



RIESGO DE DESARROLLAR UN ADENOCARCINOMA COLORRECTAL TRAS UNA COLONOSCOPIA PREVIA NORMAL

M^a Lourdes Ruiz Rebollo, Benito Velayos Jiménez, Ana Macho Conesa, Guillermo González Redondo, María Álvarez-Quiñones*, M^a Fe Muñoz** y José Manuel González Hernández

Servicios de Aparato Digestivo, *Anatomía Patológica y **Unidad de Apoyo a la Investigación.
Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

RESUMEN

Antecedentes y propósito del estudio: la colonoscopia es método más efectivo para la detección del adenocarcinoma colorrectal (ACR) y la extirpación de sus lesiones precursoras. No obstante, su eficacia no es total y el por qué no está del todo estudiado. Con este estudio nosotros pretendemos detectar aquellos pacientes diagnosticados de ACR que tenían realizada una endoscopia previa normal y aportar las causas posibles.

Pacientes y métodos: pacientes diagnosticados de ACR a los que se les había realizado una colonoscopia al menos 5 años antes

Resultados: 702 pacientes en total diagnosticados de ACR; 27 (3.8%) de ellos tenían hecha una colonoscopia normal en los últimos 5 años. La distribución por sexos era prácticamente similar, edad media de 71 ± 11.5 años. Más de la mitad se localizaron en colon derecho (55.5%), casi un 30% en sigma y el resto en trasverso (7.4%) y recto (11%). La diferenciación tumoral fue buena (G1) en un alto porcentaje de pacientes (85%). La distribución por estadios fue variable: 7% estadio 0, in situ, 34% estadio I, 11% estadio II, 26% estadio III y un 22% estadio IV. Las causas de estos "falsos negativos" son varias: por parte del paciente una incorrecta preparación colónica, por parte del endoscopista influyen la dificultad en explorar con detenimiento todas las angulaciones colónicas y el fondo cecal, el tiempo empleado en la retirada así como la extirpación incompleta de los pólipos, entre otras. No debemos olvidar las recientemente descritas neoplasias planas no polipoideas de difícil detección y rápido crecimiento.

Conclusiones: existe un riesgo, en nuestra serie del 3.8%, de encontrar un ACR a pesar de haberse realizado una colonoscopia previamente. Este punto debería ser recogido en los consentimientos informados que damos a nuestros pacientes. Una exquisita preparación colónica por parte del paciente y la inspección concienzuda y cuidadosa de todo el colon, principalmente de sus angulaciones y del área cecal por parte del endoscopista, ayudarán a disminuir estos casos.

PALABRAS CLAVE

Colorrectal neoplasms, colonoscopy

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma colorrectal (ACR) es una de las causas más frecuentes de muerte en los países occidentales⁽¹⁾. En España se contabilizan aproximadamente 22.000 casos anuales, de los cuales unos 13.000 fallecen⁽²⁾. El ACR es la tercera causa de mortalidad por neoplasia en varones y la segunda en mujeres⁽³⁾. El pronóstico depende de su detección precoz⁽⁴⁾ o mejor aún, de la resección de las lesiones precursoras (pólipos adenomatosos). La mayoría de estos tumores derivan de pólipos adenomatosos que se desarrollan y crecen a lo largo de años antes de sufrir degeneración⁽⁵⁾.

Así, se ha demostrado una importante disminución de la incidencia de ACR en aquellos pacientes con pólipos colónicos adenomatosos extirpados, tanto en estudios americanos (National Polyp Study) como en europeos (Italian Multicenter Study)^(5,6). Afortunadamente disponemos de instrumentos que nos pueden ayudar en esta tarea preventiva. De todos ellos: sangre oculta en heces, enema opaco, sigmoidoscopia, etc, es la colonoscopia completa el método más efectivo en la prevención del cáncer de colon ya que es capaz de detectar los pólipos y extirparlos en la totalidad del colon⁽⁷⁾. Sin embargo, la colonoscopia puede pasar por alto lesiones, no sólo en las exploraciones incompletas, sino en aquellas en las que se consigue intubar el ciego. Esta tasa de "fallos" de la colonoscopia, está poco estudiada. Nosotros intentamos valorar en nuestro medio los pacientes que, teniendo una endoscopia previa normal en los 5 años anteriores, desarrollaron un adenocarcinoma de colon.

