

ONCOLOGIA

CÁNCER COLORRECTAL: UN ENFOQUE ACTUALIZADO DEL TAMIZAJE Y EPIDEMIOLOGÍA

Édgar Granados Mora*

SUMMARY

Colorectal cancer is one of the most feared diseases in our society. It is that common, that is essential to be updated on this pathology. At the same time it's a dangerous disease that must be taken into account in our daily practice, it can be misdiagnosed because of the subclinical presentation that carries on many of the affected patients. In this setting, we as medical doctors must be accurate in identifying the risk factors, diagnosing the disease, and referring the patient to the surgeon specialist when optimal treatment is necessary. This article presents a simple,

but updated recompilation of the epidemiology, risk factors, clinical presentation, and principal screening recommendations of this important disease, with an evidence based medicine point of view that will improve the reader's medical decisions in the future.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es un enfermedad letal y común. Es la segunda causa de muerte debido a cáncer y envuelve aproximadamente un 9% de las

mismas y un 3% de la mortalidad general total. Aproximadamente una de cada tres personas muere por esta causa. Los factores de riesgo, tanto genéticos como ambientales están fuertemente asociados con el desarrollo de esta patología. Este cáncer se diagnostica por un cuadro clínico que puede ser tanto insidioso como agudo, y en la mayoría de los casos con sangrado digestivo bajo. El tamizaje en los pacientes con factores de riesgo ha mejorado la detección temprana del CCR a tal punto que ha disminuido la mortalidad. El apego a las guías clínicas internacionales de

*Médico General.

manejo, aunque es muy bajo, ha ido en aumento en los últimos años. La cirugía sigue siendo la piedra angular del tratamiento, desde una exisión localizada hasta una resección amplia que involucra los órganos vecinos que pueden estar comprometidos. La terapia neoadyuvante con quimio-radioterapia es una de las armas complementarias a la cirugía.

EPIDEMIOLOGÍA

Uno de los lugares donde se ha estudiado más el CCR ha sido en Estados Unidos (USA). Su epidemiología y estudios se pueden extrapolar a Costa Rica porque la dieta y la vida diaria de los habitantes de este país es similar. Se estima que aproximadamente 136830 nuevos casos de cáncer de colon son diagnosticados anualmente en USA (20). Incluyendo cerca de 96830 eran de colon y 40000 de recto. Se espera que 50310 estadounidenses mueran de cáncer de colon cada año. Aunque su mortalidad ha ido disminuyendo progresivamente desde 1990 a un ritmo de 3% por año, continúa siendo la tercera causa más común de muerte por cáncer en USA, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), tomando un 9% del total de las mismas. Se estimó una muerte de 608700 personas en el 2008 debido a CCR (9). Las cifras

son sustancialmente mayores en hombres, con una incidencia aproximadamente 25% mayor que en mujeres, y 20% mayor en afroamericanos, principalmente entre los 40 a 44 años. Estos números han ido disminuyendo en grupos más viejos, sin embargo, el riesgo de padecer CCR está íntimamente relacionado con mayor edad. Estas son más elevadas en Australia y Nueva Zelanda, Europa y Norteamérica, mientras que las más bajas en África y Sudamérica (9), áreas que históricamente han tenido un bajo riesgo han aumentado la incidencia en las últimas décadas (España, Asia del este, Europa del este) (9). Internacionalmente, la ubicación del mismo ha tenido una tendencia hacia el colon derecho y proximal (27), con un incremento del mismo en el ciego (14). Este cambio en la distribución anatómica del CCR además de estar relacionada con un verdadero aumento en la incidencia de cáncer derecho, puede también deberse a mejoras en el diagnóstico, como el uso de sigmoidoscopia flexible con remoción de pólipos en el colon descendente (19).

FACTORES DE RIESGO

A pesar de que algunos factores de riesgo (FR) están más relacionados al cáncer de colon que al de recto,

se van a tomar las dos entidades juntas. Como todo, el ambiente y la genética están involucrados en la etiopatogenia de CCR. Sin embargo, una clasificación más llamativa es separar los FR en aquellos que confieren suficiente riesgo como para influenciar las recomendaciones del tamizaje, y aquellos que no confieren el riesgo necesario para hacerlo ya que la magnitud de riesgo para desarrollar CCR en ellos es poca.

