

LES PETITS POLYPES COLIQUES SONT ILS DANGEREUX ?

ARE DIMINUTIVE COLONIC POLYPS DANGEROUS ?

Paul BAURET

CHU Montpellier - Hôpital Saint Eloi - Hépatogastroentérologie et Transplantation - 80 rue

Augustin Fliche - 34295 - MONTPELLIER Cedex 5 - Téléphone : 04 67 33 70 61 –

Télécopie : 04 67 33 02 57

TABLE DES MATIERES

Introduction

Quelle est la dangerosité de l'adénome de moins de 10 mm ?

Peut-on prédire « in-vivo » la nature histologique des petits polypes et par la même leur dangerosité ?

Conclusion

RÉFÉRENCES

CONTENTS

Introduction

Are < 10 mm polyps dangerous ?

Can we predict “in vivo” the pathology of diminutive polyps and their dangerousness

Conclusion

REFERENCES

Introduction

La prévention du cancer colo-rectal repose à ce jour sur la détection non sélective de tous les polypes dans une population à risque grâce à la vidéo-coloscopie avec polypectomie systématique de toute lésion découverte. Cette attitude est remise en cause par le développement de méthodes d'exploration non invasives à la recherche uniquement de lésions « significatives » avec si nécessaire polypectomie ciblée lors d'une coloscopie dans un deuxième temps. C'est le cas de la coloscopie virtuelle qui a une sensibilité de détection des polypes de plus de 10 mm de 85 % (IC 95 % : 79-91 %) mais qui voit sa sensibilité chuter à 70 % (IC 95 % : 55-84 %) pour les polypes de 6 à 9 mm et à 48 % (IC 95 % : 25-70 %) pour les polypes de moins de 6 mm [1]. Les promoteurs de cette méthode proposent donc de ne résecter que les polypes de 10 mm ou plus et de surveiller ou de négliger tous les petits polypes de taille inférieure à 10 mm [2]. Par ailleurs, ces polypes de moins de 10 mm sont ceux qui sont le plus facilement omis lors des coloscopies avec, selon une méta-analyse récente, omission de 26 % des adénomes de 1 à 5 mm et de 13 % des adénomes de 5 à 9 mm, soit l'omission de 22 % des adénomes et de 27 % des lésions non adénomateuses [3]. Il paraît donc important d'évaluer la dangerosité de ces polypes inférieurs à 10 mm, définis comme « petits », si de diamètre compris entre 5 et 9 mm, minuscules si inférieurs à 5 mm.

Quelle est la dangerosité de l'adénome de moins de 10 mm ?

Cette dangerosité peut être liée au fait que ce polype : 1°) présente un aspect histologique soit à risque de dégénérescence, « avancé », avec contingent villositaire de plus de 25 % ou dysplasie de haut grade, soit déjà à type de carcinome, invasif ou non ; 2°) est susceptible de se développer et de dépasser la taille de 10 mm ; 3°) peut représenter dans certaines conditions un marqueur de risque d'adénome avancé dans l'avenir.

La prévalence des adénomes avancés, toutes tailles confondues, dans les différentes séries rapportées de coloscopie de dépistage, est de 4,8 à 9,7 % [4, 5, 6]. Cette prévalence chute à 1,2-1,7 % en ce qui concerne les adénomes avancés de moins de 10 mm, c'est à dire avec contingent villositaire ou dysplasie de haut grade. Le pourcentage d'adénomes de taille 6 à 9 mm avancés ou avec carcinome, est respectivement de 10,1 %-16 % et de 0,2 %-1,8 % ; pour les adénomes inférieurs à 5 mm, ces pourcentages chutent respectivement à 1,7 %-7,5 % et à 0-moins de 1 % [7-10]. Ces derniers chiffres peuvent paraître peu significatifs mais il faut garder à l'esprit que ces adénomes de moins de 5 mm représentent 64 à 76 % de l'ensemble des adénomes détectés.

