

# Evaluación de la tendencia, del cáncer colorrectal, en una zona del norte de España durante 5 años (2007-2011)

Víctor Adán Lanceta\*, María Milagros Bernal Pérez\*\*

\* Licenciado en Medicina. Becario colaborador con el Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Zaragoza.

\*\*Profesora Titular de Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Recibido: 1 julio 2013

Aceptado: 1 agosto 2013

## RESUMEN:

Introducción: La incidencia del cáncer colorrectal está aumentando en España. Hay importantes diferencias que dependen del lugar geográfico, del sexo y de la localización anatómica.

Material y métodos: Se han calculado las tasas de incidencia ajustadas y el porcentaje de cambio anual por el método Joinpoint para evaluar la tendencia temporal.

Resultados: Los porcentajes de cambio anual, estadísticamente significativos, han sido en cáncer colorrectal en hombres (APC: 11.25%) y en cáncer de colon en hombres (APC: 7.53%).

Conclusiones: Observamos una tendencia creciente en la incidencia del cáncer colorrectal y de colon en hombres posiblemente debido a influencia ambiental y del sistema de salud.

**Palabras clave:** cáncer colorrectal, tendencias, incidencia.

## Trend assessment, colorectal cancer in a zone of northern Spain for 5 years (2007-2011)

## ABSTRACT:

Introduction: The incidence of colorectal cancer is increasing in Spain. There are significant differences depending on geographical location, sex and anatomical location.

Methods: We calculated adjusted incidence rates and annual percentage of change for the joinpoint method to assess trends.

Results: The annual percentage of change, statistically significant, were in colorectal cancer in men (APC: 11.25%) and colon cancer in men (APC: 7.53%).

Conclusions: We observed an increasing trend in the incidence of colorectal and colon cancer in men possibly due to environmental influence and the health system.

**Key words:** colorectal cancer, trends, incidence.

Correspondencia:

C/ Salarullana de Dios (antiguo Mártires de Simancas) N° 5-7, 1° B – 50007 Zaragoza  
westvic7@hotmail.com – 675 250 919

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es la tercera causa más común de cáncer en hombre y la segunda causa más común de cáncer en mujeres según datos publicados por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) (1). Según esos datos publicados en 2008, en España, se predice un incremento en la incidencia. En 2015, dicho incremento se estima que será: en hombres de 16.668 nuevos casos a 18.984 nuevos casos, en mujeres de 11.883 nuevos casos a 13.213 nuevos casos y en ambos sexos de 28.551 nuevos casos a 32.197 nuevos casos (1).

A nivel internacional la distribución de la incidencia del cáncer colorrectal no es homogénea. La incidencia de cáncer colorrectal en países desarrollados es mayor que la incidencia del cáncer colorrectal en países menos desarrollados (1). En países como India, Sudamérica y África la incidencia es hasta 30 veces menor que en Europa Occidental, Estados Unidos, Australia y Japón. La incidencia en España es comparable a la encontrada en zonas de alto riesgo como Europa Occidental, Estados Unidos, Australia y Japón (2). Cuando observamos la incidencia de cáncer colorrectal en países en momentos de transición económica hacia situaciones de crecimiento económico (entre ellos España) observamos una tendencia creciente de la incidencia de cáncer colorrectal (3).

Estas diferencias estadísticas encontradas, según variaciones geográficas, sugieren que en la etiopatogenia hay una importante influencia del medio ambiente debido al estilo de vida occidental. En la bibliografía encontramos factores de riesgo ambientales en la dieta (4), el estatus socioeconómico (5), infecciones (6) y la edad (7). Los factores dietéticos que más peso tienen son el pobre contenido de fibra vegetal no absorbible, la riqueza de hidratos de carbono refinados, el contenido rico en grasas y la disminución en la ingesta de micronutrientes protectores como las vitaminas A, C y E. En estudios realizados en zonas del norte de España encontramos que la edad es un factor de riesgo después de los 50 años, siendo a partir de aquí el riesgo de 1,5 a 2 veces mayor cada década.

