

Cáncer colorrectal: características epidemiológicas en un centro endoscópico hospitalario de Rosario, Argentina

Orlando Ruffinengo,¹ Federico Tanno,¹ Josefina Covernton,¹ Mariquena Corral,¹ Cecilia Curvale,¹ Julia Robinson,¹ Gabriela Pairola,² Miriam Raimondo,³ Stella Pezzotto,⁴ Hugo Tanno¹

¹ Servicio de Gastroenterología y Hepatología, ² Servicio de Anatomía y Fisiología Patológicas, ³ Servicio de Oncología Clínica, Hospital Provincial del Centenario.

⁴ Instituto de Inmunología de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Rosario, Santa Fe, Argentina.
Acta Gastroenterol Latinoam 2010;40:98-104

Resumen

Objetivo. Obtener datos clínico-epidemiológicos del cáncer colorrectal (CCR) en una población de pacientes que concurrió a la realización de videocolonoscopia con el objetivo de obtener información para futuras decisiones en cuanto a screening y metodología diagnóstica. **Pacientes y métodos.** Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo y observacional en el Hospital Provincial del Centenario de Rosario, Argentina, el cual abarcó un período de tres años y analizó la incidencia y la localización de los adenocarcinomas de colon, entre otras variables. La muestra correspondió a pacientes sintomáticos evaluados con videocolonoscopias, analizando a aquellos que presentaron diagnóstico histológico de adenocarcinoma. Se realizaron 1.543 colonoscopias y se recolectaron datos de historias clínicas y estudios endoscópicos, anatomopatológicos e imagenológicos. **Resultados.** Se diagnosticaron 86 casos de CCR, con una incidencia en la población descrita de 5,6%. El 86% de los pacientes eran mayores de 50 años. El 75% de los adenocarcinomas se localizaron en colon sigmoidees y recto. La frecuencia de lesiones sincrónicas fue de 5,8%. El colon izquierdo estuvo asociado a lesiones tipo 2 estenosantes y el derecho a lesiones tipo 1. La mayoría (89,7%) fueron adenocarcinomas semidiferenciados. La localización más frecuente de las metástasis fue el hígado (64%). **Conclusiones.** Se incluyó un 100% de pacientes sintomáticos, lo que excluye a los pacientes evaluados por screening. Dada la historia natural de los adenocarcinomas de colon, se

sugieren pautas para la elaboración e implementación de estrategias preventivas del CCR.

Palabras claves. Cáncer colorrectal, neoplasia de colon, adenocarcinoma colorrectal, videocolonoscopia, incidencia.

Colorectal cancer: epidemiologic characteristics in a Hospital Center of Rosario, Argentina

Summary

Objective. To obtain clinical and epidemiological information that could be relevant for the purpose of screening and diagnostic strategies in colorectal cancer (CRC). **Patients and methods.** A retrospective, descriptive, observational study was performed during a three year-period at the Hospital Provincial del Centenario in Rosario, Argentina. A population of symptomatic patients referred for colonoscopic examination was evaluated after the histopathologic diagnosis of colorectal adenocarcinoma was made. A total of 1.543 colonoscopies was evaluated. Relevant information was retrieved from clinical records, and endoscopic, pathologic and tomography examinations. **Results.** Eighty six cases of CRC were diagnosed, with an incidence rate of CRC in the study population of 5.6%. Eighty six percent of patients were older than 50 years. Seventy five percent of tumors were located in the sigmoid colon and rectum. Synchronic lesions were found in 5.8% of tumor cases. Type 2 stenotic lesions were preferentially found in the left colon, whereas the site of most type 1 lesions was within the right colon. Most tumors (89.7%) were moderately well-differentiated adeno-

Correspondencia: Orlando Ruffinengo
Urquiza 3100 (2000), Rosario. Rosario, Santa Fe, Argentina.
Tel. 54 0341 4393511 - Fax: 54 0341 4387014
E-mail: ruffinengo9@hotmail.com

carcinomas. The most frequent site of metastases was the liver (64%). **Conclusions.** In this population of symptomatic patients, 75% of colorectal tumors were found in the sigmoid colon and rectum, with 5.8% of cases showing a second, synchronous tumor. More than 80% of neoplastic lesions occurred in patients aged 50 or older and almost 90% were moderately well-differentiated adenocarcinomas. These data suggest guidelines for a proper strategy to prevent CRC.

