



Epidemiología y prevención del cáncer colorrectal

Epidemiology and prevention of colorectal cancer

10.20960/revcancer.00126

01/16/2026

Epidemiología y prevención del cáncer colorrectal

Epidemiology and prevention of colorectal cancer

Enrique Quintero Carrión

Catedrático de Medicina. Instituto Universitario de Tecnologías Biomédicas. Universidad de La Laguna. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Correspondencia: Enrique Quintero Carrión. Universidad de La Laguna. C/ Padre Herrera, s/n. 38200 La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

e-mail: equinter@ull.edu.es

Recibido: 16/11/2025

Aceptado: 01/12/2025

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Inteligencia artificial: en este artículo se ha utilizado la IA OpenEvidence para contrastar los datos mundiales actuales sobre la incidencia y la mortalidad del cáncer colorrectal.

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más prevalentes a nivel mundial, con una incidencia acumulada cercana al 4 %. En las últimas décadas, se ha observado un incremento significativo de casos en adultos < 50 años (CCR joven). La prevención primaria del CCR se basa en la modificación de factores de riesgo: mantener una actividad física regular y una dieta rica en frutas, verduras y cereales integrales, evitando el consumo de tabaco, de alcohol y de carnes procesadas. El riesgo individual de CCR depende principalmente de la edad y de la historia familiar de CCR. Respecto al cribado poblacional, la prueba inmunológica fecal (FIT) bienal es la estrategia

predominante en Europa, mientras que la colonoscopia cada 10 años es la más utilizada en EE. UU. Existe controversia respecto a la edad de inicio del cribado: las guías de práctica clínica estadounidenses y australiana recomiendan comenzar a los 45 años, mientras que la mayoría de guías europeas lo inician a los 50 años. En la población de riesgo medio, tanto el FIT como la colonoscopia cada 10 años tienen un impacto similar en la reducción de la mortalidad y de la incidencia del CCR. En el cribado familiar para CCR no sindrómico, dirigido a individuos con un caso índice < 50 años al diagnóstico o ≥ 2 familiares de primer grado afectados de CCR, la estrategia recomendada es la colonoscopia cada 5 años, comenzando el cribado a los 40 años o 10 años antes del caso más joven en la familia.

Palabras clave: Epidemiología. Cribado población riesgo medio. Cribado población de riesgo familiar. FIT. Colonoscopia.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is one of the most prevalent neoplasms worldwide, with a cumulative incidence close to 4 %. In recent decades, a significant increase in cases has been observed in adults < 50 years (early-onset CRC). Primary prevention of CRC is based on the modification of risk factors: maintaining regular physical activity, a diet rich in fruits, vegetables, and whole grains, and avoiding the consumption of tobacco, alcohol, and processed meats. The individual risk of CRC depends mainly on age and family history of CRC. Regarding population screening, biennial fecal immunochemical testing (FIT) is the predominant strategy in Europe, while colonoscopy every 10 years is the most used in the U.S. There is controversy regarding the starting age for screening: U.S. and Australian clinical practice guidelines recommend starting at 45 years, while most European guidelines begin at 50 years. In the average-risk population, both FIT and colonoscopy every 10 years have a similar impact on reducing CRC mortality and incidence. In familial screening for non-

syndromic CRC, aimed at individuals with an index case < 50 years at diagnosis or ≥ 2 affected first-degree relatives, the recommended screening strategy is colonoscopy every 5 years, starting at 40 years or 10 years before the youngest case in the family.

Keywords: Epidemiology. Screening average risk population. Screening familial risk. FIT. Colonoscopy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad multifactorial compleja, cuya etiología abarca factores genéticos y ambientales y enfermedades inflamatorias del tracto digestivo. Recientemente se han producido avances fundamentales en la comprensión de la biología y de la genética del CCR. Este conocimiento está incorporándose poco a poco a la práctica clínica, lo que ha permitido estratificar mejor el riesgo individual de desarrollar CCR, mejorar los métodos de cribado y predecir los beneficios de las nuevas terapias contra el cáncer, lo que ha mejorado sustancialmente el pronóstico de esta neoplasia.

El CCR se origina por la proliferación de células epiteliales del colon y del recto, generalmente originadas en las criptas glandulares, lo que da lugar a la formación de lesiones premalignas denominadas *pólipos adenomatosos o serrados*, que pueden evolucionar hacia el adenocarcinoma. Originalmente se propuso que la transformación del epitelio colónico normal en cáncer se producía mediante la acumulación de aberraciones genéticas somáticas de forma gradual, siguiendo la secuencia estereotipada adenoma-carcinoma. Si bien este modelo sigue siendo válido, investigaciones recientes han identificado hasta tres vías moleculares principales que inducen la transformación maligna del epitelio colónico: la vía de la inestabilidad cromosómica, la vía de la inestabilidad de microsatélites y la vía del

fenotipo metilador de islas CpG. Cada una de ellas se caracteriza por el predominio de cambios genéticos y epigenéticos específicos.

En aproximadamente el 70 % de casos el tumor se desarrolla de una forma esporádica; es decir, en individuos sin antecedentes familiares de la enfermedad, mientras que en un 25 % de casos existen antecedentes de uno o de varios familiares de primer grado afectados (CCR familiar no sindrómico). Aproximadamente el 5 % de los casos restantes, se desarrolla en individuos con un síndrome hereditario o con una enfermedad inflamatoria intestinal crónica.

La prevención del CCR consiste en implementar medidas para evitar el desarrollo de la enfermedad (prevención primaria), la detección de lesiones precursoras mediante el cribado poblacional (prevención secundaria) y la búsqueda de lesiones metacrónicas en pacientes que ya han padecido la enfermedad (prevención terciaria).

En este artículo se actualizan los aspectos más relevantes relacionados con la epidemiología, la prevención primaria y la secundaria del CCR, particularmente en lo que hace referencia al cribado en población de riesgo medio y familiar (CCR hereditario no sindrómico).

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia

El CCR es el tercer tumor maligno más frecuente a nivel mundial, con una carga global creciente en las últimas décadas. La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) estima que, en 2020, se produjeron más de 1,9 millones de casos nuevos y 930 000 muertes por CCR en todo el mundo, con una distribución geográfica desigual. Las tasas de incidencia más altas se observan en países desarrollados, como Australia, Nueva Zelanda, Europa occidental y Estados Unidos, donde pueden superar los 40 casos por cada 100 000 habitantes en hombres. Por el contrario, las tasas más bajas se registran en regiones de África y Asia meridional, con menos de 5 casos por cada 100 000 habitantes en mujeres (1,2) (Fig. 1).

Estas diferencias geográficas se atribuyen a factores dietéticos y ambientales, al nivel socioeconómico y a la implementación o no del cribado del CCR.

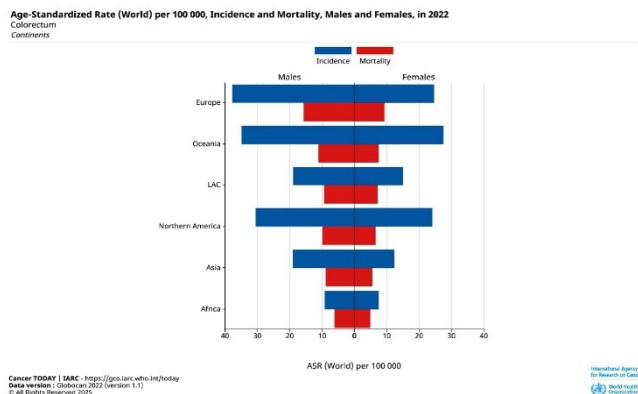


Figura 1. Tasas mundiales de incidencia (barras azules) y mortalidad (barras rojas) del cáncer colorrectal en hombres y mujeres en 2022.

La tendencia global indica un aumento sostenido en el número absoluto de casos, impulsado principalmente por el crecimiento y el envejecimiento poblacional. En EE. UU. la incidencia promedio a lo largo de la vida es aproximadamente de un 4 %. La IARC estima que para 2040 habrá 3,2 millones de casos nuevos y 1,6 millones de muertes anuales, lo que representa incrementos del 63 % y del 73 %, respectivamente, respecto a 2020 (2).

