

O RASTREIO DO CÂNCER COLORRETAL BASEADO EM EVIDÊNCIAS

THE SCREENING OF COLORECTAL CANCER BASED ON EVIDENCE.

ANA CARLA BICALHO SANTOS¹, ESTER VIANA CARVALHO^{1*}, CINTHIA GRISOLIA BARBOSA¹, JOSÉ HELVÉCIO KALIL², MARIANA SODRÉ JALES MARTINS³, RENAN FARDIM NOVAES⁴, JOÃO PAULO DOS SANTOS GOMES¹

1. Acadêmicos do curso de graduação de Medicina da Universidade União Educacional do Vale do Aço (UNIVAÇO) – IMES; 2. Professor Mestre em Ginecologia e Obstetrícia (UFMG), Doutor em Reprodução Humana (UFMG), Especialista em Oncologia Ginecológica e Biodireito; 3. Médica formada pelo Instituto Metropolitano de Ensino Superior (IMES); 4. Médico formado pela Escola Superior de Ensino Santa Casa da Misericórdia de Vitória (EMESCAM).

* Rua Dom José Gaspar, 1071, apto 204, Coração Eucarístico, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 30535-610. estevcarvalho@hotmail.com

Recebido em 25/04/2021. Aceito para publicação em 09/06/2021

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) é o segundo tipo de câncer mais comum entre homens e mulheres no Brasil. Atualmente, é uma neoplasia com alta taxa de incidência e mortalidade, sendo o segundo tipo de câncer mais letal no mundo. Apesar desses dados, o CCR é passível de rastreamento e existem diversos métodos de exame. O presente trabalho tem como objetivo avaliar de forma sistemática, os principais estudos sobre os exames de rastreamento, suas diferenças e aplicabilidade. Além da avaliação dos programas de rastreamento existente no Brasil, nos Estados Unidos, no Canadá e na Europa. Como estratégia de busca foi adotada uma lógica de artigos baseado em evidências com descritores específicos. As buscas foram aplicadas em bancos de dados como Medline, Pubmed, Cochrane, Scielo, UptoDate. A partir dessa análise, conclui-se que a triagem regular com qualquer um dos testes atualmente disponíveis apresentam benefícios semelhantes em relação a incidência e a mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer colorretal, rastreamento, triagem.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is the second most common cancer among men and women in Brazil. Currently, it is a neoplasm with a high incidence and mortality rate, being the second most lethal type of cancer in the world. Despite these data, the CCR is traceable and there are several methods of examination. The present work aims to evaluate the main studies on screening tests, their differences and applicability. In addition to the evaluation of existing screening programs in Brazil, the United States, Canada and Europe. As a search, strategy to adopt a logic of articles based on evidence with specific descriptors. Searches were applied to databases such as Medline, Pubmed, Cochrane, Scielo, UptoDate. From this analysis, concludes that regular screening with any of the tests currently available has similar benefits in relation to incidence and mortality.

KEYWORDS: Colorectal cancer, tracking, screening.

1. INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer colorretal (CCR) é o segundo tipo de câncer mais comum entre homens e mulheres no Brasil em 2020¹. Globalmente, apresenta uma incidência de 1,8 milhões e 881 mil mortes só em 2018, sendo o 2º tipo de câncer mais letal^{2,3}. É esperado que até 2025 haja um crescimento ainda maior da incidência, devido ao envelhecimento da população⁴.

O CCR apresenta uma história natural estabelecida. Uma lesão precursora, após um prolongo período de tempo (cerca de 10 a 15 anos), tende a evoluir para neoplasia maligna⁵. Os adenomas avançados são as lesões precursoras mais conhecidas do câncer colorretal⁶. Entre os fatores de risco, encontram-se tabagismo, etilismo, obesidade, consumo de carne vermelhas e processadas e principalmente, idade avançada. Além disso, certos subgrupos da população apresentam maior risco devido pré-disposição genética, história familiar ou pessoal de câncer e condições médicas como doença inflamatória intestinal e Síndrome de Lynch II⁷.

