

**Diferencias Clínicas, Endoscópicas e Histopatológicas del Cáncer Colorrectal según su
Inicio Temprano o Tardío**

PRESENTADO POR

Juan Pablo Báez Duarte

Médico y cirujano Universidad Industrial de Santander

Residente de tercer año de Medicina Interna Universidad Autónoma de Bucaramanga

DIRECTOR DEL PROYECTO

German Manuel Tovar Fierro

Médico y Cirujano Universidad Industrial de Santander

Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología Universidad Militar Nueva Granada

Docente Titular Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Medicina UNAB

ASESOR EPIDEMIOLÓGICO

Miguel Enrique Ochoa Vera

Médico y Cirujano Universidad Industrial de Santander

Magíster en Epidemiología Universidad Industrial de Santander

Docente Programa de Medicina y postgrados clínico-quirúrgicos UNAB

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

BUCARAMANGA, SANTANDER

2022

Dedicatoria

A mi madre Luz Amparo, quien con su amor, valentía, disciplina, perseverancia y paciencia; inculcó en mi los valores y principios que me convirtieron en una persona íntegra y capaz.

A mi esposa Karol y mis hijos Santiago, Sebastián y Samuel; por creer en mí, por ser la luz que ilumina mi vida, mi faro y fuentes inagotables de compromiso y superación.

A dos ángeles en el cielo: mis abuelos Ana Paula y Antolín, quienes hoy estarían felices de verme cumplir un sueño más.

Agradecimientos

Ante todo, a Dios porque fue su voluntad la que me condujo al triunfo, guio mi camino y me bendice día a día con nuevas oportunidades.

A la Universidad Autónoma de Bucaramanga, por permitirme ser parte de ella y crecer profesionalmente de la mano de grandes docentes y amigos, siempre dispuestos a enseñarme cuanto quisiera aprender y me brindaron su apoyo para lograr esta meta.

Al Dr. Miguel Ochoa y la Ing. Lucrecia Luna por su paciencia, dedicación, apoyo incondicional y por aunar esfuerzos con el fin de lograr este objetivo.

Finalmente quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento al Dr. Germán Tovar, principal colaborador durante todo este proceso, quien con su dirección, conocimiento, enseñanza y ayuda permitió el desarrollo de este trabajo.

Tabla de Contenido

Resumen	8
Abstract.....	10
Descripción del Proyecto	12
Planteamiento y Justificación del Problema.....	12
Marco Teórico.....	15
<i>Epidemiología</i>	15
<i>Fisiopatología</i>	20
<i>Factores de riesgo.....</i>	24
<i>Síndromes de cáncer colorrectal familiar</i>	25
<i>Presentación clínica del CCR de inicio temprano</i>	28
<i>Tamizaje</i>	30
<i>Diagnóstico</i>	31
<i>Clasificación.....</i>	32
<i>Estadificación</i>	33
<i>Tratamiento</i>	35
Estado del Arte	38
Pregunta de Investigación	50
Hipótesis	50
Objetivos.....	50
Objetivo General	50
Objetivos Específicos.....	50
Metodología	51
Tipo de Estudio.....	51
Población Universo	51
Población Objetivo	51
Criterios de Inclusión	51
Criterios de Exclusión	52
Muestra.....	52
VARIABLES	53
Plan de Análisis de Datos	57
Disposiciones Vigentes	57

Consentimiento Informado	59
Resultados	60
Discusión	69
Fortalezas y Limitaciones	74
Conclusiones	75
Bibliografía	76

Índice de Figuras

Figura 1 Número Estimado de Casos Nuevos en 2020, en Todo el Mundo, Ambos Sexos, Todas las Edades.....	15
Figura 2 Número estimado de muertes en 2020, en todo el mundo, ambos sexos, todas las edades.....	16
Figura 3 Número estimado de casos nuevos de cáncer en Colombia en 2020, ambos sexos, todas las edades.....	17
Figura 4 Número estimado de muertes por cáncer en Colombia en 2020, ambos sexos, todas las edades.....	17
Figura 5 Tendencia de las medidas de frecuencia para el cáncer de colon y recto, Colombia 2016-2019.....	19
Figura 6 Distribución porcentual de los casos nuevos de cáncer de colon y recto según el sexo y grupo etario, Colombia 2019.....	19
Figura 7 Desarrollo temporal del carcinoma colorrectal.....	22
Figura 8 Clasificación Endoscópica de Paris.....	33
Figura 9 Diseño del estudio y selección de los casos.....	60
Figura 10 Distribución porcentual por edad y sexo al momento del diagnóstico de CCR.....	61
Figura 11 Asociación entre las características clínicas, endoscópicas e histopatológicas y la prevalencia de cáncer colorrectal en los pacientes menores de 50 años.....	68

Índice de Tablas

Tabla 1 Características Generales de los Síndromes de Cáncer Colorrectal Hereditarios.....	26
Tabla 2 Estadificación TNM del AJCC del Cáncer Colorrectal.....	34
Tabla 3 Estado del arte.....	45
Tabla 4 Operacionalización de las variables.....	54
Tabla 5 Características clínicas del cáncer colorrectal según el grupo de edad al momento del diagnóstico.....	64
Tabla 6 Características patológicas del cáncer colorrectal según la edad de diagnóstico.....	65
Tabla 7 Asociación entre las características clínica y la prevalencia de cáncer colorrectal en pacientes menores de 50 años.....	66
Tabla 8 Asociación entre las características endoscópicas e histopatológicas y la prevalencia de cáncer colorrectal en los pacientes menores de 50 años.....	67

Resumen

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo. Si bien su incidencia en la población general viene disminuyendo, en personas menores de 50 años aumenta progresivamente. Dado su bajo nivel de sospecha en individuos jóvenes, el diagnóstico suele ser tardío, en estadios avanzados y frecuentemente mal diferenciados. Actualmente no hay certeza de que el tamizaje en personas menores de 50 años impacte en la detección temprana o en una mayor supervivencia.

Materiales y Método: Análisis de corte transversal de datos secundarios de un registro de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal de novo atendidos en el complejo médico Foscal en el periodo comprendido entre julio 2016 y junio 2021. Se incluyeron las características clínicas, endoscópicas e histopatológicas. Para el análisis como variable independiente, se categorizó la población en menores y mayores de 50 años y se calculó la razón de prevalencia como medida de asociación.

Resultados: De 10708 colonoscopias realizadas hubo 538 (5%) casos de CCR de novo. 83 (15,4%) de ellos en menores de 50 años (55% en mujeres). No hubo diferencias significativas en sexo, sintomatología, hallazgos clínicos, localización, forma ni estadio tumoral. Los antecedentes familiares de CCR (27% Vs 5%; $p < 0.001$) y los síndromes hereditarios de CCR, principalmente Polipomatosis adenomatosa familiar (4% Vs 1%; $p < 0,001$) y cáncer colorrectal hereditario no poliposo (Síndrome de Lynch) (5% Vs 0,2%; $p < 0,001$) predominaron en la población menor; mientras que comorbilidades como la obesidad (43% Vs 17%, $p < 0,001$), la diabetes mellitus (22% Vs 5%, $p < 0,001$) y el mayor consumo de tabaco (27% Vs 13%; $p < 0,005$) destacaron en el grupo mayor. El adenocarcinoma convencional fue el tipo histológico principal en ambos grupos, sin embargo, éste predominó en la población mayor (85% Vs 52%, $p < 0,001$); mientras que los

menores presentaron con mayor frecuencia subtipos histológicos más agresivos como el adenocarcinoma mucinoso (27% Vs 13%; $p < 0,001$) y el adenocarcinoma de células en anillo de sello (21% Vs 2%, $p < 0,001$), en su mayoría mal diferenciados (16% Vs 6%; $p = 0,008$).

Conclusiones: El CCR en nuestro medio se presenta en igual proporción en hombres y mujeres. Independientemente de la edad de diagnóstico, los signos y síntomas, la localización, forma y estadio tumoral son similares; sin embargo, en los pacientes jóvenes predominan los antecedentes familiares de CCR y los síndromes hereditarios de CCR; tipos histológicos como el cáncer neuroendocrino y los adenocarcinomas, éstos últimos con subtipos histológicos de mayor agresividad y en bajo grado de diferenciación.

Abstract

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer and the second leading cause of cancer death worldwide. Although its incidence in the general population has been decreasing, in people under 50 years of age it is progressively increasing. Given its low level of suspicion in young individuals, diagnosis is usually late, in advanced stages and frequently poorly differentiated. There is currently no certainty that screening in people under 50 years of age impacts early detection or longer survival.

Materials and Method: Cross-sectional analysis of secondary data from a registry of patients diagnosed with de novo colorectal cancer treated at the Foscal medical complex in the period between July 2016 and June 2021. Clinical, endoscopic and histopathological characteristics were included. For the analysis as an independent variable, the population was categorized into those under and over 50 years of age and the prevalence ratio was calculated as a measure of association.

Results: Of 10,708 colonoscopies performed, there were 538 (5%) cases of CRC. 83 (15.4%) of them were under 50 years of age (55% in women). There were no significant differences in sex, symptoms, clinical findings, location, shape or tumor stage. Family history of CRC (27% vs. 5%; $p<0.001$) and hereditary CRC syndromes, mainly familial adenomatous polyposis (4% vs. 1%; $p<0.001$) and hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) (5% Vs 0.2%, $p<0.001$) prevailed in the smaller population; while comorbidities such as obesity (43% vs. 17%, $p<0.001$), diabetes mellitus (22% vs. 5%, $p<0.001$) and increased tobacco use (27% vs. 13%; $p<0.005$) stood out in the older group. Conventional adenocarcinoma was the main histological type in both groups, however, it predominated in the older population (85% vs. 52%, $p<0.001$); while the minors more frequently presented more aggressive histological subtypes such as

mucinous adenocarcinoma (27% vs 13%; $p<0.001$) and signet ring cell adenocarcinoma (21% vs 2%, $p<0.001$), in their most poorly differentiated (16% vs. 6%; $p=0.008$).

Conclusions: CRC in our environment occurs in equal proportions in men and women. Regardless of age at diagnosis, signs and symptoms, location, shape, and tumor stage are similar; however, in young patients, family history of CRC and hereditary CRC syndromes predominate; histological types such as neuroendocrine cancer and adenocarcinomas, the latter with histological subtypes of greater aggressiveness and low degree of differentiation.

Descripción del Proyecto

Planteamiento y Justificación del Problema

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común (1) y la segunda causa de muerte por cáncer en todo el mundo (2). Varios estudios han demostrado que, desde mediados de la década del 2000, la incidencia de CCR en los EE. UU. ha disminuido entre un 2% y un 3% por año en hombres y mujeres (1)(3), reducción asociada con la amplia difusión de las pruebas de detección temprana (prueba de sangre oculta en heces y colonoscopia) que permiten detectar y reseca lesiones pre malignas, y a su vez, al mayor conocimiento sobre los factores de riesgo de CCR entre la población general (1,10). A pesar de ello, la supervivencia general a los 5 años desde el diagnóstico es de aproximadamente el 60% considerando todas las etapas de la enfermedad y de tan sólo el 14% en pacientes diagnosticados con CCR metastásico (1,7).

Según datos de la Sociedad Americana del Cáncer, en el momento del diagnóstico, la edad media de los pacientes con cáncer de colon es de 68 y 72 años en hombres y mujeres, respectivamente; y la edad media de los pacientes con cáncer de recto es de 63 años en ambos sexos (3). Sin embargo, el aumento de la incidencia de CCR en adultos jóvenes es particularmente alarmante, ya que la frecuencia general del CCR ha ido disminuyendo, lo que sugiere que la incidencia de CCR se comporta de manera heterogénea entre los diferentes grupos de edad. Desde 1994, la incidencia de CCR en personas menores de 50 años ha aumentado en un 2% por año (1); sólo en EE.UU., la incidencia de CCR en población menor de 50 años viene en aumento, principalmente en pacientes entre los 20 y los 35 años de edad (4–6), información respaldada por datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) en los EE. UU., que indican que alrededor del 5% de todos los CCR se diagnostican en pacientes <45 años (11) y el cáncer de recto se diagnostica hasta en un 18% de los casos en menores 50 años tanto en hombres como en mujeres (12). Basados en tendencias

de incidencia de CCR en EE.UU. entre 1975 y 2010, se predice que para el año 2030 en EE.UU. el 10% de todos los cánceres de colon y el 22% de todos los cánceres de recto se diagnosticaran en pacientes <50 años, predicción alarmante si se compara con el 4% y el 9% para el cáncer de colon y recto respectivamente, existentes en la actualidad (4). El CCR de inicio temprano constituye un problema de salud pública no sólo en EE. UU, sino también en Europa con un aumento anual del 1,5% en la incidencia de cáncer de recto entre 1990 y 2008, y un aumento anual del 7,4% en la incidencia de cáncer de colon entre 2008 y 2016 (9); y el mundo occidental (13).

Hasta el momento, no existe un consenso claro y ampliamente aceptado respecto al límite de edad para delimitar el CCR de inicio temprano, la definición generalmente comprende todos los CCR diagnosticados antes de los 50 años ya que la mayoría de los programas de detección comienzan a partir de esta edad, elegida a través de análisis rentables en función de la sostenibilidad del sistema de salud (9).

Dado el bajo nivel de sospecha de CCR en individuos jóvenes, el diagnóstico suele realizarse en promedio 6 meses después del inicio de los síntomas (8) y se caracteriza por un estadio más avanzado, una diferenciación celular más pobre, una mayor prevalencia de histología de células en anillo de sello y una ubicación del tumor primario en el lado izquierdo del colon (9). En el 61% de los pacientes <50 años (14) y hasta el 76% de los pacientes <30 años (15), el CCR se diagnostica en estadios tumorales III o IV, distinto a los pacientes mayores (46-50%) diagnosticados en estadio III o IV; frecuentemente mal diferenciados y localizados en el lado izquierdo y en el recto. El CCR de células en anillo de sello, que representa <1% de todos los CCR, entre los pacientes más jóvenes representa del 3 al 13% de los casos, especialmente en los menores de 30 años (16).

Desde el punto de vista molecular, aproximadamente el 30% de los pacientes con CCR de inicio temprano se ven afectados por tumores que albergan mutaciones que causan síndromes que predisponen al cáncer hereditario y sólo el 20% tiene CCR familiar. Más destacado, el 50% restante de los pacientes con CCR de inicio temprano no tiene ni síndromes hereditarios ni CCR familiar (9).

Los datos de supervivencia de CCR de inicio temprano son contradictorios. Se observó una peor supervivencia entre pacientes menores de 30 años comparados con aquellos mayores de 50 años (17). En particular, se informó que cuanto más joven es el paciente, peor es el pronóstico (18). Por el contrario, las publicaciones que comparan pacientes menores de 50 años con mayores de 50 años mostraron un mejor pronóstico entre los pacientes más jóvenes (14,19). Esto sugiere que en pacientes con CCR de inicio muy temprano (<35 años), es probable que un trasfondo biológico diferente subyazca a una progresión del CCR más temprana y más rápida (9,17).

Por lo anterior, existen mecanismos muy diferentes que explican la génesis del CCR de inicio temprano, con importantes implicaciones en su prevención, diagnóstico y tratamiento. En la actualidad, no se tiene certeza de que el tamizaje en personas menores de 50 años impacte en la detección temprana o en una mayor supervivencia. No obstante, debe considerarse la creciente incidencia del CCR en la juventud, lo que sin duda debe conducir a su búsqueda, principalmente aquellos con antecedentes personales y familiares. Se requiere más investigación que amplíe el conocimiento sobre los mecanismos moleculares que preceden la aparición del CCR de inicio temprano y evalúen el impacto de tamizar a personas de alto riesgo antes de los 50 años a fin de crear estrategias de prevención dirigidas hacia esta población (20).

Marco Teórico

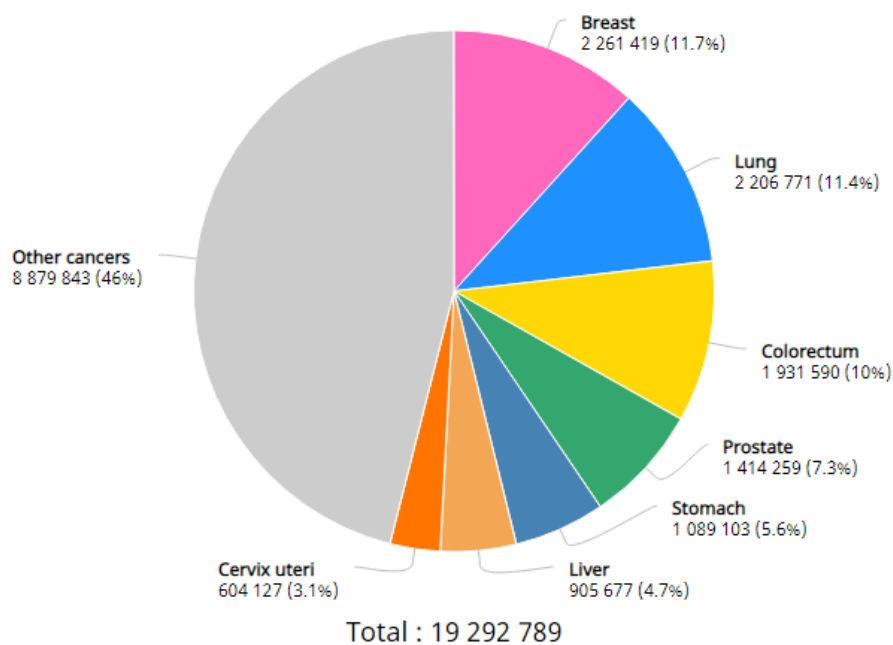
Cáncer de Colon y Recto

Epidemiología

Según datos de GLOBOCAN, se diagnosticaron más de 19 millones de casos nuevos de cáncer a nivel mundial en el año 2020, entre ellos, el cáncer colorrectal (CCR) ocupó el tercer lugar en incidencia con un estimado de 1'931.590 casos (10%) (Figura 1), pero el segundo en términos de mortalidad con 935.173 muertes (9.4%) (Figura 2) en ambos sexos (2).

