

Pruebas no invasivas para el tamizaje del cáncer colon: Fundamentos básico-clínicos y recientes avances biotecnológicos

Non-invasive tests for colorectal cancer screening: basic-clinical fundamentals and recent biotechnological advances

Leonardo Cárcamo¹, M. Francisca Barake², Carolina Astudillo³, Carolina López⁴, Gerardo P. Thonet-Rodas⁵, Juan A. Godoy^{6,7}, Tomás P. Labbé^{8,10,11}, Juvenal A. Ríos^{8,9,10,11,12}

¹Servicio de Cirugía, Hospital Regional de Valdivia. Instituto de Cirugía. Universidad Austral de Chile.

²Departamento de Enfermedades No Transmisibles, Ministerio de Salud.

³Unidad de Salud Ocupacional Spa Workmed, Santiago, Chile.

⁴Servicio de Medicina, Hospital de La Florida.

⁵Jefe del Programa de Formación de Cirugía General, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile, Past-President Sociedad Chilena de Coloproctología.

⁶División de Salud de Precisión, LABOCENTER, Chile.

⁷Agencia Consultora Vitalmente Diagnóstico Spa, Chile.

⁸Escuela de Medicina, Facultad de Cs. Médicas, Universidad de Santiago de Chile.

⁹Centro de Responsabilidad de Investigación y Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Nacional del Cáncer, Chile.

¹⁰Directorio Científico-Docente, Fundación Cáncer Vida, Chile.

¹¹Escuela de Medicina, Facultad de Cs. Médicas, Universidad Bernardo O'Higgins, Chile.

¹²Director Diplomado en Medicina Traslacional, Universidad Mayor, Chile.

Abstract

Colorectal Cancer (CRC) is the third most frequent neoplasia worldwide. Despite the significant advances in surgical techniques and the development of new targeted antineoplastic therapies for this type of tumor, primary prevention and early diagnosis of malignant precursor lesions will continue to be the best strategies to reduce their incidence, morbidity, and mortality. Technologies for CRC screening can be classified into two groups, those of an invasive nature, such as colonoscopy and all its different modalities of use, and those of a non-invasive nature, such as laboratory tests and imaging. This review, will focus exclusively on non-invasive screening tests, excluding imaging. Specifically, it will address those that use depositions as a sample. This review will approach the latest international recommendations, regarding the age at which they should be used, their technical-biological bases, the two main types currently used (biochemical and immunological), and we will put into perspective their advantages and their possible disadvantages. Towards the end of this article, the most recent biotechnological developments in relation to molecular tests based on the study of blood samples, will be discussed. Although these tests are not yet in routine clinical use given their high costs, they are promising for the early detection of CRC.

Key words: cancer, colorectal cancer, blood, screening, early detection.

Financiamiento: Este trabajo no recibió financiamiento.

Conflictos de interés: Ninguno de los autores presenta conflicto de interés para esta publicación.

Recibido: 30.05.23; Aceptado: 06.06.23

Copyright © 2023 Sociedad Chilena de Gastroenterología
<https://doi.org/10.46613/gastrolat2023001-04>

Correspondencia a:

Juvenal A. Ríos Leal, M.D., Ph.D.
 Centro de Responsabilidad de Investigación, Instituto Nacional del Cáncer de Chile.
 Avenida Profesor Zañartu 1010, Santiago, Chile.
 Email: juvenal.rios@incancer.cl / jrioslea@gmail.com

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia más común en todo el mundo. A pesar de los avances significativos en las técnicas quirúrgicas y en el desarrollo de nuevas terapias antineoplásicas para este tipo de tumor, la prevención primaria y el diagnóstico precoz de lesiones precursoras malignas siguen siendo las mejores estrategias para reducir la incidencia, morbilidad y mortalidad asociadas al CCR. Existen dos tipos de tecnologías para el tamizaje del CCR: las invasivas, como la colonoscopia, y las no invasivas, como los ensayos de laboratorio y la imagenología. Esta revisión, se centrará exclusivamente en las pruebas de tamizaje no invasivas que utilizan muestras de deposiciones, excluyendo las imágenes. Se abordarán las últimas recomendaciones internacionales sobre el momento etario en que se deben utilizar, sus bases técnico-biológicas, los dos principales tipos utilizados en la actualidad (bioquímico e inmunológico) y pondremos en perspectiva sus ventajas y posibles desventajas. Al final de esta revisión, se discutirá brevemente los últimos avances biotecnológicos relacionados con pruebas moleculares basadas en el estudio de muestras sanguíneas. Aunque estas pruebas aún no son de uso clínico habitual debido a sus altos costos, representan una prometedora innovación para la detección temprana del CCR.

