

Actualidades de colonoscopia

Dr. Santiago Gallo Reynoso
Hospital Ángeles Clínica Londres, México, D.F.

Como cualquier técnica endoscópica, la colonoscopia está sujeta a revisiones, tiene nuevas aplicaciones, aparecen nuevos aparatos que la hacen aparentemente más sencilla o bien complicada, hay innovación en la forma de uso y/o está sujeta a valoración en forma permanente. Recientemente, en las Sesiones de la AGA, se presentaron muchos trabajos, la mayoría de ellos en forma de póster, algunos de los cuales fueron presentados en las Sesiones Plenarias y otros que simplemente juzgué de interés el comunicarlos; los presento con gusto y agradecido por haber sido designado para hacerlo.

Novedades en la visualización del colon

Dado el alto índice de cáncer de colon y poliposis que existe en Estados Unidos, están buscando métodos diagnósticos que les permitan "rastrear" la enfermedad en la población general; y por esto, se han desarrollado técnicas de imagen que intentan tener mejor costo/efectividad. Entre ellas resaltan las siguientes: la cápsula colónica (3 trabajos), la colonografía (13 trabajos), el tercer ojo retrovisor (1 trabajo), confocal (2 trabajos) y FICE (3 trabajos).

Cápsula colónica. (282) *PillCam® Colon Capsule Endoscopy Compared to Colonoscopy in Detection of Colon Polyps and Cancers*. Jacques Deviere, Miguel Á. Muñoz-Navas, Ignacio Fernández-Urrién, Cristina Carretero, Gerard Gay, Michel Delvaux, Marie George Lapalus, Thierry Ponchon, Guido Costamagna, María Elena Riccioni, Cristiano Spada, Horst Neuhaus, Michael Philipper, David M. Frazer, Aymer Postgate, Aine Fitzpatrick, Fritz Hagenmuller, Martin Keuchel, Nathalie Schoofs, Andre M. Van Gossum.

Resultado: La cápsula colónica es una nueva técnica no invasiva que muestra resultados semejantes a la colonoscopia para la detección de pólipos mayores de 6 mm.

Conclusión: Aun cuando no puede discernir la estirpe, puede ayudar para el rastreo del cáncer.

Comentario: Se ha desarrollado esta cápsula para uso colónico, tiene duración de 10 horas y toma fotografías igual que la esofágica por ambos extremos; se requiere preparación colónica y toma de procinéticos para acelerar su paso por el intestino. Puede hacerse como paciente ambulatorio, no requiere sedación ni tampoco intubación.

Colonografía: (439) *A Comparison of Overall Adenoma Detection and Recovery Rate of Optical Colonoscopy and CT Colonography*. Mark E. Benson, Parul Dureja, Deepak V. Gopal, Mark Reichelderfer, David H. Kim, Perry J. Pickhardt, Andrew J. Taylor, Patrick R. Pfau.

Resultado: La colonoscopia detecta y recupera 2.5 veces más pólipos que la colonografía porque puede ver y mandar analizar los menores de 10 mm.

Conclusión: Puede ayudar para el rastreo del cáncer.

Comentario: El estudio es una tomografía axial computada de multisecciones que realiza el estudio rápidamente y con escasa radiación. Requiere preparación colónica, es costosa, no requiere sedación.

Tercer ojo retrovisor: (770) *A Prospective Efficacy Evaluation of the Third Eye Retroscope Auxiliary Endoscopy System*. Jerome D. Wayne, Russell I. Heigh, David E. Fleischer, Jonathan A. Leighton, Leslie B. Aldrich, Jiayi Li, Sanjay Ramrakhiani, Steven A. Edmundowicz, Dayna Early, Robert S. Bresalier, William R. Kessler, Douglas Rex.

Resultados: Se encontraron 102 pólipos y se vieron 18 adicionales (17.6%). No existieron complicaciones por utilizarlo.

Comentario: El retroscopio denominado "tercer ojo" es un nuevo dispositivo desechable, al llegar al ciego se introduce por el canal de biopsia

y cuatro centímetros adelante se dobla viendo en retrospectiva a 180°. (No parece un hallazgo de importancia para el tipo de patología que vemos).

Confocal: (281) *Novel Confocal Endomicroscope Using Structured Light Illumination*. Nenad Bozinovic, Cathie Ventalon, Christopher D. Atkinson, Jerome Mertz, Satish K. Singh.

Resultados: Los equipos actuales de endomicroscopia tienen ópticas complejas. Se diseñó un haz fibro-óptico (SLIM), sin partes móviles que usa un láser de diodo de 490 nm. Tiene ventajas sobre los otros sistemas láser que incluyen: menos costos, simplicidad óptica sin partes móviles y es capaz de utilizarse como endomicroscopio de histología a tiempo real con cualquier endoscopio.

FICE (768) *A Prospective Randomized Multicenter Study On the Fujinon Intelligent Colour Enhancement (FICE) System versus Standard Colonoscopy with Targeted Indigocarmine Chromoscopy: What Is the Impact of Novel Optical Imaging Techniques On Polyp Detection Rates?* Juergen Pohl, Erich Lotterer, Michael F. Sackmann, Martin Medve, Christian Ell. Estudio para determinar el valor de FICE, comparándolo con colonoscopia de luz y cromoscopia con índigo carmín.

Resultados: Encontraron 236 adenomas con FICE y 271 adenomas en los controles ($p = 0.92$), sin significancia estadística.

Conclusión: No se mejoraron los índices de detección, pero FICE puede sustituir efectivamente a la cromoscopia, haciendo el procedimiento más fácil y menos tardado.

Novedades en la técnica

Existe inquietud siempre por presentar algo nuevo en la técnica, los trabajos más relevantes al respecto que encontré son los siguientes:

Capuchón distal (2 trabajos): (M1017) *The Usefulness of Total Colonoscopy with a Transparent Cap* Won Moon, Seun Ja Park, Jun Young Song, Moo In Park, Kyu Jong K

(438) *A Randomized Controlled Study Comparing Cap-Assisted Colonoscopy Versus Conventional Colonoscopy: the Final Result* Yuk-tong Lee, Larry Lai, Aric Hui, Vincent W. Wong, Jessica Ching, James Y. Lau, Wai K. Leung, Henry Lik-Yuen Chan, Justin Wu, Francis K. L. Chan, Joseph J. Sung.

Resultados: Agregar un capuchón transparente de mucosectomía (parecido al de las ligaduras de várices) al colonoscopio, puede ayudar a llegar al ciego con más facilidad, ya que de 6 ± 3.9 min a 7.2 ± 4.8 min ($p < 0.001$). La falla para llegar al ciego, fue mayor sin capuchón: 27 vs. 19 (no significativo). Se evidenciaron más pólipos (56.0% vs. 44.0%, $p = 0.011$).

Agua, no aire: (879) *Water Immersion vs. Conventional Colonoscopy Insertion: A Randomized Controlled Trial Showing Promise for Minimal-Sedation Colonoscopy*.

Cynthia W. Leung, Tonya R. Kaltenbach, Kuan K. Wu, Roy M. Soetikno, Shai Friedland **Resultados:** Llegar al ciego fue más rápido 10.3 ± 6.3 minutos que con aire 15.5 ± 15 ($p = 0.03$). Se usó menos sedación 25 ± 50 mcg de fentanil y 2 ± 0.5 mg de midazolam contra el aire que se usó 50 ± 50 mcg de fentanil y 3 ± 1 mg de midazolam, con $p < 0.01$ para ambos.

Comentario: Lograron usar menor sedación por producir menos molestias y disminuir el tiempo para acceder al ciego. El procedimiento se inicia con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Al llegar al sigmoides, se instilan 300 ml de agua. Ya en el transverso, se coloca boca abajo y no debe usarse aire hasta que se llega al ciego. Se supone que se logra reducir los espasmos colónicos y se disminuye la tracción del mesenterio.

Obesos: (442) *Colonoscopy in Obese Patients: A Growing Problem*. Michael P. Desormeaux, Mary Scicluna, Shai Friedland.

Resultados: Colocando al paciente obeso en decúbito prono se facilita la introducción del colonoscopio (llegaron al ciego en la mitad de tiempo) y se mejora la ventilación asistida, requiriendo menos sedación.

	Mala preparación	Intolerancia	Padecimiento	Otros	Totales
Menores 75	647(4.5%)	434(3.0%)	399(2.7%)	565(3.9%)	2047(14.1%)
Mayores 75	293(8.6%)	66(1.9%)	228(6.7%)	249(7.3%)	836(24.6%)
Total	940	500	627	551	2883

Comentario: Cada vez se presentan más pacientes obesos, cuando al paciente se le coloca en decúbito lateral izquierdo aumenta la posibilidad de asas internas y complicaciones de sedación.

Complicaciones

Población general: (624) *Factors Associated with Risk of Serious Complications of Colonoscopy: A Population-Based Study* Linda Rabeneck, Lawrence Paszat, Robert J. Hilsden, Refik Saskin, Des Leddin, Eva Grunfeld, Elaine S. Wai, Meredith A. Goldwasser, Therese A. Stuckel.

Resultados: 97,204 ambulatorios. Los índices de hemorragia fueron 1.64/1000 y perforación de 0.65/1000. Edad mayor de 75 en 69.95%, haber tenido polipectomía 95% y endoscopista con menos de 300 estudios anuales 95%. (Las mujeres tuvieron menor índice de complicaciones 95%.)