Figura 1

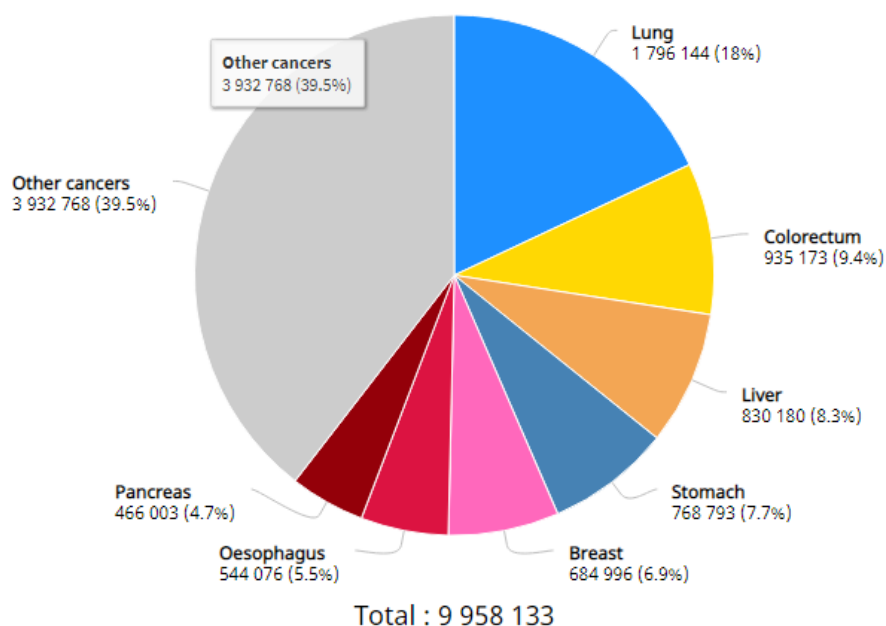
Número Estimado de Casos Nuevos en 2020, en Todo el Mundo, Ambos Sexos, Todas las Edades.



Tomada de GLOBOCAN (21).

Figura 2

Número estimado de muertes en 2020, en todo el mundo, ambos sexos, todas las edades

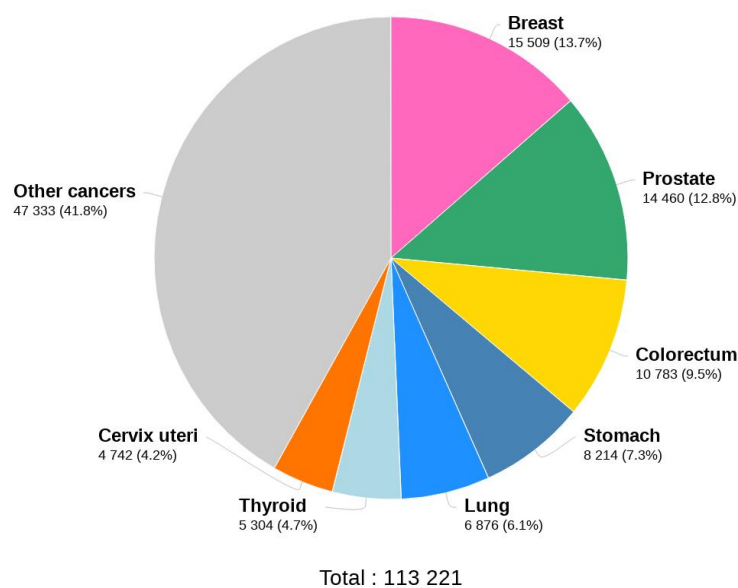


Tomada de GLOBOCAN (21).

Para el mismo año 2020, GLOBOCAN informó un estimado de aproximadamente 10783 nuevos casos de CCR en Colombia para ambos sexos e independientemente de la edad, ocupando el tercer lugar en frecuencia con un (9.5% del total de casos nuevos), superado únicamente por el cáncer de mama en mujeres y por el cáncer de próstata en hombres con el 13.7% y 12.8% del total de casos nuevos, respectivamente (Figura 3). Durante el mismo año se produjeron 54987 muertes por cáncer en nuestro país, causadas principalmente por el cáncer de estómago con un 11.7% del total de decesos, seguido por el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal con el 11.1% y el 9.9% (Figura 4) (2).

Figura 3

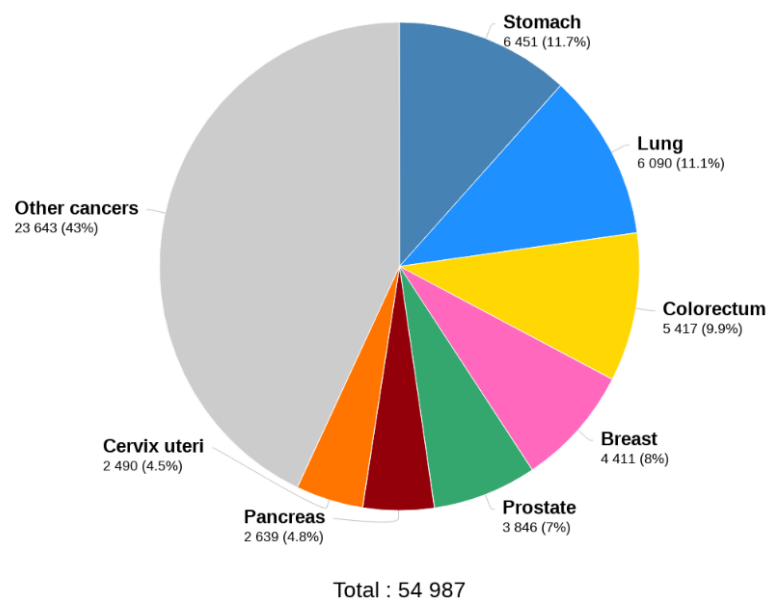
Número estimado de casos nuevos de cáncer en Colombia en 2020, ambos sexos, todas las edades.



Tomada de GLOBOCAN (21).

Figura 4

Número estimado de muertes por cáncer en Colombia en 2020, ambos sexos, todas las edades.



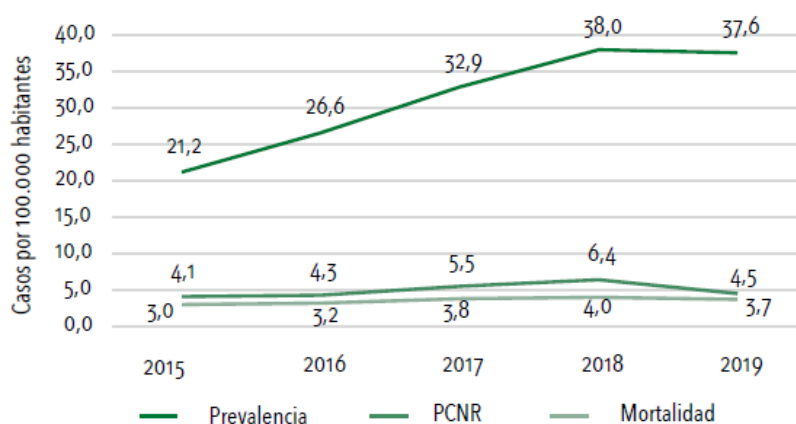
Tomada de GLOBOCAN (21).

En los últimos años, la incidencia y la mortalidad por CCR general en los EE. UU. y Europa ha disminuido (1,22). Desde mediados de la década de 2000, la incidencia de CCR en los EE. UU. ha disminuido entre un 2% y un 3% por año en hombres y mujeres (1,3). Esta reducción se ha correlacionado principalmente con la difusión de pruebas de detección como el test de sangre oculta en heces y la colonoscopia que permiten detectar y reseca lesiones pre malignas, y su vez, al mayor conocimiento de los factores de riesgo de CCR entre la población (1,10). Desde 2012 en Europa, la tasa de mortalidad por CCR disminuyó un 6,7% en hombres y un 7,5% en mujeres, mientras que entre 2008 y 2016, la incidencia de CCR aumentó un 6% anual (9,22). La supervivencia general (SG) a los 5 años desde el diagnóstico es de alrededor del 60% considerando todas las etapas de la enfermedad, y del 14% en el CCR metastásico (1,7).

En Colombia, el CCR viene en aumento en los últimos años, pasando de una prevalencia de 21 casos por cada 100 mil habitantes en el año 2015, hasta una prevalencia de 38 casos por cada 100 mil habitantes en el año 2018 (Figura 5), año en el cual se reportaron 29.151 casos nuevos de cáncer, siendo el CCR el segundo más frecuente en hombres (8.85% del total), superado únicamente por el cáncer de próstata y el tercero en mujeres (7.17% del total) después del cáncer de mama y cérvix. Lastimosamente, el 16.51% de todos los casos nuevos de CCR fueron diagnosticados en población menor de 50 años (Figura 6) (23).

Figura 5

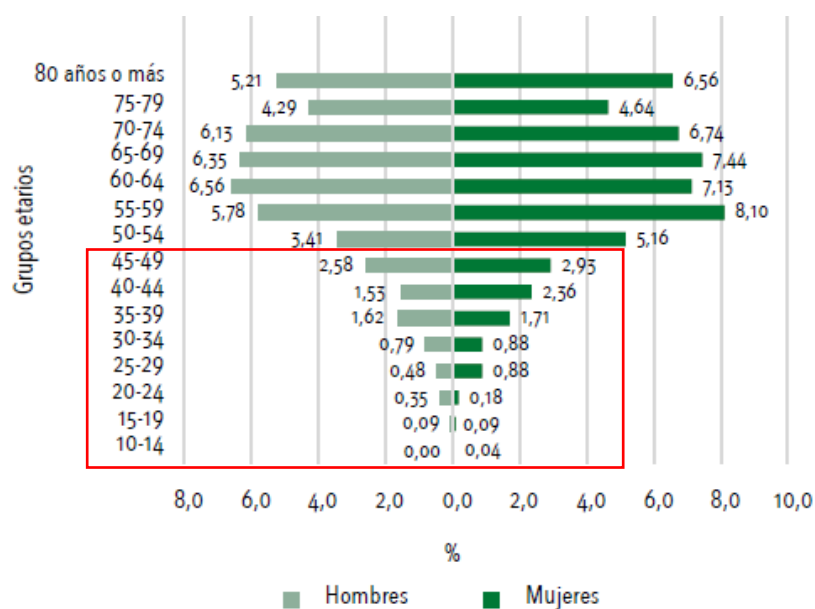
Tendencia de las medidas de frecuencia para el cáncer de colon y recto, Colombia 2016-2019



Tomada de Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC) (23).

Figura 6

Distribución porcentual de los casos nuevos de cáncer de colon y recto según el sexo y grupo etario, Colombia 2019



Tomado y adaptado de Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC) (23).

El atlas de mortalidad por cáncer en Colombia señaló que durante el periodo 1994-2013, la mortalidad por cáncer de colon y recto mostró un incremento anual promedio importante de 2,3% entre los hombres y de 1,4% en las mujeres, con tasas de mortalidad ajustadas para el periodo 2007-2013 del 5.9 en hombres y del 5.6 en mujeres. Sólo en el departamento de Santander la tasa de mortalidad fue idéntica para las mujeres, pero mayor en los hombres con una tasa de 6.4 (24).

Santander se encuentra entre los principales departamentos del país afectados por esta malignidad, con una proporción de casos nuevos reportados (PCNR) entre el 2.64 y 3.84 casos nuevos por cada 100.000 afiliados al sistema general de seguridad social en salud (SGSSS), estando por encima del PCNR de CG nacional. Asimismo, tiene una mortalidad elevada, documentada entre el 2.88 y 5.44 por cada 100.000 afiliados al SGSSS, datos reportados en el libro "Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia en el 2018" del fondo colombiano de enfermedades de alto costo (23).

Según un estudio poblacional descriptivo de la incidencia y mortalidad por cáncer en el Área Metropolitana de Bucaramanga en el quinquenio comprendido entre 2008-2012, el CCR ocupó el tercer lugar en incidencia después de los tumores de mama y próstata; y el mismo lugar en mortalidad por detrás del cáncer de estómago y pulmón para ambos sexos (25).

Fisiopatología

El CCR generalmente se desarrolla a partir de cambios focales dentro de pólipos, que son crecimientos localizados o agregaciones de células anormales dentro de la mucosa intestinal que sobresalen hacia la luz intestinal. Pueden ser sésiles o pedunculados y hay dos tipos con potencial maligno: adenomas y pólipos serrados sésiles. Sólo aproximadamente el 10% de los

adenomas se vuelven cancerosos, sin embargo 60%-70% de los CCR se desarrollan a partir de adenomas. El 25%-35% restante de los CCR se desarrollan a partir de pólipos serrados sésiles (26).

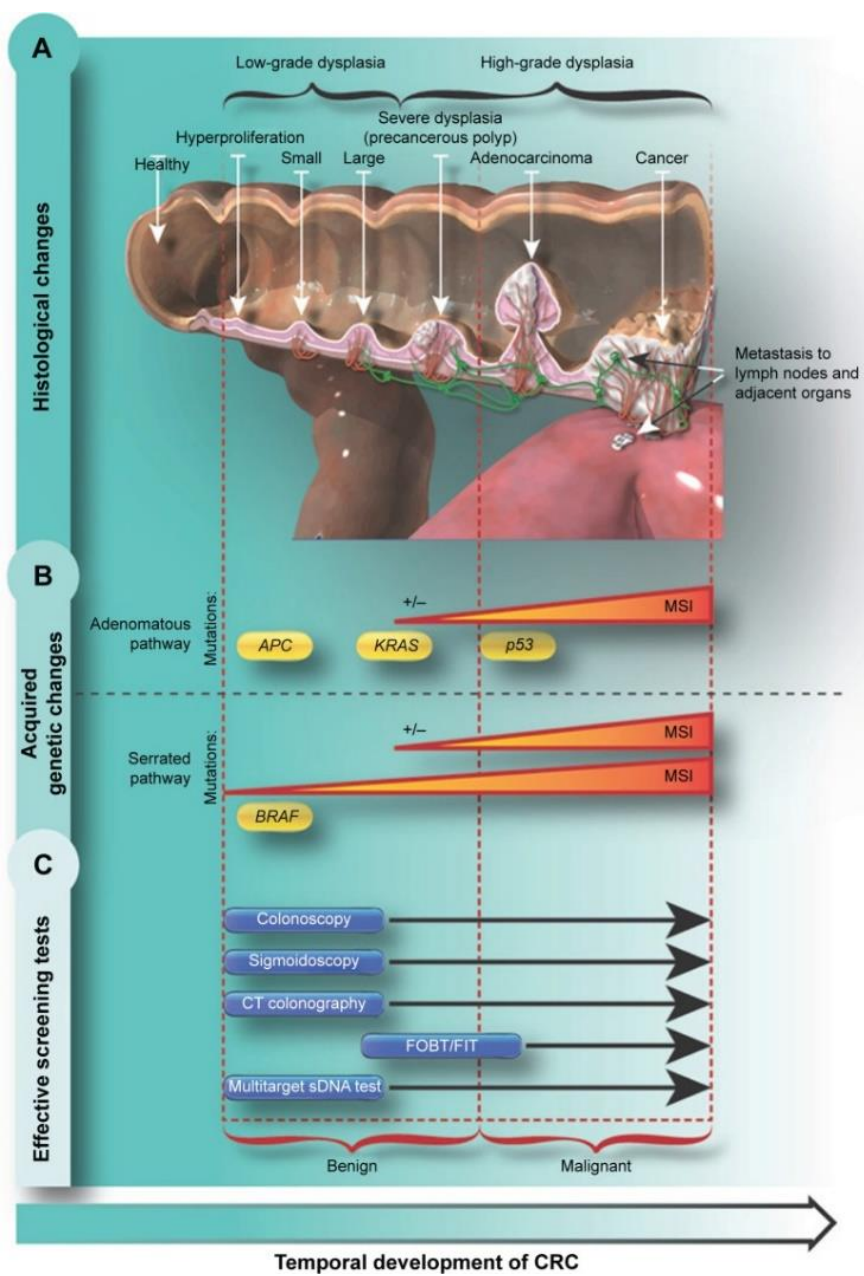
La progresión histológica de pólipo a cáncer es el resultado de una serie y / o acumulación de cambios genéticos y epigenéticos (Figura 7). Hay dos vías genéticas principales que generalmente se corresponden con los dos tipos de pólipos a partir de los cuales se desarrolla el CCR: adenomas y pólipos serrados sésiles. La vía de inestabilidad cromosómica, generalmente asociada con los adenomas tradicionales, se observa en el 65%-70% de todos los cánceres esporádicos y se caracteriza por una cascada de mutaciones acumuladas.

Por lo general, las primeras mutaciones que se desarrollan están dentro del gen APC, que afecta la segregación cromosómica durante la división celular. A continuación, se desarrollan mutaciones en el oncogén KRAS, que tiene efectos sobre el crecimiento, la diferenciación, la motilidad y la supervivencia de las células. Con el tiempo, estas mutaciones pueden provocar una pérdida de función del gen p53, que es un regulador de la transcripción y la apoptosis, impactando así la funcionalidad celular y finalmente resultan en carcinogénesis. Por el contrario, el desarrollo de CCR en SSP tiende a comenzar con mutaciones en el gen BRAF, lo que da como resultado una señalización de crecimiento alterada y pérdida de apoptosis. Otra alteración epigenética común observada en el CCR a partir de pólipos serrados sésiles es la hipermetilación de la región promotora de genes aberrantes, que inhibe la transcripción de genes, desactivando funcionalmente los genes afectados, incluidos los que regulan otros genes promotores del crecimiento. Otro mecanismo que conduce a la diversidad genética en el CCR es la inestabilidad de microsatélites (MSI), causada por la alteración de los genes de reparación del ADN, resultando en una replicación desigual de secuencias repetitivas de ADN en regiones cortas no

codificantes (microsatélites) y una mayor susceptibilidad a mutaciones genéticas adicionales (27).