Las tasas de incidencia del cáncer colorrectal no son las mismas en hombres y en mujeres. En Aragón, Comunidad Autónoma a la que pertenece la provincia de Zaragoza, se han realizado predicciones y estimaciones que indican un aumento de la prevalencia, incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal en hombres y un descenso en la prevalencia, incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal en mujeres (8).

La incidencia y la tendencia del cáncer colorrectal son diferentes dependiendo de la localización anatómica. En lugares geográficos con incidencias comparables a las encontradas en España hemos encontrado estudios que observan incrementos en la tendencia de la incidencia del colon derecho mayor que en el izquierdo (9). En Norteamérica, estos últimos años, se ha observado un descenso de la incidencia del cáncer colorrectal mayor en el cáncer colorrectal distal que en el proximal (10). Es por esto que vamos a calcular la tendencia de las tasas de incidencia del cáncer colorrectal, en global, y calcularemos, por separado, las tasas de incidencia de cáncer de colon y las tasas de incidencia de cáncer de unión recto-sigma junto con las tasas de incidencia de cáncer de recto.

La información que proporciona la incidencia del cáncer es imprescindible para determinar la magnitud de la enfermedad y su tendencia, y por lo tanto es el principal recurso para planificar y evaluar los servicios de salud del sistema sanitario (11).

El objetivo de este estudio descriptivo longitudinal es evaluar si las tendencias que se predicen en estudios anteriores se están cumpliendo. De esta manera aportamos información que facilite la futura programación sanitaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos han sido recogidos del registro hospitalario de cáncer del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. En dicho registro se recogen los nuevos casos de cáncer del Área Sanitaria III de Zaragoza, que reúne al Sector III y al Sector Calatayud. Se ha utilizado la base de datos Oracle Business Intelligence para gestionar la información e incluir en el estudio solo los nuevos casos pertenecientes al Área Sanitaria III y excluir los nuevos casos diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa que pertenezcan a otra Área Sanitaria o a otra Comunidad Autónoma.

Los casos de cáncer colorrectal están clasificados utilizando la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O-3) (12). Es un sistema de clasificación dual que codifica tanto la localización anatómica como el tipo de histología. El cáncer colorrectal se subdivide en cáncer de colon (01899), cáncer de unión recto sigma (01999) y cáncer de recto (02099).

## RESULTADOS

Una vez reunidos los casos incidentes se han calculado las tasas de incidencia brutas y las tasas ajustadas, por método directo, utilizando como población teórica la población mundial (13). La edad es un factor de confusión, un posible sesgo que tiene que ser controlado. Para intentar corregirlo se utiliza el ajuste de tasas. Para poder comparar la probabilidad teórica de padecer cáncer colorrectal entre distintas poblaciones y periodos de tiempo podemos ajustar la probabilidad real de padecer cáncer colorrectal, recogida de los registros y sin tratar, a una población teórica que tenga siempre la misma estructura etaria. De esta manera evitaremos los sesgos que pueden producir las estructuras etarias de diferentes poblaciones. Para realizar el ajuste de tasas se ha utilizado el software de libre distribución EPIDAT 4.0 (14).

Los cálculos se realizaron por sexos y por localización anatómica (cáncer de colon 01899, cáncer de unión recto-sigma 01999 y cáncer de recto 02099), desde 2007 a 2011. Se agruparon las tasas de incidencia de cáncer de unión recto-sigma y de cáncer de recto debido a las diferencias epidemiológicas, dependientes de la localización anatómica, que se observan entre colon derecho y colon izquierdo (21).

