

El cáncer de colon

Colon cancer

José Reyes¹, Carlos Dolz², Javier Cortés³

1. Jefe de Sección de Aparato Digestivo del Hospital de Inca.

Vice-Presidente de la Junta Provincial de las Islas Baleares de la Asociación Española contra el Cáncer (AECC),

2. Jefe de Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Son Llàtzer.

Presidente Electo de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED).

3. Miembro del Comité Técnico Nacional de la AECC.

Presidente de la Junta Provincial de las Islas Baleares de la AECC.

Correspondencia

José Reyes

Aparato Digestivo. Hospital de Inca

Ctra. Vella de Llubí, s/n, 07300 - Inca

E-mail: josereyesdigestivo@gmail.com

Recibido: 28 -V - 2020

Aceptado: 27 - VII - 2020

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.35.03.16

Resumen

Se describen las características epidemiológicas del cáncer de colon, los beneficios asociados de la aplicación poblacional de su prevención secundaria (cribado), la situación de esta acción preventiva en España e Islas Baleares y se hacen propuestas para mejorarla.

Palabras clave: Cáncer, colon, cribado, Islas Baleares.

Abstract

The epidemiological characteristics of colon cancer, the associated benefits of the population application of its secondary prevention (screening), the situation of this preventive action in Spain and the Balearic Islands are described, and proposals are made to improve it.

Keywords: Cancer, colon, screening, Balearic Islands.

Epidemiología del cáncer de colon y recto

El cáncer de colon y recto (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en los países occidentales. En España, el CCR es globalmente el cáncer más frecuente, con un total de 39.553 nuevos casos anuales. Ocupa la segunda posición entre los hombres, por detrás del cáncer de próstata, y entre las mujeres, por detrás del de mama¹. La **tabla 1** que se expone a continuación detalla la incidencia de los principales tipos de tumores malignos y su distribución por sexos.

La incidencia del CCR varía en función de la edad, incrementándose de forma notoria a partir de los 50 años^{2, 3}. La siguiente **figura 1** lo explicita. El progresivo

envejecimiento de la población, la exposición a riesgos ambientales y, más recientemente, el cribado de CCR, influyen de forma muy marcada en la evolución del número de casos observados de CCR.

El 60 % de los casos de CCR se diagnostican cuando la enfermedad ya se encuentra avanzada a nivel regional o a distancia, es decir con metástasis, y este es el principal factor que influye en la supervivencia global. Sin embargo, cuando el diagnóstico se efectúa en etapas tempranas (estadios I y II), situación que ocurre sólo en el 37% de los casos, la supervivencia global puede superar el 90%⁴.

Tabla 1: Tumores más frecuentes en España según el sexo. 2017.

HOMBRES			MUJERES			TOTAL		
Cáncer	n	%	Cáncer	n	%	Cáncer	n	%
Próstata	33370	22,42	Mama	27747	28,04	CCR	41441	16,73
CCR	24764	16,63	CCR	16677	16,85	Próstata	33370	13,47
Pulmón	22430	15,07	Cuerpo uterino	6160	6,23	Pulmón	28347	11,44
Vejiga	17439	11,71	Pulmón	5917	5,98	Mama	28047	11,32
Estómago	5150	3,46	Vejiga	3654	3,69	Vejiga	21093	8,51
Total	148827	100	Total	98944	100	Total	247771	100

Figura 1: Tasas de incidencia de cáncer de colon y recto por edad en España.