Comentario: Los tres factores más importantes para presentar complicaciones son: 1) edad mayor a 75 años, 2) polipectomía y 3) endoscopista con menos de 300 estudios al año.

Ancianos: (241) *Colonoscopy in the Elderly: Worse Preparation, Better Tolerability* Kinesh P. Patel, Jocelyn L. Aldridge, Kuldeep Cheent, Gautam Mehta, Neil P. Patel, Nisha Patel, Devinder S. Bansal, Andrew V. Thillainayagam.

Resultados: Se realizaron 926 colonoscopias en mayores de 75 años. Las fallas se muestran en el siguiente cuadro:

Perforaciones: (1021) *Selective Management of Iatrogenic Colonoscopic Perforation*. Dimitrios V. Avgerinos, Omar H. Llaguna, Andrew Y. Lo, I. Michael Leitman.

Resultados: 105,786 colonoscopias en 20 años; 35 perforaciones (0.033%). Veinte (57%) en diagnóstica (19 operados 95%) y 15 (43%) por terapéutica (3 operados 20%).

Comentario: Los de terapéutica son perforaciones pequeñas por polipectomía y no requieren cirugía. Las perforaciones diagnósticas son por laceraciones largas y requieren cirugía.

Curso de ASGE

Endoprótesis colónicas. Steven A. Edmundowicz:

Wallstent®, consiste en una aleación de Elgiloy (acero platinado) que se deja sobre un catéter 10 Fr. La mayoría se usa en Europa y Occidente. En los extremos tiene puntas que se encajan y pueden dejar microperforaciones. Otras son de Nitinol que elimina las puntas de los extremos. No existen aún

para el colon las prótesis cubiertas como las del esófago. Existen en 20, 22 y 25 mm de diámetro, con extensiones de 6 a 12 cm.

Colocación: Se lleva el endoscopio hasta la obstrucción y se pasa un balón de tripe lumen (de vías biliares). Se infunde medio de contraste y se observa fluoroscópicamente la extensión y anatomía de la obstrucción. Se deja la guía y a través de ésta se pasa la prótesis hasta su sitio. Si es necesario se agrega otra prótesis.

Obstrucción colónica: Puede usarse como paliativa en obstrucciones benignas. Se realiza con extremo cuidado y CO₂; se ha comprobado que es mejor esto que la descompresión quirúrgica con colostomía. Si se requiere durante la cirugía definitiva se retira la prótesis; si la obstrucción era maligna queda hecha la paliación.

Complicaciones: Migración, crecimiento tumoral externo e interno con obstrucción; se ven en plazo largo. Además hay perforaciones tardías y hemorragia. No hay estudios comparativos entre prótesis a largo plazo y colostomías, pero lo primero suena mejor para pacientes con metástasis o poca esperanza de sobrevivida.

Futuro: Mejores diseños, facilidad de colocación, disminución de complicaciones, uso en enfermedades benignas.

Eliminación y manejo de preparación colónica deficiente

Todd H. Baron:

Calidad de la preparación: 1. **Excelente:** pequeño volumen de líquido claro, se ve más del 95%. 2. **Buena:** mayor volumen de líquido cubriendo 5 a 25% de la superficial, pero se ve más del 90%. 3. **Regular:** algo de residuo semisólido que puede ser succionado o lavado, pero se ve más del 90%. 4. **Pobre:** heces semisólidas que no pueden succionarse ni lavarse y se ve menos del 90%. 5. **Inadecuada:** Se requiere nueva preparación.

Tipos: PEG y fosfatos que se ha comprobado son semejantemente buenos. En ocasiones preparar con PEG durante el día con colonoscopia en la tarde es mejor que durante la noche y la mañana. El dejar el último litro en la mañana antes del estudio es mejor, pero no menos de 5 horas antes del procedimiento (por la sedación). Se puede añadir Simeticona y mejora la observación.

Reprogramación: El mismo día, se puede dar PEG, pero no se recomienda repetir los fosfatos dos

veces. Si está muy sucio por el endoscopio se pueden administrar enemas fosfatados, dejar que se recuperen de la anestesia y pueda evacuar, para reintentar de inmediato el estudio, con buenos resultados en 19/21 pacientes.

Búsqueda y vigilancia del cáncer colorrectal

David A. Liebman

Sangre oculta y examen de heces con DNA:

1) tres muestras mínimo, 2) examen anual, 3) colonoscopia si es positivo, 4) el examen digital con una muestra es insuficiente.

Sigmoidoscopia flexible: Cada 5 años. 1) preparación colónica, 2) al menos ver 40 cm, 3) reduce posibilidad de cáncer de colon, pero sólo en la región examinada, 4) si se encuentran pólipos debe practicarse la colonoscopia.

Población general: Colonoscopia: Cada 10 años. Tiene las siguientes desventajas: 1) preparación colónica completa, 2) uso de sedación (un día de trabajo), acompañamiento, 3) tiene sus riesgos propios y conocidos. **Colonografía computada:** Población general: Cada 5 años. Desventajas: 1) preparación completa del colon, 2) si hay pólipos de 6 mm o más hacer colonoscopia si no se puede el mismo día, otra nueva preparación. Ventajas: 1) riesgo bajo menor a la colonoscopia, 2) tiene radiación de baja dosis.

Familiares con cáncer de colon en primer grado: tienen el doble de posibilidades de tenerlo en su vida. Idealmente se le debe hacer colonoscopia empezando a los 40 o a los 30 años, si hay más de un familiar, o si el pariente con cáncer tiene menos de 50 años. **Familiares de poliposis:** colonoscopia si son múltiples o con displasia severa. Las mujeres tienen menor incidencia antes de la menopausia, después deben ser consideradas igual que los hombres.

Seguimiento de colonoscopia: Normal o con pólipos hiperplásicos en recto: cada 10 años.

Adenomas: 1 a 2 tubulares <10 mm 5-10 años; 3-10 adenomas o adenoma tubular de 10 mm o adenoma vellosos con displasia alta: 3 años.

Después de resección curativa de cáncer: 1 año. Poliposis familiar: Anual.

Síndrome de Lynch: 1-2 años CUCI o Crohn: Cada 1 a 2 años después de 8 años de pancolitis y/o 12 a 15 años de colitis de lado izquierdo.

Nuevas tecnologías para visualizar el colon

James M Scheiman:

Basado en necesidades de: 1) economía y costo efectividad, 2) aceptación del paciente en riesgo.

Cápsula colonoscópica: Given Imaging, ha desarrollado una cápsula colónica de 11 x 32 mm con doble ocular, control automático de luz, 4 fotos/segundo y 10 horas de duración. Se necesita preparación colónica y procinéticos. La sensibilidad y especificidad son cercanas al 80%. No es posible todavía localizar exactamente las lesiones encontradas.

El Aero-Scope: Equipo de uso único, solamente diagnóstico de uso único, solamente diagnóstico sin canal de biopsia con visión de 360 grados. Tiene sistema de doble balón que por inflarlos secuencialmente avanza. Cualquier lesión requiere estudio convencional como rastreo para cáncer, ya que no requiere personal especializado como es un endoscopista y al parecer no requiere sedación profunda.

Endoscopia con mejoría de la visión: El término denota mayor visualización, puede ser con tintaciones, óptica o electrónica. Cualquiera incluye tiempo y esfuerzo, lo que lo hace útil para el tratamiento, pero no para el rastreo.

Retroscoپیo (tecer ojo): Pasa por el canal de biopsia, ve en retrospectiva mientras se saca el equipo, proporciona una visión adicional para encontrar lesiones atrás de ángulos o pliegues. Pocas pruebas clínicas, pero no ayuda en lo relacionado a costo/efectividad.

Endoscopia fluorescente: Se introduce un catéter que produce luz fluorescente, previa aplicación de sustancias marcadoras que las neoplasias toman preferentemente, para detección temprana del cáncer, o búsqueda de invasión submucosa. Se emplean anticuerpos monoclonales marcados, etc. En combinaciones con filtros y diferentes longitudes de onda, prometen ser eficaces para el estudio de las lesiones durante un estudio de colonoscopia.

Lesiones premalignas de colon y recto

Dr. Heriberto Medina Franco

Departamento de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Académico Numerario: ANM y ANC México, D.F.

