

# Diagnóstico de las lesiones neoplásicas y no-neoplásicas y predicción de la invasión submucosa del cáncer colorrectal temprano durante la colonoscopia

## Diagnosis of neoplastic and non-neoplastic lesions and prediction of submucosal invasion of early cancer during colonoscopy

Mineo Iwatate,<sup>1</sup> Taro Ikumoto,<sup>1</sup> Yasushi Sano,<sup>1</sup> Fabian Emura,<sup>2</sup> Takahiro Fujimori.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centro Gastrointestinal, Hospital Sano, Kobe, Japón.

<sup>2</sup> Director Médico, Endoscopia gastrointestinal avanzada, Emuracenter Latinoamérica. Profesor de Gastroenterología, Universidad de la Sabana. Edificio el Bosque, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup> Escuela de Medicina, Universidad de Dokkyo, Departamento de Patología Quirúrgica y Molecular, Tochigi, Japón

Correspondencia: Mineo Iwatate. Sano Hospital, Gastrointestinal Center. 2-5-1 Shimizugaoka, Tarumi-ku, Kobe, Hyogo 655-0031, Japan  
E mail: m.iwatate15@gmail.com

Fecha aceptado: 31-01-11  
Fecha recibido: 22-02-11

### Resumen

La cromoendoscopia de magnificación es una nueva y atractiva herramienta que permite un análisis detallado de la arquitectura morfológica de los orificios de las criptas de la mucosa. En esta revisión describimos, principalmente, la eficacia de la cromoendoscopia de magnificación y de la colonoscopia de magnificación con NBI para el diagnóstico diferencial de las lesiones colorrectales, incluyendo una distinción entre lesiones neoplásicas y no-neoplásicas y también entre cáncer temprano tratable endoscópicamente o no, basados en una revisión de la literatura. Hemos conducido un estudio prospectivo mostrando que una combinación de la colonoscopia de magnificación y la cromoendoscopia es actualmente un método más confiable que la colonoscopia convencional y la cromoendoscopia para la distinción entre lesiones neoplásicas y no-neoplásicas del colon y del recto. La colonoscopia de magnificación con NBI es tan precisa como la cromoendoscopia de magnificación. Nosotros utilizamos colonoscopia de magnificación con NBI más que la cromoendoscopia para distinguir de rutina los pólipos neoplásicos de los no-neoplásicos. Los colonoscopistas pueden predecir la profundidad de la invasión del cáncer colorrectal por medio de la cromoendoscopia de magnificación, la colonoscopia de magnificación con NBI y a través del signo de no-levantamiento. Entre estos métodos, la cromoendoscopia de magnificación es el más confiable, con una exactitud, sensibilidad y especificidad de 98,8%, 85,6% y 99,4%, respectivamente. Aunque su confiabilidad depende de la habilidad del que hace la observación, la difusión de las aplicaciones de la técnica de magnificación podría influir en las indicaciones de biopsias de muestreo durante la colonoscopia y en las de mucosectomía.

### Palabras clave

Neoplasia colorrectal, diagnóstico diferencial, curva de aprendizaje, cromoendoscopia de magnificación, imagen de banda estrecha (NBI).

### Abstract

Magnifying chromoendoscopy is an exciting new tool that allows detailed analysis of the morphological architecture of mucosal crypt orifices. In this review, we principally describe the efficacy of magnifying chromoendoscopy and magnifying colonoscopy with narrow band imaging (NBI) for differential diagnosis of colorectal lesions, including distinction between non-neoplastic and neoplastic lesions, and also between endoscopically treatable early invasive cancers and untreatable cancers, based on a review of the literature. We have conducted a prospective study showing that a combination of magnifying colonoscopy and chromoendoscopy is currently a more reliable method than conventional endoscopy and chromoendoscopy for separating non-neoplastic from neoplastic lesions of the colon and rectum. Magnifying colonoscopy with NBI is convenient and as accurate as chromoendoscopy with magnification. We principally use only magnifying colonoscopy with NBI, rather than chromoendoscopy, to routinely distinguish neoplastic from non-neoplastic polyps. Colonoscopists can predict the depth of invasion of early colorectal cancer by magnifying chromoendoscopy, magnifying colonoscopy with NBI and the non-lifting sign. Among these approaches, magnifying chromoendoscopy is diagnostically the most reliable, with an accuracy, sensitivity, and specificity of 98.8%, 85.6%, and 99.4%, respectively. Although its reliability depends on the skill of magnifying observation, widespread applications of the magnification technique could influence the indications for biopsy sampling during colonoscopy and the indications for mucosectomy.

### Key words

Colorectal neoplasm, Differential diagnosis, Learning curve, Magnifying chromoendoscopy, Narrow band imaging (NBI).

## INTRODUCCIÓN

El pronóstico de los pacientes con neoplasias malignas colorrectales es estrictamente dependiente de la detección eficiente de las lesiones en los estadios premalignos o de las neoplasias en estadio temprano. La colonoscopia es la única técnica actualmente disponible que tiene el potencial de encontrar y remover no solamente las lesiones pre-malignas sino también los cánceres tempranos del colon y del recto. De momento, la nueva endoscopia con alta resolución combinada con mejoría de la imagen es una prometedora y nueva herramienta que facilita el análisis detallado de la arquitectura morfológica de los orificios de las criptas mucosas (1,2). Comparables con el rápido progreso de los microprocesadores (chips), nuevos desarrollos en técnicas ópticas como la imagen de banda estrecha (NBI), endoscopia (3) y la microscopia confocal con barrido de láser (LCM) (4), ahora permiten la observación única de las estructuras glandulares y celulares.

Este artículo resalta la eficacia de la cromoendoscopia de magnificación y de la colonoscopia de magnificación con NBI para el diagnóstico de lesiones colorrectales, basados en una revisión de la literatura.

## CROMOENDOSCOPIA DE MAGNIFICACIÓN

### ¿Cuándo y cómo debe ser usada?

En Japón, las lesiones colorrectales son diagnosticadas inicialmente por la colonoscopia convencional, y luego, si es posible, por la cromoendoscopia (utilizando índigo carmín) con o sin magnificación. Nosotros usamos de rutina un colonoscopio de magnificación debido a que la técnica de inserción y la manipulación son similares a las de un colonoscopio convencional (5). Un endoscopio de magnificación con alta resolución puede proveer imágenes de baja y alta magnificación (x80-100 máximo) utilizando un sistema de operación eléctrico bajo el control de un botón (2). En un estudio prospectivo, Konish et al reportaron que la inserción de un colonoscopio de magnificación hasta el ciego se logró exitosamente en el 97% de los casos y que no hubo diferencias en el tiempo promedio de alcanzar el ciego ni en el tiempo promedio total del procedimiento (6).

Cuando un colonoscopista intenta realizar una cromoendoscopia, dispersa un colorante en solución acuosa a través del canal de biopsia con un volumen de 3-5 ml, impulsado con 15 ml de aire de una jeringa de 20 cc. Los colorantes más comunes para la caracterización del colon y recto son índigo carmín como tinción de contraste (0,1-0,4%) y cristal violeta (0,05%), o azul de metileno (0,1%) como tinciones absorbivas. Aunque el índigo carmín y el azul de metileno son frecuentemente utilizados para el tamizaje de adenomas

esporádicos, el cristal violeta, como tinción absorbiva, ofrece ventajas en los pacientes con cáncer temprano pues brinda una visión detallada, al usar un catéter no-traumático, luego de la irrigación de la lesión con agua tibia que contenga pronasa (Pronase MS®) (figuras 1 y 2) (7).



**Figura 1.** Preparaciones para la magnificación; a, b) Pronase MS. El lavado de la superficie de la lesión blanco puede realizarse con 500 cc de agua tibia mezclados con un paquete de Pronase MS (20000U); c) Índigo carmín (Daiichi Pharmaceutical Corp., Tokyo, Japón); d) El colorante es una tinción azul que acentúa el contorno de la lesión, brindando una vista detallada de su borde y su forma. Se utiliza en una solución acuosa al 0,1-0,4%; e) Esta solución es irrigada a través del canal de biopsia con una jeringa de 20cc. Generalmente se usan 3-5 cc con 15 cc de aire; f) Cristal violeta (Honzo Pharmaceutical Corp., Nagoya, Japon). El colorante es una tinción supravital que es captada principalmente por las aperturas (criptas) de las glándulas de Lieberkuhn, que se aprecian como puntos u orificios; g) Se aplican unas pocas gotas del cristal violeta en solución al 0,05% utilizando un catéter no traumático (Olympus 62333064; Olympus Optical Co., Ltd., Tokyo, Japón).

