



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES JÓVENES MENORES O IGUAL A 50 AÑOS

Alicia Manrique Digón

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

Año Académico 2022-23

CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES JÓVENES MENORES O IGUAL A 50 AÑOS

Alicia Manrique Digón

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Medicina

Universitat de les Illes Balears

Año Académico 2022-23

Palabras clave del trabajo:

Neoplasia colorrectal, inicio temprano, colonoscopia, factores de riesgo, genética.

Nombre del Tutor / la Tutora del Trabajo Dra. Mónica Guillot Morales

Nombre del Cotutor / la Cotutora (si procede)

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia más prevalente en España en ambos sexos y la tercera a nivel mundial. Desde 1990 su incidencia ha disminuido notablemente, pero, de forma paradójica, se ha observado un aumento en el número de casos de pacientes con CCR menores de 50 años, lo que se conoce como cáncer colorrectal de aparición temprana o EOCRC por sus siglas en inglés (Early Onset Colorectal Cancer). A diferencia de los pacientes de mayor edad, este grupo es diagnosticado en estadios de la enfermedad más avanzados y se cree que poseen tumores de características más agresivas. Las causas o los mecanismos por los que se producen estas diferencias no han sido todavía esclarecidos hoy en día. El presente trabajo pretende ofrecer una visión general de la situación actual del EOCRC, revisar los casos de los pacientes tratados en el Hospital Universitario Son Espases con este diagnóstico durante los últimos cinco años y comparar los resultados con la literatura revisada. El comentado aumento en la incidencia de este fenómeno lo sitúa como un punto clave de las investigaciones en los próximos años.

Palabras clave: neoplasia colorrectal, inicio temprano, colonoscopia, factores de riesgo, genética.

Colorectal cancer (CRC) is the most prevalent neoplasm in Spain in both sexes and the third worldwide. Since 1990 its incidence has decreased significantly, but, paradoxically, an increase has been observed in the number of cases of CRC patients under 50 years of age, known as early-onset colorectal cancer or EOCRC for its acronym in English (Early Onset Colorectal Cancer). Unlike older patients, this group is diagnosed in more advanced stages of the disease and is believed to have tumors with more aggressive characteristics. The causes or mechanisms by which these differences occur have not yet been clarified today. The present work aims to offer an overview of the current situation of the EOCRC, to review the cases of patients treated at the Son Espases University Hospital with this diagnosis during the last five years and to compare the results with the reviewed literature. The aforementioned increase in the incidence of this phenomenon places it as a key point of research in the coming years.

Keywords: colorectal neoplasia, early onset, colonoscopy, risk factors, genetics.

Índice

1. Introducción y Objetivos	pág. 5
2. Metodología	pág. 14
3. Resultados	pág. 15
4. Conclusiones	pág. 18
5. Referencias	pág. 22

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Conocemos como EOCRC aquellos casos de pacientes con este tipo de tumores, pero con una edad inferior a los 50 años. Es en esta cifra donde se coloca el punto de corte debido a que la mayoría de las sociedades médicas recomiendan iniciar el cribado presintomático de la enfermedad a partir de los 50 años, ya que la incidencia aumenta con la edad, siendo el punto máximo alrededor de los 65 años. Desde la década de los 90 la incidencia de este fenómeno a nivel mundial ha aumentado un 2% anualmente, siendo hoy en día 1 de cada 8 nuevos diagnósticos de CCR, hecho que contrasta con el descenso en la incidencia y mortalidad de CCR en pacientes por encima de esta edad (1). Se piensa que el CCR puede llegar a convertirse en el año 2040 en Estados Unidos en el segundo tumor más prevalente y en la principal causa de muerte por cáncer en pacientes entre 20 y 49 años (2). La previamente mencionada disminución en la incidencia y mortalidad del CCR en pacientes más añosos se ha conseguido gracias a la introducción a mediados de la década de 1990 de la colonoscopia como método de detección precoz (3).

Organización	Edades recomendadas para el cribado	Test de cribado recomendados
Grupo de trabajo de servicios preventivos de EE.UU (2016)	50-75	gFOBT, FIT, FIT-DNA, colonoscopia, colonografía por TAC y sigmoidoscopia.
Red integral nacional del cáncer (2018)	50-75	gFOBT, FIT, FIT-DNA, colonoscopia, colonografía por TAC y sigmoidoscopia.
Colegio Americano de Médicos (2012)	50-75	gFOBT, FIT, FIT-DNA, colonoscopia, colonografía por TAC, sigmoidoscopia y DCBE.
Sociedad Americana de Cáncer (2018)	45-75	gFOBT, FIT, FIT-DNA, colonoscopia, colonografía por TAC y sigmoidoscopia.
Ministerio de Sanidad y Consumo	50-69	Test de sangre oculta en heces.

gFOBT: Guaiac-Based FecalOccult Blood Test

FIT: Fecal Immunochemical Test

Recomendaciones para los programas de detección precoz de diferentes sociedades en Estados Unidos (4) y en España (5).

Además de las diferentes tendencias a nivel de incidencia, el EOCRC también se diferencia del tardío a nivel clínico, histológico, patológico y genético, por lo que se piensa que se trata de un subgrupo dentro del universo del CCR con unas características únicas. También se sabe que existe un importante retraso diagnóstico, existiendo datos que demuestran que los pacientes acuden al médico una media de 294 días después de haber presentado sangrado rectal (6).

A pesar de que la forma de presentación típica es asintomática, entre los signos y síntomas más frecuentes podemos encontrar la rectorragia, el dolor abdominal, la pérdida de peso, la anemia de causa no justificada y los cambios en el ritmo intestinal. Estas manifestaciones son en muchas ocasiones atribuidas a procesos benignos como hemorroides, hecho que también contribuye al retraso diagnóstico en este grupo de pacientes (7).

Como ya se ha mencionado, tanto la demora en acudir al sistema sanitario por parte de los usuarios como una primera orientación benigna de los síntomas contribuyen al retraso diagnóstico, pero, además, tampoco se realiza un correcto cumplimiento de los programas de cribado, incluso en aquellos pacientes con antecedentes familiares positivos de CCR (8).

En cuanto a la etiología, aproximadamente el 30% de los casos son debido a mutaciones hereditarias, mientras que el resto aparecen de forma esporádica y no se ha llegado todavía a conocer la causa (9). Entre los factores de riesgo que se exponen encontramos algunos comunes a los casos de CCR de aparición más tardía, como el sexo masculino, el tabaco, el alcohol, la Diabetes Mellitus (DM), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y los antecedentes de CCR (10). Por otro lado, podemos dividir estos factores de riesgo en intrínsecos, si hablamos de la genética, de la microbiota intestinal o del estrés oxidativo, y en extrínsecos, si en cambio nos referimos al estilo de vida, al uso de antibióticos y al nivel socioeconómico (11). El efecto de los potenciales factores de riesgo se produce desde el momento de la exposición y esta puede haber tenido lugar desde el nacimiento de los pacientes o incluso a nivel intraútero (8). Según un metaanálisis en el que se examinaron 20 estudios a través de MEDLINE y Embase, se sugiere que tanto la etnia caucásica, la obesidad, la hiperlipidemia, el sexo masculino, el alcohol y tener antecedentes familiares de primer grado de CCR se asocian de manera significativa con el riesgo de desarrollar este tipo de neoplasias a edades tempranas (12).

Algunos de los factores de riesgo relacionados con esta patología se exponen a continuación.

