

Programa multicéntrico de cribado de cáncer colorrectal en Chile

FRANCISCO LÓPEZ-KOSTNER¹, ALEJANDRO J. ZÁRATE^{1,2}, ALEJANDRA PONCE¹, UDO KRONBERG¹, HIROSHI KAWACHI^{3,4}, TAKUYA OKADA^{3,4}, MASAHIRO TSUBAKI^{3,4}, TAKASHI ITO^{3,4}, TETSURO NISHIKAGE^{3,4}, KOJI TANAKA^{3,4}, TATSUYUKI KAWANO^{3,4}, YOSHINOBU EISHI^{3,4}, PAULINA PEÑALOZA⁴, RICARDO ESTELA⁵, STANKO KARELOVIC⁶, SERGIO FLORES⁷

Results of a multicentric colorectal cancer screening program in Chile

Background: Colorectal Cancer Screening Programs (CRCSP) are widely accepted in developed countries. Unfortunately, financial restrictions, low adherence rate and variability on colonoscopy standardization hamper the implementation of CRCSP in developing countries. **Aim:** To analyze a multicentric pilot model of CRCSP in Chile. **Material and Methods:** A prospective model of CRCSP was carried out in three cities, from 2012 to 2015. The model was based on CRC risk assessment and patient education. Health care personnel were trained about logistics and protocols. The endoscopy team was trained about colonoscopy standards. A registered nurse was the coordinator in each center. We screened asymptomatic population aged between 50 and 75 years. Immunological fecal occult blood test (FIT) was offered to all participants. Subjects with positive FIT underwent colonoscopy. **Results:** A total of 12,668 individuals were enrolled, with a FIT compliance rate of 93.9% and 2,358 colonoscopies were performed. Two hundred and fifty high-risk adenomas and 110 cancer cases were diagnosed. One patient died before treatment due to cardiovascular disease, 74 patients (67%) underwent endoscopic resection and 35 had surgical treatment. Ninety one percent of patients had an early stage CRC (0-I-II). Among colonoscopy indicators, 80% of cases had an adequate bowel preparation (Boston > 6), cecal intubation rate was 97.7%, adenoma detection rate was 36.5%, and in 94.5% of colonoscopies, withdrawal time was adequate (> 8 min). **Conclusions:** This CRCSP pilot model was associated to a high rate of FIT return and colonoscopy quality standards. Most CRCs detected with the program were treated by endoscopic resection.

(Rev Med Chile 2018; 146: 685-692)

Key words: Colorectal Neoplasms; Early Detection of Cancer; Endoscopy.

¹Unidad de Coloproctología. Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

²Departamento de Cirugía, Universidad Finis Terrae.

³Tokyo Medical and Dental University. Tokyo. Japón.

⁴Latin-American Collaborative Reserch Center, Santiago, Chile.

⁵Hospital San Borja Arriarán. Santiago. Chile.

⁶Hospital Clínico Magallanes. Punta Arenas. Chile.

⁷Hospital Eduardo Pereira. Valparaíso. Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 13 de octubre de 2017, aceptado el 4 de junio de 2018.

Correspondencia.

Francisco López-Köstner
Lo Fontecilla 441. Las Condes.
Teléfono: +562 26108524
flopez@clc.cl

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las causas más frecuentes de mortalidad en países desarrollados¹. Diversos factores genéticos y mediambientales han sido asociados al desarrollo de este tumor, incluyendo la dieta rica en proteínas y grasas, baja ingesta de fibras, estilo de vida sedentario, obesidad y tabaquismo².

Durante las dos últimas décadas, la mortalidad por CCR se ha incrementado significativamente en países de América del Sur como Chile y Brasil, entre otros^{3,4}.

El incremento en la esperanza de vida, así como la mayor prevalencia de los factores de riesgo medioambientales, podrían explicar esta

tendencia⁵. Para disminuir la mortalidad por CCR se han desarrollado e implementado programas de cribado de CCR en los países desarrollados⁶⁻⁸. Actualmente, el test de sangre oculta en deposiciones (TSOD) seguido de una colonoscopia en pacientes seleccionados, es la estrategia más utilizada y diversos estudios han mostrado los beneficios en la reducción de la mortalidad por CCR⁶⁻⁹. Adicionalmente, la introducción del TSOD inmunológico (TSODi) ha incrementado la adherencia de la población general al cribado inicial, ya que no requiere de restricciones farmacológicas, ni dietarias¹⁰.

