

# CÁNCER COLORRECTAL DE INICIO PRECOZ

*Early onset colorectal cancer*

**Puente Gutiérrez JJ, Chicano Gallardo M, Pizarro Moreno Á**

HOSPITAL ALTO GUADALQUIVIR. ANDÚJAR, JAÉN.

HOSPITAL DE MONTILLA. CÓRDOBA.

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

## Resumen

Se define el cáncer colorrectal de aparición temprana como aquel que se diagnostica en personas menores de 50 años. A diferencia del cáncer colorrectal de inicio tardío, cuya incidencia se ha mantenido estable o ha disminuido, su incidencia ha ido en aumento a nivel mundial en las últimas décadas, siendo la causa desconocida y probablemente multifactorial. Este artículo pretende revisar la información disponible acerca de su epidemiología, características clínicas, histopatológicas y genéticas diferenciales, probables factores de riesgo, así como las posibles estrategias basadas en las evidencias disponibles dirigidas a su prevención y detección precoz, siendo la más importante el descenso de la edad de inicio del cribado poblacional a los 45 años.

**Palabras clave:** *cáncer, colorrectal, precoz, cribado.*



**Juan Jesús Puente Gutiérrez**  
Hospital Alto Guadalquivir. Andújar, Jaén.  
jjpuenteg@outlook.com  
@Jesus\_jjpg

## Abstract

Early-onset colorectal cancer is defined as cancer diagnosed in people under 50 years of age. Unlike late-onset colorectal cancer, whose incidence has remained stable or decreased, its incidence has been increasing worldwide in recent decades, the cause being unknown and probably multifactorial. This article intends to review the available information about epidemiology, differential clinical, histopathological and genetic characteristics, probable risk factors, as well as possible strategies based on the available evidence aimed at prevention and early detection, the most important being the reduction of the age of initiation of population screening at 45 years.

**Keywords:** colorectal, cancer, early-onset, screening.

## Introducción

Se define cáncer colorrectal de inicio precoz o aparición temprana (EOCRC) como aquel que es diagnosticado antes

de los 50 años<sup>1</sup>, que es la edad de inicio establecida en la mayoría de los programas de cribado poblacional. Este punto de corte de edad para definir el cáncer colorrectal (CCR) como precoz, por tanto, es artificial y no está fundamentado en base fisiopatológica alguna. De hecho, la edad es una variable continua y la categorización en rangos de edad puede suponer una limitación a la hora de interpretar los resultados obtenidos de los distintos estudios clínicos y moleculares sobre EO CRC. Se trata de un grupo heterogéneo de pacientes, que integra pacientes con mayor riesgo de CCR (enfermedad inflamatoria intestinal, antecedentes familiares de CCR, síndromes de predisposición hereditaria al cáncer, etc.) con pacientes sin una clara predisposición<sup>2</sup>. Representa entre el 7-12% de todos los casos de CCR, en su mayoría concentrados entre 40-49 años, y supone, comparativamente, el 35% de los casos que se diagnostican entre 50-59 años<sup>3,4</sup> (Figura 1).

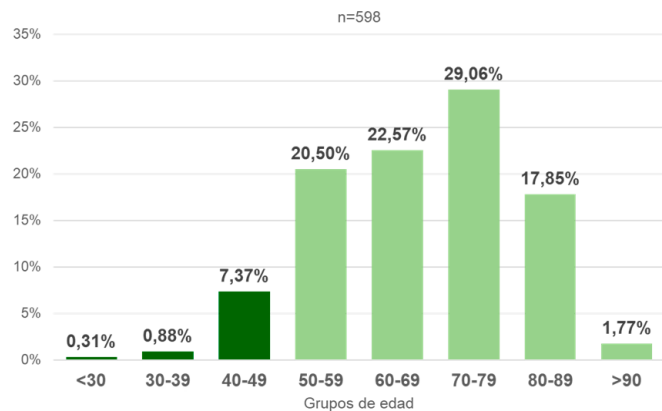


Figura 1

Porcentaje de casos de CCR por grupo de edad. Datos propios Hospital Alto Guadalquivir 2007-2021 (n=598).

### Características clínico-patológicas

Hay numerosos estudios que describen las características clínicas y patológicas diferenciales del EO CRC respecto del CCR de aparición tardía, aunque con limitaciones derivadas de su diseño retrospectivo, frecuentemente unicéntrico, con reducidos tamaños muestrales y con dificultad para excluir de forma sistemática a los portadores de mutaciones patogénicas de síndromes de predisposición hereditaria a CCR. A pesar de ello, hay datos coincidentes que nos permiten afirmar que su forma de presentación es algo distinta al CCR de inicio tardío<sup>1,3,5-8</sup> (Tabla 1): 1.- diagnóstico en fase sintomática, generalmente

por rectorragia o dolor abdominal, frente a hallazgo creciente en programas de cribado del CCR en mayores de 50 años (5,2% vs 14,6%); 2.- retraso en el diagnóstico, que se obtiene una media de 6 meses más tarde; 3.- diagnóstico en estadios más avanzados, dado que el 61% se diagnostican en estadios III o IV, frente al 45-50% de los CCR de inicio tardío, con un riesgo relativo (RR) de 1,37 para metástasis regional y 1,58 para metástasis a distancia, si bien este hallazgo no parece explicarse sólo por el mayor retraso diagnóstico pues, paradójicamente, aquellos casos de EO CRC en estadio III-IV tenían una etapa sintomática más breve en comparación con aquellos con enfermedad menos avanzada; 4.- a pesar de esto tienen tasas de supervivencia más favorables (95,1 % frente a 91,9 % para cáncer local, y 21,3% vs 14,1%, para avanzado); 5.- se localizan con más frecuencia en colon izquierdo (80%) y sobre todo en recto (25-50%) frente al resto de casos de CCR (70% colon izquierdo, localización rectal 20%); 6.- con frecuencia su histología muestra tumores con histología en anillo de sello (2-13%), mucinosa (10-14%), o pobremente diferenciados (28%); 7.- Hasta en un 20-25% se

CCR de inicio precoz	CCR a partir de los 50 años
<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnóstico en fase sintomática (&gt;95%)</li> <li>Predominio de hematoquecia y dolor abdominal.</li> <li>Síntomas de mayor duración y retraso diagnóstico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnóstico creciente en programas de cribado (15%)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Estadio más avanzado III-IV (61-89%)</li> <li>Mejor supervivencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menos del 50% estadios III-IV (30-60%)</li> <li>Peor supervivencia y más comorbilidades</li> </ul>
Localización distal (80%) predominio rectal (25-50%)	Localización distal sin predominio rectal (20-35%)
Con frecuencia histología más agresiva	Menos casos mal diferenciados
Mayor frecuencia de casos hereditarios (15-25%)	Menor frecuencia de casos hereditarios
Prevalencia baja respecto del total de casos de CCR	La mayoría de los casos de CCR
Incidencia en aumento	Incidencia en descenso

Tabla 1

Características diferenciales en la forma de presentación del CCR de inicio precoz respecto del de inicio a partir de los 50 años. Adaptado de Patel et al.<sup>2</sup>

asocian a síndromes hereditarios de predisposición al cáncer, si bien la mayoría son esporádicos<sup>1-3,5-8</sup>.