No Brasil, o CCR normalmente é diagnosticado em estágios avançados e de acordo com estimativas, o número de mortes devido a esta afecção aumentará em 75% entre os homens e 67,5% entre as mulheres nos próximos 20 anos⁸. O rastreamento visa reduzir a mortalidade através da detecção precoce e remoção de lesões pré-cancerosas⁷.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo revisional de literatura cujo levantamento de informações foi feito em bancos de dados como Medline, Pubmed, Cochrane, Scielo, UptoDate com ênfase nos últimos 11 anos (2010-2021). Foram pesquisados os seguintes descritores: “Câncer Colorretal”, “Rastreamento para câncer colorretal”, “Triagem”, “Evidência científica”. O critério para a seleção dos artigos foi a relevância, com respectivo qualis capes, ano de publicação e aplicabilidade.

Posteriormente, foi feita uma leitura qualitativa, associação de ideias, comparação de informações e desenvolvimento de referencial teórico para o trabalho proposto. O objetivo do trabalho foi reunir o que existe de evidência científica sobre o tema, trazendo discussões relevantes para a prática médica.

3. DESENVOLVIMENTO

Rastreio no Brasil:

O Caderno de Atenção Primária emitido pelo Ministério da Saúde (MS), recomenda que o rastreio do CCR em adultos, seja feito entre 50 a 75 anos de idade, através da pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF), colonoscopia ou sigmoidoscopia^{8,9}. Porém, ainda não há consenso sobre qual o método de escolha para o rastreamento populacional na área da saúde pública no país, muito menos sobre o tipo de rastreamento que deve ser implementado. Desconhece-se que exista programa de rastreamento do CCR efetivamente implantado no Brasil¹⁰. É importante ressaltar que evidências sugerem diminuição da mortalidade em países que possuem programas nacionais de triagem¹¹, tornando necessário o estabelecimento de um rastreio efetivo.

Em 2010, de acordo com a OMS (Organização Nacional da Saúde), antes de implantar o rastreio do CCR, através da PSOF, devia-se levar em consideração o custo benefício dessa medida, uma vez que ensaios clínicos mostraram um valor preditivo positivo relativamente baixo, tendo cerca de 80% falso-positivos¹¹. A OMS também considerou que o benefício para população pode ser menor do que o apontado pelos ensaios clínicos, caso não houver alta adesão. Dessa forma, naquela época, não era viável e custo-efetiva a implantação de programas populacionais de rastreamento para CCR no Brasil¹².

Porém, conforme a publicação da Prefeitura municipal de São Paulo (SP), o CCR preenche os requisitos necessários para o estabelecimento de um rastreamento populacional: caracteriza-se como problema de saúde pública; existe um método não invasivo, de baixo custo e aceitável para aplicação em nível populacional (PSOF); a detecção e o tratamento das lesões precursoras ou do tumor em estágio inicial levam à redução da prevalência e mortalidade; e existe terapêutica efetiva contra a doença¹³.

Em 2015, foi realizado um estudo transversal descritivo e exploratório de base populacional, em Santa Catarina, que tinha como objetivo avaliar a sensibilidade do método de PSOF para rastreio de CCR e a prevalência de alterações em exames de colonoscopia, após PSOF positivo. A amostra foi constituída por 438 indivíduos, dos quais 90,87 tiveram seu exame de PSOF negativo¹⁴. Dentre aqueles com exame positivo (9,13%), 87,5% foram submetidos a colonoscopia. Verificou-se uma maior prevalência de adenomas tubulares com displasia e de pólipos hiperplásicos (22,5% cada). Já o adenocarcinoma foi observado em 3 indivíduos, o que correspondeu a 7,5% daqueles com PSOF positivo. Sendo assim, concluíram

que o investimento em diagnóstico precoce e no rastreamento de CCR na população de risco é essencial¹⁴.

Entre 2016 e 2019, foi realizado um projeto piloto de rastreamento organizado para CCR na rede pública de saúde de SP, quando 10 mil cidadãos foram submetidos PSOF¹⁵. A pesquisa resultou em PSOF positivo em 7,9% dos participantes. O exame de colonoscopia foi realizado em 75% dos positivos e detectou adenomas em 64,4%, lesões malignas em 6,6% e adenocarcinoma avançado em 3% dos indivíduos. Esse estudo serviu de base para a inclusão do PSOF na lista de exames médicos periódicos realizados por colaboradores do Hospital das Clínicas da FMUSP (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo) acima de 50 anos. Além disso, um levantamento do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) apontou que mais de 50% dos pacientes com CCR avançado são identificados somente no momento do diagnóstico e que a taxa de sobrevivência quando a doença é descoberta ainda localizada na parede intestinal (em estágios iniciais) é de 90%¹⁵.

