

Programa de Screening en cáncer colo-rectal

Dres. Daniel Montano⁽¹⁾, Eduardo Fenocchi⁽²⁾, Luz Martinez ⁽³⁾,
Julio Tolve ⁽⁴⁾, Mariella Rondán ⁽⁵⁾

Resumen

El cáncer Colo-Rectal representa un problema sanitario nacional. Ante ello nuestro grupo ha desarrollado un programa de Screenig destinado a la detección y tratamiento precoz de esta patología. El objetivo de este trabajo es evaluar los casos en que se ha utilizado esta metodología validando la practicidad y aceptabilidad de las técnicas de detección masiva. Para ello hemos incorporado en diagnóstico inmunológico de sangre oculta en las materias y en los casos positivos se ha realizado un diagnóstico videoendoscópico e histológico. Hemos tenido una alta aceptación (90.1%) y un índice de positivos de 11.1%. Analizadas las patológicas encontradas en la endoscopia se observa un alto predominio de las lesiones neoplásicas. Se diagnosticaron 101 cánceres, 47 precoces y 54 avanzados y además 237 adenomas

Unidad de Programas Médicos (U.PRO.ME) y Centro de Cáncer Digestivo – Programa Cáncer Digestivo (PRO.CA.DI.) – Ministerio de Salud Pública

Palabras claves:

Cáncer colorectal
Screening de masas

Abstract

Colo-Rectal cancer constitutes a national health problem and in view of this our group has developed a Screening program for early detection and treatment of this pathology.

The purpose of this paper is to evaluate cases in which this methodology was applied, thus validating the practicity and acceptability of massive detection techniques.

It is with this aim in view that we have integrated immunologic diagnosis of occult blood in faeces and whenever the results proved positive we proceeded to conduct a videoendoscopic and histological diagnosis.

Acceptance has been considerable (90.1%) and we have positive index of 11.1%.

Once pathologies detected through endoscopy was analyzed, we found a high predominance of neoplastic lesions. We diagnosed 101 cancers, 47 of which were early detections while 54 had reached an advanced stage. We also found 237 adenomas.

Key Words:

Colorectal neoplasm
Mass screening

Presentado al 51° Congreso Uruguayo de Cirugía, 1° - 4 noviembre, 2000 - Punta del Este-Uruguay.

⁽¹⁾ Prof. Adj. de Clínica Quirúrgica "I" – Presidente de U.PRO.ME.

⁽²⁾ Director Operativo de PRO.CA.DI. – Médico Gastroenterólogo-Endoscopista.

⁽³⁾ Médico Gastroenterólogo-Endoscopista – Área Gastroenterológica de U.PRO.ME.

⁽⁴⁾ Médico – Área de Epidemiología y Estadísticas de U.PRO.ME.

⁽⁵⁾ Prof. Adj. de Anatomía Patológica – Área de Anatomía Patológica de U.PRO.ME.

Correspondencia: Dr. Daniel Montano
e-mail: dr.d.montano@adinet.com.uy

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 a Cáncer.⁽¹⁾ El Cáncer Colo-Rectal es el más frecuente de los tumores digestivos superando al de esófago y estómago. Afecta fundamentalmente la población adulta, laboralmente activa, entre 50 y 70 años de edad y en él, es la segunda causa de muerte por neoplasmas representando en la mujer el 14,3% y en el hombre el 9,3%. Entre 1989 y 1993, fallecieron en nuestro país 20.390 hombres y 14.739 mujeres por patología tumoral. De ellos 1.371 hombres y 1.652 mujeres lo fueron por Cáncer Colo-Rectal.⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾ En el siguiente quinquenio 1994/1998 fallecieron 20.989 hombres y 15.789 mujeres siendo 1.371 y 1.652 respectivamente por Cáncer Colo-Rectal. *Gráfico 1.*⁽⁵⁾