PACIENTES Y MÉTODO

Incluimos los pacientes diagnosticados endoscópicamente de "tumor maligno colónico" en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, hospital terciario con una población atendida alrededor de 300.000 habitantes, durante el periodo comprendido entre Marzo 2004 y Septiembre 2011. De ellos, se identificaron aquellos pacientes a los que se les había realizado una colonoscopia en los 5 años previos con resultado normal o con extirpación total de todos aquellos pólipos detectados (lo llamamos "colonoscopia

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Digestivo. Hospital Clínico de Valladolid.
Avda. Ramón y Cajal s/n • 47005 Valladolid

TABLA I.-

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y TUMORES DETECTADOS CON COLONOSCOPIA PREVIA NORMA

CASO	EDAD	SEXO	TIEMPO (meses)	HALLAZGOS COLONOSCOPIA PREVIA	CALIDAD COLONOSCOPIA PREVIA	LOCALIZACIÓN TUMOR	TAMAÑO TUMOR (cm)	DIF	TNM	POSIBLE CAUSA
1	83	M	21	5 Micropólipos adenomatosos	Buena	Fondo cecal	2	1	IIIa	No visto
2	84	F	49	Divertículos	Buena	Fondo cecal	5	3	I	No visto
3	83	F	37	Normal	Buena	Ascendente	5	3	IV	¿?
4	71	M	3	Linfoma	Incompleta	Ascendente	4	1	IIIb	No llegó
5	62	F	3	Pólipo 2 cm AV Sigma	Incompleta	Recto-Sigma	2	1	IIa	No extirp
6	84	F	48	Normal	Incompleta	Ascendente	2	1	I	No llegó
7	52	M	43	Normal	Buena	Fondo cecal	3	1	I	No visto
8	52	M	20	Normal	Buena	Recto	5	1	IV	¿?
9	91	F	51	Divertículos	Buena	Trasverso	4	1	I	¿?
10	67	F	24	Pólipo sigma con Ca in situ	Mala preparación	Recto	¿?	1	IV	No visto?
11	73	M	23	Pólipo colon izqdo con Ca in situ	Buena	Fondo cecal	3	1	0	¿?
12	83	M	17	Neo en ciego Pólipo colon izqdo adenovelloso	Buena	Recto-sigma	2	1	IIIc	¿?
13	40	M	15	Pólipo sigma adenovelloso	Buena	Sigma	3	1	IIIc	Exploración incompleta
14	53	F	56	Normal	Buena	Ciego	5	3	IIIc	¿?
15	59	F	47	1 micropólipo adenomatoso	Buena	Ascendente	¿?	1	IV	¿?
16	81	M	32	Divertículos	Buena	Fondo cecal	2	1	IIb	¿?
17	59	F	50	1 micropólipo cecal	Buena	Recto	2	1	I	No retro?
18	78	F	31	Pólipo sesil trasverso, adenomatoso	Buena	Trasverso	3	1	IIa	Exploración incompleta
19	72	F	57	Proctitis radica	Buena	Valvula cecal	2	1	I	No visto
20	85	F	57	Divertículos	Buena	Ascendente	4	1	I	¿?
21	83	M	30	Micropólipo sigma adenomatoso	Buena	Sigma	3	1	IIIc	Exploración incompleta
22	79	M	48	3 micropólipos adenomatosos	Buena	Sigma	3	1	IIa	¿?
23	81	M	42	Divertículos	Buena	Ascendente	4	1	IV	¿?
24	87	F	16	Divertículos	Mala preparaci3n	Sigma	4	2	IV	No visto
25	91	F	53	Divertículos	Buena	Ascendente	4	1	I	¿?
26	61	M	15	P3lipo sospechoso trasverso AP negativa	Buena	Izquierdo	3	1	IIIa	AP falso negativo
27	67	M	44	1 microp3lipo Adenomatoso	Restos de heces	Fondo cecal	2	1	I	No visto

Sexo M: masculino, F: femenino * Dif, diferenciaci3n histol3gica: 1.- Buena, 2.- Moderada, 3.- Indiferenciado. AV: estirpe adenovelloso

