

# 结直肠癌筛查方法的研究进展

张碗宜, 毛睿\*

新疆医科大学第一附属医院肿瘤中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月1日; 录用日期: 2023年2月25日; 发布日期: 2023年3月3日

## 摘要

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球第三大常见癌症, 与其他癌症不同, 结直肠癌可以通过筛查来预防, 如果早期诊断和治疗, 可能具有相对良好的预后。目前筛查仍然是降低CRC发病率和死亡率的最好的方法。本文旨在对于结直肠癌查方法作一综述。

## 关键词

结直肠癌, 结直肠腺瘤, 筛查方法

# Advances in Screening Methods for Colorectal Cancer

Wanyi Zhang, Rui Mao\*

Department of Cancer Center, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 1<sup>st</sup>, 2023; accepted: Feb. 25<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 3<sup>rd</sup>, 2023

## Abstract

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in the world. Unlike other cancers, colorectal cancer can be prevented through screening and may have a relatively favorable prognosis if diagnosed and treated early. Screening remains the best way to reduce CRC morbidity and mortality. The purpose of this paper is to review the screening methods of colorectal cancer.

## Keywords

Colorectal Cancer, Colorectal Adenoma, Screening Method

\*通讯作者。

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

结直肠癌是消化道最常见的恶性肿瘤之一。2020 年世界卫生组织国际癌症机构发布的全球癌症数据显示 2020 年全球结直肠癌新发病例位于所有恶性肿瘤的第三位约 190 万例[1]。《中国大肠癌流行病学及其预防和筛查白皮书》显示, 中国大肠癌的发病率为恶性肿瘤发病率第三位[2]。预计到 2030 年, 全球结直肠癌的发病率将增加到 220 万例新发病例和 110 万例死亡[3]。结直肠癌筛查是公共卫生的优先事项, 因此中共中央国务院于 2016 年印发并实施《“健康中国” 2030 规划纲要》[4], 针对重点癌症开展早诊早治工作。现对结直肠癌的筛查方法及筛查现况进行综述。

## 2. 调查问卷

CSCO 2021 发布的结直肠癌诊疗指南将高危因素问卷调查(high risk factor questionnaire, HRFQ)和免疫法大便隐血检测(fecal immunochemical test, FIT)作为一般风险人群结直肠癌筛查的 I 类推荐。HRFQ 可通过症状、病史和家族史等基本信息初筛出高危人群。高危群体应满足以下条件中任意 1 条: 1) 直系亲属有结直肠癌史; 2) 本人恶性肿瘤病史; 3) 本人有肠道息肉史; 4) 同时具有以下两项及两项以上者, 慢性腹泻、慢性便秘、黏液血便、不良生活事件史、慢性阑尾炎或阑尾切除史、慢性胆囊疾病史或胆囊切除史中。2022 年 5 月的一项研究[5]结果显示: HRFQ 预测结直肠癌的敏感性为 76.02%; 特异性为 25.33%, 而在检测息肉方面未发现组间差异。先前的研究表明, 问卷调查和粪便潜血试(fecal occult blood test, FOBT)/FIT 的组合可能是中国的最佳筛查方法, 也是经济和医学上服务不足人群的有效策略。亚太地区结直肠癌筛查评分系统(Asia-Pacific Colorectal Screening Scoring System, APCS)将从年龄、性别、吸烟史和直系亲属肠癌病史等方面分为高危, 中危, 低危, 3 个危险分层[6]。2018 年一项研究[7]表示: 经 APCS, HRFQ 筛查后对结直肠肿瘤的阳性预测值分别为 20.35%, 15.07%; 阴性预测值分别为 95.24%, 82.35%。在韩国[8]的一项研究中表明 APCS 评分可将人群分为不同的风险组, 体质量指数(body mass index, BMI)可用于提高 APCS 评分的鉴别能力。另一项研究则指出了 APCS 评分与 FIT 联合, 高危组 + FIT 阳性组进展期肿瘤检出率明显高于其他组。因此, 上述筛查手段可减少不必要的肠镜检查[9]。