Palabras claves: cáncer, cancer colorrectal, sangre, tamizaje, detección precoz.

1. Consideraciones generales

Según los datos más recientes de GLOBOCAN del año 2020, el cáncer colorrectal (CCR) tuvo una incidencia de 1.931.590 nuevos casos a nivel mundial, lo que lo convierte en la tercera neoplasia más prevalente a nivel mundial¹. Además, se registraron 935.173 defunciones por CCR durante ese año, lo que lo convierte en la segunda causa de muerte por tumores malignos en todo el mundo, después del cáncer de pulmón².

En Chile, se estima que en el mismo año hubo 6.219 nuevos casos de CCR y más de 3.000 muertes relacionadas con esta enfermedad, lo que lo convierte en la tercera causa de muerte en el país, después del cáncer de pulmón y el cáncer gástrico^{1,2}.

Si bien, durante los últimos 20 años, la mortalidad por CCR se ha incrementado de manera significativa en los países de América del Sur como Chile y Brasil³, en otros, como Estados Unidos, se ha observado una reducción importante de la mortalidad por CCR en personas sobre 50 años. Se cree que la implementación de programas de tamizaje efectivos sería responsable en parte de esta reducción de la mortalidad en países desarrollados^{4,5}.

Desde una mirada poblacional, los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), refieren que el momento etario del tamizaje, como intervención sanitaria, varía según el nivel de riesgo existente en la población, su situación epidemiológica y los considerandos económicos por los que atraviesan las naciones⁶.

Si bien no existe un consenso en todas las guías clínicas internacionales, se recomienda el tamizaje en individuos entre 45-50 hasta los 75 años o en pacientes con 10 o más años de expectativa de vida, rango sustentado por el marcado aumento de la incidencia del CCR a esta edad y la expectativa de vida esperada según cada caso en particular⁷. En la Tabla 1 se muestra un consolidado de los consensos en la

materia, extraído de las principales sociedades científicas y fuerzas de trabajos mundiales, eligiendo de prototipos; 2 ejemplos norteamericanos, 2 europeos, 2 orientales y 2 oceánicos.

En Chile, se está elaborando una guía de tamizaje del cáncer colorrectal en colaboración con sociedades científicas y expertos en el campo. La guía se encuentra actualmente en proceso de revisión y se espera su pronta publicación. Aunque la guía está en desarrollo, es relevante destacar experiencias exitosas en el país, como el Programa de Prevención de Neoplasias Colorrectales (PRENEC)⁸. Esta iniciativa, realizada en asociación con el Ministerio de Salud, la Universidad Médica y Dental de Tokio y la Clínica Las Condes, estableció en el pasado 6 centros piloto en todo el país con el objetivo de prevenir y detectar neoplasias colorrectales en etapas tempranas, logrando resultados sobresalientes que han sido publicados⁹⁻¹¹. Por otro lado, es importante mencionar que países de la región como Uruguay cuentan con una guía de tamizaje publicada hace algún tiempo y han obtenido resultados muy positivos en este ámbito¹².

Técnicamente, las pruebas de tamizaje para el CCR pueden clasificarse en dos grandes grupos, aquellas de tipo invasivo, como la sigmoidoscopia o la colonoscopia (estándar de oro en el diagnóstico y eventual tratamiento de lesiones colorrectales precoces) y los de tipo no invasivo, entre los cuales se encuentran la imagenología (colonoscopia virtual y enema baritado, entre otros) y las pruebas de laboratorio¹³. Dentro de las pruebas de laboratorio podemos encontrar aquellas basadas en el análisis de las heces (los más utilizados) o aquellas en donde se busca un marcador molecular a partir de muestra sanguínea u otro fluido corporal, paradigma central de la biopsia líquida¹⁴.

