



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ONCOLOGÍA DIGESTIVA

Cribado del cáncer colorrectal

Antoni Castells

Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínic, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España
Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd)

PALABRAS CLAVE

Cáncer colorrectal;
Cribado;
Prevención secundaria;
Adenoma

Resumen

El cáncer colorrectal constituye la neoplasia más frecuente en los países occidentales y la segunda causa de muerte por cáncer. Ello se debe a la escasa introducción de las estrategias de cribado o detección precoz. En el congreso de la American Gastroenterological Association se han presentado varios estudios que aportan novedades relevantes en relación con la eficacia y la eficiencia de diversas aproximaciones. Entre ellos, destaca la evaluación de las nuevas pruebas de detección de sangre oculta en heces mediante métodos inmunológicos, en especial por lo que respecta al número de determinaciones, punto de corte de positividad, intervalo de edad de la población diana y periodicidad de ésta. Por otro lado, y constituyendo una de las principales aportaciones del congreso, se han presentado los resultados de un estudio controlado y aleatorizado inglés que demuestra el efecto beneficioso de una única sigmoidoscopia realizada alrededor de los 60 años de edad en relación con la incidencia de cáncer colorrectal global y distal, y la mortalidad asociada. En este estudio, el efecto protector de la sigmoidoscopia se mantiene durante un período de, como mínimo, 10 años.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Colorectal cancer;
Screening;
Secondary prevention;
Adenoma

Colorectal cancer screening

Abstract

Colorectal cancer is the most frequent neoplasm in the Western countries and the second cause of death from cancer. This situation is due to the underuse of screening or early detection strategies. In the American Gastroenterological Association's congress, several studies reported major advances in the efficacy and efficiency of diverse approaches. Notable among these was evaluation of new fecal occult blood tests through immunological methods, especially with regard to the number of determinations, the cut-off point for positivity, age range of the target population and periodicity. One of the main contributions to the congress were the results of a UK controlled randomized trial showing the benefit of a single sigmoidoscopy performed in persons aged approximately 60 years on reducing

the incidence of distal colorectal cancer and colorectal cancer overall and associated mortality. In this trial, the protective effect of sigmoidoscopy was maintained for a minimum of 10 years.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el segundo lugar en incidencia y en mortalidad por cáncer en la mayoría de los países desarrollados, tanto en varones como en mujeres, y cuando se consideran ambos sexos conjuntamente, esta neoplasia ocupa el primer lugar¹. La supervivencia de los pacientes con CCR ha mejorado en los últimos años, siendo a los 5 años del 49,5% para el cáncer de colon y del 43% para el de recto. El pronóstico depende fundamentalmente del estadio tumoral en el momento del diagnóstico. Así, en los pacientes con CCR localizado, la supervivencia puede llegar a ser del 95-100% a 5 años, mientras que en la enfermedad metastásica tiende a ser del 5-15% a 5 años².

La mayoría de los tumores son esporádicos (70-80%), mientras que una pequeña proporción de ellos corresponde a formas hereditarias, ya sea poliposis adenomatosa familiar (menos del 1%), CCR hereditario no asociado a poliposis o síndrome de Lynch (2-5%) o poliposis asociada al gen *MYH* (< 1%)³. Sin embargo, se estima que en un 20-25% adicional de casos puede haber un componente hereditario asociado aún no bien establecido, lo que se conoce como CCR familiar⁴.

La prevención secundaria contempla las estrategias de cribado o *screening*, y tiene como objetivo identificar individuos asintomáticos con lesiones precancerosas o en una fase inicial de la progresión tumoral. Con el fin de aumentar la rentabilidad de las estrategias de cribado es fundamental la identificación y caracterización de las subpoblaciones con una mayor incidencia de lesiones colorrectales, ya sea a partir de la historia clínica y/o con la ayuda de diversas aproximaciones moleculares⁵. Desde un punto de vista práctico, el riesgo individual de presentar un CCR se divide en riesgo medio, que corresponde a individuos ≥ 50 años sin factores de riesgo adicionales (antecedente personal y/o familiar de adenomas o CCR), y riesgo alto, que corresponde a los pacientes con algún factor de riesgo asociado. Dentro de este último grupo se incluye a los individuos que pertenecen a familias con síndromes hereditarios bien establecidos como la poliposis adenomatosa familiar, el CCR hereditario no asociado a poliposis o síndrome de Lynch, y la poliposis asociada al gen *MYH*, así como los individuos con familiares afectados de CCR o adenomas pero que no cumplen los criterios definitorios de estos síndromes (CCR familiar)⁵.

