

ONCOLOGÍA

TAMIZAJE DE CÁNCER
COLORRECTAL

Giovanni Herrera Mora*
 Mark Gamboa Montero**
 Gustavo Durán Bolaños***
 Cinthya Monge Castro****

SUMMARY

Colorrectal cancer is a serious pathology with a major impact in public health. CCR screening programs have demonstrated a reduction in incidence and mortality. There are several different modalities available for implementation on screening programs; each one with its own advantages and limitations. The objective of this article is to review the latest evidence for each screening tool so it can help us decide which would fit the best according to population's resources and needs.

Key words: Screening, colorectal cancer, stool test, guaiac, stool

DNA, flexible sigmoidoscopy, Colonoscopy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal constituye un problema de salud a nivel mundial y nacional. Se estima que más de 1 millón de casos anuales son diagnosticados y se producen más de 500 000 muertes a nivel mundial y la tendencia se dirige hacia un incremento del número de casos anuales y muertes debido a la expansión y envejecimiento de la población (15). En Europa, de acuerdo a la ESMO (European Society of

Medical Oncology) el 20-25% de los casos nuevos al diagnóstico se presentan con metástasis y otro 25% desarrollarán metástasis posteriormente lo que resulta en una mortalidad tan alta como del 40-45%. Sin embargo durante las últimas dos décadas la mortalidad por CCR ha disminuido gracias a la prevención y detección temprana de la enfermedad (14). Ésta disminución en la mortalidad se ha logrado debido al esfuerzo en la implementación de los programas de tamizaje en países con alta incidencia de CCR. En Costa Rica de acuerdo al Registro Nacional de Tumores se diagnostican más

* Médico General. Coopesalud, Área salud Pavas. Correo: h_geovanny@hotmail.com

** Médico General. Área de Salud Barva, Heredia.

*** Médico General. Hospital Nacional de Niños.

**** Médico General. Curridabat, San José

de 7500 casos nuevos de CCR por año, y se encuentra en la cuarta causa de mayor mortalidad por malignidad en ambos sexos (1). De esta manera, vemos que el CCR constituye un problema de salud pública, para el cual existe tratamiento adecuado y debido a la disponibilidad de varias técnicas de tamizaje que se pueden implementar, según los recursos disponibles en nuestro medio, se debe practicar el tamizaje en Costa Rica. Un problema actual es que las guías de tamizaje no toman en cuenta los recursos disponibles en cada país y sólo se basan en países desarrollados, por lo que actualmente se propone el método cascada que se ajusta a los recursos disponibles según el sistema de salud del país. Con esta revisión se discuten los alcances y eficacia de cada método de tamizaje, y así poder escoger el método más adecuado según la disponibilidad de los mismos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en la base de datos PUBMED donde se encontraron las últimas guías de tamizaje, revisiones sistemáticas de tema, y meta-análisis comparando las diferentes pruebas de tamizaje disponibles actualmente.

RESULTADOS

PRUEBAS DE TAMIZAJE

La Sociedad Americana de Cancer, “the Multi-Task Force on Colorectal Cancer” y el Colegio Americano de Radiología han agrupado las pruebas de tamizaje en aquellas que pueden detectar cáncer temprano, las cuales serían las basadas en heces y pruebas estructurales que pueden detectar cáncer y también pólipos adenomatosos como lo son la colonoscopia, la sigmoidoscopia flexible y el enema con bario de doble contraste.

PRUEBAS EN HECES

Las pruebas en heces incluyen el test para detección de sangre oculta, Guayaco, y el test inmunológico en heces (FIT). Las ventajas de ambos radican en que no se requiere preparación del colon, no hay un riesgo directo de lesión del colon y son pruebas baratas y fáciles de tomar.

GUAYACO

El test de guayaco consiste en la detección de hemoglobina en heces a través de la actividad pseudoperoxidasa del grupo heme, ésta al unirse con peróxido de hidrogeno presente en la prueba da una coloración azul y esto se cataloga como un guayaco positivo(6). En diferentes estudios prospectivos se ha visto