### Epidemiología. Variables asociadas.

Distintos estudios coinciden en que existe una asociación positiva entre la aparición de EOCRC y determinados hábitos dietéticos, la obesidad, la falta de actividad física y el consumo de alcohol, además de los antecedentes familiares<sup>9-12</sup> (Tabla 2). Un reciente metaanálisis de la Universidad de Calgary en Canadá<sup>13</sup> seleccionó 20 estudios de una revisión inicial de 3.304, abarcando un total de 47.692 casos de EOCRC repartidos por Norteamérica, Asia y Europa. Los resultados constataban una asociación significativa entre el EOCRC y la presencia de antecedentes familiares de primer grado (RR 4,4), la hiperlipemia (RR 1,6), la obesidad (RR 1,54), la raza caucásica (RR 1,3) y el consumo importante de alcohol (RR: 1,71), mientras que variables clásicamente relacionadas con el CCR como el consumo de tabaco no alcanzaron una asociación estadísticamente significativa. Este metaanálisis no incluyó información sobre la dieta. El papel de la dieta fue analizado por un amplio estudio de cohortes prospectivo<sup>14</sup> en 116.430 enfermeras estadounidenses de 25-42 años (Nurses Health Study II) que seleccionó 29.474 mujeres que se habían realizado al menos una colonoscopia antes de los 50 años (1991-2011) y evaluó la relación entre el patrón dietético y el riesgo de aparición de adenomas. La dieta occidental se asoció con un mayor riesgo de adenoma de alto riesgo de aparición temprana frente a distintos patrones de dieta saludable (anti-hipertensión, mediterránea alternativa, prudente, etc.) que se asociaron con un menor riesgo<sup>14</sup>. Otro amplio estudio basado en la misma cohorte del trabajo anterior analizó prospectivamente 85.256 mujeres, con un seguimiento de 1.196.452 personas-año, y vio que aquellas con un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  tenían el doble de riesgo de EOCRC (RR 1,93) comparado con las mujeres con un IMC entre 18.5-22.9 lo que sugiere que la obesidad se asocia con un incremento del riesgo de EOCRC<sup>15</sup>. En este sentido, la relación entre obesidad y EOCRC podría originarse incluso previamente al nacimiento, de modo que la obesidad en el embarazo incrementa el riesgo en la descendencia, tal y como lo muestra un estudio basado en una cohorte prospectiva de 18.751 madres-hijos reclutados de 1959 a 1966 en California con 738.048 personas-año de seguimiento<sup>16</sup>; el estudio encontró que la obesidad materna (IMC  $\geq 30$ ) aumentó el riesgo de EOCRC en la descendencia (RR 2,51), al igual que el sobrepeso al nacimiento  $\geq 4000$ g (RR 1,95). Aquí entra el concepto de exposoma, que consiste en

que, a lo largo del curso de la vida de un individuo, desde la concepción hasta la edad adulta, la interacción de factores externos con el genoma puede condicionar el desarrollo de distintas enfermedades a lo largo de la vida, entre ellas el EOCRC, ya sea por cambios epigenéticos, alteraciones en la inmunidad, la microbiota, etc., cambios que podrían ser modulados por exposiciones tan precoces como en el período prenatal o perinatal<sup>17</sup>.

Antecedentes familiares
Sexo masculino
Obesidad
Dieta occidental (consumo de carne roja y alimentos procesados)
Sedentarismo
Hiperlipemia
Consumo de alcohol
Raza caucásica (vs raza negra)

Tabla 2

*Factores asociados con un mayor riesgo de CCR de inicio precoz.*

### Papel de la historia familiar y los síndromes de CCR hereditario

Hemos de tener en cuenta que el CCR es el resultado de la interacción de uno o múltiples genes con uno o múltiples factores ambientales a lo largo del tiempo de vida de un individuo. Así, está bien establecido que las formas hereditarias son el resultado de una mutación germinal en uno o varios genes dominantes de baja frecuencia y alta penetrancia, lo que confiere un alto riesgo de desarrollar CCR. En el otro extremo, las formas familiares y una proporción de casos esporádicos son el resultado de la interacción de diversos factores ambientales y varias mutaciones somáticas recesivas de baja penetrancia y prevalencia variable afectando a múltiples genes, muchos de ellos aún por identificar, cada una de las cuales está ligada a un riesgo bajo-moderado de cáncer pero que, en conjunto, contribuyen al desarrollo de CCR en buena parte de los casos<sup>18</sup> (Figura 2).

Diversos estudios han puesto de manifiesto que el 15-25% de los pacientes con EOCRC tienen una mutación patogénica germinal asociada con un alto riesgo de desarrollar CCR (síndrome de Lynch, síndromes de poliposis, etc.), y otro 15-25% adicional tienen historia familiar en ausencia de mutaciones patogénicas conocidas<sup>3,19-23</sup> (Figura 3). Adicionalmente, estos estudios también mostraron

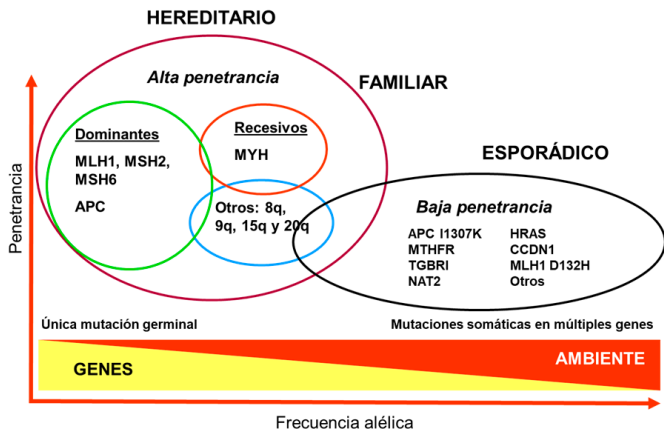


Figura 2

Papel de los factores genéticos y ambientales en la patogénesis del cáncer colorrectal. Adaptado de De la Chapelle<sup>18</sup>.