Figura 7

Desarrollo temporal del carcinoma colorrectal



Tomado de Balchen et al (27).

Histopatológicamente, los adenocarcinomas representan más del 90% de los cánceres colorrectales y en menor proporción subtipos histológicos relativamente poco frecuentes como cánceres neuroendocrinos, carcinomas epidermoides, hamartomas, linfomas y sarcomas (incluidos los GIST). También se observan tumores compuestos, en su mayoría adenocarcinomas con características neuroendocrinas (28).

Los adenocarcinomas colorrectales se originan en el epitelio glandular cilíndrico de la mucosa intestinal. Alrededor del 20% de los adenocarcinomas no producen mucina, y los cánceres mucinosos tienden a desarrollarse en el lado derecho del colon, localización que se asocia a peor pronóstico general que el de los subtipos no mucinosos. El subtipo de carcinoma medular, que se caracteriza por grandes células eosinofílicas, presenta una fuerte presencia de linfocitos infiltrantes de tumores. Estos tumores muestran alto grado de inestabilidad de microsátélites, debido a que son deficientes en una o más de las proteínas de reparación de los errores de emparejamiento. Los carcinomas medulares aparecen con mayor frecuencia en el lado derecho del colon, se observan en mujeres mayores y muestran menor probabilidad de diseminarse a los ganglios linfáticos. En general, el subtipo medular tiene un pronóstico relativamente favorable. El cáncer de células en anillo de sello se caracteriza por un gran número de células tumorales aisladas, con desplazamiento nuclear por la mucina intracitoplásmica. Los tumores en anillo de sello son agresivos en cuanto a presentación clínica y se asocian a peor pronóstico (28).

Los cánceres neuroendocrinos comprenden los tumores carcinoides y los carcinomas de células pequeñas. Los tumores carcinoides, segundo tipo de neoplasias colorrectales más comunes después de los adenocarcinomas, son más frecuentes en personas no blancas y se asocian a pronóstico favorable. En el intestino distal, los carcinoides rara vez son hormonalmente inactivos. Los cánceres neuroendocrinos poco diferenciados, como el carcinoma verdadero de

células pequeñas, son los más agresivos, presentan habitualmente metástasis hepática y otras metástasis a distancia, y tienen, en general, mal pronóstico. Sin embargo, a diferencia de los carcinoides, los tumores neuroendocrinos poco diferenciados responden mejor a la quimioterapia sistémica, al menos inicialmente (28). Los carcinomas epidermoides suelen ser del subtipo de células escamosas. En general, son más frecuentes en mujeres y personas de origen hispano. Más del 90% de los carcinomas epidermoides se localizan en el recto y suelen ser moderada o escasamente diferenciados. Los linfomas primarios del intestino grueso constituyen el 10-20% de los linfomas gastrointestinales, aunque son menos del 1% del total de los cánceres colorrectales. El ciego es la localización más habitual, y son más frecuentes en hombres y ancianos. La gran mayoría de estos linfomas de intestino grueso tienen su origen en linfocitos B. Los sarcomas de intestino grueso son relativamente infrecuentes y, en su mayor parte, son leiomiomas que suelen presentarse en el recto. Los GIST y los sarcomas de Kaposi también se desarrollan en el intestino grueso (28).

Factores de riesgo

Factores genéticos y medioambientales juegan un papel importante en el desarrollo del CCR. El factor de riesgo más importante para el CCR es un historial familiar de la enfermedad. Aproximadamente el 23-39% de los pacientes con CCR de inicio joven tienen antecedentes familiares de CCR, especialmente aquellos con familiares de primer grado de consanguinidad diagnosticados con CCR, quienes tienen riesgo dos a cuatro veces mayor, y aumenta con una edad más temprana en el momento del diagnóstico y a mayor número de familiares afectados por la enfermedad. Una historia familiar de adenomas en múltiples familiares afectados (familiares de primer grado y parientes lejanos) también aumenta el riesgo de desarrollar CCR. Sin embargo, aunque una mayor proporción de CCR de inicio joven son hereditarios en

comparación con los CCR que ocurren en la población de mayor edad, el 75% de los CCR de inicio joven son esporádicos y ocurren en pacientes sin antecedentes familiares de CCR (29).

A nivel mundial, el aumento de la incidencia de CCR entre pacientes jóvenes se atribuye a factores de comportamiento, culturales, de estilo de vida y ambientales que influyen en el desarrollo de la enfermedad. Así, la obesidad, la diabetes, el sedentarismo, el consumo excesivo de alcohol, una dieta rica en carnes rojas y procesadas y deficiente de verduras y frutas se asocian con mayor riesgo de CCR. La prevalencia de la obesidad viene en aumento y existe fuerte evidencia de su asociación con el riesgo de desarrollar CCR antes de los 50 años, por cada unidad que aumenta el índice de masa corporal por encima del valor normal, el riesgo de CCR aumenta 2-3%. A su vez, el sedentarismo aumenta de forma independiente el riesgo de CCR de inicio joven después de ajustar los efectos de la obesidad y la actividad física.

A diferencia de la población joven, la diabetes mellitus tipo 2, de la mano con la obesidad y el sedentarismo también constituye un factor de riesgo importante para el desarrollo del CCR en la población mayor, así como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que aumenta el riesgo de CCR de dos a tres veces según el tiempo de duración (29).

Síndromes de cáncer colorrectal familiar

Varios síndromes familiares se asocian a mayor riesgo de cáncer colorrectal. Estos síndromes son cáncer colorrectal hereditario no poliposo (CCHNP), síndrome de Muir-Torre, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Turcot, poliposis asociada a MUTYH, síndrome de Peutz-Jeghers y poliposis juvenil (Tabla 1).

Tabla 1*Características Generales de los Síndromes de Cáncer Colorrectal Hereditarios*

Síndrome	Histología de los Pólipos	Distribución de los Pólipos	Edad de Inicio	Riesgo de Cáncer de Colon	Lesión Genética	Manifestaciones Clínicas
Poliposis adenomatosa familiar	Adenoma	Intestino grueso, duodeno	16 años (intervalo, 8-34 años)	100%	5q (gen <i>APC</i>)	Hemorragia rectal, dolor abdominal, obstrucción intestinal
Síndrome de Peutz-Jeghers	Hamartoma	Intestino grueso y delgado	Primera década	Ligeramente superior a la media	19p (<i>STK11</i>)	Posible hemorragia rectal, dolor abdominal, invaginación
Poliposis asociada a <i>MUTYH</i>	Adenoma	Intestino grueso, duodeno	45-50 años (intervalo, 13-60 años)	75% (intervalo, 50-100%)	1p (gen <i>MUTYH</i>)	Hemorragia rectal, dolor abdominal, obstrucción intestinal
Poliposis juvenil	Hamartoma (ocasionalmente adenoma)	Intestino grueso y delgado	Primera década	≈9%	<i>PTEN, SMA D4, BMPR1</i>	Posible hemorragia rectal, dolor abdominal, invaginación
Cáncer de colon hereditario no poliposo (Síndrome de Lynch)	Adenoma	Intestino grueso	40 años (intervalo, 18-65 años)	30%	Genes de reparación de los errores de emparejamiento *	Hemorragia rectal, dolor abdominal, obstrucción intestinal

Adaptada de Edward C et al. (28)

Cáncer colorrectal hereditario no poliposo (síndrome de Lynch). Es el más frecuente, representa aproximadamente el 2% del total de casos de neoplasia maligna colorrectal. Es causado por una mutación autosómica dominante de pérdida de función con alta penetrancia en la línea germinal, en los genes (*MLH1, MSH2, MSH6* y *PMS2*) que reparan los errores de emparejamiento de pares de bases de ADN que ocurren durante la replicación de este. La mediana de edad para el diagnóstico del cáncer colorrectal hereditario no poliposo se sitúa hacia

la mitad de la quinta década de vida, es decir, entre 25 y 30 años. Comúnmente se identifican varios adenomas, no en la misma cantidad vista en la poliposis adenomatosa familiar. Son comunes los tumores sincrónicos y metacrónicos. Los cánceres de colon asociados a este síndrome muestran predominio de lado derecho (antes de la flexura esplénica), y son poco diferenciados. También hay mayor riesgo de padecer otros tumores sólidos: carcinoma endometrial, ovario, estómago, intestino delgado, páncreas, vías hepatobiliares y uréter (28).

Poliposis adenomatosa familiar. Enfermedad autosómica dominante con penetrancia incompleta, es el resultado de una mutación en el gen de la poliposis colónica (APC). Los pacientes presentan cientos de pólipos adenomatosos distribuidos uniformemente por todo el colon, generalmente a principios de la segunda década de vida. Los síntomas gastrointestinales suelen presentarse en la tercera o la cuarta década de vida y casi todos los pacientes no tratados desarrollan cáncer colorrectal hacia los 40 años. Los pacientes con formas atenuadas de poliposis adenomatosa familiar tienen menos de 100 adenomas de colon, con predominio en el colon derecho, y desarrollan cáncer colorrectal alrededor de 10 años más tarde (28).

Poliposis asociada a MUTYH. Síndrome autosómico recesivo, se debe a mutaciones en el gen MUTYH. Los defectos subyacentes en la reparación de la escisión de base, así como las mutaciones adquiridas en el gen APC y otros genes (p. ej., KRAS), inducen poliposis colónica y mayor riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal. Entre el 0,4 y el 0,7% de los pacientes que desarrollan cáncer colorrectal tienen una mutación homocigota de MUTYH. El fenotipo es similar al de una poliposis adenomatosa familiar atenuada. Los pacientes tienen hasta cientos de adenomas en todo el colon y también pueden presentar múltiples pólipos hiperplásicos, así como adenomas serrados. En comparación con los de la poliposis adenomatosa familiar, los cánceres colorrectales de la poliposis asociada a MUTYH muestran mayor probabilidad de ser del lado derecho, con un promedio de edad de 45 a 50 años (28).

Síndrome de Peutz-Jeghers. Síndrome autosómico dominante, infrecuente, causado por una mutación en el gen de la serina-treonina cinasa (STK11), que se localiza en el cromosoma 19p. Los pacientes presentan manchas de melanina en los labios, mucosa bucal y la piel. La edad promedio en el momento del diagnóstico corresponde a la tercera década de vida. Se caracteriza por pólipos hamartomatosos benignos, predominantemente en el intestino delgado, el estómago y el colon, acompañados a veces de pólipos adenomatosos e hiperplásicos. Los síntomas más frecuentes son invaginación del intestino delgado, obstrucción y hemorragia digestiva. Casi el 50% de los pacientes desarrollan una neoplasia maligna hacia los 65 años, con mayor frecuencia en intestino delgado, estómago, colon, páncreas, testículos, mamas, ovarios, cuello uterino o útero (28).

Poliposis juvenil. Infrecuente (menos de 1 de cada 100.000 nacimientos). Los pacientes desarrollan 10 o más pólipos hamartomatosos, no neoplásicos (histológicamente distintos de los observados en el síndrome de Peutz-Jeghers), en todo el tubo digestivo. La causa es una mutación autosómica dominante con elevada penetrancia en el gen SMAD4, PTEN o BMPR1A. Los síntomas y signos incluyen dolor abdominal, hemorragia rectal, obstrucción intestinal y anemia en la adolescencia temprana. También se observan malformaciones arteriovenosas pulmonares. El riesgo de neoplasia puede ser hasta del 20%, con una mediana de edad de 37 años (28).

Presentación clínica del CCR de inicio temprano

Es más probable que los pacientes con CCR de inicio joven sean de raza blanca y género femenino. Aunque el CCR a menudo es asintomático, los síntomas de alerta como anemia inexplicable, sangrado rectal y cambios en el calibre de las heces pueden anunciar el CCR. Los

síntomas de presentación predominantes en pacientes con CCR de inicio joven incluyen sangrado rectal / hematoquecia, cambio en los hábitos intestinales, dolor abdominal, anemia, disminución del apetito y pérdida de peso. Lastimosamente, existe un retraso de 7 semanas a 2 años en el diagnóstico de CCR en adultos menores de 50 años debido al bajo nivel de sospecha de CCR por parte de los proveedores clínicos que asumen un diagnóstico benigno, como el síndrome del intestino irritable, o tratan/derivan para una evaluación anorrectal (*p. ej.*, hemorroides) en lugar de una endoscopia diagnóstica (30). Otros factores que contribuyen al retraso en el diagnóstico en adultos jóvenes incluyen creer erróneamente que se es saludable por el hecho de ser joven, disponer de menos recursos financieros y, a menudo, la falta de seguro médico (29).

Los CCR de inicio joven tienen características clínicas y patológicas distintas en comparación con los CCR típicos que ocurren en adultos mayores. Los CCR de inicio joven tienen menos probabilidades de tener una lesión adenomatosa precursora asociada y es más probable que ocurran distales al ángulo esplénico o en el recto. Los cánceres de colon del lado izquierdo y derecho tienen diferentes características moleculares, respuestas a las terapias biológicas y pronósticos. En comparación con los pacientes mayores, los CCR de aparición temprana parecen diagnosticarse en etapas posteriores (con metástasis ganglionares o a distancia en la presentación), son diagnosticados con mayor frecuencia con cánceres sincrónicos o metacrónicos, y tienen más probabilidades de desarrollar enfermedad metastásica durante el curso de su enfermedad (30). Esto puede explicarse en parte por el hecho de que las pautas de detección actuales de varias sociedades médicas diferentes no recomiendan la detección en pacientes menores de 50 años a menos que existan antecedentes familiares conocidos u otros factores de riesgo específicos (29).

En el 61 % de los pacientes < 50 años y hasta el 76 % de los pacientes < 30 años, el CCR se diagnostica en estadio III o IV, lo que es sorprendentemente diferente de los pacientes con CCR mayores (46 a 50% diagnosticados en estadio III o IV). Los CCR en pacientes jóvenes son con mayor frecuencia tumores avanzados, pobremente diferenciados, del lado izquierdo y del recto. El CCR de células en anillo de sello, que representa < 1% de todos los CCR, entre los pacientes más jóvenes representa del 3 - 13% de los casos, especialmente en los menores de 30 años. Los pacientes jóvenes suelen tener un índice de comorbilidad de Charlson de 0 y ningún otro problema médico (9).

Tamizaje

Mediante la Resolución 1383 de 2013, se adoptó el Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia para el período de 2012 a 2021 y dentro de este se establecen específicamente las metas y acciones a cumplir en el territorio nacional y por diferentes entidades y niveles en materia de detección temprana del cáncer de colon y recto (31). A partir de ella, se derivan las recomendaciones para la detección temprana del cáncer de colon y recto dadas por la guía de práctica clínica colombiana, donde se sugiere que la estrategia óptima de tamización para cáncer de colon y recto en la población colombiana a riesgo promedio (aquellos con edad mayor o igual a 50 años y sin factores de riesgo para cáncer de colon y recto) sea sangre oculta en materia fecal inmunoquímica cada dos años o colonoscopia cada diez años, cuando esta se encuentre disponible, a partir de los 50 años de edad y hasta los 75 años (32); y para individuos con antecedentes familiares de cáncer de colon y recto no hereditario de riesgo bajo (con antecedentes familiares de cáncer de colon y recto no hereditario con caso índice en primer o segundo grado diagnosticado a los 55 años o más) o riesgo moderado (población con antecedentes familiares de cáncer de colon y recto no hereditario con un caso índice en primer grado diagnosticado antes de los 55 años, dos o más casos diagnosticados en primer grado o

en primer y segundo grado a cualquier edad), sea colonoscopia cada cinco años, iniciando a los 40 años o 10 años antes del caso índice diagnosticado. Para individuos con antecedentes familiares en primer grado de poliposis adenomatosa familiar clásica con prueba genética positiva o en aquellas familias con criterios clínicos en las que no se ha identificado la mutación causal, la estrategia de tamización sea colonoscopia anual a partir de los 12 a 15 años, hasta los 30-35 años de edad y luego se sugiere continuar la tamización cada cinco años, mientras que si hay diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar atenuada se sugiere realizar colonoscopia anual desde los 15 años hasta la realización del tratamiento definitivo (32).

Sin embargo, estudios recientes han destacado una incidencia creciente de CCR en personas menores de 50 años en los Estados Unidos. Aunque la incidencia de CCR ha seguido disminuyendo en personas de 50 años o más, las tasas de incidencia se han duplicado en personas de 20 a 49 años, por lo que, en mayo de 2018, la Sociedad Estadounidense del Cáncer (ACS) publicó pautas que recomiendan la detección del CCR para adultos con riesgo promedio a partir de los 45 años. Más recientemente, a fines de 2020, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. (US Preventive Services Task Force, USPSTF) amplió sus recomendaciones para las pautas de detección de CCR para incluir a adultos de 45 a 49 años. La ACS y el USPSTF no hacen recomendaciones de detección específicas para personas con un riesgo superior al promedio. Estudios posteriores concluyeron que iniciar la detección a los 45 años estaba en el espectro de eficiencia y que iniciar la detección a los 45 años en lugar de a los 50 años daría como resultado aproximadamente 25 años más de vida ganados por cada 1.000 individuos examinados (33).

Diagnóstico

En pacientes sintomáticos, la colonoscopia es el método diagnóstico de elección, permite la visualización directa del tumor, características, localización y facilita la toma de biopsias para el diagnóstico histopatológico confirmatorio (34). Se recomienda la estadificación preoperatoria del CCR mediante tomografía computarizada (TC) del tórax, el abdomen y la pelvis para establecer una línea de base para evaluar la recurrencia durante el período de vigilancia (29).