Desafortunadamente, en países en desarrollo las restricciones financieras, la amplia variabilidad de los estándares de calidad de la endoscopia y la falta de datos epidemiológicos completos hacen difícil iniciar un programa de cribado de CCR (PCCCR)¹¹. Por lo anterior, existen escasos estudios organizados de PCCCR disponibles en América del Sur^{11,12}.

Un estudio de este mismo grupo de investigadores, evidenció que es posible desarrollar una campaña multicéntrica de cribado de CCR, aunque con limitaciones como la alta variabilidad de la calidad endoscópica entre los endoscopistas: llegada al ciego en menos de 90% de los casos y una tasa de detección de adenoma (ADR) menor a la exigida internacionalmente.

Basados en la experiencia de campaña previa y superando los puntos débiles, es que diseñamos un nuevo modelo de programa de cribado de CCR (PRENEC) para hospitales públicos. Este programa incluye educación a la comunidad, soporte para el personal de salud, estandarización de los protocolos de trabajo (preparación intestinal, indicadores de calidad de las colonoscopías, protocolos anatomopatológicos¹³ y seguimiento protocolizado).

El objetivo de este estudio es analizar los resultados iniciales de la implementación de un programa de cribado multicéntrico de CCR en centros públicos de salud en Chile.

Materiales y Métodos

Un programa de cribado prospectivo fue diseñado el año 2011 y se implementó en 3 zonas geográficas con alta mortalidad por CCR: Santiago, Punta Arenas y Valparaíso. En estas ciudades, se organizó un equipo de trabajo para hacer funcionar el programa en el sistema público de

salud. Los profesionales y técnicos de cada centro fueron entrenados antes del inicio del programa.

Cada equipo estaba constituido por un director médico, una enfermera coordinadora, una enfermera asistente, secretaria, endoscopistas, patólogos y cirujanos. Antes de iniciar el programa, todos los equipos fueron invitados a Clínica Las Condes (CLC), para la capacitación en los protocolos de trabajo. El equipo central de este programa estaba constituido por profesionales de CLC y Tokyo Medical and Dental University (TMDU). Este núcleo aportó con el soporte continuo de endoscopistas y cirujanos para el inicio y con supervisión de los centros regionales.

Para la implementación de este programa se diseñó un consentimiento informado el que fue entregado a cada centro y aprobado por el comité de ética de cada centro participante. Además a todos los pacientes que se integraron al programa se les explicó el programa y se firmó de forma individual el consentimiento de participación en el mismo.

Se diseñaron protocolos médicos y administrativos especialmente para este programa, además se crearon protocolos para la educación de los pacientes así como cuestionarios de salud (preguntas generales y específicas de epidemiología de la salud), además del uso del TSODi (OC-sensor-Micro, Eiken Chemicals Co. Tda, Tokio, Japón) y educación acerca de la preparación intestinal, agendamiento de procedimientos endoscópicos, estándares de calidad endoscópica, protocolos de manejos de complicación, además de la estandarización de análisis histopatológico, así como esquemas de seguimiento clínico.

Se desarrolló una base de datos centralizada para el registro de la información, y a cada miembro del equipo se le asignó un nombre y una clave para el ingreso y registro de la información de los pacientes.

Además se implementó una teleconferencia multicéntrica mensual para dar retroalimentación a cada equipo y así analizar los casos complejos respecto de los diagnósticos endoscópicos, análisis histopatológicos y tratamiento (endoscópico o quirúrgico), así como el seguimiento clínico.

Los criterios de ingreso para PRENEC fueron:

- Individuos asintomáticos.
- Beneficiarios del sistema público de salud (FONASA).
- Edad entre 50 y 75 años.

Durante el enrolamiento de los participantes a cada individuo se le explicó el proyecto por una enfermera asistente. Luego se le realizó una encuesta de salud y de factores de riesgo, así como también se educó acerca del uso del TSODi y la importancia del retorno del kit de examen al equipo de salud. En el mismo enrolamiento además la enfermera y/o el técnico hicieron educación general del programa.

