

Prevención del cáncer colorrectal (CCR)

Ubaldo Alfredo Gualdrini,¹ Alicia Sambuelli,² Mario Barugel,³ Alejandro Gutiérrez,¹ Karina Collia Ávila¹

Acta Gastroenterol Latinoam 2005;35:104-140

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el segundo lugar en mortalidad por tumores malignos en Argentina. El riesgo de padecer un CCR a través de toda la vida es de 4-6%. A pesar de los avances en el tratamiento, la supervivencia a 5 años del CCR se ubica en el 60% debido a que sólo el 35% de los pacientes tienen enfermedad localizada en el momento del diagnóstico. Los factores de riesgo incluyen la edad, dieta y estilo de vida, historia personal o familiar de adenomas o CCR y antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal. La evidencia científica permite señalar que la prevención primaria y secundaria a través de programas de pesquisa permitiría reducir la incidencia y la mortalidad significativamente. Agentes quimiopreventivos, como los antiinflamatorios no esteroideos, ácido fólico y calcio han mostrado algún efecto preventivo. El sedentarismo y el exceso de peso son convincentes factores de riesgo de CCR. El tabaco, una dieta rica en carnes rojas, pobre en vegetales y el consumo de alcohol, probablemente en combinación con una reducción de la ingesta de ácido fólico, parecen incrementar el riesgo de CCR. La relación entre la ingesta de fibra y el riesgo de CCR ha sido largamente estudiada pero los resultados no son aún concluyentes. La pesquisa del CCR es costo-efectiva comparada con su no realización. Se analizan las ventajas y desventajas o limitaciones de las diferentes estrategias. La literatura y las distintas normativas

fueron revisadas evaluando los avances, nuevos métodos y recomendaciones para personas con riesgo promedio, moderado y alto.

Index (palabras claves): colorectal cancer / prevention / screening

Summary

Prevention of colorectal cancer

Colorectal cancer (CRC) is the second leading cause of cancer death in Argentina. The cumulative lifetime risk of developing CRC for both men and women is 4-6%. Despite advances in the management of this disease, the 5-year survival rate is about 60% because only 35% of patients are diagnosed when the disease is localized. Risk factors for CRC include age, diet and life style factors, personal or family history of adenomas or CRC and personal history of inflammatory bowel disease. Scientific evidence shows that primary and secondary prevention, through screening programs, permit to reduce incidence and mortality significantly. Chemopreventive agents, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs, folate, and calcium, have been shown to have some preventive effect. Physical inactivity and excess body weight are consistent risk factors for CRC. Tobacco exposure, diet high in red meat and low in vegetables and alcohol consumption, probably in combination with a diet low in folate, appear to increase risk. The dietary fiber and risk of CRC has been studied but the results are still inconclusive. Screening for CRC is cost-effective compared with no screening, but a single optimal strategy cannot be determined from the currently available data. The advantages and disadvantages or limitations of screening modalities for CRC are analyzed. The literature and clinical practice guidelines are reviewed, with an emphasis on advances and evolving screening methods and recommendations for patients with average, moderate and high-risk CRC.

¹ Unidad de Proctología

² Sección Enfermedades Inflamatorias

³ Sección Oncología

Hospital de Gastroenterología, Dr Carlos Bonorino Udaondo, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: Dr Ubaldo Alfredo Gualdrini

Hospital de Gastroenterología "Dr Carlos Bonorino Udaondo"

Unidad de Proctología-Departamento de Cirugía

Avenida Caseros 2061 (1264) Buenos Aires- Argentina

TE: 4306- 4641/49 interno 177 - Fax: 4306-2033

E-mail: uagualdrini@fibertel.com.ar

Prevencción primaria y pesquisa en personas con riesgo promedio y moderado

Dr Ubaldo Alfredo Gualdrini

El cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuente del tubo digestivo y uno de los tumores de mayor incidencia y mortalidad.

En el mundo se producen por año más de 900.000 casos nuevos y alrededor de 500.000 muertes.¹ Existen grandes diferencias regionales, siendo los países desarrollados donde se originan más del 60% de los cánceres colorrectales de todo el mundo, ocupando el segundo lugar en incidencia y mortalidad detrás del cáncer de pulmón.²⁻⁴

En Argentina, si bien no hay un registro nacional, la agencia internacional de investigaciones en cáncer (IARC) estima, de acuerdo a los datos de mortalidad, que al igual que en los países desarrollados, el cáncer colorrectal en nuestro país ocupa el segundo lugar en incidencia con más de 10.000 casos nuevos por año, detrás del cáncer de mama.¹ También se ubica en el segundo lugar en mortalidad, en este caso detrás del cáncer de pulmón, produciendo alrededor de 5.500 muertes anuales, el 10% del total de muertes por cáncer en nuestro país.⁵

Las tasas de mortalidad por distritos en Argentina, relacionadas con la tasa promedio nacional, muestran que la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, las provincias de Santa Fe, Buenos Aires, La Pampa y Tierra del Fuego, tienen tasas que se encuentran por encima de la media nacional.⁶

El cáncer colorrectal tiene algunas características a resaltar:

1. Es el único cáncer, entre los más frecuentes, que afecta por igual a hombres y mujeres.
2. Tiene una lesión preneoplásica definida, el adenoma, que puede detectarse y tratarse efectivamente.
3. El diagnóstico temprano permite un alto índice de curación
4. El 75% de los cánceres de colon son esporádicos, es decir que se desarrollan en personas sin antecedentes personales o familiares.

La probabilidad de padecer un cáncer colorrectal a través de toda la vida es del 4-6% (1/18), siendo el riesgo similar en hombres y mujeres.⁷

El CCR se presenta en más del 90% de los casos en mayores de 50 años y el pico de incidencia se encuentra entre los 65 y los 75 años de edad.⁴

La historia natural nos muestra que en más del 90% de los casos el CCR se halla precedido por lesiones premalignas (adenomas) y su progresión re-

sulta de un proceso secuencial, con alteraciones en genes supresores y oncogenes, que se desarrolla lentamente durante varios años.

La detección de los adenomas y su exéresis mediante la colonoscopia representa la herramienta más efectiva para reducir drásticamente la incidencia del CCR.^{4,7,8}

A pesar de los progresos en el tratamiento producidos en las últimas décadas, la supervivencia a 5 años del CCR no se ha modificado de manera significativa, situándose en alrededor del 60%. Esta circunstancia se debe a que sólo un tercio de los pacientes presenta enfermedad localizada en el momento del diagnóstico.

La curación de la enfermedad alcanza al 80-90% cuando el diagnóstico se hace en etapas tempranas (estadios I o II).^{4,7,8,9}

Aproximadamente el 75% de los CCR son esporádicos ya que se desarrollan en personas sin antecedentes personales o familiares que acrecientan su riesgo.⁹

Por lo tanto, sólo uno de cada cuatro cánceres colorrectales (25%) se desarrolla en personas con riesgo incrementado debido a antecedentes personales de adenomas, cáncer o enfermedad inflamatoria intestinal o antecedentes familiares de pólipos adenomatosos o cáncer.

Existe evidencia científica cuantiosa que demuestra que la prevención primaria y secundaria (a través de programas de pesquisa) son las armas más efectivas para reducir significativamente la incidencia y la morbimortalidad de esta enfermedad.^{4,7,8,10}

La prevención primaria tiene como objetivos identificar los factores de riesgo en la dieta y en el estilo de vida para intentar modificarlos a través de la educación de la población.

La pesquisa o prevención secundaria del CCR debe realizarse tanto en las personas con riesgo aumentado como en la población general (riesgo promedio).

Factores de riesgo de cáncer colorrectal

Estudios epidemiológicos demuestran que el cáncer colorrectal se produce como consecuencia de la asociación de factores genéticos y ambientales.⁷

Los factores hereditarios están estrechamente vinculados a una mayor susceptibilidad de desarrollar CCR, especialmente a menor edad, no obstante, en la mayoría de los casos se produce en personas sin factores genético-hereditarios demostrados.⁴ Ciertos datos apoyan la visión que los antecedentes familia-

res como el nivel de actividad física contribuyen más fuertemente al riesgo de cáncer de colon en comparación con el cáncer rectal.¹¹

Los factores de riesgo que incrementan la probabilidad de CCR permiten reconocer aquellas personas que requieren un control más estricto, constituyendo los grupos de riesgo moderado y alto, responsables del 25% de todos los CCR.

Los grupos de riesgo asociados a factores genéticos hereditarios son:

1. Antecedentes de Poliposis Adenomatosa Familiar.
2. Antecedentes de Cáncer hereditario colónico no asociado a Poliposis (Síndrome de Lynch).
3. Antecedente familiar de pólipos colorrectales (adenomas) o cáncer colorrectal.

Los grupos de riesgo asociados a los antecedentes personales son:

1. Antecedente personal de pólipos colorrectales, especialmente adenomas.
2. Enfermedad inflamatoria intestinal (rectocolitis ulcerosa inespecífica y enfermedad de Crohn).
3. Antecedente personal de cáncer colorrectal.

Diabetes mellitus y resistencia a la insulina

Hay evidencia en aumento que sugiere que la diabetes está asociada a un riesgo elevado del cáncer colorrectal, especialmente en mujeres.¹²⁻¹⁴ Una explicación posible de esta asociación es la presencia de hiperinsulinemia ya que la insulina es un factor de crecimiento de la mucosa colónica y, por consiguiente, de las células tumorales.¹⁴

Los niveles en plasma elevados del factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) y de péptido C (indicador de la producción de insulina) fueron relacionados con un riesgo mayor de CCR.^{15,16}

El tratamiento crónico con insulina puede también aumentar el riesgo de CCR en diabéticos como lo muestra un reciente estudio caso control que estima que el riesgo, ajustado por edad y sexo, luego de más de 1 año de tratamiento con insulina, es de 2.1 (CI 95% 1.2- 3.4).¹⁷

Colecistectomía

Ha sido asociada a un leve mayor riesgo de cáncer de colon derecho, no así en el colon distal, aunque los datos publicados hasta la fecha son discordantes.^{16,18}

Alcohol

El análisis de ocho estudios poblacionales estima que existe un incremento modesto del riesgo de

CCR, particularmente cuando la consumición de alcohol excedió de 45 g/día (riesgo relativo ajustado 1.41, CI 95% 1.16-1.72).^{4,16,19}

El incremento del riesgo, también hallado en menor grado cuando la consumición diaria del alcohol se ubicaba en el rango de 30 a 45 g/d (RR 1.16), se explicaría por una menor ingesta de ácido fólico y la interferencia del alcohol en la absorción del mismo.^{19,20}

Tabaco y cáncer colorrectal

El consumo de tabaco ha sido señalado en numerosos trabajos como un factor que aumenta el riesgo de CCR, incrementando tanto la incidencia como la mortalidad.^{4,21,22,23}

Este riesgo podría ser mayor para el cáncer de recto que para el cáncer de colon.^{16,24}

Otros factores de riesgo:

- Pacientes con anastomosis ureterocólicas, luego de resecciones de vejiga, tienen mayor riesgo de cáncer colónico vecino a la anastomosis.¹⁶
- Acromegalia: se observó una mayor incidencia de adenomas colónicos múltiples, proximales al ángulo esplénico y otros tumores gastrointestinales en pacientes acromegálicos.^{15,25,26}
- Proteína C reactiva: niveles elevados de esta proteína han sido asociado a un mayor riesgo de CCR.²⁷

Factores protectores

Se han identificado diferentes factores, relacionados con la dieta, estilo de vida y la quimioprevención, que tendrían un efecto protector contra el cáncer colorrectal.^{16,28}

Dieta

Diversos estudios epidemiológicos han puesto su mirada sobre el rol de los componentes de la dieta en la prevención del CCR, entre ellos, la ingesta de vegetales y frutas.^{29,30}

Si bien se observó un efecto protector, especialmente comparando grupos con alta ingesta versus baja ingesta de vegetales y frutas, no se conoce aún fehacientemente si el efecto es producido por la fibra, ácido fólico, minerales como el selenio u otros micronutrientes presentes en la dieta.^{16,30}

No obstante, los datos publicados son discordantes.¹⁶ Un estudio prospectivo llevado a cabo en EE.UU. en enfermeras y profesionales de la salud (más de 120.000 personas) no demostró relación entre la ingesta de vegetales, frutas o ambos en la in-

cidencia de CCR independientemente de los hábitos fumadores o suplementos vitamínicos asociados.³¹

Una dieta rica en fibra ha sido relacionada con la patogénesis del cáncer colorrectal, sin embargo, existe gran controversia en la literatura a favor y en contra de su rol protector. El estudio realizado en las enfermeras en EE.UU. no demostró asociación entre la ingesta de fibra y el desarrollo de CCR, y en dos estudios randomizados y controlados la suplementación de fibra no mostró un papel preventivo de la recurrencia de adenomas colorrectales.³²⁻³⁴

En ese mismo sentido, una revisión de 5 trabajos, incluyendo más de 4.000 pacientes, concluyó que no había evidencia suficiente que permita señalar que la ingesta de fibra prevenga la recurrencia de adenomas.^{16,35} Por el contrario, 2 recientes estudios epidemiológicos europeos a gran escala demuestran una disminución del riesgo de adenomas y cáncer colorrectal relacionada con una dieta rica en fibras.^{36,37} En uno de esos trabajos los autores concluyen que en poblaciones con bajo promedio de ingesta en fibras el incremento al doble de la misma puede llevar a una reducción del riesgo de CCR de un 40%.³⁷

De todos modos a la espera de estudios que permitan obtener una evidencia definitiva y concluyente no existe razón alguna para abandonar la recomendación de una dieta rica en fibras, vegetales y frutas en la prevención del cáncer colorrectal.⁴

La consumición a largo plazo de carne roja o carne procesada se asoció a un riesgo creciente de CCR distal en un reciente estudio epidemiológico.^{4,16,38} Esta observación no se repitió en estudios con un seguimiento más corto.³⁹

Actividad física y obesidad

Numerosos estudios demuestran que el ejercicio físico regular, ocupacional o por placer, reduce el riesgo de CCR en alrededor de un 40%, independientemente del índice de masa corporal.^{4,40,41} El mayor nivel de actividad, intensidad, frecuencia y duración del ejercicio físico, así como el mantenimiento en el tiempo, parecen estar asociados a una superior reducción del riesgo.^{16,42}

Por otro lado, en recientes estudios se demostró que hay un riesgo mayor del 50% de padecer CCR en mujeres obesas y mayor del 80% en varones obesos.^{16,43}

Parece ser que la localización de la obesidad en la región abdominal, más común en los varones obe-

sos, se relaciona más con insulino-resistencia y un mayor nivel circulante de insulina.^{4,16,43} Estos factores están relacionados por múltiples trabajos a un mayor riesgo de cáncer colorrectal.^{4,44}

Quimioprevención

La quimioprevención consiste en el uso de componentes químicos cuya administración en modo regular inhibe o revierte algún paso en la carcinogénesis colorrectal.

Esta estrategia puede realizarse cuando este proceso es secuencial y suficientemente prolongado, como ocurre en el CCR.

Las recomendaciones de quimioprevención deben tener en cuenta las ventajas y sus probables consecuencias y riesgos.

Más de 15 agentes potencialmente quimiopreventivos fueron evaluados en estudios clínicos randomizados y controlados en los últimos años, especialmente en personas con riesgo elevado.⁷ Muchos de estos agentes no mostraron efecto alguno mientras otros han demostrado un efecto preventivo abriendo un panorama promisorio para los próximos años.^{7,45}

Agentes sin efecto preventivo:

- Vitamina C versus placebo en FAP
- Beta carotenos
- Vitaminas D y E

Agentes con efecto preventivo:

Calcio

Estudios prospectivos recientes demuestran que la ingesta de calcio se asocia a una reducción del desarrollo de neoplasias en el colon distal, pero no en el colon proximal.⁴⁶

El análisis de 10 estudios poblacionales con más de 500.000 personas muestra un efecto beneficioso de la dieta rica en calcio.⁴⁷ Información procedente de estudios controlados en pacientes con adenomas colorrectales, demuestra que los suplementos de calcio reducen, aunque en forma moderada, la recurrencia de estas lesiones tras la polipectomía.^{16,48} Este efecto parecería ser más pronunciado en las denominadas lesiones avanzadas (adenomas > de 1 cm, adenomas con componente vellosa mayor de 25%, presencia de 2 ó más adenomas, adenomas con displasia de alto grado o cáncer) que en otros tipos de pólipos.⁴⁹

Otro estudio señala que el efecto del suplemento

de calcio se produce sólo con niveles normales de vitamina D.⁵⁰

Ácido fólico

Diversos trabajos señalan un efecto inhibitor del ácido fólico en la patogénesis del cáncer colorrectal.⁵¹ Estudios observacionales demostraron un efecto protector de los suplementos de folato, sin embargo, este efecto se comprueba con administraciones a largo plazo, de más de 15 años, y además parecería estar relacionado con un genotipo especial de la metilentetrahidrofolato reductasa, enzima involucrada en el metabolismo del ácido fólico.^{51,52,53}

Selenio

El Nutritional Prevention Cancer Trial, diseñado para evaluar la eficacia del selenio (200 µg/día) en la prevención de la recurrencia del cáncer de piel no asociado a melanoma, muestra una disminución de la incidencia de CCR del 58%, además de una disminución del riesgo de cáncer de pulmón, próstata y esófago.⁵⁴ Restan estudios, algunos en marcha, que confirmen esta hipótesis.⁷

Estatinas

Algunos trabajos señalan un efecto preventivo contra el CCR de las estatinas utilizadas en tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia. Dicho efecto se relaciona con una inhibición de la carcinogénesis y un estímulo de la apoptosis.¹⁶

Sin embargo, dos estudios caso control recientes no apoyan esta observación.^{55,56}

Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos, incluida la aspirina, han mostrado un efecto inhibitor de la carcinogénesis del CCR y numerosos trabajos demuestran una asociación inversa entre uso de aspirinas y riesgo de CCR.^{7,57,58}

Los estudios muestran que el uso regular de ácido acetilsalicílico (AAS) reduce a la mitad, aproximadamente, el riesgo de CCR.^{7,59,60}

Información indirecta que apoyaría un potencial efecto protector de los AINE en relación con el riesgo de CCR procede de estudios en pacientes con PAF o adenomas colorrectales en los que se ha observado una reducción del número y tamaño de los adenomas en PAF o una disminución de la recurrencia de los adenomas tras la polipectomía.^{61,62,63}

Numerosos estudios, tanto con inhibidores de la ciclooxigenasa 1 ó 2, también han demostrado re-

sultados similares en paciente con FAP y evidencian una reducción del riesgo de CCR.⁶³⁻⁶⁸

Los mecanismos involucrados serían la inhibición de la proliferación celular mediante el estímulo de la apoptosis y una reducción de la angiogénesis a través de la inhibición de la ciclooxigenasa 1 y 2, especialmente está última que se encuentra sobreexpresada en pacientes con adenomas o CCR.^{7,58,67}

Sin embargo, los resultados del único estudio aleatorizado disponible, dirigido a evaluar la utilidad de AAS (325 mg/día) en la prevención del infarto de miocardio, no ha demostrado una reducción de la incidencia de CCR tras 5 años de seguimiento.⁶⁹ No obstante, este resultado podría explicarse por la corta duración del estudio y por el hecho de que no fue diseñado para evaluar el efecto sobre el desarrollo de CCR.