En cuanto a la distribución por edad, se observa un fenómeno preocupante: la incidencia en adultos jóvenes (< 50 años) está aumentando en numerosos países, especialmente en economías emergentes y en países desarrollados, mientras que en adultos mayores la tendencia es estable o decreciente en países desarrollados (3,4). Este cambio epidemiológico ha suscitado el debate sobre la necesidad de adaptar las estrategias actualmente establecidas en la mayoría de los programas de cribado poblacional.

El informe de la IARC indica que la incidencia del CCR en España se sitúa entre las más altas de Europa, con tasas ajustadas por edad superiores a 40 casos por cada 100 000 habitantes/año en ambos sexos, lo que posiciona a España entre los países de alto riesgo en la

región europea (3). La tendencia histórica muestra un aumento sostenido de la incidencia desde la década de 1990, especialmente en varones, aunque en la última década este crecimiento se ha estabilizado, en parte gracias a la implantación progresiva de programas de cribado poblacional (5) (Fig. 2). Según la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), analizando conjuntamente ambos sexos, el CCR es el tumor maligno más incidente en España: se estiman 44 573 casos nuevos para 2025, lo que representa 86 casos por cada 100 000 habitantes/año (15,1 % de todos los nuevos casos de cáncer en ambos sexos) (6). En relación a su distribución por sexos, ocupa la segunda posición entre los hombres, por detrás del cáncer de próstata, y entre las mujeres, por detrás del cáncer de mama.

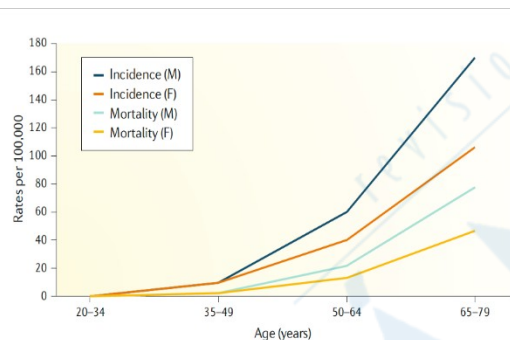


Fig. 4 | Incidence and mortality of colorectal cancer by age and sex worldwide. Incidence rates and mortality rates of colorectal cancer increase with age. The rates are higher in men than in women, with the difference becoming evident after age 50 years. Rates are per 100,000 persons per year; F, female sex; M, male sex. Data from GLOBOCAN 2018 (REF. 1).

Figura 2. Tasas mundiales de incidencia y de mortalidad del cáncer colorrectal en hombres y mujeres.

En cuanto a su localización, el cáncer de colon tiene una incidencia 2-3 veces superior a la del cáncer de recto (2). Históricamente, la incidencia del CCR izquierdo (colon descendente, sigma y recto) ha sido más elevada (51 %) que la del CCR derecho (colon ascendente y transversal) (42 %). En los últimos años se ha observado un aumento progresivo en la detección de cáncer de colon derecho (proximal), especialmente en el ciego (7). Este cambio en la distribución anatómica del CCR se atribuye parcialmente a mejoras en el

diagnóstico y en el tratamiento, así como al aumento en la práctica de colonoscopias y a la resección de pólipos adenomatosos o serrados en el colon distal, lo que ha reducido la incidencia de cáncer izquierdo y ha hecho más evidente la proporción de tumores derechos (7). Existen diferencias biológicas relevantes entre los tumores de colon derecho e izquierdo. Los tumores derechos presentan una mayor frecuencia de lesiones serradas, frecuentemente planas, con mutaciones BRAF V600E, alta inestabilidad de microsatélites y alto fenotipo metilador de isla CpG, mientras que el cáncer de colon distal se caracteriza por alta inestabilidad cromosómica, lo que contribuye a un comportamiento clínico y respuesta terapéutica diferentes (8). El CCR proximal suele diagnosticarse en pacientes de mayor edad, con lesiones más voluminosas y en estadios más avanzados; presenta un peor pronóstico comparado con los tumores izquierdos (7).

En relación a la distribución por estadios tumorales al diagnóstico, una revisión sistemática, que incluyó a 46 países y 3,8 millones de pacientes, mostró que la proporción de CCR metastásico al momento del diagnóstico varió considerablemente entre países, con un rango de 16,2 % a 28,2 % y una mediana de 23,7 %. Las proporciones más altas de enfermedad metastásica se presentaron en pacientes jóvenes, en tumores de colon y en regiones sin programas de cribado poblacional, mientras que no hubo diferencias significativas entre sexos (9).

MORTALIDAD

La mortalidad ajustada por edad ha disminuido en países desarrollados gracias a la implementación de los programas de cribado y a los avances terapéuticos (1-3). En estos países, la mortalidad por CCR ha descendido cerca de un 2 % anual en la última década. Sin embargo, en países en vías de desarrollo, la mortalidad continúa en aumento, lo que refleja la occidentalización de los estilos de vida y la falta de acceso a programas de cribado (2-4).

En España, la mortalidad por CCR muestra una tendencia general a la disminución en la última década, especialmente en personas mayores de 70 años, aunque persisten diferencias por sexo y edad. Según la REDECAN, en 2025 se espera que se produzcan 15 198 defunciones por CCR, lo que representa 30 defunciones por cada 100 000 habitantes/año (6). La disminución global de la mortalidad se atribuye a la implantación progresiva de programas de cribado poblacional y a los avances terapéuticos.

CÁNCER COLORRECTAL JOVEN

En las últimas décadas se ha observado un aumento en la incidencia y en la mortalidad del CCR en personas jóvenes (< 50 años), especialmente en países desarrollados. La proporción de casos diagnosticados aumentó desde un 11 % en 1995 a un 20 % en 2019. Actualmente, aproximadamente el 10-15 % de los nuevos diagnósticos de CCR ocurren en este grupo etario, y se estima que para 2030 representarán hasta el 25 % de todos los CCR (10-14). La American Cancer Society estimó que en 2023 hubo cerca de 19 550 diagnósticos y 3750 muertes por CCR en menores de 50 años en EE. UU., con un incremento anual de la incidencia y de la mortalidad de aproximadamente 1-2 % en este grupo (12).

La etiopatogenia del CCR joven es multifactorial. Aunque el 20 % de los casos en jóvenes se asocia a síndromes hereditarios (como el de Lynch y poliposis adenomatosa familiar), la mayoría se trata de casos esporádicos y sin antecedentes familiares (2,4,5). Factores ambientales y de estilo de vida, como la obesidad, el sedentarismo, la dieta rica en carnes procesadas, el consumo de antibióticos y alteraciones en la microbiota intestinal, se han relacionado con el aumento de casos (14,15). La presentación clínica en el CCR joven ocurre preferentemente en estadios avanzados debido a la ausencia de programas de cribado en menores de 50 años y a retrasos en el diagnóstico por baja sospecha clínica (15). Molecularmente, el CCR en jóvenes presenta mayor prevalencia de inestabilidad de

microsatélites alta, especialmente asociada a síndromes hereditarios, como el de Lynch, y menor frecuencia de mutaciones en BRAF V600E y APC en comparación con los tumores de pacientes de mayor edad (12).

FACTORES DE RIESGO

La prevención del CCR depende en gran medida de la identificación y del manejo de los factores de riesgo. Estos se dividen en dos grandes categorías: no modificables y modificables, y su presencia tiene un impacto directo en la decisión sobre la estrategia más recomendable de cribado (16).

FACTORES NO MODIFICABLES

Los factores de riesgo no modificables para CCR incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, la historia familiar de CCR o adenomas avanzados, la presencia de síndromes hereditarios (por ejemplo: síndrome de Lynch y la poliposis adenomatosa familiar) y enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn con afectación colónica. Estos factores de riesgo permiten identificar a individuos asintomáticos de alto riesgo susceptibles de ser incluidos en programas específicos de cribado del CCR (16) (Tabla I).