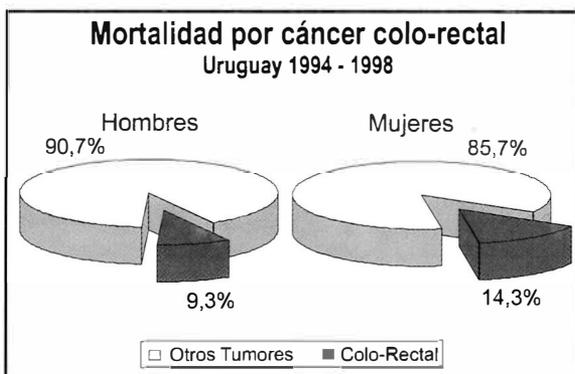


Gráfico 1

Según datos de la Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer, utilizando series de mortalidad de más de 20 años, el cáncer de colon y recto presenta una tendencia creciente (+8,2)⁽¹⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

La tasa de incidencia del Cáncer Colo-Rectal, en Uruguay muestra que la misma comienza a elevarse entre los 45 y 50 años lo cual es un elemento a considerar en los programas de prevención y detención precoz. *Gráfico 2*

Factores de riesgo

El Cáncer Colo-Rectal 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⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾ y el elevado consumo de carnes y grasas saturadas⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾ además de factores hereditarios. Como claros ejemplos de riesgos hereditarios tenemos a la Poliposis Colónica Familiar y al Cáncer Colo-Rectal Hereditario Sin Poliposis; síndromes que han sido bien definidos genótipica y fenotípicamente ⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾. Otros antecedentes a destacar son: el antecedente de adenomas colónicos, como lesiones pre-cancerosas que deben requerir un control especial, el de un Cáncer Colo-Rectal previo⁽¹⁶⁾ y padecer enfermedades como ser Colitis Ulcerosa Crónica o Enf. de Crohn.

Histogénesis del cáncer colo-rectal

Es reconocido el potencial maligno de los adenomas el cual tiene relación con el tamaño, con el tipo histológico (mayor potencial los de patrón vellos), con el grado de displasia y con el número y topografía.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾ Algunos contienen áreas con núcleos de mayor tamaño e irregulares, las células se encuentran estrechamente agrupadas, desaparece la polaridad, se observan glándulas cribriformes y el aspecto citológico es francamente maligno. Cuando esas atipias no se extienden a

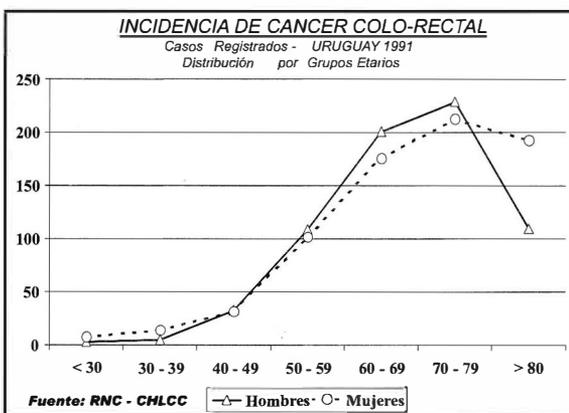


Gráfico 2

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⁾⁽¹⁹⁾.

La escuela Japonesa que se ha dedicado largamente al estudio del tema a desarrollado la clasificación que denomina cáncer precoz al que no invade la capa muscular propia del órgano y avanzado al que si lo hace. El Prof. Nakamura ha descrito el cáncer de novo que es aquel que nace sobre tejido colónico normal y no sobre un adenoma ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾.

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.⁽²²⁾ El Screening se define como la oportunidad de ser “testado” entre los individuos asintomáticos o con un riesgo aumentado de padecer la enfermedad.⁽²³⁾ Sin embargo no deben incluirse en estos programas, aquellos pacientes con alto riesgo de contraer la enfermedad, pues ellos requieren un grado superior de control que es la vigilancia epidemiológica.