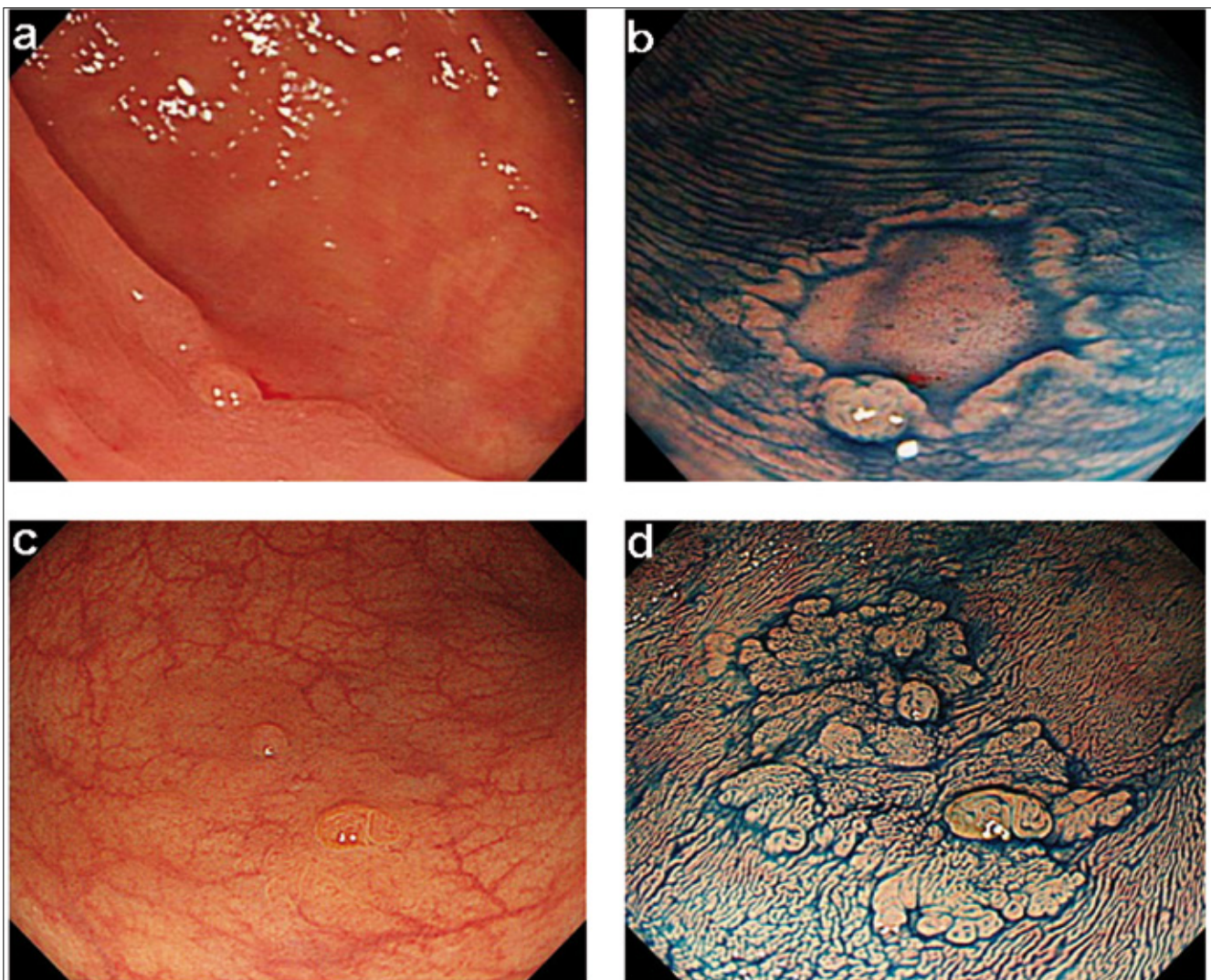


**Figura 2.** Catéter no-traumático de punta globular. Este catéter se utiliza para remover el moco y para gotear la solución de cristal violeta sobre la lesión. El mejor posicionamiento para la observación bajo magnificación puede obtenerse presionando y traccionando la mucosa circundante.

**¿Es aconsejable dispersar la tinción en todo el colon y el recto para identificar lesiones significativas?  
¿Cuándo debe emplearse la magnificación?**

Ciertamente, la cromoendoscopia panmucosa incrementa significativamente la tasa de detección de pequeñas lesiones neoplásicas y de lesiones planas, pero esta técnica requiere un volumen excesivo de colorante y un procedimiento muy prolongado (8-12). Por lo tanto, los colonoscopistas usan la cromoendoscopia “selectiva” solo para un examen minucioso de cualquier irregularidad sutil de la mucosa detectada durante la colonoscopia estándar. Después de la detección de la anomalía en la mucosa, la cromoendoscopia dirigida con magnificación es indispensable para

confirmar la estructura superficial y la forma perimetral de la lesión en detalle (figura 3). Cuando el examinador realiza una observación con magnificación más detallada, un cambio en la postura del paciente para posicionar la lesión en el lado contrario a la gravedad es muy efectiva, porque con esto se evita la inmersión de la lesión en un lago de colorante. Inútil agregar que la preparación adecuada de colon es muy importante. Harewood et al reportaron que hubo una relación estrecha entre una preparación adecuada y la identificación exitosa de lesiones más pequeñas (razón de disparidad (“OR” 1,23), comparada con aquella de lesiones más grandes (13). La preparación inadecuada que resulta en la presencia de residuos de alimentos o fecales puede no solamente ocultar pequeñas lesiones polipoides sino tam-



**Figura 3.** Utilidad del índigo carmín; a) Se observa una disrupción del pliegue mucoso y un área discretamente enrojecida, pero la lesión como un todo no es clara; b) Luego de la irrigación con índigo carmín, se identifica claramente una lesión deprimida de 7 mm (0-IIc); c) Es evidente una lesión ligeramente elevada con un componente vascular superficial obscuro, pero no se reconoce toda la lesión; d) Utilizando índigo carmín se hace evidente una lesión levemente elevada que mide 18 mm.

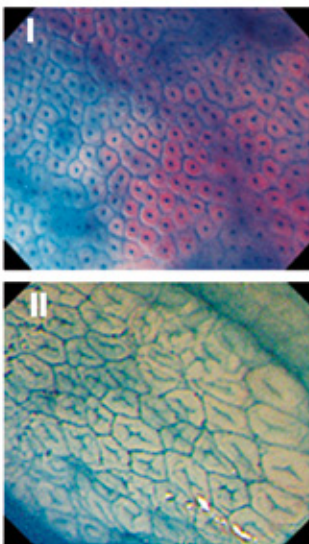
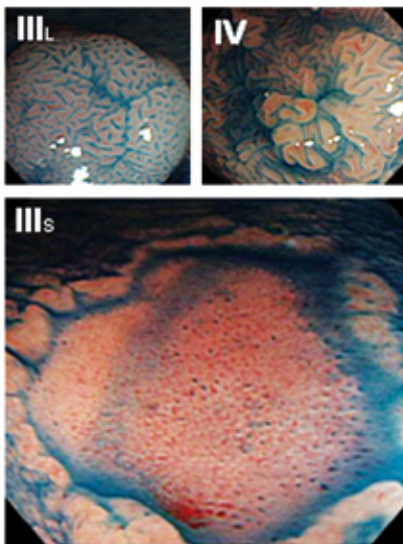
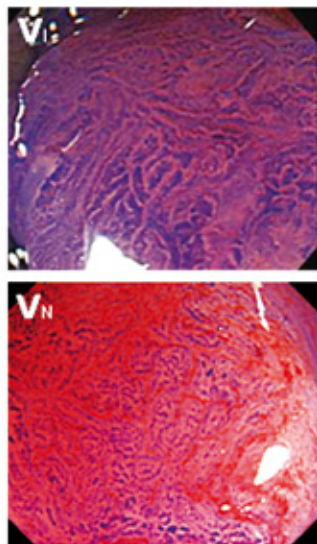
bién lesiones superficiales deprimidas (7-14). Sin embargo, esta conclusión requiere ser confirmada por estudios prospectivos.

### PATRONES DE LAS CRIPTAS (“PIT”) EN LA SUPERFICIE DE LAS LESIONES COLORRECTALES

Los patrones de las criptas (“pit patterns”) se han identificado por observaciones con estereomicroscopia de especímenes resecados del colon (1). La introducción de la colonoscopia de magnificación ha permitido la observación de los patrones de criptas in vivo. (2). Un colonoscopia de magnificación tiene funciones esencialmente idénticas a un colonoscopia convencional pero con la adición de un zoom de magnificación. Los patrones de cripta se clasifican en 7 tipos (figura 4). En la clasificación de Kudo, se ha sugerido que los patrones tipo I y II son característicos de las lesiones no-neoplásicas tales como la mucosa normal o los pólipos hiperplásicos. Sin embargo, la mayoría de