El cáncer colorrectal (CCR) es el cuarto cáncer más frecuente a nivel mundial, con más de 450,000 casos nuevos al año. En México, ocupa el primer lugar entre los cánceres del tracto digestivo en las encuestas más recientes.¹ Desde hace tiempo se ha reconocido al CCR como modelo de la carcinogénesis, con una secuencia de pasos genéticos que van desde la mucosa normal, pasando por el adenoma hasta el carcinoma.² Así, la lesión premaligna característica es el pólipo adenomatoso. El modelo de carcinogénesis describe una vía de activación mutacional de oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales. Más de nueve genes se encuentran involucrados en el desarrollo de cáncer en el modelo original. La mutación inicial probablemente ocurre en el gene APC en el cromosoma 5 que implica su inactivación (la mutación germinal de este gen, es responsable del síndrome de poliposis adenomatosa familiar que se hereda de manera autosómica dominante y es responsable de 1-2% de los casos de CCR). La secuencia adenoma-carcinoma se ve activada posteriormente por el oncogén K-ras, mientras que el paso final involucra la pérdida o mutación del gen supresor p53 en el cromosoma 17p. Estas alteraciones no ocurren necesariamente de manera secuencial, pero su acumulación lleva a la mucosa colónica a través de la iniciación, promoción y progresión de la secuencia adenoma-carcinoma. Las alteraciones genéticas incluyen tanto delecciones y mutaciones puntuales de los genes supresores como inestabilidad genética. Esta última se puede dividir entre inestabilidad cromosómica (aneuploidía, rearrreglos cromosómicos) o inestabilidad microsatelital (errores en el apareamiento de las bases). Los genes encargados de la reparación de estas secuencias (hMLH1 y hMSH2), pueden ser defectuosos en forma germinal como en el caso del CCR hereditario no asociado a poliposis o

síndrome de Lynch, responsable del 4 al 6% de los CCR, o bien, pueden adquirir mutaciones somáticas.³ Después de este modelo inicial propuesto, el conocimiento genético-molecular del CCR se ha enriquecido en forma impresionante. Recientemente se ha iniciado el traslado a las aplicaciones clínicas de este conocimiento, particularmente en las áreas de detección temprana, así como en la determinación del pronóstico y la predicción de la respuesta a tratamientos blanco-molecular. En los siguientes párrafos delinearemos los trabajos más importantes presentados durante el último año en los congresos de la *Society of Surgical Oncology* (SSO), realizado en Chicago en marzo del 2008; así como la *Digestive Disease Week* (DDW) realizada en San Diego y el Congreso de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) en Chicago, ambos en mayo del 2008.

Con respecto a la detección temprana, no hay duda que la colonoscopia sigue siendo el método de elección para el escrutinio; sin embargo, los costos asociados y riesgos del procedimiento hacen que la adherencia a las recomendaciones sea baja. En Latinoamérica se hacen esfuerzos para determinar factores que incrementen la posibilidad de detección de lesiones premalignas y cáncer durante el escrutinio: en un estudio argentino presentado durante la DDW se documentó una prevalencia global de 24.1% de lesiones premalignas y 1.1% de CCR en una población de 1233 pacientes asintomáticos, encontrando asociación con la edad e historia familiar con un incremento en la prevalencia.⁴ Este estudio, sin embargo, no permite desarrollar verdaderos lineamientos para cambiar las recomendaciones de escrutinio. Un grupo de riesgo reconocido es el de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En un metanálisis de 48 publicaciones, se documentó que el riesgo acumulado de desarrollar CCR en

todos los pacientes con EII fue de 1, 4 y 14% después de 10, 20 y >20 años de la enfermedad, variando entre 1, 3, 9% y 1, 12 y 44% según fueran estudios poblacionales o de centros de referencia, respectivamente. En pacientes con CUCI que presentan enfermedad extensa antes de los 30 años se observó un riesgo relativo (RR) de presentar CCR entre 10.5 y 17.7, mientras que para Enfermedad de Crohn éste oscila entre 1.3 y 1.6.⁵ Si bien el riesgo en esta población es reconocido, su determinación se basa en el tiempo de duración, así como en la intensidad de la enfermedad. Un estudio sugiere que existe asociación entre variaciones alélicas de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y el riesgo de CCR en esta población. De hecho, dicho estudio determina el mecanismo de incremento en el riesgo, basado en la mutación del gen CIITA.⁶ Otro estudio demostró correlación entre polimorfismos de los genes de reparación del DNA y el riesgo de CCR en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.⁷ Lo anterior demuestra que la valoración del riesgo será determinada cada vez más por estudios genéticos que por variables clínicas o demográficas. La búsqueda de marcadores séricos para determinación de riesgo incluye a la hemoglobina glucosilada (HbA1c); la cual, en un estudio de 819 sujetos asintomáticos, demostró tener asociación estadística entre sus niveles y la incidencia de pólipos adenomatosos.⁸ Por otra parte, en un estudio danés presentado en ASCO, se estableció el valor de la determinación en suero de la proteína YKL-40 para la evaluación del riesgo de CCR. Dicha proteína es producida por las células tumorales y macrófagos asociados a las mismas y se ha encontrado como marcador de mal pronóstico independiente del ACE. En este estudio poblacional de 4,987 sujetos se documentaron cáncer de colon en 3.8%, cáncer de recto en 2.3% y adenomas en 18.5% de los individuos. En el análisis multivariado, la YKL-40 se encontró significativamente asociada con el riesgo de CCR.⁹

El intento de detección del CCR por métodos diferentes a la visualización directa mediante colonoscopia, tiene su ejemplo en un estudio de determinar la molécula CD24 (molécula similar a la mucina y ligando de la P-selectina) en células mononucleares de sangre periférica, donde en un estudio de 208 sujetos se documentaron valores de 11.7 ± 0.6 para CCR, 11.8 ± 1.6 para adenomas y

1.9 ± 0.6 en sujetos normales ($p < 0.05$).¹⁰ Por otra parte, el test de RNA fecal demostró una sensibilidad global de 90% para detección de CCR, mediante la determinación de tres moléculas siendo de 85.3% para COX-2, 64.2% para MMP-7 y 51.4% para Snail. Asimismo, la prueba demostró encontrarse asociada en forma gruesa al estadio de la enfermedad.¹¹ Los estudios anteriores demuestran que ya se están dando los pasos necesarios para el diagnóstico y la etapificación no invasiva del CCR, lo cual se encuentra hasta el momento en fase experimental, pero no hay duda que será el futuro en las patologías neoplásicas.

El mecanismo de carcinogénesis, por su parte, se encuentra bajo intensa investigación. Las observaciones epidemiológicas de quimioprevención del CCR por AINE, han sido llevadas a la clínica y ahora se investiga el mecanismo molecular. En un estudio de ciencia básica de la Universidad de Pennsylvania presentado en la SSO, se describe un nuevo mecanismo de acción de los AINE: la inhibición de la expresión de la β -catenina, proteína que se encuentra incrementada en el interior de las células de los CCR.¹² En otro estudio, se demostró que la sobreexpresión de la proteína BMP-4, miembro de la superfamilia TGF- β , transforma las células del CCR confiriéndoles una mayor invasividad. Dicho hallazgo correlaciona con la observación clínica de asociación con pobre pronóstico cuando este marcador se encuentra sobreexpresado.¹³ En otro estudio, se investigaron mecanismos de desarrollo de CCR en poliposis juvenil. Éste es un síndrome autosómico dominante que predispone tanto a CCR como a pólipos del tracto gastrointestinal superior. Se han asociado dos genes con su desarrollo, el SMAD4 y BMPR1A. Mediante secuenciación del DNA en 81 probandos, se determinó que la prevalencia de deleciones de ambos genes en esta población fue del 49% y se alertó que existe un mecanismo consistente en deleciones largas, que pueden ser pasadas por alto en las pruebas genéticas convencionales y que pueden también explicar la predisposición de estos pacientes al CCR.¹⁴ Muchos otros estudios que fueron presentados dilucidan detalles en el proceso de carcinogénesis del CCR. El modelo actual es muchas veces más complejo que el original, propuesto hace casi 20 años con alrededor de una decena de genes involucrados. El conocimiento de éste intrincado proceso comienza a tener repercusiones prácticas en algunos

grupos en particular, tales como los pacientes con síndromes genéticos de predisposición al CCR. Mucho más complejo aún es la determinación de los mecanismos de carcinogénesis para el mucho más prevalente CCR esporádico.

Recientemente, el conocimiento del proceso molecular de transformación maligna en algunas neoplasias ha revolucionado la terapéutica al desarrollar fármacos conocidos como terapias blanco molecular, cuyo principal exponente son los inhibidores de las cinasas de tirosina, los cuales bloquean en forma selectiva ciertas vías clave para el proceso carcinogénico. En el año 2000 apareció la primera terapia blanco molecular para un tumor sólido, el mesilato de imatinib¹⁵ para los tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Desde entonces, en la actualidad ya son decenas de moléculas en uso y centenas las que se encuentran en fase de experimentación. En CCR, los anticuerpos monoclonales contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico cetuximab (Erbix[®]), así como contra el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular bevacizumab (Avastin[®]) son una realidad en el armamentario terapéutico contra esta neoplasia. En la reciente reunión de ASCO se presentaron varios trabajos donde se pone de manifiesto que la respuesta al tratamiento depende de las características moleculares del tumor, creando un vínculo entre el conocimiento molecular y su aplicación clínica práctica. Se conoce que la inestabilidad microsatelital es característica de algunos CCR, mucho más frecuente en los síndromes de CCR hereditario no asociado a poliposis. En una revisión del material genético de tumores colorectales de pacientes participantes en tres estudios de quimioterapia adyuvante (341 especímenes), documentaron que aquellos pacientes con inestabilidad microsatelital no obtienen beneficio ni en sobrevida libre de enfermedad ni en sobrevida global con la utilización de quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracilo (5-FU).¹⁶ Lo anterior se confirmó en un metaanálisis presentado en ASCO que incluyó 11 estudios con 5087 pacientes concluyendo que los pacientes sin defecto en los genes de reparación del DNA; es decir, sin inestabilidad microsatelital, obtienen significativamente más beneficio de la quimioterapia basada en 5-FU.¹⁷ Con relación a la predicción del beneficio con las terapias blanco molecular, se presentaron varios trabajos acerca

del cetuximab. En el análisis del estudio OPUS donde se evaluó la eficacia del esquema FOLFOX (5-FU, leucovorín y oxaliplatino) ± cetuximab en pacientes con CCR metastásico, se demostró que sólo los pacientes con el gen KRAS “salvaje”; es decir, no mutado, obtienen beneficio del cetuximab.¹⁸ Otro estudio, el EVEREST, corroboró este hallazgo con un esquema diferente de quimioterapia basado no en oxaliplatino sino en irinotecán: sólo los pacientes sin mutaciones en KRAS se benefician de la adición de cetuximab.¹⁹ Estos resultados se ven corroborados en el análisis del estudio CRYSTAL, presentado en sesión plenaria en ASCO. Dicho estudio incluyó a 1198 pacientes aleatorizados a recibir quimioterapia a base de FOLFIRI (5-FU, leucovorín e irinotecán) ± cetuximab. Nuevamente se demostró que pacientes con mutaciones en KRAS no obtienen beneficio alguno de la adición de dicho anticuerpo monoclonal.²⁰

En resumen, los avances más significativos durante el pasado año en CCR se han centrado en estudios de biología molecular, los cuales no solamente tienen implicaciones desde el punto de vista de conocimiento científico sino que empiezan a tener aplicaciones clínicas. La detección de tumores en fases tempranas de la carcinogénesis se realizará por estudios moleculares, así como la determinación del estadio tumoral –actualmente basado en la burda clasificación de tamaño del tumor y metástasis– que deberá realizarse mediante la “huella genética” de la neoplasia. Finalmente, nuevas armas terapéuticas surgirán basadas en el conocimiento del proceso carcinogénico e irán desplazando a la quimioterapia citotóxica.