una reducción de la mortalidad por CRC desde 15 hasta 33% y un 20% en la incidencia de CRC(4). Sin embargo, existen algunas limitantes a esta prueba. El guayaco clásico en el contexto de su aplicación anual, presenta una baja sensibilidad de aproximadamente 50-72%: comparado con un nuevo test de alta sensibilidad, el Hemocult ® SENSE ®, el cual presenta una sensibilidad del 100%, por lo que la recomendación actual es utilizar el guayaco de alta sensibilidad como método de tamizaje (7). Otras consideraciones técnicas que existen para la aplicación de la prueba son la restricción dietética, esto consiste en evitar tres días antes de realizarla comidas como carnes rojas, hígado o embutidos debido a que estos alimentos contienen hemoglobina y el test no es específico para detectar hemoglobina humana. Otros alimentos que deben evitarse son la remolacha, zanahoria, tomate, cítricos, así como la vitamina C ya que estas sustancias pueden interferir con la reacción pseudoperoxidasa del grupo heme y resultar en falsos negativos (4). Así mismo no se deben consumir Aspirina u otros AINES ya que estos pueden inducir pequeños sangrados gastrointestinales que resultan en falsos positivos (6). Por último la manera correcta de tomar la muestra debe ser recolectando una muestra de 3

deposiciones por separado, nunca debe recolectarse una muestra a través de un tacto rectal debido a la baja sensibilidad de ésta técnica y una vez que se haya detectado un guayaco como positivo, ningún otro test más que la colonoscopia es la adecuada como seguimiento del paciente (4).

TEST FECAL INMUNOLÓGICO

El FIT, al contrario del guayaco, detecta la proteína globina que es única en el ser humano y esto lo realiza utilizando anticuerpos monoclonales contra dicha proteína (6). La lectura de la prueba se realiza mediante un ELISA (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) y así resulta en una lectura cuantitativa de la cantidad de globina, eliminando así la subjetividad que el guayaco presenta en cuanto a la evaluación de la presencia del color azul; además se puede ajustar el valor límite considerado como positivo en la prueba para modificar la sensibilidad y especificidad de la misma. Otras ventajas que presenta el FIT es que no existe ninguna restricción dietética o de medicamentos antes de la aplicación de la prueba. Debido a que la hemoglobina es degradada en el estómago e intestino delgado un FIT positivo es más sugestivo de sangrado colónico, a diferencia del guayaco el cual no hace diferencia

en cuanto al origen del sangrado. Existen cuatro estudios clínicos aleatorizados, dos holandeses y dos franceses (7), donde se compara el FIT contra el guayaco. En los cuatro estudio se detectó un índice más alto de detección de tanto CRC como adenomas avanzados al utilizar el FIT siendo éste hasta 2.5 veces y 4 veces más alto, respectivamente (7). Además también se observó una mayor participación de la población con el FIT que con el guayaco, 60% vs 47% (7), al ser más agradable recoger dos muestras de heces y muestrearlas con el hisopo del FIT que recoger tres muestras enteras con espátula como en el guayaco. Se observa así que existe evidencia sobre el mejor desempeño del FIT sobre el guayaco, inclusive el de alta sensibilidad, por lo que el primero debe ser preferido sobre el segundo.

PRUEBA DE ADN EN HECES

La prueba de ADN en heces es una nueva estrategia de tamizaje de CRC que se ha desarrollado durante los últimos años; consiste en la detección de alteraciones conocidas del ADN que se presentan en la secuencia adenoma-carcinoma de la carcinogénesis del CRC. Ambos, adenomas y carcinomas, descaman células en las heces las cuales portan ADN que no es afectado por los procesos

digestivos colónicos lo que permite su detección. Mediante una reacción de polimerasa en cadena (PCR) se amplifica ese ADN detectado en heces y el test se detecta así las mutaciones presentes; actualmente se detectan 21 mutaciones en el protooncogen K-ras, APC, en el gen supresor de tumores P53 y deleciones en el marcador BAT-26 que indica inestabilidad microsatelital (8). Estudios clínicos han demostrado una alta sensibilidad para la detección de CRC, 71-91%, y adenomas mayores de 1 cm, 55-82%. La especificidad ha sido de 93-100% (8). Algunas ventajas que presenta esta prueba es que no depende de la detección de sangrado oculto, el cual es intermitente y no específico; así mismo no necesita de ninguna restricción dietética o de medicamentos que puedan afectar el resultado. También para realizar la prueba se necesita una sola recolección de heces (al menos 30 gramos) lo que mejora la adherencia por parte de los pacientes con esta prueba (10). Debido a que esta es una prueba en pleno desarrollo, se habla de otras ventajas que se pueden desarrollar a futuro sobre los tests de sangre oculta. Algunas son mejorar aun mas la sensibilidad de detección al incorporar mas mutaciones en el panel del test actual, un intervalo de tamizaje más distanciado que las pruebas de sangre oculta ya que ésta prueba permite la detección