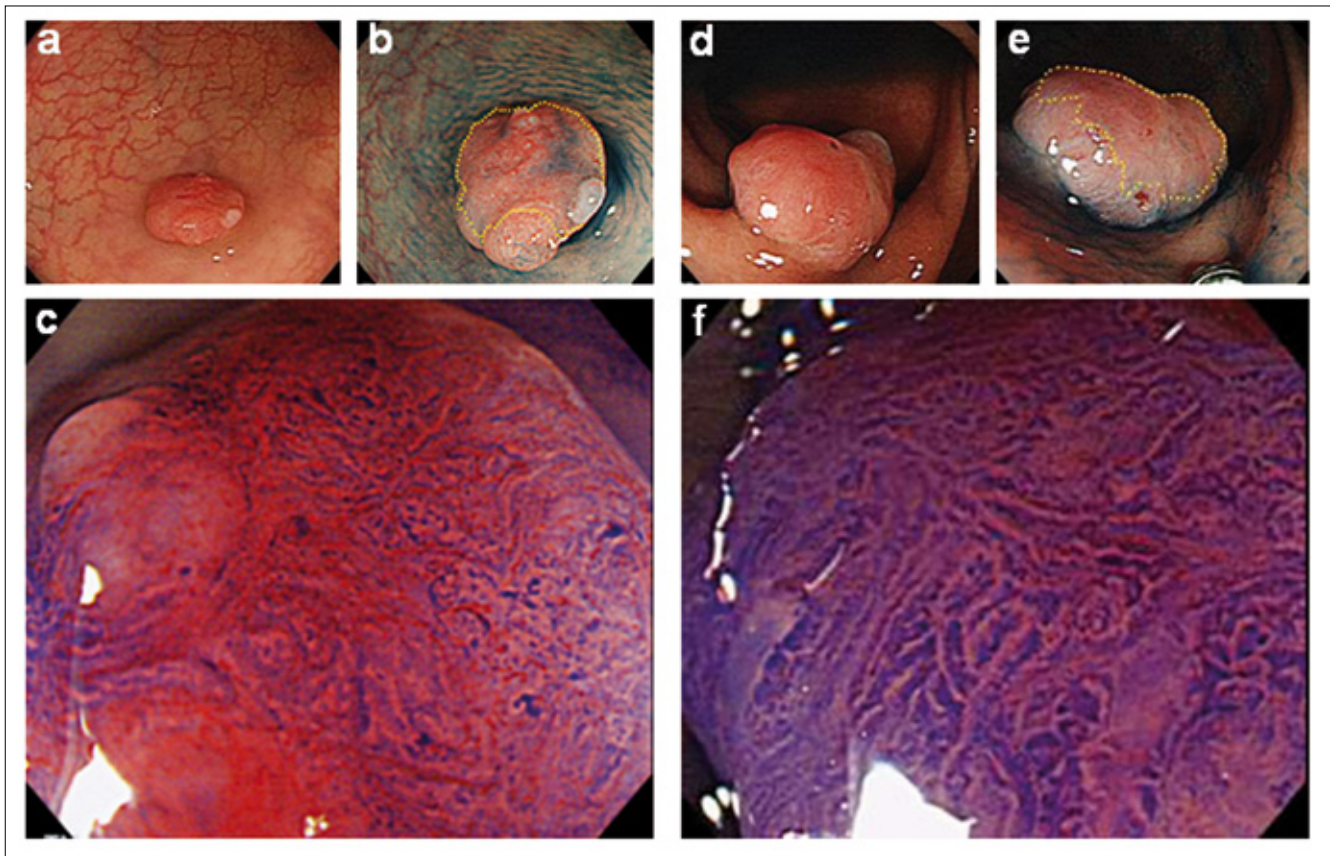
las lesiones que muestran patrones tipo IIIs, IIIIL, IV y un subgrupo de VI son lesiones neoplásicas intramucosas tales como adenomas o carcinomas intramucosos. Lesiones con un patrón tipo VN y un subgrupo del tipo VI sugieren un carcinoma invasivo profundo (2).

En la lesiones neoplásicas del colon y recto, el riesgo de metástasis linfáticas es nulo cuando el cáncer es intramucoso o submucoso limitado a menos de 1000 µm de invasión y el riesgo del compromiso nodal alcanza el 10% cuando un cáncer invade la submucosa profunda (15). En este sentido, Fujii et al propusieron una clasificación clínica de los patrones de las criptas en relación con el tratamiento (7, 16) y categorizaron las lesiones en tres patrones básicos: “no-neoplásicos”, “no-invasivos” e “invasivos”. Básicamente, los patrones no-neoplásicos son equivalentes a los tipos I y II de la clasificación de Kudo. El patrón invasivo es definido como una cripta irregular y distorsionada, observada en un área demarcada como depresión, nódulo grande o zona eritematosa (figura 5) y se definió así debido al hecho de que,

	Clasificación clínica		
	Patrón no neoplásico	Patrón no-invasivo	Patrón invasivo
Clasificación de Kudo	I · II	IIIIL · IIIIS · IV · VI (parte)	VI · VN
Hallazgos endoscópicos			
Histología	Normal Pólipo hiperplásico	Adenoma *m **sm (superficial)	‡sm profundo
Tratamiento	Ninguno	Polipectomía REM	Cirugía

\*m: cáncer intramucoso; \*\*sm invasión superficial (<1000 µm); ‡sm profundo (≥ 1000 µm).

**Figura 4.** Clasificación del patrón de criptas y hallazgos clínico-patológicos.



**Figura 5.** Patrón invasivo; a) El examen endoscópico demuestra una pequeña lesión plana elevada de 7 mm en el colon sigmoideo; b) La cromoscopia con índigo carmín muestra una depresión central definida; c) Magnificación y tinción con cristal violeta demostrando un patrón invasivo en un área demarcada. Con base en estos hallazgos se diagnosticó un cáncer temprano de colon con invasión profunda a la submucosa y se recomendó resección quirúrgica. El examen histopatológico del espécimen resecado mostró un adenocarcinoma bien diferenciado invadiendo la submucosa (sm profundo; 4000  $\mu\text{m}$ ); d) Una lesión sésil de (+IIc), 15 mm de diámetro, identificada en el recto alto; e) Cromoscopia con índigo carmín: se observan enrojecimiento y depresión central en la superficie del tumor; f) Magnificación y tinción con cristal violeta que demuestra un patrón invasivo. El examen histopatológico del espécimen resecado mostró un adenocarcinoma bien diferenciado (sm profundo; 4500  $\mu\text{m}$ ).

histopatológicamente, las lesiones que invaden profundamente la submucosa usualmente muestran una área demarcada en la superficie. Por lo tanto, los tipos IIIs, IIIl, IV y VI que no muestran un área demarcada son clasificados como patrones no-invasivos. Como un todo, el patrón de Kudo VI se clasifica en dos grupos: VI no-invasivo y VI invasivo, basados en la presencia o ausencia de un área demarcada.

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS LESIONES NO-NEOPLÁSICAS Y NEOPLÁSICAS UTILIZANDO CROMOENDOSCOPIA DE MAGNIFICACIÓN

Las lesiones más frecuentemente encontradas en la colonoscopia son pólipos colorrectales, de los cuales se ha reportado que 10-30% son no-neoplásicos (17-19). Debido a que la remoción de las lesiones no-neoplásicas no solamente consume recursos y tiempo sino que también puede incrementar las complicaciones asociadas al proce-

dimiento, es importante diferenciar las lesiones neoplásicas de las no-neoplásicas en la colonoscopia (20-23). Además, basados en la secuencia adenoma-carcinoma y en evidencia de estudios controlados aleatorizados, la remoción de todas las lesiones neoplásicas se considera que reduce la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal (24). Las capacidades de diagnóstico diferencial de la observación convencional, la cromoendoscopia y la magnificación con cromoendoscopia han sido reportadas como 68-83%, 82-92% y 80-96% respectivamente (tabla 1) (6, 25-31). De acuerdo a reportes previos, la colonoscopia de magnificación con cromoendoscopia parece ser el método más efectivo en el diagnóstico diferencial, aunque la mayoría de esos resultados están basados en estudios de un solo brazo y por tanto no son comparables. Konishi et al condujeron un excelente estudio prospectivo mostrando que la capacidad diagnóstica para distinguir lesiones no-neoplásicas de las neoplásicas por magnificación fue superior a la colo-

nosocopia convencional sin magnificación (6). Además, nosotros hemos conducido un estudio prospectivo para examinar si la magnificación con/sin índigo carmín es más confiable que la visión convencional para tal diagnóstico diferencial (32). La exactitud diagnóstica global de la magnificación con cromoendoscopia usando índigo carmín fue de 96,6%, siendo 10% y 5% más confiable que la colonoscopia convencional y la cromoendoscopia, respectivamente. Adicionalmente, este método fue significativamente superior a la colonoscopia convencional y a la cromoendoscopia ( $p < 0,0001$  y  $p = 0,0152$ ). Por lo tanto, basados en estos resultados, podemos concluir que en el momento presente, una combinación de colonoscopia de magnificación con cromoendoscopia es el método más confiable para la distinción entre lesiones neoplásicas y lesiones no-neoplásicas del colon y recto. Los resultados reportados respecto de las capacidades diagnósticas, incluyendo nuestro estudio, están resumidos en la tabla 1.