Rastreio em outros países:

Nos Estados Unidos (EUA), de acordo com a American Cancer Society (ACS), o rastreamento é recomendado para indivíduos de risco médio, maiores de 45 anos, através do exame de fezes ou de imagem. Essas pessoas devem fazer o rastreamento regular até os 75 anos. Entre 76 e 85 anos, a realização dos testes de triagem deve se basear nas preferências do cidadão, estado de saúde atual, expectativa de vida e histórico de rastreio anterior^{1,16}. Acima de 85 anos, não é mais recomendada a triagem. São considerados de médio risco aqueles que não apresentam: história pessoal de CCR ou pólipos, história familiar de CCR, doença inflamatória intestinal (Colite Ulcerativa ou Doença de Crohn), síndrome de CCR hereditária confirmada ou suspeita (polipose adenomatosa familiar (PAF) ou síndrome de Lynch II), história de radiação para o abdômen ou área pélvica devido tratamento de um câncer anterior. Indivíduos portadores de alguma dessas condições são considerados de alto risco (ou risco aumentado) e podem precisar iniciar o rastreamento antes dos 45 anos, além de realizá-lo com mais frequência¹⁷. Porém, a ACS não tem uma diretriz específica para o seguimento desses pacientes, devendo considerar cada caso individualmente. A escolha do exame a ser realizado é uma decisão compartilhada do médico com o paciente, pontuando os riscos e benefícios de cada e optando pelo exame individualmente. Devemos também ressaltar que nos EUA, não há programa de saúde pública como é o caso do SUS no Brasil, dessa forma, a escolha do exame também depende da cobertura do convênio do paciente e das condições socioeconômicas do mesmo^{18, 19}.

No Canadá, o rastreio é realizado através do exame de fezes, pelo método Guaiac (gFOBT) ou Teste Imunoquímico fecal, em pessoas de 50 a 74 anos e com risco intermediário. Aqueles acima de 75 anos e/ou

com alto risco, devem consultar um médico para saber qual o teste mais indicado. No caso de um resultado positivo na PSOF, esse paciente deverá ser encaminhado para colonoscopia ou sigmoidoscopia flexível (a escolha fica a critério médico)²⁰.

Na União Europeia, é recomendado o rastreio populacional em indivíduos assintomáticos, de 50 a 74 anos, através da realização de PSOF seguida de colonoscopia, nos casos positivos¹⁶.

Testes disponíveis para a triagem:

O rastreio pode ser realizado através do exame de fezes ou de imagem:

Teste Imunoquímico fecal (FIT): esse exame verifica a presença de sangramento oculto na parte inferior do intestino, através da avaliação das fezes. Não há restrições dietéticas ou medicamentosas antes da realização do procedimento e este pode ser colhido em casa. Apresenta baixo custo. Como desvantagem, não consegue apontar a origem do sangramento e pode não identificar a presença de alguma alteração. É necessário fazer anualmente e, em caso de resultado positivo, o paciente deve realizar uma colonoscopia para melhor investigação²¹. Em um estudo realizado no Brasil por 11 meses (2015-2016), de 1039 participantes, 73 apresentaram FIT positivo, sendo então submetidos à colonoscopia para confirmação diagnóstica. Foram diagnosticados com CCR avançado 9 participantes (12,3%). Avaliando juntamente com os falsos negativos o estudo obteve uma taxa de detecção de CCR de 1,05% (11/1039)¹⁷. Nos últimos anos, o FIT mostrou melhor reprodutibilidade, bem como maior sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo do que Gfobt²². Uma revisão sistemática de quatro ensaios clínicos randomizados concluiu que o rastreamento pode evitar um em cada 6 casos de CCR⁹. Sendo assim, a PSOF é um método simples para o rastreio de CCR em pessoas de risco médio, sem restrições dietéticas e com uma sensibilidade superior a 90%^{4,8}.