Bibliografía

- Rodríguez-Cuevas S. Epidemiología del cáncer en México y Latinoamérica. En: Cirugía Oncológica: Principios y Práctica. Medina-Franco H, Ramos de la Medina A, eds. Editores de Textos Mexicanos, México 2005:49-54.
- Vogelstein B, Feron E, Hamilton S *et al.* Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Eng J Med* 1988;319:525-532.
- Fearon E, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-767.
- Van Domselaar F, De Paula JA, Marccio FH *et al.* Prevalence of colorectal premalignant lesions detected by colonoscopy in different risk groups for colorectal cancer. DDW2008; S1022.
- Lutgens MW, van der Heijden GJ, Vlegaar FP, Oldenburg B. A comprehensive meta-analysis of the risk of colorectal cancer in ulcerative colitis and Crohn's disease. DDW 2008; 194.
- Garrity-Park M, Loftus EV, Sandborn WJ, Bryant SC, Smyrk TC. HLA Class II Genotype predicts increased risk for ulcerative-colitis-associated colorectal cancer and correlates with methylation of the MHC Class II transactivator (Ciita) gene. DDW 2008; 195.
- Wisniewska-Jarosinska MA, Sliwinski T, Lech J, Stec-Michalska K, Chojnacki J, Blasiak J. Polymorphisms of the DNA repair genes Rad51, Xrcc2, Xrcc3 in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. DDW 2008; 918.
- Kim BJ, Kim YH, Sinn DH *et al.* Clinical usefulness of glycated hemoglobin (HbA1c) as a predictor of adenomatous polyp in colorectum in asymptomatic men in their forties. DDW 2008; S1027.

9. Johansen JS, Christensen IJ, Price PA *et al.* Serum YKL-40 in risk-assessment for colorectal cancer. A population-based, prospective study of 4,987 subjects at risk of colorectal cancer. *Proc J Clin Oncol* 2008;26:15S, 212s.
10. Kraus S, Galazan L, Naumov I *et al.* Identification of CD24, a novel biomarker for the early detection of colorectal cancer using peripheral blood mononuclear cells. *DDW*2008; S1128.
11. Kanaoka S, Yoshida KI, Hamaya Y, Ikuma M, Hishida A. Potential usefulness of predicting stage of colorectal cancer by fecal RNA test. *DDW* 2008; S1124.
12. Foley PJ, Pippin JA, Smolock CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs down-regulate β -catenin in human colon cancer cells via effects on NK-B-dependent mRNA transcription. *Ann Surg Oncol* 2008;15(S2):2.
13. Yang W, Deng H, Ravikumar TS. Overexpression of BMP-4 promotes cell malignancy in Smad4-deficient colon cancer cells. *Ann Surg Oncol* 2008;15(S2):16.
14. Calva D, Chinnathambi S, Pechman B, Bair J, Larsen-Haidle J, Howe JR. The rate of germline mutations and larger deletions of SMAD4 and BMPRIA in juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 2008;15(S2):24.
15. Alvarado-Cabrero I, Barreto-Zúñiga R, Benítez-Arroyo H, Flores GJP, Medrano-Guzmán R, Torres-Vargas S, Medina-Franco H. Lineamientos actualizados en el abordaje de tumores del estroma gastrointestinal (GIST) en México. *Gac Mex Oncol* 2008;7(S1):1-18.
16. Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN *et al.* Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer: a pooled molecular reanalysis of a randomized clinical trials. *Proc J Clin Oncol* 2008;26:15S, 180s (Abstract 4008).
17. DesGuetz G, Uzzan B, Nicolas P, Schischmanoff P, Morere J. Microsatellite instability as a predictor of chemotherapy efficacy in colorectal cancer. *Proc J Clin Oncol* 2008;26:15S, 207s (Abstract 4117).
18. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT *et al.* KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *Proc J Clin Oncol* 2008;26:15S, 178s (Abstract 4000).
19. Teipar S, Peeters M, Humblet Y *et al.* Relationship of efficacy with KRAS status (wild type vs. mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with irinotecan and escalating doses of cetuximab: the EVEREST experience. *Proc J Clin Oncol* 2008;26:15S, 178s (Abstract 4001).
20. VanCustem E, Lang I, D'haens D *et al.* KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *Proc J Clin Oncol* 2008;26:15S, 1006s (Abstract 2).

Cáncer de colon

Dr. Javier Ignacio Vinageras Barroso
Servicio de Gastroenterología, Hospital Español de México. México D.F.

Introducción: Alrededor del mundo se detectan un millón de casos nuevos de cáncer colorrectal (CCR) y provoca alrededor de un millón de muertes por año, siendo la cuarta causa de morbimortalidad en hombres y la tercera causa en mujeres.¹ En Estados Unidos, el CCR es la cuarta causa más común de cáncer y la segunda causa de muerte relacionada a cáncer; en este país, en el año 2007, fueron diagnosticados 112,340 casos nuevos de CCR y 52,180 enfermos murieron por esta entidad, cifras que han venido disminuyendo muy lentamente.² En México el CCR es la décima neoplasia en forma global y la segunda neoplasia maligna gastrointestinal, tan sólo después del cáncer de estómago.^{1,3} Tovar y cols., del Instituto Nacional de Salud Pública, mencionan que la tasa de mortalidad debida a CCR fue de 2.48 por 100,000 habitantes (1980-1993), lo cual explica cerca del 4% de la mortalidad por neoplasias malignas en México.⁴ La sobrevivida a 5 años en etapas tempranas es mayor al 90%,⁵ aunque menos del 40% de los casos se diagnostica en esta etapa. En México, 70% de los casos se diagnostican en estadio avanzado (Etapa Clínica III y IV).^{1,3} La sobrevivida a 5 años para aquellos enfermos diagnosticados con cáncer diseminado es menor al 10%.⁵

Dos publicaciones recientes merecen especial atención; en la primera se establecen las guías en cuanto al tamizaje y vigilancia para la detección temprana del cáncer colorrectal y pólipos adenomatosos, en 2008, que son revisadas y actualizadas por un comité formado por la Sociedad Americana del Cáncer, el Colegio Americano de Radiología y el Grupo de Trabajo Estadounidense Multisociedades en Cáncer Colorrectal que comprende representantes del Colegio Americano de Gastroenterología, la Sociedad Americana de Gastroenterología, la Sociedad Americana de Endoscopia Gastrointestinal y el Colegio Americano de Médicos. Este escrito

extenso, revisa y evalúa las diferentes estrategias de tamizaje y los métodos diagnósticos y se encuentra para acceso libre a través de Internet en la dirección electrónica: <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/58/3/130>.⁶ La segunda publicación de este año resume las guías clínicas prácticas para el manejo del Cáncer de Colon de la Red Nacional de Estudio del Cáncer (NCCN), actualizadas cada año por un panel multidisciplinario de expertos, con la más reciente en abril del 2007 y con acceso en línea a través de la página web de esta organización (www.nccn.org); este manuscrito inicia con la presentación clínica de los enfermos y discute la información actualizada con respecto al diagnóstico, estadificación de la enfermedad con el sistema TNM, el manejo quirúrgico, el tratamiento adyuvante, el tratamiento de la enfermedad recurrente y metastásica, y la vigilancia posterior del enfermo, considerando que es una actualización que debe estar dentro de las referencias de los gastroenterólogos ocupados con estos enfermos.