### **DISTINCIÓN ENTRE M, SM1 VS. SM2 Ó MAYOR PROFUNDIDAD UTILIZANDO CROMOENDOSCOPIA CON MAGNIFICACIÓN**

Debido a que la invasión submucosa del cáncer colorrectal temprano tiene un riesgo de metástasis a nódulos linfáticos de 6-13%, (33-38), está indicado, en esta situación, un manejo quirúrgico. En Japón, existe evidencia creciente que soporta la teoría de que las lesiones con invasión a la submucosa menor de 1000  $\mu\text{m}$ , sin compromiso linfovascular y que *no* sean pobremente diferenciadas, no tienen metástasis linfonodales (39-42) y pueden curarse con solo resección endoscópica. En la clasificación endoscópica de París, de las lesiones neoplásicas superficiales también se ha establecido que el punto de corte entre sm1 y sm2 sea de 1000  $\mu\text{m}$  (15). Es importante determinar la profundidad vertical de la invasión submucosa de los cánceres colorrectales antes de la resección endoscópica, debido a que la resección endoscópica del cáncer colorrectal temprano con invasión submucosa masiva (mayor a 1000  $\mu\text{m}$ ) conlleva un alto riesgo de hemorragia y perforación.

Con respecto a la colonoscopia convencional, Saitoh et al han propuesto cuatro hallazgos colonoscópicos característicos de los cánceres deprimidos que indican necesidad de tratamiento quirúrgico:

1. Una apariencia expansiva
2. Una superficie profundamente deprimida
3. Un fondo irregular en la superficie deprimida
4. Pliegues convergentes hacia el tumor; todos estos evidenciados por el uso combinado de videoendoscopia y cromoendoscopia (43).

Los mismos autores, con base en estos hallazgos, también han reportado que la profundidad de la invasión de los cánceres colorrectales tempranos deprimidos se determinó correctamente en 58 de 64 lesiones (91%). Matsuda et al revisaron todas las imágenes de colonoscopia convencional de 123 cánceres colorrectales submucosos no polipoides tratados endoscópica o quirúrgicamente entre 1999 y 2003. Con base en un análisis univariado, estos autores encontraron que un punteado blanquecino (aparición de piel de gallina), eritema, consistencia firme y un área profundamente deprimida se asociaron significativamente con un aumento del riesgo de invasión profunda a la submucosa (tabla 2) (44).

En estudios previos, algunos autores han reportado la utilidad clínica de una determinación detallada del patrón de cripta V utilizando cromoendoscopia de magnificación para predecir la profundidad de invasión antes de la resección endoscópica mucosa (REM) para cánceres colorrectales submucosos. Kudo et al reportaron que un patrón de cripta no-estructural V (VN) fue registrado esencialmente en cánceres intramucosos y submucosos (93,3% de este tipo); 65% (128/195) de las lesiones clasificadas como este tipo correspondieron a un cáncer invasivo infiltrante a la submucosa (45). Kato et al reportaron que la exactitud diagnóstica de la colonoscopia de magnificación para cáncer invasivo (sm) fue de 85% (81/95) (25).

La clasificación clínica de los patrones de cripta (invasivo o no-invasivo) fue originalmente propuesta por Fujii para discriminar entre m-sm1 y sm2 (7). La definición diagnóstica de un patrón invasivo es la identificación de criptas irregulares o distorsionadas, en un área demarcada, donde el orificio de cada cripta no puede ser trazado claramente (figura 5). Este hallazgo sugiere que la lesión ha invadido profundamente la submucosa. El patrón de cripta invasivo ha sido utilizado para discernir la profundidad de la invasión sm con miras a determinar el tratamiento ideal, es decir, resección endoscópica o cirugía. De hecho, en nuestra reciente gran serie prospectiva, la clasificación clínica de los patrones de cripta (invasivo o no invasivo) mostró ser efectiva para diferenciar la invasión intramucosa o submucosa superficial (menos de 1000  $\mu\text{m}$ ) de la invasión sm profunda (igual o mayor a 1000  $\mu\text{m}$ ). En este estudio, la histopatología confirmó la neoplasia epitelial en 99,4% de 4037 lesiones con un patrón no invasivo y en 86,5% de 178 lesiones con un patrón invasivo (46). Además, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y la exactitud fueron 85,5%, 99,4%, 86,5%, 99,4% y 98,8%, respectivamente, para diferenciar la invasión intramucosa o sm superficial (menor a 1000  $\mu\text{m}$ ) de una invasión sm profunda ( $\geq 1000 \mu\text{m}$ ) (tabla 3).

**Tabla 1.** Estudios previos sobre la exactitud, sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la diferenciación entre lesiones neoplásicas de las no-neoplásicas.

Autor	Instrumento de colonoscopia	Número de lesiones	Exactitud global (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP* (%)	VPN** (%)
Chapius, et al	Común	120	82,5	84,5	77,7	89,8	68,3
Neale, et al	Común	81	80,2	69,2	85,4	69,2	85,5
Nuestros resultados	Común	206	84	88,8	67,4	93,4	63,3
Eisen, et al	Cromoendoscopia	480	82,1	82	82	75	88
Kieslich, et al	Cromoendoscopia	283	92,6	92,4	93,2	97,5	81
Nuestros resultados	Cromoendoscopia	206	89,3	93,1	76,1	93,1	76,1
Axelrad, et al	Magnificación	55	94,5	92,9	95,1	86,7	97,5
Togashi, et al	Magnificación	923	88,4	92	73,3	94,2	85,2
Tung, et al	Magnificación	175	80,6	93,8	64,6	76,3	89,5
Liu, et al	Magnificación	954	86,1	90,8	72,7	90,4	73,6
Nuestros resultados	Magnificación	206	95,6	96,3	93,5	98,1	87,8

\*VPN: valor predictivo positivo; \*\*VPN: valor predictivo negativo.

**Tabla 2.** Relación entre los hallazgos en colonoscopia convencional y la profundidad de la invasión submucosa.

	Sm-superficial (n=35)	Sm-profundo (n=88)	Análisis univariado (valor de P)	Sensibilidad y especificidad diagnósticas
Tamaño ( $\geq 20$ mm)	16/35 (45,7%)	30/88 (34,1%)	0,23	Sens. 34,1% Espe. 54,3%
Punteado blanquecino (piel de gallina) (+)	2/35 (5,7%)	29/88 (32,9%)	0,002	Sens. 32,9% Espe. 94,3%
Eritema (+)	14/35 (40,0%)	62/88 (70,4%)	0,002	Sens. 70,4% Espe. 60,0%
Expansión (+)	11/35 (31,4%)	69/88 (78,4%)	<0,0001	Sens. 78,4% Espe. 68,6%
Expansion (+)	2/35 (5,7%)	18/88 (20,4%)	0,007	Sens. 20,4% Espe. 94,3%
Convergencia de pliegues (+)	4/35 (11,4%)	20/88 (22,7%)	0,24	Sens. 22,7% Espe. 88,6%
Depresión profunda (+)	15/35 (42,9%)	77/88 (79,5%)	<0,0001	Sens. 79,5% Espe. 57,1%

Estos resultados sugieren que la colonoscopia de magnificación es también efectiva en la diferenciación entre m-sm1 y sm2. Entre las lesiones diagnosticadas endoscópicamente como patrón invasivo, un alto porcentaje mostró cáncer invasivo, especialmente un cáncer invasivo profundidad sm, para el cual la resección quirúrgica es indudablemente el tratamiento apropiado. Sin embargo, las lesiones diagnosticadas endoscópicamente como patrón no invasivo fueron mayoritariamente intramucosas, para las cuales la resección endoscópica es posible.

## CURVA DE APRENDIZAJE DE LA CROMOENDOSCOPIA DE MAGNIFICACIÓN

El esfuerzo necesario para aprender a identificar el patrón de criptas es importante, pero ha sido poco estudiado. Basados en nuestras experiencias limitadas, a un médico extranjero sin conocimiento previo, le toma tres meses de entrenamiento en nuestro hospital alcanzar una capacidad diagnóstica diferencial mayor a 90%, similar a aquella de los endoscopistas bien entrenados en nuestro propio hospital

(datos no publicados). Togashi et al investigaron la eficacia de la colonoscopia de magnificación para el diagnóstico diferencial de los pólipos colorrectales y también describieron la curva de aprendizaje (31). Ellos reportaron que la experiencia de haber observado al menos 200 lesiones con magnificación era necesaria para un adecuado conocimiento diagnóstico de los patrones de cripta.

**Tabla 3.** Relación entre la clasificación clínica y los hallazgos histológicos de cromosocopia de magnificación.

	Total no.	Adenoma no. (%)	Cáncer intra-mucoso (m), no. (%)	Cáncer submucoso (sm)	
				sm-superficial no. (%)	sm-profundo* no. (%)
Patrón invasivo	178	0 (0)	12 (7)	12 (7)	154 (86)
Patrón no-invasivo	4037	3371 (83)	600 (15)	40 (1)	26 (0,6)

Sensibilidad 85,6% (15/180), Especificidad 99,4% (4011/4035)  
 Exactitud 9,8% (4165/4215) VPN 99,4% (4011/4037) VPP 86,5 (154/178)  
 ‡sm invasión profunda ( $\geq 1000\mu\text{m}$ )

Kobayashi et al investigaron, en examinadores no experimentados, la facilidad de adquisición de la capacidad diagnóstica del patrón de criptas (47). Los investigadores dieron conferencias cortas acerca del patrón de criptas a cinco enfermeras que no tenían conocimiento previo del diagnóstico endoscópico y posteriormente se les evaluó con imágenes tomadas en colonoscopias de magnificación. La tasa de exactitud del diagnóstico para diferenciar pólipos neoplásicos de no-neoplásicos fue de 85,4% mientras que la tasa de exactitud para el diagnóstico diferencial entre cáncer intramucoso y cáncer invasivo fue de 72,4%. En conclusión, la diferenciación entre pólipos neoplásicos y no-neoplásicos utilizando colonoscopia de magnificación es posible aun para observadores sin conocimiento previo del procedimiento, si se les da una corta conferencia antes de la observación. Sin embargo, la diferenciación entre cáncer intramucoso y cáncer invasivo utilizando colonoscopia de magnificación no es fácil para el examinador sin experiencia.