FACTORES DE RIESGO QUE INFLUENCIAN DE FORMA DIRECTA LAS RECOMENDACIONES DE TAMIZAJE:

El síndrome de cáncer de colon hereditario, una historia familiar o personal de CCR o adenomas, y la enfermedad inflamatoria intestinal (EEI) son los FR que modifican los esquemas de tamizaje. Dentro de los primeros, hay ciertos desórdenes genéticos, muchos de los cuales son heredados de forma autosómica dominante, los cuales están asociados con un alto riesgo de desarrollar CCR. La poliposis familiar adenomatosa y el síndrome de Lynch son los dos ejemplos más comunes de este tipo, aunque entre los dos solo encierran al 5% de los casos de CCR, por lo general adenocarcinomas (27). El síndrome de Lynch (SL) (8) se considera CCR hereditario

no poliposo (HNPCC). Para hacer el diagnostico tiene que tener los criterios de la tabla 1. Los CCR que se desarrollan en el SL se caracterizan por presentarse a una edad temprana y predominantemente ser derechos. Algunos pacientes lo presentan a los 20 años, pero la mayoría lo hacen cerca de los 48. Pueden presentarse con neoplasias del útero, endometrio (13), ovario, estómago, intestino delgado, sistema hepatobiliar, cerebro, riñón, próstata y seno.

Criterios de Amsterdam Revisados por International Collaborative Group on HNPCC
<div><div>1.</div><div>Al menos 3 relativos con cáncer asociado a HNPCC (CCR, cáncer de endometrio, intestino delgado, pelvis renal).</div></div> <div><div>2.</div><div>Uno de ellos debe ser relativo de primer grado de los otros dos.</div></div> <div><div>3.</div><div>Al menos uno de ellos menor de 50 años.</div></div> <div><div>4.</div><div>Debe ser excluida la poliposis adenomatosa familiar.</div></div> <div><div>5.</div><div>Debe haber examinación patológica del tumor.</div></div>
Adaptado de Vasen HF, Watson P, Meckling JP, et al. Gastroenterology 1999;1453-1456

Entre el 1,5% al 3% de los pacientes con antecedente de CCR resecado hacen otro cáncer primario metacrónico en los siguientes 5 años. Tener un familiar que padezca de CCR dobla la probabilidad de desarrollarlo, y aún más cuando es menor de los

50 años (3). Es común pensar que al tener un miembro familiar con un pólipo colónico adenomatoso hay un riesgo incrementado de CCR o adenoma, y las guías recomiendan en estos casos un tamizaje temprano (a los 40 años) para personas con historia familiar de pólipos en familiares menores de 60 años (3). En este caso las recomendaciones del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) y el Colegio Americano de Radiología (ACR) así como la Organización Mundial de Gastroenterología han sugerido un tamizaje con colonoscopia de forma temprana en aquellos individuos que cumplan los criterios de la **tabla 2** (17).

Tabla 2. Recomendaciones para pacientes con AHF de CCR y/o adenomas
<div><div>1.</div><div>1. Tener un familiar de primer grado menor de 40 años con un adenoma o CCR diagnosticado</div></div> <div><div>2.</div><div>2. una edad de presentación en la familia de CCR a los 60 años o menos.</div></div> <div><div>3.</div><div>3. Múltiples familiares con CCR de cualquier edad si no se adapta a la recomendación anterior.</div></div>

Las EII, como la colitis crónica ulcerativa y la enfermedad de Crohn (EC), han sido bien documentadas como productoras directas de CCR, aumentando de 5 a 15 veces en el caso del CUCI (10). En este caso, la probabilidad

de desarrollar cáncer de colon aumenta proporcionalmente a la duración de la enfermedad, llegando hasta un 30% en aquellos con pancolitis. El riesgo de cáncer de colon empieza hasta 8 a 10 años después del diagnóstico de pancolitis. Existe evidencia de que algunos tratamientos de EII disminuyen el riesgo de CCR. Con la EC hay mucha menos evidencia, pero tiene un riesgo similar al de CUCI. Muchas guías recomiendan vigilancia temprana cuando 1/3 o más de la mucosa colónica está comprometida. Los adultos sobrevivientes de una tumoración en la infancia que ameritó radiación abdominal están en un riesgo significativo de CCR, empezando el mismo hasta 10 años después de la radiación o a la edad de 35 años (cualquiera de las dos que sea la presentación más tardía).