Tabla I. Factores de riesgo no modificables y modificables para CCR

Factores de riesgo	Riesgo relativo (RR)	Magnitud del riesgo	Comentario	Referencias
No modificables				
- Edad avanzada	RR: 2,0-4,0	Alto	El riesgo aumenta	(10,13)

(> 50 años)			progresivamente con la edad	
- Sexo masculino	RR: 1,2-1,3	Moderado	Aproximadamente 1,4 veces mayor riesgo que las mujeres	(10,13,15)
- Historia familiar en primer grado	RR: 1,9-4,0	Alto	Mayor riesgo si diagnóstico < 50 años, hermanos afectados, > 2 casos afectados o si FPG con pólipos y CCR	(17-20)
- Síndromes hereditarios (Lynch, FAP o MUTYH)	RR: 10-100	Muy alto	El riesgo depende del gen y de la penetrancia	(25,26)
Raza/etnia (afroamericanos)	RR: 1,2-1,5	Moderado	La incidencia y la mortalidad aumentan en afroamericanos	(29)
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica	RR: 2,0-3,0	Alto	El riesgo aumenta con la duración y la extensión de la enfermedad	(23,24)
- Polimorfismos	RR:	Moderado	La suma de	(21,22)

genéticos de alto riesgo	1,5-2,5 (por SD de PRS)	o-alto	polimorfismos aumenta el riesgo absoluto	
- Dieta baja en calcio (< 1 g/día) / lácteos (< 1 porción diaria)	RR: 1,2-1,3	Moderado	Bajo consumo asociado a mayor riesgo	[25]
Modificables				
- Dieta occidental (alta en carnes rojas y procesadas y en azúcares refinados)	RR: 1,67 (alta frente a baja)	Moderado o-alto	Incrementa adenomas y CRC joven	(27,28)
- Consumo frecuente de bebidas azucaradas	RR: 2,18 (≥ 2 / día frente a < 1/se m)	Alto	Riesgo especialmente en jóvenes	(28)
- Obesidad (IMC ≥ 30)	RR 1,27-2,0	Moderado	Mayor riesgo en mujeres y en obesos desde edades tempranas	(27,28)

- Tabaquismo	RR: 2,17 (fumad or actual frente a nunca)	Alto	Aumenta pólipos y CRC; relevante en lesiones serradas	(27,28)
- Consumo excesivo de alcohol (> 30 g/enol/día)	RR: 1,2-1,5	Moderad o	Riesgo mayor en hombres	(28)
- Baja actividad física (< 150 minutos de actividad física moderada/s em)	RR: 1,3-1,5	Moderad o	La actividad física reduce el riesgo hasta un 30 %	(27)
- Dieta baja en fibra (< 15 g/día)	RR: 1,2-1,4	Moderad o	Menor protección contra CRC	[25]
- Dieta baja en calcio (< 1 g/día) /lácteos (< 1 porción diaria)	RR: 1,2-1,3	Moderad o	Bajo consumo asociado a mayor riesgo	(27)

La edad es el factor más determinante para el desarrollo de esta neoplasia en ausencia de antecedentes personales o familiares. Más del 85 % de los casos se diagnostican en personas mayores de 50 años, aunque, como se ha comentado previamente, en las últimas décadas se observa también un aumento de casos con CCR joven.

El sexo masculino presenta una mayor incidencia y mortalidad por CCR en comparación con el femenino, principalmente en países desarrollados (Fig. 1). En EE. UU. el riesgo de CCR es 23,4 por cada 100 000 habitantes en hombres frente al 16,2 por cada 100 000 habitantes en mujeres, con una razón hombre-mujer de 1,4. Por otra parte, la mortalidad ajustada por edad es aproximadamente un 43 % mayor en hombres (15,7 por cada 100 000 habitantes) que en mujeres (11,0 por 100 000 habitantes) (10,13). Además, los hombres tienden a desarrollar tumores en localizaciones distales, mientras que las mujeres presentan más frecuentemente tumores proximales, que suelen ser más agresivos y de peor pronóstico. Las mujeres jóvenes muestran una supervivencia superior, posiblemente relacionada con factores hormonales.

El riesgo de CCR en un individuo varía significativamente según su historia familiar de CCR, especialmente en función del número de familiares afectados, del grado de parentesco y de la edad al diagnóstico del familiar. En términos de riesgo absoluto, una persona con un familiar de primer grado (FPG) con CCR tiene una probabilidad acumulada del 4,8 % de desarrollar CCR antes de los 85 años, similar a la de la población sin antecedentes familiares de CCR. El riesgo aumenta al 8,2 % si hay dos o más FPG afectados y hasta a un 11 % si el FPG se diagnosticó antes de los 50 años (17).

Recientemente, se ha constatado que el riesgo de desarrollar neoplasia colorrectal avanzada (NCA: pólipos adenomatosos o serrados ≥ 10 mm, tubulovelloso, con displasia grave o CCR) casi se duplica en individuos que tienen dos FPG con CCR (OR: 1,90; IC 95 %, 1,36-2,66; $p < 0,001$), pero no en aquellos con un solo FPG afectado

(18). Otros estudios han constatado que el riesgo de desarrollar CCR avanzado es 3-4 veces superior en personas con hermanos o dos FPG diagnosticados de CCR en comparación con aquellas con un solo FPG afectado por CCR o con personas sin antecedentes familiares (19,20). Teniendo en cuenta que los FPG comparten el genoma de sus familiares con CCR (padres, hijos o hermanos), se ha sugerido que pueden tener una mayor probabilidad de presentar variantes comunes de riesgo con genes de baja penetrancia, que les confieren un mayor riesgo de presentar la enfermedad en comparación con individuos sin antecedentes familiares. Esta hipótesis se investigó en un estudio de casos y controles (21), que analizó un panel de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), previamente identificados en estudios de asociación de genoma completo (GWAS). Se observó que los FPG de pacientes con CCR presentan una mayor carga de variantes genéticas de susceptibilidad común asociadas al riesgo de CCR en comparación con la población general. Una revisión sistemática (22), que analizó 33 estudios sobre modelos de predicción de riesgo poligénico para CCR incorporando múltiples SNP, concluyó que la adición de SNP a los modelos tradicionales de riesgo mejora modestamente la capacidad discriminativa para predecir el CCR, con un incremento promedio en el área bajo la curva (AUC) de 0,040 (IC 95 %, 0,035-0,045). En conjunto, la evidencia sugiere que los modelos de riesgo poligénico pueden ser útiles para la estratificación personalizada del riesgo y la optimización futura del cribado de CCR, pero aún requieren validación adicional y estudios de coste-efectividad antes de su implementación en la práctica clínica (Tabla I).

El riesgo de CCR en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica está claramente aumentado respecto a la población general, aunque su incidencia está descendiendo en los últimos años debido al cribado/vigilancia y a los avances terapéuticos (23,24). El aumento afecta tanto a pacientes con colitis ulcerosa como a aquellos con enfermedad de Crohn con afectación colónica, y depende

principalmente de la duración, de la extensión y de la severidad de la inflamación colónica. En la colitis ulcerosa, el riesgo acumulado de CCR se estima en aproximadamente un 2 % a los 10 años, un 8 % a los 20 años y hasta un 18 % a los 30 años de enfermedad, aunque estudios recientes muestran una tendencia hacia la disminución. En la enfermedad de Crohn con afectación colónica el riesgo es similar, con una razón de incidencia estandarizada de 2 a 2,5 veces respecto a la población general (23,24).

El riesgo de CCR en familiares de pacientes con síndromes hereditarios de CCR es elevado y depende del síndrome específico y del grado de parentesco. Los síndromes hereditarios más frecuentes incluyen el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar (FAP), la poliposis asociada a MUTYH y los síndromes hamartomatosos. En estos síndromes, los FPG presentan un riesgo acumulado de desarrollar CCR, que puede alcanzar entre el 60 % y el 100 % a lo largo de la vida, en función del síndrome y de la mutación genética involucrada (25,26). Por ejemplo, en el síndrome de Lynch, los FPG tienen un riesgo de hasta el 50 % para desarrollar CCR, mientras que en FAP el riesgo puede superar el 90 % si no se realiza colectomía profiláctica (25-27). Además, el riesgo es mayor si el familiar afectado fue diagnosticado antes de los 50 años o si existen múltiples familiares afectados (28).

