Screening en cáncer colorrectal

Primer estudio de población asintomática en Uruguay

Dres. Daniel Montano ¹, Eduardo Fenocchi ², Luz Martínez ²,
Mariella Rondán ³, Carolina Olano ²

Resumen

Se presenta el primer screening realizado en nuestro país dirigido a la detección precoz de cáncer colorrectal y lesiones preneoplásicas. El cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por cáncer en nuestro país y la primera por cáncer de origen digestivo. El screening es eficaz para la detección precoz de estas lesiones malignas y premalignas y debe ser utilizado en aquellas enfermedades que por su frecuencia signifiquen un riesgo sanitario para la población. Hemos empleado como herramienta de screening la detección de sangrado oculto en las materias fecales realizando la detección con Fecatest inmunológico, anticuerpo antihemoglobina humana que presenta una especificidad y sensibilidad mayor de 90%. Entre el 3 de julio y el 16 de octubre de 1996 se incluyeron en forma prospectiva 1.000 pacientes que concurrieron a tramitar el carné de salud en las clínicas preventivas del Ministerio de Salud Pública. Se incluyeron solamente pacientes sin sintomatología digestiva y que fueran mayores de 50 años. 80,5% de los participantes (805) completaron el estudio y de ellos 14,6% (117) fueron positivos, por lo que se les indicó la realización de una colonoscopia, la que se realizó en 70 pacientes. Se encontraron 75 lesiones recto-colónicas en 48 pacientes,

correspondiendo más de la mitad a pólipos, 28 de ellos adenomatosos.

Palabras clave: Neoplasmas colorrectales
Estudios de cohortes

Summary

We present the first colorectal cancer screening done in our country.

Colorectal cancer is the second cause of death for cancer in our country and is the first digestive cancer. The screening is the best way for diagnosis of early colorectal cancer and premalignant lesions.

We use immunological test in order to detect the fecal occult blood because it have a very high specificity and sensibility over 90%.

Between July 3 and October 16 of 1996 1.000 patients were included. Those patients were over 50 years old and they must not have any digestive symptom. More than 80,5% (805) complete the study, 14,6% (117) were positive and 70 of them received a colonoscopy. We found 75 colorectal lesions in 48 patients with 28 adenomas.

Importancia del tema

El cáncer ocupa en nuestro país el segundo lugar en la mortalidad global, después de las enfermedades del aparato circulatorio; casi la cuarta parte de las muertes son debidas al cáncer⁽¹⁾ El cáncer colorrectal afecta fundamentalmente la población adulta, laboralmente activa, entre 50 y 70 años de edad, y en Uruguay es la segunda causa de muerte por neoplasmas en la mujer (11,2%) y la cuarta en el hombre (6,7%). En el período

1. Médico cirujano. Profesor Adjunto Clínica Quirúrgica "1"

2. Médico gastroenterólogo. Endoscopista digestivo.

3. Profesora Adjunta de la Cátedra de Anatomía Patológica. Médica anátomo-patóloga. Médica gastroenteróloga

Presentado al Premio Forum del XV Congreso Latinoamericano de Coloproctología y XLVIII Congreso Uruguayo de Cirugía. Uruguay 1997

1989-1993, fallecieron en nuestro país 20.390 hombres y 14.739 mujeres por enfermedad tumoral; 1.371 hombres y 1.652 mujeres lo fueron por cáncer colorrectal⁽¹⁻³⁾. Según datos de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, el cáncer de colon y recto presenta una incidencia creciente (+8,1), a pesar de que las cifras de mortalidad se han mantenido estables^(1,3-5).

Factores de riesgo

El cáncer colorrectal es el resultado de una compleja interacción entre la susceptibilidad del individuo y los diferentes factores de riesgo. Dentro de éstos se destacan factores dietarios, como la ausencia de fibras⁽⁶⁻⁹⁾ y el elevado consumo de carnes y grasas saturadas⁽¹⁰⁻¹²⁾ además de factores hereditarios. Como claros ejemplos de riesgos hereditarios tenemos a la poliposis colónica familiar y al cáncer colorrectal hereditario sin poliposis; síndromes que han sido bien definidos genotípica y fenotípicamente^(11,13-16). Otro elemento a destacar es el antecedente de adenomas colónicos, como lesiones precancerosas que deben requerir un control especial, y el de un cáncer colorrectal previo⁽¹⁶⁾.