Estrategias de cribado del cáncer colorrectal en la población de riesgo medio

En la actualidad, las directrices del Consejo de la Unión Europea⁶ y el Plan Integral del Cáncer⁷ recomiendan la apli-

cación de un cribado poblacional de CCR en varones y mujeres de 50 a 74 años. Las técnicas de cribado del CCR deben ser sensibles para la detección de adenomas y CCR, específicas para evitar los falsos positivos, aceptadas por la población en cuanto a seguridad, confort y accesibilidad, y tener en cuenta la historia natural de la neoplasia⁵.

Hay diversos estudios que demuestran que el cribado del CCR mediante cualquiera de las estrategias disponibles en la actualidad (detección de sangre oculta en heces [SOH], sigmoidoscopia y colonoscopia) es coste-efectivo respecto al no cribado⁵. Sin embargo, estos estudios no permiten establecer si una de estas estrategias es significativamente superior a las otras, ni la edad óptima de inicio y finalización de los programas de cribado⁵.

Detección de sangre oculta en heces

La detección de SOH es una de las estrategias de cribado más utilizadas. El intestino elimina habitualmente 0,6-1,2 ml de sangre al día, lo que supone una concentración de hemoglobina fecal < 2 mg por gramo de heces. En presencia de una lesión colorrectal las pérdidas suelen aumentar, aunque no de manera constante, existiendo importantes variaciones a lo largo del tiempo.

Hay diversos métodos para la detección de SOH. De todos ellos, del que se dispone de más información es el método del guayaco. Se trata de una prueba cualitativa basada en la actividad pseudoperoxidasa de la hemoglobina. Esta actividad, sin embargo, no se halla limitada a la hemoglobina humana, sino que también se encuentra en determinados alimentos como la carne roja cruda, frutas y algunos vegetales. Además, el consumo de antiinflamatorios no esteroideos u otros fármacos gastrolesivos puede ocasionar resultados falsos positivos, y la ingesta de vitamina C falsos negativos por inhibición de la reacción del guayaco. Por todos estos motivos, se recomienda evitar el consumo de estos alimentos y fármacos los 3 días previos y durante la realización de la prueba, y la obtención de 2 muestras en 3 deposiciones consecutivas⁸.

La eficacia de la detección de SOH en el cribado del CCR en población de riesgo medio, ya sea con periodicidad anual o bienal, se ha evaluado en diversos estudios controlados y aleatorizados, demostrando un incremento de la proporción de tumores diagnosticados en una fase inicial de su desarrollo (estadio A o B de la clasificación de Dukes), así como una reducción de la mortalidad relacionada con esta neoplasia y de su incidencia⁸⁻¹⁰.

Recientemente han aparecido varios métodos inmunológicos de detección de SOH basados en la detección de la hemoglobina humana mediante anticuerpos específicos.

Este tipo de prueba posee diversas ventajas en relación con la del guacayo: mayor sensibilidad y especificidad^{11,12}, necesidad de tan sólo una muestra de heces y ausencia de restricciones alimentarias, lo que comporta una mayor aceptación por parte del paciente y, por tanto, un incremento en el índice de participación¹².