Algunos de los beneficios de las pruebas de heces para realizar tamizaje de adenomas y CCR podemos encontrar que son efectivas, rápidas, ampliamente disponibles y pueden realizarse cómodamente desde el hogar del paciente^{15,16}.

Tabla 1. Consensos de tamizaje de CCR, según distintas guías internacionales

Sociedad Científica, Agencia o Fuerza de Trabajo	Edad de tamizaje propuesto	Examen recomendado	Referencias
American Cancer Society, 2018	45-75 años	TSODg o TSODi anual; ADN fecal c/3 años; Colonoscopia c/10 años; Colonoscopia virtual c/5 años; Sigmoidoscopia c/5 años	(39)
American College of Gastroenterology, 2009	≥ 50 años	Colonoscopia c/10 años	(40)
Spanish Society of Medical Oncology, 2014	50-74 años	TSODi c/2a; TSODg c/1-2 años; Sigmoidoscopia c/5 años; Colonoscopia c/10 años	(41)
National screening programmes in Denmark and France	50-75 años	TSODi c/2 años	(42)
Chinese Society of Gastroenterology, 2014	50-74 años	TSODi y cuestionario c/3 años	(43)
National Guideline in Japan	≥ 40 años	TSODi anual	(44)
NHMRC, Clinical Guidelines for prevention, early detection and management of colorectal cancer, Australia, 2017	50-74 años	TSODi c/2 años	(45)
Updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening, 2015	50-75 años	TSODi, intervalo no mencionado	(46)

TSODg: test de sangre oculta bioquímico (guayaco), TSODi: test de sangre oculta inmunológico.

Entre de las pruebas basadas en el análisis de heces se describen al menos tres grupos; (i) la prueba de sangre oculta en deposiciones de “Guayaco”, abreviado “TSODg” (en inglés, guiac-based fecal occult blood test, gFOBT), (ii) la prueba de sangre oculta en deposiciones de tipo inmunológico, abreviado “TSODi” (en inglés, fecal immunochemical test, FIT) y las pruebas para la búsqueda de ADN mutado en heces y en sangre¹⁴. Esta puesta al día se abocará mayoritariamente a las primeras dos.

2. Prueba de sangre oculta en deposiciones de tipo Guayaco

El TSODg formó parte de las primeras estrategias para abordar el tamizaje del CCR¹⁴. Corresponde a una prueba cualitativa, basada en la detección del grupo Hem de la hemoglobina de cualquier origen. El ensayo contiene peróxido de hidrógeno y Guayaco, que es un compuesto fenólico. Si la muestra contiene hemoglobina, la pseudoperoxidasa del grupo Hem libera oxígeno del peróxido de hidrógeno el cual oxida al Guayaco cambiando su coloración (quinonas de color azul) indicando una prueba positiva¹⁷⁻¹⁹. La sensibilidad de una prueba única para la detección de lesiones cancerígenas fluctúa entre un 50-79%, y su especificidad entre un 87-96%, aunque algunos estudios indican cifras menores²⁰. Debido a una sensibilidad relativamente baja, especialmente de las pruebas de una sola muestra, es que se recomienda repetir la prueba anual o bianualmente. Otra desventaja del TSODg radica en que la detección de hemoglobina no es específica para sangre humana, pudiendo ser interferida por alimentos, lo que implica necesariamente una restricción alimentaria, previa a la realización de la prueba²¹ (Tabla 2).

Esta reacción cruzada contribuye a aumentar el riesgo de falsos positivos²². Aunque es un método simple y de bajo costo, las limitantes expuestas anteriormente, promovieron la búsqueda de nuevas pruebas alternativas que exhiben mejor sensibilidad y especificidad al momento de detectar lesiones asociadas al CCR²³.