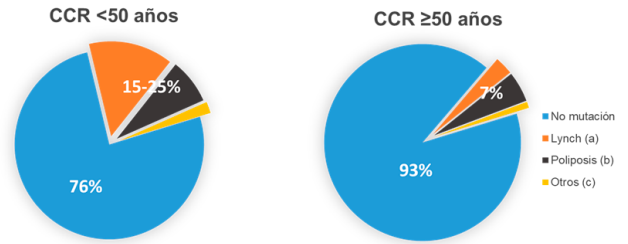


Figura 3

Proporción de individuos portadores de mutaciones patológicas asociadas a síndromes de predisposición hereditaria al cáncer, entre individuos con CCR mayores y menores de 50 años. Adaptado de Stoffel et al.<sup>3</sup> A, Síndrome de Lynch (genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2); B, Poliposis y otros síndromes de predisposición hereditaria al CCR (APC, MUTYH, SMAD4, BMPR1A, PTEN, POLE); C, síndromes de predisposición hereditaria a cánceres no colorrectales (BRCA1, BRCA2, TP53, PALB2, CDKN2A, CHEK2, ATM, NBN, BARD1, BRIP1).

altas tasas de variantes de significado incierto, es decir, mutaciones cuya información es limitada o contradictoria con respecto a su patogenicidad, alcanzando entre el 7-38% de los casos. Además de las mutaciones asociadas con los síndromes de CCR hereditario, existen muchas otras mutaciones tales como los heterocigotos MUTYH, o mutaciones patológicas asociadas a cáncer no colorrectal, cuyo significado en este contexto es poco claro, pudiendo tratarse de un hallazgo coincidente. En este sentido, el estudio más amplio disponible hasta la fecha es el de Pearlman et al.<sup>19</sup> quienes aplicaron un panel de genes en 450 pacientes con EO CRC y encontraron que el 16% tenían una variante germinal patógena: un 8% tenían una mutación asociada al síndrome de Lynch, un 5% tenían mutaciones asociadas a poliposis hereditarias y un 3% adicional tenían mutaciones patológicas no asociadas a CCR, pero sí de otras localizaciones. Adicionalmente cabe destacar que una proporción sustancial de pacientes con EO CRC y mutaciones patológicas pertenecen a familias que no cumplen los criterios clínicos esperados por el síndrome hereditario asociado<sup>23</sup>.

Cuando excluimos a los individuos con síndromes hereditarios, todavía hay una considerable proporción de pacientes con EO CRC que tienen antecedentes familiares de CCR, de forma que entre un 14-25% tienen un familiar de primer grado afecto<sup>19-21</sup>. Ya desde hace años diversos estudios encontraron una mayor prevalencia de CCR entre sujetos pertenecientes a familias donde se había diagnosticado un caso de CCR; hay 3 metaanálisis<sup>24-26</sup> que comprenden un amplio número de publicaciones, y que

demuestran que la aparición de un caso de CCR incrementa ese riesgo en los familiares y que la edad de presentación tiende a adelantarse un promedio de 10 años, de forma que, en personas con un único familiar de primer grado afecto, la incidencia acumulada de CCR a los 40 años es similar a la de la edad de 50 años en sujetos sin antecedentes familiares. Estos resultados han sido criticados dado que se sustentan principalmente en estudios casos-controles y cohortes retrospectivas, sin embargo, nuevos datos procedentes de cohortes prospectivas avalan estos hallazgos<sup>27,28</sup>. Un reciente y muy amplio estudio prospectivo<sup>27</sup> con un seguimiento de 12.829.251 individuos con información genealógica, de los que 173.796 desarrollaron CCR, concluye que los individuos con antecedentes familiares alcanzaron el riesgo de CCR para la población de 50 años 3-30 años antes que sus pares en la población general sin historia familiar, dependiendo del número de familiares afectados y de la edad de diagnóstico del caso índice, sin que el riesgo sea igual al de la población general en ningún caso. Así, las personas con un familiar de primer grado afecto antes de los 45 años alcanzaron el nivel de riesgo acumulado de la población general de 50 años a los 34 años (16 años antes), aquellos con edad de diagnóstico entre 45-49, a los 37 años (13 años antes); aquellos con edad de diagnóstico entre 50-54, a los 41 años (9 años antes); aquellos con edad de diagnóstico entre 55-59, a los 42 años (8 años antes); aquellos con edad de diagnóstico entre 60-64, a los 44 años (6 años antes); aquellos con edad de diagnóstico entre 65-69, a los 45 años (5 años antes); y aquellos con edad de diagnóstico a partir de 70, a los 46 años (4 años antes). Aunque bien es cierto que ese estudio no

pudo excluir la totalidad de casos de CCR hereditario debido a la falta de información genética parece razonable concluir que una parte de los casos de EOCRC sean casos familiares en ausencia de mutaciones patogénicas conocidas.

## Magnitud del problema

El EOCRC se puede considerar un problema mundial, con una tasa promedio de incidencia estandarizada por edad de 2,8 por 100.000 habitantes. En Europa, la tasa de incidencia es de 3,9 por 100.000 y en España 4,1 por 100.000<sup>4,29</sup>. Aunque el número de casos de CCR en personas mayores de 50 años superaron con creces a los diagnosticados en menores de 50, las tendencias en la tasa de incidencia entre ambos grupos son opuestas, con un incremento progresivo anual en el caso de la incidencia de EOCRC en Estados Unidos, Canadá, Europa, Australia y China.

Los datos del registro SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) del NCI (National Cancer Institute), registro de alta calidad, completo y poblacional de incidencia y mortalidad anual por cáncer que recopila datos de distintos lugares y fuentes de los Estados Unidos, han puesto de manifiesto que, entre los menores de 50 años, las tasas de incidencia ajustadas por edad para CCR aumentaron un 1,3% anual entre 1996 y 2016; paralelamente, la incidencia de cáncer de recto ha aumentado un 2,3% anual desde 1991<sup>30</sup>. De forma opuesta, los individuos mayores de 50 años mostraron una disminución de la incidencia en torno a 3% anual. Esto ha ocasionado que, globalmente, la incidencia del EOCRC ha aumentado un 51% desde mediados de los 90 hasta hoy, más aún en el caso del cáncer de recto, mientras que la incidencia de CCR en los mayores de 50 años ha caído de 225,6 a 119,3 por 100.000 desde 1985 a 2013<sup>30</sup>.