En la Semana Nacional Digestiva Americana, de este año, nuevamente este tema es objeto de múltiples revisiones y trabajos, los principales se discuten a continuación:

Linda Tang y cols., analizan la mayor frecuencia de cáncer colorrectal del lado derecho en mujeres, posterior al diagnóstico de cáncer de mama y otros cánceres ginecológicos, para lo cual analizan todos las pacientes diagnosticadas con cáncer mamario, endometrial y ovárico entre 1956 y 2005 del Registro de Cáncer de Manitoba que son seguidas hasta el diagnóstico de cáncer colorrectal, muerte, o migración fuera de la provincia de Manitoba para un total de 32,568 casos de cáncer ginecológico y mamario; el porcentaje de incidencia estandarizado para edad para todos los CCR fue 0.99 (95% CI 0.90-1.07) y para CCR de localización

derecha fue 1.04 (95% CI 0.91-1.20), y estos porcentajes no cambiaron en años más recientes (1985-2005), similares porcentajes de colonoscopia fueron efectuados a 1 y 10 años de seguimiento, por lo que concluyen que no hay un incremento en el riesgo para CCR total y de localización derecha posterior al diagnóstico de cáncer de mama, endometrial y ovárico, por lo que las pautas de tamizaje deben ser similares a las de la población general en estas enfermas.⁷

Lutgens y cols., efectúan un metaanálisis del riesgo de CCR, en enfermos con Colitis ulcerativa y Enfermedad de Crohn. Para lo cual efectúan una revisión de Medline de 1950 a marzo 2007, de todas las publicaciones de riesgo de CCR en enfermedad inflamatoria intestinal (EII), 48 publicaciones fueron seleccionadas posterior a corrección para colectomía y Enfermedad de Crohn ileal, el riesgo acumulado de CCR en todos los enfermos con EII fue de 1, 4 y 14% después de 10, 20 y más de 20 años de enfermedad basado en cinco estudios, los enfermos de estudios basados en población tenían riesgos acumulados de 1, 3 y 9% comparados a enfermos de centros de referencia que fueron de 1, 12 y 44%; el riesgo acumulado para CUCI fue de 5.1 (4.5-5.8) vs. 3.6 (2.4-5.5) en Enfermedad de Crohn ileocolónica. Concluyendo que el riesgo de CCR está aumentado en todos los enfermos con EII, excepto en enfermos con actividad de la enfermedad restringida al recto o el intestino delgado en caso de Enfermedad de Crohn, las poblaciones de centros de referencia tiene un riesgo significativamente mayor que los enfermos de estudios basados en población y también existe un riesgo aún mayor en enfermos con colitis extensa o menor edad al diagnóstico de la EII.⁸

El trabajo del Dr. Ancha y colaboradores en Canadá, analiza un motivo de preocupación en cuanto a la preparación para colonoscopia con soluciones a base de fosfato de sodio en un estudio prospectivo de enfermos de ≥ 70 años con y sin diabetes mellitus, que acuden a colonoscopia de tamizaje, midiendo creatinina sérica (Cr), el índice de filtración glomerular (eGFR), electrolitos séricos y la enzima urinaria N-acetil, β -D-glucosaminadasa (NAG), liberada por los túbulos renales en respuesta a daño, una semana antes, el día del estudio y una semana después. En todos los parámetros analizados existió una diferencia significativa de alteración en la función renal en los diabéticos contra no diabéticos en esta edad, comparando los

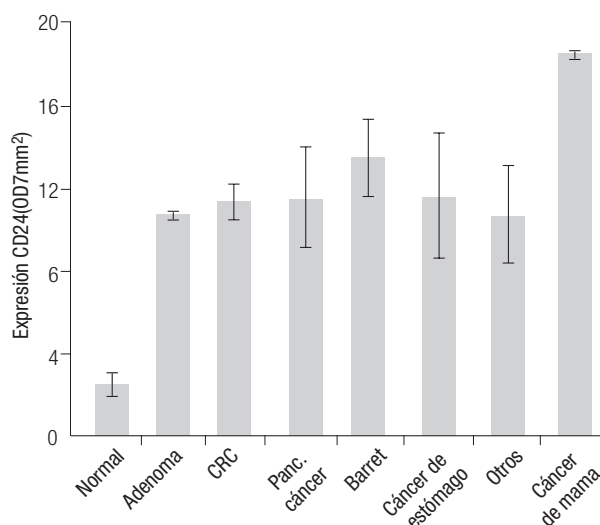
valores basales previos con los del día de la colonoscopia, y que persistieron alterados una semana después, por lo que concluyen que esta preparación debe evitarse en enfermos diabéticos de edad avanzada aun cuando la función renal se encuentre en límites normales.⁹

En la búsqueda de marcadores para la detección precoz del CCR, Graus y cols., analizan el CD24, una molécula de la superficie celular semejante a mucina, comprometida en la adherencia celular y metástasis, cuya expresión se ha demostrado previamente asociada a CCR y a una expresión mayor de 90% de las neoplasias gastrointestinales; el nivel de la proteína CD24 en linfocitos de sangre periférica fue medido en enfermos normales, enfermos con adenoma y sujetos con CCR, analizando 208 sujetos consecutivos que fueron sujetos a colonoscopia, los valores medios de proteína CD24 fueron de 1.9 ± 0.6 (OD/mm² $\pm$ D.E.) en sujetos normales, 11.8 ± 1.6 en adenomas y 11.07 ± 0.6 en CCR, concluyendo que este análisis sanguíneo simple puede servir como un potencial y promisorio biomarcador sanguíneo para la detección precoz y vigilancia de CCR al igual que en otros tumores como se muestra en la **gráfica 1**.¹⁰

En la evaluación del riesgo absoluto de CCR basado en historia familiar, Liem y cols., efectúan un metaanálisis para estimar el riesgo relativo (RR) para desarrollar CCR usando los datos de la incidencia

Gráfica 1.

Valores de CD24 en adenoma, CCR y otras neoplasias



absoluta de CCR en Holanda, entre 1999-2003, de acuerdo con el sexo en el rango de edad de 40 a 70 años en relación con diferentes características de la historia familiar, como son el número de parientes afectados ($1 \leq 2$) y la edad de diagnóstico (< 50 o > 50 años), que fueron calculados a 10 años y de por vida; el riesgo absoluto para hombres a 10 años varió de 0.2 a 55.4% y el riesgo de por vida 5.7 a 86.9%. Para mujeres fue a 10 años de 0.2 a 35.6% y de por vida de 5.9 a 65.7%, se dan 2 ejemplos: un hombre de 40 años con un pariente afectado con CCR a una edad mayor de 50 años, tiene un riesgo a 10 años de 0.4% y un riesgo de por vida de 6.8% de padecer CCR, si tiene 2 parientes afectados el riesgo se incrementa a 1.7% a 10 años y 32.4% de por vida. Para mujeres estas cifras en el mismo ejemplo son en el primer caso (un pariente afectado) de 0.4% y de por vida de 5.4%, con dos parientes afectados el riesgo se incrementa 1.75% a 10 años y de por vida a 28.1%; concluyen que el riesgo absoluto de CCR con historia familiar depende de la edad y las características de la historia familiar positiva y estas cifras pueden ayudar para aconsejar políticas apropiadas de tamizaje.¹¹

Un estudio piloto acerca de la implementación de un programa de tamizaje de CCR en Holanda, es el objeto de otro estudio de Floortje van Rijn y cols., con el propósito de analizar la aceptación de un nuevo programa de detección y comparar dos pruebas de sangre oculta en heces diferentes. Un total de 20,623 sujetos de 50 a 75 años de mayo 2006 a enero 2007, fueron aleatorizados al azar para recibir una prueba de sangre oculta, guayaco de 3 días (gFOBT) *versus* una prueba de sangre oculta inmunoquímica (iFBOT), enviadas con una

carta de información; la respuesta general fue del 53% y fue mayor para iFBOT, mujeres y participantes > 60 años; la positividad global fue de 6% (663), siendo mayor en hombres y > 60 años; de éstos 84% (534), fueron sujetos a colonoscopia con valor predictivo positivo para CCR de 5% (35) y para adenoma avanzado de 36% (227); concluyendo que las cifras de respuesta son comparables a otros estudios europeos de tamizaje, con mayor aceptación de la iFBOT como prueba de sangre oculta en heces, lo que hace que esta prueba sea considerada como la de elección para un programa nacional de tamizaje.¹²

En otro trabajo se evalúa la validación de una prueba de sangre oculta en heces, basada en ADN en un estudio diagnóstico multicéntrico de fase II doblemente a ciegas de Dollinger y cols., reclutan a 734 enfermos (agosto 2005-mayo 2007), comparando una prueba de sangre oculta en heces basada en ADN (GeneFec2) con la prueba de sangre oculta en heces comercial (FOBT) o la piruvato cinasa tumoral M2 (M2-PKTM), que detecta mutaciones de p53, K-ras y B-raf, así como también del ADN largo, antes de efectuar colonoscopia de tamizaje; 626 enfermos llenaron los criterios de análisis, incluyendo 282 controles, 28 enfermos con síndrome de intestino irritable, 23 con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), 92 con pólipos hiperplásicos, 147 con adenomas y 54 con CCR. La M2-PKTM tuvo alta sensibilidad, pero falta de especificidad para detectar CCR, reflejada con falsos positivos de 39.1% en controles y 85.7% en pacientes con EII (véase **tabla 1**). Concluyen que la FOBT y la GeneFec2 son complementarias para detectar CCR con alta especificidad individual y una sensibilidad satisfactoria con la combinación.¹³

Tabla 1.
Sensibilidad y especificidad de 2 pruebas de sangre oculta en heces y de piruvato cinasa tumoral M2

	Sensibilidad (CCR vs. Controles) % (90% CI)	Especificidad (CCR vs. Controles) % (90% CI)	Falsos positivos (controles) % (90% CI)	Falsos (otros grupos) % (90% CI)
GeneFec2	51.9 (39.9-63.7)	89.5 (86-92.4)	10.5 (7.6-14)	11.7-17
FOBT	66.7 (54.3-77.5)	96.7 (94.4-98.3)	3.3 (1.7-5.6)	4.9-18.2
M2-PKTM	83.3 (71-91.9)	60.9 (55.7-66)	39.1 (34-44.3)	37-85.7
GeneFec2+ FOBT	80.4 (69-89)	86.7 (82.8-90)	13.3 (10-17.2)	16.9-22.7