- **Obesidad y estilo de vida**

Se conoce que la obesidad es un factor de riesgo tanto para desarrollar CCR como para hacerlo en edades tempranas. Según el Estudio de Salud de Enfermeras II el riesgo relativo de desarrollar EOCRC es de casi el doble entre los pacientes obesos, aquellos con un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m², que en los pacientes sin obesidad (13). En 2017 se publicó un metaanálisis que concluía que por cada aumento de 5 kg/m² en el IMC, el riesgo de padecer CCR aumentaba un 30% en los hombres y un 12% en las mujeres (14).

Por otro lado, varios estudios demuestran que el seguir un estilo de vida sedentario es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EOCRC (3). En Estados Unidos se realizó un estudio prospectivo en el que se analizaba el tiempo que pasaban mirando la televisión un grupo de 90.000 mujeres de entre 25 y 42 años y los resultados concluyeron que el uso diario durante más de una hora se asociaba con un aumento del riesgo de CCR en un 12%, mientras que pasar más de dos horas frente a la televisión suponía un aumento de hasta el 70% (15).

- **Diabetes Mellitus tipo II**

Otro de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de EOCRC es la Diabetes Mellitus, concretamente la de tipo II. Teniendo en cuenta que la DM II es cada vez más prevalente a nivel mundial, especialmente debido al aumento de la incidencia de obesidad en niños y adolescentes, se trata de un factor de riesgo al que se le debe de prestar especial atención. Un estudio de cohortes realizado en Suecia tuvo como resultado que el riesgo de desarrollar EOCRC en pacientes diagnosticados de diabetes antes de los 50 años era 1'9 veces mayor al resto de la población y el riesgo de desarrollar CCR en cualquier momento era similar al de los casos de pacientes con familiares diagnosticados de ese mismo tumor (16). Por el contrario, la metformina desempeña un papel en la quimioprevención del CCR. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego durante un año en pacientes con hallazgos de adenomas colorrectales cuyo resultado fue que los pacientes tratados con metformina durante el ensayo desarrollaron menos adenomas que aquellos que recibieron placebo (17).

- **Dieta occidental y azúcar**

La dieta conocida como occidental es rica en carne roja, bebidas azucaradas o alimentos procesados y se asocia a un mayor riesgo de desarrollar CCR, en cambio, la dieta mediterránea se caracteriza por incluir alimentos como verduras, frutas, lácteos y alimentos ricos en fibra y se postula como un factor protector de estas neoplasias (12, 18). Los métodos de cocinado que se emplean en la dieta occidental, como el freír o asar

los alimentos, asocian también un mayor riesgo, ya que se producen los conocidos como productos finales de glicación, implicados en la producción de estrés oxidativo e inflamación crónica, favorecedores del proceso de carcinogénesis. En contrapartida, la dieta mediterránea es baja en la producción de estos productos (19).

Un estudio de cohortes prospectivo realizado con 29.474 mujeres de edad inferior a los 50 años a las cuales se les practicó una colonoscopia y se investigó acerca de sus hábitos dietéticos, tuvo como resultado que aquellas mujeres que seguían una dieta occidentalizada tenían más prevalencia de adenomas distales o rectales de alto riesgo, a diferencia de lo revelado por los estudios Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), Alternative Mediterranean (AMED) y Alternative Healthy Eating Index-2010 (AHEI-2010), que concluyeron que cualquiera de estos tipos de dieta eran protectoras para la aparición y desarrollo de adenomas de aparición temprana (18). Además, existen estudios que dicen que aquellos tumores desarrollados en pacientes con una alimentación basada en la dieta occidentalizada tienen una composición genética de tipo KRAS y BRAF wild-type (20), siendo también más frecuente encontrar esto entre los pacientes con EOCRC (8).

El Estudio de Salud de Enfermeras II incluyó entre sus resultados que el consumo de dos o más raciones diarias de bebidas azucaradas se asociaba con un riesgo relativo de 2'18 para el desarrollo de EOCRC (21).

- **Alcohol y tabaco**

Sabemos que estos dos hábitos actúan como factores de riesgo en muchas de las enfermedades que conocemos hoy en día y este riesgo también está patente cuando hablamos de CCR. El consumo excesivo de alcohol, según datos de un metaanálisis publicado, supone un riesgo relativo de 1'52 de padecer este tipo de tumor, siendo el riesgo directamente proporcional a la dosis consumida (22).

Respecto al tabaco, la evidencia abala que aumenta el riesgo tanto de padecer CCR como de desarrollar adenomas en estadios avanzados en población joven. Un metaanálisis publicado confería a los pacientes fumadores un riesgo relativo de 2'14 mayor respecto a los no fumadores para la formación de adenomas en estadios avanzados (23).

Además de barajar los factores de riesgo modificables descritos, también se investigan los diferentes mecanismos patogénicos por los cuales tiene lugar el EOCRC. Las investigaciones actuales se están centrando en los siguientes.

- **Hiper glucemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina**

Hemos hablado de la obesidad, la DM y el sedentarismo como factores de riesgo y a pesar de que no se sabe con total seguridad cuál es el mecanismo por el cual se relacionan con la producción del cáncer, existen algunas hipótesis. Los factores mencionados contribuyen a la producción de hiper glucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y aumento en la producción de adipocitoquinas, lo cual a su vez supone efectos cancerígenos sobre el organismo mediante alteraciones en la señalización y en el metabolismo energético celular (24).

Además, tanto la hiper glucemia como la hiperinsulinemia se asocian al aumento de la proliferación celular intestinal a través de varias vías, como la vía de señalización Wnt/b-catenina y las vías MAPK, las cuales se estimulan a través del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) (25). También, la hiper glucemia es causante de generar estrés oxidativo y de alterar el metabolismo celular, promoviendo la proliferación de células tumorales, además de favorecer un estado de inflamación y el aumento en la concentración de especies reactivas de oxígeno (25).

Por último, la obesidad abdominal supone una mayor cantidad de tejido adiposo y, por tanto, mayor capacidad de reserva de compuestos como leptina, adiponectina, TNF alfa, IL-6 y estrógenos, todos ellos relacionados con la carcinogénesis (26).

- **Disbiosis intestinal**

El microbioma intestinal, formado por alrededor de 100 mil millones de bacterias (27), es fundamental en el mantenimiento de la homeostasis, las funciones intestinales y como mecanismo de defensa ante patógenos. Este microbioma no es fijo, sino que va cambiando a lo largo de la vida y en respuesta a múltiples factores, como la dieta (8).

Existen especies bacterianas como *Escherichia coli*, *Bacterioides fragilis* o *Fusobacterium nucleatum* que, mediante la producción de toxinas, de productos metabólicos de ácidos grasos de cadena corta y de alteraciones en la composición de los ácidos biliares, pueden resultar perjudiciales para la integridad colónica (28).

Por otro lado, el sulfuro de hidrógeno es un compuesto que producen algunas bacterias y se asocia con daño al ADN y con la proliferación de líneas celulares tumorales en el colon (29).

Además, el acetaldehído es otro compuesto que se puede encontrar elevado en casos de disbiosis intestinal y se relaciona con daño directo al ADN y con el acortamiento de los telómeros cromosómicos (in vitro) (30).

También se está estudiando la relación entre los antibióticos y los cambios en el microbioma (31), habiéndose obtenido por el momento resultados contradictorios.

Existe un estudio en el que se observó que una mayor ingesta de fibra durante dos semanas era suficiente para producir cambios en el microbioma intestinal, aumentando especies bacterianas responsables de la degradación de la fibra como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, relacionadas con propiedades antiangiogénicas (32).