En Europa, se recogieron datos de incidencia y mortalidad de 20 países desde 2004 a 2016, abarcando a 143,7 millones personas de 20-49 años, de los cuales 187.918 (0,13%) eran diagnosticados de CCR. Se concluye que la incidencia de CCR está aumentando entre los jóvenes adultos; un 7,9% en el grupo de 20-29 años, un 4,9% en el grupo de 30-39 años y un 1,6% en el de 40-49 años<sup>31</sup>. Los autores apuntan que las causas de este incremento, aún mayor cuanto menor es la edad, son desconocidas, que es preciso estar muy alerta para identificar factores de riesgo y que se necesita más investigación sobre esta tendencia y cómo revertirla, sugiriendo que, si esta continúa, sería necesario reconsiderar la edad de inicio de cribado poblacional.

En cualquier caso, existe heterogeneidad en el comportamiento de estas tasas entre distintos países. En un análisis de estas tendencias en 36 países de América, Europa y Oceanía entre 2008-2012, se vio que las tasas de incidencia de EOCRC eran estables en 14, están aumentando de forma excepcional en 19 (9 de los cuales tienen tendencias de descenso o estabilización de la tasa en mayores de 50: Alemania, Estados Unidos, Australia, Canadá, Nueva Zelanda, Reino Unido, Dinamarca, Eslovenia y Suecia) y disminuían, por el contrario, en tres países (Italia, Austria y Lituania)<sup>32</sup>.

## ¿Cómo afrontar el problema?

Entretanto podamos ir avanzando en la investigación sobre los factores de riesgo y las causas de la enfermedad EOCRC, hay medidas que, desde hoy mismo, se pueden tomar para frenar el impacto de esta enfermedad, que desglosamos a continuación (**Tabla 3**):

### Fomentar estilos de vida saludable

#### Evaluación precoz y completa de los síntomas en pacientes menores de 50 años

- Reducir retrasos diagnósticos
- Evaluación completa de la hematoquecia

#### Mejorar la precisión del cribado del CCR

- En población de alto riesgo, mejorar la identificación de los síndromes de CCR hereditario, así como el CCR familiar
- En población de riesgo medio, reducir la edad de inicio del cribado poblacional a 45 años.

Tabla 3

*Estrategias dirigidas a reducir la incidencia del CCR de inicio precoz.*

## Fomento de los hábitos saludables de vida y evaluación precoz de síntomas en pacientes jóvenes

Dado que la obesidad y determinados hábitos alimentarios han demostrado ser variables de riesgo, se hace imprescindible fomentar desde todos los ámbitos los estilos de vida saludable y la educación en ese aspecto. Asimismo, como se ha señalado previamente, hay retrasos considerables desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad, probablemente de causa multifactorial (resistencias a la hora de consultar, retrasos y listas de espera, evaluación inadecuada de los signos/síntomas, etc.). En este sentido, aunque el sangrado es el más signo más frecuente de presentación de EOCRC, es

a su vez uno de los motivos de consulta más frecuentes en las consultas de atención primaria y gastroenterología, en su mayoría causadas por hemorroides o fisuras, que, sin embargo, no excluyen la existencia de patología más proximal<sup>33</sup>, no debiendo subestimarse la hematoquecia por el mero hecho de presentarse en un paciente joven.

### Mejorar la identificación del CCR hereditario y familiar

Como se discutió, al menos el 15% de todos los pacientes con EOCRC tienen un síndrome hereditario y un 25% adicional tienen antecedentes familiares de CCR<sup>19-23</sup> que, teóricamente, los habría cualificado para un cribado específico a una edad precoz<sup>34</sup>. Pero es un hecho bien conocido la existencia de un bajo reconocimiento de los síndromes hereditarios de predisposición al CCR (el número de casos remitidos para estudio genético es menor del que cabría esperar) así como una mala recolección y documentación de la historia familiar de nuestros pacientes con CCR<sup>35-37</sup>. En la práctica clínica, si no existe una alta sospecha, la mayoría de los casos pasan desapercibidos, lo que hace que estas entidades estén infradiagnosticadas; y este es un hecho extremadamente importante porque los portadores de la mutación se pueden beneficiar, ya desde edades precoces, de cribado y seguimiento intensivo, que es la única intervención que ha demostrado una reducción en la incidencia de CCR y la mortalidad. Así, en el caso del síndrome de Lynch, entre los motivos de este infradiagnóstico se encuentran la escasa sensibilidad de los criterios de Ámsterdam II, la complejidad de los criterios de Bethesda, difíciles de recordar, que requieren de una estrecha cooperación patólogo-clínico y de una historia familiar detallada, que no es la norma en la práctica clínica habitual. Finalmente, la ausencia de historia familiar tampoco excluye el diagnóstico (penetrancia incompleta), e incluso, aunque esté bien hecha, esta puede no ser informativa por falta de conocimiento de los pacientes sobre su familia, familias de pequeño tamaño, casos de cáncer mal documentados, etc.

Para corregir ese infradiagnóstico nos hemos de apoyar en una mejor documentación de la historia familiar y en el uso rutinario de recursos como las técnicas moleculares (inmunohistoquímica, inestabilidad de microsatélites) y los índices matemáticos (PREMM5), desde las consultas de alto riesgo, siguiendo la estrategia de la investigación sistemática de todos los pacientes con CCR. Tanto es así, que las guías

de manejo clínico del síndrome de Lynch recomiendan hoy investigar, independientemente del cumplimiento o no de los criterios de Ámsterdam II o Bethesda, todos los casos de CCR (opcionalmente, aquellos diagnosticados a una edad inferior a 70 años) y todos los casos de cáncer de endometrio (opcionalmente, aquellos diagnosticados a una edad inferior a 70 años) mediante inmunohistoquímica o inestabilidad de microsatélites, realizando estudio genético en los casos positivos, afirmando que se trata de una estrategia útil y coste-efectiva para identificar a los pacientes con síndrome de Lynch<sup>33,38-40</sup>.

### Reducir la edad de inicio de cribado poblacional

Otro abordaje frente al EOCRC es disminuir la edad de inicio de cribado en la población de riesgo medio. Aunque bien es cierto que no hay estudios controlados que evalúen el impacto de esta medida por debajo de los 50 años (en términos de reducción de incidencia, mortalidad y balance riesgo-beneficio) frente al no cribado, sí hay suficientes datos que apoyan ampliar el cribado poblacional iniciándolo a partir de los 45 años (Tabla 4):

- Reducción de incidencia y mortalidad por CCR en estudios en población de riesgo medio de 45 a 75 años.
- Exceso de aumento en la incidencia de CCR a los 50 vs 49 años.
- Prevalencia de neoplasia avanzada en individuos entre 45-49 años similar a poblaciones ya elegibles para el cribado (50-59 años).
- Adecuada relación coste-efectividad en modelos de simulación a partir de los 45 años.