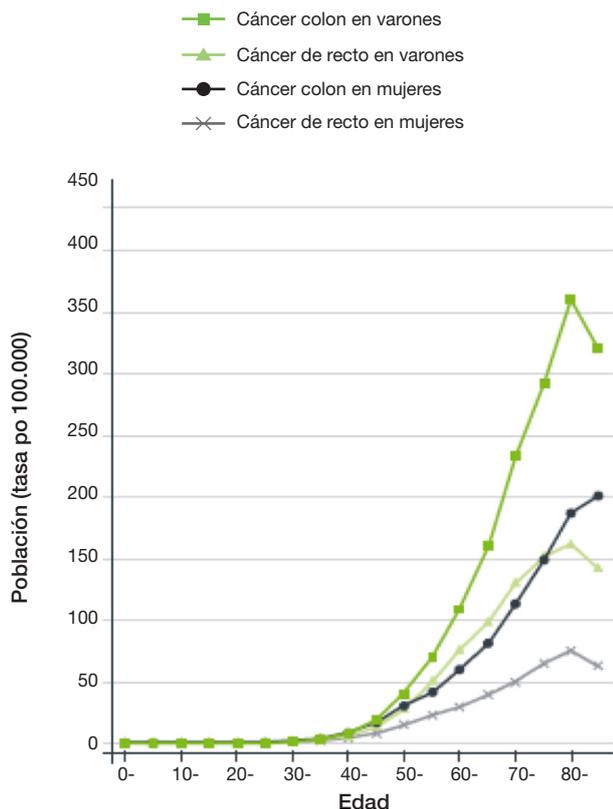
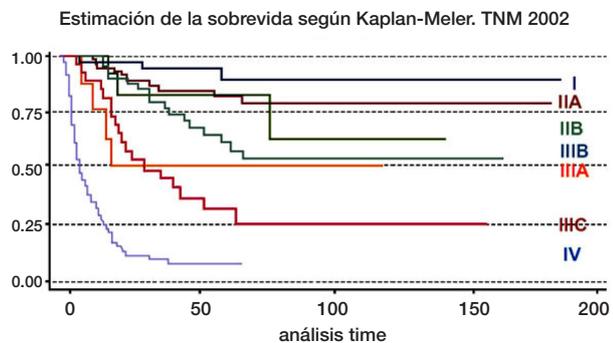


Figura 2: Supervivencia en base al estadije del CCR.



La descripción de los diferentes estadios tumorales aparece descrita en el **Anexo 1**.

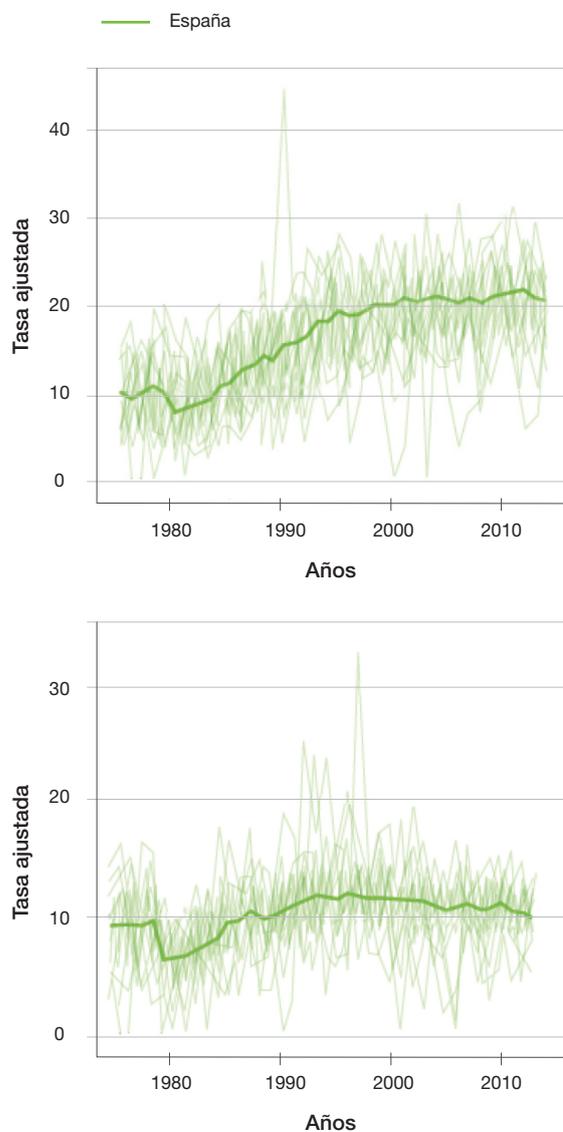
La mayoría de los CCR se desarrollan a partir de pólipos adenomatosos. La probabilidad de que un pólipo progrese a cáncer depende del tipo histológico, de su tamaño y del grado de displasia celular que presente. El tiempo medio necesario para completar dicha progresión es larga, probablemente de 10 años o más, lo que permite prevenir o detectar de forma precoz el CCR y mejorar su pronóstico

La extirpación de los pólipos de colon (polipectomía) tiene dos consecuencias directas: una reducción de

la incidencia de CCR del 88-90% a los 6 años, y un descenso de la mortalidad por CCR tanto al cabo de diez como de veinte^{5, 6}.

En los últimos años, la mortalidad por CCR muestra una última y ligera tendencia a la disminución, en hombres y mujeres. Esta tendencia observada en España a partir de 1995⁷, expresada en la **tabla II**. Las gráficas muestran una estabilización de la mortalidad a partir del año 2000, tras un ascenso durante el periodo 1980 al 2000, que podría guardar relación con la implantación de los programas de cribado y la mejora en el tratamiento del CCR.

