ATUALIZAÇÃO DE TEMA

Colonoscopia: Prevenção do Câncer Colorretal

Colonoscopy: Prevention of Colorectal Cancer

Iury Jorge Ramos Melo^{1*}, Aloma Conceição Magno Campeche Leao¹, Isabela Carneiro Ferreira¹, Marcus Bruno Correa Lima¹, Thaisa Conceição Silva de Souza¹

¹Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

O câncer colorretal (CCR) tem abrangência mundial e pode ser letal se não detectado a tempo. A história natural dessa doença mostra que sua prevenção é possível com ações sobre fatores ambientais e na retirada de pólipos colônicos. O rastreamento do CCR através de exames específicos está bem documentado na literatura científica, com redução da incidência e mortalidade. A colonoscopia é o exame de rastreamento padrão-ouro, com alta sensibilidade e aceitável especificidade, além de permitir a retirada de pólipos colônicos no momento da sua execução. Em indivíduos com risco médio para o CCR (maioria da população), o rastreamento deve começar aos 50 anos de idade. Após o achado de pólipos colônicos, um seguimento com colonoscopia de tempo em tempo é o recomendado. No Brasil, não há um programa bem estabelecido para prevenção do CCR, uma vez que falta das autoridades de saúde e entidades especializadas a definição de ações sobre o tema.

Palavras-chave: Câncer Colorretal; Rastreamento; Colonoscopia.

Correspondence addresses:

Dr. Iury Jorge Ramos Melo
ijrmelo@hotmail.com

Received: September 18, 2019

Revised: October 16, 2019

Accepted: October 23, 2019

Published: December 2nd, 2019

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2019 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563

Colorectal cancer (CRC) is worldwide and can be lethal if not detected in time. The prevention of this disease is possible with actions on environmental factors and removing colonic polyps. CRC screening through specific examinations is well documented in the literature, with reduced incidence and mortality. Colonoscopy is the gold-standard screening test, with high sensitivity and good specificity, and the intervention allows the removal of colonic polyps. In individuals at medium risk for CRC (majority of population), screening should begin at age 50. After finding colonic polyps, follow-up with colonoscopy from time to time is recommended. In Brazil, there is no well-established program for CRC prevention, since health authorities and specialized entities do not define actions about the topic.

Keywords: Colorectal Cancer; Screening; Colonoscopy.

Introdução

O câncer colorretal (CCR) é uma doença comum e letal, com riscos que envolvem fatores genéticos e ambientais.

Globalmente, é o terceiro câncer mais diagnosticado em homens e o segundo em mulheres. Foram 1,8 milhão de novos casos em 2018 e quase 861.000 mortes no mesmo ano, segundo a Globancan da Organização Mundial de Saúde (OMS). O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para cada ano do biênio 2018/2019, sejam diagnosticados 36.360 novos casos de CCR no Brasil (17.380 em homens e 18.980 em mulheres). Esses valores correspondem a um

risco estimado de 16,83 casos novos a cada 100 mil homens e 17,90 para cada 100 mil mulheres. Seguindo a distribuição global, no Brasil, o CCR é o terceiro tipo mais frequente em homens e o segundo entre as mulheres.

Incomum antes dos 40 anos de idade, a incidência do CCR esporádico aumenta a cada década (Figura 1).

O baixo nível socioeconômico é um indicativo para o aumento do risco de desenvolver CCR, aparentemente em virtude de inatividade física, dieta não saudável, obesidade e ausência de rastreamento.¹⁻⁴ A incidência é 25% maior em homens do que em mulheres e 20% maior em negros do que em brancos.⁵ Em indivíduos de risco médio (maioria da população) nos Estados Unidos da América (EUA), a incidência de CCR é de 5% ao longo da vida.⁶

A mortalidade é menor nos países desenvolvidos, possivelmente devido a maior acesso ao rastreamento, remoção de pólipos colônicos, diagnóstico precoce e tratamento mais eficaz.⁶⁻⁸ Nos EUA, 61% dos paciente tratados possuem uma sobrevida de 5 anos.⁹

Fatores de risco modificáveis como obesidade, diabetes, tabagismo, excesso de álcool e de carne

processada e sedentarismo não influenciam na recomendação de rastreamento, porém evitá-los é o primeiro passo para redução da incidência dessa doença.⁵ Influenciam no rastreamento os fatores de risco permanentes: idade, formas hereditárias de CCR, história familiar e pessoal de CCR esporádico e pólipos, doença inflamatória intestinal e radiação abdominal.¹⁰⁻¹⁹

A incidência e mortalidade do CCR justificam as estratégias de rastreamento existentes. O foco dessa atualização sobre o tema está no indivíduo de risco médio para o câncer esporádico – maior parte dos casos – indicando a colonoscopia como o método mais adequado de rastreamento.