Tampoco se dispone de información sobre la dosificación más adecuada, la duración y frecuencia más eficaz de los AINE en la prevención del CCR.⁵⁹

Además, los efectos adversos de estos fármacos no son poco frecuentes, aun con los anti Cox2 (afectación renal, lesiones gastrointestinales, etc.).

Como conclusión se puede señalar que aunque los AINE, tanto los inhibidores Cox 1 como los inhibidores Cox 2, pueden tener un efecto beneficioso, no se recomienda su uso en la prevención del CCR.^{4,7,16,70}

Reemplazo hormonal postmenopausia

Diversos metaanálisis de estudios observacionales muestran una asociación inversa entre el tratamiento hormonal posmenopáusico y el riesgo de CCR.^{7,71,72}

Sin embargo, estudios recientes que evalúan la incidencia de cáncer como variable secundaria muestran resultados inconsistentes. Un estudio, el Women Health Initiative (WHI), muestra un efecto protector (RR: 0,63; IC del 95%: 0,43-0,92) que no alcanza la significación estadística tras el ajuste (RR: 0,63; IC del 95%: 0,32-1,24).⁷³

Así mismo, los resultados de otro estudio, Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS II), muestran un efecto protector no significativo (RR: 0,81; IC del 95%: 0,46-1,45).⁷⁴

Además, el WHI muestra un incremento del riesgo de cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares agudos y cáncer de mama.^{7,73,75}

Por lo tanto, el tratamiento hormonal posmenopáusico no se recomienda con el objetivo de prevenir el CCR.

Como conclusión, en la tabla 1, se muestran los

factores que pueden aumentar o disminuir el riesgo del CCR y la fuerza de la evidencia disponible hasta ahora.

Tabla 1. Factores de riesgo de cáncer colorrectal en la dieta y estilo de vida

		Evidencia actual	
Fuerza de la evidencia	Disminución del riesgo	Incremento del riesgo	
Convincente	Actividad física Calcio	Obesidad	
Probable	Vegetales	Alcohol Tabaco Carnes rojas o muy cocidas	
Posible	Fibra Folato Selenio Vitamina D	Grasas	
Insuficiente	Vitaminas C, E	Beta carotenos	

Recomendaciones de prevención primaria

1. Reducir la ingesta de carnes rojas (menos de 2 veces por semana).
2. Ingerir una dieta rica en fibras, especialmente vegetales y frutas, por lo menos 5 porciones diarias
3. Dieta rica en leche y derivados.
4. Puede considerarse la administración de suplementos de calcio (pacientes con antecedentes de adenomas previos) y ácido fólico.
5. No se recomienda la administración de betacarotenos, selenio ni vitaminas A, B, C, D o E.
6. Realización de ejercicio físico regular, si es posible sesiones de al menos 30 minutos 4 a 5 veces por semana.
7. Evitar el sobrepeso y la obesidad.
8. Moderar el consumo de alcohol.
9. Prescindir del consumo de tabaco.

Pesquisa del cáncer colorrectal en personas con riesgo promedio

Luego del análisis de la evidencia científica existente, la pesquisa del CCR en la población general ha sido señalada por grupos de expertos y diversos consensos como una recomendación grado A.⁴⁻¹⁰ Esta recomendación surgió como consecuencia de evaluar estudios de meta análisis y poblacionales controlados y aleatorizados, como los realizados con el test de sangre oculta en materia fecal, que demos-

traron una reducción de la mortalidad e incidencia del CCR.⁴

En Argentina en el año 2004 se elaboró un consenso entre diferentes sociedades científicas relacionadas con el CCR donde se actualizaron las recomendaciones para la pesquisa del CCR de acuerdo a la evidencia actual.^{7,6}

Por ello, se aconseja enérgicamente la implementación de estrategias de pesquisa en la población general ya que su eficacia y los beneficios superan ampliamente los riesgos y justifican su costo.^{4,7,8,76}

Los objetivos de la pesquisa del cáncer colorrectal son:

A- Detección y tratamiento de lesiones premalignas para disminuir la incidencia del CCR.

B- Detección presintomática (detección precoz) del CCR, para mejorar los índices de curación.

Claves de la pesquisa del cáncer colorrectal

1. Determinar el riesgo en la población

Las preguntas siguientes permiten evaluar el riesgo de CCR y así categorizar a las personas dentro de los diferentes grupos: riesgo promedio, moderado o alto:

1. ¿Tuvo usted algún pólipo (adenoma) colorrectal o un cáncer colorrectal?
2. ¿Tiene usted una enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn)?
3. ¿Tiene usted algún familiar que tuvo un cáncer colorrectal, otro cáncer o pólipos colorrectales?
Si la respuesta a la pregunta 3 fue SI:
4. ¿Cuál es el número y tipo de familiares afectados?
5. ¿Cuál/cuáles fueron los diagnósticos y a qué edad?

2. Establecer y ofrecer estrategias de pesquisa de acuerdo al grupo de riesgo

En las personas con riesgo promedio se deben ofrecer opciones de pesquisa, iniciando a los 40 ó 50 años de acuerdo a los antecedentes (ver recomendaciones) recordando que los beneficios de la pesquisa son muy superiores a los obtenidos por la prevención primaria y que cualquier método utilizado es mejor que no realizar ninguno.⁸

La elección se evaluará de acuerdo a:

- Contexto clínico: analizando el beneficio relativo de la pesquisa en cada persona según su estado general y enfermedades presentes.
- Disponibilidad y calidad de los métodos: debe considerarse el standard de calidad de cada método y su accesibilidad.

- Decisión conjunta con el paciente: deben analizarse eficacia, ventajas, desventajas, riesgos y complicaciones de cada método

En los grupos de riesgo moderado y alto la opción recomendada es la colonoscopia con las variantes de inicio y vigilancia correspondientes (ver recomendaciones).

3. Brindar terapéutica endoscópica o quirúrgica de las lesiones halladas

Disponer de colonoscopia diagnóstica y terapéutica como así también de cirugía en caso de necesidad.

4. Disponer pautas de seguimiento

Las pautas de vigilancia se deciden de acuerdo al hallazgo inicial.

Edad de inicio de la pesquisa en la población general

La incidencia de cáncer colorrectal en menores de 50 años es baja y aumenta drásticamente a partir de dicha edad.^{7,77} En el estudio de Imperiale, con pesquisa mediante colonoscopia en 906 personas entre 40 y 49 años de edad, se observó que 78.9% de las personas estudiadas no presentaban lesiones, el 22.2% presentaba pólipos, de los cuales el 8.7% fueron adenomas y solo el 3,5% eran “pólipos avanzados”, aunque ninguno con histología de cáncer (95% CI 0-0.4%).^{8,77}

Estudios de costo-efectividad sobre la colonoscopia muestran que esta estrategia es considerada costo-efectiva para la pesquisa en mayores de 50 años, circunstancia que no se repite cuando se analizan los resultados en personas más jóvenes.^{8,78}

Por lo tanto, se establecen los 50 años como edad de inicio de la detección presintomática o pesquisa en la población general aunque a algunas personas se les aconseja iniciar a los 40 años, dependiendo de los antecedentes familiares.^{4,7,8}

Métodos de pesquisa en la población general

Test de sangre oculta en materia fecal (TSOMF)

La eficacia del TSOMF en la reducción de la mortalidad por CCR y una mayor frecuencia de diagnóstico de estadios tempranos se demostró en la población pesquisada en los 5 estudios randomizados a gran escala (tres europeos y dos norteamericanos) con más de 10 años de seguimiento promedio.^{7,79-85}

La última revisión del trabajo de Mandel muestra además una disminución de la incidencia del CCR

tanto en el grupo donde se efectuó pesquisa anual como en el grupo con frecuencia bienal.⁸² En este estudio, donde se rehidratan las muestras del TSOMF, se observó un fuerte incremento de la sensibilidad aunque con disminución de la especificidad. Esto lleva a una mayor frecuencia de falsos positivos y por lo tanto un número excesivo de colonoscopias, razón por la cual, en una reciente revisión se recomienda no rehidratar las muestras del TSOMF.^{4,7,8}

Las principales desventajas del TSOMF son la escasa sensibilidad para la detección de pólipos, una escasa reducción de la mortalidad (30% o menos) y la necesidad de estudiar con colonoscopia alrededor de 50 personas por cada cáncer diagnosticado.

La sensibilidad del TSOMF mejora notablemente cuando se realiza anualmente, como parte de un programa, dando mayor oportunidad de detectar sangrados intermitentes de lesiones polipoideas.^{8,85}

La utilización del TSOMF mediante una única muestra obtenida a través del tacto rectal debe ser expresamente desaconsejada para la pesquisa del CCR ya que la sensibilidad es 1/5 de la obtenida con las muestras secuenciales.^{7,86,87}

En un intento por mejorar la sensibilidad y especificidad del TSOMF se ha utilizado en diversos estudios el test inmunológico de sangre oculta en materia fecal, actualmente aceptado como alternativa al test del guayaco.^{8,88} Estos test tienen la particularidad de detectar hemoglobina humana entera, mediante anticuerpos antihemoglobina humana, lo que permite obviar la dieta generando una mayor aceptación en la población, aunque su costo es mayor.⁷ El test inmunológico es más específico para lesiones distales (colónicas) ya que la sangre proveniente de lesiones proximales se degrada en su paso por el tubo digestivo y los más modernos, como el O-C Light (Eiken Chemical, Japón) son muy sensibles (detecta pérdidas de hasta 50 ng/gramos, no requiere conservación y su lectura es instantánea, mediante una tira reactiva. Ha sido empleado en varios países europeos, Australia y Japón, y en este último país un estudio de costo-efectividad comparando test de guayaco con el inmunológico demostró la superioridad de este último.⁸⁸

Conclusión: el TSOMF con periodicidad anual sin rehidratación es una estrategia eficaz y aconsejada para la pesquisa del cáncer colorrectal (nivel de evidencia: A)

El test inmunológico es una opción aceptada que mejora la sensibilidad, especificidad y la aceptación de la población.

Fibrorrectosigmoidoscopia flexible (FRSC)

El fundamento del método es la posibilidad de diagnóstico endoscópico del colon distal (últimos 60 cm) sitio donde se localizan aproximadamente el 70% de las lesiones polipoideas y tumorales colorrectales.¹⁰ La preparación se realiza con enemas, no requiere sedación y tiene una duración de 10-15 min. Avala su utilización la evidencia de una reducción en la mortalidad por CCR del 50-60% en estudios caso control.^{8,10}

En la actualidad se están llevando a cabo tres estudios aleatorizados, dos de ellos en Europa (UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial, y el Italian multicenter randomized controlled trial of “once-only” sigmoidoscopy), dirigidos a evaluar la efectividad de una única sigmoideoscopia alrededor de los 60 años, y otro en EE.UU., que evalúa el efecto de la sigmoideoscopia cada 5 años en pacientes a los que se les ha realizado detección mediante TSOMF.^{7,89,90}

Los resultados iniciales disponibles del UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial muestran que la sigmoideoscopia es aceptada por la población, factible y segura, que la prevalencia de neoplasias encontradas es alta y que la necesidad de una colonoscopia complementaria fue del 5%.^{4,89} En este estudio la tasa de detección de cáncer (0,3%) y adenomas (12%) en la primera ronda de FRSC fue superior a la obtenida en los estudios de detección con TSOMF (0,2 y 0,8%, respectivamente).⁸⁹

Adenomas proximales fueron hallados en el 18,8% de las colonoscopias y cáncer en el 0,4% (62% de Dukes A).^{4,89} Los autores concluyen que a través de los datos iniciales la FRSC es un método aceptable, accesible y seguro.⁸⁹

Los estudios caso-control estiman que la sigmoideoscopia ejerce un efecto protector por un período de 9-10 años.⁴ Sin embargo, debido a que la preparación del colon no es tan efectiva como en la colonoscopia y a su realización sin sedación, generando molestias en algunas personas, la sensibilidad de la FRSC es considerada inferior, por lo cual de forma conservadora, se establece un intervalo de 5 años.^{8,10}

Existe acuerdo general que el hallazgo de una lesión distal “avanzada” incrementa el riesgo de lesión proximal sincrónica, razón por la cual se debe efectuar una colonoscopia complementaria.^{78,91,92}

No obstante, existe controversia sobre la necesidad de explorar todo el colon cuando se detecta un adenoma <10 mm, especialmente si es tubular o con displasia de bajo grado.⁸ Algunos autores han iden-

tificado factores de riesgo de lesión avanzada proximal.⁹³ Se asoció a un menor riesgo (menor de 0,4%) a: edad inferior a 60 años, ausencia de lesión avanzada distal y, a su vez, a no más de uno de los siguientes factores: sexo masculino, edad mayor de 54 años y pólipo hiperplásico distal.⁹³

Un metaanálisis reciente que incluye 13 estudios demuestra que el riesgo de presentar una neoplasia proximal es de 2,68 (IC del 95%: 1,93-3,73) para cualquier adenoma distal y de 2,36 (IC del 95%: 1,30-4,29) para adenomas < 10 mm.^{7,94}

Esta asociación también existe, aunque sin alcanzar la significación estadística, cuando el pólipo distal es hiperplásico.⁹⁴

La sigmoideoscopia, en comparación con la colonoscopia, es una prueba más segura, aunque no exenta de riesgo. Según las estimaciones realizadas a partir del UK Flexible Sigmoidoscopy, se producen 0,3 casos de hemorragia asociada a la sigmoideoscopia, 0,025 perforaciones y 0,15 muertes por cada 1.000 exploraciones.^{4,7,95}

Conclusión: La FRSC es un método eficaz para la prevención del cáncer colorrectal (nivel de evidencia: B).

Se recomienda una colonoscopia complementaria cuando se detecta un cáncer o adenoma distal (nivel de evidencia: A).

Se establece un intervalo de 5 años para la FRSC a través de opinión de expertos, sin contar con evidencia actual.

La combinación de TSOMF + FRSC ha sido señalada como una asociación que puede dar ventajas adicionales comparado con cada estrategia por separado.^{4,8,96,97} El argumento se centra en el hecho que el TSOMF tiene menos eficacia en el colon distal y es allí donde la FRSC aseguraría un examen efectivo.^{10,96} Los datos surgen de estudios no randomizados que mostraron una disminución de la mortalidad del 43% con ambas estrategias, cotejadas con FRSC sola.^{10,97} Sin embargo, 3 trabajos randomizados posteriores no confirmaron esta observación ya que la asociación de ambos estudios no fue superior a la sigmoideoscopia sola.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Por otro lado, un trabajo muestra que el TSOMF + FRSC “en un tiempo” fallan en diagnosticar lesiones proximales avanzadas en el 24% de los casos, no obstante, la sensibilidad puede mejorar con la repetición de los estudios en los intervalos estipulados.^{8,101}

Si bien la combinación de TSOMF y FRSC es una alternativa aceptada, no hay evidencia definiti-

va que demuestre ventajas sobre cada estrategia por sí sola.

Radiología de colon por enema doble contraste

No hay estudios que hayan demostrado la efectividad de la radiología de colon por enema en la pesquisa del CCR.^{4,8,97,102}

La sensibilidad para la detección de lesiones polipoideas, y por ende, su utilidad en la prevención secundaria del CCR, ha sido puesta en duda por datos provenientes de un estudio prospectivo publicado recientemente.^{7,103} El colon por enema logró detectar sólo un tercio de todos los adenomas y la sensibilidad para la detección de lesiones de más de 1 cm fue del 46 %.^{10,103} A pesar de esto, la posibilidad de diagnóstico de lesiones polipoideas o tumorales con mayor sensibilidad que el TSOMF y su escasa tasa de complicaciones permite ubicarla como una alternativa aceptable, especialmente cuando se realiza con una técnica apropiada.⁷

El intervalo efectivo se estima en 5 años tomando en cuenta las limitaciones en su sensibilidad.¹⁰⁴

La utilidad del colon por enema en la actualidad es en aquellos casos donde la colonoscopia no permite estudiar la totalidad del colon, disputando este rol hoy en día con la colonoscopia virtual.

Conclusión: la utilización del colon por enema doble contraste, con una técnica adecuada, con intervalo de 5 años, puede ser una alternativa a utilizar aunque no cuenta con evidencia que la avale.

Colonoscopia

Es el único estudio que ofrece diagnóstico y eventual tratamiento en todo el colon en un mismo procedimiento.⁷

Si bien no existen estudios aleatorizados completos, existe convincente argumentación científica que avala la colonoscopia como estrategia de pesquisa.

Actualmente el National Cancer Institute está realizando un estudio piloto y sus resultados no estarán disponibles hasta dentro de varios años.¹⁰⁵

A través del estudio nacional de pólipos en EE.UU. se demostró la eficacia de la colonoscopia en la disminución de la incidencia de CCR de 76-90% mediante la exéresis de los adenomas y su control posterior.^{7,9,106,107}

La colonoscopia además reduce la mortalidad por CCR en 75-80% de acuerdo a evidencias indirectas que surgen de estudios controlados en pacientes con TSOMF positiva y de la proyección de datos obtenidos en los estudios caso-control con FRSC.^{7,80,107,108}

Tiene la ventaja de estudiar todo el colon permitiendo diagnosticar lesiones que escapan a la FRSC.

En un estudio reciente se observó que el 62% de los pacientes con lesiones “avanzadas” proximales no presentaban hallazgos en el colon distal, por lo tanto, hubieran pasado inadvertidas si se empleaba sólo la FRSC.⁹¹

Una desventaja de la colonoscopia es el mayor riesgo de complicaciones.

La perforación y el sangrado se producen en aproximadamente 1 de cada 1000 estudios, en la mayoría de los casos en aquellos donde se realizó una polipectomía.^{9,10,95} La mortalidad asociada a la colonoscopia es de 0,3 casos por 1.000 exploraciones.^{7,10,95} El estudio requiere preparación del colon, originando quejas frecuentes en los pacientes y es aconsejable realizarlo con sedación para asegurar la llegada al ciego y mejorar la aceptación, aunque aumenta su costo.