Detección de sangre oculta en materias fecales

Numerosos programas de Screening se ha implementado, utilizando métodos radiológicos, endoscópicos o combinados, pero todos estos debieron abandonarse por el alto costo que implican y la baja aceptación de la población. El sangrado digestivo es el elemento semiológico más importante para el diagnóstico del Cáncer Colo-Rectal.⁽²⁷⁾ Se sabe que el 100% de los tumores Colo-Rectales avanzados y el 80% de los precoces o los grandes pólipos presentan pérdidas sanguíneas 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 Colo-Rectal, recomiendan los test de detección de sangrado oculto en la materia fecal, en los pacientes mayores de 50 años.⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

Diferentes test se han utilizado siendo los más difundidos los test del guayaco o Weber (Hemocult y Hemoquant) ⁽²⁵⁾ que presentan varias dificultades:

- Sólo detectan sangre no degradada
- Se necesita una dieta estricta previa
- El test no determina si la sangre proviene de la comida (Ej. Carne) o del paciente
- La peroxidasa que activa el test del guayaco está presente en gran cantidad de alimentos

Para aumentar su sensibilidad se deben repetir y rehidratar las muestras lo que eleva los costos

El TEST INMUNOLOGICO es un anticuerpo antihemoglobina humana; tiene como ventajas la alta sensibilidad, no se activa frente a hemoglobina animal ni frente a peroxidasa 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 el 91-95% y la especificidad entre 96-98%.⁽²⁸⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾ Si bien el uso de este test es útil para la detección del Cáncer Colo-Rectal en fases tempranas, su sensibilidad disminuye frente a las lesiones pre-cancerosas⁽³⁸⁾ 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⁽³⁶⁾, con notorias ventajas sobre los test bioquímicos (ej: guayaco), y con resultados alentadores en la disminución de la mortalidad por Cáncer Colo-Rectal.⁽²⁵⁾⁽²⁸⁾⁽³⁰⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁹⁾

Programa de cáncer digestivo en el Uruguay

En nuestro país hemos utilizado el método inmunológico para detección de sangrado oculto en forma sistematizada y presentamos nuestros resultados.

Objetivos

- 1 Verificar la practicidad, factibilidad y aceptabilidad de la aplicación de técnicas de detección en masa validando para Uruguay el método de Screening.
- 2 Determinar la presencia de sangrado digestivo mediante Fecatest Inmunológico; en una población asintomática adulta.
- 3 Determinar la etiología del sangrado en aquellos con Fecatest Inmunológico positivo.
- 4 Detectar la presencia de Cáncer Colo-Rectal o lesiones Pre Cancerosas
- 5 Determinar su tipo histológico.
- 6 Evaluar el Plan Piloto del Programa de Prevención y Detección de Cáncer Colo-Rectal.

Material y métodos

Los resultados incluidos en el trabajo original presentado al Congreso Uruguayo de Cirugía del año 2000 eran sobre la base de 3000 observaciones. Dado que este trabajo se publica en el año 2005 se le ha solicitado al autor que actualice el mismo presentándose los resultados obtenidos desde el inicio del programa hasta el 31-7-2004.

El estudio se realizó en el Centro de Detección de Cáncer Colo-Rectal del Programa de Cáncer Digestivo del Ministerio de Salud Pública, y en el marco del convenio firmado entre este Ministerio, la Unidad de Programas Médicos y la Tokyo, Medical and Dental University.

Criterios de Inclusión:

Fueron incluidos personas asintomáticas desde el punto de vista digestivo con más de 50 años de edad; aunque por razones sociales debimos aceptar algunos pacientes debajo de este límite de edad.

Se incluyeron 11.724 individuos voluntarios mayores de 50 años, siendo 8.071 de sexo femenino (edad media 61.2±9.1) y 3663 de sexo masculino (edad media 61.3±9.6).

Criterios de Exclusión:

Se consideraron criterios de exclusión haber presentado una hemorragia digestiva en los últimos 2 meses, o haber sido sometidos a un estudio completo radiológico o endoscópico del colon en los últimos 6 meses.