Siguiendo esta línea, se piensa que una adecuada composición del microbioma puede ser beneficiosa para la estimulación de la proliferación de células epiteliales, la reducción en el crecimiento de patógenos, la disminución de la inflamación intestinal y la reducción del riesgo de CCR (33). Otros estudios hablan de un beneficio en el tratamiento adyuvante del CCR al introducir ciertos probióticos (34), pero estas afirmaciones requieren todavía de más investigación.

- **Inflamación crónica**

La enfermedad inflamatoria intestinal, que engloba la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, es un factor de riesgo no modificable para la aparición de CCR (35). Se piensa que un estado de inflamación crónica subclínica, mediante el aumento de adipocinas circulantes, podría actuar como mecanismo para la génesis tumoral, a partir de la producción de radicales libres y de favorecer los mecanismos antiapoptóticos y proliferativos celulares (26).

- **Factores carcinógenos directos**

Los productos derivados de tóxicos como el alcohol y el tabaco pueden actuar como elementos carcinógenos a los cuales el intestino y el recto se exponen de manera directa. El acetaldehído también resulta del metabolismo del alcohol y se comporta dañando el tejido epitelial del colon (36), así como la nicotina y el humo del tabaco, siendo la primera responsable de afectar a procesos como la proliferación celular, la angiogénesis y la apoptosis (37).

En este grupo también se pueden incluir los compuestos nitrosos, aminas heterocíclicas y hierro hem presentes en los alimentos procesados y carnes rojas típicas de las dietas occidentalizadas, que al igual que el acetaldehído producen lesiones a nivel del tejido epitelial intestinal (38).

Como ya se ha mencionado previamente, aproximadamente el 30% de los pacientes tienen antecedentes familiares positivos de CCR (39), aumentando hasta cuatro veces el riesgo de desarrollarlo ellos mismos si los antecedentes son en un familiar de primer grado (40). Las personas con un familiar de primer grado diagnosticado de CCR a una edad inferior a los 60 años deben empezar el cribado mediante colonoscopia a partir de los 40 años o 10 años antes que el familiar diagnosticado a una edad más joven (40). También tienen un riesgo elevado aquellos pacientes diagnosticados de algún síndrome de cáncer hereditario, como el síndrome de Lynch o la poliposis coli adenomatosa. Estos pacientes también deben iniciar el cribado antes que el resto de la población (41, 42).

Existen tres vías moleculares principales en las que una serie de mutaciones genéticas puede conducir al desarrollo del CCR: inestabilidad cromosómica (CIN), inestabilidad de microsatélites (MSI) y vía del fenotipo metilador de islas CpG (CIMP) (43). La vía CIN representa aproximadamente el 85% de los casos de CCR y se relaciona especialmente con mutaciones en los genes APC, KRAS y TP53. Por su parte, la vía MSI representa alrededor del 15% de los casos y los tumores que pertenecen a esta vía se caracterizan por tener genomas hipermutados a consecuencia de alteraciones en las proteínas de reparación del ADN. Los tumores relacionados con el síndrome de Lynch se asocian con esta vía, constituyendo el 8% de los casos de EOCRC (39). Por último, la vía CIMP se relaciona con la formación de adenomas serrados sésiles y con neoplasias colorrectales en localizaciones más proximales (44). Existe otro subgrupo de pacientes con CCR tanto con estabilidad de microsatélites como de cromosomas (MACS), que en algunos estudios se ha observado con más frecuencia entre los pacientes con EOCRC (45). Estos estudios utilizaron muestras previas a 1997 por lo que se desconoce si esos resultados serían extrapolables hoy en día. Es posible que el EOCRC no siga ninguna de estas vías mencionadas o que lo haga con características diferentes y únicas (24).

Una revisión retrospectiva en la que se incluía a 36.000 pacientes con diagnóstico de CCR, observó algunas diferencias dividiendo a los pacientes por grupos de edad. El estudio concluyó que los pacientes con EOCRC eran más propensos a tener inestabilidad de microsatélites, mutaciones en CTNNB1, mutaciones en el gen ATM e hipermetilación CIMP. Dentro del grupo de pacientes menores de 40 años se encontró un menor número de mutaciones BRAF V600E, mientras que las mutaciones en los genes KRAS, NRAS y BRAF fueron menos frecuentes en el grupo de 18 a 29 años en comparación con el grupo de pacientes mayores de 70 años (46). La mutación en KRAS supone un aumento en la resistencia a la terapia anti-EGFR, por lo que de cara al manejo de la enfermedad es conveniente tener información acerca de estas características. También se sabe según diversos estudios que los tumores con inestabilidad de microsatélites no responden al tratamiento quimioterápico con 5-fluorouracilo (47).

Otro estudio demostró que el número de casos de mutaciones en el gen TP53 fue más elevado en pacientes con EOCRC no hipermutado en comparación con los pacientes con CCR de inicio tardío, además de encontrar un menor número de mutaciones en APC y KRAS (48). Por el contrario, fue mayor el número de mutaciones en CTNNB1 (49). Además, gracias a los datos obtenidos tras la secuenciación de ARN de The Cancer Genome Atlas se sabe que existe una mayor expresión del gen PEG10 en los pacientes con EOCRC, gen relacionado con la proliferación y apoptosis celular (50).

No solo existen diferencias genéticas en el EOCRC, sino que también se cree que posee características epigenéticas propias que merece la pena comentar. Estos pacientes muestran en algunos estudios una mayor hipometilación del elemento nuclear 1 intercalado largo (LINE-1), que sirve como referencia de la hipometilación global genómica y se asocia con CIN (51). Además, existen estudios en los que se observan alteraciones del transcriptoma en este grupo de pacientes (24).

Por otro lado, un estudio en el que se evaluaban 12.197 pacientes diagnosticados de EOCRC y 95.865 pacientes con CCR de inicio tardío utilizó una puntuación de riesgo poligénico (PRS) basada en 95 variantes genéticas comunes para predecir el riesgo de EOCRC (52). Un resultado más elevado en esta puntuación se asociaba de manera más fuerte con los casos de EOCRC y con tumores en localizaciones más distales.

En cuanto a las características diferenciales del EOCRC, estos tumores son histológicamente más agresivos, con mayor frecuencia de histología mucinosa y de células en anillo de sello, una diferenciación tumoral más pobre y con características invasivas tanto perineurales como venosas en mayor grado que los pacientes con CCR de inicio tardío o EOCRC secundario a mutaciones germinales (53, 54). Además, estos tumores suelen diagnosticarse en estadios más tardíos y avanzados, siendo frecuente diagnosticarlos en estadio III o IV (53). Todavía no está claro si esta mayor frecuencia de enfermedad avanzada se debe únicamente al retraso diagnóstico o también influye un comportamiento biológico tumoral más agresivo (24). Estos pacientes suelen presentar además sangrado rectal más habitualmente, ya que se trata de tumores que suelen originarse en la porción rectosigmoidea del colon, es decir, en localizaciones izquierdas y distales (55).

También se cree que es más frecuente entre estos pacientes el desarrollo de una segunda neoplasia maligna primaria, siendo los primeros 6-11 meses tras el diagnóstico de CCR el periodo de mayor riesgo. Esto podría explicarse por una afectación a nivel de varios tejidos de los factores de riesgo (56).