La colonoscopia ha incrementado su popularidad en los últimos años, especialmente en EE.UU., donde el Colegio Americano de Gastroenterología la propone como la estrategia de elección, aunque otros grupos prefieren situarla sólo como una alternativa más.^{8,9,107}

La validez (sensibilidad y especificidad) de la colonoscopia es difícil de evaluar, dado que constituye la prueba de referencia de otras técnicas diagnósticas. La sensibilidad es del 94% para adenomas = 10 mm, del 87% para adenomas de 6-9 mm, del 73% para adenomas = 5 mm y superior al 97% para cáncer.^{7,8,109}

No obstante, otro estudio sugiere que las lesiones planas pueden pasar inadvertidas, por lo tanto, si se asume que el 10-30% de los adenomas son de este tipo, la sensibilidad de la colonoscopia podría ser inferior a lo estimado.¹¹⁰ Un estudio de seguimiento mediante colonoscopia virtual estimó que hasta un 12% de lesiones polipoideas mayores de 1 cm pueden escapar al diagnóstico endoscópico inicial.¹¹¹

Teniendo en cuenta los resultados de los trabajos disponibles y la historia natural del CCR, se recomienda para la colonoscopia un intervalo de 10 años.⁸ A través de modelos matemáticos se estima que la pesquisa con colonoscopia cada 10 años puede disminuir la incidencia de CCR en un 58% y la mortalidad en un 61%.^{8,112}

Conclusión: la colonoscopia es un método muy eficaz para la pesquisa del cáncer colorrectal (nivel de evidencia: B) estableciéndose con un intervalo de 10 años.

Nuevos métodos de pesquisa

En los últimos años aparecieron 2 nuevos métodos en la práctica clínica, la colonoscopia virtual y el test de ADN en materia fecal que podrán ser agregados en breve a la gama de estudios utilizables en la pesquisa del CCR.⁹

No están actualmente incorporados a las opciones recomendadas debido a que deben aún demostrar evidencias de seguridad, accesibilidad, aceptabilidad, efectividad y costo-efectividad.

Colonoscopia virtual (CV)

La colonoscopia virtual o colonografía por tomografía computarizada o resonancia magnética es uno de los nuevos métodos que se están evaluando en la pesquisa del CCR.¹⁰²

Se toman múltiples imágenes que luego son procesadas con un sofisticado software que permite rotarlas en diferentes vistas y componer una imagen tridimensional del colon cuya edición permite una visión endoluminal virtual del colon.

Se trata de un procedimiento no invasivo, exento de complicaciones mayores, inicialmente más aceptado que la colonoscopia convencional, aunque la distensión gaseosa colónica que se utiliza genera molestias al paciente.^{97,113} Requiere preparación del colon, no precisa sedación y ante algún hallazgo debe recurrirse a una colonoscopia convencional (15 al 20% de los casos) para confirmar el diagnóstico, tomar biopsias o efectuar polipectomías.^{97,102}

No existen estudios aleatorizados que evalúen la eficacia de la pesquisa mediante colonoscopia virtual en la reducción de la incidencia o mortalidad por CCR.^{7,10}

Un ensayo clínico no aleatorizado reciente con standard de calidad óptimo demostró que la CV es igual de eficaz que la colonoscopia convencional en la detección de neoplasias colorrectales en individuos de riesgo medio.^{8,102,111}

La sensibilidad de la CV en este estudio fue 93.8% para los adenomas de 1 cm de diámetro, 93.9% para los pólipos de hasta 8 mm de diámetro, y 88.7% para aquellos de al menos 6 mm de diámetro. La sensibilidad de colonoscopia convencional para esos pólipos fue de 87.5%, 91.5%, y 92.3%, respectivamente.^{8,102,111}

Un estudio posterior sobre CV, también comparada con colonoscopia convencional, se efectuó en 9 centros hospitalarios importantes, probablemente representando con mayor precisión lo que ocurre con esta práctica en la actualidad a nivel masivo.^{7,114}

La sensibilidad de la CV para los pólipos de 10 mm fue de 55% y 39% para las lesiones de 6mm. La CV no detectó 2 de los 8 cánceres. Los autores concluyeron que la colonoscopia virtual no está todavía lista para el uso clínico extendido.¹¹⁴

Estos hallazgos tan desalentadores se explican por distintos factores: standard de calidad diferente entre los centros, software, variación apreciable en la experiencia y el entrenamiento de los investigadores.^{7,9}

Se necesitan estudios adicionales que permitan evaluar el funcionamiento de óptima tecnología en CV extendida masivamente.^{7,115}

La resolución de la CV para lesiones planas aún es un interrogante, a pesar que en un estudio utilizando la mejor tecnología disponible se observó una sensibilidad similar a la colonoscopia convencional en lesiones polipoideas.¹¹⁶

Por el momento, como la tecnología óptima no es accesible a toda la población y la sensibilidad de la colonoscopia convencional mejoró con la tinción de lesiones (cromoendoscopia), no puede considerarse a la CV como el *gold standard* para lesiones planas.¹¹⁶

Otros interrogantes al uso de la CV en pesquisa masiva son los relativos al costo, la disponibilidad, interpretación de los resultados y curva de aprendizaje, cuya respuesta seguramente la tendremos en los próximos años.^{8,10,117-119}

Conclusiones: la CV es un método con un futuro cercano prometedor. Si la óptima tecnología puede implementarse de modo masivo y se demuestra como una alternativa costo-efectiva, accesible y con mayor aceptación en la población, en breve será incluida dentro de las opciones ofrecidas para la pesquisa del cáncer colorrectal.

Test de ADN en materia fecal

En la secuencia adenoma –carcinoma se producen alteraciones genéticas secuenciales y acumulativas.

Las células exfoliadas hacia la luz colónica por los adenomas o el cáncer de colon pueden ser identificadas en la materia fecal para estudiar cambios en el ADN, diferenciándolo del ADN normal procedente de la exfoliación de células normales, residuos biológicos y flora colónica normal.^{7,120-123}

En un estudio sobre muestras congeladas de materia fecal de 22 pacientes con cáncer de colon, 11 pacientes con adenomas de más de 1cm y 28 individuos normales, se comprobó una sensibilidad para cáncer del 91% y del 82% para adenomas con una especificidad del 93%.^{9,121} Otros estudios se llevaron

a cabo para determinar la sensibilidad y especificidad de mutaciones del ADN en el diagnóstico de cáncer colorrectal cuyos resultados se observan en la tabla 2.^{7,123-125}

El Pregon-plus (Exact Sciences, EE.UU.) es un método de detección de un panel de alteraciones genéticas (incluye aproximadamente el 65-70% del total de mutaciones) en los genes APC, K ras, p53, marcador de inestabilidad en microsatélites BAT 26 y un marcador de integridad del ADN (marcador de apoptosis anormal).¹²⁶

La sensibilidad del método hallada fue de 52% y la especificidad de 95% con un costo aproximado de 800 dólares.^{7,124}

Tabla 2: Sensibilidad y especificidad del panel de mutaciones del ADN en la detección del cáncer colorrectal

Estudio	Pacientes	Sensibilidad	Especificidad
Ahlquist, 2000#	22	91%	93%
Syngal, 2002	38	68%	----
Tagore, 2003	80	62%	96%
Imperiale, 2003*	2507	52%	95%

Estudio retrospectivo de factibilidad utilizando muestras de materia fecal almacenada.

* Estudio prospectivo multicéntrico en personas con riesgo promedio.

En el estudio de Imperiale se comparó el PreGen-Plus con el TSOMF (Hemocult II) en personas con riesgo promedio, controlado con colonoscopia.¹²⁴

Los resultados muestran una sensibilidad superior del PreGen Plus como se observa en la tabla 3.

Tabla 3. Sensibilidad de PreGen-Plus y test de sangre oculta en materia fecal (TSOMF) para la detección de adenomas y cáncer colorrectal

Sensibilidad	PreGen-Plus	TSOMF
Cáncer colorrectal	51,6%	12,6%
Adenomas avanzados	15%	11%
Cáncer avanzados	95%	95%

Su utilización en pesquisa en la población general se encuentra bajo análisis para determinar validez, intervalo, asociación con otros métodos y costo-

efectividad.^{8,126,127}

Costo-efectividad y barreras en la implementación

Muchos factores son los evaluados para intentar determinar cuál es el procedimiento óptimo en la pesquisa del CCR, incluyendo la evidencia sobre su eficacia, magnitud del efecto (Ej. reducción en incidencia o mortalidad del CCR), seguridad, conveniencia, costos y su “rentabilidad” que se mide en la denominada costo-efectividad (costo por año de vida salvada).^{7,8}

Las distintas opciones se diferencian entre sí y los costos varían substancialmente de prueba a prueba.¹¹² La dificultad de aceptar los costos de la pesquisa se centra en que el gasto deben producirse en el inicio de las campañas con resultados (reducción en mortalidad y la incidencia) que se comprueban luego de varios años.

Sin embargo, los modelos de costo-efectividad que tomaron en cuenta la perspectiva de la sociedad han encontrado que todas las opciones actuales para la pesquisa del CCR son costo-efectivas como otras pruebas de investigación aceptadas.^{102,112,128,129}

Los análisis han intentado diferenciar qué prueba tiene el cociente más favorable de la rentabilidad. Un modelo encontró que el TSOMF + FRSC era la más eficaz mientras que otros hallaron a la colonoscopia como la estrategia más costo-efectiva.¹²⁹

La conclusión de estos resultados discordantes es que no parece ser la costo-efectividad sola un argumento concluyente que permita elegir una opción sobre otra.^{4,102}

Además de estudios de la rentabilidad, se han evaluado las preferencias de los pacientes. En un estudio sobre 217 pacientes fueron ofrecidas cinco opciones para la investigación, incluyendo TSOMF anual, sigmoideoscopia flexible cada cinco años, combinación de ambas, colonoscopia cada diez años, o Rx colon por enema cada 5 a 10 años.¹³⁰

Luego de informar sobre cada opción, incluyendo frecuencia, ventajas, complicaciones, tiempo, exactitud y necesidad de una prueba adicional, el 43 % eligió TSOMF y el 40% la colonoscopia.¹³⁰

La mayoría de los pacientes encuentran a la preparación del intestino necesaria para el colon por enema y la colonoscopia como muy incómoda.¹³¹

Otro factor trascendente es la disponibilidad del método para toda la población. En los EE.UU. hay actualmente insuficiente capacidad para realizar una colonoscopia o FRSC a todos las personas para

quienes la pesquisa del CCR estaría indicada.^{132,133}

En el análisis llevado a cabo por la oficina de evaluación tecnológica del Congreso Americano junto al National Cancer Institute se demostró que el costo de no realizar pesquisa (falta de prevención y de detección temprana del CCR) es muy superior a los originados por la propia pesquisa.^{4,7,102}

Los estudios de costo-efectividad deben valorarse en cada contexto y únicamente representan aproximaciones a la práctica clínica de cada comunidad. Si bien la evidencia científica es contundente, la penetración de la prevención secundaria del CCR en el ámbito de los EE.UU. es del 30%, siendo los principales obstáculos a la adherencia: 1) Educación médica: dudas sobre la efectividad de la pesquisa y la incertidumbre de como estratificar a los pacientes, 2) Educación de la población: escasa disposición de los pacientes para realizarse los estudios, y 3) Costos: la preocupación de proveedores de cuidados de la salud sobre los costos, a pesar que los estudios demuestran categóricamente que las estrategias de pesquisa del CCR son costo-efectivas.^{7,8,80,102,112,128,129,134}

Pesquisa del cáncer colorrectal en personas con riesgo moderado

Cáncer familiar exceptuando síndrome de Lynch y poliposis adenomatosa familiar (PAF)

Los pacientes con CCR frecuentemente presentan antecedentes familiares que habitualmente no llegar a cumplir los criterios de las formas hereditarias más reconocidas (PAF y Lynch).¹³⁵

Si el riesgo de la población general de desarrollar CCR se ubica entre el 4-6%, en individuos con un familiar de primer grado afectado por esta neoplasia, el riesgo es 2-3 veces superior.¹³⁵

Un estudio prospectivo demuestra que el riesgo de CCR a la edad de 40 años en un individuo con un familiar de primer grado con CCR es aproximadamente el mismo que el de la población general a la edad de 50 años.⁴

La edad de diagnóstico del CCR, el número de familiares afectados y el grado de parentesco, son las principales variables asociadas al riesgo de CCR.^{8,136}

La revisión de Burt analiza el riesgo de CCR teniendo en cuenta estos parámetros y los agrupa según el riesgo familiar. (tabla 4)

La revisión sistemática de Johns confirma estos resultados y detalla los RR para los diferentes subgrupos y diagnósticos específicos: un único familiar de

primer grado con CCR: 2,25 (IC del 95%: 2,0-2,53), más de un familiar con CCR: 4,25 (IC del 95%: 3,01-6,08); familiar con CCR diagnosticado antes de los 45 años: 3,87 (IC del 95%: 2,40-6,22); y familiar con adenoma colorrectal: 1,99 (IC del 95%: 1,55-2,55).¹³⁶

Tabla 4: *Riesgo familiar de cáncer colorrectal*

Situación familiar	Riesgo acumulado de CCR
Población general	4-6%
Un familiar de 1er grado con CCR	2-3 veces (RR 2.25)
Dos familiares de 1er grado con CCR	3-4 veces (RR 4.25)
Un familiar de 1er grado con CCR antes de los 50 años	3-4 veces ((RR 3.87)
Un familiar de 1er grado con adenoma colorrectal	2 veces (RR 1.9)
Dos familiares de 2do grado con CCR	2-3 veces
Un familiar de 2do o 3er grado con CCR	1,5 veces

La presencia de familiares de segundo (abuelos, tíos y sobrinos) o tercer grado (bisabuelos y primos) con CCR también se ha visto asociada a un incremento discreto del riesgo de esta neoplasia.⁴

Resultados del National Polyp Study demuestran que los hermanos y padres de pacientes con adenomas colorrectales presentan un riesgo aumentado de CCR (RR: 1,78; IC del 95%: 1,18-2,67), especialmente cuando el adenoma se diagnostica antes de los 60 años (RR: 2,59; IC del 95%: 1,46-4,58).^{4,137}

Hasta el momento no se han llevado a cabo estudios prospectivos que comparen estrategias de pesquisa específicas en pacientes con un incremento del riesgo familiar de CCR.^{135,139} Por lo tanto, todas las recomendaciones tienen una base empírica y contemplan medidas de pesquisa más intensivas que las propuestas para la población de riesgo promedio, ya sea por la periodicidad y/o la edad de inicio.^{8,135}

Vigilancia luego de resección del cáncer colorrectal con intento curativo

No es objetivo de esta revisión evaluar los métodos de vigilancia para la detección de recidivas locales o a distancia de la lesión primaria reseçada.

La prevención del CCR en estos pacientes está orientada esencialmente al diagnóstico y tratamiento de las posibles lesiones metacrónicas, que apare-

cen dentro de los 5 años del postoperatorio con una incidencia del 1,5 a 3% y en más del 50% de los casos se desarrollan en los primeros 2 años.^{8,139-141}

Algunos estudios sugieren que existe un riesgo aumentado de CCR metacrónico significativo en pacientes menores de 60 años.^{142,143} La colonoscopia es el método de vigilancia de elección en estos pacientes.^{8,141}

Los tumores sincrónicos en pacientes con CCR se observan en el 3 a 5% de los casos.¹⁴⁴

Todos los pacientes con un CCR primario deben completar el estudio de todo el colon mediante una colonoscopia preoperatoria o intraoperatoria para excluir cánceres o pólipos sincrónicos. Si la colonoscopia no puede ser realizada (ejemplo: cirugías de urgencia por oclusión o perforación) debe realizarse después de la recuperación de la cirugía (generalmente entre los tres a seis meses).^{141,144}

La detección de recidivas intraluminales sería otro objetivo de la vigilancia endoscópica en los pacientes operados por CCR. Sin embargo, sólo el 2% de las recidivas son intraluminales y el 98% son extraluminales, por lo cual se escapan a la sensibilidad de la colonoscopia y son mejor detectadas con los estudios por imágenes (Tomografía, Resonancia, PET etc.).^{8,141}

Frecuencia: luego de un examen completo prequirúrgico el intervalo para la primera colonoscopia debe ser 3 años y luego cada 5 años, excepto que aparezcan lesiones polipoideas que requieran controles más frecuentes.⁸

Una vigilancia más intensiva, con colonoscopia anual, no ha demostrado mejoría en la sobrevida del CCR.^{141,145,146}

Vigilancia luego de resección de pólipos adenomatosos

La mayoría de los pólipos colorrectales son esporádicos y corresponden a adenomas (67%) y pólipos hiperplásicos (11%).¹⁴⁷ Sin embargo, estos porcentajes varían según la localización, tamaño de las lesiones, y la edad de los pacientes estudiados.⁴

Según los resultados del National Polyp Study, el 87% de los adenomas son tubulares, el 8% tubulovelloso y el 5% vellosos.⁴

A pesar que los pólipos hiperplásicos se incluyen en el grupo de no neoplásicos, la poliposis hiperplásica, una entidad caracterizada por la presencia de múltiples pólipos de esta stirpe en todo el colon y habitualmente de tamaño = 5 mm, debe considerarse potencialmente premaligna.¹⁴⁸

Los pólipos hamartomatosos solitarios no deben

considerarse premalignos. No obstante, aquellos que aparecen en la poliposis juvenil y en el síndrome de Peutz-Jeghers presentan un riesgo aumentado de malignización.^{149,150}

Diversas evidencias indirectas derivadas de estudios epidemiológicos, clinicopatológicos y genéticos, apoyan la relación secuencial adenoma-cáncer colorrectal.¹⁵¹ Este concepto describe la progresión gradual del epitelio normal a displásico y posteriormente a cáncer, asociado a múltiples alteraciones genéticas.

En general, la secuencia adenoma-carcinoma es lenta y, aunque no se conoce con precisión, se estima en 10 a 15 años el tiempo necesario para que un pólipo < 1 cm se transforme en un cáncer invasivo.¹⁵¹

Los diversos estudios disponibles estiman que la prevalencia de adenomas en poblaciones occidentales es del 25 al 40%, no obstante, sólo el 5% aproximadamente de los adenomas colorrectales, sufren transformación carcinomatosa.^{147,151,152}

La displasia de alto grado en los adenomas se asocia a la edad del paciente, al tamaño de la lesión y a la proporción del componente vellosos.^{141,153}

Los datos de la historia natural de los adenomas sugieren que las estrategias de prevención del CCR deben estar dirigidas fundamentalmente a detectar precozmente los adenomas avanzados (lesiones > 10 mm, adenomas con más del 25% de componente vellosos, con displasia de alto grado) dado que son los que tienen una mayor probabilidad de progresar a cáncer.¹⁴¹

Actualmente está aceptado que la colonoscopia es el método más efectivo para la detección de los pólipos colorrectales. Además, esta técnica permite realizar simultáneamente la toma de biopsias y la polipectomía.^{8,151,154,155}

Es importante señalar que la biopsia no debe ser tomada en cuenta como parámetro para establecer el seguimiento adecuado, sólo es válida la resección completa del pólipo.