Key words. Colorectal cancer, colon neoplasia, colorectal adenocarcinoma, videocolonoscopy.

Abreviaturas

CCR: cáncer colorrectal.

CEA: antígeno carcinoembrionario.

TC: tomografía computada.

VCC: videocolonoscopy.

OMED: Organización Mundial de Endoscopia Digestiva.

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad común y potencialmente letal. En el mundo ocupa el segundo lugar en mortalidad por cáncer, luego de la neoplasia de pulmón, y el primero en cuanto a las neoplasias del aparato digestivo.¹⁻³ La probabilidad de adquirir CCR a lo largo de la vida es de 4% a 6%. En nuestro país, de acuerdo a datos de la agencia internacional de investigaciones en cáncer (IARC), la incidencia de CCR es de 10.000 casos nuevos por año, detrás del cáncer de mama, y la mortalidad se ubica en segundo lugar detrás del cáncer de pulmón. En la provincia de Santa Fe (República Argentina) el CCR ocupa el tercer lugar como causa de muerte por enfermedades neoplásicas, con una tasa de mortalidad para la población estimada de los años 1995, 1996 y 1997 de 19/100.000 habitantes, siendo una de las más altas tasas de muerte por CCR de todo el país.⁴ No existen datos actualizados acerca de la tasa de mortalidad por esta enfermedad en la ciudad de Rosario. Sin embargo, durante el período 1977-1981 la misma fue de 17,2/10.000 habitantes en hombres y 19/10.000 habitantes en mujeres.⁵ En más del 90% de los casos el CCR se presenta en mayores de 50 años; con un pico de incidencia entre los 60 y 75 años. El 90% de los CCR se halla precedido por lesiones premalignas.⁶ Con respecto a la distribución del CCR, aproximadamente el 70% de los adenocarcinomas están localizados en el colon izquierdo.⁷ Sin embargo, varios estudios mostraron una mayor tendencia de

presentación del CCR en el colon derecho en las últimas tres a cuatro décadas, en distintas áreas geográficas como Estados Unidos y Shangai.⁸⁻¹¹

Con el objetivo de obtener datos clínico-epidemiológicos en nuestra población y evaluar la incidencia, localización y tipo de tumor, entre los años 2004 y 2007 se realizó un relevamiento de los datos obtenidos en el Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario sobre los adenocarcinomas de colon.

Material y métodos

Entre el 8 de marzo de 2004 y el 8 de marzo de 2007 se realizaron 1.543 videocolonoscopías (VCC) consecutivas en el área de Endoscopia Digestiva del Servicio de Gastroenterología del Hospital Provincial del Centenario de Rosario. Los pacientes provenían en su totalidad de la ciudad de Rosario y zona aledaña. El total de los pacientes que concurrieron al Servicio para la realización de la colonoscopia respondían a un determinado síntoma que los motivó a consultar, es decir, que a ningún paciente se le realizó el estudio como método de *screening*. Desde el punto de vista histológico sólo se incluyeron los adenocarcinomas invasivos. Se recolectaron en forma retrospectiva datos de diferentes fuentes, las cuales incluyeron las historias clínicas de los Servicios de Gastroenterología, Oncología y Cirugía; y estudios endoscópicos, anatomopatológicos e imagenológicos.

Se consideró colon derecho desde la válvula ileocecal hasta el ángulo hepático del colon (incluyendo ciego), colon transverso desde el ángulo hepático al ángulo esplénico, colon izquierdo desde el ángulo esplénico hasta la unión rectosigmoidea y recto desde la unión rectosigmoidea hasta la línea pectínea.

Las manifestaciones clínicas se recolectaron a partir de la revisión de las historias clínicas. Los datos tomográficos y endoscópicos se obtuvieron a través del análisis de los informes de dichos estudios.

Se utilizó la clasificación de la *Organización Mundial de Endoscopia Digestiva* (OMED) para las características macroscópicas e histológicas. Ésta distingue cuatro tipos endoscópicos de cáncer rectocolónico:

Tipo 1 (prominente polipoide vellosa): tumor exofítico con superficie en coliflor y tendencia a la ulceración.