Cas particulier des adénomes plans

De reconnaissance récente en Occident, ces lésions se définissent par une hauteur inférieure au double de la hauteur de la muqueuse normale, une hauteur inférieure à 1,3 mm et pour certains auteurs une hauteur inférieure à la moitié de leur diamètre. Ces lésions, observées chez 12 à 31 % des patients explorés par une coloscopie, représentent 6,8 % à 48,5 % des lésions adénomateuses [11,12]. Dans la série d'adénomes plans résectionnés la plus importante (n=6307) rapportée par Kudo, 80,7 % avaient une taille inférieure ou égale à 5 mm et 10,3 % une taille comprise entre 6 et 10 mm [13].

Ces lésions sont plus particulièrement diagnostiquées à l'aide de vidéo-coloscope de haute définition, en s'aidant de la chromo-endoscopie parfois avec zoom. Dans une étude randomisée comparant la coloscopie standard avec coloration par l'indigo carmin ciblée et la coloscopie avec panchromoscopie, cette dernière a permis une détection significativement plus importante d'adénomes de taille inférieure à 5 mm, de lésions planes particulièrement dans le côlon droit, ainsi que d'un plus grand nombre de lésions en dysplasie sévère et de patients présentant plus de 3 adénomes [14]. Ces lésions planes présentent un risque de

dysplasie de haut grade plus élevé que les lésions polypoïdes. Chez 1000 patients explorés par coloscopie, avec chromo-endoscopie et zoom, 628 lésions non pédiculées ont été résectionnées par mucosectomie ; les lésions planes (40 %), avec diamètre moyen de 6,8 mm, présentaient une dysplasie sévère dans 23 % contre 9 % en cas de lésions sessiles (60 %) de diamètre moyen 6,5 mm [14]. Pour Tsuda et al. [11], une dysplasie de haut grade s'observait dans 18 % des adénomes plans ou déprimés (diamètre moyen 8 mm) vs 7,3 % des adénomes polypoïdes (diamètre moyen de 23 mm). Au sein de ces adénomes plans, il faut surtout individualiser les formes déprimées qui représentent environ 5 % des lésions néoplasiques planes, car elles ont un potentiel évolutif important. Kudo et al. [13] ont rapporté la fréquence d'invasion de la sous-muqueuse de 14992 néoplasies colo-rectales en fonction de la taille et de l'aspect - déprimé, plan ou polypoïde. Pour les adénomes inférieurs à 5 mm déprimés, plans et polypoïdes, elle était respectivement de 7,7 %, 0,04 % et 0 % ; pour les lésions de 6 à 10 mm, elle était respectivement de 39,1 %, 0,2 % et 1,2 %.

Un autre facteur de dangerosité du polype de moins de 10 mm est sa croissance au delà de 10 mm. Dans la séquence classique, polype adénomateux-cancer, il est bien établi que tous les polypes n'évoluent pas vers le cancer. En effet, alors que la prévalence des adénomes dans la population de plus de 50 ans est de plus de 30 %, le risque cumulé de cancer colo-rectal sur toute la vie n'est que de 4 %. Classiquement sur 1000 polypes on estime que 100 atteignent une taille de 1 cm et plus, et que parmi ces derniers, 25 se transformeront en cancer invasif. Par ailleurs, plusieurs séries de cas de disparition ou de réduction de taille des polypes rectaux ont été rapportées au cours de la polypose familiale, soit après prise d'anti-inflammatoires, soit après colectomie, probablement par modification du rapport prolifération-apoptose. L'histoire naturelle du polype de moins de 10 mm est mal connue. Un seul travail prospectif publié à ce jour s'est intéressé au devenir des polypes de cette taille laissés en place [15].