Nosotros también investigamos si la experiencia con colonoscopia influye en el diagnóstico de los patrones, en un estudio utilizando 119 casos de cáncer colorrectal temprano, incluyendo 71 cánceres intramucosos y submucosos con invasión superficial (m-sm1) de un lado, y de otro lado, 48 casos con invasión profunda (sm 2-3). Las imágenes endoscópicas fueron evaluadas por 20 endoscopistas sin conocimiento previo de ninguna lesión. Cada endoscopista diagnosticó independientemente de si la lesión era

m-sm1 o sm 2-3, primero utilizando imágenes de la visión convencional, seguidas de la imágenes bajo magnificación. Los resultados indicaron una diferencia en la exactitud diagnóstica entre los grupos experimentados y los no-experimentados luego de la adición de la magnificación. La exactitud diagnóstica en el grupo experimentado sin acceso a la magnificación fue de 84,4% y mejoró a 88,0% con la magnificación. En el grupo no-experimentado, sin embargo, no hubo tal diferencia: las cifras correspondientes fueron 74,4% y 75,2%.

## COLONOSCOPIA DE MAGNIFICACIÓN CON IMAGEN DE BANDA ESTRECHA (NBI)

La generación de imagen en videoendoscopia requiere de varios pasos. En particular, la imagen final en el monitor depende, en gran magnitud, de las propiedades espectrales de los filtros ópticos de la unidad endoscópica. La tecnología de NBI que estamos desarrollando, está basada en la modificación de las propiedades espectrales, estrechando el ancho de banda de la transmitancia espectral utilizando varios filtros ópticos (3, 48-50). Esta modificación provee una imagen única que enfatiza el patrón capilar así como la estructura superficial, mediante la simple operación de un botón del panel de control del endoscopio. Dada su similitud con la cromosocopia, la NBI puede ser denominada como "cromosocopia óptica" o "cromosocopia digital".

Varios estudios de la secuencia adenoma-carcinoma han demostrado un incremento gradual de la densidad microvascular y una reducción de la apoptosis durante la progresión de displasia de bajo grado hacia la displasia de alto grado y el cáncer (51). Está bien reconocido también que la angiogénesis juega un papel crítico en el desarrollo de tumores sólidos (52, 53). Por lo tanto, en los últimos años de la década de los 90, desarrollamos el sistema de NBI como una aproximación in vivo para visualizar la anatomía microvascular o los cambios morfológicos microvasculares de los casos de neoplasia superficial. De acuerdo con nuestras investigaciones previas, la arquitectura microvascular (patrón capilar: PC), se clasificó en tres tipos (PC tipo I, II y III) (54-56) (figura 6) y el PC III se subdividió en dos grupos IIIA (figura 7) y IIIB (figura 8). Nuestras observaciones demostraron que el PC evaluado por NBI con magnificación es útil para diferenciar entre pólipos neoplásicos y pólipos no-neoplásicos (exactitud 95,3%, sensibilidad 96,4%, especificidad 92,3%) (57) y es muy exacto en la distinción entre displasia de bajo grado y displasia de alto grado/cáncer invasivo (exactitud 95,5%, sensibilidad 90,3%, especificidad 97,1%) (58), y de este modo puede ser utilizada para predecir la histopatología de la neoplasia colorrectal. Dado que la colonoscopia de mag-



nificación con NBI es cómoda de usar y tan exacta como la colonoscopia de magnificación, nosotros utilizamos principalmente la colonoscopia de magnificación con NBI y no la cromoscopia para distinguir entre pólipos neoplásicos de no-neoplásicos durante la colonoscopia de rutina.

Ikematsu et al condujeron recientemente un estudio prospectivo para determinar si el PC tipo IIIA/IIIB identificado con colonoscopia de magnificación era efectivo para estimar la profundidad de la invasión en 130 neoplasias colorrectales tempranas (59). Hubo 15 adenomas, 66 cánceres intramucosos (pM) y 49 cánceres submucosos (pSM): 16 pSM superficiales (pSM 1) y 33 profundos (pSM 2-3). La sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica del PC tipo III para diferenciar entre PM-ca o pSM1 (< 1000 μm) y pSM 2-3 (≥ 1000 μm) fueron 84,8%, 88,7% y 87,7%, respectivamente. La exactitud del PC tipo IIIA (NPV) fue 94,5% (86/91) y la del PC tipo IIIB (PPV) fue 71,8% (29/39) (tabla 4). En su estudio, la tasa de concordancia diagnóstica entre tres observadores fue buena,

sin variabilidad (variabilidad interobservador: κ = 0,68, 0,67, 0,72. Concordancia intraobservador: κ = 0,79, 0,76, 0,75). La colonoscopia de magnificación con NBI para el diagnóstico con base en el patrón de criptas (invasivo/no-invasivo) tuvo similares exactitud (87,7% vs. 87%) y sensibilidad (84% vs. 85%), pero una marcadamente menor especificidad (88% vs. 99%). Considerando las razones para estas diferencias, los autores sugirieron que la inclusión en su serie de más de 3.000 lesiones adenomatosas y la curva de aprendizaje para la estimación de la profundidad de la neoplasia colorrectal temprana utilizando NBI, pueden haber contribuido a los resultados. Así, desde el punto de vista de la estimación diagnóstica de la profundidad de la invasión del cáncer colorrectal, la colonoscopia de magnificación con NBI no es superior a la cromoscopia con magnificación.

Con respecto a la curva de aprendizaje para la endoscopia con NBI, Higashi et al reportaron las habilidades diagnósticas de endoscopistas menos experimentados