Con el objetivo de analizar a la cápsula colónica como posible alternativa a la colonoscopia en la detección de CCR y pólipos, el Dr. Deviere y cols., efectúan un estudio multicéntrico de 8 centros europeos, en los cuales 320 sujetos enviados a colonoscopia de tamizaje, se les efectuó estudio con cápsula colónica previa preparación tradicional para colonoscopia con polietilenglicol y la colonoscopia posterior, una vez que se había expulsado la cápsula; se analiza la certeza diagnóstica en comparación a la colonoscopia, con hallazgos significativos en 134 enfermos con sensibilidad: 66%, especificidad: 82%, valor predictivo positivo: 72% y valor predictivo negativo: 77%, con los siguientes valores en el mismo orden para pólipos > 6 mm (87 enfermos) de 64, 84, 60 y 86% y para pólipos > 10 mm en 50 enfermos de 60, 98, 83 y 93%, respectivamente. Concluyen que la cápsula colónica es una tecnología nueva y segura para observar el colon, muestra certeza diagnóstica promisorio en comparación a la colonoscopia y podría mejorar la adherencia a los estudios de tamizaje actuales.¹⁴

En un trabajo interesante del Dr. Olsen, analiza la incidencia de CCR en enfermos que previamente han tenido una colonoscopia, mencionando que se encuentra en valores de 4-5% según estudios previos, por lo que llevan a cabo un estudio que incluye 1,339 pacientes que tenían una colonoscopia de seguimiento efectuada entre 1 y 31 años posteriores al examen inicial; se detectaron 48 pacientes con cáncer hasta 20 años posteriores al examen inicial, con una incidencia de 0.5% por año; identificando las siguientes causas: 15 a partir de una lesión no identificada, 13 por un pólipo con extirpación incompleta, 8 por colonoscopia incompleta, 5 en enfermos con intervalo de colonoscopia mayor a 5 años, 4 con recurrencias en la anastomosis y 1 cáncer por un implante metastásico. En el periodo de estudio se observó una reducción significativa en la incidencia de cáncer en el seguimiento que fue atribuida a la identificación de enfermos en riesgo mayor (de acuerdo al número, tamaño e histología de los pólipos en el estudio inicial) y a la mejoría en los endoscopios, que permiten reducir el número de lesiones no identificadas y los exámenes incompletos.¹⁵

En el último trabajo revisado, en Nantes, Francia, se analiza la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) en el diagnóstico de la recurrencia de CCR comparada a tomografía computarizada (TC) y el impacto en el

manejo clínico de estos enfermos, encontrando que la sensibilidad global para detección de neoplasia en 108 estudios en 92 enfermos, fue de 95.6% con FDG-PET *versus* 55.1% con TC; en enfermos con elevación de antígeno carcinoembrionario (ACE), la sensibilidad fue de 96.8% para FDG-PET, y 49.2% para TC; la sensibilidad de FDG-PET fue de 100% para el diagnóstico de metástasis abdominales extrahepáticas. Comparada con la TC, el FDG-PET, tuvo un impacto diagnóstico en 58% de los casos y modificó el tratamiento en 33% de los enfermos. Concluyen que FDG-PET es más sensible que TC para el diagnóstico de recurrencia de CCR, especialmente en enfermos con elevación de ACE y en caso de metástasis abdominales extrahepáticas, lo que puede modificar el tratamiento en un tercio de los enfermos, por lo que debe ser el estudio de rutina con sospecha de recurrencia de CCR.¹⁶

Bibliografía

1. Pérez R. Cáncer de Colon y Recto; Medidas de prevención. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72(2):109-115.
2. Jernal A, Siegel R, Ward E *et al*. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
3. Hernández A. Cáncer de Colon y Recto, ¿Cómo hacer que el diagnóstico sea oportuno? *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72(2) 116-121.
4. Tovar GV, Flores AM, Salmeron CJ *et al*. Epidemiologic panorama of colorectal cancer in Mexico, 1990-1993. *Dis. Col. Rec.* 1998;41:225-231.
5. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. **Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging.** *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1420-1425.
6. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS, Dash CH, Giardiello FM, Glick S, Levin TH, Pickhardt P, Rex DK, Thorson A, Winawer SJ. "Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology". *CA Cancer J Clin* 2008;58:130-160.
7. Tang LY, Nugent Z, Demers A, Rasul SA, Singh H. "Incidence of Right-sided colorectal cancers after Breast and Other gynecological cancer: A population base study." Abstract ID: S1116 DDW, 2008.
8. Lutgens MW, Van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Oldenburg B. "A Comprehensive Meta- analysis of the Risk of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease". Abstract ID: 194, DDW, 2008.
9. Ancha HR, Post J, Bauman W, Jerudi M, Hunt KK, Shaw S, Rosman AS, Galea M, Spungen AN, Singal AK, Korsten MA. "Oral Phosphosoda for Bowel Preparation Before Colonoscopy: Renal Toxicity in Elderly Patients with Diabetes Mellitus". Abstract ID: 1011, DDW, 2008.
10. Kraus S, Galazan L, Naumov I, Shmueli E, Shapira S, Kazanov D, Geva R, Figer A, Arber N. "Identification of CD24, a Novel Biomarker for the Early Detection of Colorectal Cancer (CRC), Using Peripheral Blood Mononuclear Cells" Abstract ID: S1128, DDW, 2008.
11. Liem C, Leerdam van ME, Wagner A, Ramsoekh D, Kuipers EJ, Steyerberg EW. "Estimating Absolute Risk of Colorectal Cancer Based On Family History: An Epidemiological Approach", Abstract I.D.: T2036, DDW, 2008.
12. Floortje van Rijn A, van Rossum L, Fockens P, Laheij R, Dekker E, Canse JB. "Implementation of Colorectal Cancer Screening in the Netherlands: Results of the First 20,000 Pilot Study". Abstract I.D.: T1095, DDW, 2008.
13. Dollinger MM, Gromann C, Kühne I, Behl S, Haerting J, Fleig WE. "Screening for Colorectal Cancer: A Blinded Multicenter Phase II Diagnostic Study for Validation of a DNA Based Stool Test (Genefec2®)" Abstract ID: S1134, DDW, 2008.
14. Deviere J, Muñoz-Navas MA, Fernandez-Urien I, Carretero C, Gay G, Delvaux M, Lapalus MG, Ponchon T, Costamagna G, Riccioni ME, Spada C, Neuhaus H, Philipper M, Frazer DM, Postgate A, Fitzpatrick A, Hagenmuller F, Keuchel M, Schoofs N, Vam Gossam AM. "PillCam® Colon Capsule Endoscopy Compared to Colonoscopy in Detection of Colon Polyps and Cancers", Abstract ID: 282, DDW, 2008.
15. Olsen HW. "The Relationship of Colon Cancer Identified At Follow-Up Examination to the Findings At the First Colonoscopy a Thirty Year Study", Abstract ID: S1028, DDW, 2008.
16. Deleau C, Buecher B, Rousseau C, Kraeber-Bodéré F, Bruley des Varannes S, Galmiche JP, Matysiak-Budnik T. "Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography Scan (FDG-PET Scan) in the Diagnosis of Colorectal Cancer Recurrence" Abstract ID: 752, DDW, 2008.

Cáncer de recto

Dr. Luis Charúa Guindic

Jefe de la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México. Distrito Federal, México.

Las técnicas de resección para los tumores de recto han mejorado sustancialmente gracias a los conocimientos actuales de los mecanismos de diseminación tumoral y a los planos anatómicos de disección, con lo que se ha logrado ofrecer al paciente una mejor calidad de vida, aumentar la tasa de curación de su enfermedad y disminuir la recurrencia local.

La elección de determinada técnica quirúrgica en el recto, depende de diversos factores que en todos los pacientes deben tomarse en consideración. Estos factores son: estado general del paciente, sitio de localización del tumor, tamaño, movilidad, tipo histológico, presencia o ausencia de obstrucción o de metástasis locales o a distancia, cirugía electiva o de urgencia, con o sin preparación intestinal, entre otras.

La estadificación del tumor impone la necesidad de practicar una exploración proctológica completa que incluya tacto rectal, rectosigmoidoscopia y biopsia de la lesión. El ultrasonido endorrectal ayuda a valorar la profundidad de la invasión a la pared rectal y la identificación de ganglios linfáticos regionales. La precisión para establecer la etapa del tumor por medio del ultrasonido endorrectal es del 94%, muy similar a la resonancia magnética. Es necesario practicar colonoscopia para descartar lesiones sincrónicas en el colon. Una telerradiografía de tórax y tomografía abdominal y pélvica pueden ser útiles para detectar metástasis.

Todavía existen controversias acerca de la mejor resección curativa con preservación del aparato esfinteriano para cáncer rectal. El procedimiento operatorio estándar exige la extirpación del cáncer, junto con los ganglios linfáticos regionales. Los procedimientos quirúrgicos disponibles son la resección local, la extirpación con anastomosis anterior, anterior baja o coloanal, y la resección abdominoperineal. La dificultad técnica para efectuar

la anastomosis, la elevada morbilidad debido a fuga anastomótica y sepsis, aunado a un margen distal adecuado; con respecto a este último, en múltiples estudios se ha demostrado que un margen de 2 a 2.5 cm del borde inferior del tumor es adecuado para una cirugía curativa que incluye la zona linfática de la región.¹

Los factores de riesgo más importantes relacionados con las características biológicas del tumor en cuanto a recurrencia local son el número de ganglios afectados, la penetración tangencial, el grado de diferenciación del tumor y la resección circunferencial inadecuada.

