

Adenocarcinoma de colon y recto 11

GLENN D. STEELE (H.)
ROBERT J. MAYER

INCIDENCIA Y ASOCIACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

En los Estados Unidos, el cáncer colorrectal sólo es superado por el cáncer de pulmón en términos de incidencia y de cantidad de fallecimientos, como forma más frecuente de cáncer visceral en hombres y mujeres. Se estima que el próximo año serán diagnosticados unos 147.000 nuevos pacientes con cáncer de intestino y habrá más de 60.000 muertes por esta causa. La probabilidad de que se desarrolle cáncer colorrectal entre el nacimiento y los 70 años de edad es de aproximadamente 4%.¹ En los Estados Unidos la incidencia crece con la edad. En colon se diagnostica el doble de cánceres que en recto. La incidencia de cáncer colónico aumentó en negros, siendo semejante la incidencia según la edad en varones negros y blancos (tasas de 1973 a 1977: varones blancos, 36,7/100.000; varones negros, 36,3/100.000). En mujeres blancas y negras la incidencia ajustada según edad es igual: aproximadamente 31/100.000. Las tasas de incidencia de cáncer rectal son más altas en varones blancos. Las tasas ajustadas según edad en varones blancos fueron del 19,1/100.000 entre 1973 y 1977.

La tasa de mortalidad se asemeja por sus características a la tasa de incidencia del cáncer colorrectal. Entre 1950 y 1980 la mortalidad por cáncer de colon disminuyó levemente entre las mujeres blancas pero creció entre otros grupos de población (fig. 11-1). La mortalidad por cáncer rectal disminuyó ligeramente en todos los grupos (fig. 11-2).

En el mundo, las altas tasas de carcinoma colorrectal predominan en los países más industrializados. Se hallan tasas más bajas en Europa oriental, Asia, África y Sudamérica.³ In-

vestigaciones sobre migración de judíos asiáticos a Israel y de europeos orientales a Australia mostraron que los inmigrantes adquieren las altas tasas de cáncer colorrectal que son prevalentes en sus países de adopción. No se duda de que los factores ambientales, especialmente los dietéticos, pueden explicar el aumento de las tasas de cáncer. Esto no se contrapone con los datos acumulados sobre predisposición genética, incluso para casos no familiares o esporádicos de carcinoma colorrectal.^{4,5}

Ciertos grupos de pacientes tienen predisposición para el desarrollo de cáncer de intestino grueso. Estos grupos identificables de alto riesgo también tienen mayor posibilidad de intervención precoz y de prevención del cáncer. Los pacientes con poliposis familiar (incidencia estimada 1:7.000-10.000 nacidos vivos) presentan toda su vida riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal, que se aproxima al 100% si sobreviven lo suficiente; estos individuos transmitirán su predisposición, teniendo cada uno de sus hijos aproximadamente 50% de posibilidades de desarrollo de poliposis de colon.

Ocasionalmente, se encuentran pacientes con poliposis que no tienen miembros de su familia afectados. Presumiblemente esto representa una nueva mutación.^{6,7} Desde el punto de vista histológico, la mucosa normal en pacientes con síndrome de Gardner es citoquinésicamente anormal. Se han intentado numerosas pruebas de detección molecular, biológica y bioquímica para definir mejores predictores de la transformación mucosa en esos pacientes.^{8,9} No obstante, mientras no haya una prueba de detección comprobada, los descendientes de pacientes afectados deben recibir colonoscopia o enema de contraste de bario con aire cada uno o dos años, comenzando desde los 15 años. El screening debe continuar hasta los 30 años, aproxi-

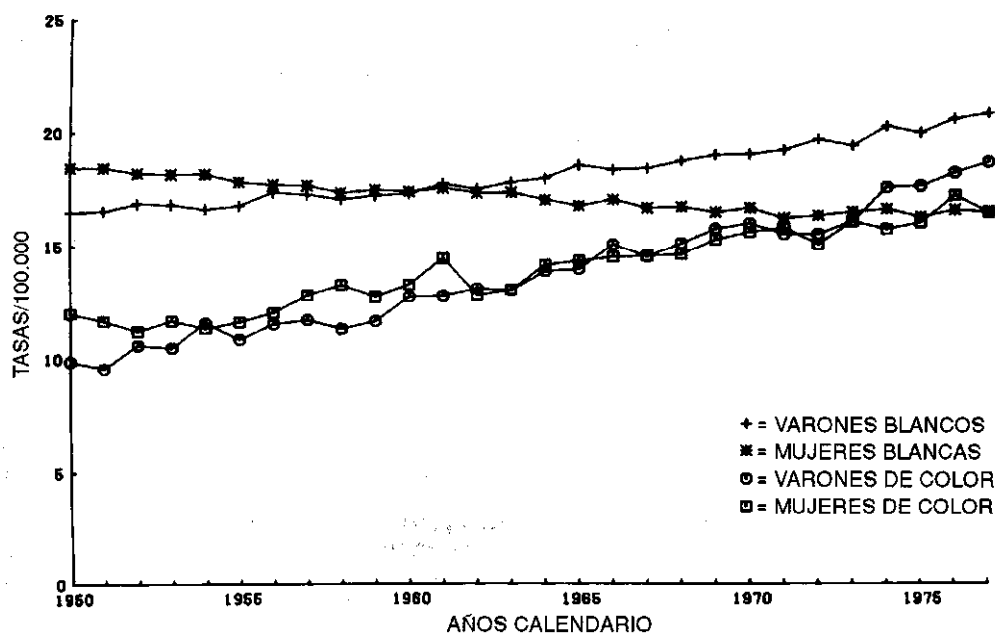


Fig. 11-1. Tasas de mortalidad del cáncer de colon (excluyendo el recto) en los Estados Unidos, por raza y por sexo.

madamente. La edad promedio en que se diagnostica cáncer colorrectal en pacientes con poliposis es de aproximadamente 40 años, lo cual significa dos décadas antes que su aparición en la población general. Como la supervivencia específica por estadios al cáncer colorrectal parece ser igual para pacientes con poliposis que para los que tienen cáncer intestinal esporádico, el tratamiento de elección sigue siendo la colectomía total en el momento en que se diagnostica la poliposis, particularmente desde que las recientes modificaciones técnicas permiten al cirujano eliminar toda la mucosa del intestino grueso sin sacrificar la continencia.¹⁰⁻¹²

Han sido registradas otras variantes de poliposis, incluso el síndrome de Turcot y el síndrome de Gardner, que implican no solamente poliposis múltiples asociadas con osteomas de la mandíbula y de otros huesos, fibromas cutáneos y ocasionalmente desmoides del abdomen después de la operación, sino también carcinoma de la ampolla de Vater y de la glándula tiroidea. Todos estos cuadros en los cuales proliferan verdaderos pólipos intestinales predisponen al cáncer colorrectal.

Los pacientes con pólipos hamartomatosos del intestino, como en las afecciones con herencia dominante síndrome de Peutz-Jeghers y poliposis juvenil de colon,^{13,14} no tienen riesgo particularmente alto de desarrollar adenocarcinoma de colon o recto. Para estas poliposis he-

reditarias no es necesario screening ni manejo quirúrgico agresivo.

El cáncer que ocurre en pacientes con colitis ulcerosa puede surgir en cualquier porción del intestino grueso e implica el mismo pronóstico que el cáncer de colon en general.¹⁷ A pesar de que el riesgo de cáncer es relativamente bajo en la primera década ulterior a la aparición de colitis, en cada década posterior aumenta aproximadamente 20% (figs. 11-3 y 11-4). Dado que todas las pruebas para screening disponibles actualmente (incluidas las biopsias repetitivas que vinculan displasias y transformaciones de la mucosa intestinal en cáncer) son problemáticas,¹⁸ la mayoría de los pacientes con este riesgo inusualmente elevado de cáncer colónico probablemente resulten beneficiados en cierto modo por la colectomía profiláctica. Incluso cuando se hizo ileoproctoanastomosis preservando el recto distal y el ano se observó una inquietante incidencia de carcinomas. A los pacientes se les puede indicar proctocolectomía con ileostomía de Brooke o colectomía abdominal, proctectomía mucosa y reconexión ileoanal con alguno de los procedimientos para la construcción de reservorios, permitiendo así una completa liberación del posible desarrollo ulterior de cáncer y eligiendo la función intestinal más apropiada para el bienestar psíquico y funcional del paciente. Las opciones de tratamiento se tratan integralmente en el capítulo 6.

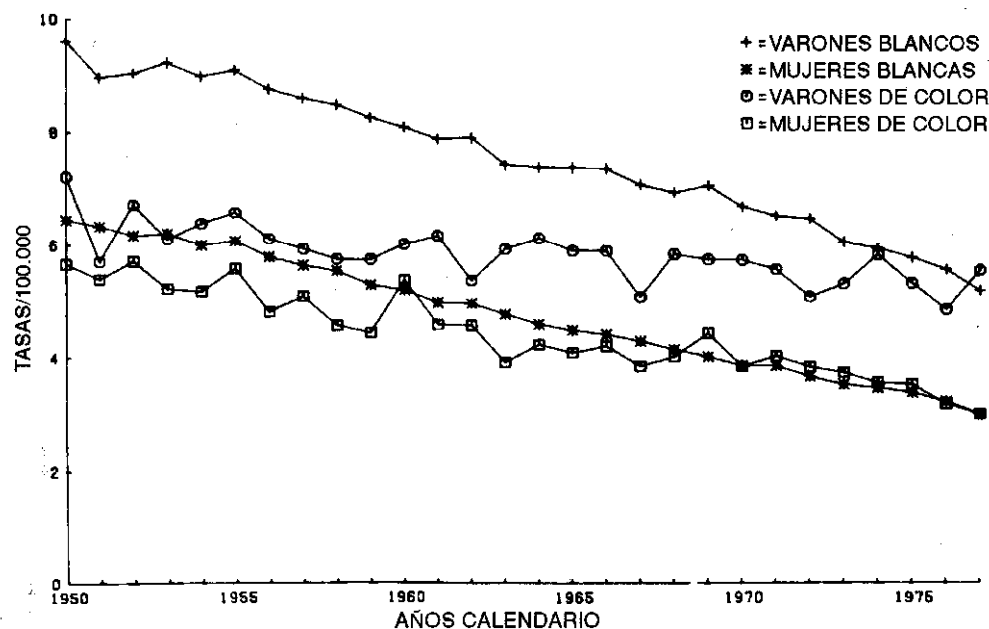


Fig. 11-2. Tasas de mortalidad del cáncer de recto en Estados Unidos, por raza y por sexo. (De McKay, F. W., Hanson, M. R. y Miller, R. W.: Cancer mortality in the United States, 1950-1977. Natl. Cancer Inst. Monogr., 59:96-115, 1983 [publicación del Instituto Nacional de la Salud, NIH, Nº 82-2435].)