FACTORES QUE PODRÍAN INFLUENCIAR A LAS RECOMENDACIONES DE TAMIZAJE:

La raza, etnia, género, la acromegalia (12) y el trasplante renal (15) se encuentran dentro de esta categoría. La mortalidad de CCR es cerca del 20% mayor en los afroamericanos, dentro de los cuales tiende a desarrollarse a una edad más joven (mayor frecuencia en negros menores de 50 años) y una localización más proximal. El ACG recomienda

un tamizaje de CCR en pacientes de esta etnia a partir de los 45 años, preferiblemente que se hiciera una colonoscopia (2,29). Otras entidades internacionales no consideran necesaria la modificación del tamizaje en función de la etnicidad. Tanto los adenomas colónicos y/o el CCR ocurren con aumentada frecuencia en la acromegalia, particularmente la no controlada (12). Estos pacientes están más ostentos a presentar pólipos adenomatosos múltiples, siendo estos más frecuentes proximales a la flexura esplénica. Por esta razón, las guías del “Acromegaly Consensus Group” recomiendan una colonoscopia completa para detección y tratamiento temprano de pólipos colónicos premalignos (12). El trasplantado renal se encuentra en un estado de inmunosupresión crónica que lo hace más susceptible al CCR. Debido a esto, en algunas instituciones, se prefiere realizar tamizaje con colonoscopia cuando el trasplantado renal tenga más de 40 años o haya cumplido 5 años de haber sido trasplantado (15).

FACTORES QUE NO MODIFICAN A LAS RECOMENDACIONES:

La Diabetes mellitus (25) y la resistencia a la insulina (5), colecistectomía (11), el alcohol (1,29), y la obesidad (1) son los factores de riesgo que caben

dentro de esta categoría. Un meta-análisis de 14 estudios (6 caso control y 8 de cohorte) estimaron que el riesgo de cáncer de colon entre diabéticos era 38% más alto que en los no diabéticos, y para cáncer rectal era un 20% mayor (25), posiblemente porque la insulina es un importante factor de crecimiento para las células mucosas del colon, estimulando de esta forma las células tumorales (5). Se ha descrito que la colecistectomía está relacionada con la aparición de cáncer de colon derecho (11), posiblemente debido a la alteración en la composición de ácido biliar en el colon después de la cirugía. El consumo de alcohol trae consigo un riesgo aumentado de CCR. Un meta-análisis de 27 estudios de cohorte y 34 de caso-control concluyeron que esto se cumple en personas que consumen 4 o más copas de alcohol por día (29). Dos grandes estudios prospectivos de cohorte han demostrado que el hecho de ser obeso confiere aproximadamente un riesgo de 1.5 veces más elevado de padecer de CCR comparado con un IMC normal (18.5 a 24.9) (1).

OTROS FACTORES DE RIESGO:

La presencia de enfermedad arterial coronaria (sin un mecanismo claro) aumenta el riesgo, así como también