Tipo 2 (ulcerado): corresponde a la lesión con bordes prominentes, irregulares y duros al tacto con

la pinza de biopsia que puede crecer y abarcar toda la circunferencia intestinal con un claro compromiso de la luz colónica. En nuestro estudio el Tipo 2 se subdividió en dos subtipos: estenosante y elevado.

Tipo 3 (infiltrante): es la forma menos frecuente y se localiza generalmente a nivel del recto o de la unión rectosigmoidea. Se caracteriza por un engrosamiento difuso de la mucosa que impresiona una estenosis, en ocasiones la mucosa está conservada o poco afectada.

Tipo 4 (avanzado inclasificable): generalmente presenta una morfología mixta en la que se entremezclan características de todos los tipos anteriores.

Los datos histológicos fueron recolectados por el Servicio de Anatomía Patológica y se clasificaron según el grado de diferenciación:

Adenocarcinoma poco diferenciado: aquel que exhibe una tendencia mínima a la formación glandular, con células extremadamente pleomórficas.

Adenocarcinoma semidiferenciado: aquel que exhibe una menor formación glandular y aumento de la atipia celular.

Adenocarcinoma bien diferenciado: aquel que exhibe un patrón glandular similar al del colon normal, pero cuyos núcleos celulares son hiper cromáticos, con una relación núcleo-citoplasma alta y mayor número de mitosis.

Los datos acerca de la presencia y localización de las metástasis fueron obtenidos por tomografía computada (TC) helicoidal. El antígeno carcinoembriionario (CEA) se realizó en el Laboratorio Central del Hospital Provincial del Centenario (reactivos Roche Diagnostics GmbH, valor normal hasta 4,3 ng/ml).

Este proyecto fue aprobado en mayo de 2007 por el Comité de Ética del Hospital Provincial del Centenario (dictamen N° 85).

Análisis estadístico

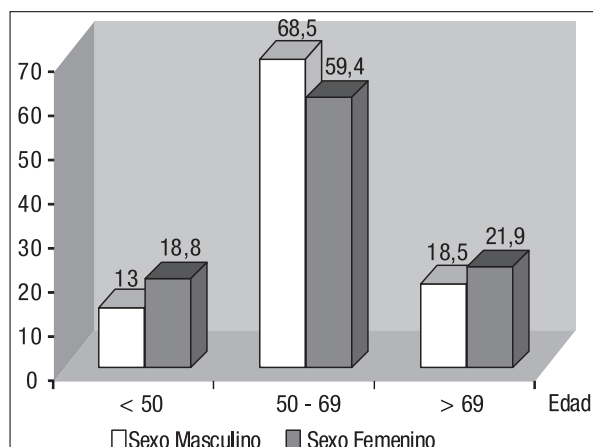
Se aplicaron medidas estadísticas de resumen, tanto de tendencia central (media aritmética y mediana), como de dispersión o variabilidad (rango y desvío estándar). Se confeccionaron resúmenes gráficos (tablas de distribución de frecuencias, tablas de doble entrada, gráficos de barras simples y barras adosadas, entre otros) que evidenciaron el comportamiento de las variables analizadas y permitieron la visualización de los resultados. Se aplicaron pruebas de hipótesis estadísticas para la realización de comparaciones entre grupos, tomando como significativos valores de P inferiores a 0,05.

Se calculó el coeficiente de contingencia para evaluar la concordancia entre los métodos de diagnóstico.

Resultados

De las 1.543 videocolonoscopías realizadas, se diagnosticaron 86 adenocarcinomas de colon, representando una tasa de incidencia en la población estudiada de 5,6%. De éstos, 54 eran hombres (62,8%) y 32 mujeres (37,2%); su edad promedio fue 60 ± 11 años (rango 24 a 79 años). No se encontró diferencia significativa entre las edades promedio por sexo ($P = 0,873$). El 38,4% de los pacientes tenían entre 65 y 75 años de edad. A pesar de que en la franja etaria de 50 a 69 años se encontró casi un 10% más de pacientes de sexo masculino, la diferencia en la distribución por edades entre ambos sexos no resultó estadísticamente significativa ($P = 0,664$). La proporción de pacientes mayores de 69 años fue similar en ambos sexos. La relación hombre-mujer fue de 1,7. La relación de cáncer de colon/recto fue de 2,2. En el sexo masculino, la relación de cáncer de colon/recto fue de 2,9 y en el sexo femenino fue de 1,5. La diferencia entre estas dos últimas no llegó a ser estadísticamente significativa ($P = 0,15$), (Figura 1).