En el congreso de la American Gastroenterological Association (AGA) de este año, se han presentado los primeros resultados del programa de cribado poblacional que se está realizando en Reino Unido, siendo ésta la primera vez que se reportan los resultados de un programa único de ámbito nacional. Dicho programa va dirigido a varones y mujeres de 60-69 años, y se realiza con determinación de SOH mediante el método del guacayo. En el momento del análisis se había invitado a 2,1 millones de individuos, con una participación del 49,6% en varones y 54,4% en mujeres. La tasa de positividad difería entre varones y mujeres (el 2,5 y el 1,5% respectivamente), así como la tasa de detección de adenomas avanzados (el 43 y el 29% respectivamente) y CCR (el 11,6 y el 7,8% respectivamente). La mayoría de tumores detectados (71%) correspondía a lesiones precoces (estadios 0-II). Estos resultados son muy similares a los obtenidos en los ensayos clínicos mencionados anteriormente⁸⁻¹⁰, por lo que es posible anticipar una reducción de la mortalidad por CCR del 16% en la población invitada¹³.

Por otro lado, los resultados obtenidos en Australia por Young et al confirman que la utilización de métodos inmunológicos es más efectiva que la prueba del guacayo. Estos autores compilaron los resultados de 16 estudios realizados en los últimos años por ellos mismos, evaluando diferentes pruebas de detección de SOH inmunológicas, y compararon el estadio evolutivo de los CCR detectados con el de las lesiones reportadas en el Registro de Cáncer del Sur de Australia y de las identificadas en programas de cribado mediante el método del guacayo (de acuerdo a lo reportado en la bibliografía⁸⁻¹⁰). En dicha comparación se constató que la proporción de CCR estadio I fue superior en los estudios que utilizaron pruebas inmunológicas (48%) que en los que emplearon métodos químicos (22%; $p = 0,001$) o que los diagnosticados fuera de programas de cribado (26%; $p = 0,003$)¹⁴.

Un aspecto poco estudiado en el cribado del CCR es si los resultados obtenidos en las distintas rondas son similares. En este sentido, si las estrategias empleadas fueran suficientemente eficaces, se esperaría una disminución del número de lesiones detectadas en rondas sucesivas, así como una infraestadificación de éstas. Este aspecto ha sido evaluado por investigadores holandeses que compararon la tasa de detección de neoplasia avanzada (CCR o adenoma avanzado) en primera y segunda rondas, tanto en el contexto de un estudio comparativo entre métodos de detección de SOH inmunológica y química¹⁵ como en el seno del programa de cribado de Ámsterdam¹⁶. En ambas evaluaciones, se constató que la tasa de detección de neoplasia avanzada fue idéntica en la primera (3,2%) y segunda rondas (3,2%; $p = 0,99$), así como similar entre los individuos que habían participado en la primera (3,1%) y los que no lo habían hecho (3,4%; $p = 0,65$). De manera paralela, no se observaron diferencias en el estadio evolutivo del CCR entre las distintas poblaciones evaluadas ($p = 0,34$). Por último, es importante señalar que se detectaron 9 CCR de intervalo. Estos resultados, en su

conjunto, demuestran que es necesario incrementar la sensibilidad de las estrategias de cribado, con el fin de detectar lesiones más precoces y disminuir los resultados falsos negativos.