Tabla II. Evolución de las tasas ajustadas de mortalidad por cáncer de colon y recto en España durante el período 1975-2018 para hombres y mujeres.



Factores de riesgo de CCR

Diversos factores de riesgo pueden aumentar las probabilidades de que una persona presente pólipos y/o CCR. Algunos factores, como la edad (la mayoría de los casos se presentan en personas mayores de 50 años) o el sexo (son más frecuentes en hombres que en mujeres), no son modificables. La etiología del CCR es multifactorial, y se ha demostrado que los factores del estilo de vida, incluida la dieta, están asociados con el riesgo de CCR. Existe evidencia a favor de que la modificación de diversos factores de riesgo reduce el riesgo de enfermedad. Se ha sugerido que diversas intervenciones de prevención (dieta, estilo de vida, antioxidantes y/o quimio-prevención) pueden incidir en las diversas etapas del desarrollo del CCR, sea previamente a la aparición de los adenomas (lesión precursora de la mayoría de casos), durante el crecimiento de estos y/o en el proceso de transformación a carcinoma^{5, 6}.

En la actualidad, la obesidad es un problema de salud con una alta prevalencia y múltiples repercusiones orgánicas. La obesidad se relaciona con el síndrome metabólico. El síndrome metabólico se define por un conjunto de factores de riesgo cardio-metabólico caracterizado por obesidad, hipertensión, dislipidemia aterogénica, hiperglucemia y estados pro-trombóticos y pro-inflamatorios.

El síndrome metabólico se asocia con un mayor riesgo de incidencia y mortalidad del CCR en ambos sexos. La evidencia sugiere que la diabetes mellitus está asociada con un riesgo elevado de desarrollar CCR.

El interés en algunos fármacos como AAS, AINES, la metformina, antihipertensivos y estatinas, surgió de estudios en los que la prescripción de estos fármacos solos o en combinación con otros medicamentos han mostrado disminución del riesgo de CCR, si bien con resultados contradictorios.

Diversos metaanálisis de estudios observacionales sugieren que el uso de metformina en pacientes diabéticos tipo 2 se asocia a reducción de riesgo de adenomas y CCR.

Aunque se ha sugerido que las estatinas podrían disponer de un efecto protector contra varios cánceres, incluyendo el CCR, los datos no son concluyentes⁸⁻¹².

Detección precoz del cáncer de colon y recto

El CCR es uno de los tumores más susceptible de ser sometido a un programa de cribado, debido a que se cumplen escrupulosamente las condiciones definidas

por Wilson en 1988 y contenidas en una recomendación de la Comisión Europea¹³:

1. Constituye un importante problema de salud pública.
2. Tiene una historia natural o curso clínico de la enfermedad bien establecidos, mediante la secuencia adenoma-carcinoma, con un largo período asintomático durante el desarrollo del adenoma.
3. Existe un adecuado conocimiento de la incidencia y mortalidad.
4. El tratamiento precoz ha demostrado mejorar el pronóstico.
5. Se dispone de pruebas de cribado válidas y fiables.

Las pruebas de cribado de CCR se agrupan en cuatro categorías:

1. Pruebas de sangre oculta en heces (SOH).
2. Pruebas endoscópicas: sigmoidoscopia y colonoscopia.
3. Pruebas de imagen: colonografía por tomografía computarizada (TC) y cápsula endoscópica de colon.
4. Biomarcadores en la sangre periférica, por ejemplo ADN metilado de Septina9 y miRNA.

La estrategia predominante para el cribado poblacional en países europeos, anglosajones y asiáticos es la detección de SOH bienal seguida de la colonoscopia, y la sigmoidoscopia con o sin test de sangre oculta en las heces inmunológico (SOHi) anual¹⁴⁻¹⁷.

Los programas de cribado se dirigen a la población de riesgo medio para cáncer de colon. Es decir a personas de 50 a 69 años, asintomáticas y sin la presencia de antecedentes familiares ni personales de CCR. Este grupo de población no era sometido a ningún tipo de control hasta la aparición de los programas de cribado de CCR.

La capacidad de medir la concentración de Hb fecal es la principal ventaja de los test de SOHi cuantitativos sobre los cualitativos y los test de SOH de guayaco (SOHg). Se acepta universalmente que la prueba ideal para el cribado poblacional organizado es el test de SOHi cuantitativo, que debe sustituir a las pruebas químicas (test de SOHg).