Figura 1. Distribución porcentual de los pacientes según sexo y edad.

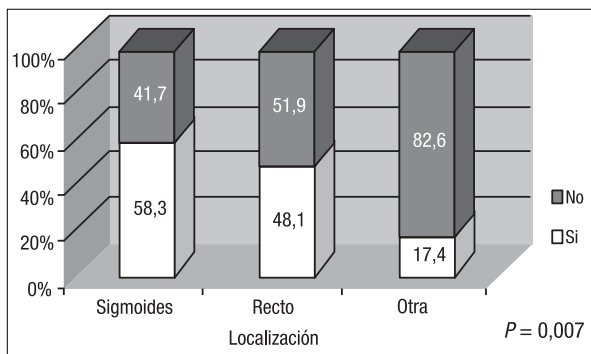


Los síntomas más prevalentes en nuestro estudio fueron pérdida de peso (47,7%), proctorragia (44,2%), alteraciones en el hábito evacuatorio (37,2%), dolor abdominal (36%), hiporexia (17,4%), anemia (12,8%), pujo, tenesmo y oclu-

sión (10,5%), masa abdominal y hemorragia (2,3%).

Presentaron proctorragia el 48,1% de los pacientes con lesión localizada en recto, el 58,3% de los pacientes con lesión en sigmoides y el 17,4% de los que presentaban lesión en otras localizaciones. La diferencia entre estas proporciones resultó estadísticamente significativa ($P = 0,007$), (Figura 2).

Figura 1. Presencia de proctorragia según la localización de la lesión.



Se analizó la cantidad de síntomas con los cuales los pacientes consultaron. El 24% presentó un síntoma, el 12% presentó 2 síntomas, el 32% presentó 3 síntomas, el 24% presentó 4 síntomas, el 7% presentó 5 síntomas y el 1% presentó 6 síntomas. Se estableció la relación entre el número de síntomas y la localización, siendo más sintomáticos los de colon izquierdo.

El tiempo medio de evolución de los síntomas fue de $7,2 \pm 6,2$ meses, con un rango de 1 a 24 meses. Solo el 50% de los pacientes realizó la videocolonoscopía antes de los 5 meses del comienzo de los síntomas y únicamente en el 25% de los casos el estudio se realizó con una evolución mayor de un año.

Con respecto al diagnóstico, se utilizó la videocolonoscopía para establecer la localización de la lesión. Los lugares más frecuentemente comprometidos fueron: colon izquierdo (50%), colon derecho (16%), recto (31%) y transversal (3%). En el análisis de la localización según grupos de edad, se vio que en los menores de 49 años el CCR predominó en el recto en el 61,5% de los casos, mientras que el 23,1% se presentó en el colon izquierdo y el 7,7% tanto en el colon derecho como en el transversal. En los pacientes de 50 años o más predominó en el colon izquierdo (54,1%) con respecto a las otras localizaciones.

Con respecto a la localización según el sexo, se demostró que en el sexo masculino predominó el cáncer de colon izquierdo (57,4%), mientras que en el femenino se localizó más en el recto (41,9%) ($P = 0,26$). De los 86 pacientes con CCR se pudo acceder a los resultados de la TC en 52. En lo que respecta a la localización, fueron predominantes las lesiones en el colon izquierdo (48,1%), siguiéndoles en frecuencia las de recto (30,8%), colon derecho (19,2%) y transversal (1,9%). Al comparar los resultados obtenidos en cuanto a la localización por colonoscopia y TC se evidenció una concordancia significativa entre ambos métodos de diagnóstico (*Coeficiente de contingencia* = 0,865; $P < 0,001$). Solo en 4 casos (7,7%) los métodos no coincidieron. La colonoscopia nos permitió detectar 5 pacientes con lesiones sincrónicas que representaron el 6% del total de pacientes con cáncer.