## 3. 粪便检测

FOBT 可识别粪便中是否存在血红素, 该测试用于识别每天肠道失血 > 10 mL 的人。在结直肠癌的早期阶段敏感性低(结直肠癌为 50%, 腺瘤为 20%) [10]。由于 FOBT 的低特异性, 受检者必须遵循特殊饮食要求, 并按照要求, 严格留取粪便样本 3 次, 这对患者来说是一个很大的不便。FIT 同样通过分析粪便样本是否存在血液来进一步检测结直肠癌。FOBT 和 FIT 在降低结直肠癌发病率和死亡率方面的有效性已经得到证实, 因此允许在许多结直肠癌筛查项目中使用。但早期发育的病变出血频率较低, 更倾向于检测更晚期病变并错过癌前病变。在一项荟萃分析中表明[11], 对于进展性腺瘤(advanced adenomas, AA)的检测, gFOBT 的汇总灵敏度为 15%, FIT 为 33%, 而对结直肠癌分别为 59%, 89%。未发现 AA 检测的显著差异。然而, 在预先指定的特异性下, FIT 的敏感性显著高于 FOBT。

许多国际肿瘤学指南建议将多靶点粪便 DNA (multi-target stool DNA, mt-sDNA)检测作为结直肠癌筛查的一种选择。剥脱的肿瘤细胞出现在大肠或直肠腔中的时间远远早于结直肠癌发生期间肿瘤细胞血管

侵入的开始时间。粪便排泄的肿瘤细胞具有含有异常遗传和表观遗传改变的 DNA (例如, 突变 KRAS, 甲基化 BMP3 和甲基化 NDRG4) [12]。一项研究表明, 在无症状个体中, mt-sDNA 检测结直肠癌检测的敏感性高达 90%, 特异性范围为 86.6%~98% [13]。mt-sDNA 检测与结直肠癌中的多发性病变、较大的癌前病变, 具有小管结构的病变和右侧位置病变等相关[14]。mt-sDNA 具有很高的阳性预测价值[15], 但是检查价格昂贵, 经过多项评估结直肠癌筛查手段经济效益比的研究后得出[16] [17]: mt-sDNA 对于结直肠癌及癌前病变的检测的假阳性率高, 进一步会造成受试者的心理负担及经济损失。

粪便微小 RNA (microRNA, miRNA)是参与基因表达转录后调控的小型非编码 RNA。Bocchetti 等[18]发现结肠炎相关结直肠癌患者的 miR-18a、miR-19a 和 miR-21 等表达上调, miR-124、miR-193a-3p 和 miR-139-5p 表达下调[19]。结直肠癌的发作和发展涉及许多致癌信号通路的激活, 例如 Wnt, Ras, TGF- $\beta$  和炎症信号通路[20]。这些信号通路可以由 miRNA 调节, 同样说明了 miRNA 作为诊断结直肠癌的早期生物标志物的潜力。

人类肠道是一个稠密的微生物生态系统, 肠道微生物群越来越被认为在影响结直肠癌生物学方面发挥作用。最简单的方法是筛查粪便样本, 以寻找被认为在引发结直肠癌中起作用的已知细菌毒力因子的分子证据[21]。西尔斯及其同事通过定义脆弱拟杆菌在小鼠中诱导腺瘤肿瘤的能力, 提出了“ $\alpha$ -bug”模型。Tjalsma 及其同事提出“驾驶员-乘客”模型[22], 在结直肠癌中不仅发现了携带 pks 岛的大肠杆菌菌株[23]。已有研究证明从炎症性肠病患者中分离出的具核梭杆菌给予小鼠后[24], 会使小鼠发展为胃肠道肿瘤。粪便中的肠道菌群的筛查不仅能作为结直肠癌的筛查手段, 患者可以筛查出健康人群中结直肠癌的高风险人群, 进而干预, 降低发病率及死亡率, 是存在巨大前景的潜在结直肠癌的生物标志物。

#### 4. 血液检查

癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)和糖类抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)等肿瘤标志物在临床上作为结直肠癌治疗期间判断疗效、检测复发及预测预后的指标应用较广, 但对于结直肠癌筛查灵敏度及特异性均欠佳。当联合基质金属蛋白酶[25], miRNA [26], 循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)和循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC) [27]中性粒细胞-淋巴细胞比值、纤维蛋白原 [28], 粪便检测等指标后, 诊断价值均高于上述单独的筛查手段。