En cuanto al tratamiento, es más habitual que los pacientes con EOCRC reciban un tratamiento adyuvante más agresivo, con regímenes de poliquimioterapia sistémica y

radioterapia (57). Además, estos pacientes reciben muchas más resecciones segmentarias que colectomías subtotales o totales (7). Por otro lado, los pacientes diagnosticados únicamente de neoplasia rectal suelen recibir radioterapia en todos los estadios tumorales con mayor frecuencia y los pacientes con EOCRC a cualquier nivel con metástasis conocidas reciben con una mayor probabilidad cirugía de la lesión primaria (57). Tampoco se sabe con total seguridad si la respuesta al tratamiento varía en comparación con los pacientes más jóvenes. Existe un estudio ajustado por edad y estadio de cáncer de recto en el que se valora la respuesta al tratamiento basado en las pautas de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) en el que se vio que los pacientes con edades menores sí que obtenían beneficio del tratamiento para los tumores en estadio I, el cual consistía únicamente en resección quirúrgica, mientras que no se produjo un aumento en la supervivencia en el caso de los tumores en estadio II y III, tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante, resección quirúrgica y quimioterapia adyuvante (58). En cambio, en los pacientes mayores de 54 años tratados mediante este último esquema sí que se observó un aumento en el tiempo de supervivencia (59). Se debe tener en cuenta que los tratamientos utilizados en el EOCRC se basan en ensayos clínicos realizados a pacientes de, generalmente, edades superiores (3).

En relación con la supervivencia, un estudio estadounidense concluyó que en el EOCRC la tasa de mortalidad general era más elevada, pero al ajustar por estadio el pronóstico era más favorable que en los pacientes diagnosticados en edades más tardías (60). Este pronóstico es todavía mejor cuando se trata de estadios iniciales de la enfermedad. A pesar de esto, el mayor número de casos de enfermedad avanzada provoca un aumento de la mortalidad general además de una mayor pérdida de años de vida (24).

El objetivo principal de este trabajo es realizar una base de datos que incluya a los pacientes diagnosticados y/o tratados por EOCRC en el Hospital Universitario Son Espases durante los últimos 5 años. Como objetivos secundarios se pretenden analizar las características sociodemográficas, clínicas y moleculares y compararlas con los datos encontrados en la literatura revisada.

Dada la incidencia al alza de este grupo de pacientes en las últimas décadas y la escasa información existente hoy en día al respecto, se trata de un tema en el que merece la pena profundizar y al que dedicar más investigación con la intención de poder llegar a conclusiones que permitan el diagnóstico precoz de estos pacientes mejorando así su pronóstico.

2. METODOLOGÍA

La primera parte de este trabajo se basa en una búsqueda bibliográfica a partir de cuatro artículos publicados en Pubmed por grupos de investigadores estadounidenses acerca del EOCRC. Además, para profundizar más en las características de estos pacientes se ha realizado una base de datos creada a partir de los pacientes con una edad igual o menor a 50 años diagnosticados y/o tratados de CCR en el servicio de Oncología Médica del Hospital Universitari Son Espases durante los últimos cinco años.

En la base de datos se recoge información sobre los siguientes ítems: sexo, etnia, edad al diagnóstico, hábitos tóxicos, comorbilidades, índice de masa muscular, antecedentes familiares de neoplasia y de CCR, síntomas al diagnóstico, fecha del primer diagnóstico, niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) al diagnóstico, estadio tumoral, tipo histológico, presencia de células en anillo de sello, grado histológico, presencia de mutaciones, estabilidad (MSS) o inestabilidad de microsatélites (MSI), localización del tumor, presencia de metástasis al diagnóstico, localización de estas, fecha del primer tratamiento, primer tratamiento, cirugía del tumor primario, fecha de la progresión, fecha de la última visita y estado actual.

Dentro del apartado de hábitos tóxicos se ha diferenciado entre hábito tabáquico (activo, nunca, exabajaquismo, desconocido), hábito enólico (sí, no, exenolismo, desconocido) y sedentarismo (sí, no, desconocido). Se ha considerado como consumo enólico habitual aquel que implicaba más de 10 g diarios [1 UBE (unidades de bebida alcohólica)] en las mujeres y más de 20 g diarios (2 UBE) en los hombres o su equivalente semanal para consumidores “no diarios”. En relación con el sedentarismo, se consideraba presente en aquellos pacientes que no realizaban ningún ejercicio físico o caminaban menos de 2 km diarios. En cuanto a las comorbilidades, estas se han basado en la presencia de DM, hipertensión arterial (HTA), neoplasia, dislipemia, obesidad, síndrome de Lynch y EEI. En el apartado de antecedentes familiares se han tenido en cuenta los antecedentes de CCR y de otras neoplasias solo en familiares de primer grado. El estadio tumoral se ha calculado mediante el TNM de cáncer de colon y de recto, diferenciando entre: estadio I (T1 o T2 con N0 y M0); estadio II (T3 o T4 con N0 y M0); estadio III (cualquier T con N1 y M0); y estadio IV (cualquier T con M1). El grado histológico se basa en la diferenciación del tumor y este podía ser: grado I (bien diferenciado); grado II (moderadamente diferenciado); o grado III (pobrementemente diferenciado). Las mutaciones estudiadas han sido KRAS, NRAS y BRAF y como primer tratamiento podíamos encontrar: cirugía, quimioterapia (QT), radioterapia (RT), combinaciones de los tratamientos previos, tratamiento de soporte y otros. Por último, en estado actual diferenciamos entre paciente vivo con o sin enfermedad y fallecido con o sin enfermedad.

El primer paciente incluido en la base de datos tiene un primer diagnóstico que data de julio del año 2005 mientras que el último fue diagnosticado en octubre del 2022. El 23 de febrero de 2023 se da por finalizada la recogida de datos.

Tras el registro de la información previamente mencionada se pretende calcular el tiempo libre de progresión y el tiempo de supervivencia global. Es decir, el tiempo entre la fecha del primer diagnóstico y la fecha de la primera progresión, entendida como el aumento de las lesiones existentes o la aparición de otras nuevas objetivado mediante pruebas de imagen como el TAC, y el tiempo entre la fecha del primer diagnóstico y la fecha del último contacto del paciente con el sistema sanitario, respectivamente.

3. RESULTADOS

Se ha analizado a un total de 69 pacientes, 29 (42%) eran mujeres y 40 (58%) hombres. En cuanto al sexo, se trata de dos grupos bastante igualados, siendo el grupo de hombres ligeramente mayor que el de mujeres. Referente a la edad, la media de edad en la que se realiza el primer diagnóstico de la enfermedad es de 44 años, siendo la mediana de 46 años y la moda de 48. Con relación a la etnia, la mayor parte de los pacientes eran caucásicos, un total de 61, mientras que solo 2 fueron afroamericanos y otros 6 pertenecían a etnias diferentes.

En el grupo de factores relacionados con el estilo de vida, 22 de los pacientes eran fumadores en activo en el momento del diagnóstico, 21 referían extabaquismo y 26 no habían fumado nunca. De los 69 pacientes de la base de datos 3 han sido registrados como consumidores enólicos habituales y 2 como exenólicos. En cuanto al sedentarismo, 1 paciente ha sido incluido bajo este término mientras que en los 68 restantes o constaba la práctica de alguna actividad física o no estaba recogida esta información, siendo más frecuente lo segundo.

Dentro de las comorbilidades, la tendencia mayoritaria ha sido la ausencia de estas, en un total de 49 pacientes. La dislipemia, la comorbilidad más prevalente, está presente solo en 5 de los pacientes. Si tenemos en cuenta las comorbilidades relacionadas con el aparato intestinal, un paciente estaba diagnosticado de colitis ulcerosa, otro de enfermedad de Crohn y otro de síndrome de Lynch.