Cuando fue evaluado el tipo de lesión macroscópicamente, el 21% fue tipo 1, el 56% tipo 2 estenosantes y el 23% tipo 2 elevadas. En el colon izquierdo la proporción de lesiones tipo 2 estenosantes fue significativamente superior a la de lesiones tipo 1 y tipo 2 elevadas ($P = 0,003$). En cambio, en los pacientes con lesión de colon derecho la proporción de lesiones tipo 1 fue significativamente superior ($P < 0,001$). Con respecto a las lesiones en recto o en transversal no se encontraron diferencias significativas en sus características. Con respecto a la microscopía, el 89,7% de los adenocarcinomas eran del tipo semidiferenciado.

Por medio de la TC se detectaron metástasis en 25 pacientes, representando el 29,1%. La localización más frecuente fue la hepática (64%), seguida de la peritoneal (20%) y pulmonar (8%).

El CEA prequirúrgico se evaluó en 37 pacientes y resultó positivo en 20 (51,1%). Cuando se correlacionó la presencia de metástasis y el nivel del CEA, éste fue positivo (mayor a 4,3 ng/ml) en 10 de 15 pacientes con metástasis (66,7%) y en 10 de 22 pacientes sin metástasis (45,5%). La diferencia entre estas proporciones no alcanzó significación estadística ($P = 0,175$).

Discusión

En nuestro estudio la presentación del CCR fue mayor en hombres que en mujeres, en concordancia con estudios europeos¹²⁻¹⁴ y norteamericanos.¹⁵ No hubo diferencias en la edad promedio entre ambos

sexos. La mayoría de los pacientes fueron mayores de 50 años y dentro de este subgrupo la mayor parte estaba entre los 50 y 69 años. Estos hallazgos coincidieron con los encontrados por Imperiale y col y Mostafa y col en dos estudios realizados en EE.UU. en los cuales hallaron una menor incidencia en pacientes menores de 49 años.¹⁶⁻¹⁷

Las manifestaciones clínicas del CCR son muy variadas dependiendo del tamaño, la morfología de la tumoración y la topografía lesional. En los adenocarcinomas de colon izquierdo las pérdidas de sangre aisladas o con heces son frecuentes, pero rara vez masivas. En ocasiones pueden presentarse cambios del grosor de las heces, cambios del hábito intestinal, dolor abdominal de tipo cólico y sensación de plenitud postprandial. El tenesmo suele aparecer en los adenocarcinomas que infiltran el esfínter rectal y los linfáticos periesfinterianos.¹⁸ En nuestro estudio los hallazgos relacionados con la sintomatología mostraron que la presencia de deposiciones sanguinolentas se encontró asociada a cáncer de colon sigmoideos y recto. Con respecto a la alteración del hábito evacuatorio no se evidenciaron diferencias entre el colon distal y el resto del colon.

Según nuestros datos, el tiempo medio de evolución de los síntomas fue de 7 meses y en general los pacientes consultaron en el transcurso de un año. Creemos que este período previo a la consulta es demasiado extenso pudiendo tener un impacto negativo en las opciones terapéuticas o en la sobrevida. Por lo tanto, implementar una campaña de concientización de este flagelo en la población general podría modificar las altas tasas de mortalidad por CCR en nuestro medio.¹⁹

En América del Norte, Francia y otras áreas de alto riesgo, ha habido una mayor tendencia a que los adenocarcinomas se localicen en la parte derecha del colon en las últimas 3 ó 4 décadas, probablemente debido a avances tecnológicos en herramientas diagnósticas,²⁰⁻²⁴ lo cual no significa que esta distribución sea la más frecuente. En nuestro medio no contamos con datos estadísticos anteriores sobre la incidencia y la localización de estas lesiones, por lo que no podemos aseverar que haya habido algún cambio en la distribución del CCR a lo largo del tiempo. Nuestros datos actuales mostraron una mayor localización en colon sigmoideos y recto. Otro dato para analizar es que no contamos con un número de pacientes significativo con una edad mayor a 70 años como para establecer un cambio en la localización del adenocarcinoma.