Asimismo se excluían aquellos pacientes en que por enfermedades intercurrentes graves, ancianidad o falta de predisposición no se pudiera proseguir con el estudio del colon mediante métodos endoscópicos de determinarse que fueran fecatest positivo.

Interrupción del estudio:

Los pacientes estuvieron en libertad de abandonar el estudio cuando así lo manifestaran. Se consideró la posibilidad de interrupción precoz en caso de enfermedad intercurrente, intervenciones quirúrgicas u otras causas, que desvirtuasen el protocolo establecido.

Diseño del estudio:

Observacional, de tipo transversal.

Desarrollo del estudio:

1.- Entrevista

A todos los pacientes se les explicó la finalidad del estudio, evaluándose si cumplían con los requisitos de ingreso; fueron registrados ficha patronímica, antecedentes personales y familiares de relevancia, resultados del Fecatest Inmunológico, Endoscopia y Anatomía Patológica.

2.- Entrega y Recepción de Fecatest Inmunológico

Se entregó a cada paciente incluido un kit de Fecatest Inmunológico (OC Hemodia), el cual debía utilizar en su domicilio, colocando la muestra de materia fecal en el frasco con solución buffer de acuerdo al instructivo recibido, regresando el mismo al encuestador.

3.- Lectura del Fecatest Inmunológico

El TEST INMUNOLÓGICO (Fecatest Inmunológico) es un anticuerpo antihemoglobina humana basado en una reacción de aglutinación en látex.

La muestra de materia fecal es primero diluida en una sustancia buffer, para estabilizar la hemoglobina y luego se la hace reaccionar con anticuerpos para la hemoglobina humana, en una reacción de aglutinación en látex. Su rango de detección positivo (presencia de aglutinación en látex) es por encima de los 100 ng Hb/ml en dilución en el buffer o de 40 mg/g de materia fecal (Fecatest Positivo). Los resultados fueron comunicados en forma escrita a todas las personas.

4.- Videoendoscopia Colónica

A aquellos pacientes con Fecatest Inmunológico Positivo se les indicó una Videocolonoscopia, para determinar la etiología del sangrado. El procedimiento endoscópico fue el habitual, utilizando Videoendoscopios de alta resolución.

Se consignó las topografías de las lesiones encontradas, su forma y su tamaño, siendo biopsiadas o extirpadas aquellas que lo requerían.

5.- Anatomía Patológica

El examen macroscópico y microscópico de las lesiones biopsiadas o resecaadas se realizó utilizando técnicas convencionales de Hematoxilina y Eosina.

Se consideró como lesiones neoplásicas a los Adenomas y al Cáncer.

Análisis de los resultados

Los datos se presentan como valores medios \pm desvío standard, rangos y/o porcentajes según correspondan a variables continuas o categóricas.

Para el diseño de la Base de Datos se utilizó Lotus Approach Versión 9 para Windows (Lotus SmartSuite Ver. Millenium) y para el procesamiento de los mismos Stata Statistical Software Release 6.

Resultados

Las características demográficas de la población estudiada se detallan según su distribución por Edad y Sexo en la Tabla N° 1.

Tabla 1. Distribución por Edad y Sexo

Grupo Etario	Femenino	Masculino	Total
50 – 69 años	6214	2820	9034
>70 años	1857	843	2700
Total	8071	3663	11734
Media de la Edad	61.2	61.3	
Desvío Standard	9.1	9.6	

De los 11.734 individuos que recibieron el test inmunológico (OC-Hemodia, 10.573 (90.1%) retornaron las muestras para el screening. (Tabla N° 2).

Tabla 2. Aceptación al método

	TOTAL L	FEMENINO	MASCULINO
ENTREGADOS	11734	8071	3663
DEVUELTOS	10573	7291	3282
ACEPTACION	90.1%	90.34%	89.60%

Se realizó la lectura de 10.573 test devueltos y de ellos el 11,1% (1170) fueron positivos, 462 hombres (39,5%) y 708 (60,5%) fueron mujeres.