La tendencia que está siguiendo la incidencia del cáncer colorrectal, de colon y de recto/unión recto-sigma la hemos calculado mediante el método Joinpoint (15). Este método Joinpoint es un *software* (16) para el análisis de tendencias de cáncer utilizado por el Instituto Nacional de Cáncer de USA que permite observar los cambios de esta enfermedad a partir de las tasas de incidencia ajustadas a lo largo de un período. El resultado que buscamos es el porcentaje de cambio anual de las tasas ajustadas (*Annual Percent Change APC*) que puede ser modificado a lo largo de los años por un cambio en la dirección y en la magnitud de la enfermedad. El análisis de tendencias por el método joinpoint elige el número adecuado e ideal de joinpoints (puntos de inflexión) en los cuales el aumento o disminución de las tasas cambian de forma estadísticamente significativa. El método joinpoint describe las tendencias de los cambios en diferentes segmentos de tiempo, así como la magnitud del aumento o disminución dentro de cada uno de ellos, y establece su significación estadística utilizando el método de Monte Carlo como test de significación. El resultado es el cálculo del porcentaje de cambio anual (APC) en el intervalo de tiempo total con límites de confianza al 95% lo que nos permite saber si es estadísticamente significativo.

Se han registrado 1058 nuevos casos de cáncer colorrectal entre 2007 y 2011 distribuidos en 753 (71,55%) de colon y 305 (28,45%) de recto/unión recto-sigma. De los cuales 650 (61,44%) afectan a hombres y 408 (38,56%) afectan a mujeres.

La distribución del cáncer de colon fue de 447 (59,36%) nuevos casos en hombres y 306 (40,64%) nuevos casos en mujeres. La distribución de cáncer de recto/unión recto-sigma fue de 203 (66,56%) nuevos casos en hombres y 102 (33,44%) nuevos casos en mujeres.

Las tasas de incidencia brutas de cáncer colorrectal han aumentado en esos 5 años de 28,93 a 36,01 por 100.000. Las tasas de incidencia brutas de cáncer de colon han aumentado en esos 5 años de 22,45 a 27,28 por 100.000. Las tasas de incidencia brutas de cáncer de recto/unión recto-sigma han aumentado de 6,48 a 8,74 por 100.000.

Las tasas de incidencia ajustadas de cáncer colorrectal han aumentado en esos 5 años de 12,49 a 16,98 por 100.000. Las tasas de incidencia ajustadas de cáncer de colon han aumentado en esos 5 años de 9,52 a 12,72 por 100.000. Las tasas de incidencia brutas de cáncer de recto/unión recto-sigma han aumentado de 2,96 a 4,26 por 100.000.

Encontramos que las tasas de incidencia de cáncer colorrectal y de cáncer de colon más elevadas se registran en el 2011 y en hombres. En 2011 las tasas de incidencia ajustada de cáncer colorrectal en hombres son de 10,90 y en mujeres son de 6,08 por 100.000. En 2011 las tasas de incidencia ajustadas de cáncer de colon en hombres son de 7,69 y en mujeres son de 5,03 por 100.000.

Todas las tasas se encuentran recogidas en las tablas 1, 2 y 3.

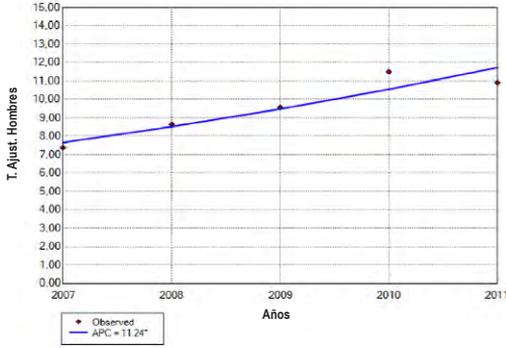
Finalmente se ha estudiado la tendencia del cáncer colorrectal, del cáncer de colon y del cáncer de recto/unión recto-sigma. Hemos encontrado un incremento importante y constante en la tendencia del cáncer colorrectal y del cáncer de colon en hombres. El APC de cáncer colorrectal en hombres es de 11,24% (95% LC: 3,7;19,3) con límites estadísticamente significativos. El APC de cáncer de colon en hombres es de 7,53% (95% LC: 4,3;10,9) con límites estadísticamente significativos.