Se halló que también la enfermedad de Crohn predispone al cáncer de intestino grueso. Un riesgo adicional probablemente dependa de la edad. En general, la probabilidad de desarrollo de cáncer colorrectal puede ser baja, pero en pacientes en los que se encuentra enfermedad de Crohn sintomática tempranamente en la vida, el riesgo adicional de cáncer de colon puede ser de 3 a 20 veces mayor.¹⁹

Otro estado adquirido bien conocido que predispone al cáncer de recto y colon incluye la confección de una uterosigmoidostomía. Se encontró una incidencia de cáncer de colon del 5 al 10%, 15 a 30 años después de realizado este procedimiento para corregir la extrofia congénita de vejiga.²⁰ Los tumores se desarrollan característicamente por distal del implante ureteral y, como fue demostrado en un sistema modelo experimental, el sitio de transformación es la localización donde la mucosa colónica se halla expuesta crónicamente a orina y heces.²¹

La asociación entre endocarditis por *Streptococcus bovis* y carcinoma de colon ha sido generalmente aceptada durante los últimos años. La confirmación de una bacteriemia por *S. bovis* debe señalar el comienzo de estudios apropiados para screening de la mucosa.²²

A pesar de que varios trabajos comunicaron que la colecistectomía está asociada con mayor riesgo de cáncer intestinal, esa vinculación pro-

bablemente se deba al hecho de que tanto la formación de cálculos biliares como la de cáncer colorrectal son más frecuentes en países industrializados, pero no necesariamente deben estar relacionados etiológicamente. Linos y col. postularon que la relación entre colecistectomía y mayor riesgo de cáncer intestinal puede ser resultado —en parte— del mayor control clínico que reciben los pacientes con coledolitiasis.²³

A despecho de la causa, se considera que la mayoría de los cánceres colorrectales surgen a partir de pólipos adenomatosos. En consecuencia, en la población en general, el más frecuente fenotipo premaligno de cáncer intestinal es el pólipo. No obstante, el diagnóstico de pólipo —ya sea durante el screening o como respuesta a los síntomas— debe señalar el comienzo de los exámenes de toda la mucosa colorrectal, con el consecuente seguimiento seriado. Además, los pacientes con diagnóstico de cáncer esporádico de colon o de recto y tratados por esta enfermedad están en alto riesgo de tumores intestinales coexistentes (sincrónicos) o metacrónicos (preferentemente pólipos). Estos pacientes se benefician por el screening endoscópico de rutina para diagnosticar y prevenir el avance de tumores polipoides.^{24,25}

Aunque la cuestión concerniente al posible potencial premaligno de los pólipos hiperplásicos sigue vigente, en general no se cree que la

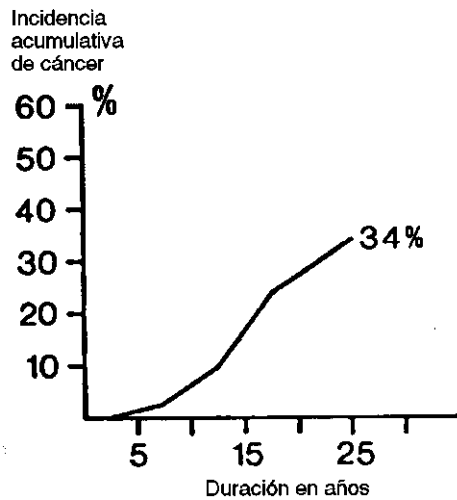


Fig. 11-3. Los pacientes con colitis ulcerosa están en alto riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal. (De Kewenter, J., Ahlman, H. y Hulten, L.: Cancer risk in extensive ulcerative colitis. *Ann. Surg.* 188:824-828, 1978.)

proliferación hiperplásica de la mucosa del intestino grueso sea preneoplásica. Solamente los adenomas son premalignos y sólo una minoría de los adenomas desarrolla alguna vez cáncer.²⁶ Es más probable que los pólipos adenomatosos se malignicen si son sésiles que si son pedunculados, si son vellosos más que si son glandulares y si son grandes más que si son pequeños. Después de la detección de un pólipo adenoma-

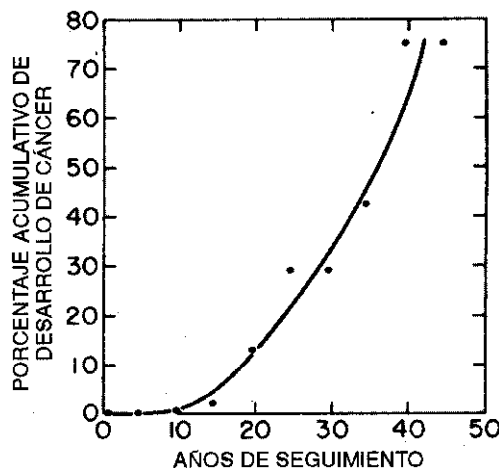


Fig. 11-4. El riesgo se correlaciona con la duración de la enfermedad activa, el grado de compromiso intestinal y el desarrollo de displasia mucosa. (De Greenstein, A. J., Sachar, D. B., Smoth H. y col.: Cancer in universal and left sided ulcerative colitis: factors in determining risk. *Gastroenterology*, 77: 290-294, 1979.)

toso debe visualizarse endoscópicamente todo el intestino grueso, ya que se encuentran lesiones sincrónicas en 35 a 40% de las oportunidades. La frecuencia del ulterior control colonoscópico es difícil de pautar, ya que debe existir equilibrio entre el costo del procedimiento endoscópico y el hecho de que se requieren más de 5 años para que crezca un pólipo adenomatoso hasta una dimensión en que sea probable la transformación neoplásica.²⁷ Sin embargo, es imprescindible que se hagan dos exámenes colonoscópicos sucesivos para asegurarse de que toda la mucosa intestinal esté libre, antes de prolongar el intervalo endoscópico en pacientes que ya recibieron diagnóstico de cáncer colorrectal o formación esporádica de pólipos.

Pocas ocupaciones han sido relacionadas con el desarrollo de cáncer colorrectal. Con excepción de la exposición ocupacional al amianto, en la cual se considera que el riesgo de cáncer colorrectal se duplica o triplica, se han comunicado solamente cambios leves en las tasas de cáncer colorrectal, según una revisión de estudios sobre riesgo ocupacional o laboral.

La relación entre factores dietéticos y desarrollo de cáncer colorrectal es extremadamente compleja. Se ha informado de una asociación positiva con alta ingesta de carne, grasa saturada y colesterol, aumento de la microflora intestinal anaeróbica, dietas que aumentan la excreción de ácido biliar fecal conjugado, contenido de vitamina D y de calcio.²⁸⁻³¹ No se comprobó ninguna asociación entre constipación y contenido en fibras de la dieta con el desarrollo de cáncer de intestino grueso.³² No cabe duda de que la complejidad de los factores ambientales (incluyendo la dieta) relacionados con cáncer rectal y colónico es función de múltiples factores que llevan al desarrollo de pólipos esporádicos; de la genética de un proceso con por lo menos dos fases entre iniciación y progreso en mucosa intestinal; de la capacidad del huésped para defenderse una vez que se producen los pólipos (dado que tan pocos se convierten en cáncer) y de simples problemas metodológicos como la dificultad para diseñar cuestionarios dietéticos que establezcan confiablemente historias de ingesta dietética relacionables con tasas de pólipos y cáncer colorrectal.

A pesar de las numerosas recomendaciones dietéticas empíricas, actualmente el sentido común nos brinda un conjunto de reglas tan bueno como cualquier otro. Es muy probable que la ingestión de mucha carne y grasa no sea buena. La eventual capacidad para definir riesgos en parientes de primer grado de pacientes con carcinoma colorrectal puede permitir que poblaciones relativamente limitadas eviten sustancias alimenticias específicas o bien que suplementen sus dietas. Empero, es mucho mayor

Cuadro 11-1. Comparación de los cinco síntomas más frecuentes en cáncer rectal, de hemicolon izquierdo y de hemicolon derecho

Recto y rectosigmoideo (258 pacientes)	Hemicolon izquierdo (99 pacientes)	Hemicolon derecho (984 pacientes)
Melena (85%)	Dolor abdominal (72%)	Dolor abdominal (74%)
Constipación (46%)	Melena (53%)	Debilidad (29%)
Tenesmo (30%)	Constipación (42%)	Melena (27%)
Diarrea (30%)	Náuseas (25%)	Náuseas (24%)
Dolor abdominal (26%)	Vómitos (23%)	Masa abdominal (23%)

la probabilidad de que antes que se encuentren dietas específicamente preventivas del cáncer de colon y recto, los grupos poblacionales en riesgo —definidos genética o bioquímicamente— sean sometidos a screening de rutina de la mucosa colorrectal, para diagnosticarles y reseca-les pólipos premalignos.

HISTORIA NATURAL

Hasta hace poco se informaba que la mayor parte de los carcinomas colorrectales surgían en el intestino distal. La afirmación de que el examen del recto más la proctosigmoidoscopia rígida pueden hallar el 75% de todos los carcinomas colorrectales ha sido puesta en duda recientemente (fig. 11-5). Aunque no hay explicación concluyente para el cambio en la distribución segmentaria del carcinoma de colon y recto, existen numerosas posibilidades. Primero, como el colon más proximal es actualmente más accesible merced a la amplia aplicación de técnicas endoscópicas y por el uso de estudios con bario de doble contraste, podemos diagnosticar lesiones situadas más hacia la derecha o lesiones proximales del colon que siempre existían, pero que ahora se diagnostican con mayor frecuencia. Segundo, realmente pueden existir múltiples factores de riesgo ambiental y genético —que determinan lesiones intestinales del lado derecho o proximales— diferentes de las causas de los tumores intestinales del lado izquierdo o distales. Numerosos protocolos de tratamiento de cáncer intestinal están comenzando a demostrar que la historia natural de las lesiones del lado derecho difieren de las izquierdas. La historia natural del cáncer sigmoideo difiere de la de los tumores colónicos más proximales; la del cáncer rectal es diferente de la del cáncer de colon. Estas diferencias incluyen las respuestas a la terapia coadyuvante multimodal.³⁴⁻³⁷

Cuadro 11-2. Variación de los síntomas en cáncer de hemicolon derecho, hemicolon izquierdo y recto

Síntoma	Hemicolon derecho	Hemicolon izquierdo	Recto
Dolor	Mal definido	Cólico*	Constante, corrosivo
Obstrucción	Infrecuente†	Común	Infrecuente
Sangrado	Rojo ladrillo	Rojo, mezclado con las heces	Rojo brillante; recubre las heces
Debilidad‡	Común	Infrecuente	Infrecuente

* Empeora con la ingestión de alimentos.

† Si se produce obstrucción, el tumor está localizado a menudo en la región de la válvula ileocecal.

‡ Debilidad secundaria a la anemia.

A despecho de las razones del cambio en la distribución por segmentos, los efectos son evidentes tanto desde el punto de vista de los síntomas de presentación como de las técnicas de screening diseñadas para diagnosticar carcinomas colorrectales en pacientes asintomáticos. El paciente se presentará con síntomas que varían según la ubicación anatómica de la enfermedad en el intestino grueso (cuadros 11-1, 11-2 y 11-3).

El screening de pacientes sintomáticos incluye como rutina: examen digital del recto, prueba de sangre oculta en heces con guayacol (Hemoccult), proctosigmoidoscopia o pancolonoscopia y enema de bario con aire, doble contraste. La elección de pruebas individuales y su orden de prioridad dependen de los síntomas precisos del paciente así como de la disponibilidad de los diversos procedimientos endoscópicos.

Las normas para screening de pacientes asintomáticos son empíricas o dependen de datos derivados de modelos estadísticos. Investigaciones muy importantes, que intentaron determinar los beneficios del screening de grandes

Cuadro 11-3. Fisiopatología de los síntomas del cáncer de hemicolon derecho, hemicolon izquierdo y recto*

Síntoma	Hemicolon derecho	Hemicolon izquierdo	Recto
Calibre de la luz	6-10 cm	1-2 cm	5-7 cm
Consistencia de las heces	Líquida	Semisólida	Firme
Enzimas proteolíticas	Presentes†	Faltan	Faltan

* De Sugarbaker, P. H.: Clinical evaluation of symptomatic patients. En Steele, G. (h.) y Osten, R. T. (dir.): Colorectal Cancer: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. Nueva York, Marcel Dekker, 1986, pág. 59-61.

† Responsable de la sangre color rojo ladrillo y de la persistente —y a veces masiva— pérdida sanguínea.