Respecto del TSODi, se analizaron dos muestras por paciente en el laboratorio de CLC. Un resultado positivo fue definido como al menos una muestra positiva para hemoglobina con una concentración igual o mayor de 100 ng/mL.

La colonoscopia fue indicada en todos los pacientes con TSODi positivo, además de los individuos con antecedentes familiares de CCR (obtenido desde el cuestionario de salud).

Antes de la colonoscopia, cada paciente fue citado a una visita al centro endoscópico para una sesión de entrevista con la enfermera para verificar su estado de salud y las posibles comorbilidades. En caso de decompensación de alguna patología fue enviado a un especialista (previo a dar el pase para la colonoscopia). Durante la misma visita, se le detalló a cada paciente las instrucciones de la preparación intestinal, por parte de la enfermera. La preparación usada preferentemente fue polietilenglicol (ENDOFALK®, macrogol 3350).

Las colonoscopias fueron realizadas por médicos endoscopistas (gastroenterólogos, coloproctólogos o cirujanos generales). La calidad de la preparación intestinal fue evaluada y registrada para cada examen según la escala de Boston¹⁴, se consideró una buena preparación un puntaje de 7 o más puntos.

Respecto de los indicadores endoscópicos, se definieron 3 principales:

- Llegada al ciego, considerando satisfactorio llegada en 90% de los casos.
- Tiempo de retiro del instrumento, considerando satisfactorio igual o mayor a 8 min.
- Tasa de detección de adenoma, considerando satisfactorio 30% o más de los casos.

Para la descripción de la morfología de los pólipos se utilizó la clasificación de Paris¹⁵ y para la histopatología la clasificación de Viena¹⁶, siguiendo el protocolo establecido por los patólogos de TMDU¹³. Para mejorar y clarificar diagnósticos

complejos se utilizó la teleconferencia, la cual se realizó mensualmente.

Los resultados endoscópicos y anatomopatológicos (presencia de pólipos, tamaño y características) fueron ingresados prospectivamente a la base de datos.

Se consideraron como pólipos de alto riesgo, a los adenomas de más de 1 cm, presencia de 3 o más adenomas, componente vellosos y/o presencia de displasia severa.

Cáncer invasor fue definido como la presencia de células neoplásicas que traspasaran la muscular de la mucosa.

El seguimiento fue establecido para cada caso por los médicos y/o enfermeras coordinadoras de los centros de acuerdo a un protocolo.

Los datos de cada paso del programa fueron registrados en la base de datos de forma prospectiva, además de registrar las conclusiones de cada teleconferencia realizada.

Análisis estadístico

Test t de student, chi cuadrado y ANOVA, se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

Resultados

Entre junio de 2012 a enero de 2015, se enrolaron 12.668 pacientes. Los resultados generales se visualizan en el Figura 1. La información de los indicadores del TSODi se muestra en la Tabla 1. La adherencia al TSODi fue de 93,9%. Las características generales de los 12.334 pacientes que respondieron la encuesta se muestran en la Tabla 2.

Un total de 2.358 colonoscopias fueron realizadas (867, 492 y 999 colonoscopias en Santiago, Valparaíso y Punta Arenas, respectivamente). Respecto de la preparación intestinal, un puntaje de 7 o más puntos en la escala de Boston se obtuvo en 80,2% de los pacientes sometidos a colonoscopia.

Para el análisis de los resultados endoscópicos, se seleccionaron a los pacientes con 8 ó 9 puntos en la escala de Boston (82 pacientes, se excluyeron por mala preparación intestinal o colonoscopia sin indicación de llegada al ciego por polipectomía programada). De esta forma el número de colonoscopias usado para analizar la llegada al ciego fue de 2.276. De estas, no se llegó al ciego en 52 procedimientos, logrando una llegada al ciego