Chez 116 patients ont été laissés en place 259 polypes non biopsiés, après cartographie précise et mesure de leur taille. Ces patients ont eu une coloscopie annuelle pendant 3 ans, les polypes de moins de 10 mm étant toujours laissés en place mais cartographiés, mesurés et non biopsiés, les polypes de plus de 10 mm étant résectionnés. En fin d'étude, tous les polypes ont été résectionnés. Concernant la taille du polype, sur 3 ans, celle-ci est restée stable dans environ 25 % des cas, a augmenté dans 40 % et a diminué dans 35 % des cas. Les polypes de moins de 5 mm avaient tendance à augmenter de taille et ceux de 5 à 9 mm avaient tendance à diminuer de taille. L'augmentation de taille des adénomes était surtout observée dans la population âgée de 50 à 60 ans par rapport aux patients plus âgés et chez ceux ayant plus de 3 adénomes. Au total, 6 polypes de plus 10 mm ont été résectionnés la première et la deuxième année, et sur les 255 adénomes résectionnés à la troisième année, 2 étaient tubuleux-villeux, 4 présentant une dysplasie de haut grade et 2 un carcinome in-situ, soit une incidence de lésion classée Vienne IV de 2,5 % par an.

Enfin, le petit polype adénomateux peut être un marqueur de dangerosité à venir car il peut être prédictif, dans certaines conditions, de la survenue de lésions avancées ultérieures, par exemple en cas de lésions multiples dont l'exemple est la polypose adénomateuse familiale. Dans un travail récent portant sur 1193 patients, ont été étudiés les facteurs de risque de développer une néoplasie avancée (adénome de plus de 10 mm, et ou villeux, et ou avec dysplasie de haut grade, carcinome) dans les 5 ans à venir après coloscopie index [16]. Ainsi les patients avec 1 ou 2 adénomes tubuleux de taille inférieure à 10 mm lors de la coloscopie index n'avaient pas statistiquement un taux de néoplasie avancée d'intervalle supérieur à ceux sans néoplasie. En revanche, le risque relatif pour une néoplasie avancée dans les 5 ans était 5,01 (IC 95 % : 2,10-11,96) en cas de 3 adénomes tubuleux ou plus de moins 10 mm, 6,05 (IC 95 % : 2,48-14,71) en cas d'adénome villeux (26 % de moins 10 mm

dans l'étude) et 6,87 (IC 95 % : 2,61-18,07) en cas d'adénome avec dysplasie de haut grade. Ce risque était similaire à celui observé en cas de polype de plus de 10 mm (6,40 ; IC 95 % : 2,74-14,94) à la coloscopie index. Le développement des critères de qualité de la coloscopie et l'élévation probable du taux de détection d'adénomes par les endoscopistes va entraîner une augmentation du nombre de patients avec plus de 3 polypes à la coloscopie index avec, pour conséquence, un raccourcissement des intervalles de surveillance chez ces patients et peut-être nécessité d'une redéfinition des critères de surveillance [11,14].

Peut-on prédire « in vivo » la nature histologique des petits polypes et par la même leur dangerosité ?

Le développement de vidéo-coloscopes de haute résolution, la diffusion de la pratique de la chromoendoscopie et l'amélioration des performances de détection des polypes par les endoscopistes, induisent la découverte d'une « avalanche » de petits polypes, particulièrement ceux de moins de 5 mm. Les données récentes indiquent que 40 à 60 % sont adénomateux [17,18]. Le dogme selon lequel tout polype doit être biopsié ou résecté, est remis en cause par certains en raison des coûts et des risques induits. Par ailleurs, la biopsie des polypes colorectaux n'est pas toujours adéquate pour le diagnostic de polype avancé. Une comparaison entre les résultats de la biopsie et l'histologie de la pièce de polypectomie, réalisée sur 532 adénomes, a montré des modifications dans l'appréciation de la nature villose dans 9 % des cas et dans l'évaluation de la dysplasie pour 10 % des polypes (4 % si les polypes avaient moins de 6 mm, 10 % pour les polypes de 6 à 8 mm et 24 % pour les polypes de plus de 9 mm) ; globalement et par rapport à la résection, les biopsies sous-estiment le grade de la dysplasie dans 10% des adénomes et 63% des adénomes avancés [19].

