20. Rex DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 33-36.
21. Matsushita M, Hajiro K, Okazaki K, Takakuwa H, Tomimaga M. Efficacy of total colonoscopy with a transparent cap in comparison with colonoscopy without the cap. *Endoscopy* 1998 Jun; 30 (5): 444-447.
22. Canto MI. Staining in gastrointestinal endoscopy: the basics. *Endoscopy* 1999; 31: 479-486.
23. Takayama T, Katsuki S, Takahashi Y, Ohi M, Nojiri S, Sakamaki S et al. Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 1277-1284.
24. ● Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T et al. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994; 47: 880-885.
25. Axelrad AM, Fleischer DE, Geller AJ, Nguyen CC, Lewis JH, Al Kwas FH. High-resolution chromoendoscopy for the diagnosis of diminutive colon polyps: implications for colon cancer screening. *Gastroenterology* 1996; 110: 1253-1258.
26. Togashi K, Konishi F, Ishizuka T, Sato T, Senba S, Kanazawa K. Efficacy of magnifying endoscopy in the differential diagnosis of neoplastic and non-neoplastic polyps of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1602-1608.
27. Kudo SE, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 8-14.
28. Saitoh Y, Obara T, Einami K, Nomura M, Taruishi M, Ayaabe T et al. Efficacy of high-frequency ultrasound probes for the preoperative staging of invasion depth in flat and depressed colorectal tumors. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 34-39.
29. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Wayne JD et al. A Comparison of Colonoscopy and Double-Contrast Barium Enema for Surveillance after Polypectomy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1766-1772.
30. Pappalardo G, Poletini E, Frattaroli FM, Casciani E, D'Orta C, D'Amato M et al. Magnetic Resonance Colography versus conventional colonoscopy for the detection of colonic endoluminal lesions. *Gastroenterology* 2000; 119: 300-304.
31. Wallace MH, Frayling IM, Clark SK, Neale K, Phillips RKS. Attenuated adenomatous polyposis coli: the role of ascertainment bias through failure to dye-spray at colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1078-1080.
32. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godle F, Stolar MH, Mulrow CD et al. Colorectal Cancer Screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.
33. Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC, Barish MA, Clarke PD, Ferrucci JT. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 1999; 341: 1496-1503.
34. Rex DK, Vining D, Kopecky KK. An initial experience for colon polyps using spiral CT with and without CT colography (virtual colonoscopy). *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 309-313.