3. Prueba de sangre oculta en deposiciones de tipo inmunológico

El TSODi consiste en un ensayo de aglutinación en látex, que reconoce únicamente la hemoglobina humana, mediante una reacción antígeno-anticuerpo específico. Es libre de reactividad cruzada con hemoglobina animal u otros componentes de la dieta o medicamentos y además solo reconoce aquella que proviene del tracto digestivo inferior²⁴. Una de las principales ventajas que se desprenden de lo anterior es que el TSODi, a diferencia del TSODg, no requiere de una restricción alimentaria y que tiene menor incidencia de falsos positivos^{25,26}. Existen pocos trabajos en que se ha comparado directamente los TSODi contra el TSODg, uno de ellos es el de van Rossum et al (2008) en el cual fue categórica la superioridad de TSODi por sobre TSODg^{27,28}. Una revisión sistemática que incluyó 12 tipos de TSODi, mostró una sensibilidad y especificidad para detección de CCR, en rangos de 73-88% y 90-96%, respectivamente²⁹. Otro metaanálisis publicado el 2014, en donde se analizaron 18 tipos distintos de TSODi, a partir de 19 estudios primarios, con 113.360 pacientes en total y que luego fueron a colonoscopia, se identificó una sensibilidad y especificidad del TSODi para detectar CCR, del 79% y 94%, respectivamente³⁰. Revisar Tabla 3.

Tabla 2. Comparación descriptiva de la prueba de Guayaco versus TSDOi

Parámetros	Test de Guayaco	TSDOi
Preparación dietaria	Requiere	No requiere
Restricción de medicamentos	Requiere	No requiere
Nº de muestras de heces	3 o más	Menos de 3
Sensibilidad para detectar CCR	Baja	Moderada/Alta
Sensibilidad para detectar adenomas	Muy baja	Moderada
Especificidad	Moderada	Moderada/Alta
Punto de corte numérico de [...] detectable	No	Si
Medición automatizada	No	Si

Adaptado de Meklin J et al 2020²⁵.

Dentro de los perfeccionamientos tecnológicos de este tipo de prueba, se han desarrollado opciones de tipo cualitativas y cuantitativas. A continuación, se realiza una breve descripción de cada una de ellas.

3.1. TSDi de tipo cualitativo

El TSDi cualitativo, corresponde a un método que utiliza tiras reactivas en base a oro coloidales inmunocromatográficos. Si hay hemoglobina en la muestra, que puede ser seca o húmeda, se observará una línea de color además de la línea control en de 3 a 5 minutos de reacción. El umbral de detección es determinado por el fabricante^{31,32}. No necesita instrumentos específicos para la interpretación. El fabricante es quien determina la concentración a la que el marcador se vuelve positivo. Este ensayo ocupa menos tiempo que el enfoque cuantitativo y es de menor costo. Sin embargo, presenta la desventaja que se encuentra afecta a las habilidades visuales del lector^{31,32}.

3.2. TSDi de tipo cuantitativo

El TSDi cuantitativo, por su parte, utiliza la inmunoturbidimetría. La muestra se recolecta en una solución que mantiene la estabilidad de la hemoglobina para después ser analizada por espectroscopia. El equipo detecta distintos niveles de turbidez según la cantidad de hemoglobina de la muestra otorgando un resultado expresado como unidades de turbidez (UT). El punto de corte para indicar una prueba positiva se puede establecer según la sensibilidad y especificidad que se requiera según recursos y resultados clínicos que se busca. El método manual requiere capacitación y experiencia técnica, limitando el procesamiento de una mayor cantidad de muestras^{33,34}.

Al comparar el rendimiento de los métodos cualitativo vs cuantitativos, el desempeño de los cuantitativos resultó ser discretamente superior a los cualitativos (Tabla 4). Sin embargo, algunos autores discuten que, al interpretar dichas comparaciones, se debiese analizar de mejor manera los puntos de cortes de cada una de las pruebas cualitativas

Tabla 3. Parámetros específicos del TSDi para detectar lesiones precursoras y malignas

Parámetro	Condición patológica	Porcentaje
Sensibilidad	CRC	73,8% - 79%
	Lesión precancerosa avanzada	23,8%
	Displasia de alto grado	46,2%
	Pólipo serrato sésil	5,1%
Especificidad	Hallazgos negativos	94,9%
	Resultado (-) a colonoscopia	96,4%

Adaptado de Song LL et al 2016¹⁴.

Tabla 4. Comparación de TSDi cuantitativo versus cualitativo

Parámetros	Cualitativo	Cuantitativo
Sensibilidad	0,73	0,83
Especificidad	0,93	0,95

Adaptado de Song LL et al 2016¹⁴.

analizadas, ya que ello pudiese inducir a error y falsas conclusiones.