循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)是上皮癌细胞具有在上皮-间充质转化后移动、迁移和侵入血管的能力, 被认为是肿瘤在体内转移的主要原因[29]。在 2018 年美国的一项前瞻性研究[30]将 CTC 检测结果与其他检测结直肠癌的结果进行比较, 总体准确率为 88%。假阳性率较低, 癌症患者的假阴性率为 16% [31], 且接受度高, 可作为潜在的肿瘤筛查手段。

CtDNA 是由肿瘤细胞释放到血浆中的单链或者双链 DNA 片段, 携带有与原发肿瘤组织相一致的分子遗传学信息 ctDNA [32], 包括点突变、甲基化变化、重排、单核苷酸变异和基因拷贝数变异[33]血浆 SEPT9 基因甲基化(methylated SEPT9 DNA, mSEPT9)测定。mSEPT9 检测是唯一一种已获得美国食品和药物管理局(FDA)批准的基于血液的结直肠癌 DNA 高甲基化筛查试验。在多种研究中, 分析的 mSEPT9 在血浆/血清血液中的敏感性范围为 47%~87%, 特异性范围为 89%~98% [34] [35] [36]。mSEPT9 检测灵敏度与结直肠癌分期、肿瘤大小、侵袭深度和转移呈正相关[37]。

#### 5. 肠镜检查

电子结肠镜提供了检测和切除整个大肠肿瘤和癌前病变的机会, 并且是所有筛查检测结果异常的确定性检查。Spadaccini 等人分析得出, 接受结肠镜筛查的人群结直肠癌死亡率比未接受者低 68%~88%, 结肠镜下切除息肉可以预防 80%的结直肠癌[38]。腺瘤检出率(adenoma detection rate, ADR)与腺瘤未命中率(Adenoma Miss Rate, AMR)和结肠镜检查后结直肠癌风险呈负相关。Corley 等人证明, ADR 每增加 1%,

与结直肠癌发展风险降低 3%和致命性结直肠癌风险降低 5%相关[39]。一项系统评价和荟萃分析显示, 腺瘤的总 AMR 在 1~5 mm、5~10 mm 和大于 10 mm 之间分别为 26%、13%和 2.1% [40]。此外, 临床上仍存在极大部分患者因心肺功能情况差, 高龄, 肠腔狭窄, 患者无法耐受, 心里抗拒等因素拒绝行肠镜而错过早诊早筛。

胶囊内镜(Capsule Endoscopy, CE)是一个 11 × 33 mm 长的装置, 由患者吞咽, 在正常蠕动运动的帮助下穿过整个消化管。最近一项系统评价纳入了 2000 多例个体, CE 对于 ≥10 mm 病变, 敏感性值为 87%, 特异性为 95% [41]。而新一代 CE 对于 ≥6 mm 的息肉或结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)的敏感度为 90%, 特异度为 66.1%, 阳性预测值为 57.4%, 阴性预测值 92.9% [42]。CE 作为较新的无创检查, 价格高昂成为无法推广的主要原因。

CTC 计算机断层扫描结肠成像(computed tomography colonography, CTC)或虚拟结肠镜检查是一种快速的放射成像非侵入性成像检查, 与结肠镜检查相比, 不需要镇静, 手术风险更低。有许多关于使用 CTC 进行结直肠癌筛查研究支持该技术的有用性, 其灵敏度可与传统结肠镜检查相媲美。在一篇开创性文章中, Pickhardt 等人证明, 对 ≥10 mm 病变的敏感性为 94%, 对 ≥6 mm 病变的敏感性为 89% [43]。最近的研究证实, 检测这些病变的敏感性为 78%~90% [44]。除此之外, 它还具有结肠外评估的优势。而需要检查前充气、肠道准备等是 CTC 不可忽略的缺点。如果结肠镜检查不能成功进行或参与者拒绝接受结肠镜检查, 则可考虑使用该检查。