De los 1170 pacientes Fecatest Positivos, aceptaron la Colonoscopia 879 pacientes (75,12%). El procedimiento fue aceptado por el 75.5% (349) de los varones con resultado positivo y en el 74% de las mujeres (530). En 763 de los pacientes estudiados 86,6% la colonoscopia fue total llegando hasta el ciego. No se reportaron complicaciones de importancia durante el procedimiento.

No presentaron lesiones colónicas 201 pacientes (22,87%).

Los restantes pacientes (77,13%) presentaron algún tipo de lesión en colon y/o recto, las que se detallan en la Tabla N° 3.

Tabla 3. Lesiones detectadas en la colonoscopia

Lesión	N
Angiodisplasia	32
Divertículos	192
Rectocolitis Inespecífica	15
Colopatías Inflamatorias	3
Adenoma alto riesgo	131
Adenomas bajo riesgo	98
Cáncer Avanzado	54
Cáncer Precoz	47

Los adenomas se clasificaron según se detalla en la tabla 4

Aquellos pacientes que presentaban más de un adenoma fueron clasificados según la lesión de mayor severidad. Se consideró como Adenoma Velloso aquellas lesiones que presentaban más de un 20% de esta variedad.

Tabla 4. Tamaño, grado de displasia, y tipo histológico de los adenomas

Tamaño (Diámetro mayor)	Grado de displasia	Totales	Pacientes con adenomas		
			Tubulares	Vellosos	Aserrado
< 10 mm	Bajo -grado	141	94	43	4
< 10 mm	Alto -grado	4	1	3	0
10 mm o más	Bajo -grado	62	19	42	1
10 mm o más	Alto -grado	22	2	20	0
Total		229	116	108	5

Discusión

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, y con resultados alentadores en la disminución de la mortalidad por Cáncer Colo-Rectal.

El concepto de microsangrado ha llevado a que se desarrollaran diferentes tipos de exámenes tendientes a identificar pacientes portadores de lesiones sangrantes, generalmente asintomáticos.

Para ello deben utilizarse técnicas de fácil aplicación y bajo costo. El punto principal de un screening es la elección de una herramienta de rastreo correcta y efectiva; la detección de sangre oculta

en las heces tiene varias ventajas: es simple, indolora y económica. Por lejos, la gran aplicación clínica que tiene este tipo de test es su utilización en la detección de lesiones colónicas asintomáticas.

En nuestra muestra, el mayor número de pacientes estaba comprendidos entre los 50 y 69 años (75%), con predominio del sexo femenino, situación similar a la distribución por sexo del total de la muestra.

Si analizamos la no aceptación o rechazo al método (No Entregados) vemos que el mismo (9,9%) es inferior a estudio similar realizado por Yanisawa y Asano en Japón, encontrando que la misma era 28,4%. El porcentaje de pacientes estudiados (75,12%) fue similar al obtenido por otros autores.^(41, 42, 43)

La positividad del método en nuestra muestra (11,1%), es menor a la encontrada en el Centro de Screening de Setagaya (Tokio) que fue de 17,8%, utilizando el mismo método de screening y en el mismo grupo etario. En Chile, Llorens en 1700 individuos encontró un 17,7% de Fecatest positivos.⁽⁴²⁾

A pesar de que el porcentaje de positivos es menor en nuestro estudio en relación a la encontrada por los mencionados autores, es de destacar que en definitiva estos se refieren solamente a detección de sangre oculta en heces y no precisamente se correlaciona con la presencia de lesiones neoplásicas.

El hecho de presentar un Fecatest positivo con una colonoscopia sin lesiones (22,87%) puede implicar que es un Falso Positivo, situación infrecuente dada su alta sensibilidad, o que la lesión sangrante asiente en sectores proximales al colon. Por este motivo, a este grupo de pacientes se les sugirió estudiar el tracto digestivo superior, datos que no analizaremos por exceder el objetivo propuesto.