Tabla 4

*Resumen de evidencias que sustentan el inicio del cribado poblacional de CCR a partir de los 45 años.*

A) Resultados de estudios en población de riesgo medio de 45 a 75 años. Tres de los principales y mayores estudios controlados que demuestran la disminución de la mortalidad por CCR en programas de cribado poblacional (entre 11-18%) incluían edades de los 45 a los 75 años, aunque sin separar resultados por grupos de edad por lo que no se pueden extraer conclusiones en subgrupos<sup>4143</sup>.

B) Exceso de incidencia a los 50 años frente a los 49. Abualkhair *et al.*<sup>44</sup> informaron, tomando datos de 18 registros del SEER entre 2000-2015, de un incremento significativo en la incidencia de CCR en la población de Estados Unidos de

50 años en comparación con la de 49 años (46,1%; RR 1,46), probablemente debido a cánceres asintomáticos ya presentes en personas de 45-49 años que fueron detectados a los 50 en los programas de cribado poblacional. Estos cánceres lógicamente no están incluidos en las tasas observadas en los registros de cáncer en menores de 50, por lo que las tasas de incidencia observadas en población de 45-49 años, por ejemplo, para evaluar los beneficios potenciales del cribado en ese rango de edad, podrían estar infraestimadas.

C) Prevalencia de neoplasia avanzada en individuos de 45-49 años similar a poblaciones ya elegibles para el cribado. En la revisión sistemática y metaanálisis de Kolb et al.<sup>45</sup>, que incluyó 51.811 personas de riesgo medio menores de 50 años procedentes de 17 estudios publicados de 2002 a 2020, se vio que el 3,6% de los individuos entre 45-49 años tenían neoplasia avanzada (cáncer o adenoma avanzado), prevalencia similar a la de la cohorte de 50-59 años (4,2 %,  $p=0,69$ ), con un NNT de 28 individuos que necesitarían hacerse una colonoscopia para diagnosticar una neoplasia avanzada. Otro reciente estudio en 40.812 individuos de riesgo medio que se sometieron a colonoscopia por cribado o por síntomas menores (de bajo riesgo de CCR) encontró hallazgos muy similares (3,7% en 45-49 años vs 3,6% en 50-54 años) con un riesgo relativo en el modelo de regresión logística de 3,64 vs 3,74 respectivamente, comparado con los individuos menores de 40 años<sup>46</sup>.

D) Modelos matemáticos que muestran que los beneficios del cribado superan los riesgos y costes. El beneficio del cribado poblacional a partir de los 45 años ha venido siendo estimado en 3 modelos matemáticos de simulación estadística por el Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET): Sim-CRC, CRC-SPIN y MISCAN-CRC. Estos modelos incorporan datos disponibles (incidencia y mortalidad de CCR, número de pruebas de cribado necesarias, complicaciones del cribado, etc.) para predecir la edad óptima de inicio-finalización del cribado con un adecuado balance coste-efectividad. Los resultados de estos modelos han informado desde 2008 y han condicionado tomas de decisiones por las sociedades científicas americanas<sup>47,48</sup>. Los tres modelos mostraron un balance favorable de años de vida ganados (AVAC) al iniciar el cribado a los 45 años frente a la edad de 50 años. Así, MISCAN-CRC comparó los resultados de diferentes pruebas diagnósticas (colonoscopia, test de sangre oculta en heces, ADN fecal, rectosigmoidoscopia y TC-colonografía) en diferentes intervalos y a diferentes edades

de inicio/fin, y valoró 145 estrategias. De las 57 estrategias que se consideraron eficientes, la mayoría (47/57) iniciaron el cribado a la edad de 45 años. Así, bajar la edad de 50 a 45 años resultó, por cada 1.000 personas, en 22-27 AVAC adicionales (8-9% de aumento), 4-6% menos casos de CCR y 3-5% menos muertes, precisando 161-784 colonoscopias adicionales (incremento de 10-23%), asumiendo una adherencia de 100%. Además de colonoscopia cada 10 años, el modelo recomendó test de sangre oculta en heces anual, rectosigmoidoscopia cada 5 años y TC-colonografía cada 5 años, desde los 45 a los 75 años<sup>47,48</sup>.

### Recomendaciones de las sociedades científicas

Basados en estos datos, la American Cancer Society (ACS) y, posteriormente, la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) y la U.S. Multi-Society Task Force of Colorectal Cancer (MSTF) han ido recomendado reducir la edad de inicio del cribado poblacional de 50 a 45 para la población general (anteriormente, era de 50 a 75 años). Así, la ACS incluyó en su guía de 2018<sup>49</sup> la recomendación de iniciar el cribado mediante test de sangre oculta en heces o mediante examen visual (dependiendo de la preferencias del paciente y disponibilidad del test) a partir de los 45 años, si bien matizó que esta era una recomendación cualificada o condicionada, basada en evidencias de menor calidad que el cribado a partir de los 50 años, es decir, basada en los modelos predictivos de simulación coste-efectividad<sup>47,48</sup> y en las evidencias que muestran un aumento de incidencia de CCR en los individuos más jóvenes<sup>30-32</sup>. En la misma línea, la USPSTF<sup>50</sup> concluye con alta certeza que la detección del CCR en adultos de 50 a 75 años tiene un beneficio neto sustancial (recomendación A) y con certeza moderada que la detección del CCR en adultos de 45 a 49 años tiene beneficio neto moderado (recomendación B). Finalmente, la MSTF en 2022<sup>51</sup> decidió incluir la recomendación expresa de inicio de cribado en la población entre 45-49 años, aunque la califica como una recomendación débil, basada en evidencias de baja calidad, frente al cribado a partir de los 50 años, que califica como recomendación fuerte, basada en evidencias de alta calidad.