La concentración de Hb fecal aumenta a medida que la lesión es más avanzada. Por ello, la tasa de resultados positivos obtenidos con test de SOHi varía según el punto de corte elegido, lo que permite seleccionar el más adecuado (mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad) para un programa de cribado poblacional en función de la disponibilidad de colonoscopias.

En la primera ronda de cribado del Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) COLONPREV¹⁸, se analizó el efecto de aumentar el punto de corte de 15 a 40 µg Hb/g de heces sobre la detección de CCR y su impacto en el ahorro de colonoscopias. En mujeres menores de 60 años, el aumento del punto de corte hasta 40 µg Hb/g redujo un 35% la detección de adenoma avanzado sin alterar la detección de CCR, lo que supondría un ahorro del 44,5% de colonoscopias. Asimismo, el incremento del punto de corte hasta 30 µg Hb/g de heces en hombres menores 60 años y hasta 25 µg Hb/g de heces en mujeres mayores de 60 años no modificó la tasa de detección de CCR, suponiendo un ahorro en colonoscopias del 28,6 y 32,9%, respectivamente. Sin embargo, en hombres mayores de 60 años cualquier incremento del punto de corte por encima de 15 µg Hb/g de heces supone una pérdida de diagnóstico de CCR, que llega hasta el 25% con el punto de corte de 40 µg Hb/g de heces. Este estudio sugiere que el punto de corte del test de SOHi puede optimizarse en función de la edad, el sexo y los recursos existentes para colonoscopia. En definitiva, en grupos seleccionados por edad y sexo es posible incrementar el punto de corte para la SOHi, con ahorro en colonoscopias y sin pérdida de diagnósticos de CCR.

El estudio COLONPREV ha sido fundamental en la justificación del cribado basado en SOH en poblaciones de riesgo medio, ya que demostró que a largo plazo en dos cohortes superponibles, el efecto en cuanto a diagnóstico y prevención del cáncer de colon era equivalente si se comparaba hacer una colonoscopia inicial con hacer SOHi cada 2 años con colonoscopia cuando el resultado fuera positivo.

En Baleares, el Programa de Detección Precoz de Cáncer Colorrectal (PDPCCR) se puso en marcha en enero de 2015 en los sectores sanitarios de Tramuntana (Mallorca), Menorca, Ibiza y Formentera. Previamente se había desarrollado un programa piloto entre Junio 2013 y Junio 2014 en las áreas de Muro (Mallorca), Ferreries (Menorca) y Sant Antoni de Portmany (Ibiza), gracias al apoyo de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y cuyos resultados ayudaron de forma significativa a la puesta en marcha del programa poblacional.

La población diana objeto del programa fueron los hombres y las mujeres de 50-69 años de edad, sin factores de riesgo conocidos, es decir, fue dirigido a la población de riesgo medio, personas sin antecedentes familiares ni personales para el desarrollo del CCR y que presentaban como único factor de riesgo asociado la edad.

La prueba utilizada fue el SOHi cuantitativo con el punto de corte en 100 ng/ml (20µg/g de heces), bienal a los participantes con resultado anterior negativo. En caso de resultado positivo, se ofreció a los participantes realización de una colonoscopia.

Existe una amplia experiencia en programas previos a nivel español e internacional¹⁹ que muestra la eficiencia de los programas de cribado, basada en diferentes factores:

- Diagnóstico de las neoplasias en fase precoz (pre-sintomática) con marcada mejoría asociada del pronóstico.
- Detección de lesiones adenomatosas significativas, resecables por endoscopia, con marcado efecto demostrado en prevención del CCR.
- Ahorro económico significativo en los costes del tratamiento de los pacientes sometidos al cribado.

Un ejemplo claro lo encontramos en Francia, donde se prevé que con la aplicación del programa de cribado poblacional de CCR en población de riesgo medio se disminuya el número de exitus por CCR de 15000/año a 12000/año²⁰.

En estudios de base poblacional la reducción de la mortalidad por CCR ha sido del 15-18%, aunque se estima que esta reducción puede alcanzar el 30%, afectando de forma sustancial a la mortalidad global por cáncer^{21, 22}.

Situación actual del programa de cribado en las Islas Baleares

A la vista de los enormes beneficios potenciales, la situación actual del programa en Islas Baleares no parece aceptable, como ya se denunció en una carta anterior publicada en Medicina Balear, en donde se manifestaba la preocupación de la AECC y de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva por la situación del programa en nuestra Comunidad²³.