Del análisis de las patologías encontradas en la colonoscopia surge claramente un importante predominio de lesiones neoplásicas o eventualmente neoplásica como responsable del sangrado.⁽⁴⁶⁾

En el caso de Cáncer Avanzado, el diagnóstico endoscópico fue confirmado por la histología en el 100% de los casos. La relación entre Cáncer Precoz y Cáncer Avanzado fue cercana a 1, similar a las encontradas en el Centro de Screening de Setagaya y a la Miyagi Cancer Society (Japón).

Si analizamos la prevalencia de Cáncer Colo-Rectal hallada ya sea en la población total de la muestra (0,96 %) o en los Fecatest positivos mayores de 50 años (9,3%) encontramos una notoria diferencia con los resultados de los centros antes mencionados: en el Centro de Setagaya, sobre 29.724 personas sometidos a screening, 5282 fueron Fecatest positivo y en ellos 69 presentaban un Cáncer Colo-Rectal (0,002% - 1,3%); en el estudio de la Miyagi Cancer Society, realizado en una

de las zonas de mayor prevalencia de esta afección, sobre 50.357 individuos incluidos en el screening, se detectaron 126 Cánceres Colo-Rectales (0,25%).

Si a esto le agregamos que estudios controlados han demostrado que la detección precoz o en estadios precoces reduce la mortalidad en más de un 30% y que la resección endoscópica de las lesiones neoplásicas pre-cancerosas como los Adenomas, disminuye la incidencia de Cáncer Colo-Rectal entre un 75 - 90%, debemos destacar que en nuestra casuística había 229 personas con 1 o más Adenomas que también resultaron beneficiados al aplicárseles el Plan de Prevención y Detección de Cáncer Colo-Rectal utilizando el Fecatest Inmunológico como método de screening.

La distribución topográfica de los Adenomas así como de los Cánceres no difirió de la comunicada a nivel internacional.

Conclusiones

Los objetivos del estudio fueron cumplidos. La detección de sangrado oculto en las materias fecales mostró un alta tasa de aceptación (>90%).^(23, 33, 41) 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. Casi el 70% de las lesiones diagnosticadas eran neoplásicas. Dentro de los Cánceres Colo-Rectales encontrados se destaca la mayor frecuencia del Cáncer Precoz.

El Cáncer Colo-Rectal es un verdadero problema sanitario en nuestro país, con una creciente curva de incidencia y este Plan Piloto del Programa de Prevención y Detección se ha demostrado eficaz, con un alto rendimiento, comparable a otros reportados.^(44, 45, 46, 47, 48)

Por lo tanto, como conclusión final, podemos decir que este Programa puede ser implementado y aplicado en forma definitiva y con alcance nacional debiendo ser complementado con un Plan

de Prevención Primaria y un Plan de Vigilancia y Seguimiento, de forma de obtener una reducción en la incidencia morbilidad y mortalidad por esta patología en los próximos años.