Clasificación

Macroscópicamente, los CCR exhiben características que dependen de la localización del tumor, así, los carcinomas del colon proximal (ciego y colon ascendente) tienden a ser grandes y voluminosos. En el colon más distal y en el recto, los tumores suelen producir una constricción anular debida al estroma fibroso subyacente y a la disposición circular de los vasos linfáticos del colon y pueden ulcerarse (35).

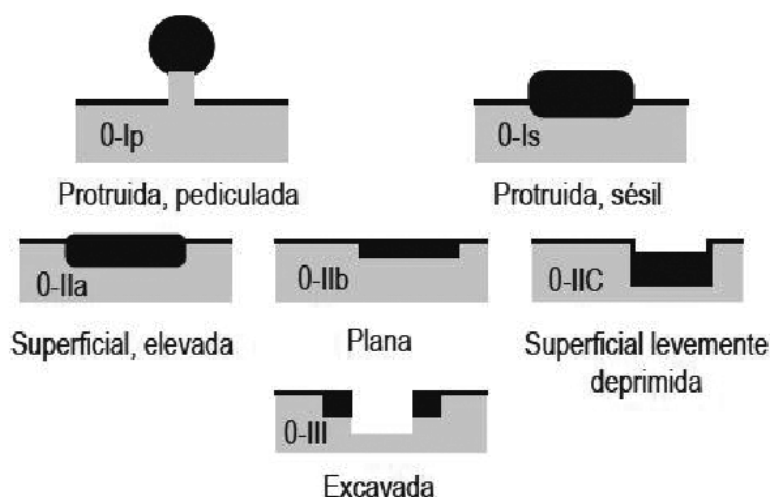
Histopatológicamente, los carcinomas de colon son adenocarcinomas que forman glándulas secretoras de mucina bien o poco diferenciadas. Los carcinomas mucinosos del colon comprenden el carcinoma de células en anillo de sello y el carcinoma coloide. Éstos últimos son más frecuentes en pacientes diagnosticados en edad temprana. Los carcinomas escirrosos son poco frecuentes y se caracterizan por escasa formación de glándulas, con marcada desmoplasia y tejido fibroso periglandular. A veces los tumores muestran un cuadro histológico mixto con glándulas en distintos grados de diferenciación (35).

Los tumores que se originan en la unión anorrectal comprenden carcinomas epidermoides, carcinomas cloacógenos o de células de transición y melanomas. Los linfomas primarios y los tumores carcinoideos del intestino grueso representan menos del 0.1% (35).

El CCR puede exhibir diferentes patrones de crecimiento morfológico. La clasificación endoscópica de París (Gráfica 8) para lesiones neoplásicas superficiales (tipo 0) o tempranas incorpora el sistema de clasificación macroscópica de la Asociación Japonesa de Cáncer de colon y recto con lesiones determinadas como tipo 0 que se divide en tres categorías correspondientes a lesiones protruidas (0-I), lesiones superficiales (0-II) y lesiones excavadas (0-III). El tipo 0-I se subdivide en lesiones pedunculadas (0-Ip) y sésiles (0-I_s). El tipo 0-II se divide en tres subtipos, a, b y c, que corresponden a lesiones ligeramente elevadas, planas y deprimidas. Tipo 0-III es una lesión excavada o ulcera (36).

Figura 8

Clasificación endoscópica de París. Lesiones neoplásicas superficiales o tempranas.



Tomado y adaptado de Participants in the Paris Workshop (36).

Estadificación

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) introdujo la clasificación TNM para el CCR (Figura 9), que clasifica la profundidad de penetración del tumor (T), el grado de invasión de los ganglios linfáticos (N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M). A los casos

se les asigna el valor más alto de TNM que describe la extensión completa de la enfermedad, y se agrupan en cinco estadios de 0 a IV (Tabla 1). Esta estadificación del CCR define con más precisión el estadio tumoral y determina el pronóstico (37).

Tabla 2

Estadificación TNM del AJCC del Cáncer Colorrectal.

Etapa	Grupos	Descripción del estadio
0	Tis N0 M0	El cáncer está en su etapa más temprana. Esta etapa también se conoce como carcinoma in situ o carcinoma intramucoso (Tis). No ha crecido más allá de la capa interna (mucosa) del colon o del recto.
I	T1 o T2 N0 M0	El cáncer ha crecido a través de la muscularis mucosa hacia la submucosa (T1) y también puede haber crecido hacia la muscularis propia (T2). No se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).
IIA	T3 N0 M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto, pero no las ha atravesado (T3). No ha llegado a los órganos cercanos. No se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).
IIB	T4a N0 M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto, pero no ha crecido hacia otros tejidos u órganos cercanos (T4a). Todavía no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).
IIC	T4 N0 M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está adherido o ha crecido hacia otros tejidos u órganos cercanos (T4b). Todavía no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos (N0) ni a sitios distantes (M0).
IIIA	T1 o T2 N1/N1c M0	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hacia la submucosa (T1) y también puede haber crecido hacia la muscularis propia (T2). Se ha propagado a 1 a 3 ganglios linfáticos cercanos (N1) o a áreas de grasa cerca de los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
	T1 N2a M0	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hacia la submucosa (T1). Se ha propagado a 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IIIB	T3 o T4a N1/N1c M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o el recto (T3) o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha llegado a los órganos cercanos. Se ha propagado a 1 a 3 ganglios linfáticos cercanos (N1a o N1b) o a áreas de grasa cerca de los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
		ò

Etapa	Grupos	Descripción del estadio
	T2 o T3 N2a M0	El cáncer ha crecido hacia la muscularis propia (T2) o hacia las capas más externas del colon o recto (T3). Se ha propagado a 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
		ò
	T1 o T2 N2b M0	El cáncer ha crecido a través de la mucosa hacia la submucosa (T1) y también podría haber crecido hacia la muscularis propia (T2). Se ha propagado a 7 o más ganglios linfáticos cercanos (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IIIC	T4a N2a M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto (incluido el peritoneo visceral), pero no ha llegado a los órganos cercanos (T4a). Se ha propagado a 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos (N2a). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
		ò
	T3 o T4a N2b M0	El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o el recto (T3) o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha llegado a los órganos cercanos. Se ha propagado a 7 o más ganglios linfáticos cercanos (N2b). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
		ò
	T4b N1 o N2 M0	El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está adherido o ha crecido hacia otros tejidos u órganos cercanos (T4b). Se ha propagado a por lo menos un ganglio linfático cercano o a áreas de grasa cerca de los ganglios linfáticos (N1 o N2). No se ha propagado a sitios distantes (M0).
IVA	Cualquier T Cualquier N M1a	El cáncer puede o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Puede que se haya propagado o no a los ganglios linfáticos cercanos. (Cualquier N). Se ha diseminado a 1 órgano distante (como el hígado o el pulmón) o a un conjunto distante de ganglios linfáticos, pero no a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1a).
IVB	Cualquier T Cualquier N M1b	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Puede que se haya propagado o no a los ganglios linfáticos cercanos (Cualquier N). Se ha diseminado a más de 1 órgano distante (como el hígado o el pulmón) o a un grupo distante de ganglios linfáticos, pero no a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) (M1b).
IVC	Cualquier T Cualquier N M1c	El cáncer pudo o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto (Cualquier T). Puede que se haya propagado o no a los ganglios linfáticos cercanos (Cualquier N). Se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal) y puede o no haberse propagado a órganos o ganglios linfáticos distantes (M1c).

Adaptado de American Joint Committee on Cancer (38).

Tratamiento

El tratamiento del CCR es multidisciplinario a involucra la participación de distintas especialidades y un abordaje individualizado que dependerá de la condición general del paciente, la localización del tumor, su variante histológica y el estadio.

Tratamiento de la enfermedad localizada (estadios I-III). El tratamiento inicial es la resección del tumor primario. La resección endoscópica es un abordaje mínimamente invasivo indicado para el manejo de adenomas y cánceres tempranos, que consiste en una disección submucosa endoscópica de la lesión y posteriormente su resección en bloque, con tasas de supervivencia a 5 años casi del 100 % cuando se realizan adecuadamente y aunque es menos invasiva que la cirugía, la disección submucosa endoscópica conlleva riesgos de perforación (6%) y hemorragia (1%). Algunos pacientes con CCR temprano que se someten a una resección endoscópica requieren una colectomía adicional con disección de ganglios linfáticos, porque alrededor del 10 % de los pacientes con CCR temprano tienen metástasis a estas estructuras (39). Existen criterios oncológicos que detallan de forma estricta las características de la cirugía para que pueda ser considerada como óptima incluyendo la disección de un número mínimo de 12 ganglios regionales, así como la inspección detallada de la cavidad y pared abdominal y la obtención de márgenes libres de enfermedad confirmados mediante patología. La cirugía laparoscópica no es inferior a la resección abierta de los CCR en términos de supervivencia, con una tasa de complicaciones comparable y un tiempo de recuperación inferior. Los casos en estadio III tienen indicación de quimioterapia adyuvante. Existe debate sobre la indicación de quimioterapia en estadios II de CCR, indicada para los pacientes con alto riesgo de recurrencia, con infiltración del peritoneo (T4), presencia de invasión vascular, linfática o perineural, presentación de obstrucción o perforación intestinal, un número de ganglios resecados inferior a 12 y elevación del marcador CEA previo a la cirugía, se deberá discutir la administración de quimioterapia adyuvante (40).

Tratamiento del cáncer de recto localizado. El estudio de extensión del cáncer de recto requiere una resonancia magnética de la pelvis para poder determinar la infiltración mesorrectal, la distancia del tumor con la fascia mesorrectal, la invasión de esfínteres en los tumores de tercio inferior, la presencia de ganglios linfáticos patológicos y la invasión vascular extramural. Exceptuando los tumores cT1,2 N0, el resto deben tratarse con quimiorradioterapia preoperatoria, ya que disminuye el riesgo de recurrencia local (40).

Tratamiento de la enfermedad avanzada (estadio IV). El enfoque terapéutico debe centrarse en el carácter paliativo del tratamiento para la preservación de un nivel de calidad de vida adecuado y la prolongación de supervivencia. En casos seleccionados se puede plantear la resección quirúrgica de las metástasis en el contexto oligometastásico (básicamente, presencia de un número limitado de nódulos y enfermedad hepática y pulmonar exclusiva), tras descartar con PET/TC metástasis en otros órganos (40).

Estado del Arte

Existen contables estudios a nivel global que comparen la forma de presentación del CCR de inicio temprano con el CCR de inicio tardío. Un estudio retrospectivo comparó los síntomas, las características clínicas y el estadio del CCR de inicio joven (Edad < 50 años, n=253) frente a pacientes con CCR de inicio tardío (Edad ≥ 50 años, n=232), atendidos en el Stanford Cancer Institute de Estados Unidos (EE. UU.), desde el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2014. En el grupo joven la mediana de edad fue de 43 años (38–47), 53% de género masculino, 24.9% con historia familiar de CCR y el 6.7% con un síndrome de cáncer hereditario diagnosticado después del diagnóstico del CCR. Sólo el 2.4% tenían enfermedad inflamatoria intestinal preexistente. Los tumores se localizaron en el colon (60.5%) principalmente en el lado izquierdo (40.7%) y en recto (39.5%), en su mayoría (71.5%) diagnosticados en estadios avanzados III y IV. En el grupo mayor la mediana de edad fue de 67 años (59–75), 58.6% de género masculino, 16.8% con historia familiar de CCR, sólo 2 de los pacientes (0.86%) tenían un síndrome de cáncer hereditario diagnosticado después del cáncer, y sólo el 1.3% tenían enfermedad inflamatoria intestinal preexistente. Los tumores fueron hallados en colon (65%) y recto (34.9%), en su mayoría (62.5%) diagnosticados en estadios avanzados III y IV. En ambos grupos los síntomas predominantes fueron el sangrado digestivo bajo y el dolor abdominal (41).

Un análisis de cohorte de pacientes norteamericanos con diagnóstico de CCR comparó datos demográficos, comorbilidades y perfiles de síntomas en dos grupos de edad: 25 a 49 años (n=5710) frente a ≥ 50 años (n=63010). El grupo más joven estuvo representado en su mayoría por pacientes entre los 45-49 años (48%), predominó el género femenino (51%), el 15% tenían historia familiar de cáncer gastrointestinal, el 61% eran obesos y el 63% y 35% tenían historia de consumo de tabaco y alcohol respectivamente. El dolor abdominal (54%), los cambios del hábito intestinal (25%) y el sangrado rectal (14%) fueron los síntomas predominantes entre los jóvenes.

El grupo ≥ 50 años estuvo conformado principalmente por individuos entre los 65-74 años (28%), predominó el género masculino (51%), solo el 7% tenían historia familiar de cáncer a nivel gastrointestinal, el 58% eran obesos, el 67% habían fumado y el 39% tenían historia de consumo de bebidas alcohólicas. Los síntomas predominantes fueron el dolor abdominal, la función intestinal alterada y el sangrado rectal con el 39%, 23% y 13% respectivamente. No se informaron datos respecto a la localización ni el estadio tumoral (42).

Otro análisis retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes atendidos en un centro médico académico terciario en la ciudad de Nueva York, comparó las características sociodemográficas y médicas de 269 pacientes que recibieron un diagnóstico de CCR a una edad de 18 a 49 años (inicio temprano) con 2802 pacientes diagnosticados de CCR a una edad de 50 años o más (inicio tardío), desde el 1 de enero de 2011 hasta el 3 de abril de 2017. En el grupo menor la edad media fue de 43 años, el 54% eran hombres, un 13% tenían antecedentes familiares de CCR, el 3% padecían enfermedad inflamatoria intestinal (57% enfermedad de Crohn) y el 27% tenían historia de consumo de tabaco. La mayoría de los tumores se localizaron en el colon izquierdo (41%) y recto (34%), y el 77% se diagnosticaron tardíamente. Mientras que en el grupo mayor la edad media al momento del diagnóstico fue de 71 años, estuvo conformado en su mayoría por mujeres (52%), sólo el 5% tenían antecedentes familiares de CCR, el 1% tenían enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn 78%), los tumores se ubicaron principalmente en el recto (41%) y fueron diagnosticados tardíamente en el 62% de los casos (43).

Un análisis del Estudio ColoCare, una cohorte prospectiva internacional multicéntrica que reclutó pacientes con cáncer colorrectal recién diagnosticado en cualquier etapa ($n = 2193$), comparó las características de los pacientes con enfermedad de aparición temprana (<50 años, $n=459$) versus tardía (≥ 50 años, $n=1734$). En el grupo más joven predominó el género masculino

(55%), el 53% tenían antecedente de sobrepeso u obesidad y el 35% historia de tabaquismo. Las lesiones tumorales se ubicaron principalmente en recto (48%) el 63% en estadio avanzado; mientras que en el grupo de mayor edad los hombres también fueron los más afectados (58%), el 49% tenían historia de consumo de tabaco, 68% con sobrepeso u obesidad y los tumores se ubicaron en colon (54%) y recto (46%), la mayoría en estadio avanzado (51%) (44).

Otro análisis de una cohorte de 946 pacientes con CCR diagnosticados en un centro médico de Malasia, comparó las tendencias de incidencia y las características clinicopatológicas en pacientes con CCR de inicio temprano (n=159) y CCR de inicio tardío (n=841). Dentro del grupo menor de 50 años la edad media fue de 41.1 años (DE: 7.1), la mayoría de pacientes tenía entre 40-49 años (67.9%), el 59.7% eran hombres y el 8.2% eran diabéticos. Sólo 3 pacientes tenían síndromes hereditarios de CCR, 2 de ellos con poliposis adenomatosa familiar y 1 de ellos con síndrome de Lynch. Las lesiones se ubicaron en el colon (35.7%), más frecuentemente en colon descendente (19.6%) y sigmoides (27.5%); y en el recto (64.3%). El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma (87.4%), en su mayoría bien diferenciados (55.7%) y moderadamente diferenciados (36.5). Sólo el 33% de los casos fue diagnosticado de forma temprana. Entre los mayores la edad media fue de 65 años (DE 8.3), el 40.6% de los casos estuvo entre los 69-69 años de edad, el 60.6% eran hombres, un 12.7% eran diabéticos y sus tumores se localizaron principalmente en recto (58.4%) y colon (38.2%); dentro de estos últimos más frecuentemente en colon sigmoides (46.2%), seguido por el colon ascendente (11.9%) y ciego (11.6%). El 93.6% de ellos fueron adenocarcinomas, en su mayoría bien diferenciados (54%) y diagnosticados de tempranamente (45.9%) y en estadio avanzado (54.1%) (45).

De igual forma, un estudio transversal retrospectivo que incluyó a 495 pacientes con diagnóstico de CCR, clasificados en dos grupos, a saber, de inicio temprano (18-49 años, n=205) y de inicio tardío (\geq 50 años, n=290), analizó los datos demográficos, las características y los

factores de riesgo. La mayoría de los pacientes en el grupo de CCR de aparición temprana eran hombres (53,7 %), y el 89,8 % presentaba histopatología de adenocarcinoma. La mayoría (78%) de los pacientes con CCR de inicio temprano tenían tumores en el lado izquierdo, siendo el recto (41%) y el rectosigmoides (17,6 %) los sitios más comunes. El dolor abdominal fue el síntoma más frecuente en los pacientes con CCR de inicio temprano (55,6 %), que fue significativamente mayor que en los pacientes con CCR de inicio tardío (43,8 %, $P < 0,05$). Los pacientes con CCR de inicio temprano tenían más probabilidades de tener un peso inferior al normal (34,6% frente a 20,0%, $P < 0,001$) en comparación con los casos de CCR de inicio tardío. La proporción de sujetos con sospecha de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC) también fue mayor en el grupo de CCR de aparición temprana que en el grupo de edad de aparición tardía (9,3 % frente a 4,1 %, $P < 0,05$). Sin embargo, no se observaron diferencias en los antecedentes de los padres o familiares de los casos de CRC (46).