MP, microp3lipos (< 1cm), Adeno, estirpe histol3gica "adenomatoso"

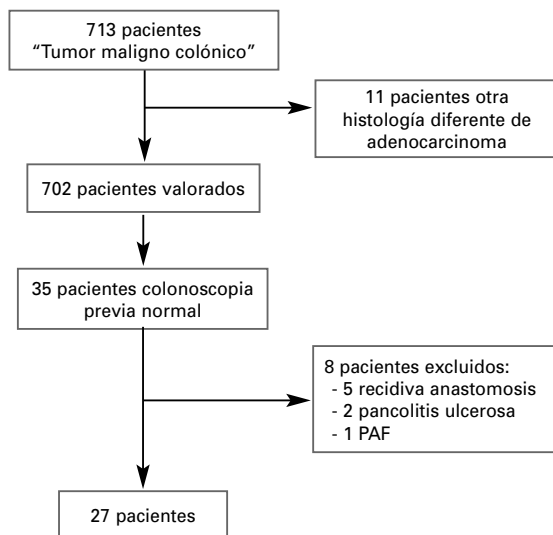
Calidad colonoscopia previa: Buena, colonoscopia completa con buena preparaci3n.

índice”). Elegimos el periodo de tiempo de 5 años porque está descrito en la literatura que el riesgo de desarrollar tanto un adenocarcinoma colorrectal como un adenoma avanzado tras una colonoscopia normal, es extremadamente bajo en ese período de tiempo. De hecho, en los programas de prevención de cáncer de colon se recomienda un tiempo de intervalo de, al menos, 5 años⁽⁸⁾.

Excluimos los pacientes intervenidos previamente de adenocarcinoma colónico y que presentaron recidiva en anastomosis, aquellos afectos de poliposis adenomatosa familiar (PAF) o de colitis ulcerosa (CU), por considerar que eran un grupo de pacientes con características basales especiales que nos podían falsear los resultados. Todas las colonoscopias fueron realizadas en nuestro Servicio por gastroenterólogos con amplia experiencia en endoscopia. Estudiamos sus características: edad, sexo, comorbilidades asociadas, indicación de la colonoscopia, si la colonoscopia índice fue completa, la técnica quirúrgica realizada al paciente y si se había realizado tratamiento adyuvante pre y post cirugía. El colon fue dividido, a efectos prácticos, en 4 segmentos: ciego-ascendente, colon trasverso, colon izquierdo y recto. En ocasiones hablamos de recto-sigma si la lesión se localizaba entre unos 12-20 cm de márgenes anales. Del tumor se estudió su localización, tamaño, diferenciación histológica, estadio TNM así como los valores del antígeno carcinoembrionario (CEA) si estaban recogidos. Analizamos los factores que pudiesen haber influido en la no detección de las lesiones en las endoscopias índice.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 713 pacientes cuyo diagnóstico endoscópico fue de “Tumor maligno colónico”. Se



ESQUEMA 1.- Inclusión de pacientes.

excluyeron inicialmente 11 pacientes ya que el estudio histológico de las biopsias no fue de “adenocarcinoma”. De los 702 restantes, 36 de ellos tenían una colonoscopia normal en los 5 años previos. 8 pacientes fueron excluidos por no cumplir los criterios requeridos (Esquema 1). Por tanto, 27 pacientes, es decir un 3.8% desarrollaron un adenocarcinoma colónico a pesar de haber tenido una colonoscopia normal en los 5 años anteriores. El tiempo medio transcurrido desde la endoscopia índice fue de 33 meses (rango 3-57). Las características demográficas de estos pacientes junto a la de los tumores detectados se pueden ver en la **Tabla I**.

La distribución por sexos era prácticamente similar (14 mujeres y 13 varones) con una media de edad de 71±11.5 años. Desde el punto de vista de las comorbilidades asociadas (patología respiratoria, cardiológica o neurológica) el 67% sólo presentaban 1 de ellas o ninguna, Curiosamente 9 de nuestros pacientes presentaron adenocarcinomas colónicos metacrónicos y 7 pacientes asociaron otras neoplasias (**Tabla II**). Las dos indicaciones principales por las que se realizó la endoscopia a estos pacientes fueron la alternancia del ritmo intestinal (26%) y la presencia de anemia (30%), siendo otras menores la rectorragia-hematoquecia (19%) y el dolor abdominal (15%).