Bibliografía

- (1) Vasallo JA. Cáncer en el Uruguay. Registro Nacional de Cáncer del Uruguay. Montevideo: Rosgal; 1989.
- (2) De Stefani E, Vassallo JA, Ronco A, Barrios E. Incidencia del Cáncer en el Uruguay. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer; 1991.
- (3) De Stefani E, Fierro L, Barrios E, Ronco A. Cancer mortality trends in Uruguay 1953-1991. *Int J Cancer*. 1994 Mar; 56(5): 634-9.
- (4) Vasallo J; Barrios E. 2° Atlas de Mortalidad por Cáncer en el Uruguay. Montevideo: CHLC; 1999.
- (5) Cummings JH, Bingham SA, Heaton KW, Eastwood MA. Fecal Weight: Colon Cancer Risk and Dietary Intake of Nonstarch Polysaccharides. *Gastroenterology*. 1992;103: 1783-89.
- (6) Díaz Rubio M, Enríquez González L. Función intestinal y fibra vegetal. En: Perez Motta A. *Avances en Enfermedades Digestivas*. Madrid: Ed. CEA; 1988: p. 46-55.
- (7) Winawer SJ, Sherlock P. Neoplasias malignas del intestino delgado e intestino grueso. En: Sleisinger M, Fordtran J. *Enfermedades Gastrointestinales*. Ed. Méd Panameric, Bs As. 3a Ed. 1993. p. 1497-1534.
- (8) Burn J, Chapman PD, Eastham EJ. Familiar Adenomatous Polyposis. *Arch Dis Child* 1994; 71(2): 103-5.
- (9) Tasman-Jones C. The role of starch and volatile fatty acids. En: Cancer Society of New Zealand Colorectal Cancer Conference. February 1993: p.55
- (10) Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 1996;25(4): p.717-35.
- (11) Bayerdörffer E, Mannes GA, Richter WO, Ochsenkuht T, Wicbeche B, Kopcke N, Paunegertne G. Increased Serum Deoxycholic Acid Levels in Men With Colorectal Adenomas. *Gastroenterology*, 1993;104 (1):145-51.
- (12) 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.
- (13) Boland CR, Kim YS. Pólipos de colon y poliposis gastrointestinales. En: Sleisinger M, Fordtran J. *Enfermedades Gastrointestinales*. 3ª ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 1993. p. 1468-1496.
- (14) Moya-Sanz A, García-Pastor P, Galeano Senabra J, Dobon Gimenez J, Dodero Dodero D. Síndrome de Lynch. *Rev Esp Enf Digest*. 1994; 86(5): 831-34.
- (15) Lynch PM. Surveillance and treatment of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Anticancer Res*. 1994; 14(4B): 1641-6
- (16) Fenoglio-Preiser CM, Pascal R and Perzin K. Tumors of the Intestines. *Atlas of Tumor Pathology*. Sd series Fasc 27. Washington. Armed Forces Institute of Pathology, 1988:69-150.
- (17) Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Caurin JM, Hillon P. Adenoma-carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. *Cancer*, 1992 Feb;69(4):883-8
- (18) Morson BC. The Polyp cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med*, 1974;67:451.
- (19) Nakamura, K. Estructura del Carcinoma Rectocolónico. (s.l) Agencia Japonesa de Cooperación Internacional. J.I.C.A.; 2000.
- (20) Kudo, S. Early Colorectal Cancer – Detection of Depressed Types of Colorectal Carcinoma – Tokyo-New York: Igaku-Shoin, 1996
- (21) Miller AB. An epidemiological perspective on cancer screening. *Clin Biochem*. 1995; 28(1):41-8.
- (22) Myers RE, Balshem AM, Wolf TA, Ross EA, Millner L. Adherence to continuous screening for colorectal neoplasia. *Med Care*. 1993 Jun;31(6):508-19.
- (23) Savioli A. Qualifications for the validity of screening for occult fecal blood in the early diagnosis of colorectal cancer. *Minerva Chir*. 1993 Mar;48(6):281-3.
- (24) Herbsman ND, Winawer SJ, Colorectal Cancer Screening. En: Bayless TM. *Current Therapy in Gastroenterology and Liver Disease*. Mosby-Year Book, St Louis. 4th Ed. 1994:p.443-6
- (25) Winawer SJ, St John DJ, Bond JH, Pozen P, Burt RW, Wayne JD, Kromborg O, et al Prevention of colorectal cancer: guidelines based on new data. *Bull World Health Organ*, 1995; 73(1):7-10.
- (26) Austoker J. Screening for colorectal cancer. *BMJ*, 1994 Aug 6; 309(6951):382-6.
- (27) Nakama H, Kamijo N. Accuracy of Immunological Fecal Blood Testing for colorectal cancer screening. *Prev Med*, 1994 May; 23(3):309-13.
- (28) Miller AB: What is the role of early detection and screening in cancer control? *J. Public Health Policy*, 1993; 14(4):403-12.
- (29) Hiwatashi N, Morimoto T, Fukao A, Sugahara N, Hisamichi S, Toyota T. An evaluation of mass screening using fecal occult blood test for colorectal cancer in Japan: case control study. *Jpn J Cancer Res*, 1993 Nov; 84(11):1110-2.
- (30) Kronborg O. Screening for colorectal neoplasia. En *oversigt og rekommandationer*. *Ugeskr Laeger*, 1993 Oct 11;155(41):3272-7.