Teste de sangue oculto nas fezes baseado em Guaiac (gFOBT): rastreia a presença de sangue oculto através de reação química. Assim como o FIT, não consegue definir a origem do sangramento. O uso de anti-inflamatórios, consumo de vitamina C (> 250mg/dia) e carne vermelha podem alterar o resultado do teste, sendo necessário cuidados especiais antes da sua realização. É necessário fazer anualmente e, em caso de resultado positivo, o paciente deve realizar uma colonoscopia para melhor investigação²³. Uma meta-análise que avaliou diversos estudos com pessoas entre 45-80 anos, mostrou que a gFOBT diminuiu a taxa de mortalidade do CCR (razão de risco 0,82, intervalo de confiança de 95% 0,73-0,92) e a incidência de CCR avançado (razão de risco 0,92, intervalo de confiança 95% 0,85-0,99)¹⁸.

Colonoscopia: exame de todo o comprimento do cólon e reto com um tubo flexível e uma pequena câmera de vídeo na extremidade. Esse tubo é introduzido através do ânus e no reto e cólon. Durante

a realização desse exame, caso seja detectado presença de pólipos, é possível realizar biópsia e/ou remover qualquer área de aparência suspeita. É feita a cada 10 anos e requer um preparo intestinal minucioso, sendo bem invasivo²⁴. Um estudo de caso-controle demonstrou que a colonoscopia de rastreio reduziu em 67% o risco de morte por CCR¹⁹, porém, não é recomendada como teste de triagem de rotina para pessoas que não apresentam um alto risco de câncer colorretal pois não há evidências suficientes de que seja mais útil do que outros testes disponíveis¹⁵.

Colonografia por tomografia computadorizada (TC): tipo avançado de TC do cólon e reto que pode mostrar áreas anormais, como pólipos ou câncer. Não requer sedação ou qualquer tipo de instrumento introduzido no reto ou cólon²⁵. É um teste menos invasivo que a colonoscopia, mas requer o mesmo tipo de preparo intestinal. No caso da visualização de pólipos ou outras áreas suspeitas, será necessário realizar uma colonoscopia para removê-los ou para explorar a área completamente. Este teste expõe a uma pequena quantidade de radiação e possui alguns possíveis efeitos colaterais e complicações, como: sensação de inchaço, cólicas, ferimento ou perfuração do cólon^{14,26}. Não foi encontrado nenhum ensaio clínico randomizado para avaliar o efeito no rastreamento por essa técnica na incidência e mortalidade do CRC. Um estudo randomizado comparativo desta técnica com a colonoscopia, em uma única pessoa, mostrou que as taxas de detecção de neoplasia avançada (adenoma avançado ou câncer) foram semelhantes com as duas técnicas²⁰. Conclui-se que não possuem evidências adequadas de que os benefícios do rastreamento com colonografia por TC superam os danos²⁰.

Sigmoidoscopia flexível: há introdução de um tubo flexível através do ânus, semelhante a uma colonoscopia, mas não examina todo o cólon. O sigmoidoscópio tem 60 cm de comprimento, então, não é possível visualizar todo o intestino^{26,27}. O exame visualiza menos da metade do cólon. Exige preparo intestinal e a sedação é opcional. Caso visualizar algum pólipo, é possível realizar a remoção através da sigmoidoscopia. Porém, se um pólipo pré-canceroso ou câncer colorretal for encontrado, é necessário realizar uma colonoscopia para examinar todo o intestino. O efeito colateral mais comuns pós exame é sangramento discreto pelo ânus²⁸.

Nos Estados Unidos, não é muito utilizado como forma de rastreamento¹⁴. Uma análise de 4 estudos de ensaio randomizados demonstraram que a triagem sigmoidoscópica reduz a incidência de CCR em 18% a 26% e a mortalidade de CRC em 22% a 31%, após uma média de 15 anos de acompanhamento^{29, 30, 31}.

Um outro estudo apontou que a triagem por sigmoidoscopia reduz a incidência de CCR ao longo de 17 anos em 34% nos homens, mas não é eficaz para reduzir o risco nas mulheres. Além disso, reduz a mortalidade geral em 37%^{32,33}. Este mesmo estudo não pode concluir com clareza o motivo da ineficiência da sigmoidoscopia para as mulheres²⁶. Uma possível

explicação seria que as mulheres têm maior risco para desenvolver o câncer de colo proximal, que geralmente é mais agressivo do que o câncer distal. Com isso, pode afetar a eficácia deste tipo de rastreamento em mulheres³⁴.

4. DISCUSSÃO

A recomendação para a triagem CRC inclui oferecer aos pacientes a oportunidade de selecionar qualquer um dos testes disponíveis, considerando a preferência e a disponibilidade do teste²⁸.