Hyman y cols.,² en un estudio que trataron de evaluar la calidad del cirujano con relación a la fuga anastomótica, con ello, determinaron la relación de una fuga con la mortalidad posoperatoria. Se registraron los pacientes con un criterio estandarizado. Se anotaron sus características, la técnica quirúrgica y el cirujano que los operó. Todas las complicaciones y la frecuencia de fugas por cirujano se compararon mediante la prueba exacta de Fisher. Se estudiaron todos los casos con fuga que murieron, para determinar la relación con la mortalidad. Se incluyeron 556 pacientes sometidos a resección con anastomosis durante el periodo de estudio. Hubo 27 fugas (4.9%), 6 de los cuales murieron. La tasa de fugas para los cirujanos de mayor volumen varió de 2.1 a 9.9% ($p < .01$); y, en general, la tasa de complicaciones varió de 30.5 a 44% ($p = .04$). En 4/6 muertes, las fugas se produjeron en pacientes muy débiles sometidos a procedimientos de emergencia y en estado premórbido. En un solo caso la fuga pareció ser la causa de la muerte. Las conclusiones fueron que la variabilidad en la tasa de fugas por los cirujanos tratando casos similares sugiere que muchas de ellas pueden ser prevenibles. Sin embargo, la muerte después de una fuga es más a menudo un

factor precipitante en un paciente crítico y no ser la causa real de la muerte.

La disección precisa y cuidadosa fuera de la aponeurosis visceral que envuelve al mesorrecto permite una extirpación completa de todo el tumor regional. A esta técnica, Heald la denominó extirpación total mesorrectal.³ Afortunadamente, pocos son los tumores que se han diseminado más allá del mesorrecto al momento de la cirugía, que al resecarlo, permite un control local, y los índices de supervivencia son mucho mayores. Sin embargo, este tipo de cirugía se relaciona con un riesgo importante de disfunción sexual y urinaria. Por lo anterior, los cirujanos colorrectales han hecho esfuerzos para identificar los nervios del sistema nervioso autónomo, en especial al plexo hipogástrico, para preservarlo. La operación exige visibilidad directa para distinguir los planos aponeuróticos. Con una completa liberación del recto, se puede hacer con cierta facilidad la resección de los tumores que están localizados en el tercio superior del recto. La anastomosis se puede practicar en forma manual o con la técnica de doble engrapado. Cuando se trata de lesiones en el tercio medio del recto, la dificultad técnica aumenta por lo estrecho del hueco pélvico y no siempre es posible dejar el margen de resección necesaria del borde distal del tumor, para poderla considerar una cirugía curativa; de no ser factible, es necesario practicar una resección abdominoperineal.

El resultado funcional después de la intervención quirúrgica con preservación del aparato esfinteriano está determinado por varios factores, entre los que destaca el uso de radioterapia, el nivel de la anastomosis y el tipo de reconstrucción. En algunos pacientes, la radioterapia desencadena aumento en el número de evacuaciones e incrementa los índices de incontinencia fecal (incluyendo la urgencia), con la dificultad de discernir entre materia fecal o gas.⁴

En décadas pasadas ha habido avances significativos en la terapia adyuvante del cáncer de recto, que han hecho posible la conservación de los esfínteres en algunos casos y la posibilidad de retrasar o evitar la resección abdominoperineal en otros. La cirugía con conservación de esfínteres después de terapia adyuvante, sea con anastomosis manual o con doble engrapado, puede ser posible en muchos pacientes portadores de un cáncer rectal distal; en el caso de invasión del aparato esfinteriano no es posible.⁵

Gröne y cols.,⁶ evaluaron en un estudio prospectivo y observacional, la tasa de éxito de la resección en pacientes con recurrencia local del cáncer de recto y las tasas de morbilidad y mortalidad asociada con el tratamiento quirúrgico ampliado en 1314 pacientes con cáncer rectal que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico. La recidiva local se diagnosticó en 90 pacientes (7%), 52 hombres y 38 mujeres, con edad mediana de 65 años. La recurrencia intraluminal fue diagnosticada en 18%, la extraluminal en 77% y ambos, recurrencia intra y extraluminal en 56% de los pacientes. A 67% de los pacientes ($n = 60$) se les practicó resección del tumor. En 37 pacientes (62%) se realizó resección local. En situación R1 hubo confirmación histológica en 13 pacientes (22%) y en local R2 fue diagnosticada en 10 pacientes (16%). La tasa de complicaciones quirúrgicas mayores fue del 19%. La tasa de revisión quirúrgica fue de 4% y la mortalidad a 30 días fue del 5 por ciento.

Por otra parte, Shihab y cols.,⁷ compararon los resultados de la resección anterior baja (RAB) y la resección abdominoperineal (RAP). Los pacientes con cáncer rectal, particularmente aquellos en quienes se ha realizado resección abdominoperineal, tienen peores resultados en comparación con aquellos pacientes con cáncer proximal. Los reportes muestran que la RAB puede ser oncológicamente superior a la RAP; sin embargo, no existe evidencia al respecto. Los pacientes que requieren RAP posiblemente tengan tumores de peor pronóstico. Ciento cincuenta y tres pacientes se incluyeron en el estudio MERCURY⁸ con cáncer rectal distal (margen distal del tumor a 6 cm de la margen del ano). La media de la altura del tumor, porcentaje de neoadyuvancia, margen de resección circunferencial involucrada y grado de invasión local se compararon en pacientes con RAP y RAB. La altura media del tumor fue de 3 cm en 72 pacientes con RAP comparado con 5 cm de 81 pacientes con RAB. El total de margen de resección circunferencial positivo para cáncer de recto distal fue de 20% (30/153), pero fue significativamente mayor en los pacientes con RAP vs. RAB (28% vs. 12%). Una proporción más alta de pacientes con RAP recibieron neoadyuvancia (64% vs. 41%). Además de mayor avance local del tumor en 14% de los especímenes de RAP siendo T4 comparado a 0% de los que se les realizó una RAB.

La resección local del cáncer del recto está indicada en tumores del tercio inferior del recto. A

menos del 10% de los tumores del recto, se les puede ofrecer una resección local. Es la cirugía que ofrece menor índice de morbilidad y mortalidad, además de que no requiere una colostomía definitiva.

Para poder practicar esta técnica, se deben llenar criterios macroscópicos y microscópicos. Los macroscópicos son: tumor menor de 4 cm de diámetro, móvil, localizado en el tercio inferior del recto y de preferencia en la cara posterior, ultrasonido endorrectal y resonancia magnética que comprueben que no existe metástasis regional o a distancia. Los criterios microscópicos son: adenocarcinoma, grado de profundidad de infiltración tumoral, bien diferenciado y no ser mucinoso.

La microcirugía endoscópica transanal (TEM, por sus siglas en inglés) se introdujo como una alternativa para lesiones del tercio medio y superior del recto, con los mismos criterios que la resección local transanal.⁹

Este procedimiento se ha practicado por más de 20 años en Europa e Inglaterra, pero en Estados Unidos de América, su aceptación ha sido más paulatina.

Hay opiniones a favor y en contra para su utilización en cáncer; aparentemente en un inicio hubo un aumento en la recurrencia con este tratamiento, sin que exista una conclusión definitiva al respecto. La TEM ha permitido realizar procedimientos que antes se consideraban imposibles por vía transanal; técnicamente cualquier lesión en el recto es factible de manejo por TEM; sin embargo, no en todos los cánceres está indicada, reservando su utilización para pólipos malignos, tumores T1 (candidatos ideales), tumores T2 con adyuvancia posoperatoria y para cirugía paliativa de tumores T3. Un principio para la resección de un tumor por TEM es realizar la resección de espesor total y por tal motivo una lesión de gran tamaño, puede después de la resección y cierre del defecto causar una pérdida de la función del reservorio del recto por estenosis del mismo, además de poder ocasionar una perforación libre a la cavidad abdominal.

Se ha reportado una recurrencia local del 0 a 4% en los tumores T1, 14% en lesiones T2 y del 20% en los tumores T3; cuando se utilizó quimiorradioterapia en estos últimos llega a disminuir a 0 por ciento.