- (31) Kronborg O. Screening for kolorectal cancer. Hjaelper det? Nord Med. 1993; 108(10): 256-8.
- (32) Hynam KA, Hart AR, Gay SP, Inglis A, Wicks AC, Maybeny JF. Screening for colorectal cancer: reasons for refusal of fecal occult blood test in general practice in England J Epidemiol Community Health, 1995 Feb;49(1):84-6.
- (33) Gignoux M, Valla A, Launoy G, Herbert C. Objectifs et moyens du despistage du cancer colorectal. Rev Prat, 1994 Dec 15;44(20):2700-5.
- (34) Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobuc T, Aisawat T, Yoshida Y. 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):465-69.
- (35) Nakama H, Yamamoto M, Kamijo N, Tao L, Ning W, et al. Hepato-Gastroenterology, 1999 46:228-231
- (36) 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.
- (37) Yoshinaga M, Motomura S, Takeda H, Yanagisawa Z, Ikeda K. Evaluation of sensitivity of an immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. Am J Gastroenterol, 1995; 90(7):1076-79.
- (38) Murata I, Yoshikawa I, Abe S, Nakano S, Tabaru A, Endolo M, Tsutsui Y, Otsuki M. Significance of a mass survey for colorectal cancer at the workplace. 1994 Mar; 16(1):53-9.
- (39) Gotley DC, Reeder JA, Fawcett J Walsh MD, Bates P, Simmono DL, Antalis TM. The deleted in colon cancer(DCC) gene is consistently expressed in colorectal cancer and metastases. Oncogene, 1996;13(4):787-95.
- (40) Caretheres J. The cellular and molecular pathogenesis of colorectal cancer in Colorectal Neoplasia. Gastroenterology Clin of North America. WB Saunders, Philadelphia. Vol 25(4); Dec 1996: p.737-754.
- (41) Freedman JD, Mitchell CK. A simple strategy to improve patient adherence to outpatients fecal occult blood testing. J Gen Intern Med, 1994 Aug;9(8):462-4.
- (42) Llorens P, Myose H, Nobuaki H, et al. Detección precoz de la patología de colon mediante Fecatest Inmunológico. En: Llorens P, Nakamura K, Avances en el Diagnóstico y Tratamiento de las Afecciones Rectocolónicas. Santiago de Chile: Trineo, 1995. p:46-57.
- (43) Marjoram J, Strachna R, Allan A, Allan E. Screening for colorectal cancer: a general practice based study. Br J Gen Pract, 1996 May;46(406):283-86.
- (44) Nakamura K. Histogénesis y Carcinoma de Novo. En: Llorens P, Nakamura K. Avances en el Diagnóstico y Tratamiento de las Afecciones Rectocolónicas. Stgo de Chile:Trineo. 1995: p 163-209.
- (45) Shimbo T, Glick HA, Eisenberg JM. Cost-effectiveness analysis of strategies for colorectal cancer screening in Japan. Int J Technol Assess Health Care, 1994; 10(3):359-75.
- (46) Wagner JI, 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.
- (47) Eishi Y. Colon Cancer Screening: Current problems and future prospects. Tokyo: International Cooperation Agency. , 1996. p.1-26.
- (48) Montano D, Fenocchi E, Martinez L, Rondán M, Olano C. Screening en Cáncer Colorrectal – Primer estudio de población asintomática en Uruguay. Cir. Uruguay 2000;70 (1/2): 14-9