A realização do exame é maior se o teste solicitado estiver de acordo com a preferência do paciente²⁹. Porém, o médico tem que ser capaz de auxiliar na decisão, fornecendo informações sobre a patologia e a importância do rastreio³⁰.

É importante ressaltar que a escolha do teste de triagem pode ser limitada pela disponibilidade local de opções de teste de alta qualidade ou pelo acesso do paciente aos testes com base no custo ou outros fatores^{13,19}.

Ao analisar nove ensaios clínicos randomizados, uma meta-análise demonstrou que a sigmoidoscopia teve um melhor desempenho em relação à redução da incidência de CCR, comparada ao teste de guaiaco, mas não na mortalidade³¹.

Uma outra meta-análise demonstrou que a colonoscopia foi mais eficaz do que a sigmoidoscopia e o teste de guaiaco na redução da mortalidade por CCR, embora a qualidade da evidência seja baixa^{32,34}. Ademais, quando foi comparado a realização de uma única rodada de exame, a sigmoidoscopia resultou em taxa de detecção mais alta de neoplasia avançada do que os testes de sangue oculto nas fezes. Em conjunto, as evidências foram consideradas insuficientes para avaliar a eficácia comparativa das técnicas de triagem disponíveis^{33,34}.

Baseado nas recomendações de outros países e nos estudos realizados entende-se que o MS deveria investir na implantação de um rastreamento efetivo para CCR, já que foi demonstrado que é custo efetivo e que reduz a mortalidade consideravelmente. Sobre tudo no Brasil onde o Sistema Único de Saúde (SUS) possibilita acesso universal e gratuito à saúde, facilitando a adesão e a realização dos exames de triagem^{11, 8, 30}.

Os profissionais das Unidades Básicas de Saúde (UBS), por atuarem na porta de entrada do sistema, devem ser instruídos a ensinar os indivíduos sobre a patologia (seus riscos e os benefícios da triagem) e a solicitar ativamente o rastreio para CCR na população alvo. Recomenda-se a solicitação de PSOF em pacientes de risco habitual, a partir dos 50 anos até 75 anos. Em caso de exame positivo, deve-se prosseguir a investigação com colonoscopia^{1, 9, 12}.

5. CONCLUSÃO

A compreensão das estratégias para eliminar as barreiras perante a realização da triagem, por meio de uma explicação clara ao paciente sobre a doença e a

necessidade do rastreio, além do esclarecimento sobre os métodos disponíveis, serve para aumentar a aceitação e adesão à triagem.

Os benefícios da triagem regular com qualquer um dos testes disponíveis em relação a mortalidade e a redução da incidência de CCR superam significativamente os riscos e encargos que eles conferem.

Conclui-se que há evidências suficientes de que o rastreamento do câncer colorretal a partir de qualquer método, reduz o risco de morte por CCR e que os benefícios superam malefícios.

6. REFERÊNCIAS

- [1]. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2020 [acesso 10 março. 2021]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/>.
- [2]. Schünemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, *et al.* Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. CMAJ. 2014; 18(3):123-142.
- [3]. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012; 13(4):136-144.
- [4]. Teixeira CR., Santos PP, Alves V, *et al.* Clinical impact of the immunochemical fecal occult blood test for colorectal cancer screening in Brazil. Annals of Gastroenterol. 2017; 30 (4):171-180.
- [5]. Malta EFGD, Gubert FA, Vasconcelos CTM, *et al.* Inadequate practice related of the papanicolaou test among women. Texto Contexto Enferm. 2017; 26(1): 153-157.
- [6]. Lauby FF, Secretan A, Béatrice T, *et al.* The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening. The new england journal of medicine. 2018; 21(7):333-341.
- [7]. Oines M, Helsing LM, Bretthauer M, *et al.* Epidemiologia e fatores de risco dos pólipos colorretais. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2017. 31(48). 419-424.
- [8]. Souza DL, Jerez-Roig J, Cabral FJ, *et al.* Colorectal cancer mortality in Brazil: predictions until the year 2025 and cancer control implications. Dis Colon Rectum. 2014; 13(57):1082-1090.
- [9]. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2010 [acesso 10 março 2021]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/manual-de-elaboracao-dediretrizes-clinicas-ira-preencher-lacunas-sobre-as-melhores-praticas-na-elaboracao-de-diretrizes-em-saude>.
- [10]. Abarshi E, Rietjens J, Caraceni A, *et al.* Towards a standardised approach for evaluating guidelines and guidance documents on palliative sedation: study protocol. BMC Palliative Care. 2014; 7(13):13-24.
- [11]. Guimarães D, Peixoto AL, Silva S, *et al.* The Performance of Colorectal Cancer Screening in Brazil: The First Two Years of the Implementation Program in Barretos Cancer Hospital. Cancer prevention research.