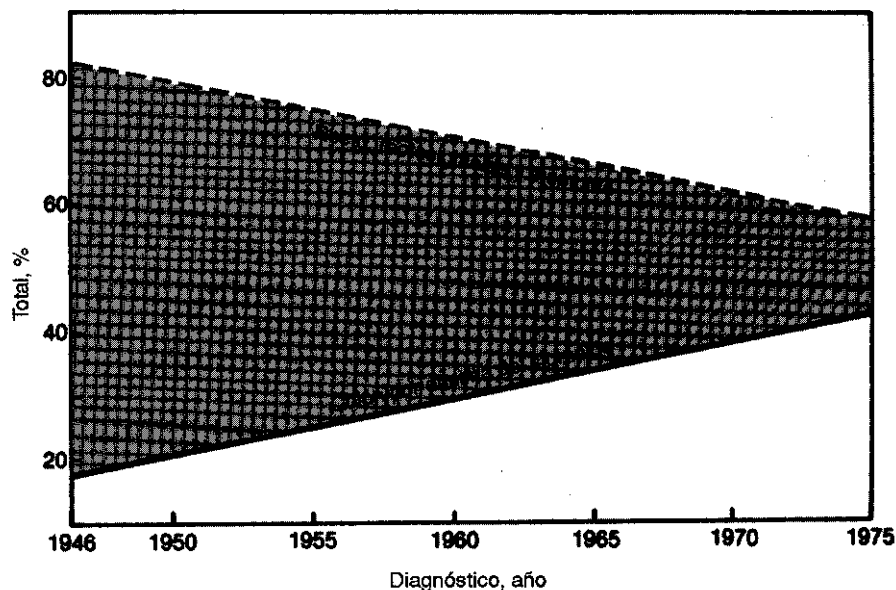


Fig. 11-5. Actualmente se diagnostica un creciente porcentaje de carcinomas en colon sigmoideo. (De Rhodes, J. B., Holmes, F. F. y Clark, G. M.: Changing distribution of primary cancers in the large bowel. *JAMA*, 238:1641-1643, 1977, Asociación Médica Norteamericana.)

grupos de población buscando sangre oculta en heces, condujeron a variados resultados.^{39,40} Es más que probable que la mayor exactitud de las modificaciones de las pruebas Hemoccult o Hemoquant, los nuevos diseños para búsqueda de sangre oculta en heces que hacen más aceptable la prueba para la población en general y tal vez, lo más importante, la mejor comunicación de los algoritmos para interpretar y estudiar correctamente a los pacientes que tienen resultados verdaderamente positivos, mejoren en el futuro la relación costo/efectividad de abordajes para screening masivo. No obstante, en la actualidad el screening es aceptable sólo en poblaciones de alto riesgo y se considera que debe incluir pruebas de sangre oculta en heces en el momento de la obtención de la historia clínica y el examen físico.⁴¹

Datos recientes de investigaciones en la Clínica Strang por Winawer y col.⁴² han comenzado a demostrar lo que la mayoría podía predecir. Los pacientes cuyos tumores colorrectales (pólipos y carcinomas) son diagnosticados en estado asintomático tienen lesiones más superficiales que los pacientes que se presentan con signos o síntomas que llevan al diagnóstico de cáncer colorrectal. A pesar de que pasarán unos años antes que se conozcan las consecuencias sobre la mortalidad, es razonable suponer que Winawer y col. demostrarán eventualmente que los pacientes cuyas lesiones tempranas sean reseca- das vivirán más que los pacientes a

quienes se resequen lesiones más invasivas. ¡Es indudable que si se les da la oportunidad, los pacientes más conscientes preferirán que un cáncer de colon o recto les sea diagnosticado precozmente!

Con excepción de ciertos grupos de alto riesgo, la aplicación de modelos estadísticos a pacientes con "riesgo estándar" ha demostrado que la aplicación con mejor costo/beneficio de la prueba Hemoccult o colonoscopia o enema de contraste de bario con aire comienza a los 40 años y, cuando no se encuentra nada, tienen que ser repetidas cada 5 años (fig. 11-6).⁴³ En las investigaciones clínicas se determinaría idealmente: qué endoscopio utilizar (colonoscopia, sigmoidoscopia flexible, proctosigmoidoscopia rígida), si el enema con doble contraste tiene mejor relación costo/beneficio que la endoscopia, y el momento preciso en que se deberá aplicar el screening a pacientes asintomáticos pero emparentados con individuos con cáncer esporádico no familiar de colon o recto. Estos ensayos no se harán nunca porque son extraordinariamente difíciles de diseñar y de costo prohibitivo. Por ello, para las futuras reglas de screening caeremos nuevamente en modelos estadísticos y en el empirismo con sentido común. A los individuos asintomáticos del grupo de riesgo estándar que solicitan recomendaciones para screening se les debe decir que la colonoscopia flexible de 60 cm debe comenzar entre los 40 y los 50 años de edad. Actualmente, el

antígeno carcinoembrionario (ACE) y otros marcadores de tumores más experimentales son ineficaces para fines de screening del cáncer ya que ningún marcador, incluyendo al ACE, es específico para los diferentes tumores.

En cáncer de intestino, el pronóstico está relacionado con el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, la diferenciación histológica, la invasión linfática y la extensión de los márgenes libres de tumor en la resección quirúrgica y tiene relación inversa con el tamaño del tumor primario. Pueden convertirse en factores pronósticos importantes variables adicionales que definen la ploidía (cromosómica) del ADN. La definición de subpoblaciones de células del tumor primario que tengan la particular predisposición a metastatizar a sitios particulares es también un excitante potencial para el futuro cercano.^{45,46}

Numerosos esquemas de estadificación han sido definidos. Empero, la mayoría de ellos deriva ya sea de la clasificación original de penetración del tumor en la pared intestinal según Dukes, 1932⁴⁷, o de la estadificación TNM originalmente aplicada por la UICC en 1978 y adoptada por la AJCC en 1982 (cuadro 11-4). En el cuadro 11-5 se muestra la influencia del estadio de la enfermedad sobre el pronóstico durante dos intervalos de 10 años sucesivos. Estos datos revelan la necesidad de controles coincidentes (sin tratamiento) en todo protocolo de tratamiento primario o adyuvante. Esto fue ejemplificado recientemente por el protocolo de terapia adyuvante del Grupo para el Estudio de Tumores Gastrointestinales.⁴⁹ Si se compararan grupos tratados con controles históricos sin tratamiento, las tres modalidades del tratamiento habrían sido consideradas posi-

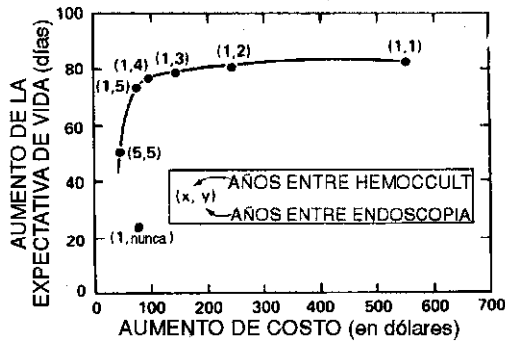


Fig. 11-6. Relación costo-efectividad basada en suposiciones clínicas de validez cuestionable aplicada a pacientes con "riesgo estándar". (De Eddy, D. M.: The economics of cancer prevention and detection: getting more for less. *Cancer*, 47:1200-1209, 1981.)

vas. Sin embargo, con la inclusión de controles no tratados simultáneos, ninguna de las modalidades de tratamiento adyuvante fue hallada significativamente beneficiosa para los pacientes.

Aunque los datos que muestran mayor probabilidad de supervivencia a los 5 años, particularmente para las categorías Dukes-Kirklin A, B₁ y B₂ (fig. 11-7) de pacientes con cáncer primario de colon y recto, pueden ser interpretados como indicadores de cirugía más efectiva o un cambio en la causa subyacente o en las características biológicas de la enfermedad, ninguna de las explicaciones parece razonable. Es más que probable que la estadificación preoperatoria integral y la estadificación más completa durante la exploración abdominal hayan llevado a la detección de metástasis de otra manera ocultas en

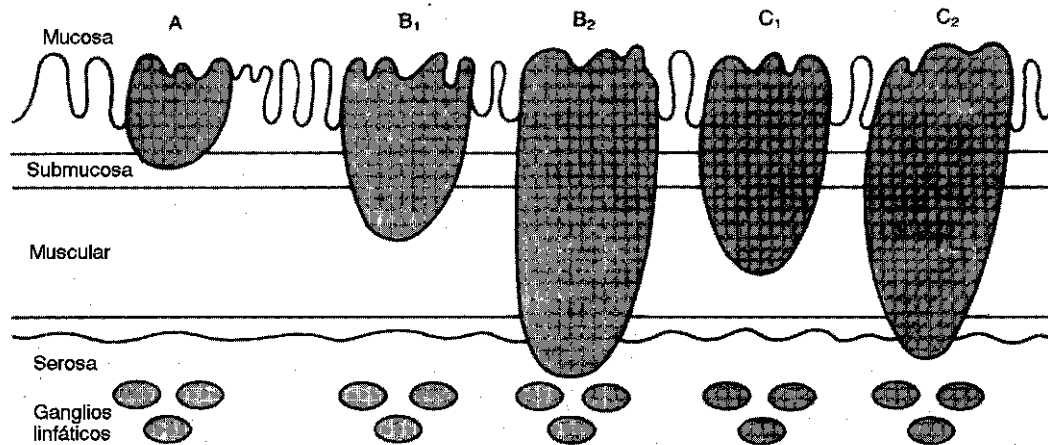


Fig. 11-7. Clasificación según Dukes de los carcinomas de colon, modificada por Kirklin.

Cuadro 11-4. Carcinoma colorrectal: estadificación y agrupamiento por estadios*

AJCC 1982	UICC 1978 (3ª ed.)	Dukes (1932, 1936)†	Astler-Coller‡
Estadio 0 Carcinoma in situ T _{is} N ₀ M ₀	Estadio 0 T _{is} N ₀ M ₀		Estadio 0 0
Estadio I I _A Tumor confinado en mucosa o submucosa T ₁ N ₀ M ₀	Estadio I I _A	A	Estadio I
I _B El tumor comprende la muscular de la mucosa pero no más de T ₂ N ₀ M ₀	T ₁ N ₀ M ₀ I _B T ₂ N ₀ M ₀	A A	A B ₁
Estadio II Todas las capas de la pared intestinal afectadas, con invasión o no de estructuras inmediatamente adyacentes T ₃ N ₀ M ₀	Estadio II T ₃ , T ₄ , N ₀ , M ₀ (T _{3a} con fístula) (T _{3b} sin fístula)	B	Estadio II B ₂
Estadio III Cualquier grado de afección de la pared intestinal con metástasis en ganglios regionales Cualquier T, N ₁₋₃ , M ₀ Se extiende más allá de los tejidos contiguos u órganos inmediatamente adyacentes, sin metástasis en ganglios regionales T ₄ , N ₀ , M ₀	Estadio III Cualquier T, N ₁ , M ₀	C (1932) C ₁ (1935) C ₂ (1935)	Estadio III C ₁ C ₂
Estadio IV Cualquier invasión de pared intestinal con metástasis o no en ganglios regionales, pero con evidencias de metástasis distantes Cualquier T, cualquier N, M ₁	Estadio IV Cualquier T, cualquier M ₁	Tipo IV (llamado D)	Estadio IV D

* Del Comité Conjunto Americano del Cáncer AJCC Beahrs, O. H., Myers, M. H. (dir.): Manual for Staging of cancer, 2ª ed., Filadelfia, J. B. Lippincott, 1983.

† Dukes A, limitado a la pared intestinal; B, extendido a tejido extramural; C, compromiso de ganglios regionales (C₁, cerca de la lesión primaria; C₂, ganglio proximal afectado al punto de ligadura); tipo 4 (llamado D), metástasis a distancia.

‡ Astler-Coller A, limitado a la mucosa; B₁, igual al estadio I_B (T_{2a}) de la AJCC; B₂, igual al estadio I_B (T_{2b}) de la AJCC; C₁, limitado a la pared con ganglios afectados; C₂, involucra todas las capas de la pared intestinal con ganglios afectados.

pacientes que previamente habrían sido considerados como portadores de cáncer primario resecable. Además, el examen patológico más completo de los especímenes resecados tenderá a mejorar la tasa de supervivencia a los 5 años en pacientes con enfermedad Dukes B o Dukes C. En contraste con muchos otros tumores sólidos, el pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal no es influido por el tamaño de la lesión primaria si los datos son corregidos en cuanto a afección de ganglios y diferenciación histológica. En realidad, podría existir una relación inversa entre tamaño y pronóstico.⁵⁰

Las tasas de recurrencia, determinadas por la cantidad de ganglios afectados y la penetración en serosa (cuadro 11-6) tal como fuera definido por la investigación sobre métodos adyuvantes del Grupo para el Estudio de Tumores Gastrointestinales, recientemente concluida, concuerdan con la mayoría de las series institucionales modernas. El tiempo de supervivencia promedio desde la detección clínica de metástasis (las llamadas Dukes D) es de 6 a 8 meses.⁵² Sin embargo, las grandes revisiones de pacientes con metástasis no representan estadísticas de supervivencia aplicables a series pequeñas, más seleccionadas. Por ejemplo, numerosas series de tratamiento de instituciones únicas han seleccionado constantemente grupos más peque-

ños de pacientes con metástasis de carcinoma de colon aisladas en hígado o en pulmón, que se ha demostrado tienen larga supervivencia a pesar de la respuesta al tratamiento. Si se diagnostica metástasis mínima aislada en un solo órgano y no hay disfunción (el llamado estado ECOG 0) la supervivencia media sin tratamiento alguno puede estar entre 2 y 3 años.^{53,54} Si estos pacientes con "buena biología" se incluyen en protocolos de tratamiento y se los compara con controles históricos, el tratamiento examinado, cualquiera sea, podrá ser incorrectamente etiquetado como efectivo.