El resto de los resultados no han sido estadísticamente significativos. Hemos observado un leve aumento no estadísticamente significativo en el APC

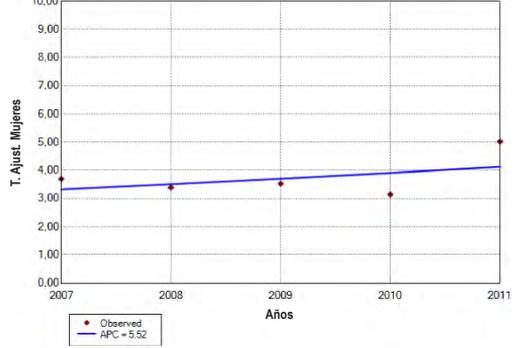
de cáncer colorrectal en mujeres de 4.52% (95% LC: -9.4;20.6), en el APC del cáncer de colon en mujeres de 5.52% (95% LC: -12.4;27.1), en el APC del cáncer

de recto en hombre de 21.67% (95% LC: -6.9;59.1) y en el APC de cáncer de recto en mujeres de 37.49% (95% LC: -27.2;37.2).

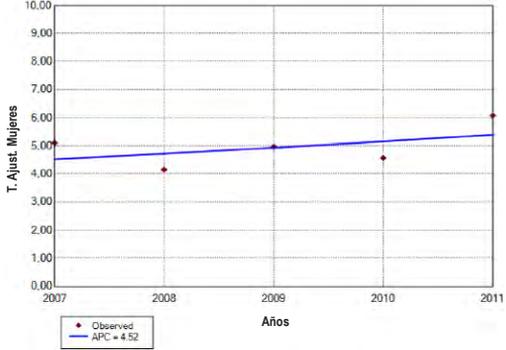
Tendencia de la incidencia de cáncer colorrectal en hombres 2007-2011:  
All: 0 Joinspoints



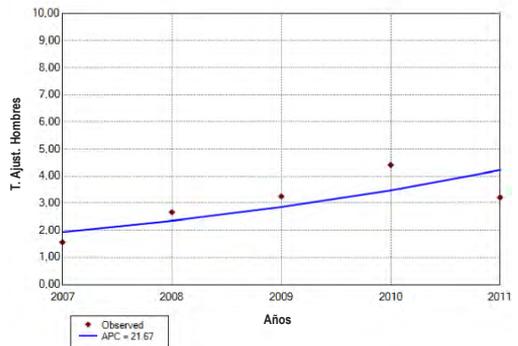
Tendencia de la incidencia de cáncer de colon en mujeres 2007-2011:  
All: 0 Joinspoints



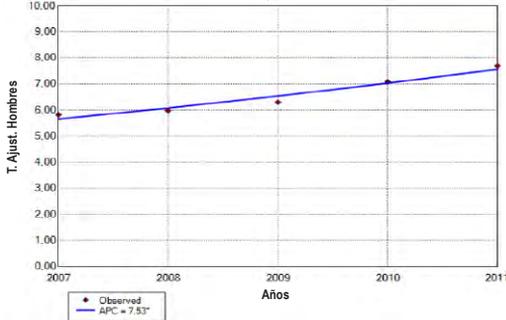
Tendencia de la incidencia de cáncer colorrectal en mujeres 2007-2011:  
All: 0 Joinspoints



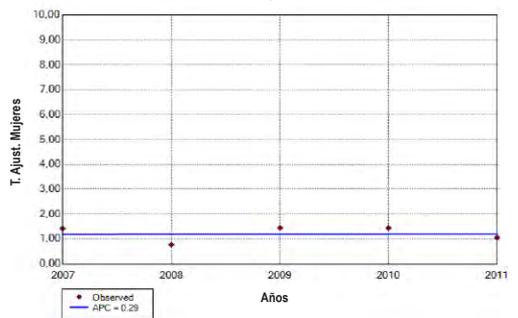
Tendencia de la incidencia de cáncer de recto y unión recto-sigma en hombres 2007-2011:  
All: 0 Joinspoints