História Natural do CCR e Pólipos Colônicos

A razão para o rastreamento do CCR está baseada no conhecimento de que a maioria desses cânceres tem origem de pólipos colorretais adenomatosos, por duas vias de evolução natural bem estabelecidas. Em ambas as vias, genes comumente afetados por mutações somáticas foram identificados como grandes precursores, como os genes APC, TP53, KRAS, dentre outros.²⁰

Figura 1. A incidência do câncer colorretal de acordo com a idade entre 2004 e 2013 em homens e mulheres de todas as raças. (Adaptado: Doubeni et al.²²)

A principal via, denominada sequência adenoma-carcinoma, é responsável pela maior parte dos CCRs, aproximadamente 85%, que evolui de um adenoma convencional que passou por cerca de 60 mutações, promovendo instabilidade cromossomal.²⁰ É classicamente conhecida na literatura e, geralmente, leva cerca de 10 anos para se completar.

A minoria dos cânceres colorretais, cerca de 15%, desenvolvem-se por uma via alternativa, a partir de um adenoma serrilhado sésil, em que acontecem uma média de 700 mutações menores que causam mudanças em proteínas e resultam em uma alta frequência de instabilidade microssatélite, chamada de via da neoplasia serrilhada, que não tem uma cronologia em anos caracterizada, como na via convencional.²⁰

O risco de progressão do adenoma para carcinoma sofre outras influências. É maior, por exemplo, para adenomas considerados avançados: com displasia de alto grau, com tamanho maior que 10 mm ou com componente viloso.²¹

Sabe-se, porém, que apenas uma minoria dos adenomas progride para câncer, 5% ou menos em 7 a 10 anos, de forma que outros fatores não relacionados ao adenoma e suas características são importantes.²² A prevalência de pólipos adenomatosos é maior em homens (30% *versus* 20% em mulheres); em pessoas com mais de 50 anos, com histórico familiar ou pessoal de pólipos; obesos; fumantes e etilistas. Fatores protetores também são conhecidos como prática de atividade física regular, consumo de frutas e verduras, uso de anti-inflamatórios não esteroidais e uso de terapia de reposição hormonal.²⁰

Devido a esse histórico, é possível reduzir a incidência e mortalidade do CCR em populações de médio e alto risco através do rastreamento, por permitir o diagnóstico precoce e a remoção de lesões pré-malignas, evitando a evolução para doença avançada.²³⁻²⁶

Exames para o Rastreamento

O rastreamento do CCR deve ser realizado através de exames regulares, que, dentre eles,

podem ser o da pesquisa de sangue oculto nas fezes (PSOF) ou a colonoscopia, este último depende da preferência do paciente e disponibilidade do exame. Existem várias considerações para tal escolha e subsequente adesão: frequência do rastreamento, local da triagem (domicílio ou unidade médica), necessidade de preparo intestinal, necessidade de sedação, tempo e transporte necessário, capacidade relativa em prevenir/detectar o CCR, custo imediato, risco de complicações e precisão do exame.²⁷

Como parte do processo de rastreamento, todos os resultados positivos de exames não colonoscópicos deverão ser direcionados para a colonoscopia de forma oportuna. O atraso desse encaminhamento após 10 meses, por exemplo, pode gerar um risco 48% maior de CCR e o dobro de risco de detecção de doença em estágio III ou IV, quando comparados a pacientes encaminhados para colonoscopia poucos meses após detecção de outro exame positivo. Os riscos são ainda maiores se a colonoscopia for postergada por mais de 12 meses (*odds ratio*, 2,25 para qualquer câncer e 3,22 para doença em estágio avançado).²⁷

Até o momento, a principal estratégia de rastreamento populacional para o CCR é a utilização da pesquisa de sangue oculto nas fezes. Esse é um exame não invasivo, de baixa complexidade, de fácil realização e baixo custo, cuja sensibilidade varia de acordo com o método utilizado (guaiaco e imunológico), ficando entre 38,3% e 49,5%.²⁷

Deve-se lembrar ainda que devido à baixa especificidade do exame de sangue oculto nas fezes para o CCR, atualmente, o exame preferencial para prevenção é a colonoscopia. A PSOF poderia ser uma excelente alternativa para rastreio populacional e melhor direcionamento para colonoscopia, no entanto, ao analisar-se individualmente, a preferência será da colonoscopia.