En el mercado chileno, hay varias opciones disponibles de pruebas de sangre oculta, cada una con especificaciones técnicas, sensibilidad y especificidad diferentes. Según un estudio publicado por Wielandt y col. en 2021³⁵, se resume que los puntos de corte para las pruebas de sangre oculta inmunológicas de tipo cualitativo y cuantitativo oscilan entre 40-50 ng/dl y 12-117 ng/dl respectivamente, dependiendo del proveedor. Además, resulta relevante resaltar la variabilidad de precios de estas pruebas, los cuales fluctúan entre 2.000 y 40.000 pesos chilenos a precio de proveedor. Esta información adquiere una importancia aún mayor al tomar en cuenta la considerable cantidad de pacientes que reciben atención a través del sistema de seguro público FONASA.

4. Futuras direcciones

La detección de firmas biológicas de diversa índole (ADN, ARN, proteínas, células tumorales, etc.), se están desarrollando en a lo menos dos sentidos en el tamizaje:

1. En el ámbito de determinaciones moleculares a partir de las heces; durante el 2014, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés aprobó una prueba llamada *Cologuard*, basada en el estado de metilación del ADN de las células del colon que se desprenden y caen a las heces. Esta prueba rastrea la metilación de algunos genes como NDRG4, BMP3 y KRAS, que sumado al TSODi, logran una sensibilidad de un 92,3% y especificidad de un 93% para lesiones precursoras de CCR³⁶.
2. En el ámbito de las determinaciones moleculares a partir de una simple toma de sangre, durante el 2016, la FDA aprobó la prueba *Epi pro-Colon* basada en la metilación del gen SEPT9. Un estudio prospectivo llamado PRESEPT, demostró una sensibilidad promedio para CCR de un 48% y una especificidad del 92%³⁷.

En ambos casos, los estudios han concluido que tanto *Cologuard* como *Epi pro-Colon* presentan beneficios con respecto al TSODi en términos de detección de lesiones precursoras o factibilidad de aplicación. No obstante, es importante destacar que los costos asociados a estas técnicas siguen siendo una barrera infranqueable para países con realidades económicas similares a la de Chile.

Otras innovaciones biotecnológicas con prometedores resultados han expandido su búsqueda de biomarcadores al ámbito de los microARNs en heces y en sangre y a los paneles basados en perfiles de microbiota en heces³⁸. Estos y otros desarrollos se han convertido en una verdadera revolución en el diagnóstico temprano, no invasivo del cáncer y aún son un campo de intensa investigación.

Con objeto de entregar un insumo útil para aquellos residentes y profesionales de salud que deseen ponerse al día con la temática de la detección temprana del CCR, en este trabajo se ha revisado las bases técnicas y los fundamentos epidemiológicos de una herramienta de laboratorio destinada al control de este importante problema sanitario. Se compararon sus ventajas y desventajas clínicas entre las distintas opciones del mercado y se ofrecieron algunos datos y recursos para la toma de decisiones en distintas realidades sanitarias. Finalmente, mirando hacia el futuro y tras el advenimiento de la biopsia líquida, se discutió algunos desarrollos científicos emergentes en la misma línea.

Agradecimientos

Los autores de este manuscrito desean expresar su agradecimiento a los distintos centros asistenciales y casas de estudios superiores en donde desarrollan su quehacer profesional.

En particular, los autores JAR y TPL agradecen a la Escuela de Postgrado de la Universidad de Santiago de Chile por su compromiso permanente con la investigación como parte importante de la formación de residentes y especialistas para Chile. Asimismo, el autor correspondiente (JAR) agradece al Instituto Nacional del Cáncer por su sistemático compromiso con la labor asistencial, docente y de investigación. Especialmente, al equipo del CR de Investigación por su impecable labor en la gestión de la generación de nuevo conocimiento en el ámbito oncológico.