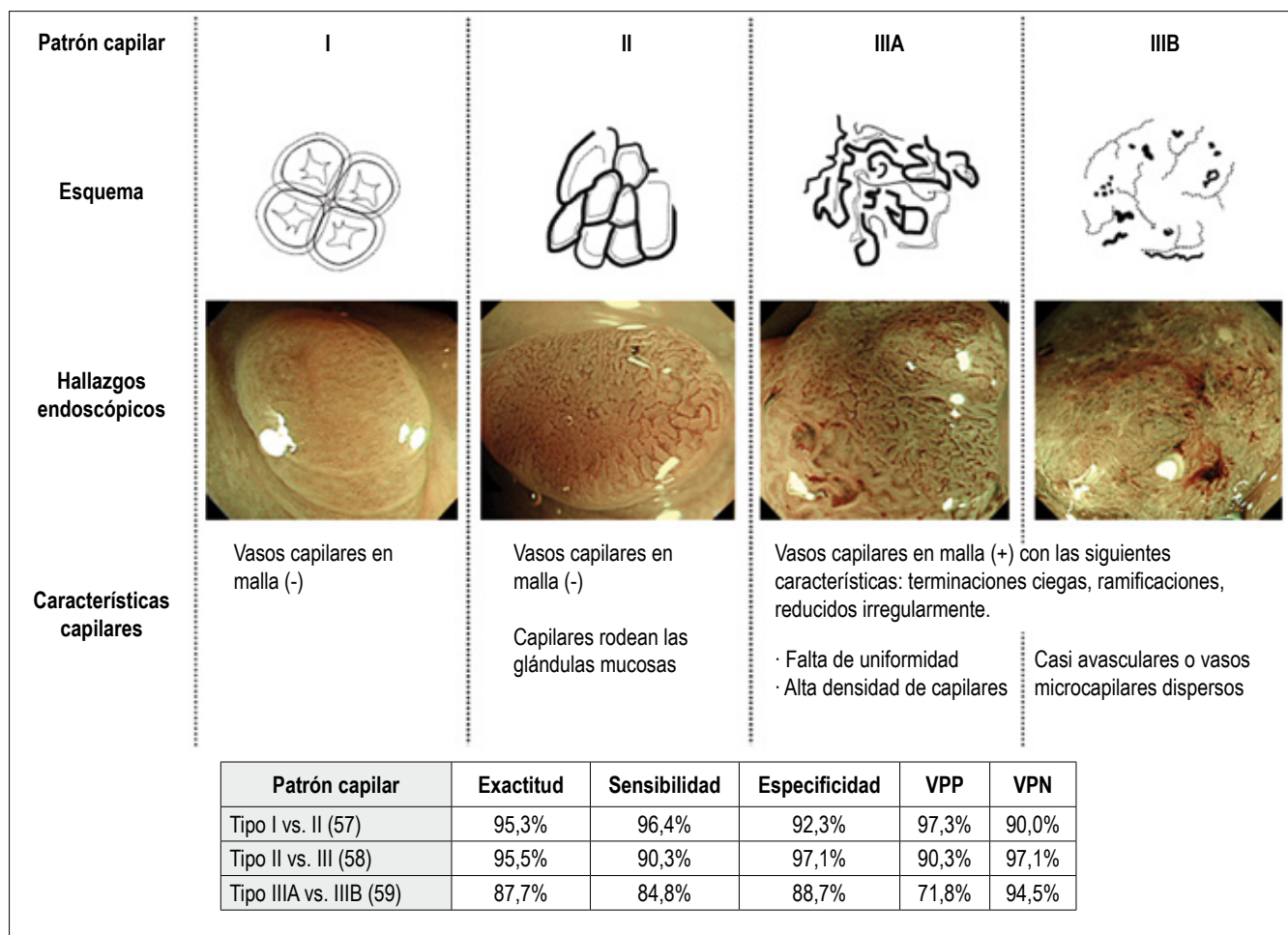
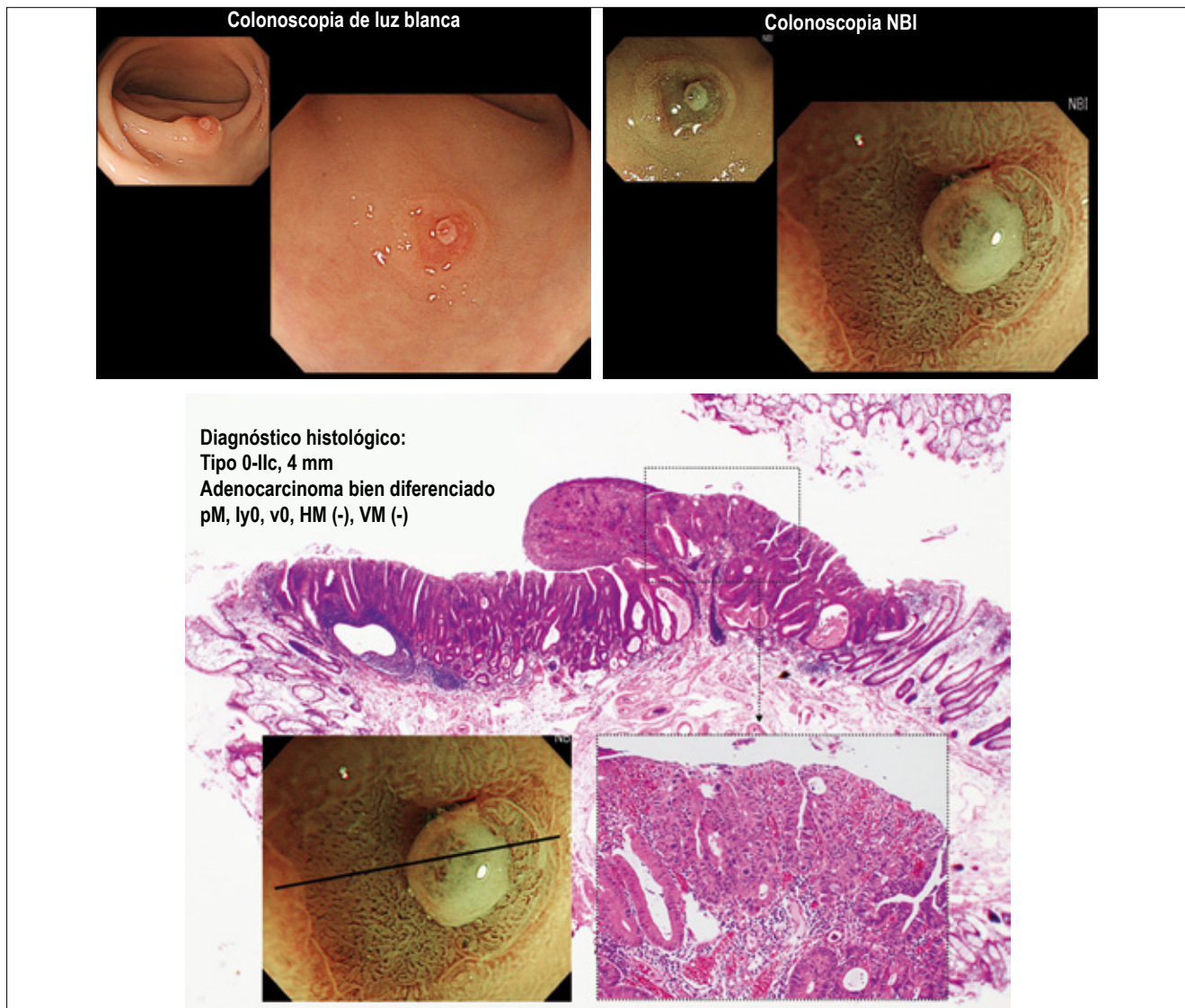


Figura 6. Clasificación del patrón capilar y capacidad diagnóstica (datos publicados).



**Figura 7.** Cáncer colorrectal temprano mostrando PC tipo IIIA en NBI con magnificación; a) Vista endoscópica convencional que muestra una lesión deprimida (tipo 0-Ilc, 4 mm); b) PC tipo IIIA bajo magnificación con NBI.

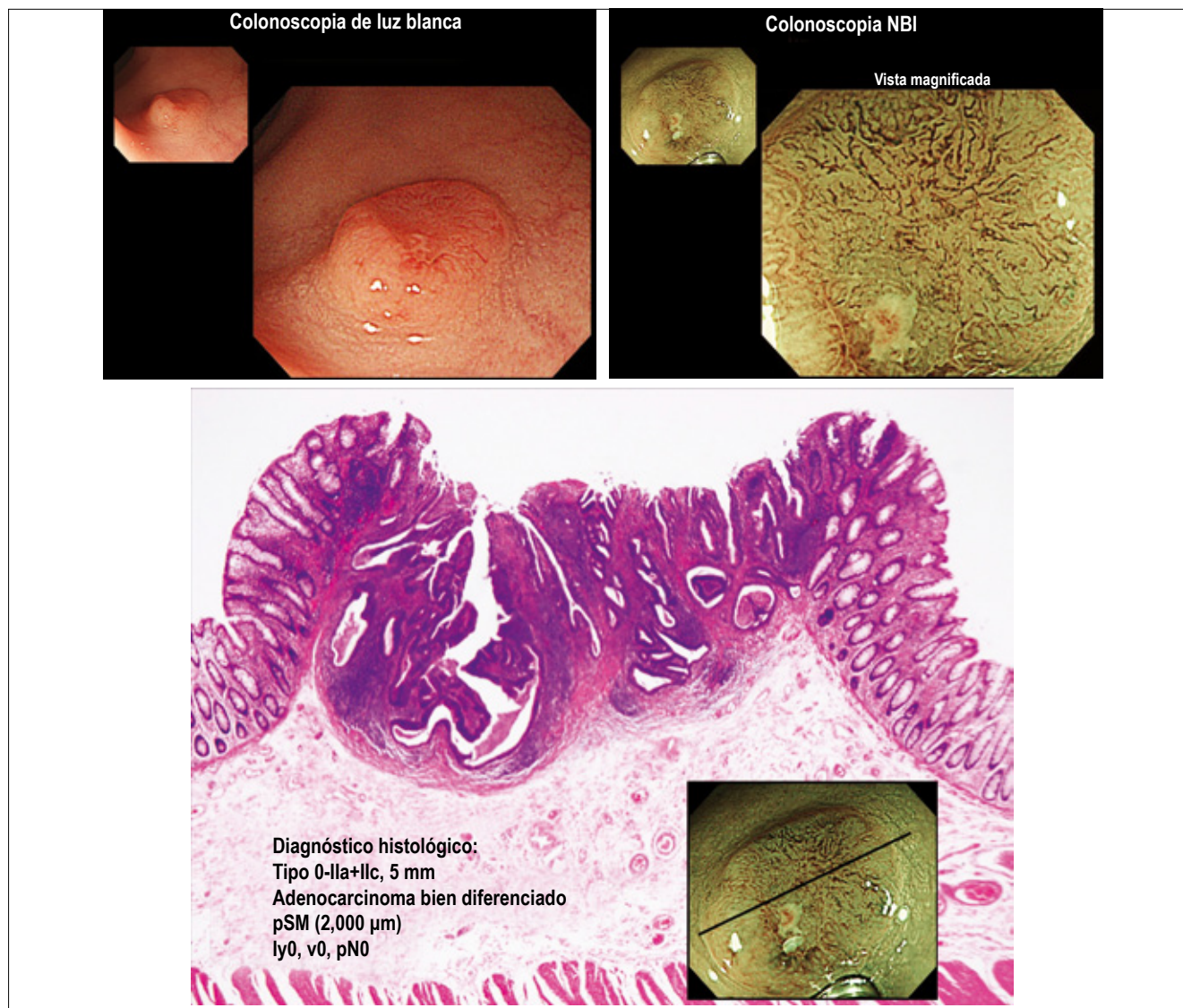
para la diferenciación de pólipos colorrectales diminutos utilizando el análisis del patrón de criptas y NBI, con y sin magnificación, después de un programa de entrenamiento expandido. El uso de NBI con magnificación incrementó la capacidad diagnóstica diferencial del grupo menos experimentado luego del entrenamiento expandido, haciéndose equivalente a la del grupo experimentado (60).