Aspectos morfológicos de las lesiones precancerosas colorrectales

Los pólipos colónicos pueden dividirse en neoplásicos (adenomas) y no neoplásicos. A continuación nos referiremos a lesiones neoplásicas como son los adenomas, los cuales están compuestos por células epiteliales inmaduras que continúan proliferando excesivamente en relación con los requerimientos de remplazo celular en las criptas, lo que provoca un crecimiento y una displasia progresiva de éstas. Se clasifican en: adenoma tubular, vellosos tubulovellosos y serrado. El adenoma tubular es el tipo más frecuente, originado a nivel del epitelio glandular⁽¹⁷⁾, es mitóticamente activo e inmaduro. El adenoma vellosos es el de mayor tamaño. Generalmente sésiles, no son bien delimitados y luego de la resección tienen tendencia a recurrir. Se asocian con un grado mayor de displasia y se encuentran más probablemente asociados con el carcinoma. En el adenoma tubulovellosos se reconocen componentes adenomatosos y vellosos. El adenoma serrado es de aspecto hiperplásico.

Potencial maligno de los adenomas

Es reconocido el potencial maligno de los adenomas, el cual tiene relación con el tamaño, con el tipo histológico (tienen mayor potencial los de patrón vellosos), con el grado de displasia y con el número y topografía⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Algunos contienen áreas con núcleos de mayor tamaño e irregulares, las células se encuentran estrechamente agrupadas, desaparece la polaridad, se observan glándulas cribiformes y el aspecto citológico es francamente maligno. Cuando esas atipias no se extienden a través de la *muscularis mucosae*, se considera que el pólipo tiene un "carcinoma in situ"; cuando esos cambios alcanzan la submucosa se lo considera un "carcinoma invasor"^(14,20).

Diagnóstico y terapéutica endoscópica

La colonoscopia total es el método más sensible para detectar estas lesiones. Su sensibilidad diagnóstica está entre 90-95% para lesiones mayores de 10 mm y entre 70-80% para aquellas menores de 5 mm^(21,22); su morbimortalidad es de 0,01%⁽²³⁾. Es de fundamental importancia que el estudio sea completo, llegando al ciego, pues los pólipos son múltiples y sincrónicos en 30 a 50% de los casos⁽²³⁾. Además posibilita la toma de muestras biopsicas, la realización de tinciones y habilita a efectuar procedimientos terapéuticos, como la polipectomía y EMR^(24,25).

Métodos de estudios de población

Los estudios masivos de población (*screening*) deben ser aplicables como políticas de salud pública frente a aquellas enfermedades que se presentan como un importante problema sanitario y en las que su detección precoz genera buenos resultados⁽²⁶⁾. El *screening* se define como la oportunidad de ser "testado" entre los individuos asintomáticos o con un riesgo aumentado de padecer la enfermedad⁽²⁷⁾.

Detección de sangre oculta en materias fecales

El sangrado digestivo es el elemento semiológico más importante para el diagnóstico del cáncer colorrectal⁽²⁸⁾. Se sabe que 100% de los tumores colorrectales avanzados y 80% de los precoces o los grandes pólipos presentan pérdidas sanguí-

neas no siempre evidenciables macroscópicamente. El sangrado gastrointestinal oculto no es detectable por maniobras semiológicas habituales, por lo que todos los programas de *screening* de cáncer colorrectal recomiendan los test de detección de sangrado oculto en la materia fecal, en los pacientes mayores de 50 años⁽²⁹⁻³⁸⁾. El test inmunológico (OC-Hemodia) es un anticuerpo antihemoglobina humana; tiene como ventajas la alta sensibilidad, no se activa frente a hemoglobina animal ni frente a peroxidases de origen vegetal, por lo cual no necesita de una dieta especial, y es de fácil aplicación. Su uso es simple y la toma es fácil de obtener. Diversos estudios sitúan la sensibilidad entre 91-95% y la especificidad entre 96-98%^(32,39-42). Si bien el uso de este test es útil para la detección del cáncer colorrectal en fases tempranas, su sensibilidad disminuye frente a las lesiones precancerosas⁽⁴²⁾ y al sangrado digestivo alto. La mayoría de los trabajos publicados coincide en que los test inmunológicos son un instrumento útil y efectivo para realizar estudios de población, con notorias ventajas sobre los test bioquímicos (por ejemplo guayaco), y con resultados alentadores en la disminución de la mortalidad por cáncer colorrectal^(29,32,34,39-41,43)