lo hace el tabaquismo (tanto para desarrollar pólipos como cáncer) (1). El consumo de carne roja a largo plazo o de carnes procesadas podría asociarse a un incremento del riesgo de CCR, particularmente del lado derecho (aunque no esté del todo claro). El cocinar a altas temperaturas (como parrilladas) ha estado implicado en la patogenia debido a la producción de hidrocarburos poliaromáticos y otros carcinógenos producidos por la destrucción de las proteínas. Por otro lado, la carne baja en grasa está asociada a menor riesgo (1). En este caso es importante tomar en cuenta los beneficios de las carnes rojas, como la repleción de hierro y vitamina B12 (1). Un estudio del 2014 utilizó datos basados en el riesgo personal de CCR y del estilo de vida para crear un modelo que pudiese predecir adecuadamente quienes iban a desarrollar esta enfermedad. Tomaron en cuenta la edad, sexo, IMC, presencia de diabetes mellitus, haber tenido un tamizaje para CCR, tabaquismo y consumo de alcohol. Concluyeron que su modelo era eficaz y adecuado para reconocer estos pacientes y extrapolarlo a la población en general, siendo útil como una herramienta para preseleccionar a quienes debían de someterse a programas y estudios de tamizaje más adecuados (24). En general, otros estudios muestran puntos

interesantes. Las mujeres con cáncer de cérvix menores de 50 años tienen un riesgo de 4 a 5 veces mayor de cáncer de colon, particularmente derecho (21). Las mujeres con síndrome de Lynch están en igual o mayor riesgo de cáncer ginecológico, específicamente el endometrial, que de CCR. De hecho, el cáncer endometrial frecuentemente precede el CCR en estos pacientes (13). Los pacientes con cáncer de mama BRCA positivo tienen 2 veces mayor riesgo de CCR (16). El consumo de cafeína en relación con CCR es inconsistente, según un meta-análisis de 12 estudios caso-control (1). No todos los estudios, pero algunos, han reportado un aumento en la incidencia de CCR en los pacientes VIH positivos (7) y/o portadores de linfoma e inmunosupresos.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los pacientes con CCR pueden presentarse en tres formas: aquellos que tengan síntomas o signos sospechosos, los individuos asintomáticos descubiertos por tamizaje de rutina (el 30% de todos los CCR se diagnostican mediante tamizaje), o los pacientes que ingresan de emergencia por una obstrucción intestinal, peritonitis o sangrado digestivo bajo agudo. Los

síntomas del tumor local típicos están asociados con hematoquezia o melena dependiendo de la localización e intensidad de daño al colon, dolor abdominal, anemia ferropénica y un cambio en los hábitos defecatorios (22). Otros síntomas menos comunes son distensión abdominal, náuseas y vómitos los cuales pueden ser indicadores de una obstrucción intestinal. Los tumores que produzcan obstrucción usualmente presentan una presentación en forma de corazón de manzana en las imágenes radiológicas. El cuadro también depende de la localización del tumor: un cambio en el hábito defecatorio, o estreñimiento, es más común observarlo en un cáncer de colon izquierdo debido a que los contenidos son más líquidos en el colon proximal o derecho y el calibre luminal de este último es más amplio, por lo que es menos probable que se asocie a síntomas obstructivos. La hematoquezia y el estreñimiento es más frecuente verlos en cáncer de colon rectosigmoideo que en el derecho. El dolor abdominal puede ocurrir con tumores en cualquier parte, ya sea causado por pseudo-obstrucción o perforación intestinal con peritonitis. El cáncer rectal por su parte se puede presentar con tenesmo, dolor rectal, sangrado y disminución del calibre de las heces. El cáncer de colon derecho

tiende a ser más asintomático que el distal por su gran calibre y contenido líquido. Un estudio se centró en la correlación anatómica y presentación clínica del CCR en 253 pacientes que fueron diagnosticados y tratados en un hospital de Kenya entre 1993 y el 2005. Se incluyó un total de 140 cánceres rectales, 56 del colon derecho y 59 del colon izquierdo (18). Los pacientes también se pueden presentar con síntomas de enfermedad metastásica, (hasta un 20% en USA). El CCR puede esparcirse a través de los nódulos linfáticos, hígado, pulmones y peritoneo. Los pacientes se pueden presentar con signos y síntomas en cualquiera de estas partes. Un dolor abdominal en los cuadrantes superiores, distensión abdominal, saciedad temprana, adenopatía supraclavicular, o nódulos periumbilicales,

Sintomatología de CCR según sitio anatómico			
Lugar	Der.	Izq.	Recto
<i>Pacientes (#)</i>	54	59	140
<i>Hemoglobina g/L</i>	10.5	11.6	11.4
Síntomas en la presentación (%)			
<i>Sangrado rectal</i>	21	44	79
<i>Tenesmo</i>	12	16	31
<i>Dolor abdominal</i>	77	84	60
<i>Obstrucción intestinal</i>	15	27	44
<i>Descarga moco</i>	0	7	24
<i>Cambio en la defecación</i>	64	86	66
(4,18)			

usualmente habla hacer de enfermedad metastásica.