## 6. 年龄与结直肠癌筛查

2021 年 CSCO 指南建议年龄 50~74 岁个体行结直肠癌筛查, 在过去 10 年中, 在 50 以下被诊断为结直肠癌的患者已经被定义了一组称为年轻发病或早发性结直肠癌的患者。由于常规建议结直肠癌筛查从 50 岁开始, 因此常规结直肠癌筛查无法捕获该患者群体。在通过 1974~2013 年的数据分析得出, 20 岁至 39 岁的成年人的结直肠癌发病率每年增加 2.4%, 而 40 岁至 49 岁的成年人结直肠癌发病率年增长率为 1.3%。2012~2016 期间 65 岁以上人群的结直肠癌发病率每年下降 3.3%。50 岁以下患者的结直肠癌发病率每年增加 2.2%, 其中 20 至 34 岁患者的结直肠癌发病率增幅最大[45]。中断腺瘤 - 癌序列在很大程度上被认为降低了 50 岁以上成人结直肠癌的发病率, 因此筛查年龄的下调也成为了结直肠癌筛查的必然趋势。

## 7. 展望

尽管目前已经为结直肠癌筛查提供了各种方式, 但人群仍然未充分利用它。自 2010 年以来, 筛查率没有明显增加, 保持在约 60%。筛查的障碍包括成本升高, 缺乏有关结直肠癌的适当教育, 对筛查益处的认识不足, 侥幸心理或只是对筛查测试的恐惧。在全球癌症发病率年轻化及癌症患者逐年上涨的趋势下, 癌症的筛查作为改善肿瘤患者负荷的一重要手段, 更趋向于筛查人群年龄进一步下调, 筛查手段经济化, 普遍化, 以及高度的筛查依从性、特异性、灵敏性。而我们筛查的终点也将不仅是结直肠癌或中老年人, 还有晚期结直肠腺瘤, 结直肠肿瘤, 青年群体。随着医疗水平及技术发展、政府的重视、群众的参与, 将会越来越多的结直肠癌被早期发现从而减轻患者经济和身体的负担。