La colonoscopia es más efectiva que el enema opaco para la detección de lesiones durante el seguimiento tras la polipectomía.^{103,141}

Las estrategias de vigilancia endoscópica tras la polipectomía se han establecido teniendo en cuenta los resultados de diversos estudios aleatorizados.^{4,156,157}

Los resultados muestran que hay un elevado porcentaje de pacientes con múltiples adenomas de forma sincrónica no siempre detectados en la explora-

ción inicial (en especial aquellos < 5 mm) y que un 30-40% de los pacientes presentan neoplasias metacrónicas.^{4,8,156,157}

El análisis de múltiples variantes demuestra que el riesgo de desarrollar un adenoma con displasia de alto grado o CCR durante el seguimiento se asocia al tamaño de la lesión inicial, a la proporción de componente veloso y a la presencia de lesiones múltiples.^{4,156,157}

La exploración inicial debe ser completa y la resección endoscópica debe cumplir los criterios endoscópicos e histológicos que definen una resección terapéutica. En caso contrario debe repetirse el estudio.

En los pacientes con un adenoma sésil grande (> 2 cm) que ha requerido una resección fragmentada, debe controlarse con colonoscopia con toma de biopsias en un período de 3-6 meses con el fin de confirmar la resección completa de la lesión. Si se observa una lesión residual, puede intentarse una nueva polipectomía.

Los resultados de estudios aleatorizados y controlados indican que es posible estratificar el riesgo de recurrencia de los adenomas de acuerdo a los hallazgos iniciales y así recomendar el intervalo de vigilancia más apropiado.^{8,141,154}

De acuerdo con los datos mencionados previamente, las estrategias de vigilancia endoscópica se basan en la estratificación de los pacientes en función del riesgo de lesiones metacrónicas, así como en la identificación de lesiones residuales o sincrónicas que hayan pasado inadvertidas en la exploración inicial. En base a la evidencia disponible, se establecen las guías de recomendaciones de las diferentes sociedades científicas (ver guía de recomendaciones).^{4,8,141,154,155}

Referencias

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P and Parkin D.M. Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC cancer base N° 5, 2001; Lyon - IARC Press.
2. Jemal A, Tiwari RC, Murray T. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:58.
3. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1276.
4. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: Edita: SCM, S.L. Barcelona, Marzo del 2004. En: http://www.guiasgastro.net/guias_full/textos/ccolon.pdf.
5. Anuario 2002 – Estadísticas vitales – Serie: 5; Número 46 (Diciembre 2003) Dirección de estadísticas e información en salud - Ministerio de Salud-República Argentina.
6. Matos E L, Loria D I, Zengarini N, Fernández M, Guevel C G, Marconi E, Spitale A y Rosso S. Atlas de mortalidad por cáncer- Argentina 1997-2001- Editado por Matos Elena Lina y Loria Dora Ida- Dirección de estadísticas e información en Salud - Ministerio de Salud-República Argentina - Julio 2003. En: www.fmed.uba.ar/hospitales/roffo/main.htm.
7. Hawk E. T and Levin B. Colorectal Cancer Prevention. *J Clin Oncol* 2005;23:378-391.
8. Winawer S, Fletcher R, Rex D. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale- Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124:544.
9. Helm J, Choi J, Sutphen R. Current and Evolving Strategies for Colorectal Cancer Screening. *Cancer Control* 2003;3:193-204.
10. Rex, D. K Colorectal Cancer Screening and Surveillance: The Present and the Future *Rev Gastroenterol Disord* 2001;1:18-31.
11. Wei EK, Giovannucci E, Wu K. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer* 2004; 108:433.
12. Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. Diabetes mellitus and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:1007.
13. Hu FB, Manson JE, Liu S. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (Type 2) and risk of colorectal cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:542.
14. Nilsen TI, Vatten LJ. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: Exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *Br J Cancer* 2001;84:417.
15. Ma J, Giovannucci E, Pollak M. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:546.
16. Matzakos T, Lawrence S, Ahnen D. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. Up to date 2005 january – version 13.1.
17. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 2004;127:1044.
18. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: Is bile involved in carcinogenesis? *Gas-*

- troenterology 2001;121:542.
19. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004;140:603.
 20. Harnack L, Jacobs DR Jr, Nicodemus K. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer* 2002;43:152.
 21. Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM. Lifetime cigarette smoking and colorectal cancer incidence in the Physicians' Health Study I. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1178.
 22. Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the Cancer Prevention Study II. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1888.
 23. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR. Cigarette smoking and colorectal carcinoma mortality in a cohort with long-term follow-up. *Cancer* 2004;100:288.
 24. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med* 2002;252:206-224.
 25. Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, Itoh E. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Intern Med* 2001;40:987.
 26. Bogazzi F, Ultimieri F, Raggi F. Changes in the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in the colonic polyps and colonic mucosa of acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3938.
 27. Erlinger Tp, Platz EA, Rifai N, Helzlsouer, KJ. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA* 2004;291:585.
 28. Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342:1960.
 29. Terry P, Giovannucci E, Michels KB. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:525.
 30. Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol* 1998;148:154.
 31. Michels KB, Edward, Giovannucci, Josphipura KJ. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1740.
 32. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999;340:169.
 33. Schatzkin A, Lanza E, Corle D. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1149.
 34. Alberts DS, Martínez ME, Roe DJ. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. *N Engl J Med* 2000;342:1156.
 35. Asano T, McLeod RS. Dietary fibre for the prevention of colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003430.
 36. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003;361:1491.
 37. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003;361:1496.
 38. Chao A, Thun MJ, Connell C. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005;293:172.
 39. Sanjoaquin MA, Appleby PN, Thorogood M, et al. Nutrition, lifestyle and colorectal cancer incidence: a prospective investigation of 10998 vegetarians and non-vegetarians in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2004;90:118.
 40. Nilsen TI, Vatten LJ. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: Exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *Br J Cancer* 2001;84:417.
 41. Mao Y, Pan S, Wen SW, Johnson KC. Physical inactivity, energy intake, obesity and the risk of rectal cancer in Canada. *Int J Cancer* 2003;105:831.
 42. Colbert LH, Hartman TJ, Malila N. Physical activity in relation to cancer of the colon and rectum in a cohort of male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:265.
 43. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents. Weight control and physical activity. *Handbooks of cancer prevention*, vol. 6. Lyon: IARC Press, 2002.
 44. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:925-943.
 45. Corpet DE, Pierre F: Point: from animal models to prevention of colon cancer. Systematic review of chemoprevention in min mice and choice of the model system. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:391-400.
 46. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, et al. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:437.
 47. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman, D. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1015.
 48. Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:101.
 49. Wallace K, Baron JA, Cole BF, et al. Effect of calcium supplementation on the risk of large bowel polyps. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:921.
 50. Grau MV, Baron JA, Sandler RS. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1765.
 51. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: An inte-

- grated scheme. *J Nutr* 2000;130:129.
52. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Multi-vitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998;129:517.
 53. Ulvik A, Evensen ET, Lien EA, et al. Smoking, folate and methylenetetrahydrofolate reductase status as interactive determinants of adenomatous and hyperplastic polyps of colorectum. *Am J Med Genet* 2001;101:246.
 54. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996;276:1957-1963.
 55. Kaye JA, Jick H. Statin use and cancer risk in the General Practice Research Database. *Br J Cancer* 2004; 90:635.
 56. Khurana V, Singh T, Chalasani R, et al. Statins do not reduce colon cancer risk in humans: a case control study. *Gastroenterology* 2004;126:452.
 57. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609.
 58. Hawk ET, Viner JL, Umar A, et al. Cancer and the cyclooxygenase enzyme: Implications for the treatment and prevention. *Am J Cancer* 2003;2:27-55.
 - 59-García-Rodríguez LA, Huerta-Álvarez C. Reduced risk of colorectal cancer among longterm users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Epidemiology* 2001;12:88-93.
 60. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Agents. Non-steroidal antiinflammatory drugs. Lyon: IARC Press, 1997.
 61. Gatof D, Ahnen D. Primary prevention of colorectal cancer: diet and drugs. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:587-623.
 62. Vaisman N, Arber N. The role of nutrition and chemoprevention in colorectal cancer: from observations to expectations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16: 201-217.
 63. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-899.
 64. Chan AT, Giovannucci EL, Schernhammer E, et al. A prospective study of aspirin use and the risk for colorectal adenoma. *Ann Intern Med* 2004;140:157-166.
 65. Courtney EDJ, Melville DM, Leicester RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004;19:1-24.
 66. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:883-890.
 67. Sinicrope FA, Half EO, Morris JS, et al. Cell proliferation and apoptotic indices predict adenoma regression in a placebo-controlled trial of celecoxib in Familial Adenomatous Polyposis (FAP) patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:920-927.
 68. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, et al. A randomized, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002;50: 857-860.
 69. Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study. *Ann Intern Med* 1998;128:713-720.
 70. USPTF. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: Recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;136:157-160.
 71. Hebert-Croteau N. A meta-analysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:653-659.
 72. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999;93:880-888.
 73. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002;288:321-333.
 74. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (Hers II). *Jama* 2002;288:58-66.
 75. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002;288:321-333.
 76. Consenso Argentino 2004. Prevención y detección precoz del cáncer colorrectal. Guía de recomendaciones. *Rev Argent Coloproct* 2004;15:48-56.
 77. Imperiale, TE, Wagner, DR, Lin, CY, et al. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002; 346:1781. Hawk E. T and Levin B. Colorectal Cancer Prevention. *J Clin Oncol* 2005; 23:378-391.
 78. Lieberman D A, Weiss D G, Bond J H, et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl. J Med.* 2000;343:162-168.
 79. Jorgensen, OD, Kronborg, O, Fenger, C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002;50:29-32.
 80. Levin B. Implementation of colorectal cancer screening: the challenge. *Current Opinion in Gastroenterology* 2002;18:82-88.

81. Lowenfels A B. Fecal occult blood testing as a screening procedure for colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2002;13:40-43.
82. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603.
83. Ransohoff D F, Sandler R S. Screening for Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2002;346:40-44.
84. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1674.
85. Towler BP, Irwig L, Glasziou P, et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemocult (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4*. Chichester UK, John Wiley & Sons Ltd, 2004.
86. Sox, HC. Office-based testing for fecal occult blood: do only in case of emergency. *Ann Intern Med* 2005;142:146.
87. Collins, JF, Lieberman, DA, Durbin, TE, et al. Accuracy of fecal occult blood on a single stool sample obtained by digital rectal examination: a comparison with recommended sampling practice. *Ann Intern Med* 2005;142:8.
88. Levin B, Brooks S, Smith RA, et al. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult tests and stool screening using molecular markers. *CA Cancer J Clin* 2003;53:44-55.
89. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1291-1300.
90. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"-SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1763-1772.
91. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;343:169-174.
92. Winawer SJ, Zauber AG. The advanced adenoma as the primary target of screening. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:1-9.
93. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Using risk for advanced proximal colonic neoplasia to tailor endoscopic screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2003;139:959.
94. Lewis JD, Ng K, Hung KE, Bilker WB, Berlin JA, Brensinger C, et al. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med* 2003;163:413-420.
95. Macafee DA, Scholefield JH. Antagonist: population based endoscopic screening for colorectal cancer. *Gut* 2003;52:323-326.
96. Fletcher, RH. Rationale for combining different screening strategies. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:53.
97. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *Jama* 2003;289:1288-1296.
98. Verne JE, Aubrey R, Love SB, Talbot IC, Northover JM. Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *BMJ* 1998;317:182-185.
99. Berry DP, Clarke P, Hardcastle JD, Vellacott KD. Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening. *Br J Surg* 1997;84:1274-1276.
100. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemocult-II in screening for colorectal cancer: a randomized study. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:73-78.
101. Lieberman, DA, Weiss, DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001;345:555.
102. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:132-141.
103. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000;342:1766.
104. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:41-52.
105. Winawer SJ, Zauber AG, Church T, Mandelson M, Feld A, Bond J, et al. National Colonoscopy Study (NCS) preliminary results: a randomized controlled trial of general population screening colonoscopy. *Gastroenterology* 2002;122:A480 [abstract].
106. Rex DK. Rationale for colonoscopy screening and estimated effectiveness in clinical practice. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:65-75.
107. Rex D K, Johnson D A, Lieberman D A, et al. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000;95:868-877.
108. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001;48:812-815.
109. Smith RA, Cokkinides V, von Eschenbach AC, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:8-22.
110. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Chalmers DM, et al. Flat and depressed colonic neo-

- plasmas: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000;355:1211-1214.
111. Pickhardt, PJ, Nugent, PA, Mysliwiec, PA, et al. Location of adenomas missed by optical colonoscopy. *Ann Intern Med* 2004;141:352.
 112. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *Jama* 2000;284:1954-1961.
 113. Taylor, SA, Halligan, S, Saunders, BP, Bassett, P. Acceptance by Patients of Multidetector CT Colonography Compared with Barium Enema Examinations, Flexible Sigmoidoscopy, and Colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:913.
 114. Cotton PB, Duralski VL, Pineau BC, et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonography for detection of colorectal neoplasia. *Jama* 2004;291:1713-1719.
 115. Ransohoff D: Virtual colonoscopy – what it can do vs what it will do. *Jama* 2004;291:1772-1774.
 116. Pickhardt, PJ, Nugent, PA, Choi, JR, Schindler, WR. Flat colorectal lesions in asymptomatic adults: implications for screening with CT virtual colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1343.
 117. Pickhardt, PJ, Choi, JR, Hwang, I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003;349:2191.
 118. Morrin, MM, LaMont, JT. Screening virtual colonoscopy--ready for prime time? *N Engl J Med* 2003;349:2261.
 119. Ransohoff D: Virtual colonoscopy – what it can do vs. what it will do. *Jama* 2004;291:1772-1774.
 120. Calistri, D, Rengucci, C, Bocchini, R, et al. Fecal multiple molecular tests to detect colorectal cancer in stool. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:377.
 121. Ahlquist, DA, Skoletsky, JE, Boynton, KA, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000;119:1219.
 122. Dong, SM, Traverso, G, Johnson, C, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:858.
 123. Traverso G, Shuber A, Levin B, et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med* 2002;346:311-320.
 124. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;351:2704.
 125. Tagore KS, Lawson MJ, Yucaitis JA, et al. Sensitivity and specificity of a stool DNA multitarget assay panel for the detection of advanced colorectal neoplasia. *Clin Colorectal CA* 2003;3:47-53.
 126. Levin B, Brooks D, Smith R, and Stone A. Emerging Technologies in Screening for Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin* 2003;53:44-55.
 127. Woolf, SH. A smarter strategy? Reflections on fecal DNA screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:2755.
 128. Provenzale D. Cost-effectiveness of screening the average-risk population for colorectal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:93-109.
 129. Sonnenberg, A, Delco, F, Inadomi, JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2000;133:573.
 130. Ling, BS, Moskowitz, MA, Wachs, D, et al. Attitudes toward colorectal cancer screening tests. *J Gen Intern Med* 2001;16:822.
 131. Gluecker, TM, Johnson, CD, Harmsen, WS, Offord, KP. Colorectal Cancer Screening with CT Colonography, Colonoscopy, and Double-Contrast Barium Enema Examination: Prospective Assessment of Patient Perceptions and Preferences. *Radiology* 2003;227:378.
 132. Seeff, LC, Manninen, DL, Dong, FB, et al. Is there endoscopic capacity to provide colorectal cancer screening to the unscreened population in the United States? *Gastroenterology* 2004;127:1661.
 133. Levin, TR. Colonoscopy capacity: Can we build it? Will they come? *Gastroenterology* 2004;127:1841.
 134. Wender RC. Barriers to screening for colorectal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:145-170.
 135. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000;119:837-853.
 136. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992-3003.
 137. Lynch KL, Ahnen DJ, Byers T, et al. First-degree relatives of patients with advanced colorectal adenomas have an increased prevalence of colorectal cancer. *Clin GastroenterolHepatol* 2003;1:96-102.
 138. Schoenfeld PS, Keith Fincher R, group ftMCCST. Colonoscopic surveillance of patients with a family history of colon cancer and a history of normal colonoscopy: is a five-year interval between colonoscopies appropriate? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:310-314.
 139. Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al; Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002 Feb 19;136:261-269.
 140. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114:7-14.
 141. Rex DK. Postpolypectomy and Post-Cancer Resection Surveillance. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:202-209.
 142. Shureiqi, I Cooksley CD, Morris J, et al. Effect of age on risk of second primary colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1264-1266.
 143. Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Effect of

- age on risk of second primary colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:529.
144. Jacobson B C, Moy B, Farraye F A. Surveillance after colorectal cancer resection Up to date 2005 january – version 13.1.
 145. Green RJ, Metlay JP, Propert K, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy. *Ann Intern Med* 2002;136:261.
 146. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2002;324:813-816.
 147. Anwar S, White J, Hall C, Farrell WE, Deakin M, Elder JB. Sporadic colorectal polyps: management options and guidelines. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:4-11.
 148. Ward EM, Wolfsen HC. Review article: the non-inherited gastrointestinal polyposis syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:333-342.
 149. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-1453.
 150. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002;51:21-27.
 151. Atkin WS, Saunders BP. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002;51: V6-V9.
 152. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002;89:845-860.
 153. Gschwantler M, Kriwanek S, Langner E, Goritzer B, Schrutka-Kolbl C, Brownstone E, et al. High-grade dysplasia and invasive carcinoma in colorectal adenomas: a multivariate analysis of the impact of adenoma and patient characteristics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:183-188
 154. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3053-3063
 155. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1296-1308.
 156. Van Stolk RU, Beck GJ, Baron JA, Haile R, Summers R. Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. The Polyp Prevention Study Group. *Gastroenterology* 1998;115:13-18.
 157. Martinez ME, Sampliner R, Marshall JR, Bhattacharyya

AK, Reid ME, Alberts DS. Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas. *Gastroenterology* 2001;120:1077-1083.

PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL EN PERSONAS CON RIESGO ALTO

Vigilancia del cáncer colorrectal en la enfermedad inflamatoria intestinal

Dra Alicia Sambuelli

La enfermedad inflamatoria intestinal tiene un riesgo aumentado de desarrollar cáncer colorrectal en comparación con la población general. Este concepto involucra tanto a la colitis ulcerosa como a la colitis de Crohn. Con el objetivo de reducir la mortalidad del cáncer, se diseñaron programas de vigilancia para detectar las lesiones neoplásicas en un estado en que puedan ser curables. Sin embargo, durante muchos años no existió un criterio satisfactoriamente unánime para realizar comparaciones, evaluar posibles beneficios, riesgos y costos. En los últimos años se han elaborado diversas recomendaciones basadas en estudios de seguimiento, diseñados con metodología heterogénea, con resultados controvertidos.