De los diversos estudios diagnósticos con los que contamos actualmente la colonoscopia es considerada como la herramienta más efectiva de *screening* para la detección del CCR temprano. Se ha estimado que su sensibilidad llega a valores entre el 95% y el 97%. Permite la visualización completa del colon y la remoción de lesiones neoplásicas y preneoplásicas. Este método permite no sólo diagnosticar el tumor, sino también descartar las lesiones sincrónicas.²⁵ En nuestro estudio la VCC nos permitió detectar lesiones sincrónicas en el 6% del total de los pacientes estudiados. Este porcentaje fue levemente superior a lo reportado en la bibliografía.²⁶

Las características morfológicas macroscópicas del CCR dependen de la localización del tumor. Los carcinomas de colon derecho tienden a ser voluminosos, exceden con frecuencia su irrigación sanguínea y sufren necrosis. En el colon izquierdo y en el recto los adenocarcinomas suelen comprometer una mayor circunferencia del intestino y producen una constricción anular o en aspecto "de servilletero".²⁷ En nuestro estudio evidenciamos que en colon izquierdo la proporción de lesiones tipo 2 estenosantes fue significativamente superior a las de tipo 1 y tipo 2 elevadas. En cambio, en los pacientes con lesión en el colon derecho la proporción de lesiones tipo 1 fue significativamente superior, en coincidencia con lo evidenciado en otros estudios.²⁷ Con respecto a las lesiones de recto o transversal no se encontraron diferencias significativas en las características de la lesión. De los 86 casos estudiados, ninguna lesión fue compatible con los Tipos 3 y 4 de la clasificación de la OMED.

El adenocarcinoma es el tumor más frecuente ya que casi el 95% de los tumores malignos del colon responden a esa composición histológica. La mayor parte de los adenocarcinomas son tumores moderadamente diferenciados o bien diferenciados, existiendo pocos hallazgos de significancia pronóstica entre ellos. Alrededor del 20% de los adenocarcinomas son pobremente diferenciados o indiferenciados, estando éstos asociados a peor pronóstico. En nuestro estudio el subtipo histológico más prevalente fue el adenocarcinoma semidiferenciado, en concordancia con la literatura.²⁸

La TC abdominal es útil para investigar la existencia de metástasis, con una sensibilidad del 64,7%. Las metástasis fueron evaluadas por TC, presentándose en el 15% a 20% de los pacientes en el momento del diagnóstico. En nuestro estudio la localización más frecuente fue la hepática, seguida

de la peritoneal y pulmonar, coincidiendo con la bibliografía.^{29,30}

El CEA es una compleja glicoproteína producida por el 90% de los CCR y contribuye a las características de malignidad del tumor. En los distintos estudios publicados se ha visto una asociación importante entre los valores del CEA y la presencia de metástasis del CCR, principalmente hepáticas.³¹⁻³³ Solo se pudieron evaluar los valores de CEA en 37 pacientes debido a la falta de recursos técnicos durante gran parte del período de estudio. Los resultados fueron positivos en la mitad de los pacientes y no hubo diferencia significativa en el valor del CEA entre los pacientes con metástasis y sin metástasis. Creemos que estos resultados contrarios a los de la literatura se deben al bajo número de pacientes a los que se les pudo realizar el estudio, ya que hubo una tendencia, aunque no significativa, según la cual más pacientes con metástasis tuvieron elevación del CEA comparados con aquellos sin metástasis (66,7% vs. 45,5%).

En este estudio se incluyó un 100% de pacientes sintomáticos, lo que excluyó a pacientes evaluados por screening. Debido a lo avanzado de los adenocarcinomas analizados, se admite que el estudio de pacientes con síntomas es frecuentemente tardío. Teniendo en cuenta la historia natural de los CCR, se sugieren pautas para la elaboración e implementación de estrategias preventivas.