También hay presentaciones clínicas inusuales, como la invasión local o perforación contenida causando una fistula maligna a los órganos adyacentes, como vejiga (lo que resultaría en neumaturia) o hacia intestino delgado, simulando un cuadro de diverticulitis complicada. Se puede presentar con fiebre de origen oscuro, con absceso intraabdominal, retroperitoneal, subfrénico, de la pared abdominal o abscesos intrahepáticos debido a la perforación localizada. De los adenocarcinomas de sitios primarios inicialmente desconocidos, hasta un 6% es CCR (1). Este tipo de cáncer también puede ser encontrado en estudios de pacientes con dolor abdominal, como US de vías biliares, US de abdomen y más frecuente, en el TAC.

TAMIZAJE

El diagnóstico del cáncer de colon se hace en sujetos sospechosos por uno o más síntomas o signos clínicos descritos arriba, y puede ser diagnosticado mediante el tamizaje de rutina en los sujetos que tienen moderado a alto riesgo. Una vez que el CCR es sospechado, se puede decidir entre hacer estudios que visualicen la lesión directamente, o estudios de laboratorio que son

más conservadores, pero igual si estos llegaran a ser positivos es necesario hacer uso de los estudios visuales. Si se optara por los primeros, el siguiente examen puede ser una colonoscopia, una sigmoidoscopia flexible, un enema de bario con doble contraste, una capsula endoscopica o un TAC con medio de contraste. Los estudios de laboratorio se basan en la detección de sangre oculta en heces identificando la hemoglobina. De estos hay muchos, como los son el guayaco en heces, y los FIT (faecal immunochemical tests) como lo es el Hemoccult ICT (6). Si la patología del tejido fuera necesaria (tomar biopsia), esta se logra a través de la colonoscopia, la cual es la herramienta diagnóstica más versátil y específica para CCR. Mediante esta se puede localizar y biopsiar lesiones del intestino grueso, detectar neoplasias sincrónicas y remover pólipos. Sin embargo, una complicación importante es la perforación del colon durante el procedimiento, la cual no es infrecuente. Las recomendaciones pueden ser para pacientes con moderado o alto riesgo debido a antecedentes heredofamiliares (AHF) (24). La decisión de cuál método utilizar debe de escogerse entre el paciente y el médico, tomando en cuenta los factores de efectividad, seguridad, costo, y disponibilidad de los mismos.

Para los pacientes que no les agraden los estudios de imágenes, se les puede proponer un guayaco o una test inmunoquímico (citados previamente) (6). El tacto rectal es otro examen de tamizaje que se puede hacer por examen físico, aunque no es tan sensible para detectar tumores más allá de la longitud del dedo del explorador. Uno de cada cuatro CCR están en el recto, y muchos se encuentran al alcance del dedo del examinador. Sin embargo, hay poca evidencia que apoye la efectividad del TR para la detección de cáncer de recto, y no está recomendado en las guías de tamizaje actuales como único criterio de exclusión (2,28). Los exámenes citados de previo son muy buenos para detectar el CCR por lo que el TR aportaría muy poco, además que un guayaco después de un TR tiene baja sensibilidad para la neoplasia avanzada y por esta razón no está recomendado (2,28).

RECOMENDACIONES PARA PACIENTES CON MODERADO RIESGO

Se trata de todos aquellos pacientes que no se encuentren en el grupo que tienen de FR que influyen las guías de tamizaje (ver apartado previo en el texto). Las recomendaciones son que los pacientes de 50 o

más años deben ser tamizados por CCR (recomendación 1A); este tamizaje debe continuarse hasta que la expectativa de vida del paciente sea menor a 10 años (recomendación 2C), por lo que para muchos pacientes es razonable terminar el tamizaje a los 75 o 85 años. Debido a que una examinación estructural del colon puede llevar a la prevención del CCR, se ha sugerido recomendar a los pacientes los métodos de imagen o visuales (recomendación 2C), y si se encuentran pólipos de más de 6 mm, se debe proceder a tomar biopsia (2,28).