En relación con los antecedentes familiares, 43 pacientes niegan antecedentes familiares de primer grado de neoplasia mientras que en 24 pacientes sí que están presentes. 9 de estos concretamente tienen antecedentes de CCR.

El IMC de los pacientes ha sido difícil de recoger, ya que en muchos faltaba información acerca de este parámetro, por lo que solo ha sido posible el cálculo en 32 de los mismos. Con un IMC $<18'5 \text{ kg/m}^2$, o bajo peso, se recogen 2 pacientes; con un IMC entre $18'5$ y $24'9 \text{ kg/m}^2$, o peso normal, 20 pacientes; con un IMC entre 25 y $29'9 \text{ kg/m}^2$, o sobrepeso, 3 pacientes y con un IMC mayor de 35 kg/m^2 , u obesidad, solo 1 paciente.

En cuanto a los síntomas en el momento del diagnóstico, el más frecuente ha sido el dolor abdominal, presente en 29 pacientes, seguido de los cambios en el hábito intestinal habitual, en 25 pacientes, y de la rectorragia, referida por 21 pacientes. También encontramos pacientes que comentan historia de proctalgia, pérdida de peso y otros síntomas como meteorismo. En 7 de los pacientes el hallazgo de neoplasia ha sido casual.

Los valores del antígeno carcinoembrionario al diagnóstico estaban recogidos en 45 pacientes. Los valores normales son de menos de 5 ng/ml en no fumadores y de menos 10 ng/ml en fumadores. Valores por encima de 20 ng/ml se suelen relacionar con presencia de enfermedad tumoral avanzada, pero el aumento de este marcador no es específico de la causa tumoral, al igual que valores normales no descartan un diagnóstico maligno. En el momento del diagnóstico el CEA se encontraba elevado en 28 de los pacientes, siendo la cifra máxima alcanzada de 3.800 ng/ml , en una paciente en estadio IV.

En relación con el estadio tumoral, solo 1 paciente presentaba un estadio I, 13 un estadio II, 23 un estadio III y 31 un estadio IV. El tipo histológico más frecuentemente observado ha sido el adenocarcinoma, en 60 pacientes, mientras que en los 9 restantes la histología era de adenocarcinoma mucinoso. En cuanto a la presencia de células en anillo de sello, esta característica solo se ha informado en 3 pacientes. Respecto al grado tumoral, 7 pacientes presentaban un grado I, 30 pacientes un grado II y 10 pacientes un grado III. En los 22 restantes el grado tumoral es desconocido.

En el apartado de mutaciones lo más frecuente ha sido la no evaluación de estas. En cuanto al resto, 14 pacientes no tenían mutaciones, 13 tenían KRAS mutado, 6 BRAF mutado y otros 5 eran portadores de mutaciones en NRAS. Por otro lado, ha habido una clara prevalencia de estabilidad de microsatélites, perteneciendo a este grupo 54 pacientes de los estudiados, mientras que únicamente en 1 se recoge inestabilidad de microsatélites. En los 14 restantes o no ha sido evaluado o es desconocido.

En cuanto a la localización, en 44 pacientes el tumor se localizaba en el colon mientras que en 25 la localización era rectal. Concretamente, en 2 pacientes el tumor se encontraba a nivel del ciego, en 10 en el colon ascendente, en 1 en el colon transversal, en 31 en el colon descendente, en 3 en el recto superior, en 11 en el recto medio, en 8

en el recto inferior y en los 3 restantes el tumor se encontraba a nivel rectal, pero no se especificaba en qué porción.

Los datos acerca de la presencia de metástasis al diagnóstico han sido bastante igualados, estando presente en 34 pacientes y ausente en 35. La localización predominante ha sido el hígado, ya que 21 pacientes presentaban lesiones metastásicas en este órgano. Además, en 9 se observan metástasis peritoneales, en 8 pulmonares, en 6 ganglionares y en 3 pacientes en otras localizaciones.

En relación con el tratamiento inicial, la cirugía ha sido el más prevalente, ya que se ha realizado en primer lugar en 31 de los pacientes. En cuanto al resto, 17 pacientes, todos ellos con diagnóstico de neoplasia rectal, recibieron quimiorradioterapia inicialmente, mientras que 16 recibieron quimioterapia, 1 radioterapia y los otros 4 tratamiento de soporte. Por otro lado, 57 pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica del tumor primario en algún momento.

En cuanto al estado de la última visita, dentro de los pacientes vivos con enfermedad en su último contacto con el sistema sanitario se encuentran 16 (23'2%), mientras que 27 (39'13%) se encuentran vivos sin presencia de enfermedad. De los pacientes fallecidos, 23 (33'33%) lo hicieron con enfermedad y solo 3 (4'34%) libres de restos de CCR.

Por último, también se ha querido tener en cuenta el tiempo libre de progresión y el tiempo de supervivencia global. En cuanto al primero, la mediana de meses libres de recidiva o avance tumoral ha sido de 11'4. El paciente que menos ha tardado en progresar lo ha hecho en 2'2 meses mientras que el más tardío permaneció estable durante 138'6 meses. Por otro lado, la mediana de supervivencia global de los pacientes ha sido de 24'6 meses. El paciente que más rápido falleció a causa del tumor lo hizo en 4'34 meses y el paciente que más tiempo lleva vivo desde el diagnóstico lo hace con un tiempo de 211'7 meses.

ETNIA	Caucásica	Afroamericana	Otra				
	61 (88'41%)	2 (2'9%)	6 (8'7%)				
TABAQUISMO	Activo	Nunca	Extabaquismo				
	22 (31'9%)	26 (37'7%)	21 (30'43%)				
ENOLISMO	Sí	No	Exenolismo				
	3 (4'34%)	64 (93%)	2 (2'9%)				
SEDENTARISMO	Sí	No					
	1 (1'45%)	68 (99%)					
COMORBILIDADES	Dislipemia	HTA	Neoplasia	Sdr. Lynch	EII	DM	No
	5 (7'24%)	3 (4'35%)	1 (1'45%)	1 (1'45%)	2 (3%)	1 (1'45%)	49 (71'01%)
ANT. FAM NEOPLASIA	Sí	No	Desconocido				
	24 (34'8%)	43 (62'32%)	2 (3%)				