TABLA II.-
ASOCIACIÓN A OTRAS NEOPLASIAS

CASO	LOCALIZACIÓN ACC METACRÓNICO	TIEMPO (MESES)	NEOPLASIA ASOCIADA
4			Linfoma intestinal
5	Descendente	3	
6			Neoplasia mama
8	Sigma	48	
10	Sigma	24	
11	Descendente	36	
12	Ciego	27	Neoplasia próstata
13	Recto	22	
15			Mioepitelioma sinusal
16	Sigma	54	
19			Neoplasia mama y útero
21			Hepatocarcinoma
22			Neoplasia próstata
23	Ciego	13	
26	Trasverso	26	

Con respecto a las características de los tumores detectados, su tamaño medio fue de 4.46 ± 1.99 . En cuanto a su localización, más de la mitad estaban en colon derecho (55.5%), 53,3% en el ciego y 46,6% en colon ascendente. Casi un 30% se localizaron en el sigma y el resto en trasverso (7.4%) y recto (11%). La diferenciación tumoral fue buena (G1) en un alto porcentaje de pacientes (85%); sólo el 11% eran indiferenciados. (G3). La distribución por estadios fue bastante variable: 7% estadio 0, in situ, 34% estadio I, 11% estadio II, 26% estadio II y un 22% estadio IV.

DISCUSIÓN

La colonoscopia es considerada el "patrón oro" en la detección de tumores colónicos y, sobre todo, en la extirpación de los pólipos adenomatosos precursores del cancer colorrectal, reduciendo así la incidencia de tumores colónicos⁽⁵⁾. Pero esta técnica no es perfecta al 100% como se demuestra en diversas publicaciones⁽⁹⁾. En los programas de seguimiento endoscópico tras resecciones de adenomas^(5,10,12) la tasa de "adenocarcinomas colorectales nuevos" o "no detectados" se sitúa alrededor del 0,65%. Sin embargo, en estudios expresamente diseñados para valorar la tasa de "falsas colonoscopias" las cifras son mayores, alrededor de 3-6%^(11,13). En nuestro estudio, encontramos 27 pacientes entre 702 (3,8%) que desarrollaron un adenocarcinoma colorrectal, con una colonoscopia previamente normal en los 5 años anteriores.

Varias son las razones que se pueden esgrimir: en la literatura americana es relativamente frecuente encontrar, entre otras explicaciones, diferencias entre los endoscopistas que realizan las exploraciones. Así, Bressler et al⁽¹³⁾ encuentran entre otros factores de riesgo, el que la colonoscopia haya sido realizada por un médico no gastroenterólogo (internista-médico de atención primaria-cirujano) y en un contexto no hospitalario. En España, la realización de las colonoscopias está más regulada y éste no es un factor primordial en nuestro medio. Todas nuestras endoscopias fueron realizadas por gastroenterólogos con amplia dedicación y experiencia en endoscopia y en medio hospitalario.

La apropiada preparación colónica y una correcta intubación cecal (ambos criterios de calidad en la colonoscopia)⁽¹⁴⁾ son dos de los factores involucrados más destacados en todas las publicaciones^(11,15). En nuestro estudio los casos 4 y 6 fueron colonoscopias incompletas y en ambas, la no detección del cáncer fue debido a que no se llegó a él en la endoscopia índice. En el caso 4, un linfoma estenosante de ángulo hepático impidió llegar al tumor de colon ascendente detectado sólo 3 meses más tarde, por lo que suponemos que ya estaría presente en la endoscopia índice. En el caso 6 tampoco se llegó al colon ascendente en la primera endoscopia (desconocemos la causa), factor que probablemente impidió la

extirpación de la lesión precursora que 48 meses después desembocó en un adenocarcinoma de colon ascendente. En el primer caso, un enema opaco o lo que es mejor, una colonoscopia virtual por tomografía computarizada (colono-TAC)⁽¹⁶⁾ hubiese detectado la lesión si dificultad.