Como se ha comentado anteriormente, las pruebas cuantitativas para la detección de SOH mediante métodos inmunológicos son de muy reciente introducción. Ello comporta que haya importantes interrogantes en relación con el número de muestras a analizar, el punto de corte óptimo para establecer su positividad, su periodicidad, etc. En el congreso de Nueva Orleans se han presentado diversas comunicaciones que pretenden dar respuesta a algunas de estas preguntas. En primer lugar, se ha abordado simultáneamente la conveniencia de evaluar más de una muestra, así como la concentración de hemoglobina en heces más efectiva, en diversos estudios realizados en los Países Bajos¹⁷⁻¹⁹. En uno de ellos, se han evaluado los resultados obtenidos tras la recogida de 1 o 2 muestras de heces consecutivas en pacientes a los que se les había indicado la realización de una colonoscopia, efectuando el análisis en diversos puntos de corte (50, 75 y 100 ng/ml de *buffer*)^{17,18}. Como era esperable, la consideración del valor mayor en cualquiera de las 2 muestras permitía obtener la máxima sensibilidad a expensas de una menor especificidad, mientras que el requisito de que ambas muestras fueran positivas invertía estos índices. No obstante, con independencia del punto de corte escogido, la elección del valor resultante de calcular la media de ambas determinaciones comportaba una especificidad superior a la de una única muestra, mientras que su sensibilidad era significativamente superior a la obtenida cuando las pruebas eran positivas¹⁷. Un resultado aún más importante en relación con este aspecto es la demostración de que para una determinada especificidad, la sensibilidad para la detección de neoplasia avanzada obtenida con el doble muestreo es similar a la obtenida con una muestra única empleando un punto de corte más bajo¹⁷. Estos resultados fueron confirmados en un segundo estudio controlado en población de riesgo medio incluida en un programa de cribado poblacional, en el que se aleatorizaron 5.693 individuos a realizar 1 o 2 pruebas (punto de corte, 75 ng/ml). De manera similar al estudio previo¹⁷, en el grupo de doble muestreo se consideró tanto la positividad de ambas muestras como la de una sola de ellas. Los resultados de este estudio demostraron que la obtención de una única muestra se asociaba a una mayor participación (el 64,4 frente al 61,2%; $p = 0,01$). No obstante, la tasa de detección de neoplasia avanzada fue superior cuando se consideró positiva cualquiera de las 2 muestras obtenidas (3,8% en comparación con el análisis de una sola muestra (2,9%) o el requerimiento de que ambas determinaciones fueran positivas (2,0%)¹⁹.

Una de las potenciales limitaciones de las pruebas de detección de SOH por métodos inmunológicos es su estabilidad. En este sentido, es bien conocido que las elevadas temperaturas pueden comportar una disminución de la concentración de hemoglobina detectada²⁰. Sin embargo, se desconocía si el tiempo transcurrido desde la obtención de la muestra hasta su análisis en el laboratorio podía afectar al comportamiento de la prueba. Así, en el contexto del programa de cribado poblacional holandés se comparó el índice de positividad y la tasa de detección de neoplasia

avanzada en relación con el número de días transcurridos, no observando ninguna diferencia entre las muestras analizadas en un período de 6 o más días tras la obtención de la muestra y aquellas en las que este período era de 2 días (positividad, 7,7 frente a 6,8% respectivamente; tasa de detección, 3,1 frente a 3,3% respectivamente). Estos resultados confirman la estabilidad de la prueba durante un período razonable desde un punto de vista operativo²¹.

Antes de la instauración de un programa de cribado poblacional es fundamental la evaluación de la relación coste-efectividad asociada a éste. Este aspecto ha sido analizado en 2 comunicaciones al congreso de la AGA de este año mediante modelización matemática, en las que se evaluaba el número de muestras y el punto de corte más eficiente, así como el intervalo de edad de inicio y la periodicidad de la prueba^{22,23}. Estos análisis sugieren que la realización de un doble muestreo es excesivo en relación con el beneficio obtenido en términos de tasa de detección, y que el punto de corte óptimo se sitúa en 50 ng/ml de *buffer* con independencia del número de muestras evaluadas²², siempre que no existan limitaciones en la disponibilidad de colonoscopia²³. Si hay dicha limitación, la aproximación más razonable en términos de coste-efectividad es el incremento del punto de corte y no la modificación del número de muestras, la variación en el intervalo de edad de la población diana o la periodicidad con la que se realiza la prueba²³.

Sigmoidoscopia flexible

Sn duda, la mayor aportación del congreso de la AGA de este año en el campo de la oncología digestiva es la comunicación del grupo de Wendy Atkin en relación con la eficacia de la realización de una única sigmoidoscopia a lo largo de la vida. Esta comunicación²⁴ fue merecedora de presentación en la sesión plenaria, y ha sido recientemente publicada en *The Lancet*²⁵.