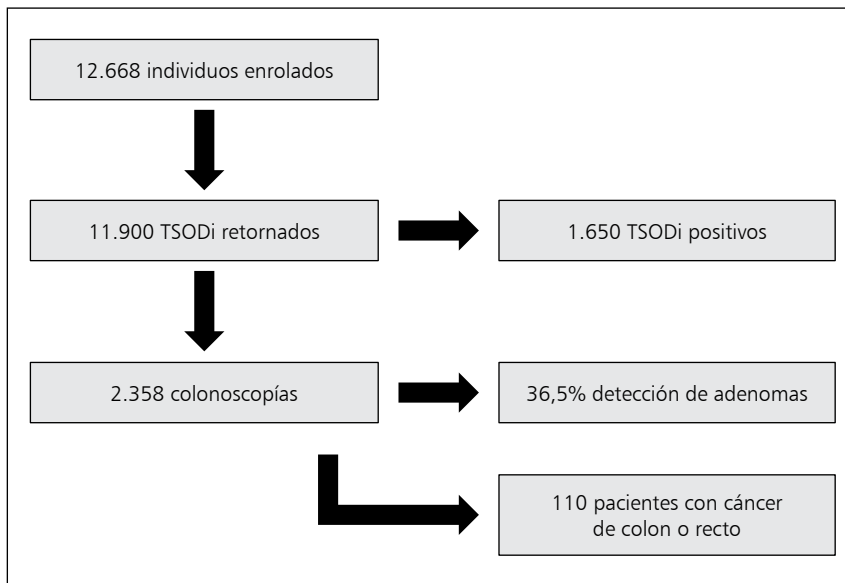


Figura 1. Flujograma de principales resultados de pacientes. Nota: TSODi: test de sangre oculta en deposiciones inmunológico.

global de 97,7%. No se observaron diferencias entre los 3 centros (98,3%, 96,8% y 97,6% en Santiago, Valparaíso y Punta Arenas, respectivamente) ($p = 0,86$).

Tabla 1. Información general

| | Número |
|-----------------|----------------------|
| Total enrolados | 12.668 |
| TSODi retornado | 11.900 (93,9%) |
| TSODi positivo | 13,9% |
| Valparaíso | 642 de 4.511 (14,2%) |
| Punta Arenas | 402 de 2.577 (15,6%) |
| Santiago | 606 de 4.812 (12,6%) |

Respecto del tiempo de retiro endoscópico, solamente en 5,5% de las colonoscopías que alcanzaron el ciego (2.276) no se alcanzó el criterio de retiro de 8 min. Este indicador presentó un mayor incumplimiento en Punta Arenas con 86 casos (8,9%), comparado con Santiago 26 casos (3,1%) y Valparaíso 13 casos (2,8%) ($p < 0,001$).

Un total de 5 pacientes tuvieron una complicación posterior a la colonoscopia, dos pacientes presentaron una perforación de colon, uno de los cuales se trató con una cirugía (colectomía parcial y anastomosis primaria en paciente con deformidad colónica por enfermedad diverticular), y el segundo caso se trató con clips endoscópicos. En 3 casos se evidenció un sangrado digestivo bajo

Tabla 2. Resultados generales de la encuesta de salud

| | Valparaíso | | Santiago | | Punta Arenas | |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|---------------|--------------|---------------|
| | Hombre | Mujer | Hombre | Mujer | Hombre | Mujer |
| Total | 714 | 2.078 | 624 | 2.616 | 1.720 | 3.952 |
| Edad (años) | 64,2 | 63,5 | 64 | 63 | 62,2 | 61,5 |
| Tabaquismo | 155 (21,7%) | 479 (23,1%) | 135 (21,6%) | 579 (22,1%) | 353 (20,5%) | 860 (21,8%) |
| Ingesta alcohol diario | 38 (5,3%) | 22 (1,1%) | 12 (1,95) | 29 (1,1%) | 25 (1,5%) | 14 (0,4%) |
| Estado nutricional | | | | | | |
| Sobrepeso | 331 (46,4%) | 808 (38,8%) | 303 (48,6%) | 1.103 (42,2%) | 730 (42,4%) | 1.422 (35,9%) |
| Obesidad | 249 (34,8%) | 829 (39,8%) | 168 (26,9%) | 907 (34,7%) | 743 (43,2%) | 1.916 (48,5%) |

posterior a la colonoscopia. En todos estos casos el sangrado se trató mediante un nuevo procedimiento endoscópico de forma satisfactoria.

No hubo mortalidad derivada de procedimientos del cribado.

En términos generales se detectó uno o más pólipos en 1.306 colonoscopías (55,4%). La frecuencia fue similar en los 3 centros, Santiago 489 (56,4%), Valparaíso 293 (59,6%) y Punta Arenas 524 (52,5%).