Atualmente, no Brasil, não há um programa populacional de rastreamento de câncer colorretal, pelo fato de o Ministério da Saúde não considerar viável nem custo-efetiva tal implementação.

O Quadro 1 indica os prós e contras para exames de rastreamento do CCR na população.

Quadro 1. Prós e contras para exames de rastreamento do CCR. (Adaptado de: Andrew MD et al.²⁷⁾

Exames	Prós	Contras
Imunoquímico fecal	Nenhum risco Sem preparo intestinal Nenhuma dieta antes do exame Amostragem feita em casa Baixo custo	Pode perder pólipos e alguns cânceres Pode produzir resultados falso-positivos Precisa ser feito anualmente Se o resultado for anormal, será necessária colonoscopia
Exame de sangue oculto nas fezes	Sem preparo intestinal Nenhum risco Amostragem feita em casa Baixo custo	Pode perder pólipos e alguns cânceres Pode produzir resultados falso-positivos São necessárias alterações na dieta antes do exame Precisa ser feito anualmente Se o resultado for anormal, será necessária colonoscopia
DNA das fezes	Nenhum risco Sem preparo intestinal Nenhuma dieta antes do exame Amostragem feita em casa	Pode perder pólipos e alguns cânceres Pode produzir resultados falso-positivos Feito a cada 3 anos Se o resultado for anormal, será necessária colonoscopia
Colonoscopia	Normalmente visualiza todo o cólon Pode biopsiar e retirar pólipos Feito a cada 10 anos Usado também para o diagnóstico de outras doenças	Pode perder pólipos pequenos Necessita preparo intestinal Necessita sedação Paciente precisa de acompanhante Paciente perde um dia de trabalho Risco de sangramento ou infecção
Colonoscopia virtual	Rápido e seguro Visualiza todo o cólon Feito a cada 5 anos Não é necessária sedação	Pode perder pólipos pequenos Necessita preparação intestinal Alguns resultados falso-positivos Exposição à radiação Não é possível remover pólipos Se o resultado for anormal, será necessária colonoscopia
Sigmoidoscopia flexível	Bastante rápido e seguro Geralmente não requer preparo intestinal Não necessita sedação Feito a cada 5 anos	Visualiza apenas 1/3 do cólon Pode perder pólipos pequenos Não remove todos os pólipos Pode causar desconforto Risco de sangramento ou infecção Se o resultado for anormal, será necessária colonoscopia

Colonoscopia como Exame para Rastreamento

Vários testes são recomendados e qualquer modalidade disponível é custo-efetiva comparada a nenhum rastreamento,^{28,29} mas a colonoscopia e o teste imunológico fecal (FIT) são considerados os exames de primeira linha pelo desempenho, custo e praticidade.³⁰

A colonoscopia é o exame definitivo para detecção de pólipos adenomatosos pré-cancerosos e do CCR, com alta sensibilidade e boa especificidade (Figura 2). As desvantagens da colonoscopia para rastreamento do CCR são a necessidade de limpeza do intestino, risco de perfuração, pneumonite por aspiração, risco de lesão esplênica, sangramento pós procedimento e a dependência do operador para detecção de adenomas.^{31,32} Dentre os critérios para avaliação da qualidade do examinador estão a taxa de detecção global de adenomas igual ou superior a 25% e a taxa de intubação cecal igual ou superior a 95%.³⁰

A colonoscopia é recomendada a partir dos 50 anos de idade e a cada 10 anos para o

rastreamento de populações de risco médio.³⁰ O aumento da incidência de CCR em pessoas com idade inferior a 50 anos,^{33,34} fez com que a Sociedade Americana de Câncer recomendasse o início da triagem a partir dos 45 anos, embora os dados sejam limitados.³⁵⁻³⁷