de tanto adenomas precursores como CRC. También se habla de usar la técnica como seguimiento en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y síndromes no polipósicos hereditarios ya que el test tiene la capacidad de detectar displasias e inestabilidad microsatelital, respectivamente. Además, podría reducir los costos de los programas de tamizaje al reducir el número de colonoscopías necesarias y en un futuro poder detectar otros tipos de cáncer como son pulmonar, esofágico, gástrico y pancreático (8). Los desafíos actuales que presenta esta prueba es su moderado costo económico, que las mutaciones detectadas no cubren para todos los tipos de CRC y cual sería el manejo adecuado en pacientes con un test positivo pero con una colonoscopia negativa (10). La recomendación en el 2008 realizada por la Sociedad Americana del Cáncer en conjunto con el Colegio Americano de Radiología y "U.S. Multi-society Task Force on Colorectal Cancer" recomienda el uso de la prueba de ADN en heces en personas de riesgo promedio de CRC mayores de 50 años, sin embargo no determina el intervalo de repetición. En el 2009 el Colegio Americano de Gastroenterología, en una recomendación débil, evidencia grado 2B, sugiere realizar la prueba en mayores de 50 años cada 3 años. Finalmente en el 2010, la NCCN (National

Comprehensive Cancer Network) dicta que la prueba de ADN en heces aún no es considerada como de primer línea en el tamizaje de CRC y el intervalo aún no está definido (12)

TESTS QUE DETECTAN ADENOMAS Y CÁNCER COLORRECTAL

SIGMOIDOSCOPIA FLEXIBLE (SF)

La SF flexible es un procedimiento en esencia igual a la colonoscopia con la diferencia de que no explora el colon en toda su extensión, lo que hace que exista ciertas desventajas respecto a esta última como método de tamizaje. La SF ha demostrado una disminución de la mortalidad por CRC del 60-80% (10) en el área explorada, así mismo se ha reportado una disminución en la incidencia del CRC del 23-33%; sin embargo otros estudios no demuestran disminución en la incidencia de CRC, esto probablemente se debe a que estos últimos solo evalúan el impacto de una única SF a 5 años, por el contrario los estudios que si demuestran disminución en la incidencia abarcan un periodo de seguimiento de 10 años o más (11). La sensibilidad para detectar adenomas y cáncer varía del 60-70%, esto de acuerdo a variantes como que después de 65 años las lesiones más proximales son más

comunes, así como diferencias en cuanto a la raza; por ejemplo los Hispánicos y Asiáticos tienen una mayor prevalencia de lesiones distales comparados con los caucásicos. Por lo que esto es un tema de continua investigación que debe ser aplicado según la población propia para determinar si la SF es o no válida en su entorno. Algunas cumplimientos técnicos que debe cumplir la SF: a) apropiado entrenamiento de los endoscopistas, b) exploración mas allá de 40 cm o del ángulo esplénico, c) habilidad para biopsiar lesiones sospechosas (10). Estas son medidas de calidad que deberían cumplirse en todas las sigmoidoscopías flexibles, sin embargo al no ser siempre así se encuentran diferencias en diversos estudios en cuanto al impacto de la SF en el tamizaje de CRC. Algunas ventajas que representa la SF son: no requiere sedación, el tiempo aproximado del estudio es de 10 min, la preparación del colon se puede realizar con solamente la aplicación de 2 enemas. Por el contrario, entre las desventajas que puede presentar este procedimiento se encuentran: que la preparación con 2 enemas sea insuficiente y no se logre visualizar adecuadamente el colon, al no explorar el colon derecho no se detectan hasta el 40% de lesiones proximales que no están asociadas con una lesión distal (3), la tolerancia de los pacientes