El porcentaje de detección de adenoma fue de 36,5%. Un total de 375 mucosectomías fueron realizadas. Hubo 250 pacientes con adenomas de alto riesgo. Los hallazgos histopatológicos se muestran en la Tabla 3.

El número total de pacientes en que se diagnosticó un cáncer de colon o recto fue de 110 pacientes (34, 19 y 57 casos en Santiago, Valparaíso y Punta Arenas, respectivamente) lo cual representa el 0,9% de los 11.900 individuos que retornaron el TSODi. De este grupo de 110 pacientes, 74 tuvieron un tratamiento endoscópico, en 35 casos se indicó un tratamiento quirúrgico y en un caso el paciente falleció de causa cardiovascular antes de poder ser tratado por su CCR.

Con respecto a los 74 pacientes con tratamiento endoscópico, el margen vertical fue negativo en 69 pacientes y no evaluable en 5 por resección tipo "piecemeal". El margen horizontal fue negativo en 66 casos, no evaluable en 5 casos (por "piecemeal") y positivo en 3 casos para adenoma.

Respecto a los 35 pacientes tratados quirúrgicamente, el análisis anatomopatológico evidenció un estadio 0, I, II, III y IV en 13, 8, 2, 12, y 0 pacientes, respectivamente. La distribución del estadio anatomopatológico por centro se muestra en la Tabla 4.

Discusión

El presente estudio demuestra la factibilidad de la realización de un protocolo multicéntrico de un PCCRC en un país en desarrollo en Sudamérica, evidenciando altos niveles de cumplimiento de objetivos en los centros participantes.

Estos resultados son alcanzados probablemente por una coordinación multicéntrica, con la figura de una enfermera coordinadora y director médico por cada centro, además de una supervisión central, basado en el cumplimiento de protocolos en cada etapa del programa.

Tabla 3. Características histopatológicas de los pólipos

| Hallazgos | n |
|--------------------------------------|-------|
| Adenocarcinoma invasor | 14 |
| Adenocarcinoma intramucoso | 93 |
| Adenoma tubular | |
| Bajo grado de atipia | 531 |
| Alto grado de atipia | 215 |
| Adenoma tubulo-veloso/adenoma veloso | |
| Bajo grado de atipia | 31 |
| Alto grado de atipia | 68 |
| Adenoma aserrado | 17 |
| Pólipo hiperplástico | 149 |
| Otros | 95 |
| Total | 1.213 |

Tabla 4. Estadificación anatomopatológica de los pacientes tratados quirúrgicamente

| Estadio | Valparaíso | Punta Arenas | Santiago | Total |
|---------|------------|--------------|----------|-------|
| 0 | 1 | 7 | 5 | 13 |
| I | 3 | 4 | 1 | 8 |
| II | 0 | 2 | 0 | 2 |
| III | 3 | 8 | 1 | 12 |
| IV | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 7 | 21 | 7 | 35 |

Respecto de la presencia de factores de riesgo para CCR como son el hábito tabáquico y la obesidad, en el cuestionario se observó sobrepeso y obesidad en 30% y 25% de los individuos, respectivamente. Esto es mayor a lo evidenciado en una encuesta nacional de salud, que mostró que la obesidad estaba en el rango de 22%¹⁷. La obesidad varía de acuerdo al género y nivel educacional, siendo mayor entre mujeres adultas de estratos socioeconómicos bajos. Estos altos niveles de obesidad han sido evidenciados en otros países sudamericanos¹⁸. Lo anterior lleva a considerar que un programa de cribado para CCR, debe incluir un ítem de educación a la población general.

Por otra parte, uno de los principales objetivos del programa era incrementar la adherencia de las

personas al TSODi. Esta es una de las razones por las que se usó un test inmunológico, se realizó e implementó un protocolo de educación respecto al uso del test y la importancia de su retorno, lo cual fue implementado por el equipo de TENS y enfermería. Si bien no hubo una comparación con un TSOD tradicional¹⁰, nosotros proponemos que los factores mencionados, pudieron influir de forma positiva al observar un mayor retorno del TSODi, que alcanzó a 93%, que es superior a lo descrito en otras series (Tabla 5)¹⁹⁻²¹. Esto es un punto muy destacable, ya que en países con restricción de recursos, una alta adherencia al TSODi puede hacer disminuir los costos de los programas.