Toutes ces notions ont amené certaines équipes à développer des critères endoscopiques prédictifs de la nature histologique des polypes. Ainsi, la découverte d'un polype de moins de

5 mm dans le côlon droit, chez un sujet de moins de 60 ans, ne présentant aucune anémie, a une valeur prédictive en faveur d'un polype hyperplasique ou d'un adénome non avancé de 96,2 % [20]. Se sont surtout développées des méthodes de visualisation de la surface du polype dans le but de différencier « in-vivo » en cours d'endoscopie, la nature hyperplasique ou adénomateuse du polype et dans ce dernier cas son caractère avancé ou non. Les trois techniques actuellement disponibles sont la chromo endoscopie, l'imagerie NBI et l'endomicroscopie confocale.

La chromo endoscopie, par application d'indigo carmin à 0,2 % et zoom sur la lésion, permet d'apprécier la forme de l'orifice des cryptes coliques (pit pattern). Kudo, le promoteur de la méthode, a ainsi développé une classification de la surface des polypes en 6 catégories permettant la classification du polype en non adénomateux, adénomateux non invasif ou en lésion invasive [21]. Ainsi, sur une série de 12104 polypes avec corrélation pit pattern-histologie, Kudo a démontré que le pit pattern de type II en faveur de lésions non adénomateuses hyperplasiques était observé dans 61 % des polypes non adénomateux en histologie, mais surtout n'était observé que dans 2,2 % des adénomes, 0,4 % des adénomes en dysplasie de haut grade et aucun carcinome muqueux ou invasif. Les autres aspects (IIIL, IIIS, IV et V) permettent la classification en lésions adénomateuses invasives ou non, avec dans des mains expertes, une précision diagnostique de plus de 90 %. La chromo endoscopie avec zoom paraît plus particulièrement intéressante en cas de polype plan pour différencier un polype adénomateux (diamètre moyen 8 mm) d'un polype non adénomateux (diamètre moyen 7 mm) avec une sensibilité de 98 %, une spécificité de 92 %, une valeur prédictive positive de 95 % et une valeur prédictive négative de 96 % [22]. Pour Hurlstone, la méthode permet ainsi de guider le traitement endoscopique : possibilité de laisser la lésion en place sans faire de biopsie en cas de lésions planes inférieures à 10 mm sans dépression et de pit pattern I - II,

mucosectomie pour une lésion plane non déprimée avec un pit pattern de type III L - IV et enfin, biopsies et tatouage de la lésion pour chirurgie ultérieure de toute lésion plane déprimée ou avec pit pattern III S ou V.

Tous ces résultats ont été obtenus avec des coloscopes munis de zoom, peu répandus actuellement en Occident. Certaines équipes ont tenté de caractériser les polypes à l'aide de coloscopes de haute résolution, sans zoom, mais après spray d'indigo carmin avec une sensibilité de 91 %-82 %, une spécificité de 87 %-82 % et une valeur prédictive négative pour les polypes adénomateux de 74 %-88 % [23]. Lorsque la même méthode était appliquée aux polypes de moins de 5 mm situés dans le recto-sigmoïde pour différencier polypes hyperplasiques et adénomateux, elle améliorait peu les résultats obtenus sans application de colorant (sensibilité de 93 %, spécificité de 60 %, avec une précision diagnostic de 81 %) faisant dire aux auteurs que dans ces conditions la chromo endoscopie ne peut pas remplacer l'analyse anatomopathologique [24].

Un cas particulier pose problème aux endoscopistes : l'adénome festonné qui est une lésion présentant une architecture festonnée de polype hyperplasique, mais avec des foyers de dysplasie épithéliale d'un adénome. Sa prévalence est de 1 à 1,7 % et il représente 1,3 à 11 % des adénomes. Son aspect est sessile ou plan, avec un diamètre moyen de 4 à 6 mm, indifférentiable en endoscopie du polype hyperplasique si sa taille est inférieure à 5 mm. En chromo endoscopie, 3 aspects de pit pattern ont été décrits (type hyperplasique, cérébriforme ou une combinaison des 2). Ces lésions sont souvent ignorées des endoscopistes, considérées comme hyperplasiques et laissées en place. Cette attitude s'avère discutable. En effet, ces adénomes ont une prévalence de dysplasie de haut grade de 4 à 16 % et devraient être réséqués particulièrement en cas de multiplicité (supérieur à 20), de localisation dans le côlon droit et en cas d'antécédent familial de cancer colo-rectal [25].