Cuadro 11-5. Influencia de la estadificación de la enfermedad sobre el pronóstico durante dos intervalos de 10 años, sucesivos

Estadio quirúrgico	Supervivencia a los 5 años (décadas de los años 1940 y 1950)	Supervivencia a los 5 años (décadas de los años 1960 y 1970)
Dukes-Kirklin	80%	> 90%
Dukes-Kirklin B ₁	60%	85%
Dukes-Kirklin B ₂	45%	70-75%
Dukes C	15-30%	35-65%

Cuadro 11-6. Tasas de recidiva según la cantidad de ganglios positivos y la penetración en la serosa*

Categoría	Cantidad total de pacientes	Cantidad con recidiva	Recidiva (%)
Penetración en serosa ganglios negativos	232	47	20
Sin penetración en serosa 1-4 ganglios positivos	33	6	18
Penetración en serosa 1-4 ganglios positivos	205	77	38
Sin penetración en serosa 5+ ganglios positivos	16	6	38
Penetración en serosa 5+ ganglios positivos	85	55	65
Penetración en serosa Cantidad de ganglios positivos desconocida	1	1	100
Total de pacientes	572	192	34

* De Olson, R. M., Perencevich, N. P., Malcolm, A. W. y col.: Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer*. 45:2969, 1980.

MARCADORES DE TUMORES

El ACE fue aislado por Gold en 1965 utilizando un antisuero preparado en conejos adultos contra un extracto de tejido colónico normal, que fue adsorbido con un exceso de tejido colónico normal para remover anticuerpos inespecíficos. El ACE sigue siendo el marcador prototípico de tumores sólidos.

Todo nuevo marcador deberá pasar por muchas de las pruebas de investigación clínica que fueron formuladas para el ACE durante los últimos 24 años. Estas pruebas nos permiten concluir lo siguiente. Primero, el ACE no es tumor-específico. Se lo encuentra en carcinomas derivados del endodermo, en intestino normal y fetal, páncreas e hígado. La actividad del ACE es detectable en la sangre de pacientes con otros cánceres, así como en pacientes con ciertos cuadros "benignos" como neumonitis, bronquitis, pancreatitis, obstrucción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal con inflamación activa y obstrucción biliar extrahepática no causada por tumor. Los fumadores de cigarrillos muestran un nivel ligeramente elevado de ACE. Sin embargo, a pesar de su falta de especificidad, la determinación de ACE usada correctamente es un valioso agregado para la toma de decisiones en pacientes con diagnóstico de carcinoma de colon o recto.

El ACE no es una prueba de screening apropiada. Ya sea que las muestras se obtengan aisladamente o en forma seriada, no puede usarse para ayudar al diagnóstico diferencial de un problema o tumor intestinal. Cuando se determinan las concentraciones de ACE antes de la

resección de tumores primarios, éstas pueden proveernos datos adicionales para el pronóstico, particularmente en pacientes con compromiso ganglionar. En cambio, el ACE no debe usarse para estadificar pacientes que están recibiendo terapia primaria o adyuvante por cáncer colorrectal.⁵⁵⁻⁵⁷ Si una vez removido el tumor primario los exámenes morfológicos muestran predominante o exclusivamente tumor poco diferenciado se deben hacer cortes histológicos en busca de evidencias por la producción de ACE. Los tumores menos diferenciados y que no muestran tinción ACE positiva pueden ser descartados como fuente productora y secretora de este marcador. En pacientes con tales tumores no se debe obtener muestreo seriado de ACE como parte de su seguimiento posoperatorio.⁵⁸

En los pacientes que demostraron elevación de ACE en las muestras de sangre obtenidas antes de la resección del tumor primario y en pacientes que tienen predominantemente tumores con diferenciación de buena a moderada, los valores seriados de ACE logrados en el posoperatorio ofrecen un excelente medio para monitorear la respuesta al tratamiento. Un dosaje posoperatorio de ACE sirve como medida de integridad de la resección tumoral. Si un valor elevado de ACE preoperatorio no cae a lo normal dentro de las primeras 2 o 3 semanas posteriores a la operación, lo más probable es que la resección haya sido incompleta o que haya metástasis ocultas. Una tendencia al aumento en los valores seriados de ACE con respecto a una basal posoperatoria normal (≤ 5 ng/nl) puede preceder en 6 a 9 meses a cualquier otra evidencia de recidiva, clínica o de laboratorio.⁵⁹

Los valores seriados de ACE son paralelos a la regresión o al avance del tumor durante el tratamiento por metástasis.⁶⁰ El dosaje de ACE, aunque no se relacione cuantitativamente con el volumen de la enfermedad, a menudo es más alto cuando hay metástasis en hígado o pulmones. La gran mayoría de los pacientes que responden al tratamiento mostrarán una declinación en los niveles de ACE. Valores de ACE en aumento son casi siempre incompatibles con la regresión tumoral.^{61,62}

La controversia existente con respecto al beneficio para el paciente de una cirugía en segunda instancia realizada únicamente sobre la base de valores crecientes en las determinaciones del ACE se centra más en las limitadas opciones de tratamiento en pacientes con recurrencia que en la efectividad del marcador mismo. Cuando el ACE es monitoreado correctamente, los resultados falsos positivos o falsos negativos son sorprendentemente escasos. Sin embargo, el entusiasmo inicial por la desapari-

ción de la enfermedad y la pretensión de una duradera supervivencia libre de enfermedad ha dejado paso a la comprensión actual de que probablemente no más del 10 al 15% de los pacientes cuyas recidivas están definidas, sea por aumento de ACE o por métodos convencionales, tiene una enfermedad potencialmente curable con los medios quirúrgicos o no quirúrgicos disponibles en la actualidad.⁶³⁻⁶⁵ En las más recientes aplicaciones de técnicas de rastreo radioinmunológico usando rastreo gama externo o bien intraoperatorio,⁶⁶ la endeble vinculación seguirá significando una falta de terapia sistémica efectiva, aun cuando se encuentre tempranamente recurrencia de la enfermedad.

La mayoría de las recurrencias localizadas representan un preanuncio de enfermedad sistémica o regional. Ésta era la implicación del trabajo original de Wangenstein sobre cirugía secundaria y ACE, que describía patrones de recidiva inicial definidos entre fines de la década del 40 y la década del 50⁶⁷ y actualizados más recientemente por Gunderson y Sosin.⁶⁸ El mayor impacto del ACE y de otros potenciales marcadores nuevos y útiles para cáncer de colon y carcinoma rectal estará en la disminución de la cantidad de pacientes que necesiten ser estudiados, examinando solamente a los que muestren valores altos de ACE. No obstante, hasta que tengamos disponibles nuevas opciones terapéuticas para todos los sitios de recurrencia o hasta que dispongamos de tratamiento sistémico efectivo para el cáncer de colon o recto, no más del 10 al 15% de los pacientes en los que se haya determinado recidiva tendrán potencial de curación superior al descrito en las series retrospectivas de Welch y Donaldson en 1978.⁶⁹ Estos autores revisaron a todos los pacientes del Hospital General de Massachusetts con diagnóstico de recurrencia de carcinoma de recto o colon y hallaron que sólo alrededor del 10% podía ser pasible de una nueva resección quirúrgica. En realidad, estos pacientes estaban exactamente en la misma categoría que los pacientes registrados en nuestra más reciente serie de cirugía en segunda instancia guiada por valores de ACE, siendo los de más alta probabilidad de enfermedad recurrente resecable, es decir, los pacientes con metástasis en hígado o pulmón.

Cuando el pulmón o el hígado son sitios de recurrencia primeros o únicos, el aumento de ACE seriado mostrará la pendiente más empinada. Para confirmar recidivas en pulmón o hígado, actualmente son preferibles las pruebas diagnósticas específicas a los llamados procedimientos secundarios a ciegas guiados por el ACE.⁷⁰ Al presente, tan sólo deben ser operados los pacientes con recidiva de carcinoma colorrectal que requieren paliación o los pacien-

tes con metástasis definidas en hígado o pulmón. Las investigaciones sobre cirugía secundaria basada en ACE probablemente tampoco sean éticas, ya que es indudable que demostrarán no ser beneficiosas para el amplio grupo de pacientes en quienes, si bien la recurrencia puede ser diagnosticada antes por determinación del ACE, no disponemos todavía de ningún tratamiento eficaz.

TRATAMIENTO PARA EL CARCINOMA DE COLON Y RECTO

La cirugía es el principal soporte para el tratamiento del carcinoma de colon y recto. A pesar de los esfuerzos antiguos y recientes para justificar las cirugías más extendidas como productoras de mejores tasas de curación, las técnicas quirúrgicas aceptadas para curar estos tumores no han cambiado en las últimas tres décadas.^{71,73}

Cirugía

El tratamiento quirúrgico del cáncer primario de colon y recto se basa en la comprensión de la anatomía y de los mecanismos de diseminación del cáncer colorrectal. Los adenocarcinomas se extienden por los linfáticos de la submucosa intestinal. Por ello debe resecarse una longitud adecuada de intestino por proximal y por distal del cáncer para evitar cortar a través del tumor en estos linfáticos intramurales. El cáncer intestinal crece a través de la serosa hasta los linfáticos mesentéricos que corren junto a los vasos sanguíneos, drenando en la cuenca portal a nivel de la raíz del mesenterio. La resección del cáncer de colon o recto incluye, en consecuencia, la resección del principal drenaje linfático en el mesenterio. Como las resecciones anatómicas diseñadas incluyendo vasos sanguíneos con denominación propia incluyen también los linfáticos, los límites de las resecciones en cáncer de intestino grueso son uniformes (fig. 11-8). Puede hacerse hemicolectomía derecha, colectomía del transverso, hemicolectomía izquierda, resección del sigmoides, resección baja anterior, adhiriendo a los buenos principios de cirugía oncológica sin sacrificio permanente de la función intestinal del paciente (véanse los detalles técnicos en los capítulos 16 y 17).