En marzo del 2000 la conocida agrupación Crohn's and colitis Foundation of America organizó en Palm Harbor un workshop sobre "Cancer de Colon en Enfermedad Inflamatoria Intestinal", donde un grupo de expertos internacionales efectuó un consenso de recomendaciones para *screening* y vigilancia del cáncer colorrectal en estas enfermedades. Tales recomendaciones fueron redefinidas en una nueva convención de este grupo en octubre del 2004, con posterior publicación.¹

Al consensuar este tema, en muchos aspectos controvertido, se procuró formular recomendaciones basadas en los criterios más sustentables en cuanto a evidencia bibliográfica y experiencia clínica.

Selección de factores de riesgo para el diseño de un programa de vigilancia

El tiempo de evolución y la extensión de la lesión colónica son las variables uniformemente demostradas estadísticamente como factores de riesgo independiente. Un meta-análisis de 116 estudios infor-

mó una prevalencia global de cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa de 3.7%, con un riesgo del 2% a los 10 años de enfermedad, del 8% a los 20 años y del 18% los 30 años.² El riesgo anual fue estimado por Ransohoff en 0.5 a 1% a partir de los 8 a 10 años de evolución.³ Otros autores reportaron un incremento anual constante desde de los 15 años de enfermedad.⁴

El principal factor que interactúa con el tiempo de evolución es la extensión de la lesión, observándose en el metaanálisis que en el caso de una pancolitis la prevalencia del cáncer asciende a 5.4%.² En las proctitis el riesgo de cáncer no se observa incrementado, en las colitis izquierdas es intermedio, presentándose 5 a 10 años después de la colitis extensa.¹⁵ En la literatura se han utilizado diferentes criterios para clasificar la extensión. Reportes tempranos evaluaron la extensión mediante el colon por enema, mostrando en la proctitis un riesgo de 1.7 (IC 95% 0.8-3.2), en la colitis izquierda de 2.8 (IC 95% 1.6-4.4) y en la pancolitis de 14.8 (11.4-18.9).⁶ Estos hallazgos indujeron a recomendar el inicio de la vigilancia a los 8-10 años en la enfermedad extensa y a los 15-20 años en la izquierda.^{7,8} Sin embargo, en base a recientes evidencias podría cuestionarse la indicación de una recomendación diferencial en cuanto a la extensión. Se reportó discordancia entre la extensión evaluada por criterios endoscópicos y por criterios histológicos (desacuerdo: 22% al diagnóstico y del 40% a los 4 años).⁹ Si bien en la pancolitis la discordancia es menor, un 13% de los casos se clasificarían como colitis extensa sólo por la histología; inversamente, en estudios de seguimiento, se detectó que un 37% de pacientes tenían histología normal en áreas con sospecha endoscópica de lesión.¹⁰ Un programa de vigilancia reportó que dentro del grupo de pacientes con extensión clasificada como distal al inicio, en el 43% de los casos el compromiso debió reclasificarse extenso, detectándose 2 cánceres a los 8 años de evolución.¹¹ Como evidencia adicional de la discordancia de los métodos de evaluación de la extensión, una revisión realizada en 30 piezas quirúrgicas detectó displasia y cáncer en áreas de colitis microscópica, localizadas proximalmente al segmento comprometido macrosópicamente.¹²

Colangitis esclerosante primaria: varios estudios han reportado que los pacientes con colangitis esclerosante primaria asociada, tienen un riesgo más alto de neoplasia colorectal que las colitis ulcerosas sin tal asociación.^{13,16} Se reportó en un estudio un riesgo

acumulativo absoluto del cáncer o displasia en la colangitis esclerosante primaria asociada a colitis ulcerosa del 9% después de 10 años, 31% después de 20 años y 50% después de 25 años de enfermedad colónica.¹⁶ En nuestro centro realizamos un estudio matcheado de pacientes con colitis ulcerosa con y sin colangitis esclerosante primaria asociada, detectando un mayor riesgo para cáncer colorrectal (OR: 24.6; 95% IC 2.9- 205.4).¹⁷ Loftus y col, mediante una evaluación de la casuística de la Mayo Clinic, no detectaron un mayor riesgo de cáncer en comparación con el resto de las colitis ulcerosas, aunque observaron una prevalencia incrementada en pacientes transplantados por el mismo diagnóstico.^{18,19} Pese a la mencionada controversia, las normativas de vigilancia actuales realizan recomendaciones especiales para este subgrupo de pacientes.¹

Otros factores predisponentes: fueron sugeridos como predisponentes de un aumento del riesgo de cáncer varios factores como el debut de enfermedad a edad temprana, la presencia de una forma clínica crónica continua y de un severo proceso inflamatorio.^{1,20,23} Sin embargo, debido a la controversias existentes, estos aspectos no se incluyen como criterios que modifiquen las recomendaciones de vigilancia.²⁴⁻²⁶

Historia familiar positiva: no hay indicaciones precisas para modificar los criterios de vigilancia en base a una historia familiar positiva. Sin embargo, existen reportes de un aumento del riesgo en estos casos y este dato debería documentarse para mejorar la información universal y actuar en base al criterio clínico.^{27,28}

Grado de actividad endoscópica e histológica: si bien un reciente reporte reporta correlación entre displasia y severidad endoscópica-histológica, debe tenerse en cuenta que aquella puede también aparecer en pacientes con enfermedad quiescente de larga evolución. La interpretación histológica es más clara cuando la enfermedad está en remisión, ya que algunos rasgos histológicos de la enfermedad activa pueden ser confundidos con displasia.¹ Pero debe notarse que la actividad de la enfermedad sólo en algunos casos puede generar incertidumbre, por lo general no afecta la confiabilidad de la interpretación. Ello implica que en caso de enfermedad activa, no se justifica diferir los estudios demasiado tiempo alterando el programa de vigilancia con el fin de incrementar la exactitud diagnóstica.²⁹ No obstante, si la demora no es significativa es aceptable intentar

una intervención para reducir la inflamación.

Agentes farmacológicos modificadores

La literatura señala como factores modificadores que disminuirían el riesgo de cáncer a los aminosalicilatos y un adecuado aporte de ácido fólico (incrementando el riego su carencia) pero los resultados no son universales y los factores como el tiempo de tratamiento y dosis no son equiparables entre estudios.³⁰⁻³² El ácido ursodeoxicólico fue recientemente publicado como un factor modificador del riesgo de cáncer de colon en la colangitis esclerosante primaria.^{33,34} No es posible aún aplicar estas observaciones para modificar el algoritmo de vigilancia. Tampoco se ha observado modificación del riesgo en casos de tratamiento con azatioprina.^{35,36}

Procedimientos endoscópicos: pesquisa / vigilancia

- **Primer examen (pesquisa):** se define como el primer examen colonoscópico en paciente con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn con el objetivo de detectar displasia o cáncer colorrectal.

- **Exámenes de vigilancia:** colonoscopías subsiguientes realizadas periódicamente con el mismo propósito.¹

- **Número de biopsias y manejo de las mismas:** El número de biopsias a tomar se determina teniendo en cuenta el cálculo de Rubin de que cada biopsia testea menos de 0.05% del colon y que con 33 biopsias la probabilidad diagnóstica es del 90%.³⁷ Se requieren biopsias en los cuatro cuadrantes, cada 10 cm, en todo el colon comprometido, dispuestas en frascos separados, preferentemente no más de 4 muestras por frasco, además de adjuntar separadamente y rotular las biopsias de áreas sospechosas.³⁸ Resulta de utilidad el uso de pinzas jumbo y si es factible, tratar corregir la tendencia natural de las biopsias a enrollarse. Según diversas encuestas la práctica de rutina no respeta las recomendaciones.³⁹

• **Displasia:** se define como cambios neoplásicos inequívocos de la mucosa intestinal en el escenario de la enfermedad inflamatoria intestinal.

La displasia fue reconocida como lesión precursora del cáncer, por lo que es requerida su búsqueda sistemática mediante el seguimiento colonoscópico.^{40,41} Su diagnóstico no siempre es fácil, en especial en las biopsias pequeñas o cuando hay actividad de la enfermedad.

- **Clasificación histológica e interpretación:** se la

clasifica en negativa, indefinida y positiva, esta última subclasificada en alto grado y bajo grado.⁴¹ La indefinida puede optativamente subclasificarse en probablemente positiva, probablemente negativa o desconocido.

La displasia de bajo grado presenta cambios nucleares confinados en la porción basal de las criptas; en la de alto grado tales cambios son más prominentes y se extienden a la superficie.⁴¹

La inflamación puede ocasionalmente provocar cambios epiteliales que simulan displasia, por lo que si es factible, los estudios para la detección de la displasia debieran realizarse preferentemente en los períodos de inactividad.^{8,41}

Cuando se detecta un cáncer en la pieza quirúrgica se encuentra displasia en el 90% de los casos. La detección de una displasia de alto grado en mucosa plana en la colonoscopia del *screening* se asocia con el hallazgo un cáncer sincrónico en la pieza quirúrgica en el 42 al 67%. Si la detección es durante la vigilancia, la prevalencia reportada de malignidad es del 32%.^{42,43}

- **Evaluación histológica de la displasia:** se requiere la reconfirmación por al menos un patólogo adicional experto. Existe un grado considerable de variación interobservador. El mayor acuerdo se evidencia entre los extremos (displasia negativa - displasia de alto grado) con menor capacidad de discriminación entre displasia de alto y la de bajo grado y entre las modalidades de clasificación de la displasia indefinida.⁴⁴⁻⁴⁶

- **Historia natural de la displasia de bajo grado:** la literatura informa experiencias controvertidas. En el reporte de Bernstein se transforma en displasia de alto grado o displasia asociada a lesión o masa (DALM) en el 29% de los casos, evolucionado a cáncer en el 8,1%, y un 16% se negativiza.⁴³ En la casuística del Hospital St Marks la displasia de bajo grado demostró ser predictiva en 5 años de displasia de alto grado o cáncer en el 54% de los casos, experiencia equiparable a la descrita por Ullman y col, que observaron tal evolución en un período similar en el 53% de los casos, demostrándose un cáncer estadio 1 en un 18% de los pacientes colectomizados dentro de los 6 meses de la detección de la displasia de bajo grado, y estadio 2-3 en un 20% en los que se negaron a la vigilancia.^{47,48} Estos datos son discordantes con las series del Karolinska Institute y con el estudio de Lim y col que demuestra porcentajes de 3% y 10% de progresión a displasia de alto grado o DALM y displasia de alto grado o

cáncer respectivamente a 10 años.^{49,50}

- **Morfología macroscópica de la displasia (Displasia polipoide):** si bien la displasia de cualquier grado asociada a lesión o masa (DALM) ha sido tradicionalmente considerada indicación de cirugía, en la actualidad se acepta que no todos los tipos de displasia polipoide en pacientes con colitis ulcerosa tienen el mismo significado.

- **Displasia en un “pólipo adenoma-like”:** es factible de resear con polipectomía, estrechando la vigilancia.⁵¹⁻⁵³

- **Displasia de cualquier tipo en un pólipo no reseable endoscópicamente:** es indicación quirúrgica.¹

- **Displasia en mucosa plana:** se maneja según la clasificación histológica. La displasia de alto grado, debe confirmarse con un nuevo examen y en tal caso, es indicación de la colectomía ya que su hallazgo se asocia con la presencia de un cáncer en el 30-40% de los casos.

Recomendaciones en la colitis ulcerosa

Pesquisa: elección del momento y objetivo.

La colonoscopia, para descartar displasia o cáncer de colon, está aconsejada 8 a 10 años posterior al inicio de síntomas compatibles con colitis ulcerosa o Crohn. Debe evaluarse si hay cambio significativo que requiera reclasificación de la extensión de la enfermedad. La clasificación de extensión de enfermedad recomendada categoriza en: enfermedad extensa (mayor al ángulo esplénico) izquierda (no sobrepasa el ángulo esplénico con compromiso al menos histológico mayor o igual a 35 cm), proctosigmoiditis (recto con o sin lesión en sigmoides).¹ La extensión debe ser definida por endoscopia e histología, (elegiendo el método que demuestre compromiso más extenso) según la mayor extensión alcanzada, ya sea al *screening* o al diagnóstico.

Vigilancia: indicaciones, intervalo

Enfermedad extensa o izquierda

- **Evolución menor de 20 años:** Los pacientes con colitis ulcerosa extensa o izquierda con colonoscopia negativa al *screening* deben realizar la primera colonoscopia de vigilancia a 1 a 2 años del estudio mencionado.

En enfermedad extensa la confiabilidad se asume con las 33 biopsias tomadas cada 10 cm en cuatro cuadrantes; en pacientes con enfermedad menos extensa al *screening* está indicado biopsiar en 4 cuadrantes proximal a la lesión y cada 10 cm distalmente, y además en áreas sospechosas. En el recto-sigma

pueden obtenerse cada 5 cm por la mayor prevalencia de cáncer.

El intervalo de 2 años se basa en el tiempo reportado para desarrollo de un cáncer después de una colonoscopia de vigilancia.^{47,50} Luego de la primera colonoscopia de vigilancia negativa, el examen subsiguiente debe ser realizado en 1 a 2 años. Con 2 exámenes negativos, la próxima colonoscopia puede realizarse en 1 a 3 años hasta cumplidos 20 años de evolución de la enfermedad.

- **A partir de 20 años de evolución:** En ese momento, se recomienda realizar vigilancia cada 1 a 2 años, basado en que el riesgo de cáncer incrementa con el tiempo de evolución de la enfermedad.⁵¹

- **Factores de riesgo adicionales:** Los pacientes con CEP deben ser seguidos con colonoscopías anuales. Los pacientes con otros factores de riesgo, como historia familiar positiva de cáncer colorrectal pueden requerir intervalos de vigilancia más cortos, según criterio clínico, pero ello no está estandarizado.

Enfermedad rectosigmoidea

Los pacientes con proctosigmoiditis, por tener riesgo de nulo a pequeño de cáncer asociado a la enfermedad inflamatoria intestinal, deben manejarse con las recomendaciones de prevención de cáncer colorrectal similares a la población general.⁶ A pesar de no haber datos disponibles, la presencia de un parche cecal eritematoso con inflamación microscópica no debería alterar esta recomendación. En el caso de presentar histología característica de enfermedad inflamatoria intestinal a 35 cm, aunque la enfermedad macroscópica se limite a recto-sigma distal, se aconseja una vigilancia similar a la enfermedad izquierda o extensa.

Manejo de hallazgos anormales

Cualquier examen con al menos una biopsia categorizada como: “indefinida para displasia”, “displasia de bajo grado”, “displasia de alto grado”, o “adenocarcinoma”, es considerado un hallazgo anormal. El número de biopsias obtenidas puede afectar el muestreo, predisponiendo a una falla de detección de una displasia de alto grado y/o cáncer.¹ La decisión de la colectomía debe ser evaluada en base a la eficiencia de la vigilancia realizada, involucrando la calidad de la preparación, la suficiencia de las biopsias, y la presencia o ausencia de inflamación activa, que ocasionalmente puede dificultar la interpretación de las biopsias.

En los últimos años se ha aceptado que el manejo

de la displasia polipoide difiere de la displasia en mucosa plana, siendo importante el concepto de factibilidad de reseabilidad.

Estrategias de manejo:

• Displasia

- **Displasia de bajo grado en mucosa plana:** su presencia en una o más biopsias requiere la revisión de un patólogo experimentado en estas enfermedades.

El manejo es controvertido: la historia natural aún requiere investigación. Se ha reportado que en los pacientes que cumplen con un programa de vigilancia estricto, el hallazgo de esta anomalía durante la vigilancia no representa el mismo riesgo de progresión a displasia de alto grado o cáncer que cuando se presenta en el examen de *screening*.^{43,55} La variabilidad de datos de los estudios oscila en un riesgo de displasia de alto grado o cáncer a 5 años mayor al 50% versus ocurrencia infrecuente.^{47,50} Es reconocido que, ya sea con displasia de bajo grado como con un deficiente diagnóstico histológico por insuficiente muestreo colonoscópico, puede estar presente un cáncer no reconocido en el 20% de los individuos que son sometidos a cirugía a corto plazo.⁴³⁻⁴⁸ Por consiguiente, las opciones deben discutirse con los pacientes, ofreciéndoles una colectomía profiláctica, por la posibilidad de un adenocarcinoma sincrónico, en especial si el número de biopsias colonoscópicas es insuficiente, pero también informando las posibles complicaciones de la proctocolectomía restaurativa.

La displasia de bajo grado multifocal (2 ó más biopsias de un mismo examen de vigilancia) o repetitiva (2 ó más exámenes con al menos un foco de displasia de bajo grado) implica un consejo enérgico de colectomía total profiláctica. Las evidencias recientes indican que la progresión a 5 años es similar en ambos casos, debiendo aconsejarse una proctocolectomía profiláctica.⁴⁸

Opción no quirúrgica (elección de continuar la vigilancia) se recomienda un nuevo examen en 3 meses (máximo 6 meses) con suficiente muestreo para disminuir errores, independientemente de la uni o multifocalidad de la displasia de bajo grado en mucosa plana.

Opción no quirúrgica *con re-examen negativo posterior a una displasia de bajo grado en mucosa plana:* se aconseja, diferente a los plazos de rutina, continuar con exámenes frecuentes (cada 6 meses) y adecuado muestreo histológico.^{48,55}

- **Indefinido para displasia en mucosa plana:** su presencia en cualquier biopsia requiere la revisión de un patólogo experimentado en estas enfermedades. Si el diagnóstico es ratificado, se requiere una nueva colonoscopia de vigilancia en el término de 3 a 6 meses.

- **Displasia de alto grado en mucosa plana:** Debería confirmarse por un patólogo de un centro especializado.

Si se ratifica el diagnóstico: implica la realización de una proctocolectomía dado la proporción alta de adenocarcinomas sincrónicos y metacrónicos.^{43,47}

Lesiones elevadas (pólipos) con displasia

Lesiones elevadas dentro de las áreas de colitis (1 o más pólipos con aspecto de adenomas esporádicos reseables por polipectomía): realizar polipectomía y tomar 4 biopsias en área inmediatamente adyacente a la lesión elevada, enviadas a examen separadamente.⁵¹⁻⁵³

- Si la polipectomía es completa y las biopsias adyacentes negativas para displasia, y además, no hay displasia en otra área del colon, se requiere un nuevo examen en 6 meses. Si el mismo es negativo, puede volverse a la vigilancia de rutina.

- Si hay displasia en la mucosa circundante, o si la lesión polipoide no es reseable o no tiene el aspecto típico de un adenoma (se define displasia asociada a lesión o masa "DALM" asociada a la enfermedad), se justifica una proctocolectomía por un riesgo elevado de cáncer colorrectal sincrónico.

- La opción alternativa de realizar un colectomía segmentaria no se ha evaluado en la literatura y debe restringirse a pacientes cuidadosamente seleccionados, con dificultades serias para la cirugía.

En los casos de incertidumbre con respecto al manejo técnico, es apropiada la derivación a un centro terciario. Puede ser beneficioso marcar la lesión con coloración de India, antes de la derivación.