ANT. FAM CCR	Sí	No	Desconocido				
	9 (13'04%)	17 (25%)	43 (62'32%)				
IMC (kg/m²)	<18'5	18'5-24'9	25-29'9	>35	Desconocido		
	2 (2'9%)	20 (29%)	3 (4'34%)	1 (1'45%)	43 (62'32%)		
SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO	Dolor abdominal	Variación hábito intestinal	Rectorragia	Proctalgia	Pérdida de peso	Casual	Otro/Desconocido
	29 (42'02%)	25 (36'23%)	21 (30'43%)	4 (6%)	7 (10'14%)	6 (9%)	9 (13'04%)
CEA AL DIAGNÓSTICO (ng/ml)	>5/10	<5/10	Desconocido				
	28 (41%)	17 (25%)	24 (35%)				
ESTADIO	I	II	III	IV	Desconocido		
	1 (1'45%)	13 (18'84%)	23 (33'33%)	31 (45%)	1 (1'45%)		
HISTOLOGÍA	ADK	ADK mucinoso					
	60 (87%)	9 (13'04%)					
GRADO	I	II	III	Desconocido			
	7 (10'14%)	30 (43'5%)	10 (14'5%)	22 (32%)			
MUTACIONES	KRAS	BRAF	NRAS	No	No evaluado		
	13 (19%)	6 (9%)	5 (7'25%)	14 (20'3%)	31 (45%)		
MICROSATÉLITES	MSS	MSI	Desconocido				
	54 (78'3%)	1 (1'45%)	14 (20'3%)				
CÉL. ANILLO DE SELLO	Sí	No					
	3 (4'35%)	66 (96%)					
LOCALIZACIÓN	Ciego	Colon ascendente	Colon transverso	Colon descendente	Recto superior	Recto medio	Recto inferior
	2 (3%)	10 (14'5%)	1 (1'45%)	31 (45%)	3 (4'34%)	11 (16%)	8 (12%)
M1	Sí	No					
	34 (49'3%)	35 (51%)					
LOCALIZACIÓN M1	Hígado	Pulmón	Ganglios	Peritoneo	Otro		
	21 (30'43%)	8 (12%)	6 (9%)	9 (13'04%)	3 (4'34%)		
1er TRATAMIENTO	Cirugía	QT	RT	QRT	Soporte		
	31 (45%)	16 (23'2%)	1 (1'45%)	17 (25%)	4 (5'8%)		
CIRUGÍA	Sí	No					
	57 (83%)	12 (17'4%)					
ESTADO ACTUAL	VCE	VSE	MCE	MSE			
	16 (23'2%)	27 (39'13%)	23 (33'33%)	3 (4'34%)			

Tabla de resultados

4. CONCLUSIONES

Tras comprobar el número de pacientes tratados en Son Espases bajo el diagnóstico de EO CRC en los últimos años queda claro que se trata de un diagnóstico que a partir de ahora se debe de tener en cuenta. La edad no debe ser un motivo para descartarlo, ya que se han recogido casos de diagnóstico tan temprano como a los 32 años. En cuanto al sexo, el grupo de hombres era superior al de mujeres, hecho que concuerda con la literatura revisada, ya que tanto el CCR como el EO CRC son más frecuentes en el sexo masculino. Otros de los resultados semejantes a lo hallado en la bibliografía son los obtenidos respecto a la etnia, el tabaquismo o los antecedentes familiares. La gran mayoría de nuestros pacientes eran caucásicos, una gran parte había fumado en algún momento de su vida o seguía haciéndolo y la mayoría no tenían antecedentes familiares

de CCR, lo que como se ha mencionado ocurre apenas en un 30% de los pacientes con EO CRC, hecho que influye en que estos pacientes escapen de un inicio más temprano del cribado. Por otro lado, el alcoholismo no es un factor de riesgo prevalente entre los pacientes recogidos por lo que es difícil sacar conclusiones a partir de esta base de datos. De los pacientes de los cuales se ha podido recoger el IMC la mayoría se encontraba dentro de la normalidad en el momento del diagnóstico. En cuanto a aquellos con un IMC por debajo de los valores normales, no es posible saber si la pérdida de peso está relacionada con el avance de la enfermedad o si ya estaba presente previamente. También podría ser interesante conocer cuántos de los pacientes han sido obesos en algún momento de sus vidas. Respecto al sedentarismo, nuevamente es difícil extraer conclusiones, ya que a pesar de que se expone como un factor de riesgo, en la mayoría de los pacientes no se recogía esta información. De cara al futuro, puede ser importante a la hora de realizar la anamnesis hacer más hincapié en este aspecto para intentar esclarecer un poco más los factores que conducen al desarrollo del EO CRC. En relación con las comorbilidades, como ya se ha mencionado, lo más frecuente ha sido que los pacientes no refiriesen ninguna, lo que seguramente se explica debido al rango de edad en el que se encuentran. Este hecho puede tener implicaciones a la hora de decidir el manejo terapéutico, pudiendo llevarse a cabo tratamientos más agresivos. Además, las comorbilidades relacionadas con el aparato digestivo han sido muy poco frecuentes siendo y, según la literatura estudiada, menos del 1% de los pacientes con EO CRC que presentan EII.

En los casos recogidos de CEA elevado se trataba de pacientes con un estadio IV, es decir, parece que existe una correlación entre la elevación de los niveles de CEA y el estadio tumoral, al menos en este grupo de pacientes. También, se observa como claramente hay más pacientes diagnosticados en estadios avanzados (III y IV) que en estadios más precoces (I y II) y, además, el grupo perteneciente al grado tumoral de mejor pronóstico es el más reducido. Hoy en día todavía no se conoce si todo esto se produce a consecuencia del retraso diagnóstico, a una biología tumoral más agresiva o a una combinación de ambos factores.

El hecho de presentar adenocarcinoma mucinoso y/o células en anillo de sello no es una característica que se encuentre en mayor presencia entre los pacientes estudiados, a pesar de que se dice que sí lo es entre los pacientes con EO CRC a nivel mundial. En cuanto a los microsatélites, el resultado por excelencia ha sido la estabilidad de estos, resultado que contrasta con la literatura revisada en la que se dice que existe un aumento en la frecuencia de MSI en el EO CRC. En estos dos aspectos, los pacientes pertenecientes a esta base de datos no parecen diferenciarse de los de mayor edad. En cuanto a la presencia de mutaciones, se necesitaría que estas hubiesen sido evaluadas en un mayor número de pacientes, de todas formas, de entre los pacientes en los que sí que se han

estudiado las mutaciones en los genes NRAS, KRAS y BRAF estas no han sido muy frecuentes, resultado que concuerda con la bibliografía.

La suma de pacientes con tumores a nivel del colon descendente y del recto asciende a un total de 56, representando una clara prevalencia respecto a los tumores situados en segmentos más proximales. Nuevamente estos datos coinciden con lo que se ha mencionado previamente, el EOCRC suele debutar en localizaciones izquierdas y distales. Es importante conocer la localización tumoral ya que tanto los síntomas como las opciones de tratamiento varían en función de esta.

A pesar de no ser la mayoría, la presencia de metástasis desde el diagnóstico es un hecho muy frecuente entre los pacientes recogidos en este trabajo. Como ya se ha mencionado, según la literatura, es habitual que se realice el diagnóstico tumoral una vez que ya existen lesiones en otros órganos. Nuevamente esto conduce a pensar en una posible biología tumoral más agresiva.

En cuanto al tratamiento, la cirugía ha sido el practicado inicialmente en gran parte de los pacientes, llegando a llevarse a cabo en algún momento en la gran mayoría de ellos, lo que puede hacer pensar que se trata de un grupo de pacientes en los que se actúa desde un primer momento con intención curativa, lo que implica que un diagnóstico precoz para aumentar las posibilidades de éxito es fundamental.

Por último, respecto al estado actual de los pacientes, a pesar de que la mayoría se encuentran vivos sin enfermedad, la mortalidad es superior al 30%, una cifra bastante elevada teniendo en cuenta la edad de estos pacientes, dato que sugiere la necesidad de una mayor investigación en este campo.

En general, es importante tanto que los pacientes acudan a los centros sanitarios ante síntomas de alarma como que los profesionales pongan el foco de mira sobre esta patología, ya desde Atención Primaria, para una derivación más rápida al especialista y a la realización de colonoscopias. En Atención Primaria tanto la anamnesis, como una correcta exploración abdominal, como el test de sangre oculta en heces, pueden ayudar a orientar el diagnóstico. Ante la mínima sospecha de patología maligna se debe de indagar en profundidad acerca de signos y síntomas que hayan presentado en los últimos meses los pacientes, ya que a pesar de que la literatura habla de que se trata de una enfermedad que suele debutar de manera asintomática, al menos en los pacientes recogidos en esta base de datos se ha podido comprobar que la mayoría de ellos presentaban síntomas en el momento del diagnóstico y en muchas ocasiones se trataba de un conjunto de ellos. A la hora de realizar la anamnesis es clave investigar acerca de factores de riesgo como tabaquismo o alcoholismo y preguntar por los antecedentes familiares de CCR. Conocer esta información puede ayudar a afianzar la sospecha

diagnóstica. En relación con esto, se debe incidir a nivel poblacional en la idea de evitar los factores de riesgo desde edades tempranas, ya que los cambios que conducen al desarrollo de la neoplasia empiezan mucho tiempo atrás al diagnóstico.