### ¿Es posible extrapolar las nuevas evidencias y recomendaciones a nuestro medio?

En Europa, las estrategias de cribado poblacional se circunscriben mayoritariamente al rango de edad entre 50-

69 años, con algunas variaciones en algunos países<sup>52</sup>, sin que exista un cambio de recomendación hasta la fecha en la línea de las guías norteamericanas. La cuestión que cabe plantearse es si es factible bajar la edad de inicio del cribado poblacional, dando respuesta a las nuevas evidencias, sin desplazar recursos para alcanzar los otros objetivos y necesidades simultáneas tales como prolongar el cribado hasta los 75 años, mejorar la atención a grupos de alto riesgo, etc.; todo lo cual nos puede llevar a tener que implementar restricciones de algún tipo, teniendo que elegir de forma explícita o implícita. Esta preocupación quizás tenga menos sentido en Estados Unidos, donde el cribado es oportunista y sustentado en un modelo de asistencia predominantemente privado, pero sí puede constituir un verdadero desafío en Europa, donde el cribado es sistemático y sustentado por los sistemas públicos de salud, cuyos recursos son limitados, con unidades de endoscopia sobresaturadas, etc. Y esto nos conduce a la cuestión de la sostenibilidad, es decir, si podemos afrontar la demanda de colonoscopias que eventualmente se generarían, en un contexto en el que a duras penas estamos pudiendo afrontar el cribado poblacional entre 50-69 años, o si tenemos que adaptarnos a las limitaciones de nuestra capacidad endoscópica.

Para saber si podemos afrontar la demanda es indispensable tener en cuenta la capacidad de incremento de trabajo de las unidades responsables de llevar a cabo el programa de cribado. Debemos tener en cuenta que la población entre 50-69 años representa el 28,5% de la población censada en el padrón de habitantes de nuestro país, y la población entre 45-49 años supone el 9% (un 30% del total de la población entre 50-69 años)<sup>53</sup> (Figura 4). En este sentido, el grupo de trabajo de CCR de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD) publicó en 2020 unas estimaciones de la demanda de colonoscopia y equipos de trabajo necesarios para la implantación del programa de cribado de CCR en Andalucía<sup>54</sup>. Por cada 100.000 habitantes de población diana elegible, con una participación estimada de 40 %, un 7% de positividad del test de sangre oculta en heces, un 95% de aceptación de la colonoscopia y un 10% de tasa de repetición por limpieza inadecuada se realizarían casi 1.800 colonoscopias anuales (incluyendo las generadas directamente en el programa de cribado, las exclusiones y el seguimiento). Para realizar este número de colonoscopias se necesitaría un equipo completo de trabajo a dedicación completa (5 jornadas semanales con una agenda de 5 colonoscopias). Si estos datos se extrapolan a toda nuestra comunidad autónoma, partiendo de una población diana

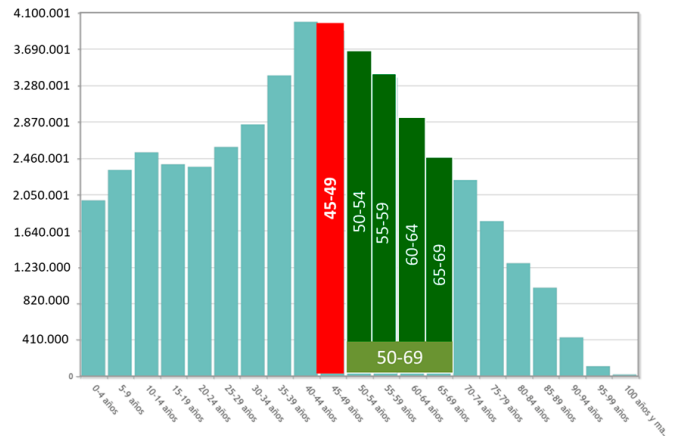


Figura 4

Pirámide de población (grupos quinquenales, ambos sexos) y población susceptible elegible para el programa de cribado poblacional de cáncer colorrectal. En verde, población diana del programa de cribado de CCR en España. En rojo, población entre 45-49 años, que podría añadirse próximamente. Datos procedentes del Padrón de habitantes 2020<sup>53</sup>.

elegible de 1.919.143 personas, tendríamos que multiplicar por 20 los cálculos previos. Pues bien, es de suponer que un descenso en la edad de inicio de cribado supondría un incremento en esta demanda correspondiente a una entrada de hasta un 30% adicional de población elegible.

Paralelamente, es necesario actuar sobre otras variables que permitan hacer frente a este eventual incremento en la demanda de exploraciones endoscópicas, por ejemplo, con un uso más eficiente de la colonoscopia de vigilancia, que debe estar más enfocada al seguimiento endoscópico de aquellos individuos con lesiones de mayor riesgo y cuyo uso en la práctica clínica habitual, por tanto, ha de ser optimizado<sup>55</sup>. Según estimaciones del grupo CCR de la SAPD, hasta en el 41,9% de las colonoscopias del programa de cribado andaluz se precisa vigilancia endoscópica de acuerdo con las recomendaciones vigentes del programa<sup>56</sup>. Sin embargo, algunas de estas se encuentran desactualizadas con respecto a las evidencias más recientes. Por ello se está trabajando en una propuesta con recomendaciones de seguimiento post-polipectomía actualizadas, adaptadas a las nuevas guías de práctica clínica<sup>57,57</sup> y a las evidencias que las sustentan<sup>59</sup>.

Adicionalmente, está el reto de la participación de la población, siendo necesarias políticas para mejorarla desde todos los ámbitos. No está claro que, sólo con ofrecer cribado, superemos las barreras de la población elegible frente al cribado y, a la vez, es conocido que, sólo mejorando

la participación podemos obtener reducciones adicionales en incidencia y mortalidad. Según datos del Servicio Andaluz de Salud, Andalucía ofrece datos muy inferiores al resto de España, con un 26,2% (media nacional 46%)<sup>60</sup>, aunque bien es verdad que el arranque ha sido mucho más tardío respecto de otras comunidades autónomas y, a la vez, accidentado por la coincidencia de la pandemia SARS-CoV-2. A este respecto, Knudsen *et al*<sup>48</sup>, en un estudio-modelo de Márkov, analizaron el coste-efectividad de iniciar el cribado a los 45 frente a los 50 años y exploraron el potencial clínico y económico si esos recursos se asignaran a personas mayores no cribadas o pertenecientes a subgrupos de mayor riesgo. Encontraron que iniciar el cribado a los 45 es coste-efectivo (por cada 1.000 individuos cribados, se evitarían 4 casos de CCR, 1-2 muertes, 14 AVAC, a un coste de 7.700-33.900 \$/AVAC y se realizarían entre 267-758 colonoscopias adicionales) pero también encontraron que el beneficio sería mayor y a un menor coste mejorando las tasas de participación de la población no cribada (ese mismo número de colonoscopias podrían usarse para evaluar a 231 personas mayores de 55 años, evitando 13-14 casos de CCR y 6-7 muertes, 27-28 AVAC, con un ahorro de entre 163.700-445.800\$). Consideramos que estas conclusiones, procedentes de modelos matemáticos norteamericanos, han de ser tenidas en cuenta, aunque no desdican todas las evidencias y motivos que nos llevan a afirmar que reducir el cribado a 45 años ha de ser un objetivo que cumplir, y que este esfuerzo ha de realizarse en paralelo con otros muchos.