Pacientes com história familiar de CCR ou adenoma avançado (lesões maiores ou iguais a 1cm, vilosas, displasias de alto grau) em familiar de primeiro grau com idade inferior ou igual a 60 anos, ou com dois familiares de primeiro grau com idade superior a 60 anos, devem iniciar o rastreamento 10 anos antes do caso índice, ou aos 40 anos (o que ocorrer primeiro), sendo necessário o acompanhamento de 5 em 5 anos para aqueles com idade inferior ou igual a 60 anos.^{30,35}

Alguns grupos apoiam investigação agressiva de pacientes jovens com hematoquezia, anemia por deficiência de ferro ou melena com endoscopia digestiva alta negativa.³⁸

Os afro-americanos têm taxas de incidência mais alta, idade média mais precoce, pior sobrevida e apresentação em estágio mais avançado do CCR.^{39,40} Algumas entidades

Figura 2. A sensibilidade, a especificidade e as mortes por câncer evitadas para cada estratégia de rastreamento. (Adaptado: Doubeni et al.²²).

COL: colonoscopia; FIT: teste imunológico fecal; CTC: colonografia por tomografia computadorizada; SIG: sigmoidoscopia; gFOBT: exame de sangue oculto nas fezes com base em guaiaco; FIT-DNA: teste de DNA de fezes com múltiplos objetivos. * A sensibilidade é apenas para a parte do cólon que está ao alcance do sigmoidoscópio. ¶ Rastreamento entre 50 e 75 anos, com 100% de adesão, acompanhamento completo sem demora e vigilância adequada. As faixas refletem os resultados de três modelos. Os exames com fezes são anuais, a sigmoidoscopia a cada 5 anos, a CTC a cada 5 anos, a colonoscopia a cada 10 anos.

endossam a triagem inicial neste subgrupo a partir dos 40-45 anos.^{41,42}

A idade para interrupção do rastreamento é variável. Pacientes com exames prévios negativos, particularmente colonoscopia, podem parar aos 75 anos ou com expectativa de vida inferior a 10 anos. Em pacientes sem rastreamento prévio, considerar até os 85 anos, avaliando comorbidades e expectativa de vida.³⁰

Seguimento dos Pólipos Colorretais

Conforme os achados da colonoscopia, orienta-se o intervalo para novo exame. Deve-se avaliar risco-benefício de colonoscopia de seguimento após os 75 anos de idade, podendo-se oferecer nova colonoscopia apenas àqueles com expectativa de vida estimada em mais de 10 anos e sem comorbidades graves. Não é

recomendada vigilância em pacientes acima de 85 anos.

O Quadro 2 orienta o intervalo para repetição de colonoscopia conforme os achados de pólipos colônicos na colonoscopia inicial.

Conclusão

A evidência científica indica que a prevenção do CCR através de exames de rastreamento é efetiva, reduzindo a incidência e mortalidade dessa doença. É mais efetiva, inclusive, de forma comparativa, do que a prevenção para o cânceres de próstata e mama. A colonoscopia é o exame mais adequado para esse fim e, se usado de forma coerente, pode ser aplicado em boa parte da população brasileira. Resta então, a elaboração de um programa nacional para prevenção do CCR por parte das autoridades de saúde e das entidades especializadas.

Quadro 2. Intervalo para repetição de colonoscopia conforme os achados da colonoscopia inicial. (Adaptado de: Rex DK et al.³⁰).

Pólipos colônicos de menor potencial para malignidade	Periodicidade recomendada para colonoscopia (anos)
Pólipos hiperplásicos pequenos (<10mm) no reto ou sigmoide)	10
1 a 2 adenomas tubulares pequenos (<10mm)	5-10
Pólipos colônicos de maior potencial para malignidade*	Periodicidade recomendada para colonoscopia (anos)
3 a 10 adenomas tubulares	3
>10 adenomas	<3
≥1 adenoma tubular ≥ 10 mm	3
≥1 adenoma viloso	3
Adenoma com displasia de alto grau	3
Pólipo séssil serrilhado < 10 mm sem displasia	5
Pólipo serrilhado ≥ 10 mm ou com displasia	3
Síndrome de polipose serrilhada**	1

* Sugerido acompanhamento em serviço especializado.** ≥ 5 pólipos serráteis proximais ao sigmoide com pelo menos 2 ≥ 10mm; qualquer pólipo serrátil proximal ao sigmoide com história familiar de síndrome de polipose serrátil; > 20 pólipos serráteis de qualquer tamanho no cólon. Obs: pólipos hiperplásicos raramente têm mais de 10 mm. Seu encontro deve levantar a hipótese de pólipo serrilhado. Essas recomendações são válidas quando a colonoscopia foi completa (até o ceco ou íleo distal) e com limpeza colônica adequada; sem esses critérios de qualidade, há risco de haver lesões não diagnosticadas.