- 2020; 14 (2):98-1010.
- [12]. Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, *et al.* Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017; 66(14):683-691.
 - [13]. Braga DC, Bortolini SM, Quadros NJ, *et al.* Rastreamento do câncer colorretal através da pesquisa de sangue oculto fecal – um estudo de base populacional. *GED gastroenterol. endosc.* 2017; 36(2):60-64.
 - [14]. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, *et al.* Colorectal cancer screening for average-risk adults: guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(4):250-281.
 - [15]. Lima ACS, Martins LCG, Lopes MVO, *et al.* Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2017; 70(3):647-655.
 - [16]. Bernhardtsson S, Larsson MEH, Eggertsen R, *et al.* Evaluation of a tailored, multi-component intervention for implementation of evidence-based clinical practice guidelines in primary care physical therapy: a non-randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res.* 2014; 14(4):105-20.
 - [17]. Radwan M, Sari AA, Rashidian A, *et al.* Appraising the methodological quality of the clinical practice guideline for diabetes mellitus using the AGREE II instrument: a methodological evaluation. *JRSM Open.* 2017; 8(2):1-8.
 - [18]. Doubeni CH, Zhang OP, Padilha U, *et al.* Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. *CA Cancer J Clin.* 2018; 67(2):291-298.
 - [19]. Pavel V, Sona VT, Buchler L, *et al.* DNA repair capacity and response to treatment of colon cancer. *Pharmacogenomics.* 2019; 20(17):1225-1233.
 - [20]. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, *et al.* PLCO Project Team. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med.* 2012; 36 (28):366-374.
 - [21]. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, *et al.* SCORE Working Group. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial—SCORE. *J Nat Cancer Inst.* 2011; 10(23):103-110.
 - [22]. Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, *et al.* Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 11(14):350-368.
 - [23]. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, *et al.* Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 9(4):12-19.
 - [24]. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, *et al.* Long-Term Effectiveness of Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Women and Men: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine.* 2018; 168(11):144-151.
 - [25]. Kim SE, Paik HY, Yoon H, *et al.* Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastro-enterol.* 2015; 21 (5):516-522.
 - [26]. Atkin W, Wooldrage K, Parkin DM, *et al.* Long term effects of once-only flexible sigmoidoscopy screening after 17 years of follow-up: the UK Flexible Sigmoidoscopy Screening randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 38(22): 455-460.
 - [27]. Holme Ø, Løberg M, Kalager M, *et al.* Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 11(5):112-115.
 - [28]. DeBourcy AC, Lichtenberger S, Felton S, *et al.* Community-based preferences for stool cards versus colonoscopy in colorectal cancer screening. *J Gen Intern Med.* 2008; 23(5):34-41.
 - [29]. Volk RJ, Linder SK, Lopez MA, *et al.* Patient decision aids for colorectal cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2016; 23(51):779-791.
 - [30]. Maaike B, Dayna RC, Lise MH, *et al.* Colorectal cancer screening with faecal immunochemical testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a microsimulation modelling study. *BMJ.* 2019; 17(44):153-160.
 - [31]. Evelien D, Pieter J, Jasper L, *et al.* Colorectal cancer. *The Lancet.* 2019; 89(77):1020-1030.
 - [32]. Martin LB, Prati E, Dvořák Kali, *et al.* Variation in colorectal cancer testing between primary care physicians: a cross-sectional study in Switzerland. *International Journal of Public Health.* 2019; 64(7):1075-1083.
 - [33]. Parsa MF, Abdulaziz AA, Mohammad Y, *et al.* Quantitative risk of positive family history in developing colorectal cancer: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology.* 2019; 25(30):4278-4291.
 - [34]. Parra L, Granero N, Pancorbo PL, *et al.* Quality of the Spanish Clinical Guidelines about Alzheimer's Disease and others Dementias. *Rev Esp Salud Publica.* 2016; 11(90):117-121.