Sólo es necesaria una resección abdominoperineal (con sacrificio del esfínter y colostomía permanente) en pacientes con adenocarcinoma en el tercio distal del recto y tan solo si se demostró que el tumor invadió la muscular

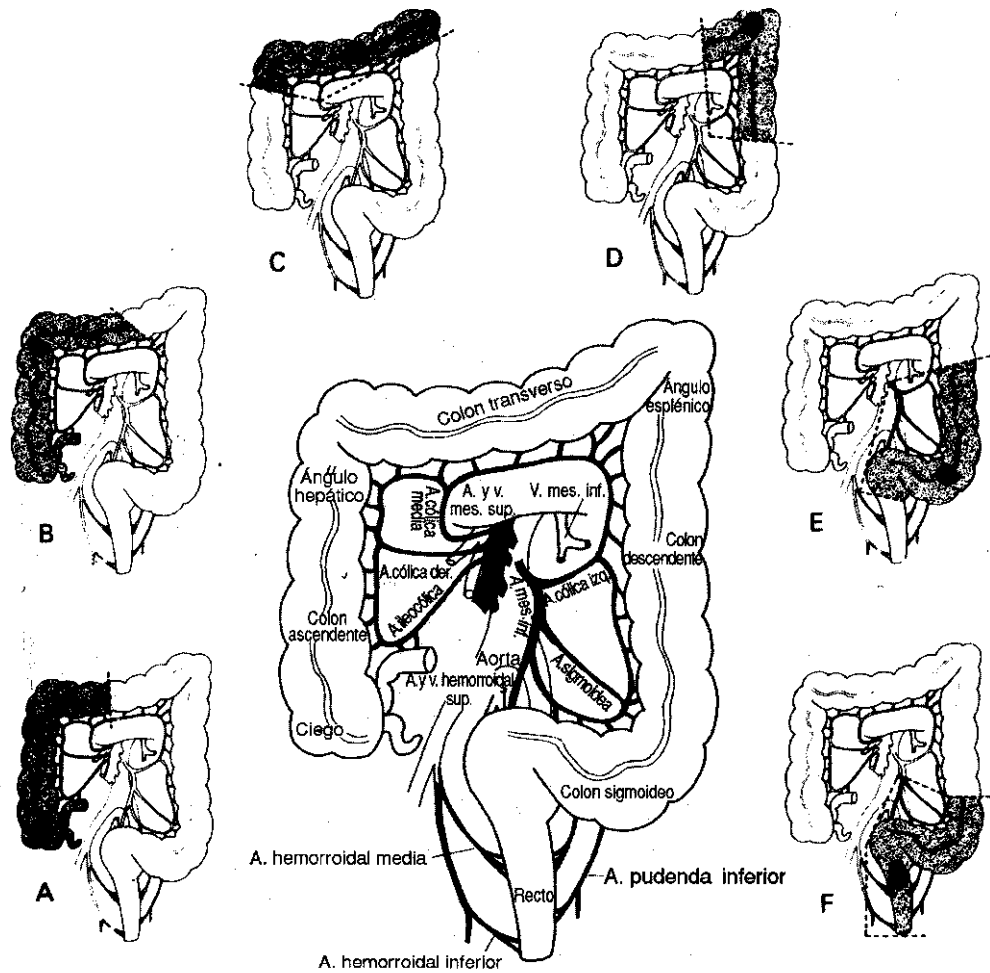


Fig. 11-8. Segmentos anatómicos, irrigación sanguínea arterial y venosa y resecciones quirúrgicas de colon y recto. (De Steele, G. (h.) y Osteen, R. T.: Surgical treatment of colon cancer. En Steele, G. (h.) y Osteen, R. T. (dir.). Colorectal Cancer. New York, Marcel Dekker, 1986, pág. 137.)

de la mucosa. Por ello, a pesar del gran temor de la mayoría de los pacientes con cáncer intestinal, solamente 5 a 10% de ellos requerirá colostomía permanente.

El tratamiento de los carcinomas o pólipos superficiales dependerá de la ubicación de la profundidad de la invasión del intestino, si se encuentra un foco de carcinoma, y de que el tumor entero pueda ser resecado o no a través del endoscopio. Para pacientes por lo demás sanos a los que se les encuentra un foco de carcinoma que atraviesa la muscular de la mucosa o que tienen un margen indefinido o "sucio" tras la biopsia endoscópica, la opción más segura es la resección quirúrgica formal del intestino.

Una variedad de protocolos que intentan preservar el esfínter externo e interno requieren la

remoción transesfinteriana o transacra de adenomas superficiales del colon distal y la estadificación de los pacientes con lesiones tempranas T_2 o T_3 para protocolos adyuvantes de irradiación y quimioterapia. Estos tratamientos son experimentales. Lo que se espera es poder demostrar que los abordajes con multimodalidad, incluyendo una resección más limitada, darán igual posibilidad de cura sin necesidad de resección abdominoperineal y colostomía permanente.

Los pacientes con obstrucción intestinal por cáncer de colon o de recto pueden beneficiarse con una colostomía inicial temporaria, preparación mecánica ulterior del intestino y resección del cáncer en segunda etapa, en situación sin tanta emergencia. Los pacientes con cán-

cer intestinal perforado hacia la cavidad peritoneal u órganos adyacentes como estómago, intestino delgado, pared abdominal anterior o vejiga tienen que recibir resección del tumor junto con los tejidos adyacentes afectados. A pesar de la intuición sobre lo contrario, hay poca evidencia de que los pacientes con cáncer intestinal obstructivo o perforado empeoren más estadio por estadio que sus contrapartes con obstrucción o perforación no cancerosa.

La terapia radiante con haz externo demostró ser beneficiosa en los pacientes con carcinoma rectal fijo, definido por examen digital bajo anestesia. Si tales pacientes responden a 45 cGy y en exámenes digitales ulteriores se halla que tienen tumores movibles, deberán ser sometidos a resección abdominoperineal y, si disponemos de ella, terapia radiante adicional intraoperatoria hasta pelvis y perineo. En varios trabajos recientes, esta combinación de terapia radiante intraoperatoria después de una comprobada respuesta a la terapia radiante externa ha mejorado significativamente los controles cercanos y alejados.⁷⁵

Los pacientes con carcinoma de células escamosas o carcinomas cloacogénicos de ano y recto no tienen una enfermedad curable mediante cirugía. En numerosos estudios con multimodalidad que siguieron el régimen inicial de Nigro,⁷⁶ la radiación con haz externo combinada con quimioterapia curaría 90 a 100% de esos pacientes (ver capítulo 27). Si los pacientes no muestran una respuesta completa o si después de una respuesta total el tratamiento fracasa y se hace resección abdominoperineal, todos estos pacientes morirán finalmente por enfermedad recidivante. La resección abdominoperineal en esos pacientes es estrictamente paliativa y en todo caso proporciona paliación de corta duración.⁷⁶

La terapia adyuvante para carcinomas de colon de alto riesgo (Dukes-Kirklin B₂, C₁ y C₂) todavía no fue ampliamente aceptada. A pesar de un único estudio multiinstitucional que mostró significativo beneficio por quimioterapia adyuvante para pacientes con cáncer de colon de alto riesgo,⁷⁷ y pese a los nuevos instrumentos del análisis estadístico (metaanálisis) que permiten combinar los beneficios menores de diferentes investigaciones para discernir sus efectos, muchos oncólogos señalan estudios prospectivos bien ejecutados en los cuales la quimioterapia, inmunoterapia, inmunquimioterapia y terapia radiante, aisladas o combinadas no lograron aumentar la supervivencia libre de enfermedad para pacientes con cáncer de colon. La terapia adyuvante para cáncer de colon debe ser administrada sólo como parte de un ensayo formal.

Varios estudios prospectivos multiinstitucionales bien ejecutados han demostrado que los pacientes con adenocarcinoma rectal de alto riesgo (Dukes-Kirklin B₂, C₁, C₂) se beneficiarán por irradiación con haz externo y quimioterapia tras la cirugía curativa. La oportunidad precisa y el contenido de esta terapia adyuvante combinada todavía está por ser definida; no obstante, la terapia adyuvante combinada debe ser considerada la convencional para pacientes con carcinoma rectal de alto riesgo y contraindicaciones específicas.⁷⁹

Pese a que varias investigaciones en una sola institución sobre terapia radiante preoperatoria han indicado una mayor supervivencia en pacientes irradiados que en no irradiados, particularmente aquellos con carcinoma rectal o de colon sigmoideo, ninguno de los resultados fue reproducido en series prospectivas aleatorias controladas. Sólo un estudio correctamente diseñado⁸⁰ ha demostrado mayor supervivencia en un pequeño subconjunto de pacientes que recibieron una dosis de radiación preoperatoria (que la mayor parte de los radioterapeutas actuales consideraría subóptima). En consecuencia, la irradiación es aplicable sólo a pacientes con carcinoma rectal fijado. No hay dudas de que si los pacientes que responden bien a la irradiación con haz externo son luego seleccionados para resección quirúrgica, la adición de terapia radiante intraoperatoria en esos pacientes aumentará la supervivencia libre de enfermedad local y probablemente general, más allá de lo que se encuentra cuando se usa irradiación externa sólo.⁸¹ Empero, fuera de este marco no hay justificación para la terapia adyuvante preoperatoria convencional con radiación o quimioterapia.

Con el advenimiento de los modernos dispositivos para sutura mecánica se ha tornado más popular la resección anterior baja de tumores medios e incluso distales del recto. Ha existido un notable interés por definir el margen distal de intestino biológicamente sano (véase cuadro 11-7). Esta cuestión está todavía en debate en cuanto a resección de tumores más proximales, ya que durante toda colectomía abdominal convencional se incluyen en el espécimen más que los aproximadamente 6 cm de intestino necesarios por proximal y por distal. Sin embargo, cuando nos acercamos hacia el esfínter anal externo, el margen distal se convierte en un tema más importante. Wilson y Beahrs⁸³ demostraron de manera convincente que un margen distal de 2 cm de recto, tal como lo definen los cirujanos y los patólogos, probablemente sea adecuado para circundar la probable extensión linfática intramural distal del cáncer rectal. Sin embargo, esos autores también señalan correctamente que al trasladarnos hasta

Cuadro 11-7. Supervivencia en relación con el margen entre tumor y nivel de resección*

Supervivencia (promedio % $\pm$ DS) [†]						
Ancho del margen (cm)	Resección anterior baja			Resección anterior		
	Cant. de pacientes	5 a.	10 a.	Cant. de pacientes	5 a.	10 a.
< 2	39	78,4 $\pm$ 6,8	56,5 $\pm$ 9,9	5	80,0 $\pm$ 20,0	80,0 $\pm$ 20,0
2 a < 3	111	74,8 $\pm$ 4,1	66,3 $\pm$ 4,8	17	82,4 $\pm$ 9,2	60,0 $\pm$ 13,0
3 a < 4	155	70,8 $\pm$ 3,7	49,7 $\pm$ 4,8	44	81,8 $\pm$ 5,8	61,2 $\pm$ 8,4
4 a < 5	95	60,9 $\pm$ 5,0	47,2 $\pm$ 5,4	36	74,3 $\pm$ 7,4	48,7 $\pm$ 9,5
≥ 5	156	73,6 $\pm$ 3,5	56,1 $\pm$ 4,4	244	70,0 $\pm$ 2,9	54,3 $\pm$ 3,5

* De Beart, R. W. (h.): Rectal and anal cancer. En Steele, G. (h.) y Osteen, R. T.: Colorectal Cancer. Nueva York, Marcel Dekker, 1986, p. 170.

† Las diferencias entre grupos operativos no son significativas a los 5 o 10 años.

unos 5 o 6 cm de la línea dentada, el lado débil biológico más significativo ya no es la extensión en la pared intestinal hacia distal sino la diseminación radiada del cáncer rectal. La diseminación radial puede provocar transgresión quirúrgica en dos formas diferentes. Primero, existe una tendencia natural a conificar hacia abajo a medida que se disecciona la cara anterior del recto, acercándose más al perineo. Segundo, con frecuencia los márgenes óseos pelvianos laterales restringen la extensión radiada de la disección al desplazarnos hacia el perineo, particularmente en hombres. Por estas dos razones el margen distal no debe ser el factor limitante.

La restricción anatómica del margen de la disección radial es la razón por la cual fueron elogiadas muchas opciones de resección no abdominoperineal como alternativas apropiadas para el tratamiento curativo del adenocarcinoma rectal. Sischy⁸⁴ aplicó con bastante éxito la terapia radiante intraluminal de Papillon en un grupo seleccionado de pacientes que tenían adenocarcinoma rectal superficial T₁ y T₂. Biggers y col.⁸⁵ aplicaron en la Clínica Mayo escisión local transesfinteriana o transacra a un grupo seleccionado de pacientes con lesiones T₁ y T₂. En el grupo de Sischy, ninguno de los pacientes tuvo recurrencia, según los informes. En el grupo de pacientes de la Clínica Mayo tuvieron recurrencia hasta un 20% de los pacientes pero se obtuvo salvataje en todos ellos mediante resección abdominoperineal ulterior. Comunicaciones recientes del hospital M. D. Anderson han llamado la atención sobre complicaciones en pacientes con preservación esfinteriana y carcinoma rectal T₁, T₂ e incluso T₃. Esta combinación de series prospectivas y retrospectivas se está ampliando a fines de definir reglas básicas más formales para seleccionar pacientes apropiados, sea para cirugía local sola o para cirugía más radiación y quimioterapia posoperatorias.⁸⁶

Sólo los pacientes que tienen adenocarcinoma rectal superficial (T₁ y T₂) con afección de menos de un tercio de la circunferencia intestinal, sin evidencias de ulceración ni de compromiso del esfínter (es decir, sin tenesmo) y sin ganglios perirrectales palpables o documentados radiológicamente pueden recibir un abordaje conservador si presentan lesiones en los 6 cm inferiores del recto. Todos los otros pacientes deben recibir resección abdominoperineal.