Tendencia de la incidencia de cáncer de colon en hombres 2007-2011:  
All: 0 Joinspoints



Tendencia de la incidencia de cáncer de recto y unión recto-sigma en mujeres 2007-2011:  
All: 0 Joinspoints



40

Tabla 1. Cáncer colorrectal en hombres. Cáncer colorrectal en mujeres

Años	T. Inc	T. Ajust	LC (95%)	T. Inc	T. Ajust	LC (95%)
2007	16,10	7,38	5,79-9,67	12,83	5,11	3,84-7,21
2008	17,46	8,64	6,92-11,09	10,26	4,16	2,95-6,20
2009	20,01	9,56	7,74-12,09	11,02	4,98	3,74-7,05
2010	23,33	11,49	9,46-14,24	12,37	4,57	3,36-6,61
2011	20,92	10,90	8,97-13,56	15,09	6,08	4,69-8,33

Tabla 2. Cáncer de colon en hombres. Cáncer de colon en mujeres

Años	T. Inc	T. Ajust	LC (95%)	T. Inc	T. Ajust	LC (95%)
2007	12,79	5,82	4,44-7,97	9,66	3,70	2,64-5,62
2008	12,19	5,98	4,56-8,15	7,85	3,39	2,31-5,31
2009	13,40	6,30	4,80-8,53	7,70	3,53	2,48-5,48
2010	14,15	7,08	5,50-9,38	8,45	3,14	2,14-4,99
2011	14,75	7,69	6,06-10,03	12,53	5,03	3,78-7,12

Tabla3 Cáncer de recto/recto-sigma en hombres. Cáncer de recto/recto-sigma en mujeres

Años	T. Inc	T. Ajust	LC (95%)	T. Inc	T. Ajust	LC (95%)
2007	3,31	1,55	0,90-3,13	3,17	1,41	0,78-3,04
2008	5,27	2,66	1,73-4,44	2,42	0,77	0,28-2,29
2009	6,62	3,25	2,27-5,07	3,32	1,44	0,85-3,05
2010	9,18	4,41	3,19-6,39	3,92	1,43	0,79-3,04
2011	6,17	3,21	2,25-5,01	2,57	1,05	0,50-2,67

Tipo de cáncer	(Annual Percent Change APC)	LC 95%
Ca. Colorrectal Hombres	11,24 %*	3.7;19.3
Ca. Colorrectal Mujeres	4,52 %	-9.4;20.6
Ca. Colon Hombres	7,53 %*	4.3;10.9
Ca. Colon Mujeres	5,52 %	-12.4;27.1
Ca. Recto/recto-sigma Hombres	21,67 %	-6.9;59.1
Ca. Recto/recto-sigma Mujeres	0,29 %	-27.2;37.2

## CONCLUSIONES:

Con este estudio descriptivo longitudinal pretendemos proporcionar información acerca de la magnitud y la tendencia del cáncer colorrectal en el Área III Sanitaria de Zaragoza (11), utilizando tasas de incidencia ajustadas para evitar los sesgos que puede producir

una determinada estructura etaria (13), y realizar hipótesis acerca de la causalidad de su comportamiento epidemiológico.

Al evaluar la tendencia de la incidencia del cáncer colorrectal de forma global y por sexos, encontramos resultados coincidentes con las predicciones hechas en anteriores estudios (8). Durante estos 5 años ha

habido un aumento de la incidencia del cáncer colorrectal. Como hemos comentado anteriormente, la relación entre el cáncer colorrectal y una dieta pobre en contenido de fibra vegetal no absorbible y micronutrientes protectores (como las vitaminas A, C y E) y rica en hidratos de carbono refinados y en grasas ha sido investigada con anterioridad y se ha establecido como un factor de riesgo ambiental para el cáncer colorrectal (4). Además, la adhesión a una dieta rica en frutas y verduras, como la vegetariana, puede reducir el riesgo de padecer distintos tipos de cáncer, entre ellos el cáncer colorrectal (17). El progresivo cambio en la dieta española, con las anteriores características, desde las últimas transiciones económicas (3), es un factor de riesgo muy razonable que explicaría el aumento de la incidencia del cáncer colorrectal.