FACTORES MODIFICABLES

Los factores modificables de riesgo para el CCR incluyen principalmente el patrón dietético occidental (alto consumo de carnes rojas y procesadas, de azúcares refinados y de bebidas azucaradas), la obesidad, el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol y la baja actividad física, así como un bajo consumo de fibra, calcio y productos lácteos (Tabla I). En los últimos 5 años, estudios de cohortes han confirmado que el aumento de la obesidad, especialmente desde edades tempranas, y el consumo elevado de bebidas azucaradas en

adolescentes y adultos jóvenes se asocian con un incremento significativo en la incidencia de CCR joven (28).

El consumo de carnes rojas y procesadas sigue siendo uno de los factores con mayor riesgo relativo, mientras que la actividad física regular y una dieta rica en fibra, calcio y productos lácteos tienen efectos protectores. El tabaquismo y el alcohol aumentan el riesgo; el primero es especialmente relevante en el desarrollo de lesiones precursoras, como los pólipos serrados (27-29) (Tabla I).

PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CÁNCER COLORRECTAL

Las medidas de prevención primaria, dirigidas a evitar el desarrollo del CCR, se centran en la adherencia a patrones de vida saludable, según la evidencia aportada por el World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) (30), que incluyen: a) mantener un peso corporal saludable y evitar la obesidad; b) realizar actividad física regular, al menos 150 minutos semanales de intensidad moderada; c) seguir una dieta rica en fibra, frutas, verduras, cereales integrales, calcio y productos lácteos; d) limitar el consumo de carnes rojas y procesadas, así como de bebidas azucaradas, y e) evitar el consumo de tabaco y moderar el consumo de alcohol (idealmente, no más de una bebida estándar al día). La evidencia reciente indica que la adherencia a estas recomendaciones puede reducir el riesgo de CCR hasta en un 50 % en la población general. Este impacto preventivo es más relevante en adultos jóvenes (30,31), en personas con antecedentes familiares (32) y en personas obesas (30).

QUIMIOPREVENCIÓN

La quimioprevención como estrategia de prevención primaria para el CCR se centra principalmente en el uso de aspirina a dosis bajas, que ha demostrado reducir la incidencia de adenomas y de CCR en poblaciones de riesgo medio y en ciertos subgrupos, especialmente adultos de 50 a 59 años con riesgo cardiovascular elevado y bajo

riesgo de sangrado (33). El efecto protector de la aspirina es dependiente de la duración del tratamiento y de la adherencia, y se observa principalmente tras varios años de uso continuo.

Un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con síndrome de Lynch demostró que la aspirina a dosis alta (600 mg/día) reduce la incidencia de CCR en esta población de alto riesgo (34). Sin embargo, en la población general, la evidencia proviene de estudios observacionales y de análisis secundarios de ensayos clínicos de prevención cardiovascular, que muestran una reducción modesta y dependiente del tiempo en la incidencia de CCR con el uso regular de aspirina. En cualquier caso, antes de establecer una recomendación al respecto, se requieren ensayos clínicos en población de riesgo medio que evalúen su eficacia para reducir la incidencia y la mortalidad por CCR, así como sus posibles riesgos.

La metformina ha mostrado resultados prometedores en la reducción de recurrencia de adenomas en pacientes con diabetes de tipo 2, aunque su uso en prevención primaria aún requiere mayor evidencia científica, con realización de nuevos ensayos clínicos (35). Los AINE y los inhibidores selectivos de COX-2 (p. ej., celecoxib) pueden reducir la incidencia de adenomas, pero su uso está limitado por el riesgo de eventos cardiovasculares y no se recomiendan en la población general fuera del contexto de ensayos clínicos (35).

Prevención secundaria del CCR (cribado)

La prevención secundaria o cribado se define como el proceso de invitación a una prueba diagnóstica para detectar el cáncer en una fase inicial, o sus lesiones precursoras en individuos asintomáticos con riesgo de padecer la enfermedad, con el objetivo de reducir la incidencia y la mortalidad asociadas al CCR (36).

En función de su capacidad para detectar lesiones premalignas, los métodos para el cribado del CCR se clasifican en dos categorías: a) pruebas en heces, que detectan principalmente el cáncer, e incluyen la detección de sangre oculta en heces (SOH), y el ADN exfoliado, y b)

exámenes estructurales (pruebas de imagen), que detectan tanto el cáncer como pólipos avanzados (adenomas o pólipos serrados ≥ 10 mm, componente vellosos o displasia de alto grado): incluyen la sigmoidoscopia flexible, la colonoscopia, la colonografía por tomografía computarizada y la cápsula endoscópica colónica (36). La colonoscopia es la única prueba directa que es diagnóstica y terapéutica (en un solo paso), mientras que el resto de las pruebas, en caso de un resultado positivo, requieren la realización de una colonoscopia (2 pasos) para completar el proceso de cribado. En la tabla II se comparan la precisión diagnóstica, las ventajas y las limitaciones de las pruebas mencionadas.

Tabla II. Precisión diagnóstica, ventajas y limitaciones de las pruebas de cribado del cáncer colorrectal (CCR)

Prueba (referencias)	Periodicidad	Sensibilidad para cáncer	Sensibilidad para pólipos avanzados	Ventajas	Limitaciones
Colonoscopia (36,45)	Cada 10 años	~95 %	~95 %	Diagnóstica y terapéutica Permite visualización completa Permite polipectomía Reduce la mortalidad	Baja adherencia (< 50 %) Requiere preparación intestinal y sedación Exploración incompleta en ~15 %

				y la incidencia del CCR	Es invasiva Riesgo de complicaciones (p. ej: sangrado o perforación intestinal) Capacidad restringida (carga logística elevada)
FIT (37,44,47)	Anual o bienal	~70-90 % (depende del punto de corte)	~20-40 %	No invasivo y bajo coste Se realiza en el domicilio Alta aceptabilidad No precisa restricciones dietéticas Reduce la mortalidad y la incidencia	Baja-moderada adherencia (40-65 %) Baja adherencia en rondas sucesivas Requiere repetición frecuente Baja sensibilidad para lesiones

				del CCR	serradas Requiere colonosco pia si test (+)
Sigmoidoscopia (37,45)	Cada 5-10 años	~44 %	~50 %	Menor riesgo de complicaciones que la colonosco pia Visualiza colon distal No necesita sedación Reduce la mortalidad y la incidencia del CCR	No visualiza colon proximal Requiere enema de limpieza Solo detecta lesiones en el recto/sigma Requiere colonosco pia si se detectan lesiones
Colonografía *Por TC (CTC) (37,45)	Cada 3 años	> 90 %	> 90 % (para > 10 mm)	Menos invasiva que la colonosco pia No requiere sedación Mínimas complicaciones	Requiere preparación intestinal intensiva Expone al paciente a radiación Baja sensibilida

				iones Detecta lesiones protruidas > 6 mm	d para pólipos planos o serrados Requiere colonosco pia si test (+) Alta tasa de hallazgos extracolón icos Adherenci a desconoci da en cribado poblaciona l Sin evidencia de impacto sobre la mortalidad
Cápsula endoscóp ica colónica* (45)	Cada 5 años	~88 %	~85 %	Mínimame nte invasiva No necesita sedación Puede	Elevado coste Requiere preparació n colónica Requiere colonosco

				realizarse a domicilio	pia si test (+) Adherencia desconocida en cribado poblacional Sin evidencia de impacto sobre la mortalidad
ADN-FIT fecal* (38,55)	3 años	> 90 %	~40-50 %	No invasivo Puede realizarse en el domicilio Mayor sensibilización para adenomas avanzados y lesiones serradas que el FIT	Elevado coste Requiere manipular heces Adherencia desconocida en cribado poblacional Requiere colonoscopia si test (+) Sin evidencia

					de impacto sobre la mortalidad
ADNtc (Sept9) (40,55)	?	48 %	~11 %	No invasivo Prueba sanguínea	Elevado coste Adherenci a desconoci da Requiere colonosco pia si test (+) Pobre rendimient o diagnóstic o Sin evidencia de impacto sobre la mortalidad

✱ Actualmente son pruebas de cribado alternativas al FIT o a la colonoscopia cuando el participante las rechaza (preferentemente en el cribado oportunista) o cuando no es posible realizar una colonoscopia completa.