Primer estudio de población en Uruguay

Objetivos

Verificar la practicidad, factibilidad y aceptabilidad de la aplicación de técnicas de detección en masa; validar para Uruguay el método de *screening* con Fecatest Inmunológico; estimar la prevalencia puntual de sangrados digestivos en la muestra de voluntarios seleccionada y determinar su etiología; analizar los elementos de riesgo para el desarrollo de cáncer en los pacientes estudiados y generar datos que permitan un mejor gerenciamento de las políticas preventivas del cáncer colorrectal.

Material y método

El estudio se realizó en Clínicas Preventivas del Ministerio de Salud Pública, donde se otorga el Carné de Salud. Por regla general, los que allí concurren son personas sanas. Fueron incluidos en el estudio aquellas personas asintomáticas desde el punto de vista digestivo con más de 50

años de edad; todos fueron informados que su participación no era obligatoria y que su negativa no afectaría la obtención del Carné de Salud. El estudio incluyó 1.000 observaciones consecutivas, número de pacientes adecuado para los fines que se persiguen. Se realizaron análisis tabulares de frecuencia simple y cálculos estadísticos cuya significación fue estimada en $p < 0,05$. Para determinar aquellos que presentaban sangrado digestivo oculto, se utilizó el test inmunológico (OC-Hemodia). Este estudio prospectivo constó de dos etapas: una etapa de rastreo y una etapa de diagnóstico etiológico del sangrado mediante fibrocolonoscopia. Descartada la enfermedad colónica por este estudio se sugirió la realización de una fibrogastroscopia para valorar la presencia de lesiones a nivel del sector digestivo alto. En ninguna de sus etapas este estudio determinó costo alguno para la población. Se tomó como criterios de exclusión la presencia de hemorragia digestiva reciente (últimos dos meses), antecedentes de estudio completo del colon (con endoscopia, radiología o ambas) en los últimos seis meses o la imposibilidad de realizarse una colonoscopia. Fueron biopsiadas todas las lesiones que requerían un estudio anatómopatológico, el cual determinó su naturaleza, su grado y potencial de malignidad y su estadificación local. Los autores realizaron personalmente la tarea de campo y el análisis de los resultados.

Resultados

Entre el 3 de julio y el 16 de octubre de 1996 se admitieron 1.000 personas. La muestra estuvo constituida por 472 hombres (47,2%) y 528 mujeres (52,8%), no existiendo mayores diferencias en la distribución por sexos. 98,1% estuvo comprendida entre los 50 y 69 años. Solamente 195 personas (19,5%) no reintegraron el kit del Test inmunológico, por lo que el índice de aceptación al método fue de 80,5% en forma global, no existiendo diferencias por sexo ($p=0,878$). Luego de procesadas las 805 muestras recibidas, se comprobó que 688 (85,4%) fueron negativas y 117 (14,6%) positivas, correspondiendo 53 a mujeres y 64 a hombres, diferencia no significativa ($p=0,074$). La distribución por grupos etarios de los pacientes OC-Hemodia + mostró una curva similar a la de la muestra general. 47 pacientes (40%) decidieron no estudiarse, por lo que desconocemos si pre-

Tabla 1. Lesiones recto-colónicas

Total	n=75
Angiodisplasias	5
Rectocolitis	4
Colitis ulcerosa crónica	1
Divertículos	15
Enfermedades benignas	9
Pólipos	41
Adenomas	28
Inflamatorios	2
Hiperplásicos	11

sentaban alguna enfermedad. De los 70 pacientes estudiados mediante colonoscopia, 48 presentaban lesiones recto-colónicas (41%).

De los 22 pacientes que no presentaron lesiones recto-colónicas, la mitad (11) aceptaron complementar el estudio mediante una fibrogastroscopia, encontrándose en 9 de ellos (40,9%) lesiones potencialmente sangrantes. Se destaca en este grupo el diagnóstico de un cáncer gástrico. Mediante colonoscopia fueron encontradas 75 lesiones recto-colónicas en 48 pacientes (tabla 1); en 19 se encontró más de una lesión sincrónica, con un máximo de cuatro. De esas 75 lesiones recto-colónicas, más de la mitad (54,6%) correspondían a pólipos. Las demás enfermedades encontradas fueron angiodisplasias, colopatía diverticular o colitis ulcerosa crónica. El estudio anatómo-patológico de los pólipos demostró la presencia de 28 adenomas en 17 pacientes, lesiones neoplásicas consideradas pre-cancerosas y 13 pólipos sin potencial maligno.