El programa de cribado de CCR de las Islas Baleares se inició en Enero del año 2015, en forma de rondas bianuales, utilizando como test de cribado la SOH inmunológica cuantitativa (OC-Sensor).

En el momento actual el programa da cobertura a las áreas de Menorca, Ibiza-Formentera y del Hospital Comarcal de Inca en Mallorca. En Diciembre 2020 finalizará la tercera ronda del programa. El área de Menorca no participó en la segunda ronda, pero sí en la tercera que se encuentra en este momento en desarrollo.

Disponemos de los resultados de las dos primeras rondas del programa (Enero 2015-Diciembre 2018), que pueden consultarse en la **tabla III**.

Los resultados de tasa de participación son más bajos en el área de Ibiza - Formentera y lastran los resultados globales de participación del conjunto de la Comunidad Autónoma. La mejor tasa de participación es la observada en el área de Tramuntana.

Tabla III: Resultados generales del Programa Enero 2015- Diciembre 2018.

	INCA		IBIZA-FORMENTERA		MENORCA	TOTAL
	1ª Ronda	2ª Ronda	1ª Ronda	2ª Ronda	1ª Ronda	
Cartas enviadas	25,352	25,498	25,090	26,267	19,871	122,078
Total TSOH	8,362	8,991	5,363	6,618	5,826	35,160
TSOHi (+)	616	533	388	379	373	2289
Exclusiones	50	39	18	19	27	153
Renuncias	17	15	11	10	17	70
Colonoscopias	539	478	359	350	329	2055
Tasa participación	32,98	35,26	21,37	25,19	29,31	28,80

Resultados de la actividad endoscópica

La **tabla IV** recoge los resultados de la actividad endoscópica del programa.

Destaca el hecho de que el 77 % de las colonoscopias realizadas hallan lesiones directamente relacionadas con el CCR: únicamente el 23% de las colonoscopias fueron negativas para CCR o pólipos de colon. Estos resultados son claramente superiores a los obtenidos en colonoscopias de rutina.

Tabla IV: Actividad endoscópica del programa de cribado durante sus dos primeras rondas.

	PRIMERA RONDA	SEGUNDA RONDA	TOTAL (%)
Colonoscopias realizadas	1233	816	2049
Pólipos de alto riesgo	276	196	472 (23,03%)
Pólipos de riesgo medio	325	181	506 (24,7%)
Pólipos de riesgo bajo	283	200	483 (23,6%)
Colonoscopias normales	275	197	472 (23,03%)
CCR	74	42	116 (5,66%)
Estadio I	53	22	75
Estadio II	8	5	13
Estadio III	12	5	17
Estadio IV	1	4	5

El beneficio oncológico que reflejan estos datos es muy potente:

- Detección de 116 casos de CCR, el 80 % en estadios I y II.
- Detección de 472 personas con adenomas de alto riesgo, una clara prevención de casos futuros de CCR.

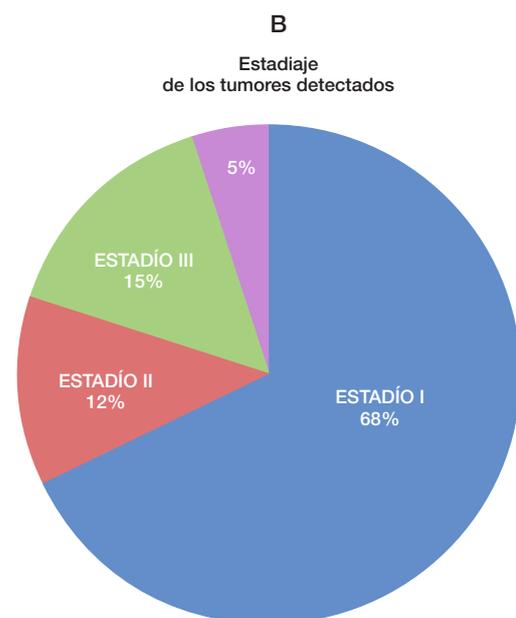
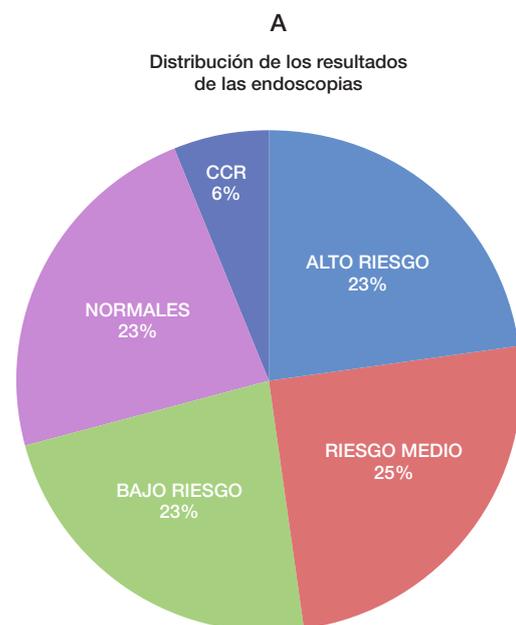
Estos buenos resultados son sobre un programa que da cobertura a un 29% de la población de Baleares. Si hacemos la estimación de resultados en caso de una cobertura del 100% de la población los resultados hubiesen sido los siguientes:

- Detección de 400 casos de CCR en 4 años
- Detección de 1.628 adenomas de alto riesgo

Si el cálculo lo hacemos duplicando la tasa de participación a un ideal del 50% entonces los resultados son aún más espectaculares.

- Detección de 689 casos de CCR en 4 años
- Detección de 2.806 adenomas de alto riesgo

Tabla V: Resultados de las endoscopias practicadas en el programa de cribado de cáncer de colon.



Tal como puede comprobarse en la **tabla VI** siguiente, después de 6 años de funcionamiento el programa sólo hemos conseguido dar cobertura al 29% de la población, porcentaje claramente inferior a la media nacional tal como podemos observar en la siguiente tabla 6. Pasados 3 años, en Baleares seguimos en el 29% mientras otras CCAA han seguido progresando en la cobertura. Existe una orden del Ministerio de Sanidad de España del año 2014 por la que se establece el programa de cribado del CCR como parte de la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud²⁴.

Tabla VI: Cobertura programas de cribado de CCR por CCAA en el año 2017.

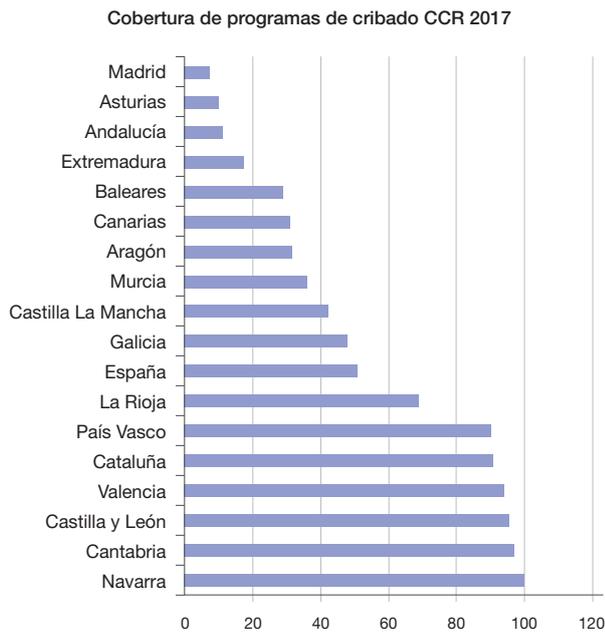
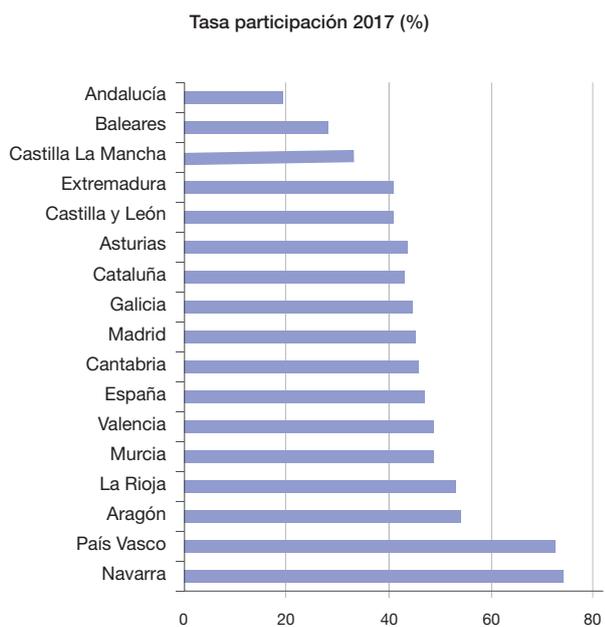


Tabla VII: Tasas de participación por Comunidades Autónomas.