En este grupo, el tamizaje se puede realizar de varias formas. Una de ellas es una colonoscopia cada 10 años, un TAC cada 5 años o una sigmoidoscopia flexible cada 5 años (2,28).

RECOMENDACIONES PARA PACIENTES CON ALTO RIESGO

Lo más importante en estos pacientes es que tienen historia personal, o AHF de CCR. Si tienen antecedentes personales hay que hacerles una colonoscopia de vigilancia, la cual también se considera si tiene alguna enfermedad inflamatoria intestinal. En caso de que tenga AHF positivos por CCR, si es un síndrome genético lo mejor es realizar un tamizaje mediante una colonoscopia temprana. Si no

hay linaje genético, pero hay un CCR, o adenoma, en un familiar con 40 años o menos también hay que hacer una colonoscopia. Si no tiene ninguno de estos, pero hay un CCR o adenoma en un relativo de primer grado mayor de 60 años o un CCR en 2 o más relativos en segundo grado de consanguinidad, se tiene que empezar el tamizaje a los 50 años (2,8,28).

La información más reciente es el nuevo método de screening para CCR, el cual consiste en una prueba que detecta mutaciones genéticas en las heces del paciente, las cuales son sugestivas de tumores y pólipos precancerosos del colon. La prueba se llama Cologuard (desarrollada por Exact Science), y según el informe ejecutivo, cuya referencia se adjunta (23), la prueba ha demostrado ser más sensible que los exámenes de sangre oculta en heces. Esta prueba fue aprobada por la FDA este año y es un potencial cambio en las próximas guías de tamizaje para CCR. No obstante, aún quedan muchos estudios pendientes para poder establecer su eficacia y poder recomendar con evidencia.

RESUMEN

El CCR es una de las enfermedades más temidas en nuestra sociedad. Es tan común que es esencial estar

actualizado en esta patología. Por otro lado, la vigilancia del CCR debe estar presente en nuestra práctica diaria porque corremos el riesgo de que pasemos por alto el diagnóstico debido a la frecuente presentación subclínica que esta enfermedad puede llegar a tener. En este escenario, nosotros como médicos debemos de ser clínicos audaces e identificar los factores de riesgo y referir al cirujano especialista cuando el paciente necesite un tratamiento óptimo que no le podemos brindar como médicos generales. Este artículo presenta una recopilación simple, pero actualizada de la epidemiología, los factores de riesgo, la presentación clínica y recomendaciones principales del tamizaje o screening de esta importante enfermedad, con un punto de vista de medicina basada en la evidencia que mejorará las decisiones médicas del clínico en un futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. A., Franco; A. K., Sikalidis; J. A., Solís Herruzo. Colorectal cancer: influence of diet and lifestyle factors / Cáncer de colon: influencia de la dieta y el estilo de vida. Rev. esp. enferm. dig.; 97(6); 432-448; 2005-06. SciELO Espanha | Idioma: Inglés
2. Anderson JC, Shaw RD. Update on colon cancer screening: recent advances and observations in colorectal cancer screening. Curr Gastroenterol Rep. 2014, Sep;16(9):403. doi: 10.1007/s11894-014-0403-3. PubMed PMID:

- 25108645.
3. Armelao F, de Pretis G. Familial colorectal cancer: A review. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 28;20(28):9292-9298. Review. PubMed PMID:25071323; PubMed Central PMCID: PMC4110560.
4. Baber J, Anusionwu C, Nanavaty N, Agrawal S. Anatomical distribution of colorectal cancer in a veterans affairs medical center. *South Med J.* 2014 Jul;107(7):443-7. doi:10.14423/SMJ.0000000000000135. PubMed PMID: 25010587.
5. Bu WJ, Song L, Zhao DY, Guo B, Liu J. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Aug;78(2):301-9. doi:10.1111/bcp.12350. PubMed PMID: 25099257.
6. Carroll MR, Seaman HE, Halloran SP. Tests and investigations for colorectal cancer screening. *Clin Biochem.* 2014 Jul;47(10-11):921-39. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.04.019. Epub 2014 Apr 24. PubMed PMID:24769265.
7. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:425.
8. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA. Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2014 Aug;147(2):502-26. doi:10.1053/j.gastro.2014.04.001. PubMed PMID: 25043945.
9. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
10. Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug7;20(29):9872-9881. Review. PubMed PMID: 25110418.
11. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology* 2001; 121:542.
12. Lois K, Bukowczan J, Perros P, Jones S, Gunn M, James RA. The role of colonoscopic screening in acromegaly revisited: review of current literature and practice guidelines. *Pituitary.* 2014 Jul 23. PubMed PMID:25052731.
13. Ma J, Ledbetter N, Glenn L. Testing women with endometrial cancer for lynch syndrome: should we test all? *J Adv Pract Oncol.* 2013 Sep;4(5):322-30. Review. PubMed PMID: 25032011; PubMed Central PMCID: PMC4093445.
14. Mamazza J, Gordon PH. The changing distribution of large intestinal cancer. *Dis Colon Rectum* 1982; 25:558.
15. Park JM, Choi MG, Kim SW, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant* 2010; 10:2043.
16. Phelan CM, Iqbal J, Lynch HT, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Ghadirian P; Hereditary Breast Cancer Study Group. Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from a follow-up study. *Br J Cancer.* 2014 Jan 21;110(2):530-4. doi: 10.1038/bjc.2013.741. Epub 2013 Nov 28. PubMed PMID:24292448; PubMed Central PMCID: PMC3899769.
17. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:739.
18. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East Afr Med J.* 2008, Jun;85(6):259-62. PubMed PMID: 18817021.
19. Schub R, Steinheber FU. Rightward shift of colon cancer. A feature of the aging gut. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8:630.
20. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9.
21. Singh H, Nugent Z, Demers A, et al. Risk of colorectal cancer after diagnosis of endometrial cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2013; 31:2010.
22. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J.* 1991 May;84(5):575-8. PubMed PMID: 2035076.
23. Sponsor executive summary. Cologuard sDNA-Based Colorectal Cancer Screening Test. Exact Sciences Corporation. March 27, 2014. Extraído de: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/medicaldevices/moleculardevicesadvisorycommittee/molecularandclinicalgeneticspanel/ucm390227.pdf>. [Consulta: Jueves, 14 de Agosto de 2014]
24. Steffen A, MacInnis RJ, Joshy G, Giles GG, Banks E, Roder D. Development and validation of a risk score predicting risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Aug 3. pii: cebp.0206.2014. PubMed PMID: 25087576.
25. Szablewski L. Diabetes mellitus influences on cancer risk. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Jul 4. doi: 10.1002/dmrr.2573. [Epub ahead of print] PubMed PMID:25044584.
26. Tatiana, Barrantes Solís. Principales Causas de Cáncer Atendidas en un Centro Hospitalario: Costa Rica 2003-2007 / Main Causes of Cancer in a Hospital Center: Costa Rica 2003-2007. *Rev. costarric. salud pública;* 18(1); 37-42; 2009-07. SciELO Costa Rica | Idioma: Espanhol
27. Thörn M, Bergström R, Kressner U, et al. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control* 1998; 9:145.
28. Weinberg DS, Schoen RE. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2014, May 6;160(9). doi: 10.7326/0003-4819-160-9-201405060-01005. Review. PubMed PMID:24798544.
29. Zhu JZ, Wang YM, Zhou QY, Zhu KF, Yu CH, Li YM. Systematic review with meta-analysis: alcohol consumption and the risk of colorectal adenoma. *Aliment. Pharmacol Ther.* 2014 Aug;40(4):325-37. doi: 10.1111/apt.12841. Epub 2014, Jun 18. PubMed PMID: 24943329