En caso de cirugía convencional, como la que se describe para colon resecable y carcinoma rectal, aproximadamente el 50% de todos los pacientes con cáncer colónico y el 45% de todos los pacientes con carcinoma rectal vivirán después de 5 años.⁸⁷ Esta expectativa de supervivencia no ha cambiado en 40 años. Tampoco han cambiado los patrones de recurrencia en estos pacientes. Sólo en casos de cáncer rectal hubo ensayos que demostraron la posibilidad de aumentar la supervivencia general y libre de enfermedad cuando se administró haz de irradiación y quimioterapia combinada tras adecuada cirugía en pacientes con cáncer del más alto riesgo (figs. 11-9 y 11-10). La publicación inicial del Grupo para el Estudio de Tumores Gastrointestinales sobre aumento de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes tratados con radiación adyuvante y quimioterapia después de la resección anterior baja o abdominoperineal de cánceres rectales Dukes-Kirklin B₂, C₁ y C, ulteriormente fue extendida para demostrar el beneficio en la supervivencia general de esos mismos pacientes.⁹⁰ Más recientemente fueron comenzadas investigaciones con terapia adyuvante completa para confirmar la acción sinérgica de la irradiación con haz externo más quimioterapia. Específicamente, el Grupo Oncológico Central Norte confirmó un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con carcinoma rectal de alto riesgo.⁹¹ Hoy en día, las cuestiones más apremiantes son la oportunidad exacta y la do-

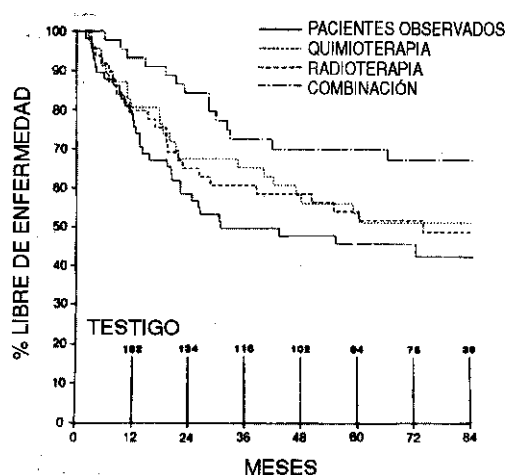


Fig. 11-9. Tiempo transcurrido hasta la recurrencia, según el tratamiento efectuado. (Del Grupo de Estudio de Tumores Gastrointestinales: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 312:1470, 1985. Reproducido con autorización del *New England Journal of Medicine*.)

sificación de la terapia radiante, la necesidad de metil-CCNU y de 5 fluorouracilo (5-FU) como parte del tratamiento quimioterápico y la dosis exacta y régimen de administración del 5-FU.

Sólo una pequeña cantidad de estudios prospectivos aleatorios multiinstitucionales han

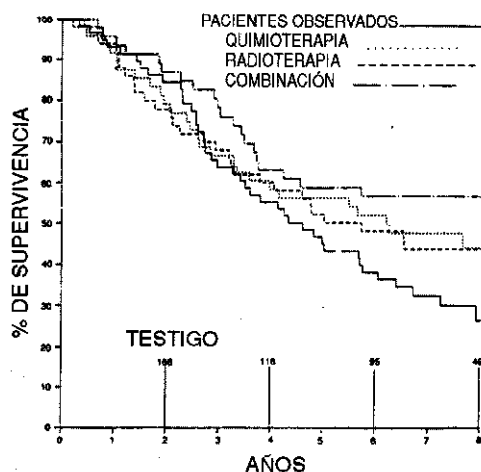


Fig. 11-10. Distribución de la supervivencia de acuerdo con el tratamiento. (Del Grupo de Estudio de Tumores Gastrointestinales: Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N. Engl. J. Med.*, 315:1294, 1985. Reproducido con autorización del *New England Journal of Medicine*.)

mostrado los beneficios de la quimioterapia adyuvante en pacientes con carcinoma de colon de alto riesgo.⁹² A pesar del significado estadístico de un relativamente pequeño aumento de la supervivencia en este grupo de pacientes, los defensores de las técnicas estadísticas en que pequeños beneficios individuales son analizados conjuntamente (el llamado metaanálisis) afirman que un aumento del 7 al 8% en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia general esperadas podría salvar muchas vidas, considerando la prevalencia de un tumor tan común como el cáncer de colon. Sin embargo, en la actualidad la mayoría de los especialistas en cáncer, clínicos y cirujanos, consideran que la terapia adyuvante para el cáncer de colon sigue en estado experimental.

En 1979, Taylor y col. fueron los primeros en comunicar la infusión de 5 FU en la vena porta como adyuvante en pacientes sometidos a resección por cáncer primario de colon y recto. Anunciaron beneficios significativos en un pequeño grupo de pacientes, al reducir la posibilidad de recurrencia en hígado y mejorar la supervivencia general en pacientes que recibieron terapia adyuvante y compararlos con los controles. El cuadro 11-8 revisa los datos de Taylor y de todos los ensayos ulteriores—institucionales o multiinstitucionales— en los cuales se intentó una variación u otra del protocolo original de infusión portal. El tema sigue siendo interesante pero todavía no se arribó a una conclusión. Cuando madure la investigación suiza y la del Proyecto Nacional de Cirugía y Adyuvantes para Mamas e Intestino, presumiblemente tendremos datos para arribar a una conclusión para aplicar o no este abordaje experimental como terapia adyuvante convencional.

Seguimiento

De los pacientes que tienen recurrencias tras la resección curativa de carcinoma de colon y recto, el 80% las sufre dentro de los dos primeros años. En consecuencia, todo plan de seguimiento debe incluir una mayor frecuencia de exámenes en esos dos primeros años para decrecer posteriormente. Un precepto biológico adicional a tomar en cuenta al diseñar el seguimiento es considerar la efectividad de la terapia una vez que se halla la recidiva. En la actualidad, fuera del marco de los protocolos de tratamiento experimental— sólo son pasibles de una nueva resección curativa: la rara y auténtica recidiva en la línea de sutura; la infrecuente, aislada y resecable metástasis en hígado o pulmón y la, todavía más rara, aislada recurrencia regional. Estos hechos imponen el programa resumido en el cuadro 11-9.

Cuadro 11-8. Estudios prospectivos aleatorios con infusión portal adyuvante*

Institución	Cant. de pacientes	Registro	Primarios	Tratamiento (comparado con casos control)	Resultados
Liverpool	257	1976-1980	C + R	1 g 5-FU + heparina/d $\times$ 7 1 g 5-FU + heparina/d $\times$ 7	Supervivencia a los 4 años (Colon Dukes B) 70% vs. 50% 92% vs. 60%
St. Mary's	451	1978-1983	C + R	10.000 unidades de heparina/d $\times$ 7	Hígado, metástasis 6,5% vs. 8,8% vs. 15,3% (control)
Rotterdam	303	1981-1984	C + R	1 g 5-FU + heparina/d $\times$ 7 240.000 unidades de uroquinasa/24 h	Hígado, metástasis a los 24 meses 7% vs. 12~% vs. 15% (control)
Mayo - NCCTG	219	1980-1988	C	1 g 5-FU + heparina/d $\times$ 7	Sin datos
NSABP	1.300	1984-1989	C	600 mg/m ² 5-FU + heparina/d $\times$ 7	Sin datos
EORTC 40812	359	1983-1987	C	500 mg/m ² 5-FU + heparina/d $\times$ 7	Sin datos
SAKK 40/81	530	1981-1987	C + R	500 mg/m ² 5-FU + heparina/d $\times$ 7 + 10 mg/m ² minomicina - C d 1	Recidiva 25,1%/34,3% (control) Supervivencia del 80% vs. 72% a los 36 meses
Australia	215	?	C	600 mg/m ² 5-FU + heparina/d $\times$ 7 intraportal o la misma dosis intravenosa	Muertes por cáncer 4,5% vs. 20% (intravenosa) vs. 22% (control)

* De Taylor, I., Rowling, J. T. y West, C.: Adjuvant cytotoxic liver perfusion for colorectal cancer. Br. J. Surg., 66:833, 1979.
C, colon; R, recto; 5-FU, 5-fluorouracilo.

Un importante punto adicional del seguimiento es la instrucción del paciente. Es necesario detallar una serie de signos y síntomas específicos y no específicos que deben señalar la visita del paciente a su médico para examen físico, historia clínica y procedimientos diagnósticos apropiados. Cuando estos signos y síntomas están ausentes y debido a que la paliación será el único objetivo en el tratamiento de la mayoría de las recurrencias, no se justifica intentar definir precozmente las recurrencias.

El fundamento de la colonoscopia como parte de la estadificación perioperatoria y del seguimiento no consiste en definir el cáncer recurrente. La posibilidad de diagnosticar una recurrencia aislada en la línea de sutura mediante endoscopia o prueba del guayacol en las heces es baja. La principal base teórica para hacer colonoscopia consiste en definir tumores intestinales sincrónicos o metacrónicos, usualmente pólipos. Cuando los pacientes son expuestos más uniformemente a endoscopia de seguimiento ulterior a la resección de cáncer colorrectal, parece aumentar la incidencia de las lesiones metacrónicas.⁹⁵⁻⁹⁷ Sea cual fuere la incidencia final de las lesiones intestinales meta-

crónicas, nadie duda de que los pacientes con carcinoma colorrectal "centinela" tienen significativo riesgo de desarrollo de pólipos metacrónicos. Si se descubren y resecan estos pólipos, disminuye el riesgo de que se desarrolle posteriormente cáncer de colon o de recto. Dejando de lado los muchos problemas metodológicos notados en la experiencia original de la Universidad de Minnesota con sigmoidoscopia rígido, según lo definido por Gilbertsen y col.⁹⁸— el screening adecuado hacia la época de la cirugía primaria o después para descartar lesiones sincrónicas y el seguimiento seriado (cada año o cada dos años), debe ser parte obligatoria de todo buen programa de control posoperatorio en pacientes con cáncer colorrectal.

Tratamiento de la enfermedad sistémica

El 5 FU sigue siendo el agente quimioterápico más efectivo para el manejo de los pacientes con metástasis, alcanzando una tasa de respuesta del 20% cuando se administra en dosis es-

Cuadro 11-9. Plan básico para el seguimiento

<i>Citación</i>	<i>Historia/examen físico/pruebas de laboratorio</i>	<i>Determinación de ACE</i>	<i>Colonoscopia o estudios con doble contraste</i>	<i>Radiografía de tórax</i>
Preoperatoria	X	X (dos determ. sucesivas)	X	X
Posoperatoria a las 3-4 semanas		X (dos determ. sucesivas)		
Cada 2-3 meses durante 5 años		X		
A los 3 meses			X (si no se hizo antes)	
Cada 2-3 años			X	

tándares. Se ha demostrado que esta tasa de respuesta aumenta cuando se aumenta la dosis de 5 FU; también puede aumentar cuando se administra 5 FU en infusión continua en lugar del bolo intravenoso estándar y cuando el 5 FU se combina con leucovorina.⁹⁹ Además del 5 FU, sólo la mitomicina C y agentes sistémicos experimentales han demostrado actividad marginal uniforme en el tratamiento del carcinoma diseminado de colon y recto. Además, con excepción de un grupo de pacientes extraordinariamente selecto con metástasis resecable en hígado o pulmón, la respuesta del carcinoma sistémico de colon y recto a uno u otro de los agentes quimioterápicos no es completa y no curará al paciente.