Entre las pruebas fecales, el test inmunoquímico fecal (FIT) se ha consolidado como la opción preferente por su elevada precisión

diagnóstica, su facilidad de uso y su mejor adherencia frente a la prueba de guayaco (37). Para su análisis se utilizan anticuerpos monoclonales o policlonales anti globina humana. Su sensibilidad para detectar cáncer es buena: se sitúa entre el 70 % y el 90 % en la mayoría de los estudios, dependiendo del punto de corte de hemoglobina establecido. Sin embargo, su sensibilidad para detectar adenomas avanzados es baja (20-40 %), ya que muchos pólipos no sangran. Sus principales ventajas son su carácter no invasivo, que puede realizarse a domicilio y su bajo coste.

La prueba de ADN fecal combina el análisis con biomarcadores de ADN asociados a la carcinogénesis colorrectal (mutaciones en genes como *KRAS*, metilación de *BMP3* y *NDRG4*) con el FIT. Esto le confiere una sensibilidad para cáncer muy alta (> 90 %), similar a la colonoscopia. Para adenomas avanzados, su sensibilidad (~40-50 %) es superior a la del FIT estándar, aunque está muy por debajo de las pruebas estructurales. En los últimos años han surgido versiones de “nueva generación” y pruebas combinadas con ARN que mejoran su precisión diagnóstica. Sin embargo, tiene un coste elevado, con una tasa de falsos positivos superior a la del FIT, lo que deriva en la realización de más colonoscopias innecesarias (38).

En cuanto a las pruebas estructurales, la colonoscopia sigue siendo el tratamiento de referencia por su capacidad diagnóstica y terapéutica (36,38,39). La colonografía por tomografía computarizada y la cápsula endoscópica colónica son alternativas no invasivas, útiles en casos seleccionados o cuando la colonoscopia no es factible, aunque requieren preparación intestinal y su impacto en la reducción de la mortalidad es incierto (36,38). El cribado con sigmoidoscopia, aunque reduce la incidencia y la mortalidad por CCR en estudios a largo plazo, ha perdido popularidad debido a limitaciones técnicas y clínicas.

Recientemente, la FDA, en EE. UU., ha aprobado una prueba en sangre periférica que detecta ADN tumoral circulante (Epi proColon: gen Septina-9-metilado). Este método tiene una sensibilidad

moderada para detectar CCR precoz, pero muy baja para detectar pólipos adenomatosos o serrados avanzados (Tabla II), por lo que de momento no se recomienda como un método de primera línea en el cribado del CCR (40).

CRIBADO EN POBLACIÓN DE RIESGO MEDIO

El CCR representa un paradigma en la prevención oncológica. Su lenta progresión, que suele extenderse durante 10-15 años desde la aparición de una lesión premaligna (el adenoma convencional), hasta su transformación en adenocarcinoma invasivo ofrecen una ventana de oportunidad única para el cribado. Tradicionalmente, se ha considerado que la población de riesgo medio incluye a individuos asintomáticos mayores de 50 años, sin antecedentes personales ni familiares de CCR. Actualmente los FPG con solo un caso índice en la familia diagnosticado después de los 50 años se consideran individuos de riesgo medio al tener estos un riesgo similar de padecer CCR que la población general (17).

El reciente y preocupante aumento en la incidencia de CCR en adultos jóvenes ha sugerido reducir la edad de riesgo medio a los 45 años. Aunque la mayoría de guías de práctica clínica mantienen los 50 años como edad de inicio del cribado, en EE. UU., Australia y Corea del Sur recomiendan ya comenzar a los 45 años (41).

La aproximación al cribado puede plantearse de dos formas: a) cribado oportunista: consiste en la invitación esporádica al cribado por iniciativa del facultativo o del propio paciente, sin un registro centralizado. Su principal inconveniente es que puede generar variabilidad en la cobertura (inequidad) y en el seguimiento del proceso, y b) cribado poblacional: se basa en programas organizados que identifican a la población diana, envían invitaciones sistemáticas, monitorizan la participación y garantizan el seguimiento de los resultados y de la calidad del proceso (42). Recientemente, la IARC ha informado de que los programas poblacionales mejoran la tasa de

participación y el cumplimiento con las pruebas de seguimiento tras un resultado positivo en comparación con el cribado oportunista (43). Las dos principales estrategias de cribado del CCR en población de riesgo medio son el FIT anual o bienal y la colonoscopia cada diez años. En Australia y Europa, donde se han implementado programas organizados de cribado en la mayoría de los países, el FIT bienal es la estrategia predominante (44). En cambio, en EE. UU., donde el cribado es mayoritariamente oportunista, la colonoscopia cada diez años es la estrategia más utilizada (45,46). En España, el cribado poblacional del CCR se dirige a personas asintomáticas de entre 50 y 69 años mediante FIT bienal, aunque está previsto ampliarlo hasta a los 75 años próximamente. El punto de corte de hemoglobina para FIT varía entre comunidades autónomas (CC. AA.), pero la mayoría utiliza 20 µg Hb/g de heces como umbral estándar, en línea con la práctica europea (44,47) (Fig. 3).

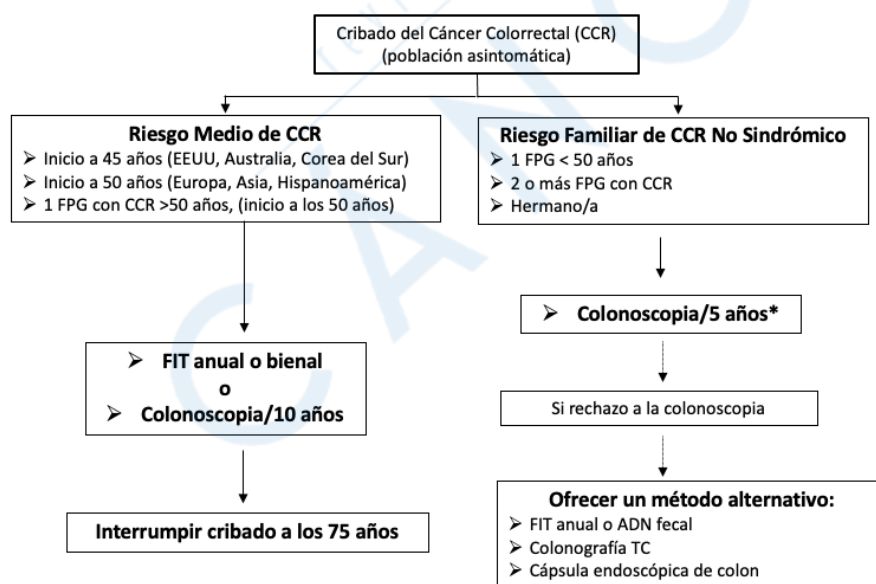


Figura 3. Algoritmo para el cribado poblacional (riesgo medio) y familiar (CCR no sintomático).

La tasa de participación nacional ha mejorado en los últimos años, situándose en torno al 44 % en 2020, aunque persisten diferencias

notables entre CC. AA.: regiones como el País Vasco y Navarra superan el 65-70 %, mientras que Andalucía, Extremadura y Ceuta-Melilla presentan tasas inferiores al 20 %. La participación es mayor en mujeres y en los grupos de mayor edad dentro del rango establecido (47,48).

En cuanto a la detección, la tasa de positividad del FIT oscila entre el 5 % y el 7 %, según el punto de corte para la hemoglobina fecal, la ronda y la región. La tasa de detección del CCR se sitúa en torno a 3-3,5 por 1000 personas cribadas, y la de la neoplasia avanzada (adenomas avanzados y cáncer) entre 24 y 32 por 1000 personas cribadas, que es consistentemente más alta en varones. La adherencia a la colonoscopia tras un FIT positivo es elevada, superando el 85-90 % en la mayoría de los programas (49).