En los casos 10, 24 y 27 se informó que la colonoscopia se realizó con "mala preparación". En los 2 primeros casos, los tumores se localizaron en recto y en sigma. No podemos aventurar que las heces impidieran reconocer lesiones precursoras en estas zonas. Sin embargo, en el caso 27 en el que el tumor se localizó en el fondo cecal, es muy probable que dicha zona no fuese correctamente valorada dado que el colon derecho suele ser el tramo colónico peor visto por el acúmulo de restos fecales difíciles de limpiar.

Un aspecto interesante pero no tan fácil de valorar es la aportada por Kaminski et al.⁽¹⁷⁾ Ellos encuentran que, en su medio, la tasa de detección de adenomas de cada endoscopista sería el único factor independientemente de riesgo asociado a la presencia de adenocarcinomas colónicos de "intervalo" es decir aquellos cánceres que se desarrollan entre endoscopias pautadas en los programas de detección de cáncer de colon. Según ellos, los endoscopistas con un porcentaje de detección de adenomas mayor o igual al 20% en su práctica clínica habitual, tendrían menos posibilidades pasar por alto una lesión precursora o un carcinoma precoz. Nosotros no disponemos de estos porcentajes por lo que no podemos estimar este punto, aunque sería interesante cotejarlo.

Saber si el tumor o la lesión precursora ya estaban presentes en la endoscopia índice y no se detectaron o bien son lesiones nuevas de rápido crecimiento, no es fácil. De hecho, en estudios especialmente diseñados para conocer la tasa de adenomas no detectados en una colonoscopia⁽¹⁸⁾ se obtienen cifras de 27% en pólipos menores de 5 mm y hasta de un 6% en adenomas mayores de 1cm. Bressler et al.⁽¹³⁾ opinan que la lesión ya estaría presente en los tumores de colon derecho y serían de más rápido crecimiento las de recto-sigma. Gorski et al.⁽¹⁹⁾, son, por el contrario, más partidarios de considerar que la mayoría de los cánceres detectados son lesiones no vistas previamente, sobre todo aquellos tumores avanzados y detectados en un corto periodo de tiempo tras la endoscopia índice. Ello podía explicar nuestros casos 1, 3 y 8. En la actualidad cobran cada día más peso las llamadas neoformaciones colorrectales no polipoideas ("*nonpolypoid-flat and depressed-colorectal neoplasms*"), inicialmente descritas en Japón y posteriormente identificadas en otras muchas áreas geográficas⁽²⁰⁾. Son lesiones planas, adenomatosas, discretamente deprimidas (0-IIa, 0-IIb de la clasificación de París⁽²¹⁾), que corresponden a una lesión premaligna de más rápido crecimiento y más agresiva y que muchas veces ya ostentan displasia severa o incluso carcinoma in situ en el momento de su

detección; incluso se piensa que pudieran degenerar por una vía genética distinta a la de los clásicos adenomas polipoideos. Invaden las capas mucosas sin desarrollar una gran proliferación endoluminal. Para su detección se necesita reconocer cambios sutiles en el patrón vascular mucoso intestinal, no siempre lo suficientemente importantes para ser vistos en una endoscopia convencional. La cromoesndoscopia⁽²²⁾ y mejor aún las nuevas técnicas de imagen endoscópicas con filtros, mucho más rápidas y menos engorrosas⁽²³⁾ probablemente nos ayuden a reconocer los cambios sutiles de estas lesiones planas y a su detección precoz.

La extirpación incompleta de los pólipos, sobre todo si éstos son de gran tamaño, es otra explicación avalada en diversas publicaciones^(10,12). Pabby et al⁽¹⁰⁾ lo encuentran en 3 de sus 13 nuevos cánceres dado que la localización de ambos es en el mismo área e insisten que es muy importante que el endoscopista se asegure de extirpar los adenomas avanzados en su totalidad, incluyendo si fuese necesario técnicas de tinción de ayuda. Estos adenomas de gran tamaño, avanzados, son los que tienen una mayor potencialidad de degeneración. Este aspecto puede ser la explicación a nuestros casos 5, 13, 18 y 21 donde los cánceres se desarrollaron en las zonas de los pólipos vistos en las correspondientes colonoscopias índices.