En numerosos estudios institucionales, así como en registros retrospectivos, queda claro que solamente 2.000 a 4.000 pacientes por año tienen metástasis aislada resecable en hígado. Estos pacientes deben ser sometidos a resección. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 y a los 10 años sería en estos pacientes del 20 al 30%.¹⁰⁰⁻¹⁰⁴

La cuestión biológica clave es: ¿cómo expandir estos escasos beneficios a un grupo de pacientes mucho más grande que tiene solamente metástasis no resecable en hígado o a pacientes con metástasis en hígado pero con enfermedad extrahepática reconocida? En la actualidad no existe una terapia convencional aceptada que beneficie a estos pacientes, a pesar de ciertos experimentos terapéuticos no convencionales centrados en la ablación con criocirugía de metástasis hepáticas múltiples¹⁰⁵ o en la adición de quimioterapia sistémica o quimioterapia por infusión en la arteria hepática en el momento de la resección hepática (investigación en curso en el ECOG).

Los beneficios de la quimioterapia por infusión en arteria hepática en pacientes que tienen predominantemente metástasis hepática no resecable son bien definidos. Las experiencias del Grupo Oncológico del Norte de California y del Hospital Memorial, comunicadas por Kennedy y col., han demostrado que la floxuridina (FUDR) infundida directamente en la arte-

ria hepática aumenta la probabilidad de regresión o estabilización de las metástasis en hígado. No obstante, ello ocurre a riesgo de desarrollo de toxicidad con esclerosis parecida a la de la colangitis, en relación con la dosis suministrada. Además, los beneficios de la regresión o de la estabilización de las metástasis hepáticas son neutralizados por el aumento de probabilidad de enfermedad extrahepática.^{106,107} Dado que estas investigaciones fueron diseñadas con entrecruzamiento de una forma de tratamiento a otra en caso de fracaso, no pueden hacerse comentarios con respecto a beneficios en la supervivencia. Sin embargo, después de analizar los datos debe quedar en claro que la mayor supervivencia no es función del suministro de este relativamente ineficaz agente quimioterápico por una vía de entrada particular.

El objetivo de los protocolos terapéuticos quirúrgicos, radiológicos, quimioterápicos o multimodales es la paliación, para todos los sitios de recurrencia regional. A pesar de los múltiples intentos recientes por extender las indicaciones de la resección de carcinoma rectal recurrente,^{108,109} una vez producida la recidiva resulta improbable la curación del paciente. La única cuestión es saber si la paliación es suficientemente buena como para justificar los importantes procedimientos descritos.

Un tema destacado, concerniente al tratamiento de la recurrencia, es que la mayor esperanza del paciente está en el diseño de la mejor terapia para el tratamiento primario del carcinoma de colon y recto. Todavía más importante es el extraordinario movimiento hacia la comprensión de la transformación mucosa y las técnicas de biología molecular, que en la próxima década nos permitirán definir los individuos en riesgo de iniciación y promoción de la mucosa intestinal. Una vez obtenida una muestra de tejidos o una prueba de sangre en un individuo en riesgo, tenemos disponibles las técnicas endoscópicas para detectar a los pacientes de esa categoría. Los tumores premalignos (es decir, pólipos) pueden ser resecados evitando así el ulterior cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

- Young, J.L., Jr., Percy, C.L., and Asire, A.J. (eds.): Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER): Incidence and Mortality Data, 1973-77. Natl. Cancer Inst. Monogr., 57: 1981, (NIH Publication No. 81-2330).
- McKay, F.W., Hanson, M.R., and Miller, R.W.: Cancer mortality in the United States: 1950-1977. Natl. Cancer Inst. Monogr., 59:96-115, 1983, (NIH Publication No. 82-2435).
- Haenszel, W.: Migrant studies. In Schottenfeld, D., and Fraumeni, J.J., Jr. (eds.): Cancer Epidemiology and Prevention. Philadelphia, W.B. Saunders, 1982, pp. 194-207.
- Vogelstein, B., Fearon, E.R., Hamilton, S.R., et al.: Genetic alterations during colorectal tumor development. N. Engl. J. Med., 319:525-532, 1988.
- Cannon-Albright, L.A., Skolnick, M.H., Bishop, T., et al.: Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated colorectal cancers. N. Engl. J. Med., 319:533-537, 1988.
- Mulvihill, J.J.: The frequency of hereditary large bowel cancer. In Ingall, J.R.F., and Mastromarino, A.J. (eds.): Prevention of Hereditary Large Bowel Cancer. New York, Alan J. Liss, 1983, pp. 61-75.
- Lipkin, M., Blattner, W.A., Gardner, L.J., et al.: Classification and risk assignment of individuals with familial polyposis, Gardner's syndrome, and familial non-polyposis colon cancer from (³H) thymidine labeling patterns in colonic epithelial cells. Cancer Res., 44:4201-4207, 1984.
- Luk, G.D., and Baylin, S.B.: Ornithine decarboxylase as a biologic marker in familial colonic polyposis. N. Engl. J. Med., 311:80-83, 1984.
- Danes, B.S.: Increased *in vitro* tetraploidy: tissue specific within the hereditary colorectal cancer syndromes with polyposis coli. Cancer, 41:2330-2334, 1978.
- Utsunomiya, J., Murata, M., and Tanimura, M.: An analysis of the age distribution of colon cancer in adenomatosis coli. Cancer, 45:198-205, 1980.
- Watne, A.L., Carrier, J.M., Durham, J.P., et al.: The occurrence of carcinoma of the rectum following ileoproctostomy for familial polyposis. Ann. Surg., 197:550-554, 1983.
- Fonklasrud, E.W.: Update on clinical experience with different surgical techniques of the endorectal pull-through operation for colitis and polyposis. Surg. Gynecol. Obstet., 165:309-316, 1987.
- Erbe, R.W.: Inherited gastrointestinal-polyposis syndromes. N. Engl. J. Med., 294:1101-1104, 1976.
- Linos, D.A., Dozois, R.R., Dahlin, D.C., and Bartholomew, L.G.: Does Peutz-Jeghers syndrome predispose to gastrointestinal malignancy? Arch. Surg., 116:1182-1184, 1981.
- Kewenter, J., Ahlman, H., and Hulten, L.: Cancer risk in extensive ulcerative colitis. Ann. Surg., 188:824-828, 1978.
- Greenstein, A.J., Sachar, D.B., Smith, H., et al.: Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors in determining risk. Gastroenterology, 77:290-294, 1979.
- Lavery, I.C., Schiulli, R.A., Jagelman, D.G., et al.: Survival with carcinoma arising in mucosal ulcerative colitis. Ann. Surg., 195:508-512, 1982.
- Ransohoff, D.F., Riddell, R.H., and Levin, B.: Ulcerative colitis and colonic cancer. Problems in assessing the diagnostic usefulness of mucosal dysplasia. Dis. Colon Rectum, 28:383-388, 1985.
- Gyde, S.N., Prior, P., Macartney, J.C., et al.: Malignancy in Crohn's disease. Gut, 21:1024-1029, 1980.
- Sheldon, C.A., McKinley, C.R., Hartig, P.R., and Gonzalez, R.: Carcinoma at the site of the ureterosigmoidostomy. Dis. Colon Rectum, 26:55-58, 1983.
- Crissey, M.M., Steele, G.D., Jr., and Gittes, R.F.: Rat model for carcinogenesis in ureterosigmoidostomy. Science, 207:1079-1080, 1980.
- Hossenbux, K., Dale, B.A.S., Walls, A.D.F., and Lawrence, J.R.: *Streptococcus bovis* endocarditis and colonic mucosa: a neglected association. Br. Med. J., 287:21, 1983.
- Linos, D.A., O'Fallon, W.M., Thistle, J.L., and Kurland, L.T.: Cholelithiasis and carcinoma of the colon. Cancer, 50:1015-1019, 1982.
- Nava, H., Carlsson, G., Petrelli, N., and Mittelman, A.: Follow-up of colonoscopy in patients with colorectal adenomatous polyps. In Steele, G., Jr., Randall, W.B., Winawer, S.J., and Karr, J.P. (eds.): Basic and Clinical Perspectives of Colorectal Polyps and Cancer. New York, Alan R. Liss, 1988, pp. 79-87.
- The National Polyp Study Group and Winawer, S.J., Zauber, A., Diaz, B., et al.: The national polyp study: overview of program and preliminary report of patient and polyp characteristics. In Steele, G., Jr., Randall, W.B., Winawer, S.J., and Karr, J.P. (eds.): Basic and Clinical Perspectives of Colorectal Polyps and Cancer. New York, Alan R. Liss, 1988, pp. 35-49.
- Steele, G., Jr., Burt, R.W., Winawer, S.J., and Karr, J.P.: Basic and Clinical Perspectives of Colorectal Polyps and Cancer. New York, Alan R. Liss, 1988.
- Shinya, H., and Wolff, W.L.: Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps: an analysis of 7000 polyps endoscopically removed. Ann. Surg., 190:679-683, 1979.
- Zaridze, D.G.: Environmental etiology of large bowel cancer. J. Natl. Cancer Inst., 70:389-400, 1983.
- Tornberg, S.A., Holm, L.E., Carstenson, J.M., and Eklund, G.A.: Risks of cancer of the colon and rectum in relation to serum cholesterol and beta-lipoprotein. N. Engl. J. Med., 315:1269-1333, 1986.
- Lipkin, M., and Newmark, H.: Effect of added dietary calcium on colonic epithelial-cell proliferation in subjects at high risk for familial colonic cancer. N. Engl. J. Med., 313:1381-1384, 1984.
- Bresalier, R.S., and Kim, Y.S.: Diet and colon cancer—putting the puzzle together. N. Engl. J. Med., 313:1413-1414, 1984.
- Bowman, B.B., Kushner, R.F., Dawson, S.L., and Levin, B.: Macrobiotic diet for cancer treatment and prevention. J. Clin. Oncol., 2:702-711, 1984.
- Rhodes, J.B., Holmes, F.F., and Clark, G.M.: Changing distribution of primary cancers in the large bowel. JAMA, 238:1641-1653, 1977.
- Gastrointestinal Tumor Study Group: Adjuvant therapy of colon cancer—results of a prospectively randomized trial. N. Engl. J. Med., 310:10-40, 1984.
- Gastrointestinal Tumor Study Group: A controlled trial of adjuvant chemotherapy, radiation therapy or combined chemoradiation therapy following curative resection for rectal carcinoma. N. Engl. J. Med., 312:1465-1472, 1985.
- Wolmark, N., Fisher, B., Rockette, H., et al.: Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. J. Natl. Cancer Inst., 80:30-36, 1988.
- Fisher, B., Wolmark, N., Rockette, H., et al.: Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. J. Natl. Cancer Inst., 80:21-29, 1988.
- Sugarbaker, P.H.: Clinical evaluation of symptomatic patients. In Steele, G., Jr., and Osteen, R.T. (eds.): Colorectal Cancer: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. New York, Marcel Dekker, 1986, pp. 59-61.
- Winchester, D.P., Schull, J.H., Scanlon, E.F., et al.: A mass screening program for colorectal cancer using chemical testing for occult blood in the stool. Cancer, 45:2955-2958, 1980.
- Miller, M.P., and Stanley, T.V.: Result of a mass screening program for colorectal cancer. Arch. Surg., 123:63-65, 1988.
- The National Polyp Study Group and Winawer, S.J., Zauber, A., Diaz, B., et al.: The national polyp study: overview of program and preliminary report of patient and polyp characteristics. In Steele, G., Jr., Randall, W.B., Winawer, S.J., and Karr, J.P. (eds.): Basic and Clinical Perspectives of Colorectal Polyps and Cancer. New York, Alan R. Liss, 1988, pp. 35-49.
- Winawer, S.J., Fleisher, M., Baldwin, M., et al.: Current status of fecal occult blood testing in screening for colorectal cancer. CA, 32:100-112, 1982.
- Eddy, D.M., Nugent, F.W., Eddy, J.F., et al.: Screening for colorectal cancer in a high-risk population. Results of a mathematical model. Gastroenterology, 92:682-692, 1987.
- Eddy, D.M.: The economics of cancer prevention and detection: getting more for less. Cancer, 47:1200-1209, 1981.
- Fidler, I.J., Morikawa, K., Pathek, S., et al.: Development of an *in vivo* model to study the biology of human colorectal carcinoma metastasis. In Levin, B. (ed.): Gastrointestinal Cancer—Current Approaches to Diagnosis and Treatment. Austin, University of Texas Press, 1988, pp. 87-105.
- Steele, G., Jr., and Thomas, P.: Biologic perspectives and new treatment approaches for hepatic metastases of colorectal carcinoma. In Levin, B. (ed.): Gastrointestinal Cancer—Current Approaches to Diagnosis and Treatment. Austin, University of Texas Press, 1988, pp. 211-224.
- Wilson, R.E.: Prognostic factors and natural history. In Steele, G., Jr., and Osteen, R.T.: Colorectal Cancer: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. New York, Marcel Dekker, 1986, p. 121.
- American Joint Committee on Cancer—Beahrs, O.H., and Myers, M.H. (eds.): Manual for Staging of Cancer, 2nd ed. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1983.
- Gastrointestinal Tumor Study Group: Adjuvant therapy of colon cancer—results of a prospectively randomized trial. N. Engl. J. Med., 310:737-743, 1984.