Además, es esencial un seguimiento estrecho tanto de aquellos pacientes con antecedentes familiares de CCR como de aquellos diagnosticados de síndromes hereditarios relacionados con este último. Una mayor adherencia a los programas de cribado mediante una correcta educación en salud pública es primordial.

El EOCRC es más frecuente en varones caucásicos, se relaciona con factores de riesgo como el tabaquismo o la dieta, debuta en estadios más avanzados y lo hace con unas características más agresivas. Conocer el porqué de esto último es uno de los retos futuros que se plantean. Ahora, la importancia de este tema radica en llegar a saber identificar a los pacientes con un mayor riesgo los cuales se podrían beneficiar de las pruebas de detección precoz, sin tener que someter a cribado a toda la población de manera indistinta aumentando de esta manera en gran medida el gasto sanitario. En un futuro, medidas como el PRS pueden ser de utilidad en este aspecto. Las investigaciones deben de seguir aumentando para conocer de manera más exacta aspectos como los factores de riesgo, la biología y la patogénesis de estos tumores.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute. Cancer of the Colon and Rectum - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. 2018. [citado el 28 de abril de 2023]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
2. Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. JAMA Netw Open [Internet]. 2021 [citado el 28 de abril de 2023];4(4):e214708. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33825840/>
3. Done JZ, Fang SH. Young-onset colorectal cancer: A review. World J Gastrointest Oncol [Internet]. 2021 [citado el 28 de abril de 2023];13(8):856–66. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34457191/>
4. Murphy CC. Colorectal cancer in the young: Does screening make sense? Curr Gastroenterol Rep [Internet]. 2019 [citado el 28 de abril de 2023];21(7):28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-019-0695-4>
5. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Gob.es. [citado el 28 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>
6. Sandhu GS, Anders R, Walde A, Leal AD, King GT, Leong S, et al. High incidence of advanced stage cancer and prolonged rectal bleeding history before diagnosis in young-onset patients with colorectal cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2019;37(15_suppl):3576–3576. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.3576
7. Myers EA, Feingold DL, Forde KA, Arnell T, Jang JH, Whelan RL. Colorectal cancer in patients under 50 years of age: a retrospective analysis of two institutions' experience. World J Gastroenterol [Internet]. 2013 [citado el 28 de abril de 2023];19(34):5651–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24039357/>
8. Wu CW-K, Lui RN. Early-onset colorectal cancer: Current insights and future directions. World J Gastrointest Oncol [Internet]. 2022 [citado el 28 de abril de 2023];14(1):230–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v14.i1.230>
9. Wells K, Wise PE. Hereditary colorectal cancer syndromes. Surg Clin North Am [Internet]. 2017 [citado el 28 de abril de 2023];97(3):605–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28501250/>

10. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol* [Internet]. 2019 [citado el 28 de abril de 2023];14(2):89–103. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31616522/>
11. Hofseth LJ, Hebert JR, Chanda A, Chen H, Love BL, Pena MM, et al. Early-onset colorectal cancer: initial clues and current views. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 [citado el 28 de abril de 2023];17(6):352–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32086499/>
12. 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* [Internet]. 2022 [citado el 28 de abril de 2023];20(6):1229-1240.e5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33524598/>
13. Liu P-H, 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* [Internet]. 2019 [citado el 28 de abril de 2023];5(1):37–44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30326010/>
14. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, Gunter MJ, Paraskevidis E, Gabra H, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* [Internet]. 2017 [citado el 1 de mayo de 2023];356:j477. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28246088/>
15. Nguyen LH, Liu P-H, Zheng X, Keum N, Zong X, Li X, et al. Sedentary behaviors, TV viewing time, and risk of young-onset colorectal cancer. *JNCI Cancer Spectr* [Internet]. 2018 [citado el 28 de abril de 2023];2(4):ky073. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30740587/>
16. Ali Khan U, Fallah M, Tian Y, Sundquist K, Sundquist J, Brenner H, et al. Personal history of diabetes as important as family history of colorectal cancer for risk of colorectal cancer: A nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020 [citado el 28 de abril de 2023];115(7):1103–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32618661/>
17. Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, Komiya Y, Umezawa S, Sakai E, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 [citado el 29 de abril de 2023];17(4):475–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26947328/>

18. 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* [Internet]. 2021 [citado el 29 de abril de 2023];113(5):543–52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33136160/>
19. Zhang Q, Wang Y, Fu L. Dietary advanced glycation end-products: Perspectives linking food processing with health implications. *Compr Rev Food Sci Food Saf* [Internet]. 2020 [citado el 29 de abril de 2023];19(5):2559–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33336972/>
20. Mehta RS, Song M, Nishihara R, Drew DA, Wu K, Qian ZR, et al. Dietary patterns and risk of colorectal cancer: Analysis by tumor location and molecular subtypes. *Gastroenterology* [Internet]. 2017 [citado el 29 de abril de 2023];152(8):1944-1953.e1. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249812/>
21. Hur J, Otegbeye E, Joh H-K, 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* [Internet]. 2021 [citado el 29 de abril de 2023];70(12):2330–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33958435/>
22. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* [Internet]. 2011 [citado el 28 de abril de 2023];22(9):1958–72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21307158/>
23. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 [citado el 29 de abril de 2023];134(2):388–95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242207/>
24. Venugopal A, Carethers JM. Epidemiology and biology of early onset colorectal cancer. *EXCLI J* [Internet]. 2022 [citado el 29 de abril de 2023];21:162–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35221839/>
25. Grega T, Vojtechova G, Gregova M, Zavoral M, Suchanek S. Pathophysiological characteristics linking type 2 diabetes mellitus and colorectal neoplasia. *Physiol Res* [Internet]. 2021 [citado el 29 de abril de 2023];70(4):509–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.934631>
26. Murphy N, Jenab M, Gunter MJ. Adiposity and gastrointestinal cancers: epidemiology, mechanisms and future directions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 [citado el 29 de abril de 2023];15(11):659–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29970888/>