La deuxième méthode pouvant permettre la caractérisation tissulaire « in-vivo » est le **système NBI**. Il permet une analyse sélective des structures superficielles de la muqueuse avec un « éclairage » préférentiel des micro capillaires superficiels qui entourent les cryptes aboutissant à une « chromo endoscopie électronique » lorsque un appareillage zoom est utilisé. Les premiers résultats publiés indiquent, en appliquant la classification de Kudo pour différencier les lésions adénomateuses des lésions non adénomateuses, une sensibilité et une spécificité identiques entre les systèmes NBI avec zoom et le système par chromo endoscopie avec indigo carmin et zoom [26]. Ces résultats doivent être confirmés sur de plus grandes séries, d'autant que certains travaux font état d'une discordance entre le pit pattern observé par chromo endoscopie et celui observé en NBI, ce qui amène certains à développer une classification spécifique au système NBI basée sur la densité et l'aspect de la micro vascularisation [27].

La dernière méthode d'appréciation tissulaire des polypes est **l'endomicroscopie** confocale par l'incorporation, à l'extrémité de l'endoscope ou à l'extrémité d'une sonde introduite dans le canal opérateur, d'un endomicroscope laser, ce qui permet d'observer des sections horizontales du tissu colique avec un grossissement jusqu'à 1000 et une résolution de 0,7 μm . Il est ainsi possible d'analyser les cellules, les noyaux, ainsi que les micro capillaires et les matrices extracellulaires. De nouvelles classifications sont en cours d'élaboration obligeant le gastro-entérologue à se transformer en anatomopathologiste. Des résultats préliminaires rapportés par un des promoteurs de la méthode font état d'une sensibilité de 97,4%, d'une spécificité de 99,4 % et d'une précision diagnostique de 99,2 % pour le diagnostic de néoplasie [28].

Conclusion

Les petits polypes, c'est à dire de taille inférieure ou égale à 10 mm, de nature adénomateuse pour la moitié d'entre eux, représentent la très grande majorité des lésions découvertes au cours des coloscopies de dépistage. Ces lésions, particulièrement celles comprises entre 5 et 9 mm ont un potentiel évolutif certain avec une incidence de lésions VIENNE IV de 2,5 %/an. Parmi ces polypes doivent être particulièrement détectés les polypes plans déprimés, rares (5 % des lésions planes) mais associés à un taux de carcinome invasif de près de 40 %. Ces données doivent rendre prudente l'utilisation de la coloscopie virtuelle comme méthode de dépistage. Les méthodes visant à prédire « in-vivo » la nature histologique de ces petits polypes (chromo endoscopie, système NBI) ne sont pas, en dehors de centres experts disposant d'endoscopes avec zoom, d'une fiabilité absolue (spécificité de 60 à 80 % pour la différenciation adénome-non adénome). Ces résultats ne permettent pas en pratique quotidienne, de se dispenser de l'analyse histologique ou de l'exérèse systématique de toute lésion lors des coloscopies de dépistage, qui doivent toujours être réalisées dans d'excellentes conditions techniques et avec rigueur.

Références

- [1] Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med* 2005;142:635-50.
- [2] Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Eng J Med* 2007;357:1403-12.
- [3] Van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, Van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:343-50.
- [4] Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:162-8.
- [5] Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orlowska J et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006;355:1863-72.
- [6] Strul H, Kariv R, Leshno M, Halak A, Jakubowicz M, Santo M et al. The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years. *Am J Gastroenterol* 2006;101:255-62.
- [7] Weston AP, Campbell DR. Diminutive colonic polyps: histopathology, spatial distribution, concomitant significant lesions, and treatment complications. *Am J Gastroenterol* 1995;90:24-8.
- [8] Church JM. Clinical significance of small colorectal polyps. *Dis Colon Rectum* 2004;47:481-5.
- [9] Butterly LF, Chase MP, Pohl H, Fiarman GS. Prevalence of clinically important histology in small adenomas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:343-8.