Nash y cols.,¹⁰ evaluaron la supervivencia posquirúrgica a largo plazo para el cáncer de recto T1. La resección transanal (RTA) para cáncer de

recto estadio I, se ha asociado con mayor riesgo de recurrencia local en comparación con la resección radical. Sin embargo, no se ha demostrado una mayor sobrevida. Recolectaron de manera prospectiva con una base de datos de expedientes médicos de pacientes tratados en una sola institución, enfermos que fueron sometidos a RTA, resección anterior baja (RAB) o resección abdominoperineal (RAP) para cáncer de recto estadio I. Se excluyeron aquellos pacientes que recibieron terapia neoadyuvante o los que presentaron neoplasias que se encontraban más allá de los 12 cm del margen del ano. Se dividió la cohorte en pacientes con resección local y radical. Se incluyeron 283 pacientes; de ellos, 17 con RAP; 129 con RAB y 137 con RTA. En el grupo de RTA, se encontró una media de edad de 64 años en comparación con los grupos de resección radical que fue de 59 años ($p = 0.001$), una distancia más corta de la neoplasia al margen del ano (6 vs. 7.9 cm $p < 0.0001$) y un tamaño del tumor más pequeño (2.2 vs. 3.1 cm $p < 0.0001$), una invasión linfovascular de 11% vs. 18% ($p = 0.1$) y poca diferenciación 4% vs. 6% ($p = 0.5$), y fueron igualmente prevalentes en el grupo de resección local y radical. Veinte por ciento de las piezas quirúrgicas de las resecciones radicales presentaban metástasis linfática. El promedio del seguimiento de los sobrevivientes fue de 5.7 años. La recurrencia local ocurrió en una mayor proporción en los pacientes tratados con resección local (12.4% vs. 2.7% $p = 0.002$). La tasa de riesgo para la recurrencia local después de una RTA fue de 5.6 (95% IC, 1.9 a 16.8). La supervivencia específica para la enfermedad fue menor en los pacientes con RTA (85% vs. 95% a 6 años ($p = 0.03$), HR 2.5 (1.04 a 5.8).

Bach y cols.,¹¹ recolectaron en forma prospectiva los datos de 21 centros que realizan TEM en el Reino Unido. La demografía de los pacientes, las características de los tumores, los detalles de la cirugía, complicaciones, estadio patológico, tratamientos posteriores, así como la recurrencia e incidencia de sobrevida se archivaron en los expedientes de 424 pacientes con cáncer de recto (mediana de seguimiento de 36 meses). Los análisis univariados y multivariados se emplearon para determinar las variables asociadas con resecciones oncológicas R1 (margen $<$ a 1 mm) y la recurrencia local. La resección R1 (margen $<$ 1 mm) se reportó en 11.1% en pT1 (28/253); 22.5% en pT2 (31/138) y 42.4% en pT3 (14/33). La posibilidad

de resección R1, se incrementó con el mayor engrosamiento de la pared rectal, el estadio patológico del tamaño del tumor (regresión logística $p < 0.001$) y una creencia de que el tumor fue benigno ($p < 0.05$). Preoperatoriamente 45% de los tumores pT1 y 31% de los pT2 fueron considerados benignos. La resección de grosor completo de los tumores permitió considerarlos malignos en resecciones R1 de 4.3%, en neoplasias pT1 (6/141) y 18.9% en pT2 (18/95). La recurrencia local se vigiló en 60 casos (mediana 13 meses). El riesgo de recurrencia local a 5 años fue de 18.6% en pT1, 29.3% en pT1 y 46.7% en pT3 (Kaplan Meier). La invasión linfovascular y el diámetro del tumor mayor a 2 cm se relacionaron independientemente con mayor recurrencia local (regresión de Cox $p < 0.05$). La radioterapia posoperatoria no alteró la posibilidad de recurrencia. Los tumores favorables se definieron como neoplasias menores a 2 cm de diámetro, bien o moderadamente diferenciados sin invasión linfovascular y resecciones oncológicas R0. El riesgo de recurrencia local a 36 meses fue favorable en pT1 5.5%, en pT2 de 9.4%. En casos desfavorables, los pT1 presentaron una recurrencia local del 17.7% y los pT2 del 29.1% (regresión logística de Cox).

Varadarajulu y Drelichman,¹² evaluaron la posibilidad de que un médico gastroenterólogo sea técnicamente competente en el desempeño de TEM. Para ello, realizaron un estudio prospectivo realizado por un gastroenterólogo médico y un cirujano colorrectal durante un periodo de 8 meses. En todos los pacientes se realizó ultrasonido endorrectal preoperatorio. En los pacientes con cáncer rectal, sólo se incluyeron aquellos con enfermedad T1 y sin ganglios linfáticos perirectales. El gastroenterólogo tenía una experiencia de más de 3000 colonoscopias y el cirujano colorrectal más de 3000 cirugías de colon. El gastroenterólogo se sometió a tres sesiones de 2 horas de simulador de entrenamiento para familiarizarse con el uso de equipos de laparoscopia; fue sujeto a 3 sesiones de 4 horas de formación con animales para practicar las técnicas quirúrgicas básicas; se sometió a una sesión de 3 horas para capacitarse con el equipo de TEM en animales; el cirujano colorrectal ayudó en el manejo de TEM en casos en los seres humanos y fue temporalmente acreditado para realizar TEM bajo la supervisión del cirujano. Todos los procedimientos se realizaron en la sala de operaciones

bajo anestesia general y los pacientes fueron observados 23 horas en el posoperatorio. Se llevó a cabo un seguimiento de 3 meses con sigmoidoscopia. El éxito fue definido como resección completa del tumor con márgenes adecuados confirmados histopatológicamente. Después de haber sido acreditado el gastroenterólogo, trató 20 casos con este método. Las indicaciones fueron grandes pólipos sésiles en el recto ($n = 15$), T1 cáncer del recto ($n = 4$) y carcinoide rectal ($n = 1$). El procedimiento fue técnicamente exitoso en 19 de 20 (95%) casos; en 1 caso el tumor del recto era demasiado grande (> 6 cm) y requirió una resección anterior baja. En los 19 casos que fueron resecados con éxito, el gastroenterólogo necesitó ayuda para realizar los primeros ocho casos, pero fue capaz de hacerlo en 11 restantes en forma independiente. No hubo complicaciones tempranas o tardías. A los 3 meses de seguimiento, no se encontró tumor residual en 18 de 19 pacientes que se sometieron a una exitosa MTE, en una paciente hubo tejido recurrente que fue resecado con el mismo procedimiento.

El uso de radioterapia externa en el manejo del cáncer rectal ha recibido considerable atención en años recientes como un tratamiento adyuvante pre o posoperatorio; no hay uniformidad de criterios para establecer superioridad de uno de estos métodos sobre el otro, ya que hay estudios fuertemente preferentes por uno u otro. La radioterapia preoperatoria tiene las siguientes ventajas sobre la posoperatoria: puede disminuir el tamaño del tumor y la extensión de la invasión tumoral, es más probable que el enfermo complete el tratamiento, permite una resección completa, aumenta las posibilidades de cirugía con preservación del aparato esfinteriano, los tejidos se encuentran mejor oxigenados; y por tanto, son más sensibles, puede disminuir la siembra local o a distancia de células cancerosas desprendidas al momento de la cirugía, las asas de intestino delgado se encuentran excluidas de la pelvis y disminuye el riesgo de recurrencia local.

La ventaja de la radioterapia posoperatoria es que se conoce la extensión total del tumor, y por ello, se evita la radiación de quien no la necesita. Las desventajas incluyen el incremento en la posibilidad de radiar intestino delgado, dado que éste se deposita en la pelvis después de la cirugía y existe una mayor tasa de disfunción del reservorio colónico.¹³

Bibliografía

1. Lahaye MJ, Engelen SME, Nelemans PJ, Beets GL, Van de Velde CJH, Van Engelshoven JMA et al. Imaging for Predicting the Risk Factors-the Circumferential Resection Margin and Nodal Disease-of Local Recurrence in Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *Semin Ultrasound CT MRI* 2005;26:259-68.
2. Hyman N, Osler T, Cataldo P, Burns B, Shackford S. Anastomotic leaks after bowel resection: What do we learn from peer review?. *Digestive Disease Week. AASLD, AGA, ASGE, SSAT; 2008, Abstracts.*
3. Heald RJ. A new approach to rectal cancer. *Br J Hosp Med* 1979;22:278-81.
4. Valero-Navarro G, Lujan-Mompean JA, Hernandez-Aguera Q, Perez-Flores D, Frutos-Bernal D, Gil-Martinez J et al. Influence of the neo-adyuvant radiochemotherapy as a factor in the surgical treatment of rectal cancer by expert surgeon. A comparative study. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1233-8.
5. Geibel J, Longo W. Modern management of rectal cancer: A 2006 update. *World J Gastroenterol* 2006;20:3186-95.
6. Gröne J, Kruschewski M, Ritz J, Pohlen U, Hotz H, Ciurea M, Kroesen, Buhr H. Results of surgical treatment of local recurrence in rectal cancer patients. *Digestive Disease Week. AASLD, AGA, ASGE, SSAT; 2008, Abstracts.*
7. Shihab OC, Brown G, Daniels I, Heald RJ, Quirke P, Moran BJ. Patients with low rectal cancer treated by abdomino-perineal excision have worse tumours and Higher involved margin rates compared with those treated by anterior resection. 2008 ASCRS Annual Meeting/Tripartite Meeting.
8. MERCURY Study Group. Extramural Depth of Tumor Invasion at Thin-Section MR in Patients with Rectal Cancer: Results of the MERCURY Study. *Radiology* 2007;243:132-40.
9. Cataldo PA. Transanal Endoscopic Microsurgery. *Surg Clin N Am* 2006; 86:915-25.
10. Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, Temple LK, Shia J, Wong WD, Paty PB. Long-term survival after surgery for T1 rectal cancer. 2008 ASCRS Annual Meeting/Tripartite Meeting.
11. Bach SP, Merrie A, Lane L, Warren B, Mortensen N. UK audit of transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. 2008 ASCRS Annual Meeting/Tripartite Meeting.
12. Varadarajulu S, Drelichman E. Transanal endoscopic microsurgery performed by a Medical gastroenterologist. *Digestive Disease Week. AASLD, AGA, ASGE, SSAT; 2008, Abstracts.*
13. Wolff B y cols. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. First Edition. USA 2007: 405-62.