Destaca el hecho de que las Comunidades más próximas a nosotros desde un punto de vista socio-cultural –Cataluña, Valencia– presentan coberturas del programa por encima del 90% de la población, mientras que nuestra tasa de participación es muy baja, no es la deseable para los programas de cribado, un 28,8%, claramente inferior a la media nacional situada en el 48%. La tasa de participación recomendada por la Unión Europea es de un 45%²⁵.

La colaboración de la Sociedad Civil ha sido fundamental durante el desarrollo actual del programa de cribado en Islas Baleares. Los voluntarios de la AECC colaboraron en el Hospital Comarcal de Inca en el inicio de la segunda ronda del programa de cribado realizando llamadas telefónicas para mejorar la tasa de participación en el programa de cribado, actividad que logró prácticamente doblar la cobertura.

Conclusiones

1. Urge completar la implantación del Programa de Cribado de CCR y alcanzar a todos los rincones de las Islas Baleares. La falta de extensión al conjunto de la población (29% actual) genera una situación de inequidad que en este momento resulta muy difícil de explicar y justificar.

2. Debe concienciarse a la población de los beneficios de participar en el programa. La baja tasa de participación viene claramente condicionada por la falta de prácticas educativas mantenidas, en relación con toda probabilidad con la falta de medios que el programa ha tenido para poder hacer difusión del mismo entre la población general.

3. La situación actual de baja cobertura poblacional y baja participación no es la deseable. Se trata de un tipo de cribado con una alta eficacia demostrada en la bibliografía, pero también demostrada en las áreas donde se ha desarrollado en Baleares. Por otro lado es el programa de cribado de cáncer con mejor eficiencia, claramente superior a los programas de mama y cérvix. Precisamente por este motivo, en la situación actual de crisis económica se hace más relevante defender y promover este programa de cribado.

4. Los resultados en cuanto a la tasa de SOH positiva y en cuanto a los resultados de las endoscopias son equivalentes en Baleares a los que se observan en la media nacional y en otras Comunidades Autónomas. Este punto es fundamental ya que significa que el trabajo técnico a nivel de los laboratorios, de envío y recogida de las muestras y el de las unidades de endoscopia son de la calidad adecuada. Por lo tanto existe la base para poder expandir el programa con criterios de calidad.

5. Los profesionales sanitarios tenemos una encomienda deontológica ineludible: dar a conocer en nuestro entorno profesional y social los indudables beneficios de la prevención secundaria del CCR, de su cribado.

Propuestas

1. Tenemos y difundiremos una mirada positiva sobre el trabajo ya realizado y se intentará, desde el consenso, establecer las bases de mejora para lo que queda por hacer.

2. Existe una clara y decidida corriente de entidades civiles y locales que están dispuestas a colaborar en proponer un proyecto de futuro que debe ser aprovechada para implementar decisivamente la extensión del programa de cribado.

3. Las dificultades para la extensión del programa son variadas y específicas de cada área, pero teniendo el apoyo y toda la energía humana y económica de todas esas entidades, con la AECC liderando el esfuerzo, creemos que cada una de estas dificultades ha de tener con seguridad soluciones factibles.

4. Proponemos por tanto dar todo el soporte necesario, económico o de recursos humanos para la extensión del programa a las zonas donde no se realiza y para su sostén en las áreas donde ya está operativo. Esto se podría realizar a través de la AECC y su Fundación, o bien a través de una fundación específica organizada para este fin (¿Fundación para el desarrollo del cribado del CCR?) con un uso finalista de todos los recursos conseguidos y con un consejo de gobierno en el que hubiese representación de todas las entidades implicadas.

5. Esta ayuda sólo persigue establecer una hoja de ruta para la puesta en marcha del programa en toda la Comunidad Autónoma de cara a la siguiente ronda, cuyo inicio está previsto para Enero 2021. Consideramos que es un objetivo factible y de enorme utilidad para la población general que entre todos podemos cubrir.

ANEXO 1

Descripción de los estadios tumorales del cáncer de colon

Estadio I: el cáncer ha crecido, atravesado la mucosa e invadido la capa muscular del colon o el recto. No se ha diseminado a los tejidos cercanos o ganglios linfáticos (T1 o T2, N0, M0).

Estadio IIA: el cáncer ha crecido y atravesado la pared del colon o del recto, pero no se ha diseminado a los tejidos o ganglios linfáticos cercanos (T3, N0, M0).

Estadio IIB: el cáncer ha crecido a través de las capas musculares hasta llegar al revestimiento del abdomen, denominado peritoneo visceral. No se ha diseminado a ganglios linfáticos cercanos ni a ninguna otra parte (T4a, N0, M0).