Referencias

- Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics, 1990. *CA Cancer J Clin* 1990;40:9-26.
- Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer Registry Data and Estimates of National Incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075-1107.
- Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the US. An update of trends by gender race, age subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer* 1999;85:1670-1676.
- Jiménez F, Ahumada CA. Colonic cancer: an enemy in retreat? *Acta Gastroenterol Latinoam* 2001;31:65-69.
- Poletto LC, Morini JC. Significant correlations of mortality due to stomach and colonic cancer in Rosario with other neoplastic sites. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1989;19:35-40.
- Gualdrini UA, Sambuelli A, Barugel M, Gutiérrez A, Avila KC. Prevention of colorectal cancer. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005;35:104-140.
- Ponz de Leon M, Antonioli A, Ascari A, Zanghieri G, Sacchetti C. Incidence and familial occurrence of colorectal cancer and polyps in a health-care district of Northern Italy. *Cancer* 1987;60:2848-2859.
- Slater GI, Haber RH, Aufses AH Jr. Changing distribution of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:216-218.
- Nazarian HK, Giuliano AE, Hiatt JR. Colorectal carcinoma: analysis of management in two medical eras. *J Surg Oncol* 1993;52:46-49.
- Ji BT, Devesa SS, Chow WH, Jin F, Gao YT. Colorectal cancer incidence trends by subsite in urban Shanghai, 1972-1994. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:661-666.
- Cady B, Stone MD, Wayne J. Continuing trends in the prevalence of right-sided lesions among colorectal carcinomas. *Arch Surg* 1993;128:505-509.
- Parkin DM, Muir SL, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. Cancer incidence in five continents. Volume VI. Lyon: IARC Scientific Publications NR120;1992.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer incidence in five continents. Volume VII. Lyon: IARC Scientific Publications NR143;1997.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents. Volume VIII. Lyon: IARC Scientific Publications NR155;2002.
- Devesa SS, Chow WH. Variation in colorectal cancer incidence in the United States by subsite of origin. *Cancer* 1993;71:3819-3826.
- Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff D. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002;346:1781-1785.
- Mostafa G, Matthews BD, Norton HJ, Kercher KW, Sing RF, Heniford BT. Influence of demographics on colorectal cancer. *Am Surg* 2004;70:259-264.
- Rodríguez Gardon I. Cáncer rectocólico. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2001;17:179-184.
- Brasca A, Pigliacampo J, Pollastri E, Hidalgo A, Ramadán A, Miranda J. An awareness campaign on the diagnosis and prevention of colon and rectal cancer. Planning and evaluation of its results. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1987;17:325-329.
- Cheng X, Chen VW, Steele B, Ruiz B, Fulton J, Liu L, Carozza SE, Greenlee R. Subsite-specific incidence rate and stage of disease in colorectal cancer by race, gender, and age group in the United States, 1992-1997. *Cancer* 2001;92:2547-2554.
- Kotake K, Honjo S, Sugihara K, Kato T, Kodaira S, Takahashi T, Yasutomi M, Muto T, Koyama Y. Changes in colorectal cancer during a 20-year period: an extended report from the multiinstitutional registry of large bowel cancer, Japan. *Dis Colon Rectum* 2003;46:S32-S43.
- Mitry E, Benhamiche AM, Couillault C, Roy P, Faivre-Finn C, Clinard F, Faivre J. Effect of age, period of diagnosis and birth cohort on large bowel cancer incidence in a well-defined French population, 1976-1995. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:529-534.
- Jubelirer SJ, Wells JB, Emmett M, Broce M. Incidence of colorectal cancer in West Virginia from 1993-1999: an update by gender, age, subsite and stage. *W V Med J* 2003;99:182-186.

24. Vijan S, Hwang EW, Hofer TP, Hayward RA. Which colon cancer screening test? A comparison of costs, effectiveness, and compliance. *Am J Med* 2001;111:593-601.
25. Trowbridge B, Burt RW. Colorectal cancer screening. *Surg Clin North Am* 2002;82:943-957.
26. Keating J, Pater P, Lolohea S, Wickremesekera K. The epidemiology of colorectal cancer: what can we learn from the New Zealand Cancer Registry? *N Z Med J* 2003;116:U437.
27. Bresalier RS. Malignant neoplasms of the large intestine. In: Feldman M, Friedman L, Brandt L, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 8a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006:2760-2806.
28. Umpleby HC, Ranson DL, Williamson RCN. Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1985;72:715A.
29. Wolmark N, Cruz I, Redmond CK, Fisher B, Fisher ER. Tumor size and regional lymph node metastasis in colorectal cancer. *Cancer* 1983;51:1315A.
30. Finlay IG, Meek DR, Gray HW, Duncan JG, McArdle CS. Incidence and detection of occult hepatic metastases in colorectal carcinoma. *BMJ* 1982;284:803A.
31. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005;23:338-351.
32. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001;47:624-630.
33. Fakhri MG, Padmanabhan A. CEA monitoring in colorectal cancer. What you should know. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:579-587.