Referências

1. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer*. 2012;118:3636.
2. Willett WC. Diet and cancer: An evolving picture. *JAMA*. 2005;293:233.
3. Doubeni CA, Major JM, Laiyemo AO et al. Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1353.
4. Klabunde CN, Cronin KA, Breen N et al. Trends in colorectal cancer test use among vulnerable populations in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20:1611.
5. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60:277.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:7.1.
7. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109.
8. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:366.
9. Ries L, Kosary CL, Hankey BF et al. SEER cancer statistics review 1973-1995. National Cancer Institute, Bethesda, MD 1998.
10. Burt RW, Di Sario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact to inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med*. 1995;46:371.
11. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary non polyposis colorectal cancer: An updated review. *Gastroenterology*. 1993;104:1535.
12. Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary non polyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. *Cancer*. 1993;71:3493.
13. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS et al. Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:1086.
14. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*. 1992;326:658.
15. Taylor DP, Stoddard GJ, Burt RW et al. How well does family history predict who will get colorectal cancer? Implications for cancer screening and counseling. *Genet Med*. 2011;13:385.
16. Taylor DP, Burt RW, Williams MS et al. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology*. 2010;138:877.
17. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323:1228.
18. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156:757.
19. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:2552.
20. Strum WB. Colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2016;374:1065-75.
21. Macrae FA. Overview of colon polyps. Up To Date. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on October 31, 2019.)
22. Doubeni C. Screening for colorectal cancer: strategies in patients at average risk. Up To Date. Waltham, MA: Up To Date Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on October 31, 2019.)
23. Cronin KA, Lake AJ, Scott S et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2018;124:2785.
24. Yang DX, Gross CP, Soulos PR, Yu JB. Estimating the magnitude of colorectal cancers prevented during the era of screening: 1976 to 2009. *Cancer*. 2014;120:2893.
25. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329:1977-81.
26. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366:687-96.
27. Andrew MD, Wolf MD, Elizabeth TH et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *Cancer J Clin*. 2018.
28. Patel SS, Kilgore ML. Cost effectiveness of colorectal cancer screening strategies. *Cancer Control*. 2015;22:248-58.
29. Landsdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev*. 2011;33:88-100.
30. Rex DK, Boland R, Dominitz JA et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;86:18-33.
31. Cooper GS, Kou TD, Rex DK. Complications following colonoscopy with anesthesia assistance: A population-based analysis. *JAMA Intern Med*. 2013;173:551-6.
32. Chen SC, Rex DK. Endoscopist can be more powerful than age and male gender in predicting adenoma detection at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:856-61.
33. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF et al. The increasing incidence of young onset colorectal cancer: A call to action. *Mayo Clin Proc*. 2014;89:216-24.

34. Printz C. Colorectal cancer incidence increasing in young adults. *Cancer*. 2015;121:1912-3.
35. Andrew MD, Wolf MD, Elizabeth TH et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update. American Cancer Society. 2019;68:250-81.
36. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC et al. Screening for colorectal cancer: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2016;315:2564.
37. Peterse EFP, Meester RGS, Siegel RL et al. The impact to the rising colorectal cancer incidence in young adults on the optimal age to start screening: Micro simulation analysis I to inform the American Cancer Society colorectal cancer screening guideline. *Cancer*. 2018;124:2964.
38. Levin B, Lieberman DA, McFarland B et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps. *Gastroenterology*. 2008;134:1570-95.
39. Williams R, White P, Nieto J et al. Colorectal cancer in African Americans: An update. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e185.
40. Ashktorab H, Vimenay K, Brim H et al. Colorectal cancer in young African Americans: Is it time to revisit guidelines and prevention? *Dig Dis Sci*. 2016;61:3026-30.
41. Agrawal S, Bhupinderjit A, Bhutani MS et al. Colorectal cancer in African Americans. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:515-23.
42. Qaseem A, Denberg TD, Hopkins RH. Screening for colorectal cancer; a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2012;156:378-86.