En ocasiones, el propio endoscopista, reseca o biopsia una lesión sospechosa de tumoral pero la anatomía patológica no es capaz de detectarlo (falsos negativos). Así nos ocurrió a nosotros en el caso 26 donde a pesar de que en el informe endoscópico se sugería la malignidad de la lesión, la histología no lo confirmó. En este caso, hubiese sido necesario repetir la colonoscopia en un corto periodo de tiempo, no transcurridos 15 meses donde ya la lesión estaba en un estadio avanzado (IIIa). Este hecho no es algo inusual; Pabby et al⁽¹⁰⁾ en su interesante estudio, tienen 3 de sus 13 casos en los que la explicación es un "falso negativo" en sus biopsias. Las causas de este "error" son varias: la alteración de la muestra biopsica tras su cauterización al ser extirpada, la incorrecta toma biopsica en una zona de difícil acceso como son las áreas diverticulares e incluso la variabilidad diagnóstica entre patólogos. Ellos tienen, al igual que nosotros, una media de 15 meses en el retraso del diagnóstico y 2 de sus tumores también se detectaron en estadios avanzados (IV y III).

Es de destacar la importancia de realizar sistemáticamente la retrovisión rectal. Probablemente en nuestro caso número 17, de haberlo hecho hubiésemos detectado la lesión premaligna que originó posteriormente una neoplasia rectal.

Pero, indudablemente, algunos de estos supuestos cánceres no detectados son realmente lesiones de nueva aparición. La progresión adenoma-carcinoma generalmente lleva un periodo de unos 10 años⁽⁴⁾ aunque en

algunos casos la transformación es más rápida. La mayoría de los adenocarcinomas colorrectales se originan a través de la inestabilidad cromosómica que precisa de al menos 7 mutaciones consecutivas para su desarrollo (activación del gen APC, mutación de K-ras, mutaciones en TGF- β , PIK3CA...)⁽²⁴⁾. Sin embargo, se especulan diferencias entre los tumores del colon derecho y del izquierdo apoyándose en el distinto origen embrionario de dichas áreas. Las diferencias entre el colon proximal y distal parecen ser múltiples según Iacopetta⁽²⁵⁾. La mucosa del colon derecho segrega mucinas neutras, frente a las ácidas segregadas por el izquierdo. El índice apoptótico del colon derecho es menor y además son mayores aquí las reacciones de fermentación, el contenido de enzimas bacterianas y los niveles de promutágenos. El desarrollo de tumores en el colon derecho estaría relacionado con la inestabilidad de los microsátélites y con el fenotipo metilador de CpG mientras que los tumores del colon izquierdo lo estarían con la clásica vía de la inestabilidad cromosómica. Los tumores de colon derecho suelen afectar a población mayor, ser del tipo plano y estar menos diferenciados y más avanzados en el momento del diagnóstico, pero no queda claro si su pronóstico es peor que los localizados en tramos colónicos izquierdos^(11,26). En nuestros pacientes, el tumor se localizaba en colon derecho en más de la mitad (55,5%), prácticamente a partes iguales entre el tramo ascendente colónico y el ciego. Aunque en algunos de los casos, como se ha mencionado previamente, la no detección se puede atribuir a mala preparación o a la no intubación cecal, en 8 de nuestros casos no encontramos una clara explicación. Es en ellos donde cabe la hipótesis del desarrollo de tumores realmente "de novo", de más rápido crecimiento. Desafortunadamente no disponemos de estudios genéticos de estos casos. Sólo 3 de nuestros tumores "de novo" eran indiferenciados.