Referencias

1. Cancer Today [Internet]. [cited 2023 Mar 7]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0
2. Cancer Today [Internet]. [cited 2023 Mar 7]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0
3. Zarate AJ, Alonso FT, Garmendia ML, López-Köstner F. Increasing crude and adjusted mortality rates for colorectal cancer in a developing South American country. *Colorectal Disease*. 2013;15(1):47-51.
4. Ansa BE, Coughlin SS, Alema-Mensah E, Smith SA. Clinical Medicine Evaluation of Colorectal Cancer Incidence Trends in the United States (2000-2014).
5. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide Variations in Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(6):366-78.
6. OPS/OMS. Consulta de Expertos sobre Tamizaje del Cáncer Colorrectal en América Latina y el Caribe [Internet]. [cited 2020 Apr 28]. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11762:16-17-march-meeting-on-colorectal-cancer-screening-in-the-americas&Itemid=41766&lang=es
7. Bnard F, Brkun AN, Martel M, Von Renteln D. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. *World J Gastroenterol*. 2018;24(1):124-38.
8. Ríos JA, Barake MF, Arce MJ, López-Köstner F, Labbe TP, Villena J, et al. Situación actual del cáncer de colon en Chile: una mirada traslacional. *Rev Med Chil* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Jun 1];148(6):858-67. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000600858&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. López-Köstner F, Kronberg U, Zárate 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 Chil* [Internet]. 2012 Mar [cited 2023 Jun 1];140(3):281-6. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012000300001&lng=en&nrm=iso&tlng=en
10. López-Köstner F, Zárate AJ, Ponce A, Kronberg U, Kawachi H, Okada T, et al. Results of a multicentric colorectal cancer screening program

- in Chile. *Rev Med Chil* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 1];146(6):685-92. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000600685&lng=en&nrm=iso&tlng=en
11. 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* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jun 1];122(1):71-7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.29715>
 12. Guía de práctica clínica de tamizaje del cáncer colo-rectal | Ministerio de Salud Pública [Internet]. [cited 2023 Jun 1]. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/guia-de-practica-clinica-de-tamizaje-del-cancer-colo-rectal>
 13. Lieberman DA. Screening for colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2009 [cited 2020 Apr 28];361(12):1179. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMc0902176>
 14. Song LL, Li YM. Current noninvasive tests for colorectal cancer screening: An overview of colorectal cancer screening tests. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2016 [cited 2020 Apr 28];8(11):793. Available from: <http://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v8/i11/793.htm>
 15. Wilkins T, McMechan D, Talukder A. Colorectal cancer screening and prevention. *Am Fam Physician*. 2018;97(10):658-65.
 16. Rahman Ramdzan A, Aklil Abd Rahim M, Mohamad Zaki A, Zaidun Z, Mohammed Nawi A. Diagnostic Accuracy of FOBT and Colorectal Cancer Genetic Testing: A Systematic Review & Meta-Analysis. 2019;
 17. Young GP, Fraser CG, Halloran SP, Cole S. Guaiac based faecal occult blood testing for colorectal cancer screening: An obsolete strategy? Vol. 61, *Gut*. BMJ Publishing Group; 2012. p. 959-60.
 18. Rabeneck L, Zwaal C, Goodman JH, Mai V, Zamkane M. Cancer Care Ontario guaiac fecal occult blood test (FOBT) laboratory standards: Evidentiary base and recommendations. Vol. 41, *Clinical Biochemistry*. 2008. p. 1289-305.
 19. Greegor DH. A progress report. Detection of colorectal cancer using guaiac slides. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1972 [cited 2023 Mar 15];22(6):360-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4632237/>
 20. Holme O, Bretthauer M, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
 21. Konrad G. Clinical Review Dietary interventions for fecal occult blood test screening Systematic review of the literature.
 22. Issa IA, NouredDine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. Vol. 23, *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2017. p. 5086-96.
 23. Vart G, Banzi R, Minozzi S. Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: A systematic review and meta-analysis. Vol. 55, *Preventive Medicine*. Academic Press; 2012. p. 87-92.
 24. Lee MW, Pourmorady JS, Laine L. Use of Fecal Occult Blood Testing as a Diagnostic Tool for Clinical Indications. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jan;1.
 25. Meklin J, Syrjänen K, Eskelinen M. Colorectal cancer screening with traditional and new-generation fecal immunochemical tests: A critical review of fecal occult blood tests. Vol. 40, *Anticancer Research*. International Institute of Anticancer Research; 2020. p. 575-81.
 26. Vasilyev S, Smirnova E, Popov D, Semenov A, Eklund C, Hendolin P, et al. A New-Generation Fecal Immunochemical Test (FIT) Is Superior to Quaiac-based Test in Detecting Colorectal Neoplasia Among Colonoscopy Referral Patients. *Anticancer Res*. 2015;35(5):2873-80.
 27. 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(1):82-90.
 28. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer*. 2013;49(14):3049-54.
 29. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for colorectal cancer: A targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Vol. 149, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2008. p. 638-58.
 30. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. Vol. 160, *Annals of Internal Medicine*. American College of Physicians; 2014. p. 171-81.
 31. Quintero E. ¿Test químico o test inmunológico para la detección de sangre oculta en heces en el cribado del cáncer colorrectal? *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(8):565-76.
 32. Wielandt AM, Hurtado C, Moreno M, Zárate A, López-Köstner F. Test de sangre oculta en deposiciones para programas de cribado de cáncer colorrectal: actualización. *Rev Med Chil* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Mar 7];149(4):580-90. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872021000400580&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 33. Fraser CG, Allison JE, Young GP, Halloran SP. Newer Fecal Tests: Opportunities for Professionals in Laboratory Medicine. *Clin Chem*. 2012;58(6):963-5.
 34. Duffy MJ, van Rossum LGM, van Turenhout ST, Malminiemi O, Sturgeon C, Lamerz R, et al. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumor markers position paper. *Int J Cancer*. 2011;128(1):3-11.
 35. Wielandt AM, Hurtado C, Moreno M, Zárate A, López-Köstner F, Wielandt AM, et al. Test de sangre oculta en deposiciones para programas de cribado de cáncer colorrectal: actualización. *Rev Med Chil* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Jun 1];149(4):580-90. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872021000400580&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 36. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1405215> [Internet]. 2014 Jul 10 [cited 2023 Mar 7];371(2):184-8. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1405215>
 37. Song L, Jia J, Peng X, Xiao W, Li Y. The performance of the SEPT9 gene methylation assay and a comparison with other CRC screening tests: A meta-analysis. *Scientific Reports* 2017 7:1 [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 7];7(1):1-12. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-03321-8>
 38. Tepus M, Yau TO. Non-Invasive Colorectal Cancer Screening: An Overview. *Gastrointest Tumors* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mar 7];7(3):62-73. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/507701>
 39. Wolf A, Fontham ET, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 7];68(4):250-81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21457>
 40. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American college of gastroenterology guidelines