Dos revisiones sistemáticas recientes de ensayos clínicos aleatorizados han constatado que el cribado reduce tanto la incidencia como la mortalidad por CCR, aunque el grado de reducción varía según la estrategia utilizada y la adherencia (46,50). Cuatro grandes ECA (UKFSST, SCORE, NORCCAP y PLCO) mostraron que la sigmoidoscopia reduce significativamente la mortalidad por CCR distal ($IRR \approx 0,73$; IC 95 %, 0,66-0,82) en comparación con la población general sin cribado, aunque el beneficio es limitado para el CCR proximal (46). Asimismo, el cribado con SOH (guayaco) también redujo la mortalidad, pero en menor magnitud ($IRR \approx 0,88$; IC 95 %, 0,80-0,96) que para la sigmoidoscopia (50).

El estudio NordICC (51), realizado en Suecia, Noruega, Polonia y Países Bajos, comparó la eficacia de la colonoscopia frente a no cribado en 84 585 individuos asintomáticos. El análisis por intención de cribado mostró una reducción significativa en la incidencia de CCR, aunque no en la mortalidad. Sin embargo, en el análisis por protocolo, la colonoscopia redujo la mortalidad por CCR hasta en un 50 %, ajustando por la adherencia (51).

El único ECA que ha comparado la eficacia de la invitación con FIT bienal frente a una colonoscopia de cribado en población de riesgo

medio se ha realizado en España (COLONPREV) (52,53). Este estudio multicéntrico incluyó a 53 051 individuos asintomáticos de entre 50 y 69 años. Se asignaron aleatoriamente 26 332 individuos al grupo colonoscopia y 26 719 al grupo FIT. El riesgo de muerte por CCR a los 10 años fue similar en ambas estrategias: del 0,22 % (55 muertes) en el grupo de colonoscopia y del 0,24 % (60 muertes) en el grupo de FIT (RR, 0,92; IC 95 %, 0,64-1,32;). Por otro lado, según el análisis por cribado recibido, los individuos invitados tanto a colonoscopia (RR, 0,10; IC 95 %, 0,02-0,43) como a FIT (RR, 0,28; IC 95 %, 0,15-0,51) presentaron reducciones significativas en la mortalidad por CCR en comparación con los no participantes. Finalmente, el riesgo de CCR (incidencia) fue similar en ambas estrategias, 1,13 % (286 casos) en el grupo invitado a colonoscopia y 1,22 % (314 casos) en el grupo invitado a FIT (RR, 0,92; IC95 %, 0,79-1,08). La participación en este estudio fue significativamente mayor en el grupo FIT (39,9 %) respecto al grupo colonoscopia (31,8 %), lo que influyó de una forma determinante en los resultados (52,53).

La participación es el parámetro más determinante para la eficacia del cribado poblacional del CCR. En el cribado con FIT la evidencia demuestra que altas tasas de participación acumulada (≥ 80 %) se asocian con reducciones sustanciales en la incidencia y en la mortalidad por CCR debidas a la detección precoz y a la prevención mediante la identificación y la extirpación de lesiones premalignas (52).

Un metaanálisis reciente, que analizó la participación acumulada al cribado con FIT anual y bienal, mostró que esta aumenta gradualmente con cada ronda de cribado, alcanzando tasas de hasta 78,4 % para el FIT anual y 74,9 % para el FIT bienal (54). El rendimiento acumulado en la detección de NCA también se incrementó en rondas sucesivas: en el cribado anual, la tasa acumulada de detección de NCA después de tres rondas fue del 2,5 %, y en el cribado bienal, tras cuatro rondas, fue del 5,1 %. Sin embargo, la tasa de detección de NCA por ronda disminuyó

progresivamente a medida que avanzaba el número de rondas, lo que indica un beneficio incremental decreciente en la detección de NCA. Así, aunque la participación mejora ligeramente con las rondas sucesivas, la eficiencia en la detección de NCA disminuye con el tiempo. Ello sugiere que en futuras revisiones de las guías de práctica clínica se contemplen nuevas estrategias personalizadas, como ampliar los intervalos de cribado en individuos con FIT negativos repetidos, lo que podría optimizar la efectividad y la relación coste-beneficio de los programas poblacionales de cribado del CCR.

El cribado poblacional del CCR en adultos de riesgo medio, además de reducir la mortalidad y la incidencia del CCR, es coste-efectivo comparado con no realizar cribado. El FIT anual es la estrategia no invasiva más coste-efectiva para el cribado poblacional en condiciones de baja adherencia. Bajo condiciones realistas de adherencia (45 % al test inicial, 40 % a colonoscopia de seguimiento), el FIT anual proporciona 121 años de vida ganados por cada 1000 personas cribadas y un beneficio monetario neto de 5883 dólares por persona, superando a otras estrategias no invasivas, como el test de ADN en heces trienal y el test sanguíneo trienal (55). La colonoscopia cada 10 años puede ser coste-efectiva en regiones con suficiente capacidad endoscópica, pero su coste y su menor aceptación limitan su aplicabilidad en sistemas con recursos restringidos.

En resumen, la adherencia poblacional y la capacidad del sistema sanitario son determinantes claves de la coste-efectividad del cribado del CCR; el FIT anual o bienal es la estrategia más eficiente en la mayoría de los escenarios de recursos limitados y baja adherencia.

CRIBADO EN POBLACIÓN DE RIESGO FAMILIAR (CCR NO SINDRÓMICO)

El cribado familiar del CCR no sindrómico se dirige a individuos con uno o más FPG con CCR, sin criterios de CCR hereditario (herencia mendeliana). La evidencia actual confirma que estos individuos presentan un riesgo aumentado de CCR y de NCA, especialmente si el

caso índice tiene una edad inferior a los 50 años en el momento del diagnóstico o si existen dos o más FPG afectados de CCR, independientemente de la edad al diagnóstico (17,18). Actualmente, estos individuos se remiten a las clínicas de alto riesgo de CCR de los hospitales de referencia para el cribado con colonoscopia a partir de los 40 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del caso índice, con intervalos de repetición cada 5 años (47) (Fig. 3). Sin embargo, la eficacia del cribado con colonoscopia en esta población es subóptima, con tasas de participación mundiales inferiores al 50 %. En España, un estudio multicéntrico mostró que la adherencia al cribado en esta población de riesgo es del 38 % (56). Esta baja adherencia se ha relacionado, en parte, con el carácter oportunista del cribado familiar, que depende de la iniciativa de los facultativos que identifican a estos individuos o de los propios familiares afectados. Otros factores que pueden influir en la baja adherencia al cribado familiar son el escaso conocimiento sobre el riesgo de padecer la enfermedad, el miedo a presentar un CCR o a la propia colonoscopia. En este contexto, se han evaluado métodos de cribado alternativos a la colonoscopia, como el FIT o la cápsula endoscópica de colon. Un metaanálisis de 12 estudios, que incluyó a 6204 participantes, analizó la precisión diagnóstica del FIT para detectar CCR y NCA en FPG, mostrando una sensibilidad para detectar CCR del 86 %, pero tan solo del 46 % para detectar adenomas avanzados (57). Un ECA (COLONFAM) que comparó la eficacia del FIT anual (durante 3 años) y la colonoscopia en esta población de riesgo mostró que el FIT era equivalente a la colonoscopia para detectar CCR o NCA (58). Este estudio unicéntrico incluyó solo a FPG que acudían a la clínica de alto riesgo de CCR para solicitar el cribado y no a todos los FPG elegibles por familia, por lo que no pudo aportar datos referentes a la adherencia al cribado en esta población de riesgo. Por ello, el mismo grupo realizó posteriormente un ECA multicéntrico (PARCOFIT) que comparó, por primera vez, la participación y la eficacia para detectar NCA tras la invitación al cribado con FIT anual (3 años consecutivos) frente a una

colonoscopia en FPG de alto riesgo (59). La invitación al cribado se dirigió a todos los FPG elegibles por familia. En este estudio, la adherencia al cribado en el grupo invitado a FIT anual (35,9 %) no mejoró significativamente a la observada en el grupo invitado a colonoscopia (34,1 %). Asimismo, la tasa de detección de NCA fue significativamente superior entre los participantes del grupo colonoscopia que en los del grupo FIT. Por lo tanto, los resultados obtenidos hasta ahora no confirman la hipótesis de que el cribado familiar del CCR mediante FIT puede ser mejor aceptado e igualmente efectivo que el cribado con colonoscopia para detectar NCA en este grupo de riesgo.