- Los pólipos "adenoma-like" encontrados en áreas del colon endoscópicamente y microscópicamente libres de enfermedad, pueden manejarse según las recomendaciones habituales postpolipectomía de adenomas esporádicos.⁵⁶

Recomendaciones para pacientes con colitis de Crohn

Los pacientes con enfermedad de Crohn limitada al intestino delgado deben manejarse según las recomendaciones para la población general para prevención del cáncer colorrectal, ya que no se consideran

de riesgo elevado para tal complicación.⁵⁶

Los pacientes colitis de Crohn tienen riesgo similar a la colitis ulcerosa para un compromiso colónico comparable en extensión y tiempo de evolución.

La información disponible sobre el riesgo de cáncer colorrectal en la colitis de Crohn es más limitada, en general basada en estudios retrospectivos, estudios poblacionales, y un solo estudio prospectivo reciente.⁵⁷ Se conoce poco sobre quimioprevención.⁵⁸

Selección de factores de riesgo para el diseño de un programa de vigilancia. Recomendaciones:

Duración de la enfermedad

Las recomendaciones son similares a la colitis ulcerosa en cuanto a comienzo de la vigilancia (8-10 años).

Extensión de la enfermedad

Arbitrariamente indicada la vigilancia a pacientes que tienen comprometido más de la tercera parte del colon al examen endoscópico (no se consensuó por el compromiso histológico).⁵⁸

Colangitis esclerosante primaria asociada: Debido al aumento del riesgo de cáncer colorrectal, las recomendaciones son similares al caso de la colitis ulcerosa (vigilancia anual) incluyendo también biopsias de mucosa endoscópicamente sana.

Otros factores de riesgo: igual que en la colitis ulcerosa, las evidencias aportada en casos de historia familiar de cáncer, debut temprano, grado de actividad endoscópica e histológica, son insuficientes para modificar las recomendaciones de vigilancia.

Pesquisa y vigilancia (selección, indicaciones, intervalo).

Pacientes con compromiso colónico de al menos un tercio de su superficie) de 8 a 10 años de evolución: deben seguir un algoritmo similar a la CU con iguales consideraciones antes y después de los 20 años.

Manejo de hallazgos anormales.

Las recomendaciones son equiparables a las de la colitis ulcerosa.

Debe notarse que, en caso de displasia o cáncer en una enfermedad segmentaria, no hay sustento bibliográfico para decidir el tipo de cirugía (una resección segmentaria o una proctocolectomía como en la colitis ulcerosa).

Adherencia al programa de vigilancia y consentimiento

Debe informarse a los pacientes que aunque un programa de vigilancia colonoscópica es lo mejor

que tenemos disponible, tiene sus limitaciones, ya que aún actuando el endoscopista más experimentado y el paciente más cumplidor, la vigilancia no es garantía absoluta de protección contra el desarrollo del cáncer colorrectal.

Se requiere que el paciente se informe sobre potenciales riesgos y beneficios de un programa de vigilancia. El médico debe llamar a los pacientes en los tiempos previstos aunque el calendario de estudios se hubiera diseñado desde el inicio. El incumplimiento del paciente debe motivar un aviso de alerta del médico sobre los riesgos de abandonar la vigilancia.

Mecanismos de exámenes de pesquisa y vigilancia

La eficacia de un programa de vigilancia depende de muchos factores: la selección de los pacientes, la práctica colonoscópica, la preparación del colon, el manejo de las biopsias y la comunicación entre los clínicos, patólogos y colonoscopistas ante hallazgos histológicos anormales.

Selección de los pacientes

Deben hacerse esfuerzos para minimizar la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal antes de examen de *screening* o vigilancia, a fin de conferir confiabilidad a la interpretación histológica de displasia.

Práctica colonoscópica y manejo de las muestras: es similar a la colitis ulcerosa, involucrando biopsias en cuatro cuadrantes cada 10 cm a lo largo del colon en la enfermedad extensa, y en el extremo proximal comprometido y distalmente cada 10 cm.

Situaciones Clínicas especiales

Pseudopólipos: en caso de pseudopólipos múltiples o que adquieren configuración en masa, no existe sustento bibliográfico suficiente que avalen las posibles recomendaciones. Según el caso, puede realizarse colectomía, resección segmentaria, polipectomía completa de todas las lesiones si es factible, o vigilancia rutinaria de áreas de mucosa plana con remoción de todas las lesiones polipoides sospechosas. Si la conducta es dudosa, se recomienda la derivación a un centro especializado.

Estenosis en la colitis ulcerosa: Una estenosis en la colitis ulcerosa es indicación firme de colectomía, debido al porcentaje elevado de asociación de un carcinoma subyacente.^{59,60} Puede intentarse traspo-

ner con el colonoscopio pediátrico (de 11 mm) tomando múltiples biopsias e incluso cepillado para citología en el sitio de la estenosis. Aun cuando estas muestras sean negativas para cáncer o displasia, el paciente tiene una probabilidad muy alta de presentar un cáncer, por lo que debe repetirse la colonoscopia en 3 a 4 meses, puede evaluarse realizar una tomografía computada. Adicionalmente, debe considerarse un diagnóstico de Crohn en lugar de colitis ulcerosa.

Estenosis en la Colitis de Crohn: Si el endoscopista puede trasponer una estenosis en una colitis de Crohn, es apropiado evaluar mediante una nueva endoscopia en 1 año. Si no es posible, puede intentarse con un equipo pediátrico, evaluando el colon proximal con una Rx de colon por enema o una tomografía computada. Es aconsejable derivar a un centro especializado. Si la enfermedad tiene ya 20 años de evolución, la posibilidad de un cáncer colorrectal concomitante asciende al 12%, por lo que debe considerarse la cirugía (colectomía total o resección segmentaria cuando fuera razonable) si el endoscopista es incapaz de evaluar el colon proximal a la estenosis.⁵⁸ La dilatación endoscópica con balón es posible en caso de estenosis cortas de la enfermedad de Crohn (<6 cm).⁶¹ La dilatación de estenosis larga puede implicar un riesgo de perforación.

Estenosis anal: En caso de una estenosis anal, debe realizarse un examen bajo la anestesia para descartar malignidad, dado el riesgo elevado de cáncer en esta situación.⁶² No hay datos bibliográficos para sustentar el intervalo recomendable para el control, por lo que el grupo de expertos que diseñó estas normas, consensó provisoriamente un examen anual bajo anestesia.

Nuevas técnicas endoscópicas: Recientes estudios indican que la cromoendoscopia puede reforzar la detección de lesiones displásicas en la enfermedad inflamatoria intestinal.^{63,64} Por ello el comité que elaboró los lineamientos de este consenso avala la incorporación de este método en la vigilancia. Se espera que el desarrollo de más nuevas técnicas mejore las presentes recomendaciones y la comprensión de la historia natural de la displasia.

Síndrome de Lynch (SL)

Dr Mario Barugel

El síndrome de Lynch (SL) o cáncer colorrectal hereditario no polipósido (HNPCC) es la forma más

frecuente de cáncer colorrectal (CCR) hereditario. Representa el 3-5% de todos los casos de CCR.¹

Desde la descripción inicial por Warthin en 1913 de la primera familia y la definición más acabada del SL por el Dr Henry Lynch a mediados de la década del '60, mucho se ha avanzado en su conocimiento, especialmente en la década pasada, con la identificación de las mutaciones genéticas características.^{2,3} En esta revisión se hará una reseña de las características clínicas, moleculares y del manejo de pacientes y familias con SL.

Características clínicas

El SL se caracteriza por la aparición de cánceres colorrectales y extracolónicos en varios integrantes de una familia. Entre los tumores extracolónicos es típico el cáncer de endometrio aunque también se consideran como neoplasias asociadas a los cánceres de estómago, ovario, uréter o pelvis renal, cerebro, intestino delgado, vía hepatobiliar o piel (tumores sebáceos).⁴ La asociación de HNPCC con tumores cerebrales, especialmente glioblastoma, se denomina síndrome de Turcot, mientras que el fenotipo caracterizado por HNPCC y tumores de la piel (keratoacantomas, adenomas sebáceos o adenocarcinomas sebáceos) se conoce con el nombre de síndrome de Muir-Torre.⁵

El cáncer se desarrolla por lo general a una edad temprana (frecuentemente antes de los 50 años) y pueden verse cánceres múltiples en un mismo individuo. El modo de herencia sigue un patrón autosómico dominante con una penetrancia del 80% para el desarrollo de CCR. La localización del CCR es proximal al ángulo esplénico en el 65% de los casos y se observa alta frecuencia de tumores sincrónicos y metacrónicos. Si bien la histología "como ninguna de las otras características" no es un criterio excluyente, se observa una mayor proporción de carcinomas mucinosos pobremente diferenciados y de linfocitos intratumorales (TIL: *tumor infiltrating lymphocytes*) y agregados linfoides peritumorales con características similares a los vistos en la enfermedad de Crohn (*Crohn's-like reaction*).⁴ Las tasas de supervivencia de los pacientes con CCR y SL son superiores a las de los CCR esporádicos. Es importante tener en cuenta que el HNPCC no excluye la presencia de pólipos, sino el diagnóstico de PAF y de los síndromes de poliposis hamartomatosas. Los pólipos adenomatosos de los pacientes con SL suelen ser únicos o escasos, en mayor proporción vellosos y con displasia de alto grado. Una característica im-

portante es la rápida progresión de adenoma a carcinoma, lo que justifica la repetición de las colonoscopías en intervalos cortos en esta población.⁶

Características moleculares

Las mutaciones germinales en uno de los genes reparadores de errores del ADN (genes MMR: *Mismatch repair genes*) se consideran como la base genética del SL.⁷ Estos genes codifican proteínas que intervienen en los procesos de reparación de los errores que se producen durante la replicación del ADN. Dichos errores consisten fundamentalmente en el mal apareamiento de las bases o en pequeñas inserciones o deleciones y que según hallazgos recientes están involucrados en las etapas iniciales del desarrollo de los adenomas colorrectales.⁸ Hasta la fecha se han descrito mutaciones patogénicas en los genes MLH1, MSH2, PMS2 y MSH6. Las mutaciones más frecuentes se encuentran en los genes MLH1 y MSH2 (más del 85% de los casos) y en menor medida MSH6 (<10%), mientras que las mutaciones en PMS2 son raras. El funcionamiento defectuoso de los mecanismos reparadores lleva a la acumulación de errores de la replicación e inestabilidad genética. El defecto de los mecanismos de reparación de errores, produce un fenotipo molecular característico conocido como inestabilidad de microsátélites. Los microsátélites son secuencias cortas repetitivas de mono o dinucleótidos cuya longitud se mantiene constante en todas las células de un individuo. La alteración de la longitud de los microsátélites en las células tumorales se conoce como inestabilidad de los microsátélites (MSI: *microsatellite instability*). De este modo se ven afectados genes claves que regulan la proliferación celular y la apoptosis que contienen microsátélites en sus regiones codificantes, lo cual lleva a la carcinogénesis.⁹ Se observa MSI en el 90% de los CCR de pacientes con diagnóstico clínico de SL de acuerdo a los criterios de Ámsterdam pero también se observa en el 15% de los CCR esporádicos. La búsqueda de MSI se realiza utilizando un panel de cinco marcadores. Si se hallan cambios en dos o más marcadores se define como inestabilidad alta (MSI-H = *microsatellite instability-high*).

Modo de herencia

El SL tiene una herencia autosómica dominante con alta penetrancia. La mutación germinal confiere al individuo una mayor predisposición para desa-

rollar CCR y otras neoplasias. Para que se inicie el proceso de inestabilidad genética y carcinogénesis debe producirse una inactivación o una mutación en la otra copia o alelo (mutación somática) en la célula del órgano blanco. De acuerdo a lo antedicho la probabilidad de transmitir el gen mutado a la descendencia es del 50%. El riesgo de un individuo con una mutación germinal de tener CCR a lo largo de su vida es del 70 a 80%. También existe un riesgo del 50-60% para cáncer de endometrio y del 10 al 20% para cánceres de estómago, vía biliar, uréter y ovario.¹⁰

Diagnóstico clínico de SL

A diferencia de la poliposis adenomatosa familiar, el SL carece de rasgos fenotípicos característicos. Los pacientes afectados son indistinguibles de los casos de CCR esporádico si no se piensa en la existencia de esta entidad ante cada paciente con CCR. Es importante estar atento ante un paciente afectado en edad temprana (menor de 50 años) y también realizar un cuidadoso interrogatorio acerca de los antecedentes familiares de neoplasias en 3 generaciones y en familiares de primero (hermanos, padres, hijos), segundo (abuelos, tíos, sobrinos) y tercer grado (primos).

En 1990 el Grupo Colaborativo Internacional de HNPCC estableció los Criterios de Ámsterdam I para el diagnóstico clínico de HNPCC. Con el objeto de incluir a las neoplasias extracolónicas se propusieron los Criterios de Ámsterdam II y posteriormente para contemplar situaciones especiales con alta probabilidad de SL se agregaron los criterios de Ámsterdam modificados.^{4,11,12}

Criterios de Ámsterdam I

Tres o más integrantes de una familia con CCR histológicamente verificado, uno de los cuales es familiar de primer grado de los otros dos.

El CCR afecta a por lo menos dos generaciones sucesivas.

Uno o más casos diagnosticados antes de los 50 años.

PAF debe ser excluida

Criterios de Ámsterdam II

Por lo menos 3 integrantes de una familia con un cáncer asociado a HNPCC (CCR, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal).

Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos.

Por lo menos 2 generaciones sucesivas deben estar

afectadas.

Por lo menos uno debe tener el diagnóstico antes de los 50 años.

Debe excluirse PAF en los casos de CCR.

Los tumores deben tener verificación patológica.

Criterios de Ámsterdam modificados

1. En familias muy pequeñas, dos casos de cáncer de colon en familiares de primer grado en 2 generaciones, uno de ellos diagnosticado antes de los 55 años.

2. En familias con 2 familiares de primer grado con cáncer de colon, un tercer familiar con un cáncer inusual de comienzo temprano o cáncer de endometrio.

En los casos en que no se cumplen los criterios de Ámsterdam, la probabilidad de SL es algo menor, pero si se reúnen determinadas condiciones el diagnóstico, puede sospecharse. En ese sentido son de utilidad las guías de Bethesda, que establecieron criterios de selección de pacientes con CCR o adenomas para la búsqueda de MSI. Si bien los criterios de Bethesda fueron originalmente siete e incluían a los criterios de Ámsterdam, actualmente se aconseja el uso de las Guías de Bethesda revisadas con cinco criterios.¹³

Guías de Bethesda revisadas para la búsqueda de MSI en tumores colorrectales:

1. Cáncer Colorrectal diagnosticado en un paciente menor de 50 años.

2. Presencia tumores colorrectales u otros asociados a HNPCC (*) sincrónicos o metacrónicos a cualquier edad.

3. Cáncer Colorrectal con histología (**) de MSI-H (***) diagnosticado en un paciente menor de 60 años.

4. Cáncer colorrectal con uno o más familiares de primer grado con CCR u otros tumores asociados a HNPCC. Uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años (o adenoma antes de los 40 años).

(*) Tumores asociados a HNPCC incluyen: Colorrectal, endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, vía biliar y cerebro (habitualmente glioblastoma en el síndrome de Turcot), adenomas de glándulas sebáceas y keratoacantomas en el síndrome de Muir-Torre, y carcinoma del intestino delgado.

(**) Presencia de *tumor infiltrating lymphocytes* (TIL), reacción linfocitaria *Crohn-like*, diferenciación mucinosa/células en anillo de sello, o patrón de crecimiento medular.

(***) MSI-H: se refiere a cambios en al menos 2 de los 5 paneles de marcadores de microsatélites recomendados por el Instituto Nacional del Cáncer (EE.UU.).

5. Cáncer Colorrectal con dos o más familiares de primer o segundo grado de cualquier edad, con CCR otros tumores asociados a HNPCC.

Diagnóstico molecular

El diagnóstico molecular se realiza mediante la identificación de una mutación patogénica en uno de los genes MMR, generalmente MLH1 o MSH2. En los miembros afectados de familias que cumplen con los criterios de Ámsterdam puede realizarse el test genético en busca de mutaciones directamente. En casos en los que se sospecha HNPCC pero que no se cumple con los criterios de Ámsterdam pueden aplicarse los criterios de Bethesda revisados para realizar un test de MSI. Si se halla MSI-H puede entonces realizarse la búsqueda de mutaciones.^{9,14} Es importante tener en cuenta que cierto tipo de mutaciones como por ejemplo las que afectan al gen MSH6 pueden no producir MSI por lo que la ausencia de MSI no descarta la presencia de mutaciones en los genes MMR.^{15,16} El material que se estudia para la búsqueda de las mutaciones es el ADN de los leucocitos, por lo que se requiere una simple extracción de sangre. En el caso de la búsqueda de MSI se requiere la extracción de sangre y de un taco histológico dado que la inestabilidad de los microsatélites se produce en el tejido tumoral tomando como referencia a los microsatélites del ADN leucocitario.

Teniendo en cuenta que no se hallan mutaciones en todas las familias que cumplen con los criterios de Ámsterdam, la presencia de un test genético negativo no descarta el SL. Por lo tanto, siempre es aconsejable iniciar la investigación de mutaciones con un individuo afectado, si es posible el caso más joven de la familia. Si el test es negativo no tiene sentido continuar la investigación en los familiares no afectados.

Una ayuda valiosa para la evaluación genética es la realización de técnicas de inmunohistoquímica para las proteínas MLH1, MSH2 y MSH6.¹⁷ La ausencia de expresión de proteínas MSH2 y MLH1 se correlacionan con MSI-H y pueden incluso orientar al biólogo molecular hacia cuál será el gen a investigar en primer término

Recomendaciones de vigilancia

En los pacientes con diagnóstico clínico o genético de SL se recomienda realizar colonoscopia completa cada 1 a 2 años a partir de los 20 a 25 años o 10 años antes de la edad del caso más joven de la primera (lo que ocurra primero).¹⁴ Esta reco-

mendación vale tanto para los individuos que ya han tenido cáncer como para los familiares de primer grado que no realizaron test genético. En el caso de que se hubiera identificado la mutación en una familia determinada, esta recomendación será seguida sólo por los individuos con mutaciones. También se aconseja vigilancia para cánceres de endometrio y ovario con examen ginecológico, ecografía transvaginal y determinación de CA 125 cada 1 a 2 años anual a partir de los 30 a 35 años.^{17,18} Se recomienda endoscopia digestiva alta y citología urinaria más ecografía en los miembros de familias con cánceres gástricos y del urotelio respectivamente. La colonoscopia de vigilancia está avalada por un estudio finlandés que demostró reducción de la incidencia a menos del 50% y de la mortalidad por CCR en un 65% en miembros en riesgo y con mutaciones pertenecientes a familias con HNPCC.¹⁹ Se desconoce la efectividad del resto de las recomendaciones.