Para evaluar el riesgo de desarrollo de cáncer, los adenomas fueron agrupados de acuerdo a su tipo histológico, tamaño y grado de displasia; allí encontramos 12 adenomas con displasia moderada y uno con displasia severa (tabla 2). La mayoría de los pólipos fueron resecaos endoscópicamente en el momento de la colonoscopia diagnóstica, o en una segunda oportunidad, luego de obtenido el resultado de la anatomía patológica, cortando así la secuencia adenoma-carcinoma^(18,19,44-47)

Tabla 2. Correlación tamaño del adenoma/displasia

	Tubular n=15	Tub. veloso n=11	Veloso n=2
Tamaño			
> 9 mm	9	5	1
10-19 mm	3	4	1
< 20 mm	3	2	0
Displasia			
Leve	11	3	1
Moderada	4	7	1
Severa	0	1	0

Discusión y conclusiones

Los objetivos del estudio fueron cumplidos. La detección de sangrado oculto en las materias fecales mostró un alta tasa de aceptación (80%) considerando que su realización no era obligatoria^(27,37,46-48). Hemos incorporado una tecnología de avanzada, nueva en nuestro medio, pero la sencillez de la metodología empleada permitió a los postulantes cumplir con las instrucciones. El porcentaje de pacientes estudiados (59,8%) fue similar al obtenido por otros autores⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾. Las lesiones diagnosticadas como pólipos fueron en su mayoría adenomas, las cuales "per se" constituyen lesiones pre-cancerosas^(49,50,52); además según el grado de displasia e invasión algunos de ellos pueden ser consideradas "carcinomas in situ". El cáncer colorrectal es un verdadero problema sanitario en nuestro país, con una creciente curva de incidencia y este método de *screening* puede instrumentarse para nuestro país en el intento de lograr la detección precoz de esta enfermedad. De lograr este objetivo, estaríamos actuando realmente sobre la mortalidad del cáncer colorrectal. Además de considerar la mortalidad, se debe evaluar el impacto familiar, social y económico que produce esta enfermedad, y el costo sanitario del tratamiento de la enfermedad avanzada, más oneroso que la prevención y el tratamiento precoz⁽⁵³⁻⁵⁶⁾.