Finalmente, el único ECA que ha comparado la adherencia y la eficacia del cribado mediante la cápsula endoscópica de colon ($n = 165$) frente a la colonoscopia ($n = 164$) en la población de riesgo familiar mostró una aceptación similar entre ambos grupos: 55,8 % en los invitados a cápsula endoscópica de colon y 52,2 % en los invitados a colonoscopia (OR 0,86; IC 95 %, 0,51-1,44; $p = 0,57$) (60). Sin embargo, la mayoría de los participantes asignados a cápsula endoscópica de colon (57 %) prefirieron realizarse una colonoscopia. La principal razón para rechazar la videocápsula de colon fue la falta de disposición a repetir la preparación intestinal en caso de un resultado positivo. En este estudio, la detección de lesiones significativas fue similar en ambos grupos (11,7 % en el grupo de cápsula colónica y 11,5 % en el grupo de colonoscopia). Por tanto, la cápsula endoscópica de colon no debe considerarse como método de cribado de primera línea en FPG de pacientes con CCR, aunque por su similar eficacia para detectar NCA puede contemplarse como una estrategia de rescate válida para los casos que rechazan la colonoscopia.

CONCLUSIONES SOBRE EL CRIBADO DEL CCR

En la población de riesgo medio, la evidencia científica demuestra que las estrategias más ampliamente implementadas, el FIT bienal y

la colonoscopia cada diez años, ofrecen una eficacia y coste-efectividad similares en términos de detección precoz y prevención siempre que se logren altas tasas de participación y de adherencia.

La participación en el cribado es el factor clave que determina el impacto poblacional del programa. Los datos disponibles muestran que, aunque la participación ha mejorado en España, existe un margen significativo de mejora, especialmente en determinadas regiones y grupos de población. El FIT, por su sencillez y mayor aceptación, facilita una mayor cobertura poblacional, lo que se traduce en mejores resultados globales. Asimismo, la tendencia hacia la personalización de los programas, considerando factores como la edad de inicio, la frecuencia de repetición y el ajuste de los intervalos en función de los resultados previos, permitirá optimizar la eficiencia y la sostenibilidad del cribado en el futuro.

En cuanto a la población con riesgo familiar de CCR no sindrómico, el cribado se recomienda en individuos con uno o más FPG afectados por CCR cuando el caso índice es diagnosticado antes de los 50 años o si existen varios FPG afectados (FPG de alto riesgo). Estos representan aproximadamente el 10 % de todos los individuos susceptibles cribados, ya que la gran mayoría de FPG tiene un caso índice diagnosticado después de los 50 años, que actualmente se incluyen en los programas poblacionales de riesgo medio, al tener un riesgo de CCR similar al de la población general.

Aunque la colonoscopia es la estrategia principal en FPG de alto riesgo, la participación es baja, en parte debido al carácter oportunista del cribado y a factores como el desconocimiento del riesgo de padecer la enfermedad o el temor al procedimiento. Estrategias alternativas de cribado, como la invitación FIT anual o a la cápsula endoscópica de colon, aunque tienen una sensibilidad aceptable para detectar NCA, no han mejorado de forma significativa la adherencia al cribado observada tras la invitación a una colonoscopia. Por ello, actualmente la colonoscopia cada 5 años sigue siendo la estrategia de elección para FPG con riesgo alto de CCR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global Burden of Colorectal Cancer in 2020 and 2040: Incidence and Mortality Estimates From GLOBOCAN. *Gut* 2023;72(2):338-44. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327736
 2. GBD 2019 Colorectal Cancer Collaborators. Global, Regional, and National Burden of Colorectal Cancer and Its Risk Factors, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7(7):627-47.
 3. Eng C, Yoshino T, Ruiz-García E, et al. Colorectal Cancer. *Lancet* 2024;404(10449):294-310. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00360-X
 4. Bray F, Laversanne M. Stat Bite: recent trends in colon cancer incidence at ages 25-49 vs 50-74 in 50 countries. *J Nat Cancer Inst* 2025;117(10):2146-7. DOI: 10.1093/jnci/djaf223
 5. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol* 2017;19(7):799-825. DOI: 10.1007/s12094-016-1607-9
 6. REDECAN. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2025. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2025. Disponible en: <https://redecn.org/storage/documentation/442e1d1a-4040-4674-81cf-5e6a67af6458.pdf>
 7. Szostek J, Serafin M, Mąka M, et al. Right-Sided Versus Left-Sided Colon Cancer-a 5-Year Single-Center Observational Study. *Cancers* 2025;17(3):537. DOI: 10.3390/cancers17030537
 8. Ugai T, Haruki K, Harrison TA, et al. Molecular Characteristics of Early-Onset Colorectal Cancer According to Detailed Anatomical Locations: Comparison with Later-Onset Cases. *Am J*
-

- Gastroenterol 2023;118(4):712-26. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002171
9. Guo L, Wang L, Cai L, et al. Global Distribution of Colorectal Cancer Staging at Diagnosis: An Evidence Synthesis. Clin Gastroenterol Hepatol 2025;23(12):2088-101. DOI: 10.1016/j.cgh.2024.11.019
 10. Keum N, Giovannucci E. Global Burden of Colorectal Cancer: Emerging Trends, Risk Factors and Prevention Strategies. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16(12):713-32. DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8
 11. Santucci C, Mignozzi S, Malvezzi M, et al. European Cancer Mortality Predictions for the Year 2024 With Focus on Colorectal Cancer. Ann Oncol 2024;35(3):308-16. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.12.003
 12. Sinicrope FA. Increasing Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer. New Engl J Med 2022;386(16):1547-58. DOI: 10.1056/NEJMra2200869
 13. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA Cancer J Clin 2024;74(1):12-49. DOI: 10.3322/caac.21820
 14. Spaander MCW, Zauber AG, Syngal S, et al. Young-Onset Colorectal Cancer. Nat Rev Dis Primers 2023;9(1):21. DOI: 10.1038/s41572-023-00432-7
 15. Rubin R. Rates of Colorectal and Other Cancers Are Rising in Young Adults, Puzzling Researchers. JAMA 2025;334(1):9-11. DOI: 10.1001/jama.2025.3237
 16. Issaka RB, Chan AT, Gupta S. AGA Clinical Practice Update on Risk Stratification for Colorectal Cancer Screening and Post-Polypectomy Surveillance: Expert Review. Gastroenterology 2023;165(5):1280-91. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.06.033
 17. Roos VH, Mangas-Sanjuan C, Rodríguez-Girondo M, et al. Effects of Family History on Relative and Absolute Risks for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin
-

- Gastroenterol Hepatol 2019;17(13):2657-67.e9. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.007
18. Quintero E, Carrillo M, Leoz M-L, et al. Risk of Advanced Neoplasia in First-Degree Relatives with Colorectal Cancer: A Large Multicenter Cross-Sectional Study. PLoS Med 2016;13(5): e1002008. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002008
 19. Ng SC, Lau JY, Chan FK, et al. Increased risk of advanced neoplasms among asymptomatic siblings of patients with colorectal cancer. Gastroenterology 2013;144(3):544-50. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.11.011
 20. Butterworth ASHJ, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. Eur J Cancer 2006;42(2):216-27. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.09.023
 21. Gargallo-Puyuelo CJ, Lanas Á, Carrera-Lasfuentes P, et al. Familial Colorectal Cancer and Genetic Susceptibility: Colorectal Risk Variants in First-Degree Relatives of Patients With Colorectal Cancer. Clin Transl Gastroenterol 2021;12(2),e00301. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000301
 22. Sassano M, Mariani M, Quaranta G, et al. Polygenic Risk Prediction Models for Colorectal Cancer: A Systematic Review. BMC Cancer 2022;22(1):65. DOI: 10.1186/s12885-021-09143-2
 23. Abu-Freha N, Cohen B, Gordon M, et al. Colorectal Cancer Among Inflammatory Bowel Disease Patients: Risk Factors and Prevalence Compared to the General Population. Front Med (Lausanne) 2023;10:1225616. DOI: 10.3389/fmed.2023.1225616
 24. Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. Gastroenterol 2022;162(3):715-30.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.035
 25. Samadder NJ, Baffy N, Giridhar KV, et al. Hereditary Cancer Syndromes-a Primer on Diagnosis and Management,
-