En conclusión, existe un riesgo, aunque pequeño, de adenocarcinoma colónico tras una colonoscopia previa "limpia". Aunque en general en nuestros casos las lesiones fueron precoces con buena solución quirúrgica, se debería informar con detalle de este aspecto en el consentimiento informado que firman nuestros pacientes. En aras a disminuir su incidencia, debemos insistir en una escrupulosa preparación colónica, y repetir la exploración si no se han valorado correctamente todos los tramos colónicos, especialmente el colon derecho. Asegurarnos de haber visualizado correctamente el área cecal y el área rectal en su totalidad. Rebiopsiar aquellas lesiones sospechosas endoscópicamente sin confirmación histológica. Debemos cumplir rigurosamente los criterios de calidad de la colonoscopia, en cuanto al tiempo empleado en la retirada, la inspección cuidadosa de las angulaciones y asegurarnos de la extirpación completa de las lesiones polipoideas. Para detectar los cambios sutiles mucosos, a ser posible, emplear técnicas de tinción mucosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, et al. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. Results for the global burden of disease 2000. *BMC Cancer* 2002;2:26.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics, 2007*. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
3. Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. *La situación del cáncer en España. 1975-2006*. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 2009.
4. Winawer S.J. Colorectal cancer screening comes of age. *N Engl J Med* 1993;328:1416-7.
5. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Stemberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
6. Citarda F, Tomaselli G, Cappocaccia R, et al. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001;48:812-5.
7. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. *Prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica*. Elsevier, Barcelona 2009.
8. Mandel JS. "Screening for Colorectal Cancer". *Gastroenterol Clin N Am* 2008(37):97-115.
9. Leung K, Pinsky P, Laiyemo AO, Lanza E, Schatzkin A, et al. "Ongoing colorectal cancer risk despite surveillance colonoscopy: the Polyp Prevention Trial Continued Follow-Up Study". *Gastrointest Endosc* 2010;71(1):111-7.
10. Pabby A, Schoen RE, Weissfeld JL, Burt R, Kikendall JW, Lance P, Shike M, Lanza E, Schatzkin A. "Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial". *Gastrointest Endosc* 200; 61(3):385-91.
11. Farrar WD, Sawhney MS., Nelson DB., Lederle FA., Bond JH. "Colorectal cancers found after a complete colonoscopy". *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(10):1259-64.
12. Robertson DJ, Greenberg ER, Beach M, Sandler RS, Ahnen D, Haile RW, et al. "Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance". *Gastroenterology* 2005;129(1): 34-41.
13. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. "Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis". *Gastroenterology* 2007;132(1):96-102.
14. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. "Quality indicators for colonoscopy". *Gastrointest Endosc* 2006;62(4):S16-S28.
15. Haseman JH, Lemmel GT, Rahmani EY, Rex DK. "Failure of colonoscopy to detect colorectal cancer: evaluation of 47 cases in 20 hospitals". *Gastrointest Endosc* 1997;45(6):451-5.
16. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, et al. "Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults". *N Engl J Med* 2003;349(23):2191-9.
17. Kaminski MF, Regula J, Fraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. "Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer". *N Engl J Med* 2010;362(19):1795-803.
18. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, et al. "Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies". *Gastroenterology* 1997;112:24-8.
19. Gorski TF, Rosen L, Peiteher R, Stasik J, Khubchandani I. "Colorectal cancer after surveillance colonoscopy: false-negative examination or fast growth?". *Dis Colon Rectum* 1999;42(7):877-80.
20. Soetikno R, Friedland S, Kaltenbach T, Chayama K, Tanaka S. "Nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms". *Gastroenterology* 2006;130(2):566-76.
21. Participants in the Paris Workshop: "The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions. esophagus, stomach and colon". *Gastrointest Endosc* 2003;58(6):S3-S43.
22. Fuji T, Hasegawa RT, Saitoh Y, Fleischer D, Saito Y, Sano Y, et al. "Chromoscopy during colonoscopy". *Endoscopy* 2001;33: 1036-41.
23. Hoffman A, Sar F, Goetz M, Tresch A, Mudter J, Biesterfeld S, et al. "High definition colonoscopy combined with i-Scan is superior in the detection of colorectal neoplasias compared with standard video colonoscopy: a prospective randomized controlled trial". *Endoscopy* 2010;42(10):827-33.
24. Pino MS, Chung DC. "The Chromosomal Instability Pathway in Colon Cancer". *Gastroenterology* 2010;138:2059-72.
25. Iacopetta B. "Are there two sides to colorectal cancer?". *Int J Cancer* 2002;101:403-8.
26. Nawa T, Kato J, Kawamoto H, Okada H, Yamamoto H, Kohno H, et al. "Differences between right -and left -sided colon cancer in patients characteristics, cancer morphology and histology". *Journal of Gastroenterol Hepatol* 2008;23:418-23.