Hemos encontrado también que se mantienen las diferencias epidemiológicas por sexos observadas con anterioridad. En nuestro estudio hay que destacar la tendencia al aumento de la incidencia estadísticamente significativa en hombres tanto en cáncer colorrectal como en cáncer de colon. Aunque es cierto que en mujeres hemos encontrado un leve aumento en la incidencia del cáncer colorrectal no es significativo estadísticamente. Debemos seguir observando ya que anteriores estudios mostraban una tendencia al descenso progresivo de la incidencia en este sexo (8). Las diferencias entre las incidencias de cáncer colorrectal en hombres y mujeres que hemos encontrado aportan información que apoya distintas teorías como la que establece relación entre estrógenos y una disminución del riesgo de padecer cáncer colorrectal (18-19) o la que indica que hay una mayor relación entre obesidad y riesgo de cáncer colorrectal en hombres que en mujeres (20).

Las tendencias temporales, dependiendo de la localización anatómica, aportan información epidemiológica a favor de las evidencias encontradas acerca de la carcinogénesis del cáncer colorrectal (21-22). En la carcinogénesis colorrectal se cree que existen al menos dos vías moleculares distintas y se las ha asociado con un fenotipo clínico en el que es fundamental la localización anatómica (22). La primera vía es la secuencia adenoma-carcinoma o vía APC/ $\beta$ -catenina que se ha relacionado con las lesiones precursoras de lado izquierdo como adenomas tubulares, túbulo-vellosos y vellosos. La segunda vía es la inestabilidad de microsátelites o inactivación somática de los genes MLH1 o MSH2 que se ha relacionado con el lado derecho. En el lado derecho

las lesiones precursoras suelen ser adenomas serrados sésiles y en muchas ocasiones debuta el adenocarcinoma sin lesiones precursoras (23). En nuestro estudio los únicos resultados estadísticamente significativos los hemos encontrado en las tendencias temporales que incluyen colon derecho y en hombres. Los resultados que solo contenían cáncer colorrectal izquierdo (unión recto-sigma y recto) no han sido estadísticamente significativos.

Creemos que es probable que en este resultado estén influyendo los programas de screening del cáncer colorrectal. La sigmoidoscopia (24) y la colonoscopia han sido asociadas con una reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal y con una reducción de la incidencia de cáncer colorrectal. De las dos, la colonoscopia (25) como método de screening ha sido asociada con una reducción mayor de la incidencia de cáncer colorrectal seguramente al proporcionar una visión más completa del colon al incluir segmentos más proximales. Pero la disminución de la incidencia y de la mortalidad de cáncer colorrectal por estas técnicas es mayor en colon izquierdo, en el colon distal por la eliminación de las lesiones precursoras que se desarrollan por secuencia adenoma-carcinoma (26).

En conclusión, creemos que, aunque las intervenciones de nuestro sistema de salud a nivel del screening del cáncer colorrectal son actualmente moderadamente eficaces, debido a las tendencias crecientes observadas y a las evidencias epidemiológicas encontradas sobre la relación entre el medio ambiente y el cáncer colorrectal. Sería positivo plantear estrategias a nivel poblacional cuyo objetivo fuera la prevención primaria (27) ya que sumarían efectos protectores de los que se beneficiaría más el individuo con elevada probabilidad de desarrollar un cáncer intestinal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase no. 10 [internet]. [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: <http://globocan.iarc.fr>
2. Ferlay J, Parkin DM, Curado MP, Bray F, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer incidence in five continents, volumes I to IX: IARC CancerBase no. 9 [internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
3. Edwards, BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN et al. Annual report to the

nation on the status of cancer, 1975- 2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010; 116: 544-573.