En un estudio realizado recientemente en Corea, en el que se incluyeron los datos de 1126 pacientes con CCR del Hospital Ilsan del Seguro Nacional de Salud, se dividieron los pacientes en 2 grupos: ≤ 50 años ($n=111$) y >50 años ($n=1.015$) y se compararon las características clinicopatológicas y los resultados pronósticos. Ambos grupos estuvieron conformados principalmente por hombres (60%), los tumores se localizaron más frecuentemente en el colon izquierdo, seguidos por el recto y el colon derecho y no hubo diferencias significativas en cuanto al estadio tumoral en el momento del diagnóstico. La pobre diferenciación histológica de los tumores fue significativamente alta en el grupo más joven ($P = 0,003$), que a su vez tiende a estar más avanzado en el momento del diagnóstico y tiene un tipo histológico más agresivo (47).

En Latinoamérica se publicó recientemente un estudio que incluyó 426 pacientes chilenos con CCR, que tuvo como objetivo identificar las características clínicas, patológicas y

moleculares del CCR según la edad de diagnóstico: temprano (≤ 50 años), intermedio (51-69 años) y tardío (≥ 70 años). 72 (17%) pertenecían al grupo de edad temprana, 214 (50%) al grupo de edad intermedia y 140 (33%) al grupo mayor. La edad media en el momento del diagnóstico de 43 años (29-50), 61 años (51-69) y 79,8 años (70-98), respectivamente. El género masculino predominó (63%) en el grupo intermedio. La localización del tumor mostró diferencias significativas según la edad de aparición, con predominio de tumores del lado izquierdo en los grupos más jóvenes (56,9% y 51,9%, respectivamente) frente al grupo de mayor cuyas lesiones se presentaron mayoritariamente el lado derecho. Los pacientes más jóvenes presentaban una enfermedad más avanzada en el momento del diagnóstico en comparación con el CCR de inicio intermedio y tardío (estadio IV, 28 %, 17 % y 12 %, respectivamente; $p = 0,0174$). Adicionalmente, los pacientes con CCR de inicio en edad intermedia tuvieron mayor índice de masa corporal ($p = 0,0009$). No hubo diferencias significativas en cuanto a los antecedentes familiares de cáncer(48).

En Colombia hay dos estudios que abordan el tema, el primero de ellos es un análisis descriptivo de los registros de 153 pacientes diagnosticados con CCR en varios centros de la ciudad de Ibagué entre el 2000 - 2006, si bien no se realizó un análisis según la edad del diagnóstico, se estableció una incidencia de 5,09/100.000 habitantes para hombres y 4,80/100.000 habitantes para mujeres, con un pico de presentación del CCR en mayores de 65 años. La razón hombre/mujer fue de 0,96. Un 7.4% del total de los pacientes tenían 40 años o menos. Dentro de los síntomas predominó el dolor abdominal (41,8%), seguido del sangrado gastrointestinal bajo (37,3%) y cambios en el hábito intestinal (25.4%). El 18% de los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo, el 3.9% eran diabéticos, 2.9% tenían antecedente familiar de CCR y sólo el 1.5% tenían enfermedad inflamatoria intestinal. La localización de las lesiones predominó en el recto (41,4%) seguido por el colon derecho (19,1%) y sigmoides (14,8%). El tipo

histológico más frecuente fue el adenocarcinoma, en el 59% de los casos diagnosticado en estadios III y IV, y en su mayoría bien diferenciados (53,7%)(49).

El segundo estudio colombiano, realizado también en Ibagué, analizó retrospectivamente 191 pacientes diagnosticados con CCR entre enero del año 2000 y diciembre de 2007. El mayor porcentaje de tumores colorrectales se presentó en pacientes entre los 60 y 69 años (31,9%), seguido por pacientes entre 70 y 79 años (25,1%), no siendo despreciable el 17,8% diagnosticado en menores de 50 años. El género femenino representó el 50,3% de los casos. En cuanto a la ubicación tumoral predominó el recto (34,6%), seguido por el colon izquierdo (28,3%) y en el colon derecho (26,2%); principalmente adenocarcinomas diagnosticados tempranamente en el 54,1% de los casos; 50,3% bien diferenciados, 33% moderadamente diferenciados y el 11,5% mal diferenciados(50).

En Bucaramanga se realizó un estudio descriptivo en 36 pacientes con CCR operados en el Hospital Universitario de Santander entre julio de 2009 y mayo de 2011, cuyo promedio de edad fue de 61,5 años, representados en su mayoría por el género femenino (61,1%) de los casos. Respecto a los antecedentes el tabaquismo y el alcoholismo predominaron con 25% y 22,2%, respectivamente. El 11,1% eran diabéticos y sólo el 2,8% eran obesos. Los antecedentes familiares de cáncer se presentaron en un porcentaje elevado (22,22 %). No hubo pacientes con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal. El síntoma predominante fue el dolor abdominal (86,1%), seguido del estreñimiento y el vómito, cada uno con un 50%. Dentro de los hallazgos al examen físico el 33,3% presentaban dolor a la palpación abdominal, 19,4% tenían masa abdominal palpable y el 11,1% cursaban con ascitis. El adenocarcinoma se confirmó en 88,8%, y se presentaron 8,3% de neoplasias malignas no adenocarcinoma, que fueron linfoma, carcinoma neuroendocrino y liposarcoma del peritoneo (51).

Basado en 805 casos incidentes de CCR diagnosticados durante el periodo 2008 - 2012 en el Área Metropolitana de Bucaramanga, se realizó un estudio poblacional para describir la incidencia y características sociodemográficas del CCR en nuestra ciudad. El 17,14% de los casos se presentó en menores de 50 años, 56% en mujeres, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 64 años. La Tasa de incidencia estandarizada por edad y sexo en hombres fue de 14.3 casos / 100,000 habitantes y en mujeres 13.5 casos / 100,000 habitantes, con un aumento importante de casos a partir de los 60 años, alcanzando el pico máximo en mayores de 70 años. Las localizaciones anatómicas más frecuentes fueron recto (25%), colon sigmoides (16%), colon ascendente (12%) y el tipo morfológico más representativo fue el adenocarcinoma (84%). Se dio mayor número de casos de cáncer de colon (69.4%) versus cáncer de recto (52).

Es evidente que en Colombia existen vacíos de conocimiento en este tema debido a los pocos estudios realizados sobre los factores asociados al cáncer colorrectal y Bucaramanga no es la excepción, tampoco existen estudios que comparen el CCR de inicio temprano frente al de inicio tardío que permitan reconocerlo y diagnosticarlo oportunamente.

Tabla 3

Estado del arte

Características generales del estudio	Hallazgos demográficos y clínicos		Hallazgos Endoscópicos		Hallazgos histopatológicos	
	< 50 años	≥ 50 años	< 50 años	≥ 50 años	< 50 años	≥ 50 años
Autores: Chen F, et al (41). Lugar: Estados Unidos. Tiempo: 2008-2014 Muestra: 485 pacientes con CCR: < 50 años (n=253) y ≥ 50 años (n=232) Datos: base de datos de Stanford Cancer Institute (SCIRDB) Estudio: cohorte retrospectiva	Sexo masculino 53% Antecedente familiar CCR 25% (p<0.05) Síndrome de CCR hereditario 7% (p<0.01) Tiempo hasta el diagnóstico 128 días (p < 0.05)	59% 17% 1% 79 días	Colon 61% - Derecho 16% - Izquierdo 41% (p=0.01) Recto 40%	65% 28% 34% 35%	Estadio temprano 29% - Estadio I 8% - Estadio II 21% Estadio avanzado 72% (p=0.03) - Estadio III 34% - Estadio IV 38%	38% 16% 21% 63% 30% 32%
Autores: Gausman V, et al (43). Lugar: Estados Unidos. Tiempo: 2011 - 2017 Muestra: 3071 pacientes con CCR: < 50 años (n=269) y ≥ 50 años (n=2802) Datos: Centro médico académico terciario en la ciudad de Nueva York. Estudio: cohorte retrospectiva	Sexo masculino 54% (p<0.01) Antecedente familiar CCR 13% (p<0.01) Enf. Inflamatoria Intestinal 3% (p<0.01)	48% 5% 1%	Localización - Derecho 25% - Colon Izquierdo 41% (p=0.02) - Recto 34% (p=0.02)	41% 35% 24%	Estadio temprano 23% Estadio avanzado 77% (p=0.01)	38% 62%
Autores: Himbert C, et al (44). Lugar: Estados Unidos. Tiempo: 2009 - 2020	Sexo masculino 55% Sobrepeso 25% Obesidad 28% Consumo de tabaco 35%	58% 36% 32% 49%	Colon 45% Recto 48%	54% 46%	Estadio temprano 33% Estadio avanzado 63% (p<0.05)	48% 51%

Características generales del estudio	Hallazgos demográficos y clínicos		Hallazgos Endoscópicos		Hallazgos histopatológicos	
	< 50 años	≥ 50 años	< 50 años	≥ 50 años	< 50 años	≥ 50 años
Muestra: 2193 pacientes con CCR: < 50 años (n=459) y ≥ 50 años (n=1734) Datos: Estudio ColoCare Estudio: cohorte prospectiva						
Autores: Muhammad Nawawi KN, et al (45). Lugar: Malasia, Kuala Lumpur. Tiempo: 1997 - 2017 Muestra: 946 pacientes con CCR: < 50 años (n=159) y ≥ 50 años (n=787) Datos: Centro Médico Universitas Kebangsaan de Malasia. Estudio: cohorte retrospectiva	Sexo masculino 60% Historia familiar de CCR 2.5% (p<0.05) Diabetes mellitus 8%	61% 2.1% 13%	Colon 36% Recto 64%	38.2% 58.4%	Adenocarcinomas 87.4% (p<0.001) Estadio temprano 33% Estadio avanzado 67% (p=0.003) Diferenciación histológica - Bien 55.7% - Moderada 36.5% - Mal 7.8%	93.6% 45.9% 54.1% 54.4% 40.8% 4.4%
Autores: Makmun D, et al (46). Lugar: Indonesia. Tiempo: 2008-2019 Muestra: 495 pacientes con CCR: < 50 años (n=205) y ≥ 50 años (n=290) Datos: registros médicos de un hospital terciario en Indonesia. Estudio: Estudio transversal retrospectivo	Sexo masculino 54% Diabetes mellitus 4% (p<0.001) Hipertensión 3% (p<0.001) Peso corporal - Bajo peso 35% (p<0.001) - Normopeso 35%	55% 18% 25% 20% 35%	Lado izquierdo 78% - Recto 41% - Sigmoides 6% - Rectosigmoides 18% Lado derecho 22% - Ascendente 13% - Ciego 6%	77% 45% 15% 13% 23% 11% 6%	Adenocarcinomas 90% No epitelial 7% Carcinoide 3%	94% 6% 1%

Características generales del estudio	Hallazgos demográficos y clínicos		Hallazgos Endoscópicos		Hallazgos histopatológicos	
	< 50 años	≥ 50 años	< 50 años	≥ 50 años	< 50 años	≥ 50 años
	- Sobrepeso y obesidad 30% (p<0.005) Dolor abdominal 56% (p<0.005) Sangrado gastrointestinal 48% Pérdida de peso 35%	45% 44% 52% 33%				
Autores: Park KS, et al (47). Lugar: Goyang, Corea. Tiempo: 2009 - 2018 Muestra: 1126 pacientes con CCR: < 50 años (n=111) y (n=1015) Datos: registros médicos del Hospital Ilsan del Seguro Nacional de Salud. Estudio: Estudio transversal retrospectivo	Sexo masculino 54%	61%	Colon izquierdo 41% Recto 37% Colon derecho 22%	39% 33% 28%	Estadios I y II 49% Estadios III y IV 51% Diferenciación histológica (p=0.003) - Bien 20% - Moderadamente 69% - Pobremente 5% - Indiferenciados 6%	56% 44% 25% 68% 6% 1%
Autores: Álvarez K, et al (48). Lugar: Santiago, Chile. Tiempo: 2007 - 2019 Muestra: 426 pacientes con CCR: < 50 años (n=72) y ≥ 50 años (n=354) Datos: registros de pacientes con diagnóstico de CCR atendidos en Clínica	Sexo femenino 54% Antecedente familiar CCR 9.72% (p<0.05) IMC 24.40 (4.045)	53% 2.86% 26.3 (4.275)	Localización (p<0.05) Colon izquierdo 57% Recto 22.2% Colon derecho 21%	42% 15% 43%	Estadio tumoral - In situ 3% - I y II 33% - III y IV 64% (p=0.01)	3% 48% 49%

Características generales del estudio	Hallazgos demográficos y clínicos		Hallazgos Endoscópicos		Hallazgos histopatológicos	
	< 50 años	≥ 50 años	< 50 años	≥ 50 años	< 50 años	≥ 50 años
Los Condes (Santiago, Chile). Estudio: retrospectivo, observacional y analítico.						
Autores: Barrero C, et al (49). Lugar: Ibagué, Colombia. Tiempo: 2000 - 2006 Muestra: 153 pacientes con CCR. Datos: registros de pacientes con diagnóstico de CCR realizado en los laboratorios de patología del Hospital Federico Lleras Acosta, la Clínica Manuel Elkin Patarroyo y la Clínica Tolima. Estudio: retrospectivo, observacional y analítico.	Sexo femenino: 51% Diabetes Mellitus 4% Enf. Inflamatoria intestinal 1.5% Antecedente familiar CCR 3% Tabaquismo 18% Alcoholismo 3% Dolor abdominal 42%) Sangrado Gastrointestinal bajo 37% Cambios hábito intestinal 25% Síntomas constitucionales 13% Obstrucción intestinal 12%		Localización: - Recto 41% - Colon derecho 20% - Sigmoides 15% - Transverso 6%		Tipo Histológico: Adenocarcinoma - Bien diferenciado 54% - Moderadamente diferenciado 23% - Mal diferenciado 15% Estadio tumoral - In situ 0% - Estadios I y II 40% - Estadios III y IV 60%	
Autores: Flórez N, et al (50). Lugar: Ibagué, Colombia. Tiempo: enero 2000 – diciembre 2007 Muestra: 191 pacientes con CCR. Datos: 5 centros hospitalarios de la ciudad de Ibagué.	Sexo femenino: 50.3% Menores de 50 años: 18%		Localización: - Recto 35% - Colon derecho 26% - Sigmoides 28% - Transverso 5%		Tipo histológico: Adenocarcinoma - Bien diferenciado 50% - Moderadamente diferenciado 33% - Mal diferenciado 12% Estadio tumoral - In situ 0% - I y II 54% - III y IV 46%	

Características generales del estudio	Hallazgos demográficos y clínicos		Hallazgos Endoscópicos		Hallazgos histopatológicos	
	< 50 años	≥ 50 años	< 50 años	≥ 50 años	< 50 años	≥ 50 años
Estudio: análisis descriptivo retrospectivo.						

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las diferencias clínicas, endoscópicas e histopatológicas del cáncer colorrectal según la edad al momento del diagnóstico en pacientes atendidos en el complejo médico Foscal en el periodo comprendido entre julio 2016 y junio 2021?

Hipótesis

H0: Existen diferencias clínicas, endoscópicas e histopatológicas del cáncer colorrectal según la edad del diagnóstico.

H1: No existen diferencias clínicas, endoscópicas e histopatológicas del cáncer colorrectal según la edad del diagnóstico.

Objetivos

Objetivo General

Establecer las diferencias clínicas, endoscópicas e histopatológicas de los registros de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal de Novo según la edad de presentación, atendidos en el complejo médico Foscal en el periodo comprendido entre julio 2016 y junio 2021.

Objetivos Específicos

2. Describir las características sociodemográficas de la población de estudio.
3. Determinar la prevalencia de diagnóstico de cáncer colorrectal de inicio temprano en el servicio de Gastroenterología de Foscal.
4. Describir la presentación clínica, endoscópica e histopatológica del cáncer colorrectal de la población estudio.

5. Evaluar la asociación entre los hallazgos clínicos, endoscópicos e histopatológicos y la edad al momento del diagnóstico del cáncer colorrectal.

Metodología

Tipo de Estudio

Observacional, analítico, de corte transversal.

Se trata de un análisis secundario de la base de datos anonimizada de control de calidad de procedimientos endoscópicos intrahospitalarios del servicio de Gastroenterología del complejo médico Foscal.

Población Universo

Registro de pacientes atendidos en el complejo médico Foscal, a quienes se les realizó colonoscopia por cualquier indicación en el periodo comprendido entre julio 2016 y junio 2021.

Población Objetivo

Registro de pacientes atendidos en el complejo médico Foscal, a quienes se les realizó colonoscopia por cualquier indicación en el periodo comprendido entre julio 2016 y junio 2021 y fueron diagnosticados con cáncer colorrectal en biopsias tomadas durante dicho procedimiento.

Criterios de Inclusión

Registros de pacientes mayores de 18 años del servicio de urgencias y hospitalización del complejo médico Foscal, con diagnóstico de cáncer colorrectal de novo a través de biopsias tomadas por colonoscopias realizadas a partir del 1 de julio del año 2016 hasta el 30 de junio del año 2021.

Criterios de Exclusión

- Registro de colonoscopias realizadas en pacientes con diagnóstico previo de cáncer.
- Registro de colonoscopias realizadas en pacientes con infección por VIH.
- Registro de colonoscopias realizadas en pacientes con antecedente de trasplante de órgano sólido o precursores hematopoyéticos.
- Registro de colonoscopias realizadas en pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores.

Muestra

Se estimó un tamaño de muestra con un nivel de significancia Alfa de 0.05, un poder del 80%, una proporción en el grupo expuesto del 33.4%, en el grupo no expuesto del 48.6%, con una razón expuestos / no expuestos de 5 a 1, encontrándose un tamaño de muestra mínimo de **89 expuestos y 446 no expuestos**, para un total de **534 pacientes**; con base en los datos del estudio de Álvarez K, Et al (48).