Debe también considerarse a la colectomía subtotal especialmente en los pacientes ya afectados por CCR ya que el riesgo de CCR metacrónico puede llegar al 40% en 10 años.²⁰ También debe ofrecerse la posibilidad de anexohisterectomía profiláctica especialmente a las pacientes que serán operadas por CCR.

Abordaje general y consejo genético

El primer paso indispensable es obtener una adecuada historia familiar. Se debe obtener en lo posible la documentación histológica de la mayor parte de los casos. Con esta información es aconsejable derivar al paciente a un centro con experiencia en cáncer hereditario. En estos centros se confecciona el árbol genealógico y si la familia cumple con criterios de diagnóstico o de sospecha se incluye en un registro que deberá ser mantenido y actualizado permanentemente.

Se debe trabajar en forma interdisciplinaria y de acuerdo a la complejidad de los centros pueden incluirse gastroenterólogos clínicos, endoscopistas, patólogos, cirujanos, oncólogos, genetistas, biólogos moleculares, psicólogos, enfermeras y trabajadores sociales.

Se realizan reuniones de información familiar destinadas a todos los miembros que deseen participar donde se les explica las características del SL y el riesgo individual basado en el árbol genealógico. De acuerdo a dicho riesgo se informa acerca de las medidas de prevención y vigilancia. Siempre que sea posible se debe ofrecer la posibilidad del test genéti-

co proporcionando una adecuada información acerca de sus alcances y limitaciones, así como de sus riesgos en cuanto a consecuencias psicológicas, sociales y económicas (estigmatización, sentimiento de culpa en los no portadores de mutaciones cuando se han detectado en otros miembros de la familia, discriminación laboral y de los seguros de salud). También es importante que se les den las mayores garantías de confidencialidad de los resultados para minimizar dichos riesgos. Todas estas cuestiones deben ser adecuadamente clarificadas en un consentimiento informado.^{17,18}

Por otra parte es importante aclarar que el consejo debe ser realizado por profesionales entrenados ya que existe experiencia de consecuencias desastrosas por el mal uso de los tests genéticos.²¹ En caso de hallarse una mutación familiar, el beneficio es enorme, especialmente para los familiares directos del individuo afectado al que se le detectó la misma. Los familiares de primer grado a quienes se les había estimado un riesgo del 50% de portar la mutación y por lo tanto el riesgo del 40% (80% de penetrancia) de padecer CCR, pasan a tener sólo el riesgo de CCR esporádico (5-6%) si no presentan la mutación familiar y pueden ser excluidos de las recomendaciones de vigilancia intensiva. Los familiares con tests positivos pueden tener una mayor certeza de su riesgo y pueden planificar conductas preventivas adecuadas a una evaluación más precisa de su situación genética.

Conclusiones y perspectivas futuras

El conocimiento de la historia familiar de todos los pacientes y en especial la de aquéllos con ciertos tipos de cáncer, brinda una oportunidad única para salvar vidas. En el caso de identificar una familia con SL, los beneficios se extienden a todos los afectados, a los miembros en riesgo y a las generaciones futuras. El desarrollo y la mayor accesibilidad de los tests genéticos permitirán personalizar las medidas preventivas. La expansión de los conocimientos de Biología Molecular y de los mecanismos de carcinogénesis permitirá contar con más armas para la quimioprevención que se encuentra actualmente en las etapas iniciales de su desarrollo. Por otra parte, teniendo en cuenta que más del 20% de los CCR se consideran como CCR familiar y que su base genética, que incluiría a genes de baja penetrancia y a factores epigenéticos, comienza a ser dilucidada, el futuro es aún más apasionante.^{7,18}

Prevención del cáncer colorrectal en los síndromes de poliposis hereditarios

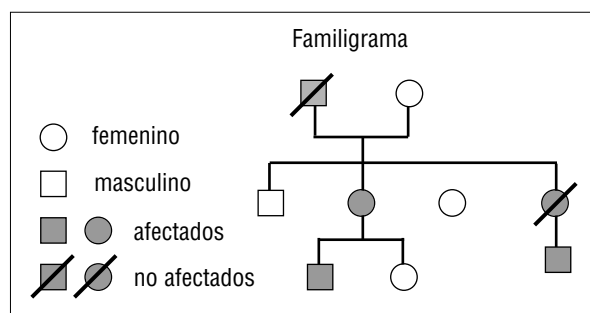
Dr Alejandro Gutiérrez - Dra Karina Collia Avila

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) junto a sus variantes clínicas (poliposis atenuada, Sme de Gardner y de Turcot) se caracteriza por ser un trastorno hereditario autonómico dominante con un riesgo de cáncer colorrectal del 100% así como de cáncer de otras localizaciones aunque con menor frecuencia (duodeno 4-12%).^{1,2}

Teniendo esta patología una penetrancia del 100%, todo individuo que herede la mutación desarrollará la enfermedad, existiendo la oportunidad de un diagnóstico y tratamiento precoz. La clave de ello es la organización en árboles familiares, famigramas (figura 1) con determinación del riesgo, vigilancia, pruebas y tratamientos, siendo el único modo de mantener el uso de éstos la creación de un Registro (recomendación de tipo B).^{1,3,4}

Los Registros nos permiten una adecuada pesquisa a través de la información a las familias (figura 1), facilitando el testeo y concertando reuniones familiares, siendo el consejo genético parte esencial de estos. Además, el Registro permite la educación del personal del salud manteniendolos actualizados en forma constante.

Figura 1. Árbol familiar



El diagnóstico se puede realizar de tres maneras:

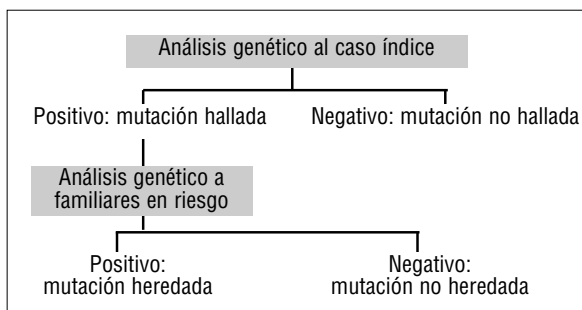
1- Por sus síntomas: aquellos que no tienen antecedentes familiares (el primero en la familia, con una mutación espontánea) o que lo ignoren. En este grupo la pesquisa no puede ser realizada y el diagnóstico es efectuado cuando consulta con síntomas. En ellos el diagnóstico suele ser tardío y en algunos casos ya presentan un cáncer de colon o recto.

2- or endoscopía: pacientes que pertenecen a familias con PAF que están registrados en la base.

3- Por estudios genéticos: pacientes en los cuales se realiza el análisis genético antes de realizarle los estudios endoscópicos.

De poder realizar los estudios genéticos (figura 2) en busca de mutaciones en el brazo largo del cromosoma 5, el mismo primero debe realizarse a un paciente con diagnóstico de PAF (caso índice), si en él se halla la mutación, se ofrecerá a los familiares en riesgo (padres, hijos y hermanos – familiares de primer grado), si fuera negativo se deberá realizar la búsqueda del gen recesivo MYH, el cual ha sido descrito en el año 2003 como relacionado a PAF.⁵⁻⁷ En caso de que este último tampoco fuera hallado estará indicado realizar pesquisa endoscópica.² Existen pocos trabajos que informen acerca de la edad en la cual comenzar a realizarla, aunque la mayoría de los grupos sugiere hacerlo luego de los 10 ó 12 años, ya que el diagnóstico genético antes de dicha edad no cambiará la conducta terapéutica.^{8,9}

Figura 2. Sistemática de diagnóstico genético



En el caso de que la mutación no fuera hallada en los familiares en riesgo cuando ésta ya es conocida, significa que el individuo no ha heredado el defecto genético y por lo tanto no desarrollará la enfermedad. Este grupo de individuos tiene el mismo riesgo de cáncer colorrectal que la población general y en ellos está indicado realizar colonoscopías a los 18, 25 y 35 años.^{9,10}

En el caso de no contar con estudios genéticos se deberá realizar pesquisa endoscópica. La misma debe comenzar a los 10 ó 12 años con sigmoidoscopías flexibles o con videocolonoscopías, siendo esta última de elección en individuos que pertenezcan a familias con PAF atenuada (variante geno-fenotípi-

ca caracterizada por presencia de menos de 100 pólipos adenomatosos, de localización proximal y con edad de aparición más tardía).¹¹⁻¹³

Una vez realizado el diagnóstico se deberá pensar en la oportunidad quirúrgica: ¿cuándo operar y qué cirugía realizar? Dependerá de la severidad de la enfermedad y de la existencia de síntomas debiendo ser tan pronto como sea posible luego del diagnóstico en los casos severos y en los pacientes sintomáticos. En la actualidad se está intentando realizar una correlación entre los hallazgos genéticos, el grado de severidad y el tiempo y tipo de cirugía, sugiriendo que en aquellos pacientes con mutaciones en el llamado sitio caliente del gen, codon 1309 (poliposis severa), debería realizarse prontamente una colectomía con pouch ileal.^{3,14}

Las cirugías indicadas en esta enfermedad son:

- Colectomía con ileostomía definitiva: pacientes con incontinencia severa, con tumores de recto bajo avanzado y en aquellos en que se encuentre contraindicado el pouch.^{3,15,16}

- Colectomía con pouch ileal: aquellos pacientes con afectación severa colónica, poliposis en manto del recto, y en aquellos pacientes que a pesar de tener un recto con escasos pólipos no podrán ser seguidos en forma segura para prevenir un cáncer en el recto remanente. Existen pocos reportes de adenomas en el pouch ileal, pero a partir de su existencia está indicada realizar endoscopías del pouch cada 3 a 5 años.¹⁶⁻²¹

- Colectomía total con ileorrectoanastomosis: en pacientes con afectación escasa del recto, pasibles de seguimiento y en quienes las mutaciones se encuentren en la región de poliposis atenuada. En este grupo luego de la colectomía deberemos realizar endoscopías del recto remanente cada 6 meses a 1 año, dependiendo de los hallazgos. Bertario y col demostraron un incremento del riesgo de cáncer de recto relacionado con la mutación entre los codones 1250 y 1464 (localización de la poliposis florida). No es necesario tener el análisis genético para determinar el tipo de cirugía en el caso de que el colon y el recto se encuentre tapizado de adenomas.²²⁻²⁷

Al ser la PAF una mutación germinal, el defecto genético se hallará en todas las células del organismo dando lugar a las manifestaciones extracolónicas. Las lesiones más importantes ubicadas fuera del colon son los tumores desmoides y el cáncer de duodeno ya que son la segunda causa de muerte luego del cáncer colorrectal en este grupo.²

La pesquisa de tumores desmoides se realizará con

tomografía computada en los individuos afectados de familias con historia de desmoides o con mutaciones ubicadas entre los codones 1444 y 1578.

Los adenomas duodenales se presentan en entre 45 y el 96%, teniendo este grupo un riesgo de cáncer de duodeno del 4 al 12%, por este motivo dentro de la pesquisa se deben realizar endoscopías digestivas altas a partir de los 25 años de elección con endoscopia de visión lateral con intervalos que dependerán de los hallazgos. Spigelman propuso una estadificación por la cual se rigen la mayoría de los Registros internacionales, incluido nuestro grupo. (tablas 1 y 2)^{9,15,28}

Tabla 1. Vigilancia en la poliposis adenomatosa duodenal

	Estadificación de Spigelman		
	1	2	3
nº de pólipos	1-4	5-20	más de 20
tamaño en mm	1-4	5-10	más de 10
histología	tubular	mixto	velloso
displasia	leve	moderada	severa

Tabla 2. Estadios en la vigilancia de la poliposis adenomatosa duodenal

Estadio	Estadificación de Spigelman	
	Puntaje	Seguimiento
I	1-4	endoscopia c/4-5 años
II	5-6	endoscopia c/3 años quimioprevención terapia endoscópica
III	7-8	endoscopia c/1-2 años quimioprevención terapia endoscópica
IV	9-12	DPC igual a anterior

DPC: duodenopancreatoclectomía

El tratamiento con Sulindac no ha probado ser aun totalmente efectivo en el tratamiento de los pólipos duodenales, como tampoco la terapia antiácida ni el uso de calcio y calciferol, mientras que se observó una disminución del tamaño y del número

de pólipos con 600 mg de celecoxib por día.^{15,29,30}

En rectos afectados también se puede realizar tratamiento médico con celecoxib, hasta la fecha el único inhibidor de la COX 2 aprobado por la FDA con dicho fin. Se ha demostrado que disminuyen el número y el tamaño, con dosis de 800 mg/día, pero aún se necesitan más trabajos para conocer su efecto a largo plazo.³⁰

Está indicado en: pacientes que aguardan la colectomía, pacientes con ileorrectoanastomosis y en el manejo de la poliposis duodenal severa.

Existen otros síndromes de poliposis hereditarios que se caracterizan por la aparición de pólipos hamartomatosos, siendo los más frecuentes la Poliposis Juvenil y el Síndrome de Peutz Jeghers. Éstos al igual que la PAF, se caracterizan por tener una herencia autosómica dominante y ser una mutación germinal. Por lo tanto, en estos grupos se encuentra aumentado tanto el riesgo de cáncer colorrectal como de otras localizaciones. (tabla 3)³¹

En el Síndrome de Peutz Jeghers se describe un riesgo de cáncer de colon de 24-39%, mientras que en la Poliposis Juvenil varía del 9 al 50%.^{9,31-33.}

Tabla 3. Neoplasias en el Síndrome de Peutz Jeghers

Neoplasias en Peutz Jeghers	
- A nivel gastrointestinal: (10%) Colon, duodeno, estómago, páncreas	
- A nivel extraintestinal:	
Mama	
Tumores del cordón sexual con túbulos anulares	
Adenoma malignum	
Tumor mucinoso de ovario, tumor de las células de Sertoli	
Tiroides	

La pesquisa en el síndrome de Peutz Jeghers deberá realizarse de la siguiente forma. (tablas 4 y 5)^{34,35}

Tabla 4: Pesquisa en Síndrome de Peutz Jeghers I

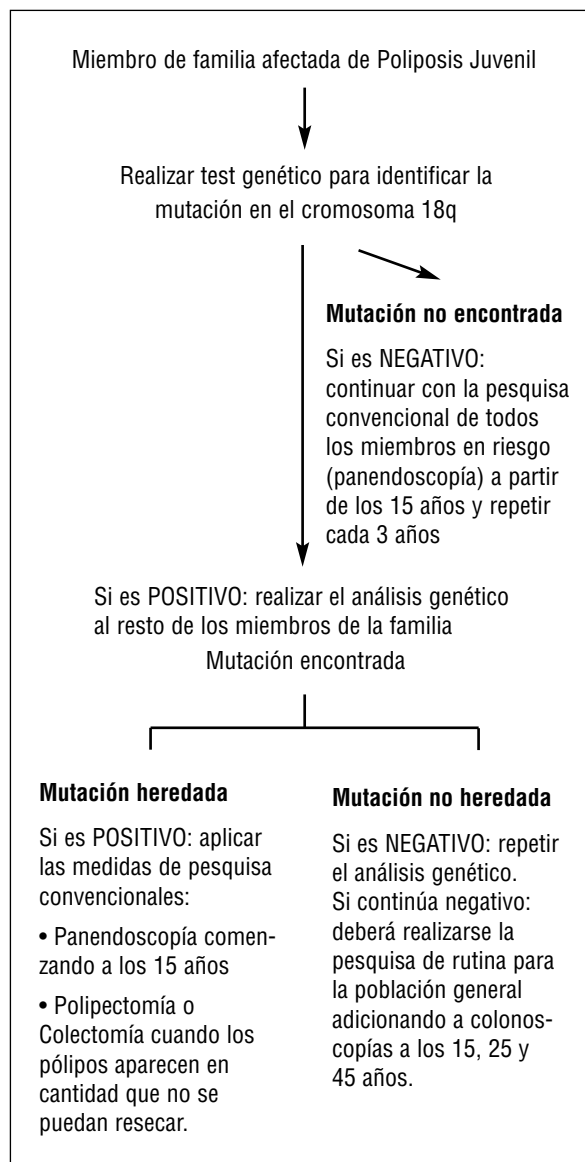
RECOMENDACIONES	
Examen ginecológico	Anual
Cepillado cervical	Trienal
Examen mamario	Anual
Mamografía	Bienal
Examen testicular	Anual

Tabla 5. Pesquisa en Síndrome de Peutz Jeghers II

RECOMENDACIONES	
Hemoglobinemia	Anual
Ecografía mamaria	Anual
Endoscopia alta y baja	Bienal
Tránsito de intestino delgado	Bienal

En la Poliposis Juvenil la pesquisa óptima no ha sido aún consensuada, aunque se sugiere el siguiente algoritmo. (figura 1)⁹

Figura 3. Algoritmo de pesquisa en la Poliposis Juvenil



La colectomía está indicada cuando existe displasia, hay pólipos no resecables por endoscopia o existe hemorragia severa y/o recurrente.

Para concluir esta revisión se adjunta una guía de consulta de las categorías de riesgo de cáncer colorrectal y las recomendaciones de pesquisa correspondientes consensuada en Argentina por las siguientes sociedades científicas:

- Asociación Médica Argentina.

- Asociación Argentina de Oncología Clínica.
- Endoscopistas Digestivos de Buenos Aires.
- Federación Argentina de Asociaciones de Endoscopia Digestiva.
- Federación Argentina de Gastroenterología.
- Sociedad Argentina de Cancerología.
- Sociedad Argentina de Coloproctología.
- Sociedad Argentina de Gastroenterología.

Tabla 6. GUIA DE RECOMENDACIONES PARA LA PESQUISA DEL CÁNCER COLORRECTAL CONSENSO ARGENTINO 2004

GRUPO DE RIESGO PROMEDIO (70-80% DEL TOTAL)	RECOMENDACIÓN		
	INICIO	OPCIONES(#)	INTERVALO
A: Toda la población de 50 años o más, asintomática y sin factores de riesgo	50 años	1- TSOMF	1- Anual. Si es +: Estudio total del colon
		2- Ex. Proctológico (Tacto rectal + FRSC)	2- C/5 años. Si es +: Estudio total del colon
B: Cáncer colorrectal en un familiar de 2º ó 3º grado	50 años	3- TSOMF + Ex. Proctológico (Tacto rectal + FRSC)	3- TSOMF Anual + FRSC c/5 años. Si es +: Estudio total del colon
C: Cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos en un familiar de 1er grado mayor de 60 años o en dos de 2º grado	40 años	4- Estudio total del colon	4-
		a) CEDC + tacto rectal o b) Colonoscopia + tacto rectal	a) Cada 5 años b) Cada 10 años

Abreviaturas: TSOMF: Test de sangre oculta en materia fecal.

FRSC: Fibrorrectosigmoidoscopia.

CEDC: Radiología de colon por enema con doble contraste.