## Conclusiones

1. El EOCRC es un problema de salud real, cuya incidencia cada año que pasa está en aumento.
2. Pueden estar detrás factores de riesgo como la obesidad, el sedentarismo, la dieta, etc., si bien son necesarios más estudios para identificar mejor los factores etiológicos. Mientras tanto, es una buena práctica preventiva fomentar los hábitos saludables de vida.
3. Es importante realizar una evaluación lo más precoz posible de síntomas sugestivos de organicidad también en pacientes menores de 50 años, sin infravalorarlos por el mero hecho de tratarse de un paciente joven.

**4. Aunque la mayoría son esporádicos, una parte de los EOCRC son debidos a síndromes de cáncer hereditario o familiar, frecuentemente infradiagnosticados, por lo que es necesario mejorar su identificación, así como el cribado en la población de alto riesgo, para lo cual es imprescindible el desarrollo y extensión de las consultas de alto riesgo de cáncer digestivo.**

**5. Aunque no hay evidencias directas sobre reducción de incidencia o mortalidad, sí hay suficientes evidencias que apoyan el cribado poblacional en la franja de población entre 45-49 años, incluido su coste-efectividad, lo que ha llevado a la modificación de las guías americanas reduciendo la edad recomendada de inicio del cribado.**

6. Se hace necesario reconsiderar dichas recomendaciones también en nuestro medio, si bien la sostenibilidad de su implementación puede suponer un gran desafío en la actualidad.

## Bibliografía

1. Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022; 7(3): 262-274. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00426-X.
2. Patel SG, Boland CR. Colorectal Cancer in Persons Under Age 50: Seeking Causes and Solutions. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2020; 30(3): 441-455.
3. Stoffel, E.M.; Murphy, C.C. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology.* 2020, 158: 341-353.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249.

5. Vuik FER, Nieuwenburg SAV, Nagtegaal ID, Kuipers EJ, Spaander MCW. *Clinicopathological characteristics of early onset colorectal cancer. Aliment Pharmacol Ther.* 2021; 54(11-12): 1463-1471.
6. Strum WB, Boland CR. *Clinical and Genetic Characteristics of Colorectal Cancer in Persons under 50 Years of Age: A Review. Dig Dis Sci.* 2019; 64(11): 3059-3065.
7. Rho YS, Gilabert M, Polom K, et al. *Comparing clinical characteristics and outcomes of young-onset and late-onset colorectal cancer: an international collaborative study. Clin Colorectal Cancer* 2017; 16(4): 334-42.
8. Chang DT, Pai RK, Rybicki LA, Dimaio MA, Limaye M, Jayachandran P, et al. *Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. Mod Pathol.* 2012; 25(8): 1128-39.
9. Hur J, Otegbeye E, Joh HK, Nimptsch K, Ng K, Ogino S, et al. *Sugar-sweetened beverage intake in adulthood and adolescence and risk of early-onset colorectal cancer among women. Gut.* 2021; 70(12): 2330-2336.
10. Jung YS, Ryu S, Chang Y, Yun KE, Park JH, Kim HJ, et al. *Risk factors for colorectal neoplasia in persons aged 30 to 39 years and 40 to 49 years. Gastrointest Endosc.* 2015; 81(3): 637-645.e7. doi: 10.1016/j.gie.2014.09.031.
11. Rosato V, Bosetti C, Levi F, Polesel J, Zucchetto A, Negri E, et al. *Risk factors for young-onset colorectal cancer. Cancer Causes Control.* 2013; 24(2): 335-41.
12. Low EE, Demb J, Liu L, Earles A, Bustamante R, Williams CD, et al. *Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer. Gastroenterology.* 2020; 159(2): 492-501.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.004.
13. O'Sullivan DE, Sutherland RL, Town S, Chow K, Fan J, Forbes N, et al. *Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022; 20(6): 1229-1240.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2021.01.037.
14. Zheng X, Hur J, Nguyen LH, Liu J, Song M, Wu K, et al. *Comprehensive Assessment of Diet Quality and Risk of Precursors of Early-Onset Colorectal Cancer. J Natl Cancer Inst.* 2021; 113(5): 543-552. doi: 10.1093/jnci/djaa164.
15. Liu PH, Wu K, Ng K, Zauber AG, Nguyen LH, Song M, et al. *Association of Obesity With Risk of Early-Onset Colorectal Cancer Among Women. JAMA Oncol.* 2019; 5(1):37-44. Erratum in: *JAMA Oncol.* 2019; 5(4): 579.
16. Murphy CC, Cirillo PM, Krigbaum NY, Singal AG, Lee M, Zaki T, et al. *Maternal obesity, pregnancy weight gain, and birth weight and risk of colorectal cancer. Gut.* 2022; 71(7): 1332-1339.
17. Akimoto N, Ugai T, Zhong R, Hamada T, Fujiyoshi K, Giannakis M, et al. *Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action. Nat Rev Clin Oncol.* 2021; 18(4): 230-243.
18. De la Chapelle A. *Genetic predisposition to colorectal cancer. Nat Rev Cancer.* 2004; 4(10): 769-80.
19. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, Zhao W, Yilmaz A, Miller K, et al. *Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. JAMA Oncol.* 2017; 3(4): 464-471.
20. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL, et al. *Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. J Clin Oncol.* 2017; 35(10): 1086-1095.
21. Stoffel EM, Koeppe E, Everett J, Ulintz P, Kiel M, Osborne J, et al. *Germline Genetic Features of Young Individuals With Colorectal Cancer. Gastroenterology.* 2018; 154(4): 897-905.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.004.
22. Uson PLS Jr, Riegert-Johnson D, Boardman L, Kisiel J, Mountjoy L, Patel N, et al. *Germline Cancer Susceptibility Gene Testing in Unselected Patients With Colorectal Adenocarcinoma: A Multicenter Prospective Study. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022; 20(3): e508-e528. doi: 10.1016/j.cgh.2021.04.013.
23. Mork ME, You YN, Ying J, Bannon SA, Lynch PM, Rodriguez-Bigas MA, Vilar E. *High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in Adolescents and Young Adults With Colorectal Cancer. J Clin Oncol.* 2015; 33(31): 3544-9.
24. St John DJ, McDermott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR, Hughes ES. *Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. Ann Intern Med.* 1993; 118(10): 785-90.
25. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. *Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. Eur J Cancer.* 2006; 42: 216-27.

26. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P et al. Measures of familial aggregation depend on definition on family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol.* 2006; 59(2): 114-24.
27. Tian Y, Kharazmi E, Brenner H, Xu X, Sundquist K, Sundquist J, Fallah M. Calculating the Starting Age for Screening in Relatives of Patients With Colorectal Cancer Based on Data From Large Nationwide Data Sets. *Gastroenterology.* 2020; 159(1): 159-168.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.063.
28. Roos VH, Mangas-Sanjuan C, Rodriguez-Gironde M, Medina-Prado L, Steyerberg EW, Bossuyt PMM, 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): 2657-2667.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2019.09.007.
29. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, acceso [4.1.2023].
30. Loomans-Kropp HA, Umar A. Increasing Incidence of Colorectal Cancer in Young Adults. *J Cancer Epidemiol.* 2019; 11: 9841295. doi: 10.1155/2019/9841295.
31. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ, Zadnik V, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut.* 2019; 68(10): 1820-1826.
32. Siegel RL, Torre LA, Soerjomataram I, Hayes RB, Bray F, Weber TK, Jemal A. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut.* 2019; 68(12): 2179-2185.
33. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, et al; Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Asociación Española de Gastroenterología. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol Hepatol.* 2018; 41(9): 585-596. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2018.07.012.
34. Gupta S, Bharti B, Ahnen DJ, Buchanan DD, Cheng IC, Cotterchio M, et al. Potential impact of family history-based screening guidelines on the detection of early-onset colorectal cancer. *Cancer.* 2020; 126(13): 3013-3020.
35. Van Lier MG, De Wilt JH, Wagemakers JJ, Dinjens WN, Damhuis RA, Wagner A et al. Underutilization of microsatellite instability analysis in colorectal cancer patients at high risk for Lynch syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44: 600-4.
36. Singh H, Schiesser R, Anand G, Richardson PA, El-Serag HB. Underdiagnosis of Lynch syndrome involves more than family history criteria. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010; 8: 523-9.
37. Trano G, Wasmuth HH, Sjursen W, Hofslie E, Vatten LJ. Awareness of heredity in colorectal cancer patients is insufficient among clinicians: a Norwegian population-based study. *Colorectal Dis.* 2009; 11: 456-61.
38. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al; Mallorca group. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut.* 2013; 62(6): 812-23.
39. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, Boland CR, Burke CA, Burt RW, et al; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2014; 147(2): 502-26.
40. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, et al; Hereditary CRC guidelines eDelphi consensus group. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut.* 2020; 69(3): 411-444.
41. Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology.* 2004; 126(7): 1674-80.
42. Kronborg O, Jørgensen OD, Fenger C, Rasmussen M. Randomized study of biennial screening with a faecal occult blood test: results after nine screening rounds. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39(9): 846-51.
43. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whynes DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut.* 2012; 61(7): 1036-40.
44. Abualkhair WH, Zhou M, Ahnen D, Yu Q, Wu XC, Karlitz JJ. Trends in Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer in the United States Among Those Approaching Screening Age. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(1): e1920407. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20407. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2020 Feb 5;3(2):e201038.

45. Kolb JM, Hu J, DeSanto K, Gao D, Singh S, Imperiale T, et al. Early-Age Onset Colorectal Neoplasia in Average-Risk Individuals Undergoing Screening Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2021; 161(4): 1145-1155.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.006.
46. Butterly LF, Siegel RL, Fedewa S, Robinson CM, Jemal A, Anderson JC. Colonoscopy Outcomes in Average-Risk Screening Equivalent Young Adults: Data From the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116(1): 171-179.
47. Peterse EFP, Meester RGS, Siegel RL, Chen JC, Dwyer A, Ahnen DJ, et al. The impact of the rising colorectal cancer incidence in young adults on the optimal age to start screening: Microsimulation analysis I to inform the American Cancer Society colorectal cancer screening guideline. *Cancer*. 2018; 124(14): 2964-2973.
48. Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EFP, Lietz AP, Seguin CL, Meester RGS, et al. Colorectal Cancer Screening: An Updated Modeling Study for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021; 325(19): 1998-2011.
49. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(4): 250-281.
50. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021; 325(19): 1965-1977.
51. Patel SG, May FP, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gross SA, et al. Updates on Age to Start and Stop Colorectal Cancer Screening: Recommendations From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2022; 162(1): 285-299. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.007.
52. Basu P, Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Vale DB, et al. Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States-Summary results from the second European screening report. *Int J Cancer*. 2018; 142(1): 44-56.
53. Población por edad (grupos quinquenales), españoles/extranjeros, sexo y año. Estadística del Padrón continuo. Últimos datos. Instituto Nacional de Estadística, 2021. Acceso disponible en [ine.es](http://ine.es).
54. Hervás AJ, Puente JJ, Pizarro Á, Rivas M, Rodríguez CÁ, Redondo E, et al. Programa poblacional de cribado de cáncer colorrectal. Documento de posicionamiento de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Requisitos mínimos para un cribado de calidad. *RAPD Online*. 2020; 43(1): 30-42. DOI: 10.37352/2020431.4.
55. Djinbajian R, Dubé AJ, Durand M, Camara LR, Panzini B, Bouchard S, von Renteln D. Adherence to post-polypectomy surveillance guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2019; 51: 673-83.
56. Fernández-Echegaray R, Bayo E, Garrucho J, Hervás AJ, Romero M, Sánchez MJ, et al. Actualización del cribado de cáncer colorrectal en Andalucía [Recurso electrónico] / Sevilla. Consejería de Salud y Familias, 2019. Texto electrónico disponible en: <https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/ciudadania/programas-de-prevencion/programa-de-cribado-de-cancer-colorrectal>.
57. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020; 52(8): 687-700.
58. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Kaltenbach T, et al. Recommendations for Follow-Up After Colonoscopy and Polypectomy: A Consensus Update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc*. 2020; 91: 463-85.
59. He X, Hang D, Wu K, Nayor J, Drew DA, Giovannucci EL, et al. Long-term Risk of Colorectal Cancer After Removal of Conventional Adenomas and Serrated Polyps. *Gastroenterology*. 2020; 158(4): 852-861.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.039.
60. Red de programas de Cribado de Cáncer. Informe de evaluación (Datos: julio 2019). Disponible en: [cribadocancer.es](http://cribadocancer.es).