La sigmoidoscopia flexible es una exploración que se realiza con un endoscopio que permite examinar la superficie mucosa hasta 60 cm del margen anal. La detección de adenomas durante la sigmoidoscopia obliga a efectuar un examen completo del colon mediante colonoscopia. Basándose en los estudios realizados hasta la fecha²⁶⁻²⁸ y la escasa probabilidad de progresión de pólipo a cáncer, las guías de práctica clínica recomiendan repetir la sigmoidoscopia cada 5 años⁵. El estudio de Atkin et al pretende evaluar si la realización de una única exploración alrededor de los 60 años de edad es suficiente para disminuir la mortalidad asociada al CCR en población general. Para ello, entre 1994 y 1999 se envió un cuestionario a 375.744 varones y mujeres de 55 a 64 años preguntándoles si querían participar en un programa de cribado mediante sigmoidoscopia. Los que contestaron que sí o que muy probablemente lo harían fueron aleatorizados al grupo control (observación) o de intervención, en una relación 2:1. De los 57.254 invitados a sigmoidoscopia, el 71% fue evaluado mediante esta exploración, siendo ésta normal o detectando únicamente adenomas de bajo riesgo en el 95% de los casos. Mientras que en estos pacientes no se realizó ninguna otra exploración, en los 2.051 restantes en los que se detectaron adenomas de alto riesgo se efectuó una colonoscopia completa con el fin de detectar lesiones sincrónicas en

tramos más proximales del colon. En el conjunto del estudio y tras una mediana de seguimiento de 11 años, un total de 2.491 participantes desarrolló CCR. Así, en el análisis según intención de cribado, se observó una reducción en la incidencia de CCR global y distal, y en la mortalidad relacionada entre los invitados al cribado. Esta reducción fue superior entre los que aceptaron participar en el programa. Estos resultados demuestran el efecto beneficioso de una sigmoidoscopia única y que dicho efecto se mantiene, como mínimo, durante un período de 10 años^{24,25}.

Combinación de detección de sangre oculta en heces y sigmoidoscopia flexible

Dada la eficacia de la detección de SOH y de la sigmoidoscopia, se ha sugerido que la combinación de ambas estrategias podría redundar en una mayor efectividad⁵. Esta aproximación ha sido analizada en un estudio italiano en el que se ofrecía la realización de detección de SOH bienal tras una sigmoidoscopia negativa en el contexto de un ensayo controlado y aleatorizado en el que se evalúan distintas estrategias²⁹. Tras la realización de una primera ronda, la tasa de detección de CCR y adenomas avanzados fue del 0,24 y el 0,48% respectivamente, mientras que en aquellos en los que se obtuvo un resultado negativo en esta primera ronda y participaron en una segunda, se detectó 1 CCR y 21 (0,81%) adenomas avanzados en la segunda ronda³⁰. La mayoría de estas lesiones estaba localizada en el colon proximal (CCR, 71%; adenomas avanzados, 56%). Estos resultados sugieren el potencial beneficio de añadir la detección de SOH a la sigmoidoscopia, especialmente con relación a la detección de lesiones proximales, aunque se desconoce el intervalo óptimo entre ambas exploraciones así como si dicha aproximación es coste-efectiva³⁰.

Conclusiones

En resumen, las comunicaciones presentadas en la edición 2010 del congreso de la AGA confirman una implantación cada vez mayor de las distintas estrategias de cribado del CCR en la mayoría de países occidentales. Además, la calidad de los estudios reportados ha permitido esclarecer algunos de los aspectos más controvertidos o desconocidos de dichas estrategias, lo que favorecerá la racionalización de los programas de cribado de ámbito poblacional.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF 07-64873), Asociación Española contra el Cáncer (Fundación Científica y Junta de Barcelona), y Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (2009 SGR 849). CIBERehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