al procedimiento es pobre, siendo el doble en mujeres y adultos mayores comparados con hombre, se reporta que hasta el 20% de los estudios son incompletos debido a que no se toleran y hasta un 65% de las personas reporta discomfort durante o después del procedimiento lo que provoca que las personas tamizadas no se realicen nuevamente el estudio (3). Comparativamente con los estudios que detectan sangre oculta en heces y de acuerdo a un meta-análisis que incluyo 24 estudios clínicos, 14 aleatorizados y 8 donde la participación fue voluntaria, se determinó que la SF detecta 7 veces más lesiones adenomatosas avanzadas y 3 veces más CRC comparado con los test de sangre oculta(11). También se ha propuesto realizar ambos estudios en forma complementaria ya que el test de sangre oculta podría detectar las lesiones proximales que se le escapan a la SF, 3 estudios clínicos aleatorizados han reportado un incremento de 4 a 5 veces mayor en la detección de neoplasias avanzadas con la estrategia combinada (3). Por último, aún no se ha determinado el intervalo exacto de tamizaje para realizar una nueva SF, esto debido a que la calidad del estudio puede variar según la preparación del colon y la distancia alcanzada en el estudio. Parece que el efecto protector de la SF alcanza hasta para 10 años, esto en donde se

alcancen adecuado controles de calidad (2). El estudio PLCO reporta una incidencia del 0.8% para una lesión distal avanzada 3 años después de una SF negativa y de menos de 0.1% para cáncer (3). Por éstas razones es que al elegir la SF como método de tamizaje se debe informar al paciente sobre la preparación colónica, el posible discomfort, y la exclusión del colon proximal del estudio.

ENEMA DE BARIO CON DOBLE MEDIO CONTRASTE (EBDM)

EL EBDM es una de las primeras técnicas empleadas en el tamizaje de CCR. Se basa en la toma de imágenes del colon después de introducir un enema de bario y de inyectar aire vía rectal. Posteriormente se toman imágenes con fluoroscopia en distintas posiciones para visualizar el colon completo. Mediante esta técnica se pueden detectar pólipos, estrechamientos circunferenciales conocidos como “estrechamiento en servilleta o corazón de manzana”, lesiones planas o lesiones que forman una linitis plástica en el colon (13). La evidencia existente sobre el EBDM se basa en estudios de pacientes ya diagnosticados con CCR, donde se ha determinado una sensibilidad variable en la detección de cáncer del 85-97%, y un estudio reciente señala que hasta el 22.4% de

cánceres no son diagnosticados con ésta técnica. Así mismo, no existe evidencia alguna que demuestre el uso del EBDM en pacientes de riesgo promedio >50 años totalmente asintomáticos (2). Además existe controversia en cuanto a la detección de pólipos pues los estudios existentes son muy heterogéneos lo cual dificulta compararlos. Se realizaron dos estudios en pacientes con polipectomía previa y se detecto una sensibilidad del 48% para adenomas de 1 cm o más y del 53% para adenomas de 6 a 9mm. En uno de ellos se reportó una sensibilidad del 75% para adenomas avanzados. Debido a la baja sensibilidad reportada para pólipos esta técnica no se recomienda como tamizaje de pólipos (2). El EBDM tiene varias limitaciones. La necesidad de una preparación colónica previa que puede ser subóptima, el discomfort que presentan los pacientes a la hora de realizarse el procedimiento, y al dependencia del operador a la hora de realizarlo así como la interpretación por parte del radiólogo y la imposibilidad de tomar biopsias. Algunas ventajas son que evalúa el colon en toda su longitud, y puede ser una opción terapéutica en lugares donde no este disponible la colonoscopia o en pacientes donde ésta sea una contraindicación. El intervalo recomendado para EBDM es de 5 años, esto ya que detecta

la probabilidad de un adenoma avanzado de desarrollarse a partir de pólipos de 5mm o menos (para los que tiene baja sensibilidad la prueba) es de apenas un 1.7% (2).

COLONOSCOPIA

La colonoscopia debido a su potencial en el diagnóstico de cáncer temprano y remoción de lesiones precancerosas se ha convertido en uno de los métodos de tamizaje con mayor auge. No existe estudios prospectivos o aleatorizados de colonoscopias en el tamizaje de CRC, sino que la evidencia existente se deriva de estudios clínicos de otros métodos de tamizaje donde se realiza una colonoscopia como segundo abordaje y esto resulta en disminución de incidencia y mortalidad. En un estudio aleatorizado de SF vs ningún tamizaje y donde a los pacientes intervenidos se les realizó colonoscopia y polipectomía de seguimiento se determinó una reducción del 80% en CRC (10). Otros estudio estadounidenses de casos-controles donde se realizó colonoscopia en pacientes sintomáticos se demostró una reducción del 50% de mortalidad. Así mismo, en el “National Polyp Study” en Estados Unidos se demostró una reducción del 76-90% en la incidencia de CRC comparado con poblaciones donde no se realizó tamizaje (10). Dentro