### SIGNO DE LA NO-ELEVACIÓN (“NON-LIFTING SIGN”)

La inyección submucosa de solución salina es también útil, no solo como método de la resección endoscópica mucosa (REM) sino también como una herramienta diagnóstica simple para los tumores que invaden en profundidad. Aun cuando

el adenoma y el cáncer intramucoso son fácilmente elevados por la inyección submucosa de solución salina, el cáncer que invade en profundidad no se eleva debido a la presencia de reacción desmoplásica y a la naturaleza invasiva de la lesión.

Uno et al propusieron originalmente el signo de la no-elevación en 1994 y consideraron que era positivo en los casos en que la mucosa circundante y no la lesión era la que se elevaba. (61) Kobayashi et al condujeron un estudio multicéntrico prospectivo para evaluar la exactitud del signo de no-elevación, en comparación con el diagnóstico endoscópico, como una herramienta diagnóstica para determinar si la profundidad de la invasión de la *muscularis mucosae* era menor o mayor de 1 mm (62). La sensibilidad, especificidad y exactitud del signo de no-elevación fueron



**Figura 8.** Cáncer colorrectal temprano mostrando PC tipo IIIB en NBI con magnificación; a) Vista endoscópica convencional que muestra una lesión deprimida (tipo 0-IIa+IIc, 5 mm); b) PC tipo IIIB bajo magnificación con NBI.

61,5% (16/26), 98,4 (241/245) y 94,8 (257/271), respectivamente (tabla 5), mientras que las cifras del diagnóstico endoscópico fueron 85,6% (22/26), 99,4% (242/245) y 98,8% respectivamente. Aunque el signo de la no-elevación mostró alta especificidad, la sensibilidad fue insuficiente en comparación con el diagnóstico endoscópico. Con base en estos resultados, concluyeron que el signo de la no-elevación no fue capaz de remplazar el diagnóstico endoscópico por colonoscopistas experimentados.

## DISCUSIÓN

En los últimos 10 años, los sistemas de endoscopia han mejorado dramáticamente, siendo comparable al rápido

desarrollo de la tecnología de los procesadores CCD, permitiendo que la videoendoscopia sea realizada con poderosos endoscopios de alta resolución o alta visión como un procedimiento estándar y de rutina. Combinando cromoendoscopia con magnificación que permite una predicción in vivo de la histopatología de la lesión colorrectal, es posible reducir el riesgo mediante la remoción selectiva de lesiones clínicamente significativas por la vía endoscópica.

Es importante diferenciar las lesiones neoplásicas de la no-neoplásicas por colonoscopia, ya que esto minimiza las complicaciones asociadas al procedimiento y reduce el gasto de tiempo y esfuerzo. Fu et al condujeron un valioso estudio prospectivo mostrando que la exactitud diagnóstica de la magnificación añadida a la cromoendoscopia

con índigo carmín fue de 95,5%, haciéndola 5% y 10% más confiable que la cromoendoscopia y la colonoscopia convencional, respectivamente, para determinar si una lesión colorrectal es neoplásica o no-neoplásica (32). Sano et al encontraron que la colonoscopia de magnificación con NBI tiene altas exactitud, sensibilidad y especificidad (95,3%, 96,4% y 92,3%, respectivamente), para diferenciar lesiones neoplásicas de las no-neoplásicas (57). Es probable que la colonoscopia de magnificación con NBI eventualmente replazque la cromoendoscopia de magnificación por su comodidad y porque no requiere dispersión de un colorante.

**Tabla 4.** Exactitud diagnóstica, VPN, VPP de PC tipo IIIA y IIIB.

	Diagnóstico histológico	
	Adenoma, m*, sm-superficial (sm1)**	Sm-profundo (sm2-3)‡
PC tipo IIIA	86	5
PC tipo IIIB	11	28

Sensibilidad 84,8% Especificidad 88,7% Exactitud 87,7%  
VPN 94,5% VPP 71,8%

\*cáncer intramucoso, \*\* sm invasión superficial (<1000µm), ‡sm invasión profunda (≥ 1000µm)

**Tabla 5.** Exactitud global para el signo de no-elevación en el diagnóstico de la profundidad de invasión.

	Diagnóstico histológico	
	Adenoma, m*, sm-superficial (sm1)**	Sm-profundo (sm2-3)‡
Signo de no-elevación (-)	241	10
Signo de no-elevación (+)	4	16

Sensibilidad 61,5% Especificidad 98,4% Exactitud 94,8%  
VPN 96,0% VPP 80,0%

\*cáncer intramucoso, \*\* sm invasión superficial (< 1000 µm), ‡sm invasión profunda (≥ 1000 µm)

¿Cómo es posible predecir la invasión submucosa de los cánceres colorrectales tempranos antes de la resección endoscópica? El ultrasonido endoscópico (USE) es también una modalidad predictiva, pero requiere equipo y entrenamiento adicionales y consume tiempo. Algunos autores han reportado que el USE es superior a la cromoendoscopia de magnificación (63, 64). Fu et al han reportado recientemente que la cromoendoscopia de magnificación es tan exacta como el USE en la predicción de la invasión profunda del cáncer temprano de colon (87% vs. 75%, P = .0985) (65).

La cromoendoscopia de magnificación y la cromoendoscopia de magnificación con NBI permite a los colonoscopistas hacer diagnóstico en tiempo real una vez el tratamiento se ha iniciado. ¿Cuál, entonces, es el estándar de oro para la predicción de la profundidad de la invasión? Comparando el diagnóstico endoscópico por cromoendoscopia de magnificación, NBI con la cromoendoscopia de magnificación y el signo de no-elevación, la cromoendoscopia de magnificación es el método más confiable actualmente para la predicción de la profundidad de cáncer temprano de colon (tabla 6).

Aunque la confiabilidad de cualquier método depende de las capacidades del observador, como se indicó arriba, la aplicación diseminada de la técnica de magnificación podría influir en las indicaciones para biopsia durante la endoscopia y durante la mucosectomía. Si es así, ¿Cómo un endoscopista junior adquiere suficiente experiencia? Esto probablemente requiere una colaboración cercana entre el endoscopista y el patólogo. En términos prácticos, el endoscopista toma el material de la REM, lo monta apropiadamente y lo envía al laboratorio de patología. Allí, se le colorea nuevamente usando hematoxilina de Carazzi diluida y es examinada junto con el patólogo utilizando un estereomicroscopio. Los cortes histológicos son también examinados en conjunto y las características microscópicas son comparadas con las imágenes endoscópicas y estereomicroscópicas. A través de estos procesos, el endoscopista

**Tabla 6.** Comparación del diagnóstico endoscópico de la profundidad de la invasión submucosa del cáncer colorrectal invasivo.

Método diagnóstico	Número de adenoma, m-ca*, sm-superficial**	Número de sm-profundo***	Exactitud global	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Cromoendoscopia de magnificación (patrón invasivo)	4035	180	98,8	85,6	99,4	86,5	99,4
Colonoscopia de magnificación con NBI (clasificación del patrón capilar)	97	33	87,7	84,8	88,7	71,8	94,5
Signo de no-elevación	245	26	94,8	61,5	98,4	80,0	96,0

\*cáncer intramucoso, \*\* sm invasión superficial (<1000µm), \*\*\*sm invasión profunda (≥ 1000µm)

y el patólogo se familiarizan con la predicción de la histología a partir del patrón de criptas de la mucosa. Más aún, para evitar malas interpretaciones, nosotros recomendamos que los endoscopistas que no están familiarizados con el patrón de criptas o con la colonoscopia de magnificación adquieran el conocimiento a través no solo de los artículos publicados sino también de otros endoscopistas experimentados en las técnicas de magnificación. Como dice el proverbio “ver para creer”.