## 基金项目

北京科创医学发展基金会(项目编号: KC2021-JX-0816-75)。

## 参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249.

- <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 王纯, 陈东风, 魏艳玲. 肠道菌群对结肠癌发生、发展和诊疗影响的研究进展[J]. 胃肠病学, 2019, 24(1): 62-64.
- [3] Arnold, M., Sierra, M.S., Laversanne, M., *et al.* (2017) Global Patterns and Trends in Colorectal Cancer Incidence and Mortality. *Gut*, **66**, 683-691. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>
- [4] 《“健康中国 2030”规划纲要》[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(10): 724.
- [5] Zhang, M., Zhao, L., Zhang, Y., *et al.* (2022) Colorectal Cancer Screening with High Risk-Factor Questionnaire and Fecal Immunochemical Tests among 5,947,986 Asymptomatic Population: A Population-Based Study. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 893183. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.893183>
- [6] Yeoh, K.G., Ho, K.Y., Chiu, H.M., *et al.* (2011) The Asia-Pacific Colorectal Screening Score: A Validated Tool That Stratifies Risk for Colorectal Advanced Neoplasia in Asymptomatic Asian Subjects. *Gut*, **60**, 1236-1241. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.221168>
- [7] 翟爱军, 翟惠虹, 陈洪, 等. APCS 评分系统与问卷调查在体检人群结肠直肠癌机会性筛查中效果的比较[J]. 中华保健医学杂志, 2018, 20(3): 217-219.
- [8] Luu, X.Q., Lee, K., Kim, J., *et al.* (2021) The Classification Capability of the Asia Pacific Colorectal Screening Score in Korea: An Analysis of the Cancer Screeene Cohort. *Epidemiology and Health*, **43**, e2021069. <https://doi.org/10.4178/epih.e2021069>
- [9] 康倩, 李娜, 王瑞芳, 等. 亚太结肠直肠癌筛查评分联合定量法便潜血在结肠直肠肿瘤筛查的初步应用[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(46): 3825-3828.
- [10] U, H.V. and Burke, C.A. (2009) Advances in Colorectal Cancer Screening. *Current Gastroenterology Reports*, **11**, 406-412. <https://doi.org/10.1007/s11894-009-0061-z>
- [11] Chubak, J., Bogart, A., Fuller, S., *et al.* (2013) Uptake and Positive Predictive Value of Fecal Occult Blood Tests: A Randomized Controlled Trial. *Preventive Medicine*, **57**, 671-678. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.08.032>
- [12] Wang, J., Liu, S., Wang, H., *et al.* (2020) Robust Performance of a Novel Stool DNA Test of Methylated SDC2 for Colorectal Cancer Detection: A Multicenter Clinical Study. *Clinical Epigenetics*, **12**, 162. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00954-x>
- [13] Bosch, L.J., Melotte, V., Mongera, S., *et al.* (2019) Multitarget Stool DNA Test Performance in an Average-Risk Colorectal Cancer Screening Population. *American Journal of Gastroenterology*, **114**, 1909-1918. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000445>
- [14] Price, M., Lester, L., Chiniwala, R., *et al.* (2017) Multitarget Stool DNA Tests Increases Colorectal Cancer Screening among Previously Noncompliant Medicare Patients. *World Journal of Gastroenterology*, **23**, 464-471. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i3.464>
- [15] Ladabaum, U. and Mannalithara, A. (2016) Comparative Effectiveness and Cost Effectiveness of a Multitarget Stool DNA Test to Screen for Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*, **151**, 427-439. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.06.003>
- [16] Reventive Services Task Force, Davidson, K.W., Barry, M.J., *et al.* (2021) Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, **325**, 1965-1977. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.6238>
- [17] 贺子轩, 沈振, 顾伦, 等. 多靶点粪便 DNA 检测技术在结肠直肠癌筛查中的应用价值研究进展[J]. 结直肠肛门外科, 2021, 27(6): 542-546.
- [18] Bocchetti, M., Ferraro, M.G., Ricciardiello, F., *et al.* (2021) The Role of microRNAs in Development of Colitis-Associated Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 3967-3981. <https://doi.org/10.3390/ijms22083967>
- [19] Chen, H., Xu, Z. and Liu, D. (2019) Small Non-Coding RNA and Colorectal Cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 3050-3057. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14209>
- [20] Keenan, J.I. and Frizelle, F.A. (2022) Biomarkers to Detect Early-Stage Colorectal Cancer. *Biomedicines*, **10**, 255. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020255>
- [21] Tjalsma, H., Boleij, A., Marchesi, J.R., *et al.* (2012) A Bacterial Driver-Passenger Model for Colorectal Cancer: Beyond the Usual Suspects. *Nature Reviews Microbiology*, **10**, 575-582. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2819>
- [22] Sears, C.L. and Garrett, W.S. (2014) Microbes, Microbiota, and Colon Cancer. *Cell Host & Microbe*, **15**, 317-328. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.007>
- [23] Avril, M. and DePaolo, R.W. (2021) “Driver-Passenger” Bacteria and Their Metabolites in the Pathogenesis of Colorectal Cancer. *Gut Microbes*, **13**, Article ID: 1941710. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1941710>
- [24] Huang, X., Lan, Y., Li, E., *et al.* (2021) Diagnostic Values of MMP-7, MMP-9, MMP-11, TIMP-1, TIMP-2, CEA, and