50. Wolmark, N., Cruz, I., Redmond, C.K., et al.: Tumor size and regional lymph node metastasis in colorectal cancer. A preliminary analysis from the NSABP Clinical Trials. *Cancer* 51:1315-1322, 1983.
51. Olson, R.M., Perencevich, N.P., Malcolm, A.W., et al.: Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 45:2969-2974, 1980.
52. Hoth, D.R., and Petrucci, P.E.: Natural history and staging of colon cancer. *Semin. Oncol.* 3:331-336, 1976.
53. Goslin, R., Steele, G., Jr., Zamcheck, N., et al.: Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum. *Dis. Colon Rectum* 25:749-754, 1983.
54. Ravikumar, T.S., Olsen, C.O., and Steele, G., Jr.: Resection of pulmonary and hepatic metastasis in the management of cancer. *CRC Crit. Rev.* (In press)
55. Goslin, R., Steele, G., Jr., MacIntyre, J., et al.: The use of preoperative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. *Ann. Surg.* 192:747-751, 1980.
56. Steele, G.D., Jr., Ellenberg, S., Ramming, K., et al.: CEA monitoring among patients in multi-institutional adjuvant G.I. therapy protocols. *Ann. Surg.* 196:162-169, 1982.
57. Moertel, C.G., O'Fallon, J.R., Go, V.L.W., et al.: The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging, and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 58:603-610, 1986.
58. Goslin, R., Steele, G., Jr., Zamcheck, N., et al.: Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum. *Dis. Colon Rectum* 25:749-754, 1982.
59. Mayer, R.J., Garnick, M.B., Steele, G.D., Jr., and Zamcheck, N.: Carcinoembryonic antigen (CEA) as a monitor of chemotherapy in disseminated colorectal cancer. *Cancer* 42:1428-1433, 1978.
60. Steele, G.D., Jr., Zamcheck, N., Wilson, R., et al.: Results of CEA-initiated second-look surgery for recurrent colorectal cancer. *Am. J. Surg.* 139:544-547, 1980.
61. Bronstein, B.R., Steele, G., Jr., Ensminger, W., et al.: The use and limitations of serial plasma carcinoembryonic antigen (CEA) levels as a monitor of changing metastatic liver tumor volume in patients receiving chemotherapy. *Cancer* 46:266-272, 1980.
62. NIH Consensus Panel: Carcinoembryonic antigen: its role as a marker in the management of cancer. *Ann. Intern. Med.* 94:407-409, 1981.
63. Martin, E.W., Jr., Minton, J.P., and Carey, L.C.: CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann. Surg.* 202:310-317, 1985.
64. Minton, J.P., Hoehn, J.L., Gerber, D.M., et al.: Results of a 400-patient carcinoembryonic antigen second-look colorectal cancer study. *Cancer* 55:1284-1290, 1985.
65. Sandler, R.S., Freund, D.A., Herbst, C.A., Jr., and Sandler, D.P.: Cost effectiveness of post-operative carcinoembryonic antigen monitoring in colorectal cancer. *Cancer* 53:193-198, 1984.
66. Tuttle, S.E., Jewell, S.D., Mojzizik, C.M., et al.: Intraoperative radioimmunolocalization of colorectal carcinoma with a hand-held gamma probe and MAb B72.3: comparison of *in vivo* gamma probe counts with *in vitro* MAb radiolocalization. *Int. J. Cancer* 42:352-358, 1988.
67. Wangenstein, O.H.: Cancer of the colon and rectum with special reference to (1) earlier recognition of alimentary tract malignancy and (2) secondary delayed re-entry of the abdomen in patients exhibiting lymph node involvement. *Wisconsin Med. J.* 48:591-597, 1949.
68. Gunderson, L.L., and Sosin, H.: Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum. *Cancer* 34:1278-1292, 1974.
69. Welch, J.P., and Donaldson, G.A.: Detection and treatment of recurrent cancer of the colon and rectum. *Am. J. Surg.* 135:505-511, 1978.
70. Staab, H.J., Anderer, F.A., Hornung, A., et al.: Doubling time of circulating CEA and its relation to survival of patients with recurrent colorectal cancer. *Br. J. Cancer* 46:773-781, 1982.
71. Turnbull, R.B., Kyle, K., Watson, F., et al.: Cancer of the colon: the influence of the *no-touch isolation* technic on survival rates. *Ann. Surg.* 166:420-427, 1967.
72. Stearns, M.E., Jr., and Schottenfeld, D.: Techniques for surgical management of colon cancer. *Cancer* 28:165-169, 1971.
73. Enker, W.E., Lafer, U.T., and Block, G.E.: Enhanced survival of patients with colon and rectal cancer is based upon wide anatomic resection. *Ann. Surg.* 190:350-357, 1979.
74. Steele, G., Jr., and Osteen, R.T.: Surgical treatment of colon cancer. In Steele, G., Jr., and Osteen, R.T. (eds.): *Colorectal Cancer*. New York, Marcel Dekker, 1986, p. 137.
75. Tepper, J.E., Cohen, A.M., Wood, W.C., et al.: Intraoperative electron beam radiotherapy in treatment of unresectable rectal cancer. *Arch. Surg.* 86:421-423, 1986.
76. Nigro, N.A., Vaitkevicius, V.K., Buroker, T., et al.: Combined therapy for cancer of the anal canal. *Dis. Colon Rectum* 24:73-75, 1981.
77. Wolmark, N., Fisher, B., Rockette, H., et al.: Postoperative adjuvant chemotherapy for BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. *J. Natl. Cancer Inst.* 80:30-36, 1988.
78. Buyse, M., Zeleniuch-Jacquotte, A., and Chalmers, T.C.: Adjuvant therapy of colorectal cancer: why we still don't know. *JAMA* 259:3571-3578, 1988.
79. Gastrointestinal Tumor Study Group: A controlled trial of adjuvant chemotherapy, radiation therapy or combined chemoradiation therapy following curative resection for rectal carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 312:1465-1472, 1985.
80. Higgins, G.A., Jr., Conn, J.H., Jordan, P.H., et al.: Preoperative radiotherapy for colorectal cancer. *Ann. Surg.* 181:624-631, 1975.
81. Tepper, J.E., Cohen, A.M., Wood, W.C., et al.: Intraoperative electron beam radiotherapy in treatment of unresectable rectal cancer. *Arch. Surg.* 121:421-423, 1986.
82. Beart, R.W., Jr.: Rectal and anal cancer. In Steele, G., Jr., and Osteen, R.T.: *Colorectal Cancer*. New York, Marcel Dekker, 1986, p. 170.
83. Wilson, S.M., and Beahrs, O.H.: The curative treatment of carcinoma of the sigmoid, rectosigmoid, and rectum. *Ann. Surg.* 183:556-563, 1976.
84. Sischy, B., Graney, M.J., and Hinson, E.J.: Endocavitary irradiation for adenocarcinoma of the rectum. *CA-A* 34:6, 1984.
85. Biggers, O.R., Beart, R.W., Jr., and Ilstrup, D.M.: Local excision of rectal cancer. *Dis. Colon Rectum* 29:374-377, 1986.
86. McCready, D.R., Ota, D.M., Rich, T.A., et al.: Prospective phase I trial of conservative management of low rectal lesions. *Arch. Surg.* (in press)
87. Olson, R.M., Perencevich, N.P., Malcolm, A.W., et al.: Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 45:2969-2974, 1980.
88. Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 312:1466-1472, 1985.
89. Gastrointestinal Tumor Study Group: Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 315:1294, 1985.
90. Holyoke, E.D., Mittelman, A., Panahon, A., et al.: Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 312:1465-1472, 1985.
91. Gastrointestinal Tumor Study Group: Adjuvant therapy of colon cancer—results of a prospectively randomized trial. *N. Engl. J. Med.* 310:737-743, 1984.
92. Fisher, B., Wolmark, N., Rockette, H., et al.: Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J. Natl. Cancer Inst.* 80:21-29, 1988.
93. Taylor, I., Rowling, J.T., and West, C.: Adjuvant cytotoxic liver perfusion for colorectal cancer. *Br. J. Surg.* 66:833-837, 1979.
94. Steele, G., Jr.: Follow-up plans after "curative" resection of primary colon or rectum cancer. In Steele, G., Jr., and Osteen, R.T.: *Colorectal Cancer: Current Concepts in Diagnosis and Treatment*. New York, Marcel Dekker, 1986, pp. 247-279.
95. Nivatongs, S., and Fryd, D.S.: How far does the proctosigmoidoscope reach? A prospective study of 1000 patients. *N. Engl. J. Med.* 303:380-382, 1980.
96. Nava, H.R., and Pagana, T.J.: Postoperative surveillance of colorectal carcinoma. *Cancer* 49:1043-1047, 1982.
97. Reasbeck, P.G.: Colorectal cancer: the case for endoscopic screening. *Br. J. Surg.* 74:12-17, 1987.
98. Gilbertsen, V.A., and Nelms, J.M.: The prevention of invasive cancer of the rectum. *Cancer* 41:1137-1139, 1978.
99. Petrelli, N., Herrera, L., Steele, G., Jr., et al.: A phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) versus 5-FU + methotrexate (MTX) versus 5-FU + high dose leucovorin (CF) in metastatic colorectal adenocarcinoma. (Abstract) *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 6:74, 1987.
100. Adson, M.A., and van Heerden, J.A.: Major hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Ann. Surg.* 191:576-582, 1980.
101. Foster, J.H., and Berman, M.M.: Solid liver tumor. In Ebert, P.A. (ed.): *Major Problems in Clinical Surgery*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1977, pp. 209-234.

102. Steele, G., Jr., Osteen, R.T., Wilson, R.E., et al.: Patterns of failure after surgical "cure" of large liver tumors—a change in the proximate cause of death and a need for effective systemic adjuvant therapy. *Am. J. Surg.*, 147:554–559, 1984.
103. Cady, B., and McDermott, W.V.: Major hepatic resection for metachronous metastases from colon cancer. *Ann. Surg.*, 201:204–209, 1985.
104. Hughes, K.S., Rosenstein, R.B., Steele, G., Jr., et al.: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of long-term survivors. *Dis. Colon Rectum*, 31:1–4, 1988.
105. Ravikumar, T.S., Kane, R., Cady, B., et al.: Hepatic cryosurgery with intraoperative ultrasound monitoring for metastatic colon carcinoma. *Arch. Surg.*, 122:403–409, 1987.
106. Kemeny, N., Daly, J., Oderman, P., et al.: Hepatic artery pump infusion: toxicity and results in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2:595–600, 1984.
107. Hohn, D., Stagg, R., Friedman, M., et al.: The NCOG randomized trial of intravenous (IV) versus hepatic arterial (IA) FUDR for colorectal cancer metastatic to the liver. (Abstract No. 333). *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 6:85, 1987.
108. Benotti, P.B., Bothe, A., Jr., Eyre, R.C., et al.: Management of recurrent pelvic tumors. *Arch. Surg.*, 122:461–467, 1987.
109. Steele, G., Jr.: New surgical treatments for recurrent colorectal cancer. *Cancer*, 65:723–730, 1990.