Estadio IIIA: el cáncer ha crecido a través del revestimiento interno o en las capas musculares del intestino. Se ha diseminado hacia 1 a 3 ganglios linfáticos, o hacia un ganglio del tumor en tejidos que rodean el colon o el recto que no parecen ser ganglios linfáticos, pero no se ha diseminado hacia otras partes del cuerpo (T1 o T2, N1 o N1c, M0; o T1, N2a, M0).

Estadio IIIB: el cáncer ha crecido a través de la pared intestinal o en los órganos circundantes y en 1 a 3 ganglios linfáticos, o hacia un ganglio del tumor en tejidos que rodean el colon o el recto que no parecen ser ganglios linfáticos. No se ha diseminado a otras partes del cuerpo (T3 o T4a, N1 o N1c, M0; T2 o T3, N2a, M0; o T1 o T2, N2b, M0).

Estadio IIIC: independientemente de la profundidad con que se extendió el cáncer de colon, se ha diseminado a 4 o más ganglios linfáticos, pero no a otras partes distantes del cuerpo (T4a, N2a, M0; T3 o T4a, N2b, M0; o T4b, N1 o N2, M0).

Estadio IV: el cáncer se ha diseminado a una o más órganos distantes.

Bibliografía

1. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_en_Esp_2017.pdf Acceso 02.08.2020
2. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, Carballal S et al.: Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol Hepatol*. 2018; 41: 585-96.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
4. Oh H-S, Chung H-J, Kim H-K, Choi J-S.: Differences in overall survival when colorectal cancer patients are stratified into new TNM staging strategy *Cancer Res Treat*. 2007; 39: 61-4.
5. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1977-81.
6. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF et al.: Colonoscopic Polypectomy and Long-Term Prevention of Colorectal-Cancer Deaths. *N Engl J Med*. 2012; 366: 687-96.
7. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. 2018. Disponible en https://www.ine.es/prensa/edcm_2018.pdf Acceso 02.08.2020.
8. Tarasiuk A, Mosińska P, Fichna J.: The mechanisms linking obesity to colon cancer: An overview. *Obes Res Clin Pract*. 2018;12:251-9
9. <http://observatorio.aecc.es/#datos-informes> Acceso 02.08.2020.
10. Anisimov VN.: Metformin for Prevention and Treatment of Colon Cancer: A Reappraisal of Experimental and Clinical Data. *Curr Drug Targets*. 2016; 17: 439-46.
11. Boyle KA, Van Wickle J, Hill RB, Marchese A, Kalyanaraman B, Dwinell MB.: Mitochondria-targeted drugs stimulate mitophagy and abrogate colon cancer cell proliferation. *J Biol Chem*. 2018; 293: 14891-904.
12. Bifulco M, Gazzerro P.: Colon Cancer Survival and Statins: What More Evidence Do We Need? *Gastroenterology*. 2018; 154: 1545-46.
13. Comisión de la Comunidad Europea. Propuesta de Recomendación del Consejo sobre cribado de cáncer. Bruselas, 5.5. 2003. Volumen 2003/878/CE, 2003:L327/34-L327/37. Disponible en <http://ec.europa.eu/health>. Acceso 10.08.2020.
14. 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*. 2015; 64: 121-32.
15. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2016; 315: 2576-94.
16. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J et al.: Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline From the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1570-95.
17. European Commission. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2010.
18. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lamas A et al.: Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *New Engl J Med*. 2012; 366: 697-706.
19. López Bastida J, Sassi F, Bellas-Beceiro B.: Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer colorrectal en la población general. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud; 2010.
20. Denis B, Gendre I, Perrin P.: Bilan des 18 premiers mois du programme français de dépistage du cancer colorectal par test immunologique. *Côlon Rectum*. 2017; 11: 78-83.
21. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS et al.: Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1106-14.
22. Jorgensen B, Knudtson J.: Stop cancer colon. Colorectal cancer screening-updated guidelines. *S D Med*. 2015; Spec No: 82-7.
23. Dolz C, Cortés J.: El cribado del cáncer colo-rectal: Situación en las Islas Baleares y propuestas de acción. *Medicina Balear*. 2019; 34: 9-11.
24. Boletín Oficial del Estado, de 6 de noviembre de 2014. Número 269, sec. I, pág. 91369. Orden Ministerial SSI/2065/2014
25. https://eurlex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2003.327.01.0034.01.SPA&toc=OJ:L:2003:327:TOC Acceso 11.08.2020.