4. Vargas AJ, Thompson PA. Diet and nutrient factors in colorectal cancer risk. *Nutr Clin Pract*. 2012 Oct; 27 (5): 613-23.

5. Steinbrecher A, Fish K, Clarke CA, West DW, Gomez SL, Cheng I. Examining the association between socioeconomic status and invasive colorectal cancer incidence and mortality in California. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Oct; 21 (10): 1814-22.

6. Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, Chang-Claude J, Brenner H. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol*. 2012 Mar 1; 175 (5): 441-50.

7. Registro de Cáncer de Navarra. Incidencia y mortalidad por cáncer en Navarra, 1993- 1997. Tendencias en los últimos 25 años. *An Sist Sanit Navar* 2001; 24: 339-362

8. Bezerra-de-Souza DL, Bernal MM, Gómez FJ and Gómez. Predictions and estimations of colorectal cancer mortality, prevalence and incidence in Aragon, Spain, for the period 1998-2022. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 518-523.

9. Larsen IK, Bray F. Trends in colorectal cancer incidence in Norway 1962-2006: an interpretation of the temporal patterns by anatomic subsite. *Int J Cancer*. 2010 Feb 1; 126 (3): 721-32.

10. Phipps AI, Scoggins J, Rossing MA, Li CI, Newcomb PA. Temporal trends in incidence and mortality rates for colorectal cancer by tumor location: 1975-2007. *Am J Public Health*. 2012 Sep; 102 (9): 1791-7.

11. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. Cancer registration: Principles and methods. IARC Scientific Publications No. 95 ed. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 95; 1991.

12. International Organization Health. ICD-O-3. International Classification of Diseases for Oncology.

13. Rothman K. Modern epidemiology. Little Brown Ed. Salvat; 1986.

14. EPIDAT 4.0 Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Innovación y Gestión de Salud Pública de la Consejería de Sanidad (Xunta de Galicia) con el apoyo institucional de la Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS). 2013.

15. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation test for joinpoint regression with applications

to cancer rates. *Stat Med* 2000; 19: 335-51 (correction: 2001; 20: 655)

16. Joinpoint Regression Program, Version 4.0.1. January 2013. Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute.

17. Soerjomataram I, Oomen D, Lemmens V, Oenema A, Benetou V, Trichopoulou A, Coebergh JW, Barendregt J, de Vries E. Increased consumption of fruit and vegetables and future cancer incidence in selected European countries. *Eur J Cancer*. 2010 Sep; 46 (14): 2563-80.

18. Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 193-7.

19. Liang W: Age, sex and the risk of grade-specific second primary colorectal cancer: evidence for the protective effect of female hormone. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1856-61

20. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 556-65.

21. Iacopetta B: Are there two sites to colorectal cancer? *Int J Cancer* 101: 403-408, 2002

22. Sugai T, Habano W, Jiao YF, Tsukahara M, Takeda Y, Otsuka K and Nakamura S: Analysis of molecular alterations in left- and right- sided colorectal carcinomas reveals distinct pathways of carcinogenesis. *J Mol Diagn* 8: 193-201, 2006

23. Pappas AV, Lagoudianakis EE, Dallianoudis IG, et al. Differences in colorectal cancer patterns between right and left sided colorectal cancer lesions. *J BUON*. 2010; 15 (3): 509-513.

24. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375 (9726): 1624-1633.

25. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. Protection from right- and left- sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102 (2): 89-95.

26. Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, et al. Miss rate for colorectal neoplastic polyps: a prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy*. 2008; 40 (4): 284-290.

27. Bellas B, Andreu M, Ferrándiz J, Lanás A. Prevención primaria y clasificación del riesgo del cáncer colorrectal. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, Volume 12, Issue 6, July 2005, Pages 347-360.