Recolección de la Información

No se realizó una recolección de datos activa, por tratarse de un estudio anidado a una base de datos, por lo tanto, se revisaron y validaron las variables de interés junto con la persona encargada del manejo de la base de datos de control de calidad de procedimientos endoscópicos intrahospitalarios del servicio de Gastroenterología del complejo médico Foscal (Dr. German Manuel Tovar Fierro).

Variables

En este proyecto de investigación se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas, clínicas, endoscópicas e histopatológicas, obtenidas de los registros de la base de datos anonimizada de control de calidad de procedimientos endoscópicos intrahospitalarios del servicio de Gastroenterología del complejo médico Foscal, sobre pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal de novo atendidos en el complejo médico Foscal en el periodo comprendido entre julio 2016 y junio 2021.

Variables sociodemográficas (Independientes)

Edad y Sexo.

Variables clínicas (Independientes)

Factores de riesgo de cáncer colorrectal (Antecedentes familiares, enfermedad inflamatoria intestinal, obesidad, diabetes mellitus, consumo de tabaco, consumo de alcohol, síndromes hereditarios).

Variables clínicas (Dependientes)

Dolor abdominal, sangrado digestivo bajo, anemia, cambio en el hábito intestinal, heces delgadas, pérdida de peso, masa abdominal, obstrucción intestinal, ascitis y carcinomatosis.

Variables endoscópicas (Dependientes)

Localización tumoral.

Variables histopatológicas (Dependientes)

Estadio tumoral, tipo histológico y grado histológico.

El detalle de todas las variables necesarias para el análisis secundario se describe en la

Tabla 4.

Tabla 4

Operacionalización de las variables

Variable	Definición operativa	Naturaleza y escala	Indicador
Variables sociodemográficas			
Edad	Edad en años al momento del diagnóstico	Cualitativa Ordinal	>18 años
Sexo	Condición biológica de nacimiento	Cualitativa, Nominal Dicotómica	0: Femenino 1: Masculino
Factores de riesgo			
Antecedente familiar	Antecedente de CCR en la familia	Cualitativa Nominal	0: No 1: Si
Enfermedad inflamatoria intestinal	Trastorno crónico que afecta al intestino	Cualitativa Nominal	0: No 1: Enfermedad de Crohn 2: Colitis Ulcerativa
Obesidad	Índice de masa corporal mayor de 30Kg/m ²	Cualitativa Nominal	0: No 1: Si
Diabetes mellitus	Trastorno por deficiente cantidad de insulina o no respuesta adecuada a la misma	Cualitativa Nominal	0: No 1: Si
Consumo de tabaco	Hábito donde el tabaco es quemado y acto seguido se inhala su humo para aprovechar los efectos estimulantes de la nicotina.	Cualitativa Nominal	0: No 1: Si
Consumo de alcohol	Hábito caracterizado por la ingesta periódica y recurrente de bebidas alcohólicas.	Cualitativa Nominal	0: No 1: Si
Síndromes hereditarios	Cambios genéticos hereditarios (mutaciones) que pueden causar síndromes de cáncer familiar y que pueden llevar a padecer la enfermedad.	Cualitativa Nominal	0: No 1: Polipomatosis adenomatosa familiar 2: Síndrome de Peutz-Jeghers. 3: Poliposis asociada a MUTYH 4: Poliposis juvenil 5: Cáncer colorrectal hereditario no poliposo
Variables clínicas al momento del diagnóstico			

Variable	Definición operativa	Naturaleza y escala	Indicador
Dolor abdominal	Percepción sensorial, localizada y subjetiva con intensidad variable que puede resultar molesta y desagradable.	Cualitativa Nominal	0: No 1: Si
Sangrado digestivo bajo	Sangrado digestivo demostrado (Melenas, hematoquecia o rectorragia).	Cualitativa Nominal	0: No 1: Si
Anemia	Disminución de la masa eritrocitaria y de la hemoglobina circulante en el organismo.	Cualitativa Nominal	0: No 1: Si
Cambio en el hábito Intestinal	Cambio en la frecuencia y consistencia de las heces	Cualitativa Nominal	0: No 1: Estreñimiento 2: Diarrea
Heces delgadas	Afección que puede causar cambio en el calibre de las heces, de manera que sean más estrechas de lo habitual.	Cualitativa Nominal	0: No 1: Si
Pérdida de peso	Pérdida involuntaria e inexplicable de más del 5% del peso corporal en 6 a 12 meses.	Cualitativa Nominal	0: No 1: Si
Masa abdominal	Presencia de elemento de ocupación profunda en abdomen, palpable, no relacionado con organomegalias.	Cualitativa Nominal	0: No 1: Si
Obstrucción Intestinal	Detención del tránsito intestinal, de forma parcial o completa en algún punto del intestino grueso.	Cualitativa Nominal	0: No 1: Si
Ascitis	Acumulación de una cantidad anormal de líquido dentro de la cavidad abdominal.	Cualitativa Nominal	0: No 1: Si
Carcinomatosis	Diseminación de células cancerosas en el interior de la cavidad abdominal, en especial sobre el peritoneo.	Cualitativa Nominal	0: No 1: Si
Morfología macroscópica: Hallazgos endoscópicos			
Localización del tumor	Hallazgos macroscópicos en relación a la localización	Cualitativa Nominal	0: Sin dato 1: Ciego 2: Colon ascendente 3: Colon transversal

Variable	Definición operativa	Naturaleza y escala	Indicador
	anatómica de la masa tumoral.		4: Colon descendente 5: Colon sigmoides 6: Recto 7: Unión rectosigmoidea
Forma tumoral	Hallazgos macroscópicos en relación a la forma de la lesión tumoral.	Cualitativa Nominal	0. Sin dato 1. Exofítica 2. Ulcerada 3. Anular estenosante
Morfología microscópica: Hallazgos histopatológicos			
Estadio tumoral	Estadio de tumor según TNM al momento del diagnóstico	Cualitativa Ordinal	0: Sin dato 1: Estadio 0 2: Estadio I 3: Estadio II 4: Estadio III 5: Estadio IV
Tipo histológico	Tipo histológico de la lesión maligna documentada por histopatología.	Cualitativa Nominal	0: Sin dato 1: Adenocarcinoma 2: Cáncer neuroendocrino 3: Carcinoma epidermoide 4: Linfoma 5: Sarcoma
Subtipo histológico	Subtipo histológico de la lesión maligna documentada por histopatología.	Cualitativa Nominal	0. Sin Dato 1. Adenocarcinoma Mucinoso 2. Adenocarcinoma células anillo de sello 3. Adenocarcinoma convencional
Grado Histológico	Descripción que se basa en la forma como se ven las células y el tejido de un tumor al microscopio.	Cualitativa Nominal	0: Sin dato 1: Bien diferenciado 2: Moderadamente diferenciado 3: Mal diferenciado

Plan de Análisis de Datos

Se realizó un análisis univariado descriptivo para las variables clínicas, endoscópicas e histopatológicas. Se reportaron medidas de tendencia central y dispersión para la edad (mediana y rango intercuartil por ser variable de distribución no normal). Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencia absoluta y frecuencia relativa.

Se realizó un análisis bivariado donde se estratificó cada una de las variables de la base de datos y se realizó el análisis estadístico correspondiente (χ^2 -cuadrada o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas).

Se tomó la edad como variable independiente dicotómica (a partir de 50 años de edad) para calcular la razón de prevalencia de CCR en los registros de los pacientes menores de 50 años para cada característica clínica, endoscópica e histopatológica, con su respectivo intervalo de confianza. Todos los cálculos y análisis se ejecutaron mediante el paquete estadístico STATA 14. Los datos se presentaron de manera digital en forma de tablas y análoga como gráficas y figuras.

Disposiciones Vigentes

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, las Pautas CIOMS y en la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993; y debido a que esta investigación se trató de un análisis secundario de una base de datos, la participación del estudio no contempló el contacto con los pacientes, ni se manejaron datos personales o sensibles, por lo que no tuvo ningún riesgo o efecto negativo sobre los seres humanos y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrolló conforme a lo establecido.

No se afectó el principio de no maleficencia, dado que fue un estudio descriptivo, en donde no se produjo daño hacia los pacientes involucrados en el estudio, ni se realizaron cambios en los esquemas terapéuticos, ni se indagó personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible

No se afectó el principio de Autonomía, ya que, en este estudio de análisis secundario de datos recopilados con anterioridad, los eventos a evaluar ya habían sido desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los pacientes involucrados. Para proteger la información confidencial, sensible y la intimidad de los pacientes, no se conoció el número de identificación de los datos tomados para este análisis secundario y el analista de los datos solo contó con un número seriado de los registros incluidos.

No se afectó el principio de Justicia, ya que no se expuso a los pacientes a situaciones de riesgo y no se tomó ventaja de situaciones de vulnerabilidad.

La información de los registros analizados es estrictamente confidencial y sólo estuvo disponible para los investigadores. Los resultados del estudio se publicarán, pero en ningún caso se identificará personalmente sujeto alguno del estudio. El conocimiento de los resultados del estudio no beneficiará directamente a ninguna persona, pero la divulgación de los resultados podrá beneficiar a los pacientes con cáncer colorrectal.

Los investigadores participantes en este estudio tienen idoneidad en su formación académica y no presentan conflictos de intereses económicos, legales o personales asociados a este problema de investigación.

Consentimiento Informado

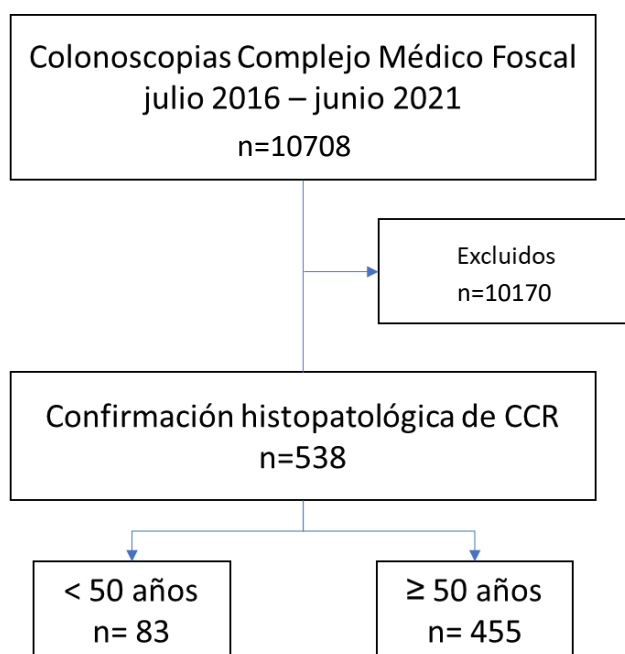
En el estudio actual no se realizó búsqueda activa de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal, dado que se hizo uso de la base de datos anonimizada de control de calidad de procedimientos endoscópicos intrahospitalarios del servicio de Gastroenterología del complejo médico Foscal, por lo anterior no fue necesario el diligenciamiento de consentimiento informado por parte de las personas.

Resultados

En el periodo de estudio se realizaron 10708 colonoscopias (solicitadas bajo cualquier indicación) a pacientes que ingresaron al complejo medico Foscal. Después de la revisión de los registros y la aplicación de los criterios de exclusión, identificamos 538 pacientes con cáncer colorrectal de novo confirmado histológicamente, 83 (15,43%) de ellos menores de 50 años y 455 (84,6%) pacientes con 50 años o más (Figura 9).

Figura 9

Diseño del estudio y selección de los casos

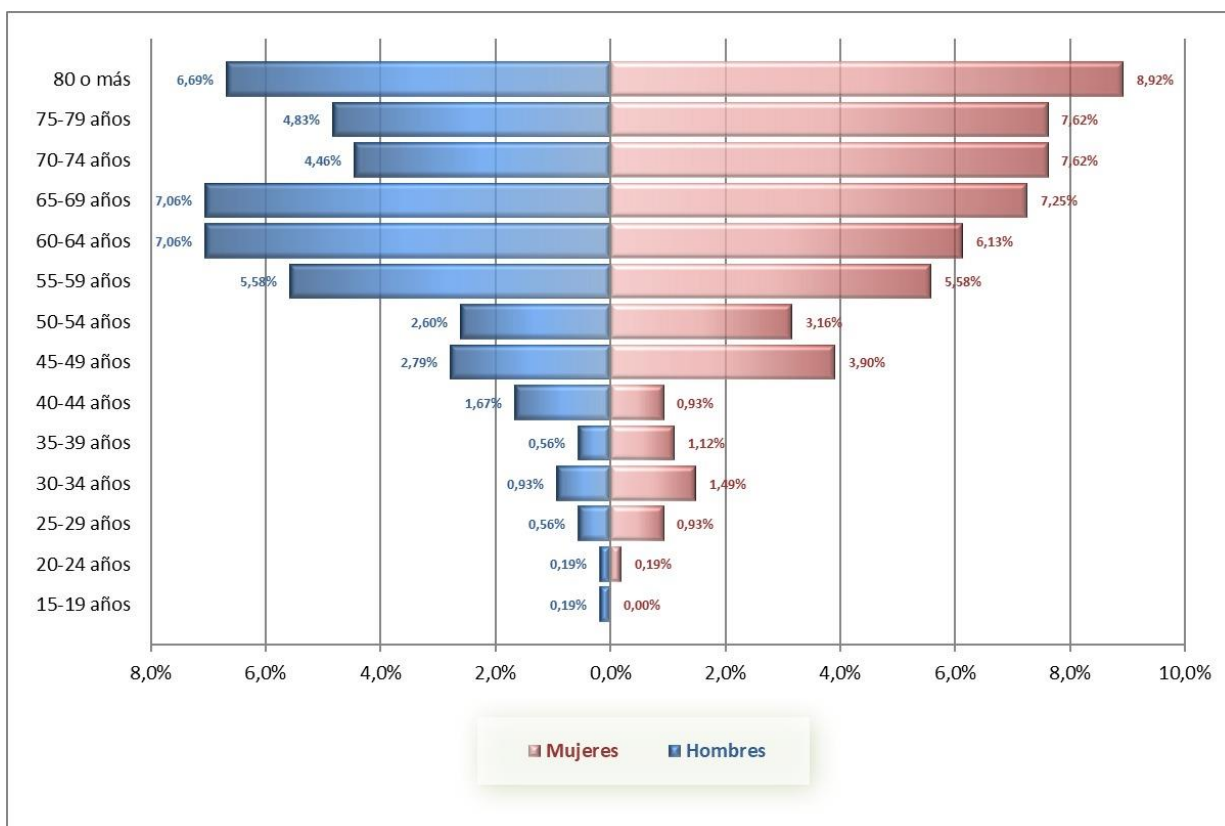


La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 66 años (RIQ: 56 - 76). El CCR se diagnosticó con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (54,83% Vs 45,17%). La distribución por edad y sexo al momento del diagnóstico de CCR se ilustra en la figura 10, observándose en los hombres una tendencia hacia los quinquenios de edad comprendidos entre

los 55-59, 60-64 y 65-69 años; y en las mujeres en todos los quinquenios conformados por personas mayores de 65 años de edad.

Figura 10

Distribución porcentual por edad y sexo al momento del diagnóstico de CCR



El 8,55% de los pacientes tenían antecedentes familiares de CCR, el 2% presentaban síndromes hereditarios de CCR y menos del 1% habían sido diagnosticados con enfermedad inflamatoria intestinal. La obesidad y la diabetes mellitus fueron las comorbilidades más frecuentes 39% y 19,1% en la población estudiada, respectivamente. Menos de una cuarta parte de los pacientes tenían historia de tabaquismo y casi el 13% tenían registro de consumo de bebidas alcohólicas.

Los signos y síntomas más frecuentemente referidos al momento de la colonoscopia fueron el sangrado gastrointestinal (69%), el dolor abdominal (60%), la pérdida de peso (56%), la anemia (54%) y el estreñimiento (33%); éste último como principal manifestación de los cambios del hábito intestinal. La ascitis (3%), la carcinomatosis peritoneal (4%) y la obstrucción intestinal (9%); fueron las causas que en menor proporción motivaron el estudio endoscópico.

La mayoría de los tumores se localizaban en el recto (32%), colon sigmoides (20%) y en el colon ascendente (19%). Los sitios donde con menor frecuencia se localizó la lesión neoplásica fueron la unión rectosigmoidea (8%), el colon transverso (6%) y el colon descendente (5%) (Figura 11). Predominaron las lesiones tumorales exofíticas (70%) sobre las anulares estenosantes (30%).

Desde el punto de vista histológico, el 97% de las lesiones tumorales halladas fueron adenocarcinomas, el 64% de ellos diagnosticados en estadios avanzados III y IV, el 78% de los casos con subtipo histológico convencional y principalmente (67%) con diferenciación histológica moderada. Entre otros tipos histológicos, menos del 2% de la población presentó cáncer neuroendocrino, el 1% de las lesiones tumorales fueron linfomas y sólo 1 paciente registraba diagnóstico de sarcoma. Ningún individuo fue diagnosticado con carcinoma epidermoide.

En la comparación de los grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas desde el punto de vista clínico para los antecedentes familiares de CCR y los síndromes hereditarios de CCR; así mismo para comorbilidades como la obesidad y la diabetes y hábitos como el tabaquismo. Histopatológicamente hallamos diferencias significativas tanto en el tipo histológico de la lesión tumoral, como en el subtipo histológico y grado de diferenciación de los adenocarcinomas. No encontramos diferencias en cuanto al sexo, antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal ni los signos y síntomas que llevaron a realizar la

colonoscopia; tampoco diferencias endoscópicas en cuanto a la localización de la lesión y forma tumoral, ni histopatológicas en lo concerniente al estadio tumoral según la clasificación TNM.