Bibliografía

1. Boletín de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. 1994; 1(2).
2. **Vasallo JA.** Cáncer en el Uruguay. Registro Nacional de Cáncer del Uruguay. Montevideo: Rosgal, 1989.
3. **De Stefani E, Vassallo JA, Ronco A, Barrios E.** Incidencia del Cáncer en el Uruguay. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, 1991.
4. **De Stefani E, Fierro L, Barrios E, Ronco A.** Cancer mortality trends in Uruguay 1953-1991. *Int J Cancer* 1994; 56(5): 634-9.
5. **Lateulade S, Balbi JC, Larrinaga M, Mendilaharsu M, Fierro L, De Stefani E.** Tendencias recientes en mortalidad por cáncer en Uruguay 1977-1986. *Arch Med Intern (Montevideo)* 1990; 12(4): 129-38.
6. **Cummings JH, Bingham SA, Heaton KW, Eastwood MA.** Fecal weight, colon cancer risk and dietary intake of nonstarch polysaccharides. *Gastroenterology* 1992; 103:1783-9.
7. **Díaz Rubio M, Enríquez González L.** Función intestinal y fibra vegetal. In: Perez Motta A. *Avances en Enfermedades Digestivas*. Madrid: CEA, 1988: 46-55.
8. **Winawer SJ, Sherlock P.** Neoplasias malignas del intestino delgado e intestino grueso. In: Sleisinger M, Fordtran J. *Enfermedades Gastrointestinales*. 3a Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1993: 1497-534.
9. **Burn J, Chapman PD, Eastham EJ.** Familiar Adenomatous Polyposis. *Arch Dis Child* 1994; 71(2): 103-5.
10. **Tasman-Jones C.** The role of starch and volatile fatty acids. Cancer Society of New Zealand Colorectal Cancer Conference. February 1993: p.55
11. **Sandler RS.** Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* Vol 1996: 25(4): 717-35.
12. **Bayerdörffer E, Mannes GA, Richter WO, et al.** Increased serum deoxycholic acid levels in men with colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1993; 104: 145-51.
13. **Cottrell S, Bicknell D, Kaklamanis L, Bodmer WF.** Molecular analysis of APC mutations in familiar adenomatous polyposis and sporadic colon carcinomas. *Lancet* 1992; 340: 626-30.
14. **Boland CR, Kim YS.** Pólipos de colon y poliposis gastrointestinales. In: Sleisinger M, Fordtran J. *Enfermedades Gastrointestinales*. 3a Ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1993: 1468-96.
15. **Moya-Sanz A, García-Pastor P, Galeano Senabre J, et al.** Síndrome de Lynch. *Rev Esp Enf Digest* 1994; 86(5): 831-4.
16. **Lynch PM.** Surveillance and treatment of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14(4B): 1641-6.
17. **Fenoglio-Preiser CM, Pascal R, Perzin K.** Tumors of the intestines. *Atlas of Tumor Pathology*. Sd series Fasc 27. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1988: 69-150.
18. **Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, et al.** Adenoma-carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. *Cancer* 1992; 69(4): 883-8.
19. **Morson BC.** The polyp cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med* 1974; 67: 451.
20. **De la Morena Madrigal EJ, Iborra Herrera J, Pérez Gómez A, Espinel Diez J, Pérez Vígara G.** Pólipos y Poliposis Gastrointestinales. *Medicine* 1994; (1) Quinta Serie: 126-38.
21. **Miranda C, Fenocchi E.** Lesiones rectocolónicas diagnosticadas por endoscopia. Estudio comparativo de resultados en servicios de Paraguay y Uruguay. *Rev Hosp Maciel (Montevideo)* 1997; 1(2):14-20
22. **Schrock TR.** Colonoscopy versus barium enema in the diagnosis of colorectal cancer and polyps. *Gastrointestinal Endoscopy*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 3(4): 585-610.
23. **Louredo Méndez AM, Muñoz-Calero Peregrín A, De Tomás Palacios J, et al.** Pólipos colorrectales. Tratamiento y evolución. *Rev Esp Enf Digest* 1994; 85(3):180-4.
24. **Kliche I, Ardao G, Fosman E, et al.** Correlación endoscópico-patológica de lesiones rectocolónicas menores de 10 mm. *Rev Esp Enf Dig* 1994; 86(1): 510-4.
25. **Llorens P.** Polipectomía Endoscópica de Colon. In: Llorens P, Nakamura K. *Avances en el diagnóstico y tratamiento de afecciones rectocolónicas*. Santiago de Chile: Trineo, 1995: 118-41.
26. **Miller AB.** An epidemiological perspective on cancer screening. *Clin Biochem* 1995; 28(1): 41-8.
27. **Myers RE, Balslem AM, Wolf TA, Ross EA, Millner L.** Adherence to continuous screening for colorectal neoplasia. *Med Care* 1993; 31(6): 508-19.
28. **Savioli A.** Qualifications for the validity of screening for occult fecal blood in the early diagnosis of colorectal cancer. *Minerva Chir* 1993; 48(6): 281-3.
29. **Herbsman ND, Winawer SJ.** Colorectal cancer screening. In: Bayless TM. *Current therapy in gastroenterology and liver disease*. 4th Ed. St Louis: Mosby-Year Book, 1994: 443-6.
30. **Winawer SJ, St John DJ, Bond JH, et al.** Prevention of colorectal cancer: guidelines based on new data. *Bull World Health Organ* 1995; 73(1): 7-10.
31. **Austoker J.** Screening for colorectal cancer. *Br Med J* 1994; 309(6951): 382-6.
32. **Nakama H, Kamijo N.** Accuracy of immunological fecal blood testing for colorectal cancer screening. *Prev Med* 1994; 23(3): 309-13.
33. **Miller AB.** What is the role of early detection and screening in cancer control? *J Public Health Policy* 1993; 14(4): 403-12.
34. **Hiwatashi N, Morimoto T, Fukao A, et al.** An evaluation of mass screening using fecal occult blood test for colorectal cancer in Japan: case control study. *Japan J Cancer Res* 1993; 84(11): 1110-2.
35. **Kronborg O.** Screening for kolorectal neoplasi. En oversigt og rekommandationer. *Ugeskr Laeger* 1993; 155(41): 3272-7.
36. **Kronborg O.** Screening for kolorectal cancer. *Hjaelper Det Nord Med* 1993; 108(10): 256-8.
37. **Hynam KA, Hart AR, Gay SP, et al.** Screening for colorectal cancer: reasons for refusal of fecal occult blood test in general practice in England. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49(1): 84-6.
38. **Gignoux M, Valla A, Launoy G, Herbert C.** Objectifs et moyens du dépistage du cancer colorectal. *Rev Prat* 1994; 44(20): 2700-5.
39. **Saito H, Soma Y, Koeda J, et al.** Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination

- test. A case control study. *Int J Cancer* 1995; 61(4): 465-9.
40. **Ferki M, Kocna P, FriAc P.** Comparison of immunochemical and biochemical methods for determination of occult fecal blood. *Cas Lek Cesk* 1992; 131(5): 149-51.
 41. **Hirobe K, Owaki T, Matsuzawa Y.** 7 years of annual mass screening for colorectal cancer in office workers. *Sangyo Eiseigaku Zasshi* 1995; 37(3):187-94.
 42. **Yoshinaga M, Motomura S, Takeda H, et al.** Evaluation of sensitivity of an immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(7): 1076-9.
 43. **Murata I, Yoshikawa I, Abe S, et al.** Significance of a mass survey for colorectal cancer at the workplace. *Sangyo Ika Daigaku Zasshi* 1994; 16(1): 53-9.
 44. **Gotley DC, Reeder JA, Fawcett J et al.** The deleted in colon cancer(DCC) gene is consistently expressed in colorectal cancer and metastases. *Oncogene* 1996; 13(4): 787-95.
 45. **Caretheres J.** The cellular and molecular pathogenesis of colorectal cancer in Colorectal Neoplasia. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25(4): 737-54.
 46. **Yanagisawa F.** Mass Survey. *J Gastroenterol* 1989; 82:160-1.
 47. **Asano S.** Abstracts N° 20 of the XI Tech Meeting Hyogo Med. Kobe. March 27, 1987: p58.
 48. **Freedman JD, Mitchell CK.** A simple strategy to improve patient adherence to outpatients fecal occult blood testing. *J Gen Intern Med* 1994; 9(8): 462-4.
 49. **Nakamura K, Sugano H, et al.** Histopathological study of carcinoma of the large intestine with reference to morphogenesis. *Japan J Gastroenterol Surg* 1975; 8: 232-8.
 50. **Nakamura K, et al.** Adenoma-carcinoma sequence of colorectal carcinomas analysed by use of objectives indices of grade of atypicality and their growth processes in the early phase. *Stomach Intestine* 1985; 20: 877-88.
 51. **Llorens P, Myose H, Nobuaki H, et al.** Detección precoz de la patología de colon mediante Fecatest inmunológico. In: Llorens P, Nakamura K. *Avances en el Diagnóstico y Tratamiento de las Afecciones Rectocolónicas*. Santiago de Chile: Trineo, 1995: 46-57.
 52. **Marjoram J, Strachna R, Allan A, Allan E.** Screening for colorectal cancer: a general practice based study. *Br J Gen Pract* 1996; 46(406): 283-6.
 53. **Nakamura K.** Histogénesis y Carcinoma de Novo. In: Llorens P, Nakamura K. *Avances en el Diagnóstico y Tratamiento de las Afecciones Rectocolónicas*. Santiago de Chile: Trineo, 1995: 163-209.
 54. **Shimbo T, Glick HA, Eisenberg JM.** Cost-effectiveness analysis of strategies for colorectal cancer screenin in Japan. *Int J Technol Assess Health Care* 1994;10(3):359-75.
 55. **Wagner JL, Behney CJ, Tunis SR, et al.** Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in average risk adults. Office of Technology Assessment, United States Congress, BPH-146, April, 1995 en Nelson, FL. Detección sistemática de personas con riesgo "promedio" de tener cáncer colorrectal y evaluación postoperatoria de pacientes con dicha neoplasia. *Clin Quir Norte Am* 1996; 1: 33-43.
 56. **Eishi Y.** Colon cancer screening: current problems and future prospects. *Japan International Cooperation Agency*. Tokyo, Aug 1996. 6: 1-26.