Bibliografía

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon: IARC Press; 2001. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm>
2. Ahlquist DA, Pasha TM. Clinical aspects of sporadic colorectal cancer. En: Rustgi AK, editor. Gastrointestinal cancers. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 379-405.
3. Farrington SM, Tenesa A, Barnettson R, Wiltshire A, Prendergast J, Porteous M, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet*. 2005;77:112-9.
4. Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellvi-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293:1986-94.
5. Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort J, Amador F, Andreu M, Bellas B, et al. Guía de práctica clínica en prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;717:e1-58.
6. Comisión de la Comunidad Europea. Propuesta de Recomendación del Consejo sobre cribado del cáncer, 2003. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/nccp/en/ecproposalforcouncilrecommendations.pdf>
7. Plan integral del cáncer. Detección precoz. Dirección General Agencia de Calidad 2003. Disponible en: http://www.msc.es/Diseno/planesIntegrales/planes_integrales.htm
8. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993;328:1365-71.
9. 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.
10. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*. 1996;348:1467-71.
11. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsuhashi T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology*. 2005;129:422-8.
12. 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.
13. Logan RF, Patnick J, Coleman L, Nickerson C. Outcomes of the Bowel Cancer Screening Programme (BCSP) in England after the first 1 million tests. *Gastroenterology*. 2010;138:S133.
14. Cole SR, Lane JM, Smith A, Morcom JM, Young GP. Immunochemical fecal occult blood tests detect earlier stage colorectal cancers. *Gastroenterology*. 2010;138:S190.
15. Denters M, Deutekom M, Bossuyt PM, Fockens P, Dekker E. Cancer stage at diagnosis is similar in a first and second round of a FOBT-based screening pilot and in participants and non-participants. *Gastroenterology*. 2010;138:S133.
16. Denters M, Deutekom M, Bossuyt PM, Fockens P, Dekker E. Equal advanced neoplasia detection rates in first and second round of a fecal immunochemical test based colorectal cancer screening program. *Gastroenterology*. 2010;138:S186.
17. Van Turenhout ST, Oort FA, Coupe VM, Van der Hulst FW, Wessdorp EC, Larbi IB, et al. Double versus single sampling of fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening; added value or added costs? *Gastroenterology*. 2010;138:S185.
18. Van Turenhout ST, Oort FA, Coupe VM, Van der Hulst FW, Wessdorp EC, Larbi IB, et al. Comparing three different strategies of double sampling by fecal immunochemical tests for detection of advanced colorectal neoplasms. *Gastroenterology*. 2010;138:S134.
19. Van Boon AK, Wilschut J, Van Ballegooijen M, Kranenburg JL, Van Vuuren A, Van der Togt-van Leeuwen AC, et al. Attendance and diagnostic yield of one versus two-sample fecal immunochemical test screening; a comparative population-based colorectal cancer trial. *Gastroenterology*. 2010;138:S134.
20. Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M, Ciatto S, Banovich F, Bonanomi AG, et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *Br J Cancer*. 2009;100:259-65.
21. Van Boon AK, Hol L, Van Leerdam ME, Van Ballegooijen M, Van Vuuren A, Van der Togt-van Leeuwen AC, et al. Fecal immunochemical test characteristics by sample return time in a population-based colorectal cancer screening trial. *Gastroenterology*. 2010;138:S133.
22. Wilschut J, Van Boon AK, Van Leerdam ME, Kuipers EJ, Habbeema JD, Van Ballegooijen M. Should we offer individuals two samples of a fecal immunochemical test for colorectal cancer screening instead of one? A cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology*. 2010;138:S183.
23. Wilschut J, Hol L, Dekker E, Jansen JB, Van Leerdam ME, Lansdorp-Vogelaar I, et al. Quantitative immunochemical fecal occult blood screening under a colonoscopy constraint: a higher cut-off level, a smaller age range or a longer screening interval? A cost-effectiveness analysis. *Gastroenterology*. 2010;138:S183.
24. Atkin W, Cuzick J, Duffy SW, Edwards R, Hart AR, Kralj-Hans I, et al. UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial: colorectal cancer incidence and mortality rates at 11 years after a single screening examination. *Gastroenterology*. 2010;138:S53.
25. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375:1624-33.
26. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1992;326:653-7.
27. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84:1572-5.
28. Newcomb PA, Storer BE, Morimoto LM, Templeton A, Potter JD. Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:622-5.
29. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A, et al. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:347-57.
30. Senore C, Andreoni B, Armaroli P, Bisanti L, Giacomini A, Giliani J, et al. The added value of immunochemical FOBT following a negative screening sigmoidoscopy. *Gastroenterology*. 2010;138:S186.