(#) *La elección del método debe ser valorada por el médico en el contexto clínico y de acuerdo a la calidad relativa de los métodos de estudio disponibles en una comunidad determinada. La decisión debe ser tomada en conjunto con el paciente luego de informarle sobre las ventajas y limitaciones de las distintas opciones.*

(*) *Estudio total del colon:*

La colonoscopia hasta ciego es el método de elección.

Si la colonoscopia no permite evaluar la totalidad del colon se realizará un colon por enema con doble contraste. Con la colonoscopia, el CEDC y la FRSC siempre se efectuará un tacto rectal.

El colon por enema con doble contraste debe asociarse con una FRSC si es necesario mejorar la visualización rectosigmoidea.

GRUPO DE RIESGO MODERADO (20-30% DEL TOTAL)	INICIO	RECOMENDACIÓN	INTERVALO
Antecedente personal de 1 ó 2 pólipos adenomatosos tubulares < de 1 cm	Desde la resección endoscópica completa	Colonoscopia	A los 5 años. (*) Si es normal a los 5 años incluir en riesgo bajo.
Antecedente personal de adenoma > de 1 cm o componente veloso > 25% o displasia de alto grado ó 3 a 4 adenomas de cualquier tamaño (descartar Poliposis Adenomatosa Familiar)	Desde la resección endoscópica completa	Colonoscopia	A los 3 años. Si es normal repetir a los 5 años. Si nuevamente es normal incluir en riesgo bajo.
Más de 5 adenomas ó 3 mayores de 1 cm	Desde la resección completa	Colonoscopia	Al año y luego de acuerdo a hallazgos.
Antecedente personal de cáncer colorrectal operado y reseccionado con intento curativo (Vigilancia)	Luego de la Cirugía (#)	Colonoscopia	A los 3 años. Si es normal cada 5 años.
Antecedente de cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos en un familiar de 1er grado menor de 60 años o en 2 ó más a cualquier edad	A partir de los 40 años o 10 años antes del caso familiar más joven	Colonoscopia	Cada 5 años.

(#) *Asumiendo que el examen total del colon se efectuó en el momento o previamente a la intervención quirúrgica. Si esto no fue posible se debe estudiar el resto del colon dentro de los 3 a 6 meses de la cirugía.*

GRUPO DE RIESGO ELEVADO O ALTO (5-10% DEL TOTAL)	INICIO	RECOMENDACIÓN	INTERVALO
A: Antecedentes de poliposis adenomatosa familiar (PAF)	10-12 años	FRSC Considerar test y asesoramiento genético en centro especializado	Cada 1-2 años Si es + debe indicarse colectomía (&)
B: Antecedentes de cáncer colónico hereditario no asociado a poliposis (Criterios Amsterdam/Bethesda)	Desde los 20-25 años	Colonoscopia Test y asesoramiento genético en centro especializado	Cada 1-2 años
C: Enfermedad inflamatoria intestinal (rectocolitisulcerosa y enfermedad de Crohn) (#)	A: Colitis izquierdas y enfermedad de Crohn a partir de los 12 años de evolución	Colonoscopia (con biopsias para detectar displasia)	Cada 1-2 años
	B: Pancolitis a partir de los 8 años de evolución		Cada 1-2 años

(&) *En caso de indicarse colectomía total con ileorrectoanastomosis debe continuarse con la vigilancia endoscópica rectal anual y del tracto digestivo alto mediante endoscopia esofagogastroduodenal cada 1-3 años de acuerdo a los hallazgos. Se aconseja consulta en centro especializado.*

(#) *Para la Enfermedad de Crohn, si bien no existe evidencia firme, se recomienda un programa de vigilancia moderada mediante colonoscopia y biopsias para detectar displasia cada 1-2 años a partir de los 12 años de evolución.*

Referencias de "Vigilancia del cancer colorrectal en la enfermedad inflamatoria intestinal"

1. Itzkowitz, SH. Present DH for the Crohn's and Colitis Foundation of America Colon Cancer in IBD Study Group. Consensus Conference: Colorectal Cancer Screening and Surveillance in Inflammatory Bowel Disease. *Inflm Bowel Dis* 2005;11:312-314.
2. Eaden JA, Abrams K, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48:526-535.
3. Ransohoff DF. Colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988;94:1089-1091.
4. Gyde SN, Prior P, Allan R, Stevens A, Jewell D, Truelove S, Lofberg R, Brostrom O and Hellers G. Colorectal cancer in ulcerative colitis: A cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988;29:206.
5. Greenstein AJ, Sachar DB, Pucillo A, Vassiliades G, Smith H, Kreef I, Geller SA, Janowitz HD, Aufses AH Jr. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: clinical and pathologic features. *Mt Sinai J Med* 1979;46:25-32.
6. Ekbon A, Helmick C, Zack M and Adami H. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population based study. *N England J Med* 1990;323:1228.
7. Riddell RH. Screening strategies in gastrointestinal cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1990;175:177-184.
8. Eaden JA, Mayberry JF. British Society for Gastroenterology. Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002;51:10-2.
9. Moum B, Ekbon A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1564-1569.
10. Rhodes JM, Gut. Ulcerative colitis extent varies with time but endoscopic appearances may be deceptive 2001; 49:322-323.
11. Jones HW, Grogono J, Hoare AM. Surveillance in ulcerative colitis: burdens and benefit. *Gut* 1988;29:325-331.
12. Mathy C, Schneider K, Chen YY, Varma M, Terdiman JP, Mahadevan U. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflam Bowel Dis* 2003;9:351-355.
13. Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS, et al. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996;110:331-338.
14. Broome U, Lindberg G, Lofberg R. Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. A risk factor for the development of dysplasia and DNA aneuploidy. *Gastroenterology* 1992;102:1877-1880.
15. Kornfeld D, Ekbon A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 1997;41:522-525.
16. Broome U, Lofberg R, Veress B, et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995;22:1404-1408.
17. A Sambuelli, R Terg, S Negreira, A Gil, E Coronel, L Moreno, S Huernos, Z Kogan, A Cabanne, I Doldán, J Bai. Increased Risk of Malignancies in Patients with Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis. A Case Control Study *Gastroenterology* 2002,123:A.
18. Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Mahoney DW, Zinsmeister AR, Offord KP, Melton LJ. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1996;110:432-440.
19. Loftus EV Jr, Aguilar HI, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Krom RA, Zinsmeister AR, Graziadei IW, Wiesner RH. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1998;27:685-690.
20. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH Jr. Cancer. Patterns of neoplasia in Crohn's disease and ulcerative colitis 1980;46:403-407.
21. Devroede GJ, Taylor WF, Sauer WG, Jackman RJ, Stickler GB. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis *N Engl J Med* 1971;285:17-21.
22. Michener WM, Farmer RG, Mortimer EA. Long-term prognosis of ulcerative colitis with onset in childhood or adolescence. *J Clin Gastroenterol* 1979;1:301-305.
23. Eaden JA, Mayberry JF. Colorectal cancer complicating ulcerative colitis: a review. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 2710-2719.
24. Prior P, Gyde SN, Macartney JC, Thompson H, Waterhouse JA, Allan RN. Cancer morbidity in ulcerative colitis. *Gut* 1982;23:490-497.
25. Edwards FC and Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis III. Complications. *Gut* 1964;5:1.
26. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, Williams C, Price A, Talbot I, Forbes A. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-459.
27. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998;115:1079-1083.
28. Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, Ekbon A. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;120:1356-1362.
29. Eaden J, Abrams K, Ekbon A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:145-153.
30. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, Yogendran M. Does the use of 5-aminosalicylates in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2003;98:2784-2788.
31. Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, Kane SV, Hanauer

- SB. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1989;97:255-259.
32. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Knesebeck A, Brezinski A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:29-32.
 33. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, Brentnall TA. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001;134:89-95.
 34. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003;124:889-893.
 35. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343:1249-1252.
 36. Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1225-1232.
 37. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, Brentnall TA, Stevens AC, Levine DS, Dean PJ, Kimmey M, Perera DR, Rabinovitch PS. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1611-1620.
 38. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:204-211.
 39. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2004;126:1634-1648.
 40. Morson BC, Pang LSC. Rectal biopsy is an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut* 1967;8:423-424.
 41. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, Ahren C, Correa P, Hamilton SR, Morson BC, Sommers SC, Yardley JH. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical implications. *Hum Pathol* 1983;14:931-938.
 42. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 1990;31:800-806.
 43. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343:71-74.
 44. Dixon MF, Brown LJ, Gilmour HM, Price AB, Smeeton NC, Talbot IC, Williams GT. Observer variation in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis. *Histopathology* 1988;13:385-397.
 45. Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, Alsaigh N, Rybicki LA, Fogt F. Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol* 2002;15:379-386.
 46. Melville DM, Jass JR, Morson BC, Pollock DJ, Richman PI, Shepherd NA, Ritchie JK, Love SB, Lennard-Jones JE. Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: comparison with clinical outcome. *Hum Pathol* 1989;20:1008-1014.
 47. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, Talbot IC, Price AB, Wilkinson KH. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;107:934-944.
 48. Ullman TA, Croog T, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1311-1319.
 49. Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, Rubio C. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:615-620.
 50. Lim CH, Dixon MF, Vail A, Forman D, Lynch DA, Axon AT. dysplasia in ulcerative colitis. *Histopathology* 1988;13:385-397. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003;52:1127-1132.
 51. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, Goldstein E, Weiser J, Schiller J, Wayne JD, Present DH. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999;117:1295-1300.
 52. Engelsgjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999;117:1288-1294.
 53. Odze RD, Farraye FA, Hecht JL, Hornick JL, et al. Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:534-541.
 54. Lashner BA, Provencher KS, Bozdech JM, et al. Worsening risk for the development of dysplasia or cancer in patients with chronic ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:377-380.
 55. Woolrich AJ, DaSilva MD, Korelitz BI. Surveillance in the routine management of ulcerative colitis: the predictive value of low-grade dysplasia. *Gastroenterology* 1992;103:431-438.
 56. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C, Gastrointestinal Consortium Panel, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-560.
 57. Sachar DB. Cancer in Crohn's disease: dispelling the myths. *Gut* 1994;35:1507-1508.

58. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, et al. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001;120:820-826.
59. Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut* 1992; 33:938-941.
60. Reiser JR, Wayne JD, Janowitz HD, et al. Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:119-122.
61. Saunders BP, Brown GJ, Lemann M, et al. Balloon dilation of ileocolonic strictures in Crohn's disease. *Endoscopy* 2004;36:1001-1007.
62. Connell WR, Sheffield JP, Kamm MA, et al. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35:347-352.
63. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, et al. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:256-260.
64. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-888.
10. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003;138:560-570.
11. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-425.
12. Syngal S, Fox EA, Eng C, Kolodner RD, Garber J. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. *J Med Genet* 2000;37:641-645.
13. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-262.
14. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, Ganiats T, Levin T, Woolf S, Johnson D, Kirk L, Litin S, Simmang C. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence *Gastroenterology* 2003;124:544-560.
15. Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F, Sandkuijl L, Moller P, Genuardi M, Van Houwelingen H, Tops C, Van Puijtenbroek M, Verkuijden P, Kenter G, Van Mil A, Meijers-Heijboer H, Tan GB, Breuning MH, Fodde R, Wijnen JT, Brocker-Vriends AH, Vasen H. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations: Impact on counseling and surveillance *Gastroenterology* 2004;127:17-25.
16. Offit K. MSH6 mutations in hereditary nonpolyposis colon cancer: another slice of the pie. *J Clin Oncol* 2004;22:1-3.
17. Giardiello FM, Bresinger JD, Petersen GM. AGA Technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121:198-213.
18. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:919-993.
19. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, De La Chapelle A, Mecklin JP. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829-834.
20. Box JC, Rodriguez-Bigas MA, Weber TK, Petrelli NJ. Clinical implications of multiple colorectal carcinomas in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1999;42:717-772.
21. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, Luce MC, Hyland LM, Bacon JA, Booker SV, Parker RD, Hamilton SR. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1997;336:823-827.

Referencias de "Síndrome de Lynch"

1. Hadley DW, Jenkins JF, Dimond E, de Carvalho M, Kirsch I, Palmer CGS. Colon Cancer screening practices after genetic counseling and testing for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:39-44.
2. Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma. *Arch Intern Med* 1913;12:546-555.
3. Lynch HT, Shaw MW, Manguson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. *Arch Intern Med* 1966;117:206-212.
4. Vasen HFA, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT, the ICG-HNPCC. New criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the international Collaborative Group on HNPCC (ICG-HNPCC). *Gastroenterology* 1999;116:1453-1456.
5. Lucci-Cordisco E, Zito I, Gensini F, Genuardi M. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer and related conditions. *Am J Med Genet* 2003;122:325-334.
6. Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF. Overview of natural history, pathology, molecular genetics and management of HNPCC (Lynch syndrome). *Int J Cancer* 1996;69:38-43.
7. Sinicrope FA. Insights into Familial Colon Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:216-217.
8. De Jong AE, Morreau H, Van Puijtenbroek, Eilers PHC, Wijnen J, Nagengast FM, Griffioen G, Cats A, Menko FH, Kleibeuker JH, Vasen FA. The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology* 2004;126:42-48.
9. Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barrett JC. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:153-158.

Referencias de “Prevención del cáncer colorrectal en los síndromes de poliposis hereditarios”

1. King JE, Dozois RR, Lindor NM, et al. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:57-67.
2. Lawrence AP, Ahnen DJ. Clinical features and diagnosis of FAP and HNPCC, 2005 Up to date-january-versión 13.1.
3. Church J, Simmang C. Practice parameters for treatment of patients with dominantly inherited colorectal cancer (Familial Adenomatous Polyposis and Hereitary Nonpolyposis Colorectal Cancer). *Standards Tarks Force* 2004.
4. Goldberg JE, Perry WP. Familial Adenomatous Polyposis . *Clinics in colon and rectal surgery* 2002;15:105-112.
5. Sieber O, Lipton L, crabtree M, et al. Multiple Colorectal Adenomas, Classic Adenomatous polyposis and Germ Line Mutations in MYH. *NEJM* 2003;348:791-799
6. Al Tassan N, Chmiel N, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C T: A mutations in colorectal tumors *Nature Genetics* 2002;30:227-232.
7. Marra G, Jiricny JN̄ ¿Multiple Colorectal Adenomas Is their number up? *GENOMIC MEDICINE* 2003;348: 919-932.
8. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Uptuda: genetic Testing for Cancer Susceptibility. *J. Clin Oncol* 2003;21:2397.
9. Bonis, PAL, Ahnen, DJ, “Screening strategies in patients and families with colon cancer syndromes Up to date 2003.
10. Church J, Oakley J, Wu J, “Pouch polyposis after ileal pouch anastomosis for familial adenomatous polyposis”. *Dis Colon Rectum* 1996;39:584-586.
11. Read, Thomas E. “Screening for Colorectal Cancer”. *Perspectives in Colon and Rectal Surgery* 1999;12:1-16.
12. Vasen HFA, van Duijvendijk P, Buskens E, et al. Decision analysis in the surgical treatment of patients with familial adenomatous polyposis: a Dutch – Scandinavian collaborative study including 659 patients. *Gut* 2001;49:231-235.
13. Ponz de Leon, et al: “Phenoype genotype correlations in extended family with adenomatosis coli and unusual APV gene mutation” *Dis Colon Rectum* 2001;44:1597-1604.
14. Church JM, McGannon E, Burke C, “Teenagers with familial adenomatous polyposis: what is their risk for colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2002;45:887-889.
15. Church, James, M, “Familial Adenomatous Polyposis: A Review”. *Perspectives in Colon and Rectal Surgery* 1995; 8:203-225.
16. Graziano, Alfredo: “Poliposis Adenomatosa Familiar. Relato oficial XIX Congreso Argentino de Coloproctología, 1994”. *Rev. Argent. Coloproc.* 1994;6:57-82.
17. Bjok J, Akerbrant H, Iselius L, et al. Risk factorrrs for rectal cancer morbidity and mortality in patient with familial adenomatous polyposis after colectomy and ileorectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1719-1725.
18. Church, James, M, “Familial Adenomatous Polyposis: A Review”. *Perspectives in Colon and Rectal Surgery* 1995; 8:203-225.
19. Church J, Med M, Burke C, et al. Predicting polyposis severity by proctoscopy. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1249-1254.
20. Church James M. Mucosal ischemia caused by desmoid tumors in patients with Familial Adenomatous Polyposis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:661-663.
21. Ko C, Rusin L, Schoetz D, et al. Does better functional result equate with better quelity of life? *Dis Colon Rectum* 2000;43:829-837.
22. Bjok J, Akerbrant H, Iselius L, et al. Outcome of primary and secondary ileal pouch anal anastomosis in patient with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2001;44:984-992.
23. Bjok J, Akerbrant H, Iselius L, et al. Risk factorrrs for rectal cancer morbidity and mortality in patient with familial adenomatous polyposis after colectomy and ileorectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1719-1725.
24. Church J, Fazio V, Lavery I, et al. Quality of life after prophylactic colectomy and ileorectal anastomosis in patients with Familial Adenomatous Polyposis. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1404-1408.
25. Jang YS, Steinhagen RM, Heimann T.M. Colorectal Cancer in Familial Adenomatous Polyposis. *Dis Colon Rectum* 1997;40:312-316.
26. Penna C, Tired E, Daude F, Parc R. Results of Ileal J Pouch Anal Anastomosis in Familial adenomatous Polyposis Complicated by Rectal Carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1994;37:157-160.
27. Soravia C. Comparison of ileal pouch anal anastomosis and ileorectal anastomosis in patients with Familial Adenomatous Polyposis. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1028-1034.
28. Spigelman CB, Willians IC, Talbot P, et al. Upper gastrointestinal cancer in patient with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;(2):783-785.
29. Seow Choen F, Vijayan V, Keng V. Prospective randomized study of sulindac versus calcium and calciferol for upper gastrointestinal polyps in familial adenomatous polyposis. *British Journal of Surgery* 1996;83:1763-1766.
30. Steinbach G. The effects of celecoxib, a ciclooxigenase 2 inhibitor, in familial adenomatous familial, *New Eng J Med* 2001;342:1946-1952.
31. Harmed RK, Buck JL, Sobin LH. The Hamartomatous Polyposis Syndromes: Clinical and Radiologic Features. *AJR* 1995;164:565-571.
32. Spigelman AD, Murday V, Phillips RKS. Cancer in the Peutz Jeghers Syndrome. *Gut* 1989;30:1588.
33. Giardello FM, Welsh SB, Hamilton SR, et al. Increased risk of cancer in Peutz Jeghers Syndrome. *N Engl J Med* 1987;316:1511.
34. Spigelman AD, Arese P, Phillips RKS. Polyposis: the Peutz Jeghers syndrome. *Br J Surg* 1995;82:1311-1314.
35. Spigelman AD, Phillips RKS. “Management of the Peutz Jeghers patient”. *JR Soc Med* 1989;82:681.