- CA19-9 in Patients with Colorectal Cancer. *Journal of International Medical Research*, **49**.  
<https://doi.org/10.1177/03000605211012570>
- [25] Chen, B., Xia, Z., Deng, Y.N., *et al.* (2019) Emerging microRNA Biomarkers for Colorectal Cancer Diagnosis and Prognosis. *Open Biology*, **9**, Article ID: 180212. <https://doi.org/10.1098/rsob.180212>
- [26] Sefrioui, D., Beaussire, L., Gillibert, A., *et al.* (2021) CEA, CA19-9, Circulating DNA and Circulating Tumour Cell Kinetics in Patients Treated for Metastatic Colorectal Cancer (mCRC). *British Journal of Cancer*, **125**, 725-733.  
<https://doi.org/10.1038/s41416-021-01431-9>
- [27] Qian, X., Wang, H., Ren, Z., *et al.* (2021) The Value of NLR, FIB, CEA and CA19-9 in Colorectal Cancer. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, **55**, 499-505. (In Chinese)
- [28] Zhao, X.Y., *et al.* (2021) Diagnostic Performance of microRNAs in Testicular Germ Cell Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aging (Albany NY)*, **13**, 19657-19677. <https://doi.org/10.18632/aging.203376>
- [29] Tsai, W.-S., Nimgaonkar, A., Segurado, O., *et al.* (2018) Prospective Clinical Study of Circulating Tumor Cells for Colorectal Cancer Screening. *Clinical Oncology*, **36**, 556. [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4\\_suppl.556](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.556)
- [30] 靳博, 向征. 循环肿瘤细胞在结直肠癌中的应用及研究进展[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(14): 2416-2420.
- [31] 刘莉, 蒋萍, 戈伟. ctDNA 在结直肠癌诊疗中的应用[J]. 中国医药导报, 2021, 18(21): 33-37.
- [32] 周鑫亚, 燕书明, 张萌萌, 等. 消化系统肿瘤液体活检研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2021, 30(9): 1060-1067.
- [33] Chen, Y., Wang, Z., Zhao, G., *et al.* (2019) Performance of a Novel Blood-Based Early Colorectal Cancer Screening Assay in Remaining Serum after the Blood Biochemical Test. *Disease Markers*, **2019**, Article ID: 5232780.  
<https://doi.org/10.1155/2019/5232780>
- [34] Zhao, G., Li, H., Yang, Z., *et al.* (2019) Multiplex Methylated DNA Testing in Plasma with High Sensitivity and Specificity for Colorectal Cancer Screening. *Cancer Medicine*, **8**, 5619-5628. <https://doi.org/10.1002/cam4.2475>
- [35] Ma, Z.Y., Law, W.L., Ng, E.K.O., *et al.* (2019) Methylated Septin 9 and Carcinoembryonic Antigen for Serological Diagnosis and Monitoring of Patients with Colorectal Cancer after Surgery. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 10326.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-46876-4>
- [36] He, N., Song, L., Kang, Q., *et al.* (2018) The Pathological Features of Colorectal Cancer Determine the Detection Performance on Blood ctDNA. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **17**.  
<https://doi.org/10.1177/1533033818791794>
- [37] Quintero, E., Castells, A., Bujanda, L., *et al.* (2012) Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 697-706. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1108895>
- [38] Spadaccini, M., Frazzoni, L., Vanella, G., *et al.* (2020) Efficacy and Tolerability of High- vs Low-Volume Split-Dose Bowel Cleansing Regimens for Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **18**, 1454-1465.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.10.044>
- [39] Mitsala, A., Tsalikidis, C., Pitiakoudis, M., *et al.* (2021) Artificial Intelligence in Colorectal Cancer Screening, Diagnosis and Treatment. A New Era. *Current Oncology*, **28**, 1581-1607. <https://doi.org/10.3390/curroncol28030149>
- [40] Spada, C., Pasha, S.F., Gross, S.A., *et al.* (2016) Accuracy of First- and Second-Generation Colon Capsules in Endoscopic Detection of Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **14**, 1533-1543.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.04.038>
- [41] Pecere, S., Senore, C., Hassan, C., *et al.* (2020) Accuracy of Colon Capsule Endoscopy for Advanced Neoplasia. *Gastrointestinal Endoscopy*, **91**, 406-414. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2019.09.041>
- [42] Stoop, E.M., de Haan, M.C., de Wijkerslooth, T.R., *et al.* (2012) Participation and Yield of Colonoscopy versus Non-Cathartic CT Colonography in Population-Based Screening for Colorectal Cancer: A Randomised Controlled Trial. *The Lancet Oncology*, **13**, 55-64. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70283-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70283-2)
- [43] González-Suárez, B., Pagés, M., Araujo, I.K., *et al.* (2020) Colon Capsule Endoscopy versus CT Colonography in FIT-Positive Colorectal Cancer Screening Subjects: A Prospective Randomised Trial—The VICOCA Study. *BMC Medicine*, **18**, 255. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01717-4>
- [44] Thoren, F., Johnsson, A.A., Brandberg, J., *et al.* (2019) CT Colonography: Implementation, Indications, and Technical Performance—A Follow-Up National Survey. *Acta Radiologica*, **60**, 271-277.  
<https://doi.org/10.1177/0284185118780899>
- [45] Done, J. and Fang, S.H. (2021) Young-Onset Colorectal Cancer: A Review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **13**, 856-866. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i8.856>