de los beneficios de ésta técnica se encuentran que se ejecuta un análisis estructural completo del todo el colon y recto, donde se detectan pólipos y cáncer con la posibilidad de realizar biopsias y polipectomías. Además, en casos donde otros métodos de tamizaje resulten positivos lo indicado es la colonoscopia. A pesar de que se requiere una preparación intestinal exhaustiva, sedación y un acompañante para la persona, existen estudios donde los pacientes prefieren la colonoscopia sobre otro método de tamizaje al explicárseles sus alcances y la sedación lo ven como ventajoso, contrario a la SF donde muchos se niegan a volverse a realizar el procedimiento por la ausencia de sedación. Sin embargo la colonoscopia no es un “gold estándar” infalible, pues se ha reportado en estudios controlados que la detección de adenomas ≥ 10 mm puede fallar desde un 6% hasta 12% y la detección de cáncer

se puede pasar por alto cerca de un 5%. Además la polipectomía puede fallar en erradicar al pólipo en su totalidad, y se dice que este fallo es responsable de hasta el 25% de los cánceres que aparecen en el período de intervalo (10). Además, es un procedimiento operador dependiente, se puede ver afectado por una mala preparación intestinal, y presenta riesgo de hemorragia, en especial post-polipectomía, complicaciones relacionadas a la sedación como hipotensión, arritmias o desaturación, y la tasa de perforación es de aproximadamente 1 en 100 procedimientos. Debido a esas variaciones que se pueden presentar se han acordado estándares para la realización de una adecuada colonoscopia. La preparación intestinal afecta el porcentaje de detección de adenomas y pólipos, en especial de colon proximal, por lo que se ha definido que una preparación dividida, el día antes

Tabla 1. Intervalos de vigilancia colonoscópica en pacientes con hallazgos positivos

Grupo	Intervalo Vigilancia
Pólipo hiperplásico	10 años
1-2 adenomas tubulares (<1cm) con displasia bajo grado	5-10 años
3-10 adenomas (<1cm), o cualquier adenomas vellosos, o displasia de alto grado ≥ 1cm	3 años, si a los 3 años está negativa puede seguirse a los 5
>10 adenomas	<3 años
Remoción adenomas sésiles	2-6 meses
Post-cáncer	3-6 meses postcirugía, luego a 1,4 y 9 años si las consecutivas son negativas

Tomado de Krishna C. Vemulapalli D. Guidelines for an Optimum Screening Colonoscopy. Curr Colorectal Cancer Rep 2012;8:6-15.

Tabla 2. Resumen de los métodos de tamizaje disponibles, su impacto en la detección de cáncer y pólipos y su efecto en la incidencia y mortalidad.

Método	Pasos	Intervalo	Sensibilidad CRC (%)	Especificidad (%)	Sensibilidad adenoma avanzado (%)	Especificidad adenoma avanzado (%)	Reducción incidencia CRC (%)	Reducción Mortalidad (%)
Exámenes basados en Heces								
Guayaco	2	anual	13-85	80-97	4-33	>80		16
Heces inmunoquímica	2	anual	82-100	87-96	27-57	91-97		
ADN en heces	2	desconocido	25-86	73-96	15-57	84-96		
Exámenes estructurales								
Colonoscopia	1	10 años	95		88-98		67-76	50-65
Sigmoidoscopia	2	5 años	95		83	59	31-33	38-43
Enema Bario	2	5 años	85		53			

Tomado de Chung Seng L, Leen R, O'Morain C, McNamara D. Screening for colorectal cancer: What fits best? Expert Review Gastroenterology Hepatology 6 (3), 301-312, 2012.

y el mismo día del procedimiento, resulta en mejor preparación intestinal que si se administra los medicamentos todos el mismo día. Se debe también lograr la intubación cecal en >95% de las colonoscopías, estos consiste en llegar el colonoscopio hasta el fondo del ciego donde la pared medial entre el orificio apendiceal y la válvula ileocecal puede ser vista con gran definición. Otro parámetro importante de estandarizar es el método de retirada del colonoscopio, donde se debe examinar adecuadamente los pliegues y flexuras, lograr una adecuada distensibilidad y retirar cualquier detrito que se observe, la manera mas efectiva de logra una técnica adecuada es con un cronómetro que suene cada 2 min y el tiempo de retirada sea de 8 minutos. Los últimos dos parámetros constituyen una adecuada tasa de detección

de adenomas junto con la capacidad para biopsiar y realizar polipectomías, para lo cual los endoscopistas deben entrenarse adecuadamente y cumplir con los intervalos apropiados de vigilancia (9).