La eficiencia de las endoscopias puede verse afectada por la mala preparación intestinal, un bajo porcentaje de llegada al ciego y un bajo porcentaje de detección de lesiones neoplásicas, entre otros factores. Los dos primeros son muy relevantes al considerar que los centros endoscópicos públicos tienen en general listas de espera de pacientes para la realización de procedimientos. Por lo que en este programa una de las funciones de las enfermeras coordinadoras fue la de hacer educación acerca del procedimiento a los pacientes, realizar un chequeo de las condiciones de los pacientes, enseñarles el mejor uso de la preparación intestinal y un seguimiento telefónico acerca de su agendamiento y cumplimiento de indicaciones.

Lo anterior permitió alcanzar una buena preparación en más de 80% de los casos.

Respecto de la calidad de la colonoscopia, sobre el 90% de los procedimientos realizados tuvieron un tiempo de retiro satisfactorio según lo propuesto en la metodología (8 min), así como porcentaje de detección de adenoma sobre el 35%, lo cual se compara favorablemente con otros estudios de cribado por CCR. Un punto especial en futuros reportes, será el análisis del porcentaje de detección de adenoma en subgrupos de pacientes, ya que actualmente hay estudios que describen que en pacientes con TSODi positivo se esperarían mayores porcentajes de detección, lo cual debe ajustarse según la población estudiada^{22,23}.

Lo mencionado junto a una alta tasa de llegada al ciego, creemos que se debe a la protocolización de cada etapa del estudio, el haber tenido cada centro regional el apoyo de un equipo central en el que participaban expertos internacionales, así como la realización de teleconferencias multicéntricas de forma periódica²³.

Tabla 5. Retorno del test de sangre oculta

| Test | Estudio | Año de publicación | % de retorno |
|-------|-------------------|--------------------|--------------|
| gFOBT | Van Rossum et al. | 2008 | 46,9 |
| gFOBT | Hol L et al. | 2010 | 49,5 |
| gFOBT | Hoffman RM et al. | 2010 | 50,5 |
| iFOBT | Van Rossum et al. | 2008 | 59,6 |
| iFOBT | Hol L et al. | 2010 | 61,5 |
| iFOBT | Hoffman RM et al. | 2010 | 61,4 |

El porcentaje de detección de CCR fue de 0,94% entre los participantes, lo cual resulta similar a las cifras mostradas por otros estudios¹¹. En estos pacientes el tratamiento fue mayoritariamente endoscópico. En los casos quirúrgicos en más de 60% de los pacientes se obtuvo una estadificación 0-I-II, lo cual también resulta similar a otros estudios^{25,26}. Esto evidencia la mayor detección de estadios tempranos al realizar programas de cribado, tal como también se observa en el estudio australiano²⁷ e inglés²⁸.

Una de las mayores ventajas de este tipo de programas de cribado, es la detección de lesiones precursoras, en especial de adenomas de alto riesgo, los cuales sin un tratamiento resectivo probablemente se transformarán en cáncer en un período no prolongado de tiempo²⁹. En el presente estudio a 74 pacientes se les resecó de forma satisfactoria su lesión mediante una colonoscopia (mucosectomía), lo que permite un ahorro significativo en los costos y estadía hospitalaria.

Respecto de las limitaciones de este trabajo, una de ellas es la falta de seguimiento a largo plazo de los pacientes.

En resumen, este estudio muestra la factibilidad de realizar un programa de cribado de CCR de forma multicéntrica en Chile (país en desarrollo), con una alta adherencia a la realización del TSODi y cumplimiento de la mayoría de los estándares mediante un protocolo prospectivo de trabajo.

Referencias

1. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 104-17.
2. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, et al.

- Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2013; 8: e53916.
3. Zárata AJ, Alonso FT, Garmendia ML, López-Köstner F. Increasing crude and adjusted mortality rates for colorectal cancer in a developing South American country. *Colorectal Dis* 2013; 15: 47-51.
 4. Souza DL, Jerez-Roig J, Cabral FJ, de Lima JR, Rotalira MK, Costa JA. Colorectal cancer mortality in Brazil: predictions until the year 2025 and cancer control implications. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 1082-9.
 5. Garmendia ML, Ruiz P, Uauy R. Obesity and cancer in Chile: estimation of population attributable fractions. *Rev Med Chile* 2013; 141: 987-94.
 6. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-71.
 7. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-7.
 8. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 43: 1603-7.
 9. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1462-70.
 10. Webendörfer S, Riemann JF. Early detection of bowel cancer in occupational surveillance examinations: switching from a guaiac-based to an immunochemical fecal occult blood test. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 79-83.
 11. López-Köstner F, Kronber U, Zárata AJ, Wielandt AM, Pinto E, Suazo C, et al. A screening program for colorectal cancer in Chilean subjects aged fifty years or more. *Rev Med Chile* 2012; 140: 281-6.
 12. Fenocchi E, Martínez L, Tolve J, Montano D, Rondán M, Parra-Blanco A, Eishi Y. Screening for colorectal cancer in Uruguay with an immunochemical faecal occult blood test. *Eur J Cancer Prev* 2006; 15: 384-90.
 13. Ito T, Kawachi H, Peñaloza P, Zárata AJ, Ponce A, Kobayashi M, et al. Standard Protocol of Pathological Anatomy of polypoid lesions in the Colorectal Neoplasms Prevention Project (PRENEC in spanish) in Chile. *Gastroenterol latinoam* 2016; 27: 37-46.
 14. Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: valid and reliable instrument for colonoscopy oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-5.
 15. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-43.
 16. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251-5.
 17. Vio F, Albala C, Kain J. Nutrition transition in Chile revisited: mid-term evaluation of obesity goals for the period 2000-2010. *Public Health Nutr* 2008; 11: 405-12.
 18. Gigante DP, de França GV, Sardinha LM, Iser BP, Meléndez GV. Temporal variation in the prevalence of weight and obesity excess in adults: Brazil, 2006 to 2009. *Rev Bras Epidemiol* 2011; 14: 157-65.
 19. Hol L, van Leerdam ME, van Ballegooijen M, van Vuuren AJ, van Dekken H, Reijerink JC, et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010; 59: 62-8.
 20. Van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135: 82-90.
 21. Hoffman RM, Steel S, Yee EF, Massie L, Schrader RM, Murata GH. Colorectal cancer screening adherence is higher with fecal immunochemical tests than guaiac-based occult blood tests: a randomized, controlled trial. *Prev Med* 2010; 50: 297-9.
 22. Hilsden RJ, Bridges R, Dube C, McGregor SE, Naugler C, Rose SM, et al. Defining Benchmarks for Adenoma Detection Rate and Adenomas Per Colonoscopy in Patients Undergoing Colonoscopy Due to a Positive Fecal Immunochemical Test. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1743-9.
 23. Kligman E, Li W, Eckert GJ, Kahi C. Adenoma Detection Rate in Asymptomatic Patients with Positive Fecal Immunochemical Tests. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 1167-72.
 24. Okada T, Tanaka K, Kawachi H, Ito T, Nishikage T, Odagaki T, et al. International collaboration between japan and chile to improve detection rates in colorectal cancer screening. *Cancer* 2016; 122: 71-7.
 25. Steele RJ, McClements PL, Libby G, Black R, Morton C, Birrell J, et al. Results from the first three rounds of the Scottish demonstration pilot of FOBT screening for colorectal cancer. *Gut* 2009; 58: 530-535.
 26. Navarro M, Peris M, Binefa G, Vanaclocha M, Losa F, Fernández E. Colorectal cancer in a population with a guaiac-based screening programme. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 495-500.
 27. Ananda SS, McLaughlin SJ, Chen F, Hayes IP, Hunter

- AA, Skinner IJ, et al. Initial impact of Australia's National Bowel Cancer Screening Program. *Med J Aust* 2009; 191: 378-81.
28. Ellul P, Fogden E, Simpson CL, Nickerson CL, McKaig BC, Swarbrick ET, et al. Downstaging of colorectal cancer by the National Bowel Cancer Screening programme in England: first round data from the first centre. *Colorectal Dis* 2010; 12: 420-2.
29. McGill SK, Soetikno R, Rouse RV, Lai H, Kaltenbach T. Patients with Nonpolypoid (Flat and Depressed) Colorectal Neoplasms at Increased Risk for Advanced Neoplasias, Compared to Patients With Polypoid Neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; S1542-3565(16)30660-7.