El grupo menor de 50 años presentó con mayor frecuencia antecedentes familiares de CCR (26,51% Vs 5,27%; $p<0.001$) y síndromes hereditarios de CCR, principalmente Polipomatosis adenomatosa familiar (3,61% Vs 0,66%; $p<0,001$) y cáncer colorrectal hereditario no poliposo, más conocido como Síndrome de Lynch (4,82% Vs 0,22%; $p<0,001$); comparado con el grupo de 50 años o más. Es importante aclarar que no hubo registro de pacientes con antecedente de otros síndromes hereditarios de CCR como el Síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis asociada a MUTYH ni poliposis juvenil. A diferencia, el grupo de mayor edad se caracterizó por padecer más frecuentemente comorbilidades como la obesidad (43,08% Vs 16,87%, $p<0,001$), la diabetes mellitus (21,76% Vs 4,82%, $p<0,001$) y mayor consumo de tabaco (26,59% Vs 13,25%; $p<0,005$); respecto al grupo más joven. No hubo diferencia en cuanto al consumo de bebidas alcohólicas entre los grupos de estudio (Tabla 5).

Respecto a los hallazgos histopatológicos, el tipo tumoral predominante en ambos grupos fue el adenocarcinoma con más del 90% de los casos, sin embargo, el grupo conformado por los pacientes menores de 50 años presentó con mayor frecuencia cáncer neuroendocrino (6,02% Vs 1,1%; $p=0,023$). Si bien el subtipo histológico predominante en ambos grupos fue el adenocarcinoma convencional, éste predominó de forma significativa en el grupo mayor (84,91% Vs 51,95%, $p<0,001$); mientras que en el grupo menor se presentaron con mayor frecuencia subtipos histológicos como el adenocarcinoma mucinoso (27,27% Vs 13,29%; $p<0,001$) y el adenocarcinoma de células en anillo de sello (20,78% Vs 1,8%, $p<0,001$).

Tabla 5

Características clínicas del cáncer colorrectal según el grupo de edad al momento del diagnóstico

Características	Total n= 538 (100%)	< 50 años n= 83 (15,4%)	≥ 50 años n= 455 (84,6%)	p
Sexo				
Femenino	295 (54,83)	46 (55,42)	249 (54,73)	0,502
Masculino	243 (45,17)	37 (44,58)	206 (45,27)	
Antecedentes				
Familiar de CCR	46 (8,55)	22 (26,51)	24 (5,27)	<0,001
Síndromes hereditarios de CCR				
Polip. adenomatosa familiar	6 (1,12)	3 (3,61)	3 (0,66)	<0,001
CCR hereditario no poliposo	5 (0,93)	4 (4,82)	1 (0,22)	
Enf. Inflamatoria Intestinal				
Enfermedad de Crohn	1 (0,19)	-	1 (0,22)	0,759
Colitis Ulcerativa	2 (0,37)	-	2 (0,44)	
Obesidad	210 (39,03)	14 (16,87)	196 (43,08)	<0,001
Diabetes Mellitus	103 (19,14)	4 (4,82)	99 (21,76)	<0,001
Tabaquismo	132 (24,54)	11 (13,25)	121 (26,59)	0,005
Alcoholismo	68 (12,64)	12 (14,46)	56 (12,31)	0,349
Signos y Síntomas				
Cambios Hábito Intestinal				
Estreñimiento	179 (33,27)	35 (42,17)	144 (31,65)	0,060
Diarrea	75 (13,94)	6 (7,23)	69 (15,16)	
Dolor abdominal	321 (59,67)	55 (66,27)	266 (58,46)	0,112
Dolor rectal	108 (20,07)	22 (26,51)	86 (18,90)	0,077
Sangrado gastrointestinal	371 (68,96)	57 (68,67)	314 (69,01)	0,523
Anemia	292 (54,28)	49 (59,04)	243 (53,41)	0,204
Adelgazamiento heces	81 (15,06)	17 (20,48)	64 (14,07)	0,094
Pérdida de peso	303 (56,32)	44 (53,01)	259 (56,92)	0,294
Masa abdominal palpable	50 (9,29)	10 (12,05)	40 (8,79)	0,226
Obstrucción Intestinal	48 (8,92)	6 (7,23)	42 (9,23)	0,366
Ascitis	17 (3,16)	1 (1,20)	16 (3,52)	0,233
Carcinomatosis Peritoneal	22 (4,09)	2 (2,41)	20 (4,40)	0,313

A su vez, en los pacientes de 50 años o más predominaron los adenocarcinomas moderadamente diferenciados (69,51% Vs 63,29%; $p=0,008$), seguido por los adenocarcinomas bien diferenciados (24,22% Vs 20,25%, $p=0,008$); sin embargo, los adenocarcinomas mal diferenciados se reportaron con mayor frecuencia en los pacientes menores de 50 años (16,46% Vs 6,28%; $p=0,008$) (Tabla 6).

Tabla 6

Características patológicas del cáncer colorrectal según la edad de diagnóstico

Características	Total n= 538 (100%)	< 50 años n= 83 (15,4%)	≥ 50 años n= 455 (84,6%)	p
Localización Anatómica				
Ciego	52 (9,67)	5 (6,02)	47 (10,33)	0,596
Colon Ascendente	104 (19,33)	14 (16,87)	90 (19,78)	
Colon Transverso	32 (5,95)	5 (6,02)	27 (5,93)	
Colon Descendente	28 (5,20)	5 (6,02)	23 (5,05)	
Sigmoides	109 (20,26)	22 (26,51)	87 (19,12)	
Recto	172 (31,97)	28 (33,73)	144 (31,65)	
Unión Rectosigmoidea	41 (7,62)	4 (4,82)	37 (8,13)	
Forma tumoral				
Exofítica	376 (69,89)	60 (72,29)	316 (69,45)	0,353
Anular Estenosante	162 (30,11)	23 (27,71)	139 (30,55)	
Estadio Tumoral (TNM)				
0	5 (0,93)	-	5 (1,11)	0,232
I	49 (9,11)	3 (3,75)	46 (10,24)	
II	132 (24,54)	18 (22,50)	114 (25,39)	
III	177 (32,9)	32 (40,00)	145 (32,29)	
IV	166 (30,86)	27 (33,75)	139 (30,96)	
Tipo Histológico				
Adenocarcinoma	521 (96,84)	77 (92,77)	444 (97,58)	0,023
Cáncer Neuroendocrino	10 (1,86)	5 (6,02)	5 (1,10)	
Linfoma	6 (1,12)	1 (1,20)	5 (1,10)	
Sarcoma	1 (0,19)	-	1 (0,22)	
Subtipo Histológico Adenocarcinomas				
Convencional	417 (77,51)	40 (51,95)	377 (84,91)	<0,001
Mucinoso	80 (14,87)	21 (27,27)	59 (13,29)	
Células Anillo de Sello	24 (4,46)	16 (20,78)	8 (1,80)	
Diferenciación Histológica				
Bien Diferenciado	124 (23,05)	16 (20,25)	108 (24,22)	0,008
Moderadamente Diferenciado	360 (66,91)	50 (63,29)	310 (69,51)	
Mal Diferenciado	41 (7,62)	13 (16,46)	28 (6,28)	

Con respecto a la asociación de las características clínico-patológicas del CCR con la edad de diagnóstico, se calculó la razón de prevalencia encontrando que los pacientes menores de 50 años con CCR tenían una prevalencia casi 4 veces mayor de tener antecedente familiar de CCR (RP 3,85; IC 2,63 – 5,65; $p < 0,001$), y casi 4,5 veces mayor de tener síndromes hereditarios de CCR (RP 4,41; IC 2,69 – 7,22; $p < 0,001$); a su vez, tenían una menor prevalencia de obesidad (RP 0,31; IC 0,18 - 0,54; $p < 0,001$), diabetes mellitus (RP 0,21; IC 0,08 – 0,57; $p < 0,001$) y tabaquismo (RP 0,46; IC 0,25 – 0,85, $p = 0,005$) (Tabla 7).

Tabla 7

Asociación entre las características clínicas y la prevalencia de cáncer colorrectal en pacientes menores de 50 años

Características	Total n= 538 (100%)	RP (IC 95%)	p
Sexo			
Masculino	243 (45,17)	0,97 (0,65 – 1,45)	0,502
Antecedentes			
Familiar de CCR	46 (8,55)	3,85 (2,63 – 5,65)	<0,001
Síndromes hereditarios CCR	11 (2,05)	4,41 (2,69 – 7,22)	<0,001
Enf, Inflamatoria Intestinal	3 (0,56)	-	-
Obesidad	210 (39,03)	0,31 (0,18 – 0,54)	<0,001
Diabetes Mellitus	103 (19,14)	0,21 (0,08 – 0,57)	<0,001
Tabaquismo	132 (24,54)	0,46 (0,25 – 0,85)	0,005
Alcoholismo	68 (12,64)	1,16 (0,66 – 2,03)	0,348
Signos y Síntomas			
Cambios Hábito Intestinal	254 (47,21)	1,09 (0,73 – 1,62)	0,376
Dolor abdominal	321 (59,67)	1,32 (0,87 – 2,02)	0,112
Dolor rectal	108 (20,07)	1,43 (0,92 – 2,22)	0,077
Sangrado gastrointestinal	371 (68,96)	0,98 (0,64 – 1,51)	0,522
Anemia	292 (54,28)	1,21 (0,81 – 1,81)	0,204
Adelgazamiento heces	81 (15,06)	1,45 (0,90 – 2,34)	0,093
Pérdida de peso	303 (56,32)	0,87 (0,58 – 1,30)	0,293
Masa abdominal palpable	50 (9,29)	1,33 (0,73 – 2,42)	0,225
Obstrucción Intestinal	48 (8,92)	0,79 (0,36 – 1,72)	0,365
Ascitis	17 (3,16)	0,37 (0,05 – 2,52)	0,232
Carcinomatosis Peritoneal	22 (4,09)	0,57 (0,15 – 2,20)	0,312

Desde el punto de vista histológico, si bien el tipo tumoral predominante en ambos grupos fue el adenocarcinoma, el grupo menor con CCR tenía una mayor prevalencia de ser diagnosticado con cáncer neuroendocrino (RP 3,38; IC 1,76 – 6,50, $p < 0,001$). A su vez, los menores de 50 años con CCR tenían una menor prevalencia de adenocarcinoma convencional (RP 0,36; IC 0,22 – 0,58, $p < 0,001$) y, por el contrario, una mayor prevalencia subtipos histológicos más agresivos como el adenocarcinoma de células en anillo de sello (RP 2,53; IC 1,59 – 4,03; $p < 0,001$) y adenocarcinomas mal diferenciados (RP 2,45; IC 1,29 – 4,66, $p = 0,006$) (Tabla 8).

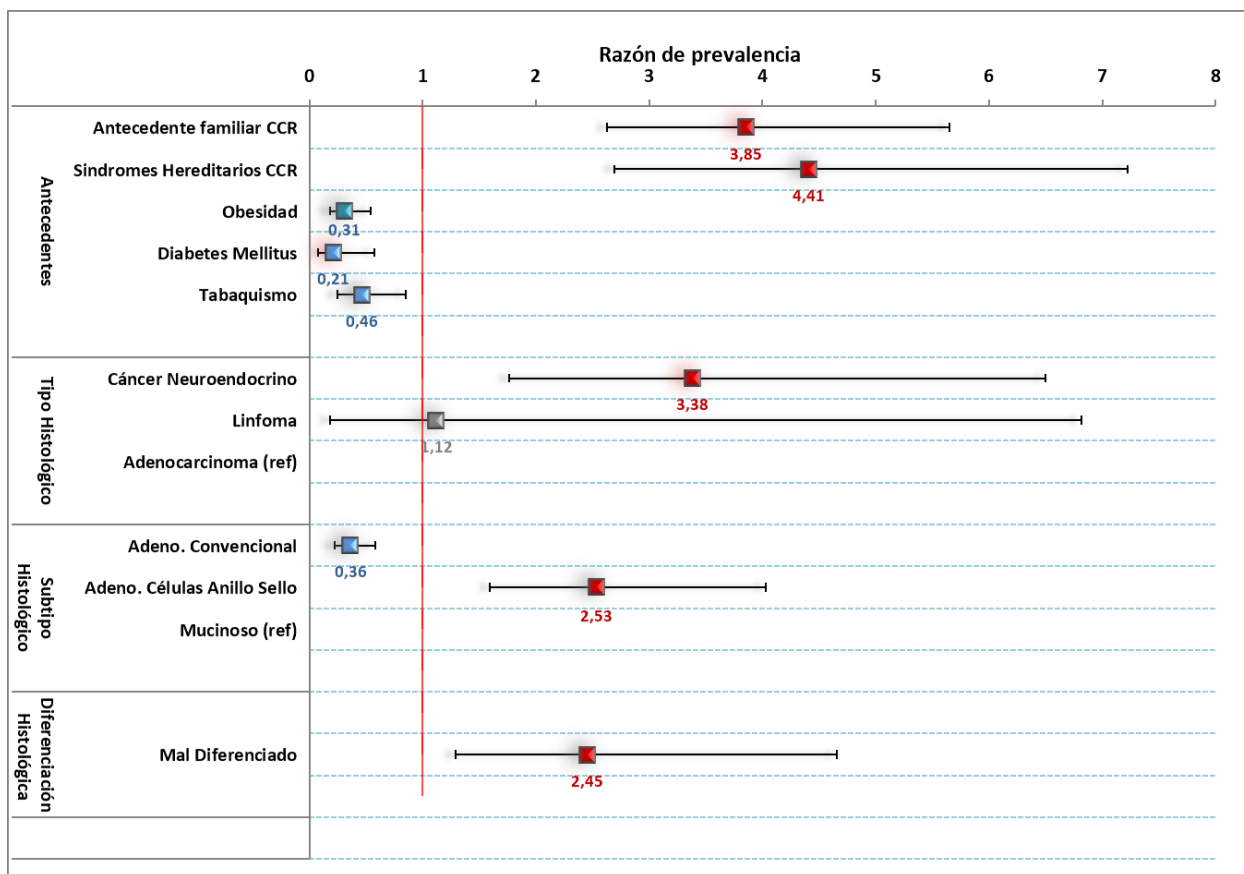
Tabla 8

Asociación entre las características endoscópicas e histopatológicas y la prevalencia de cáncer colorrectal en los pacientes menores de 50 años

Características	Total n= 538 (100%)	RP (IC 95%)	p
Localización Anatómica			
Ciego	52 (9,67)	Ref	
Colon Ascendente	104 (19,33)	1,40 (0,53 – 3,67)	0,495
Colon Transverso	32 (5,95)	1,62 (0,51 – 5,17)	0,412
Colon Descendente	28 (5,20)	1,85 (0,58 – 5,87)	0,292
Sigmoides	109 (20,26)	2,09 (0,84 – 5,23)	0,111
Recto	172 (31,97)	1,69 (0,68 – 4,16)	0,251
Unión Rectosigmoidea	41 (7,62)	1,01 (0,29 – 3,53)	0,982
Forma tumoral			
Exofítica	376 (69,89)	-	-
Anular Estenosante	162 (30,11)	0,88 (0,57 – 1,38)	0,606
Estadio Tumoral (TNM)			
0	5 (0,93)	-	-
I	49 (9,11)	0,37 (0,11 – 1,18)	0,096
II	132 (24,54)	0,83 (0,48 – 1,45)	0,531
III	177 (32,9)	1,11 (0,69 – 1,77)	0,657
IV	166 (30,86)	-	-
Tipo Histológico			
Adenocarcinoma	521 (96,84)	Ref	
Cáncer Neuroendocrino	10 (1,86)	3,38 (1,76 – 6,50)	<0,001
Linfoma	6 (1,12)	1,12 (0,18 – 6,82)	0,896
Sarcoma	1 (0,19)	-	-
Subtipo Histológico Adenocarcinomas			
Convencional	417 (77,51)	0,36 (0,22 – 0,58)	<0,001
Mucinoso	80 (14,87)	-	-
Células Anillo de Sello	24 (4,46)	2,53 (1,59 – 4,03)	<0,001
Diferenciación Histológica			
Bien Diferenciado	124 (23,05)	Ref	
Moderadamente Diferenciado	360 (66,91)	1,07 (0,63 – 1,81)	0,783
Mal Diferenciado	41 (7,62)	2,45 (1,29 – 4,66)	0,006

Figura 11

Asociación entre las características clínicas, endoscópicas e histopatológicas y la prevalencia de cáncer colorrectal en los pacientes menores de 50 años



Discusión

El cáncer colorrectal (CCR) constituye el tercer cáncer más común y la tercera causa de muerte por cáncer en Colombia (2). Suele ser una enfermedad relacionada con la edad y se diagnostica principalmente después de la sexta década de la vida con su mayor incidencia en la población adulta mayor (3). A pesar de que desde mediados de la década del 2000 la incidencia de CCR en los EE. UU. ha disminuido en hombres y mujeres (1,3), producto de la amplia difusión de las pruebas de detección temprana que permiten detectar y resear lesiones pre malignas (1,10), la incidencia de CCR en personas menores de 50 años ha aumentado en un 2% por año (1), principalmente en pacientes entre los 20 y los 35 años de edad (4–6) y se prevé que para el año 2030 en EE.UU. el 10% de todos los cánceres de colon y el 22% de todos los cánceres de recto se diagnosticaran en pacientes <50 años, predicción alarmante si se compara con el 4% y el 9% para el cáncer de colon y recto respectivamente, existentes en la actualidad (4).