- for colorectal cancer screening 2008. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2009 [cited 2023 Mar 7];104(3):739-50. Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2009/03000/American_College_of_Gastroenterology_Guidelines.36.aspx
41. Binefa G, Garcia M, Mila N, Fernandez E, Rodriguez-Moranta F, Gonzalo N, et al. Colorectal Cancer Screening Programme in Spain: Results of Key Performance Indicators After Five Rounds (2000-2012). *Sci Rep* [Internet]. 2016 J [cited 2023 Mar 15];6. Available from: [/pmc/articles/PMC4726304/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26672726/)
 42. Braillon A. Is the national Danish colorectal cancer screening programme a success? *Cancer Epidemiol*. 2019;58:199.
 43. Fang JY, Zheng S, Jiang B, Lai MD, Fang DC, Han Y, et al. Consensus on the Prevention, Screening, Early Diagnosis and Treatment of Colorectal Tumors in China: Chinese Society of Gastroenterology, October 14-15, 2011, Shanghai, China. *Gastrointest Tumors* [Internet]. 2014 [cited 2023 Mar 15];1(2):53-75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26672726/>
 44. Hamashima C. Cancer screening guidelines and policy making: 15 years of experience in cancer screening guideline development in Japan. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mar 15];48(3):278-86. Available from: <https://academic.oup.com/jjco/article/48/3/278/4791149>
 45. Parkin CJ, Bell SW, Mirbagheri N. Colorectal cancer screening in Australia. *Aust J Gen Pract*. 2018;47(12):859-63.
 46. Sung JY, Ng SC, Chan FKL, Chiu HM, Kim HS, Matsuda T, et al. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut* [Internet]. 2015 [cited 2023 Mar 7];64(1):121-32. Available from: <https://gut.bmj.com/content/64/1/121>.