CONCLUSIONES

- Existe evidencia suficiente que respalda la aplicación de un programa de tamizaje de CRC para reducir la incidencia y mortalidad de ésta patología.
- Debe aplicarse el tamizaje en pacientes de riesgo promedio mayores de 50 años.
- Cada prueba de tamizaje es diferente, cada una con sus propias ventajas y desventajas.
- La elección de una prueba debe basarse en los recurso disponibles así como la preferencia del paciente, siempre bajo el marco de una

adecuada información.

- Técnicas combinadas como el examen en heces por inmunoquímica junto con la sigmoidoscopia flexible pueden aumentar la sensibilidad y especificidad del tamizaje.
- La técnica del ADN en heces puede presentar grande ventajas a futuro como la detección de cáncer de la vía digestiva alta, vía aérea y sistema biliar y pancreático.

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad seria con mucho impacto en la salud pública. El tamizaje de CCR ha demostrado ser efectivo en reducir la incidencia y mortalidad. Existen actualmente diferente pruebas utilizadas en el tamizaje; cada una con sus ventajas y limitaciones. El objetivo de

éste artículo es revisar la última evidencia existente de cada prueba para poder determinar cual sería el mejor método aplicable según las necesidades y recursos de la población.

PALABRAS CLAVE

Tamizaje, cáncer colorrectal, test fecal, guayaco, ADN heces, sigmoidoscopia flexible, colonoscopia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barboza A, Vargas-Alvarado R y Muñoz-Leiva G. Ministerio de Salud, Dirección Vigilancia de la Salud, Unidad de Estadística- Registro Nacional de Tumores. Incidencia y Mortalidad del Cáncer en Costa Rica 1990-2003.
2. Bo-in Lee et al. Korean Guidelines for Colorectal Cancer Screening and Polyp Detection. *Clinical Endoscopy* 2012;45:25-43
3. Boltin D, Niv Y. Is there a place for Screening Flexible Sigmoidoscopy? *Current colorectal Cancer Rep* 2012;8:16-21
4. Brink D, Barlow J, Bush K, Chaudhary N, Fareed M, Hayes R, Jafri I, Nair K, Retzer K, Rueter K. Institute for Clinical Systems Improvement. Colorectal Cancer Screening. <http://bit.ly/Colorectal0512>. Published May 2012
5. Castells A. Cribado de Cáncer Colorrectal. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:68-73
6. Chung Seng L, Leen R, O'Morain C, McNamara D. Screening for colorectal cancer: What fits best? *Expert Review Gastroenterology Hepatology* 2012;6(3), 301-312.
7. Faivre J, Vincent Dancourt, Catherine Lejeune. Screening for colorectal cancer with immunochemical faecal occult blood tests. *Dig Liver Dis* 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2012.07.004>
8. Greenwald B. The Stool DNA test: an emerging technology in colorectal cancer screening. *Gastroenterology Nursing* 2005;28(1):28-32
9. Krishna C, Vemulapalli D. Guidelines for an Optimum Screening Colonoscopy. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2012;8:6-15.
10. Levin B y col. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint guideline from the American Cancer Society, the U.S. Multi-Society Task Force on colorectal Cancer and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-1595.
11. Littlejohn C, Hilton S, Macfarlane G, Phull P. Systematic review and meta-analysis of the evidence for flexible sigmoidoscopy as a screening method for the prevention of colorectal cancer. *British journal of surgery* 2012; 99:1488-1500
12. Renée M, Melillo S, Marrone M. Fecal DNA testing for Colorectal Cancer Screening: the Colosure test. *PLOS Currents Evidence on Genomic Tests*. March, 2001. Edition 1 doi: 10.1371/currents.RRN1220
13. Rodríguez Muñoz B. Técnicas Radiológicas en Cáncer Colorrectal. *Revista Medica de Costa Rica y Centroamerica* 2008;583:169-173
14. Schmoll H y col. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 2012;23:2479-2516.
15. Sidney J. , Krabshuis J, Lambert R, O'Brien M, Fried M. Cascade Colorectal Cancer Screening guidelines A Global Conceptual Model. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2011;45:297-300