27. Dahmus JD, Kotler DL, Kastenber DM, Kistler CA. The gut microbiome and colorectal cancer: a review of bacterial pathogenesis. *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2018 [citado el 29 de abril de 2023];9(4):769–77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30151274/>
28. Abdullah M, Sukartini N, Nursyirwan SA, Pribadi RR, Maulahela H, Utari AP, et al. Gut Microbiota profiles in early- and late-onset colorectal cancer: A potential diagnostic biomarker in the future. *Digestion* [Internet]. 2021 [citado el 29 de abril de 2023];102(6):823–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34433172/>
29. Attene-Ramos MS, Wagner ED, Gaskins HR, Plewa MJ. Hydrogen sulfide induces direct radical-associated DNA damage. *Mol Cancer Res* [Internet]. 2007 [citado el 29 de abril de 2023];5(5):455–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17475672/>
30. Harpaz T, Abumock H, Beery E, Edel Y, Lahav M, Rozovski U, et al. The effect of ethanol on telomere dynamics and regulation in human cells. *Cells* [Internet]. 2018 [citado el 29 de abril de 2023];7(10):169. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells7100169>
31. Bullman S, Peadarallu CS, Sicinska E, Clancy TE, Zhang X, Cai D, et al. Analysis of Fusobacterium persistence and antibiotic response in colorectal cancer. *Science* [Internet]. 2017 [citado el 29 de abril de 2023];358(6369):1443–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29170280/>
32. Oliver A, Chase AB, Weihe C, Orchanian SB, Riedel SF, Hendrickson CL, et al. High-fiber, whole-food dietary intervention alters the human gut microbiome but not fecal short-chain fatty acids. *mSystems* [Internet]. 2021 [citado el 29 de abril de 2023];6(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33727392/>
33. Cruz BCS, Sarandy MM, Messias AC, Gonçalves RV, Ferreira CLLF, Peluzio MCG. Preclinical and clinical relevance of probiotics and synbiotics in colorectal carcinogenesis: a systematic review. *Nutr Rev* [Internet]. 2020 [citado el 29 de abril de 2023];78(8):667–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917829/>
34. Sivamaruthi BS, Kesika P, Chaiyasut C. The role of probiotics in colorectal cancer management. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2020 [citado el 29 de abril de 2023];2020:3535982. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32148539/>
35. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol*

Hepatol [Internet]. 2012 [citado el 29 de abril de 2023];10(6):639–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22289873/>

36. Johnson CH, Golla JP, Dioletis E, Singh S, Ishii M, Charkoftaki G, et al. Molecular mechanisms of alcohol-induced colorectal carcinogenesis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 [citado el 29 de abril de 2023];13(17):4404. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13174404>

37. Jensen K, Afroze S, Munshi MK, Guerrier M, Glaser SS. Mechanisms for nicotine in the development and progression of gastrointestinal cancers. *Transl Gastrointest Cancer* [Internet]. 2012 [citado el 29 de abril de 2023];1(1):81–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2224-4778.2011.12.01>

38. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 [citado el 29 de abril de 2023];16(16):1599–600. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26514947/>

39. Daca Alvarez M, Quintana I, Terradas M, Mur P, Balaguer F, Valle L. The inherited and familial component of early-onset colorectal cancer. *Cells* [Internet]. 2021 [citado el 29 de abril de 2023];10(3):710. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33806975/>

40. Wilkins T, McMechan D, Talukder A, Herline A. Colorectal cancer screening and surveillance in individuals at increased risk. *Am Fam Physician* [Internet]. 2018 [citado el 29 de abril de 2023];97(2):111–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29365221/>

41. Perrod G, Rahmi G, Cellier C. Colorectal cancer screening in Lynch syndrome: Indication, techniques and future perspectives. *Dig Endosc* [Internet]. 2021 [citado el 29 de abril de 2023];33(4):520–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314431/>

42. van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, Dekker E, Jover R, Kaminski MF, et al. Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* [Internet]. 2019 [citado el 29 de abril de 2023];51(9):877–95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342472/>

43. Nguyen H, Duong H. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy (Review). *Oncol Lett* [Internet]. 2018 [citado el 29 de abril de 2023];16(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29928381/>

44. Tapial S, Olmedillas-López S, Rueda D, Arriba M, García JL, Vivas A, et al. Cimp-positive status is more representative in multiple colorectal cancers than in unique primary colorectal cancers. *Sci Rep* [Internet]. 2019 [citado el 29 de abril de 2023];9(1):10516. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324877/>
45. Boardman LA, Johnson RA, Petersen GM, Oberg AL, Kabat BF, Slusser JP, et al. Higher frequency of diploidy in young-onset microsatellite-stable colorectal cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2007 [citado el 29 de abril de 2023];13(8):2323–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17438090>
46. Willauer AN, Liu Y, Pereira AAL, Lam M, Morris JS, Raghav KPS, et al. Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer: Early-Onset Colorectal Cancer Landscape. *Cancer* [Internet]. 2019 [citado el 29 de abril de 2023];125(12):2002–10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854646/>
47. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 [citado el 29 de abril de 2023];349(3):247–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12867608/>
48. Kim JE, Choi J, Sung C-O, Hong YS, Kim SY, Lee H, et al. High prevalence of TP53 loss and whole-genome doubling in early-onset colorectal cancer. *Exp Mol Med* [Internet]. 2021 [citado el 29 de abril de 2023];53(3):446–56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33753878/>
49. Lieu CH, Golemis EA, Serebriiskii IG, Newberg J, Hemmerich A, Connelly C, et al. Comprehensive genomic landscapes in early and later onset colorectal cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 [citado el 29 de abril de 2023];25(19):5852–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31243121/>
50. Byrne RM, Ruhl R, Lanciault C, Anand S, Nellore A, Tsikitis VL. Age-related differences in gene expression in colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(4_suppl):654–654. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2018.36.4_suppl.654
51. Antelo M, Balaguer F, Shia J, Shen Y, Hur K, Moreira L, et al. A high degree of LINE-1 hypomethylation is a unique feature of early-onset colorectal cancer. *PLoS One* [Internet]. 2012 [citado el 29 de abril de 2023];7(9):e45357. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23049789/>

52. Archambault AN, Su Y-R, Jeon J, Thomas M, Lin Y, Conti DV, et al. Cumulative burden of colorectal cancer-associated genetic variants is more strongly associated with early-onset vs late-onset cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 [citado el 29 de abril de 2023];158(5):1274-1286.e12. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31866242/>
53. You YN, Xing Y, Feig BW, Chang GJ, Cormier JN. Young-onset colorectal cancer: is it time to pay attention? *Arch Intern Med* [Internet]. 2012 [citado el 29 de abril de 2023];172(3):287–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22157065/>
54. 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* [Internet]. 2012 [citado el 29 de abril de 2023];25(8):1128–39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22481281/>
55. Riaz R, Masood N, Benish A. Red flag symptoms: detailed account of clinicopathological features in young-onset colorectal cancer. *Intest Res* [Internet]. 2017 [citado el 29 de abril de 2023];15(2):203–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28522950/>
56. Tiritilli A, Ko C. Patients with early-onset colorectal cancer have an increased risk of second primary malignancy. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2022 [citado el 29 de abril de 2023];67(4):1328–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33826002/>
57. Abdelsattar ZM, Wong SL, Regenbogen SE, Jomaa DM, Hardiman KM, Hendren S. Colorectal cancer outcomes and treatment patterns in patients too young for average-risk screening: CRC in Patients Aged <50 Years. *Cancer* [Internet]. 2016 [citado el 29 de abril de 2023];122(6):929–34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26808454/>
58. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, version 6.2020: Featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2020 [citado el 29 de abril de 2023];18(7):806–15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32634771/>
59. Kolarich A, George TJ Jr, Hughes SJ, Delitto D, Allegra CJ, Hall WA, et al. Rectal cancer patients younger than 50 years lack a survival benefit from NCCN guideline-directed treatment for stage II and III disease: Survival in Rectal Cancer Patients < 50 Years Old.

Cancer [Internet]. 2018 [citado el 29 de abril de 2023];124(17):3510–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29984547/>

60. Cheng E, Blackburn HN, Ng K, Spiegelman D, Irwin ML, Ma X, et al. Analysis of survival among adults with early-onset colorectal cancer in the National Cancer Database. JAMA Netw Open [Internet]. 2021 [citado el 29 de abril de 2023];4(6):e2112539. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34132794/>