En Colombia, según datos aportados por el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, el 14.3% de los casos de cáncer de colon y recto diagnosticados en el año 2018 se presentaron en pacientes menores de 50 años de edad (23), cifra cercana a lo hallado en un estudio previo realizado en la capital de Chile (48) e Ibagué (50), y concordante el presente estudio donde el 15,43% de los casos se presentó en menores de 50 años y el 84,6% en población mayor, correspondiente a una prevalencia de CCR del 5,02% en la población que fue sometida a colonoscopia y del 2,64% en los menores de 50 años. La mayor cantidad de casos fueron diagnosticados en el año 2018 (122 casos), notándose una importante reducción en la detección de casos nuevos para los años 2020 y 2021 con 62 y 42 casos respectivamente, esto posiblemente asociado a la disminución de procedimientos diagnósticos que se realizaron en este periodo de tiempo con motivo de la pandemia por COVID-19.

Si bien en los estudios realizados tanto en EE. UU. (41, 43, 44) como en el mundo (45, 46, 47) el CCR afecta en mayor proporción al sexo masculino, los estudios realizados en Chile y Colombia (48, 49, 50) muestran que al parecer en población latina predomina el sexo femenino, hallazgo concordante éste estudio donde el 54,83% de la población general y el 55,42% de los menores de 50 años estuvieron representados por mujeres, sin hallar diferencias significativas entre ambos grupos.

Los resultados del presente estudio mostraron que los pacientes con CCR de aparición temprana tenían casi 4 veces más probabilidades de tener antecedentes familiares de CCR en comparación con los pacientes con CCR de aparición tardía. El CCR diagnosticado antes de los 50 años se ha asociado más fuertemente con antecedentes familiares de CCR o probable síndrome hereditario que el CCR diagnosticado más tarde en la vida (43). Aunque Chen y cols. encontraron una prevalencia absoluta de antecedentes familiares un 8 % más alta en los casos de CCR de inicio joven en comparación con los casos diagnosticados a los 50 años o más (25% frente a 17%, $p = 0,03$) (41); el presente estudio tuvo una prevalencia general más baja de antecedentes familiares positivos, siendo consistente con lo reportado en los estudios norteamericanos realizados por Chen F. y cols. (41) y Gausman V. y cols. (43); el estudio malayo realizado por Muhammad Nawawi KN (45) y el estudio de Álvarez K en la ciudad de Santiago de Chile (48). Así mismo, nuestra población menor se caracterizó por tener una mayor cantidad de pacientes con síndromes de cáncer colorrectal hereditario, similar a lo hallado en el análisis de la base de datos de Stanford Cancer Institute (SCIRDB) en EE. UU (41). La prevalencia de síndromes hereditarios es significativamente mayor en los casos de CCR de inicio temprano que en los controles sanos, pero hasta donde se sabe, no se ha informado previamente la asociación con antecedentes familiares de CCR en ausencia de síndromes hereditarios. Esto podría atribuirse a factores de riesgo genéticos más débiles para el CCR de aparición temprana, incluidos genes de penetración intermedia, variaciones genéticas de bajo riesgo con efecto

aditivo y variantes genéticas que modifican la expresión de genes de susceptibilidad al CCR conocidos (43).

Las enfermedades comórbidas fueron más prevalentes en el grupo con CCR de inicio tardío, con 196 sujetos (43%), 121 sujetos (27%) y 99 sujetos (22%) diagnosticados con obesidad, tabaquismo y diabetes mellitus, respectivamente. En cambio, un 17% tenían obesidad, un 13% tenían antecedente de tabaquismo y sólo el 5% de la población joven del presente estudio tenía antecedente de diabetes, muy similar al 4% de población diabética perteneciente al grupo más joven de un estudio similar realizado en Indonesia (46).

En este estudio se encontró que los signos y síntomas entre los grupos de edad de inicio temprano y tardío eran similares y se identificó el sangrado gastrointestinal como la manifestación clínica más común, presente en el 69% de los casos en ambos grupos. Se sabe que la presencia de sangre en las heces es el síntoma inicial más común de los tumores en el recto. Un estudio de Pakistán demostró que la presencia de sangre en las heces era la presentación más frecuente de CCR de aparición temprana, junto con el dolor abdominal, especialmente en aquellos con tumores del lado izquierdo (53). Por lo tanto, el sangrado rectal en grupos de edad más jóvenes es un síntoma de alerta y debe impulsar una investigación temprana. El segundo síntoma más común, el dolor abdominal, estuvo presente en el 66% de los sujetos con CCR de inicio temprano y en el 58% de los pacientes con CCR de inicio tardío, sin hallar diferencias significativas entre ellos; distinto al estudio realizado por Makmun D y cols. en Indonesia donde el 56% de los pacientes menores de 50 años manifestaron este síntoma ($p < 0,005$). Se sugiere que el dolor abdominal entre los pacientes con CCR está relacionado con el sitio anatómico de los tumores, siendo más probable que los tumores del lado izquierdo causen síntomas obstructivos relativos debido a heces más sólidas y lesiones constrictivas (46).

Amplia evidencia sugiere la existencia de diferencias biológicas en el CCR de inicio temprano versus tardío. En primer lugar, la incidencia creciente de CCR de inicio temprano se debe predominantemente a la enfermedad del lado izquierdo (41, 43, 48), en contraste con una mayor proporción de tumores del lado derecho en el CCR de inicio tardío; y en el recto (43-48), sin embargo, en este estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la localización ni forma tumoral. También resalta la evidencia que el CCR de inicio joven se presenta en una etapa más avanzada que la enfermedad de inicio tardío (41, 43, 44, 45, 48), siendo inconsistente con los hallazgos del presente estudio por cuanto no se obtuvieron diferencias significativas en el estadio tumoral al momento del diagnóstico según la clasificación TNM.

Si bien el adenocarcinoma fue la lesión tumoral predominante (93%) en las personas menores de 50 años diagnosticadas con CCR, concordante con lo hallado por Muhammad Nawawi KN y cols (87,4%; $p<001$) (45); el subtipo histológico convencional se halló tan sólo en el 52% de los casos, exhibiendo una mayor prevalencia de histología mucinosa (27%) o el adenocarcinoma con células en anillo de sello (21%) ($p<0.001$), con poca diferenciación (16%) respecto a la de los adultos mayores (6%) ($p<0.01$). Hallazgos similares a los obtenidos en un estudio malayo (45) donde el 87% de los tumores fueron adenocarcinomas y otro realizado en Corea (47) donde el 80% de los adenocarcinomas diagnosticados en población menor de 50 años eran moderadamente (69%) y mal diferenciados (11%). Entre otras lesiones tumorales halladas en este estudio, el cáncer neuroendocrino se diagnosticó en el 1.8% de la población estudiada, los linfomas en el 1% y los sarcomas en el 0.2%.

Como era de esperar, los pacientes más jóvenes tenían más probabilidades de tener antecedentes familiares de CCR, o un diagnóstico confirmado o probable de un síndrome de cáncer hereditario, pero la confirmación de un síndrome genético fue rara incluso después del diagnóstico de CCR. Ningún paciente joven con CCR tenía enfermedad inflamatoria intestinal.

Por lo tanto, la mayoría de los pacientes jóvenes de este estudio no tenían una indicación identificada para realizar pruebas de detección temprana.

Fortalezas y Limitaciones

Fortalezas

- Primer estudio en Santander enfocado en esta población.
- Los resultados fueron consistentes con lo reportado en la literatura.
- La información analizada refleja la realidad del CCR en los pacientes jóvenes de nuestro medio.
- Aporta información que permite caracterizar la población de nuestro centro de práctica.
- Demuestra la importancia del registro de información en una base de datos.

Limitaciones

- Sesgo de información.
- Cantidad de variables evaluadas.

Conclusiones

1. El CCR en nuestro medio, independientemente de la edad de diagnóstico, se presenta en igual proporción en hombres y mujeres.
2. La prevalencia de CCR en pacientes jóvenes del presente estudio fue mayor, posiblemente por tratarse de población sintomática de un centro de referencia del nororiente colombiano.
3. Independientemente de la edad de diagnóstico, en la población estudiada los signos y síntomas, la localización, forma y estadio tumoral del CCR son similares; sin embargo, en los pacientes jóvenes predominan los antecedentes familiares de CCR y los síndromes hereditarios de CCR; tipos histológicos como el cáncer neuroendocrino y los adenocarcinomas, éstos últimos con subtipos histológicos de mayor agresividad y en bajo grado de diferenciación.

Es recomendable cambiar el enfoque de esta neoplasia, ampliar el horizonte también hacia la población joven e implementar estrategias orientadas a la prevención, control y detección precoz de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018 Jan;68(1):7–30.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021 May;71(3):209–49.
3. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019. Atlanta American Cancer Society. 2017;
4. Bailey CE, Hu CY, You Y, Nancy, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surgery [Internet]*. 2015;150(1):17. Available from: <https://jamanetwork.com/>
5. Bhandari A, Woodhouse M, Gupta S, Diego S. Colorectal cancer is a leading cause of cancer incidence and mortality among adults younger than 50 years in the USA: a SEER-based analysis with comparison to other young-onset cancers. *Journal of Investigative Medicine [Internet]*. 2016;65(2):311–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.>
6. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, Simard P, Edgar P, Boscoe FP, Henley S, et al. Featuring Prevalence of Comorbidity and Impact on Survival Among Persons With Lung, Colorectal, Breast, or Prostate Cancer. *Cancer*. 2014;120:1290–314.
7. van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2016 Aug 1;27(8):1386–422.
8. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, Thomas D, Ellis C, Anderson B. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. Vol. 8, *Nature Reviews Cancer*. 2008. p. 288–98.
9. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Molecular Oncology [Internet]*. 2019;13(2):109–31. Available from: <https://seer.cance>
10. Holme Ø, Bretthauer M, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. 2013 Oct 1 [cited 2022 Apr 17];2014(3). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009259.pub2>
11. National Cancer Institute. Colorectal Cancer - Cancer Stat Facts (2018) [Internet]. Surveillance, Epidemiology, and End Results program. 2018 [cited 2022 Apr 26]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
12. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Silveiras JM, Greenamyre J, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: A call to action. Vol. 89, *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2014. p. 216–24.

13. Abou-Zeid AA, Jumuah WA, Ebied EF, Abd El Samee Atia KS, el Ghamrini Y, Somaie DA. Hereditary factors are unlikely behind unusual pattern of early - Onset colorectal cancer in Egyptians: A study of family history and pathology features in Egyptians with large bowel cancer (cross-sectional study). *International Journal of Surgery*. 2017 Aug 1;44:71–5.
14. Kneuertz PJ, Chang GJ, Hu CY, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, Vilar ; Eduardo, et al. Overtreatment of Young Adults With Colon Cancer More Intense Treatments With Unmatched Survival Gains. *JAMA Surg [Internet]*. 2015;150(5):402–9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
15. Indini A, Bisogno G, Cecchetto G, Vitellaro M, Signoroni S, Massimino M, et al. Gastrointestinal tract carcinoma in pediatric and adolescent age: The Italian TREP project experience. *Pediatric Blood and Cancer*. 2017 Dec 1;64(12).
16. 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. *Modern Pathology [Internet]*. 2012;25:1128–39. Available from: www.modernpathology.org
17. Khan SA, Morris M, Idrees K, Gimbel MI, Rosenberg S, Zeng Z, et al. Colorectal Cancer in the Very Young: A Comparative Study of Tumor Markers, Pathology and Survival in Early Onset and Adult Onset Patients. *Journal of Pediatric Surgery*. 2016;51(11):1812–7.
18. Lieu CH, Renfro LA, de Gramont A, Meyers JP, Maughan TS, Seymour MT, et al. Association of Age With Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Analysis From the ARCAD Clinical Trials Program. *Journal of Clinical Oncology [Internet]*. 2014;32(27):2975–82. Available from: www.jco.org.
19. Kolarich A, Thomas ;, George J, Hughes SJ, Delitto D, Allegra CJ, et al. Rectal Cancer Patients Younger Than 50 Years Lack a Survival Benefit From NCCN Guideline-Directed Treatment for Stage II and III Disease. *Cancer*. 2018;124(17):3510–9.
20. Ballester V, Rashtak S, Boardman L. Clinical and molecular features of young-onset colorectal cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2016 Feb 7;22(5):1736–44.
21. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer 2020. GLOBOCAN 2020 [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 26]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
22. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, Vecchia C la, et al. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2018 Apr 1;29(4):1016–22.
23. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo C de AC (CAC). Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2019 [Internet]. Bogotá D.C.; 2019 [cited 2022 Apr 26]. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia/>
24. Pardo C, de Vries E, Buitrago L, Gamboa O. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Instituto Nacional de Cancerología. 2017;1:124.

25. Pérez CJU, Gómez SES, Sánchez CMH. Cancer incidence and mortality in Bucaramanga, Colombia. 2008-2012. *Colombia Medica*. 2018;49(1):73–80.
26. Conteduca V, Sansonno D, Russi S, Dammacco F. Precancerous colorectal lesions. *International Journal of Oncology*. 2013 Oct;43(4):973–84.
27. Balchen V, Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clinical Interventions in Aging*. 2016 Jul;Volume 11:967–76.
28. Chu Edward. Neoplasias de los intestinos delgado y grueso. In: Goldman Lee, Schafer Andrew, editors. *Goldman-Cecil Tratado de medicina interna*. 26.^a Edición. España: Elsevier; 2021. p. 1296–305.
29. Done JZ, Fang SH. Young-onset colorectal cancer: A review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2021 Aug 15;13(8):856–66.
30. Myers EA. Colorectal cancer in patients under 50 years of age: A retrospective analysis of two institutions' experience. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(34):5651.
31. Ministerio de Salud y Protección Social – Instituto Nacional de Cancerología ESE. Plan Decenal para el control del Cáncer en Colombia 2012-2021. *Buenos y Creativos*. 2012;67–9.
32. Ministerio de Salud y Protección Social CIN de CE. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, el diagnóstico, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto. [Internet]. Colombia; 2013. Available from: www.colciencias.gov.co
33. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *American Journal of Gastroenterology*. 2021 Mar;116(3):458–79.
34. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015 Dec 17;1(1):15065.
35. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. Colorectal cancer. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. Elsevier; 2016. p. 2248–96.
36. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2003 Dec;58(6):S3–43.
37. Segnan N, Patrick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: Overview and introduction to the full Supplement publication. *Endoscopy*. 2012 Dec 4;45(01):51–9.
38. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. In: Bone. 8th edition. New York: Springer; 2017. p. 471.
39. Itatani Y, Kawada K, Sakai Y. Treatment of Elderly Patients with Colorectal Cancer. *BioMed Research International*. 2018;2018:1–8.

40. M. Muñoz Mateu, B. Adamo, M. Vidal Losada, A. Prat Aparicio, J.J. Grau de Castro, N. Reguart Aransay, et al. Diagnóstico y tratamiento de los principales tumores. In: Farreras Rozman Medicina Interna. Decimonovena edición. España: Elsevier; 2020. p. 1100–17.
41. Chen FW, Sundaram V, Chew TA, Ladabaum U. Advanced-Stage Colorectal Cancer in Persons Younger Than 50 Years Not Associated With Longer Duration of Symptoms or Time to Diagnosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 May;15(5):728-737.e3.
42. Syed AR, Thakkar P, Horne ZD, Abdul-Baki H, Kochhar G, Farah K, et al. Old vs new: Risk factors predicting early onset colorectal cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2019 Nov 15;11(11):1011–20.
43. Gausman V, Dornblaser D, Anand S, Hayes RB, O’Connell K, Du M, et al. Risk Factors Associated With Early-Onset Colorectal Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 Nov;18(12):2752-2759.e2.
44. Himbert C, Figueiredo JC, Shibata D, Ose J, Lin T, Huang LC, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Colorectal Cancer in the ColoCare Study: Differences by Age of Onset. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 29;13(15):3817.
45. Muhammad Nawawi KN, Mokhtar NM, Wong Z, Mohd Azman ZA, Hsin Chew DC, Rehir R, et al. Incidence and clinicopathological features of colorectal cancer among multi-ethnic patients in Kuala Lumpur, Malaysia: a hospital-based retrospective analysis over two decades. *PeerJ*. 2021 Nov 8;9:e12425.
46. Makmun D, Simadibrata M, Abdullah M, Syam AF, Shatri H, Fauzi A, et al. Colorectal cancer patients in a tertiary hospital in Indonesia: Prevalence of the younger population and associated factors. *World Journal of Clinical Cases*. 2021 Nov 16;9(32):9804–14.
47. Park KS, Hong YK, Choi YJ, Kang JG. Clinicopathologic characteristics of early-onset colorectal cancer. *Annals of Coloproctology*. 2022 Mar 11;
48. Alvarez K, Cassana A, de La Fuente M, Canales T, Abedrapo M, López-Köstner F. Clinical, Pathological and Molecular Characteristics of Chilean Patients with Early-, Intermediate- and Late-Onset Colorectal Cancer. *Cells*. 2021 Mar 12;10(3):631.
49. Barrero DC, Cortés E, Rodríguez C, Didí Cruz M. Características epidemiológicas y clínicas del cáncer colorrectal en pacientes de la ciudad de Ibagué durante el período 2000 - 2006. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2008;23(4):315–26.
50. Flórez-Delgado NY, Bohórquez ME, Mateus G, Prieto Sánchez R, E. de Polanco MM, Carvajal-Carmona LG, et al. Caracterización de los hallazgos histopatológicos de tumores colorrectales en pacientes del Tolima, Colombia. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2012 Apr;27(2):88–95.
51. Ferreira EJ, Meléndez HJ. Características clínicas, demográficas e histopatológicas de los pacientes con cáncer colorrectal del Hospital Universitario de Santander. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2012;27:213–20.

52. Uribe-Pérez CJ, Blanco-Quintero JJ, Bello-Zapata LM. Incidencia de cáncer de colon y recto en Bucaramanga, Colombia 2008 - 2012. *MedUNAB*. 2019 Jul 30;22(1):16–23.
53. Riaz, R., Masood, N., & Benish, A. (2017). Red flag symptoms: detailed account of clinicopathological features in young-onset colorectal cancer. *Intestinal research*, 15(2), 203–207. <https://doi.org/10.5217/ir.2017.15.2.203>