- Part 2: Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Mayo Clin Proc* 2019;94(6):1099-116. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.042
26. Kanth P, Grimmett J, Champine M, et al. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *Am J Gastroenterol* 2017;112(10):1509-25. DOI: 10.1038/ajg.2017.212
 27. Zhang X, Fan H, Han S, et al. Global Burden of Colon and Rectal Cancer and Attributable Risk Factors in 204 Countries and Territories From 1990 to 2021. *BMC Gastroenterology* 2025;25(1):332. DOI: 10.1186/s12876-025-03948-2
 28. Choe AR, Song EM, Seo H, et al. Different Modifiable Risk Factors for the Development of Non-Advanced Adenoma, Advanced Adenomatous Lesion, and Sessile Serrated Lesions, on Screening Colonoscopy. *Sci Rep* 2024;14(1):16865. DOI: 10.1038/s41598-024-67822-z
 29. Tsukanov VV, Vasyutin AV, Tonkikh JL. Risk Factors, Prevention and Screening of Colorectal Cancer: A Rising Problem. *World J Gastroenterology* 2025;31(5):98629. DOI: 10.3748/wjg.v31.i5.98629
 30. Chu AH, Lin K, Croker H, et al. Dietary-Lifestyle Patterns and Colorectal Cancer Risk: Global Cancer Update Programme (CUP Global) Systematic Literature Review. *Am J Clin Nutr* 2025;121(5):986-98. DOI: 10.1016/j.ajcnut.2025.01.014
 31. Luo Z, Dong X, Wang L, et al. Potential Reduction of Global Colorectal Cancer, 1990-2021. *J Natl Cancer Cent* 2025;5(3):313-21. DOI: 10.1016/j.jncc.2025.01.001
 32. Roshandel G, Ghasemi-Kebria F, Malekzadeh R. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Cancers* 2024;16(8):1530. DOI: 10.3390/cancers16081530
 33. Guirguis-Blake JM, Evans CV, Perdue LA, et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force.
-

- Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2022 Apr. Report No.: 21-05283-EF-1. DOI: 10.1001/jama.2022.3337
34. Burn J, Sheth H, Elliott F, et al. Cancer Prevention with Aspirin in Hereditary Colorectal Cancer (Lynch Syndrome), 10-Year Follow-Up and Registry-Based 20-Year Data in the CAPP2 Study: A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Trial. *Lancet* 2020;395(10240):1855-63. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30366-4
 35. Liang PS, Shaukat A, Crockett SD. AGA Clinical Practice Update on Chemoprevention for Colorectal Neoplasia: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:1327-36. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.02.014
 36. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;7;326(21):2172-8. DOI: 10.1001/jama.2021.20007
 37. Grobbee EJ, Wisse PHA, Schreuders EH, et al. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2022, 6, Cd009276. DOI: 10.1002/14651858.CD009276.pub2.
 38. Ebner DW, Fendrick AM, Kisiel JB, et al. Evaluating Benefit-to-Burden Ratios of the Established and Emerging Colorectal Cancer Screening Strategies. *J Nat Cancer Inst* 2025;djaf209. DOI: 10.1093/jnci/djaf209
 39. Zhang Y, Song K, Zhou Y, et al. Accuracy and Long-Term Effectiveness of Established Screening Modalities and Strategies in Colorectal Cancer Screening: An Umbrella Review. *Int J Cancer* 2025;157(1):126-38. DOI: 10.1002/ijc.35381
 40. Shaukat A, Ladabaum U, Kanth P, et al. AGA Clinical Practice Update on Current Role of Blood Tests for Colorectal
-

- Cancer Screening: Commentary. Clin Gastroenterol Hepatol 2025;23(9):1486-91. DOI: 10.1016/j.cgh.2025.04.003
41. Basu P. Changing paradigms in colorectal cancer screening. Journal Nat Cancer Inst 2025, 00(00), 1-3. DOI.org/10.1093/jnci/djaf267
 42. Senore C, Lansdorp-Vogelaar I, de Jonge L. Rationale for organized Colorectal cancer screening programs. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2023, 66, 101850, DOI. 10.1016/j.bpg.2023.101850.
 43. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, et al. The IARC perspective on colorectal cancer screening. N Engl J Med 2018;378(18):1734-40. DOI: 10.1056/NEJMs1714643
 44. Cardoso R, Guo F, Heisser T, et al. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. Lancet Oncol 2021;22(7):1002-13. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00199-6
 45. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastrointest Endosc 2017;86(1):18-33. DOI: 10.1016/j.gie.2017.04.003
 46. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2016;315(23):2576-94. DOI: 10.1001/jama.2016.3332
 47. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. Gastroenterol Hepatol 2018;41(9):585-96. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.07.012
 48. Portero de la Cruz S, Cebrino J. Uptake Patterns and Predictors of Colorectal Cancer Screening Among Adults
-

- Resident in Spain: A Population-Based Study From 2017 to 2020. *Front Public Health* 2023;11:1151225. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1151225
49. Salas Trejo D, Portillo Villares I, Espinàs Piñol JA, et al. Implementation of Colorectal Cancer Screening in Spain: Main Results 2006-2011. *Eur J Cancer Prev* 2017;26(1):17-26. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000232
50. Zheng S, Schrijvers JJA, Greuter MJW, et al. Effectiveness of Colorectal Cancer (CRC) Screening on All-Cause and CRC-Specific Mortality Reduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2023;15(7):1948. DOI: 10.3390/cancers15071948
51. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, et al. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *N Engl J Med* 2022;387(17):1547-56. DOI: 10.1056/NEJMoa2208375
52. Castells A, Quintero E, Bujanda L, et al. Effect of Invitation to Colonoscopy Versus Faecal Immunochemical Test Screening on Colorectal Cancer Mortality (COLONPREV): A Pragmatic, Randomised, Controlled, Non-Inferiority Trial. *Lancet* 2025;405(10486):1231-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)00145-X
53. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2012;366(8):697-706. DOI: 10.1056/NEJMoa1108895
54. Zhou Y, Li N, Luo J, et al. Participation and Yield in Multiple Rounds of Colorectal Cancer Screening Based on Fecal Immunochemical Test: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2025;120(3):524-30. DOI: 10.14309/ajg.00000000000003107
-

55. Nascimento de Lima P, Matrajt L, Coronado G, et al. Cost-Effectiveness of Noninvasive Colorectal Cancer Screening in Community Clinics. *JAMA Netw Open* 2025;8(1):e2454938. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.54938
 56. Bujanda L, Sarasqueta C, Zubiaurre L, et al. Low adherence to colonoscopy in the screening of first-degree relatives of patients with colorectal cancer. *Gut* 2007 56(12):1714-8. DOI: 10.1136/gut.2007.120709
 57. Katsoula A, Paschos P, Haidich AB, et al. Diagnostic accuracy of fecal immunochemical test in patients at increased risk for colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:1110-8. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.2309
 58. Quintero E, Carrillo M, Gimeno-García AZ, et al. Equivalency of Fecal Immunochemical Tests and Colonoscopy in Familial Colorectal Cancer Screening. *Gastroenterology* 2014;147(5):1021-30.e1-e16-7. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.004
 59. González-López N, Quintero E, García-Gimeno AZ, et al. Screening uptake of colonoscopy versus fecal immunochemical testing in first-degree relatives of patients with non-syndromic colorectal cancer: A multicenter, open-label, parallel-group, randomized trial (ParCoFit study). *PLoS Med* 2023;20(10):e1004298. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004298
 60. Adrián-de-Ganzo Z, Alarcón-Fernández O, Ramos L. Uptake of Colon Capsule Endoscopy vs Colonoscopy for Screening Relatives of Patients with Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(13):2293-301.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.032
-