## REFERENCIAS

1. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, et al. Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994; 47: 880-5.
2. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 8-14.
3. Sano Y, Kobayashi M, Hamamoto Y, et al. New diagnostic method based on colour imaging using narrow band imaging (NBI) system for gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: AB125.
4. Inoue H, Igari T, Nishikage T, et al. A novel method of virtual histopathology using laser-scanning confocal microscopy in vitro with untreated fresh specimens from the gastrointestinal mucosa. *Endoscopy* 2000; 32: 439-43.
5. Tonooka T, Sano Y, Fujii T, et al. Adenocarcinoma in solitary large hyperplastic polyp diagnosed by magnifying colonoscopy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1407-11
6. Konishi K, Kaneko K, Kurahashi T, et al. A comparison of magnifying and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: A prospective study. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 48-53.
7. Fujii T, Hasegawa RT, Saitoh Y, et al. Chromoscopy during colonoscopy. *Endoscopy* 2001; 33: 1036-41.
8. Trecca A, Gai F, Di Lorenzo GP, et al. Conventional colonoscopy versus chromoendoscopy and magnifying endoscopy for the diagnosis of colorectal lesions: a comparative prospective study in 995 patients *Chir Ital* 2004; 56: 31-6.
9. Kiesslich R, von Bergh M, Hahn M, et al. Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. *Endoscopy* 2001; 33: 1001-6.
10. Hurlstone DP, Cross SS, Slater R, et al. Detecting diminutive colorectal lesions at colonoscopy: a randomised controlled trial of pan-colonic versus targeted chromoscopy. *Gut* 2004; 53: 376-80.
11. Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, et al. Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 333-8.
12. 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: 453-9.
13. Harewood GC, Sharma VK, de Garmo P. Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 76-9.
14. Sano Y, Tanaka S, Teixeira CR, et al. Endoscopic detection and diagnosis of 0-IIc neoplastic colorectal lesions. *Endoscopy* 2005; 37: 261-267.
15. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach, and colon. November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-43.
16. Saito Y, Emura F, Matsuda T, et al. Letter to the editor: Invasive pattern is an indication for surgical treatment. *Gut Letter* 2004.
17. Warner AS, Glick ME, Fogt F. Multiple large hyperplastic polyps of the colon coincident with adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 123-5.
18. Vatan MH, Stalsbert H: The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo: an autopsy study. *Cancer* 1982; 40: 819-25.
19. Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG et al. The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1990; 98: 564-6.
20. Wadas DD, Sanowski RA. Complications of the hot biopsy forceps technique. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 32-7.
21. Wayne JD. Management of complications of colonoscopic polypectomy. *Gastroenterologist* 1993; 1: 158-64.
22. Jentschura D, Raute M, Winter J, et al. Complications in endoscopy of the lower gastrointestinal tract. Therapy and prognosis. *Surg Endosc* 1994; 8: 672-6.
23. Yokota T, Sugihara K, Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for colorectal neoplastic lesions. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1108-11.
24. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-81.
25. Kato S, Fujii T, Koba I, et al. Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye-spraying: Can significant lesions be distinguished? *Endoscopy* 2001; 33: 306-10.
26. Neale AV, Demers RY, Budev H, et al. Clinical accuracy in diagnosing colorectal polyps. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 247-50.
27. Norfleet RG, Ryan ME, Wymann JB. Adenomatous and hyperplastic polyps cannot be reliably distinguished by their appearance through the fiberoptic sigmoidoscope. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1175-7.
28. Chapuis PH, Dent OF, Goulston KJ. Clinical accuracy in diagnosis of small polyps using the flexible sigmoidoscope. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 669-72.
29. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, et al. Flat and depressed colonic neoplasm: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000; 355: 1211-4.
30. Eisen GM, Kim CY, Fleischer DE, et al. High-resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 687-94.

31. Togashi K, Konishi F, Ishizuka T, et al. Efficacy of magnifying endoscopy in the differential diagnosis of neoplastic and non-neoplastic polyps of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1602-8
32. Fu KI, Sano Y, Kato S, et al. Chromoendoscopy using indigo-carmin dye-spraying with magnifying observation. Is the most reliable method for differential diagnosis between non-neoplastic and neoplastic colorectal lesions? A prospective study. *Endoscopy* 2004; 36: 1089-93.
33. Cooper HS. Surgical pathology of endoscopically removed malignant polyps of the colon and rectum. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 613-23.
34. Kyzer S, Begin LR, Gordon PH, Mitmaker B. The care of patients with colorectal polyps that contain invasive adenocarcinoma. Endoscopic polypectomy or colectomy? *Cancer* 1992; 70: 2044-50.
35. Minamoto T, Mai M, Ogino T, Sawaguchi K, Ohta T, Fujimoto T, et al. Early invasive colorectal carcinomas metastatic to the lymph node with attention to their non-polypoid development. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1035-39.
36. Nusko G, Mansmann U, Partzsch U, Altendorf-Hofmann A, Groitl H, Wittekind C, et al. Invasive carcinoma in colorectal adenomas: multivariate analysis of patient and adenoma characteristics. *Endoscopy* 1997; 29: 626-31.
37. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 200-6.
38. Matsuda T, Saito Y, Fujii T, Uraoka T, Nakajima T, Kobayashi N, et al. Size does not determine the grade of malignancy of early invasive colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2708-13.
39. Tanaka S, Haruma K, Teixeira CR, et al. Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis. *J Gastroenterol* 1995; 30: 710-7.
40. Tsuruta O, Toyonaga A, Ikeda H, et al. Clinicopathological study of superficial-type invasive carcinoma of the colorectum: special reference to lymph node metastasis. *Int J Oncol* 1997; 10: 1003-8.
41. Nishi M, Moriyasu F. Clinicopathological study for reevaluation of the depth of submucosal invasion and histological classification of early colorectal cancer. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2002; 99: 769-78. [in Japanese with English abstract].
42. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004; 39: 534-43.
43. Saitoh Y, Obara T, Watari J, Nomura M, Taruishi M, Orii Y, Taniguchi M, Ayabe T, Ashida T, Kohgo Y. Invasion depth diagnosis of depressed type early colorectal cancers by combined use of videoendoscopy and chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 362-70.
44. Matsuda T, Parra-Blanco A, Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T. Assessment of likelihood of submucosal invasion in non-polypoid colorectal neoplasms. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2010; 20: 487-96.
45. Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, et al. Pit pattern in colorectal neoplasia: Endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001; 33: 367-73.
46. Matsuda T, Fujii T, Saito Y, et al. Efficacy of the invasive/non-invasive pattern by magnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectal neoplasms. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2700-06.
47. Kobayashi N, Matsuda T, Saito Y, et al. Is pit pattern diagnosis possible even for beginners? *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 123 (abstract).
48. Machida H, Sano Y, Hamamoto Y, et al. Narrow band imaging for differential diagnosis of colorectal mucosal lesions: a pilot study. *Endoscopy* 2004; 36: 1094-98.
49. Gono K, Yamazaki K, Doguchi N, et al. Endoscopic observation of tissue by narrow-band illumination. *Opt Rev* 2003; 10: 1-5.
50. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004; 9: 568-77.
51. Aotake T, Lu CD, Chiba Y, Muraoka R, Tanigawa N. Changes of angiogenesis and tumor cell apoptosis during colorectal carcinogenesis. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 135-42.
52. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186.
53. Folkman J. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339: 58-61.
54. Sano Y, Horimatsu T, Fu KI, Katagiri A, Muto M, Ishikawa H. Magnifying observation of microvascular architecture of colorectal lesions using a narrow band imaging system. *Digest Endosc* 2006; 18: S44-51.
55. Sano Y, Yoshida S. Optical chromoendoscopy using NBI during screening endoscopy: comprehensive atlas of high resolution endoscopy and narrowband imaging. Blackwell Publishing; 2007; 123-148.
56. Sano Y, Emura F, Ikematsu H. Narrow band imaging. En: Waye J, Rex D, Williams C, editors. *Colonoscopy: principles and practice*. Oxford: Blackwell Publishing 2009. p. 514-526.
57. Sano Y, Ikematsu H, Fu KI, Emura F, Katagiri A, Horimatsu T, Kaneko K, Soetikno R, Yoshida S. Meshed capillary vessels using narrow band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc* 2008; 23: 278-83.
58. Katagiri A, Fu KI, Sano Y, Ikematsu H, Horimatsu T, Kaneko K, Muto M, Yoshida S. Narrow band imaging with magnifying colonoscopy as a diagnostic tool for predicting the histology of early colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1269-74.
59. Ikematsu H, Matsuda T, Emura F, Saito Y, Uraoka T, Fu K, Kaneko K, Ochiai A, Fujimori T, Sano Y. Efficacy of capillary pattern type IIIA/IIIB by magnifying narrow band imaging for estimating depth of invasion of early colorectal neoplasms. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 33.

60. Higashi R, Uraoka T, Kato J, Kuwaki K, Ishikawa S, Saito Y, Matsuda T, Ikematsu H, Sano Y, Suzuki S, Murakami Y, Yamamoto K. Diagnostic accuracy of narrow-band imaging and pit pattern analysis significantly improved for less-experienced endoscopists after an expanded training program. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 127-135.
61. Uno Y, Munakata A. The non-lifting sign of invasive colon cancer. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 485-489.
62. Kobayashi N, Saito Y, Sano Y, Uragami N, Michita T, Nasu J, Matsuda T, Fu KI, Fujii T, Fujimori T, Ishikawa T, Saito D. Determining the treatment strategy for colorectal neoplastic lesions: endoscopic assessment or the non-lifting sign for diagnosing invasion depth? *Endoscopy* 2007; 39: 701-05.
63. Hurlstone DP, Brown S, Cross SS, Shorhouse AJ, Sanders DS. High magnification chromoscopic colonoscopy or high frequency 20 MHz mini probe endoscopic ultrasound staging for early colorectal neoplasia: a comparative prospective analysis. *Gut* 2005; 54: 1585-89.
64. Matsumoto T, Hizawa K, Esaki M, Kurahara K, Mizuno M, Hirakawa K, Yao T, Iida M. Comparison of EUS and magnifying colonoscopy for assessment of small colorectal cancers. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 354-60.
65. Fu K, Kato S, Sano Y, Onuma EK, Saito Y, Matsuda T, Koba I, Yoshida S, Fujii T. Staging of early colorectal cancers: magnifying colonoscopy versus endoscopic ultrasonography for estimation of depth of invasion. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1886-92.