- [10] Unal H, Selcuk H, Gokcan H, Tore E, Sar A, Korkmaz M et al. Malignancy risk of small polyps and related factors. *Dig Dis Sci* 2007;52:2796-9.
- [11] Tsuda S, Veress B, Toht E, Fork FT. Flat and depressed colorectal tumours in a southern Swedish population: a prospective chromoendoscopic and histopathological study. *Gut* 2002;51:550-5.
- [12] Hurlstone P, Cross SS, Drew K, Adam I, Shorthouse AJ, Brown S et al. An evaluation of colorectal endoscopic mucosal resection using high-magnification chromoscopic colonoscopy: a prospective study of 1000 colonoscopies. *Endoscopy* 2004;36:491-8.
- [13] Kudo S, Kashida H, Tamura T. Early colorectal cancer: flat and depressed type. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:D66-D70.
- [14] Hurlstone DP, Cross SS, Slater R, Sanders DS, Brown S. Detecting diminutive colorectal lesions at colonoscopy: a randomised controlled trial of pan-colonic versus targeted chromoscopy. *Gut* 2004;53:376-80.
- [15] Hofstad B, Vatn MH, Andersen SN, Huitfeldt HS, Rognum T, Larsen S et al. Growth of colorectal polyps: redetection and evaluation of unresected polyps for a period of three years. *Gut* 1996;39:449-546.
- [16] Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2007;133:1077-85.
- [17] Axelrad AM, Fleischer DE, Geller AJ, Nguyen CC, Lewis JH, Al-Kawas FH et al. High-resolution chromoendoscopy for the diagnosis of diminutive colon polyps: implications for colon cancer screening. *Gastroenterology* 1996;110:1253-8.
- [18] Simmons DT, Harewood GC, Baron TH, Petersen BT, Wang KK, Boyd-Enders F et al. Impact of endoscopist withdrawal speed on polyp yield: implications for optimal colonoscopy withdrawal time. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:965-71.

- [19] Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide TJ, Hoff G. Biopsy of colorectal polyps is not adequate for grading of neoplasia. *Endoscopy* 2005;37:1193-7.
- [20] Külling D, Christ AD, Karaaslan N, Fried M, Bauerfeind P. Is histological investigation of polyps always necessary? *Endoscopy* 2001;33:428-32.
- [21] Kudo S, Rubio CA, Teixeira CR, Kashida H, Kogure E. Pit Pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy* 2001;33:367-73.
- [22] Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, Shorthouse AJ, Brown S, Danders DS, et al. Efficacy of high magnification chromoscopic colonoscopy for the diagnosis of neoplasia in flat and depressed lesions of the colorectum: a prospective analysis. *Gut* 2004;53:284-90.
- [23] Sonwalkar S, Rotimi O, Rembacken BJ. Characterization of colonic polyps at conventional (nonmagnifying) colonoscopy after spraying with 0,2 % indigo carmine dye. *Endoscopy* 2006;38:1218-23.
- [24] Apel D, Jakobs R, Schilling D, Weickert U, Teichmann J, Bohrer MH et al. Accuracy of high-resolution chromoendoscopy in prediction of histologic findings in diminutive lesions of the rectosigmoid. *Gastrointest Endosc* 2006;63:824-8.
- [25] Buecher B, Bezieau S, Dufilhol C, Cauchin E, Heymann MF, Mosnier JF. Les polypes festonnés colorectaux: une entité revisitée. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:39-54.
- [26] Tischendorf JJ, Wasmuth HE, Koch A, Hecker H, Trautwein C, Winograd R. Value of magnifying chromoendoscopy and narrow band imaging (NBI) in classifying colorectal polyps: a prospective controlled study. *Endoscopy* 2007; 39:1092-6.
- [27] East JE, Suzuki N, Saunders BP; Comparison of magnified Pit Pattern interpretation with narrow band imaging versus chromoendoscopy for diminutive colonic polyps: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2007;66:310-6.

- [28] Kiesslich R, Burg J, Vieth M, Gnaendiger J, Enders M, Delaney P. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 2004;127 706-713.