UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGIA
SERVICIO ONCOLOGICO HOSPITALARIO - IVSS

CANCER COLORRECTAL EN PACIENTES JOVENES

Trabajo Especial de Investigación que se presenta para optar al título de Especialista en Gastroenterología.

Edgar José Castillo Gallardo
Rosmary Carolina Maza Suarez

Tutor: Delia Fuentes

Caracas, febrero 2018

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECONOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 20 de febrero de 2018

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Nosotros, Edgar José Castillo Gallardo y Rosmary Carolina Maza Suarez, autores del trabajo, ***CANCER COLORRECTAL EN PACIENTES JOVENES.*** *Presentado para optar: Al título de especialista en Gastroenterología.*

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial Nº 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

X	*Si autorizo*

Firma(s) autor (es)

_____ _____

C.I. Nº _____ *C.I Nº* _____

e-mail: _____ *e-mail:* _____

En Caracas a los 20 días del mes de febrero de 2018.

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

_____

Delia Fuentes

Tutor

_____

Judith Salazar

Director del Curso

_____

Ingrid Ojeda

Coordinador del Curso

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	**5**
INTRODUCCIÓN	**7**
METODOS	**23**
RESULTADOS	**25**
DISCUSIÓN	**27**
REFERENCIAS	**30**
ANEXOS	**37**

CANCER COLORRECTAL EN PACIENTES JOVENES

Edgar J. Castillo Gallardo, CI 17.788.492**.** E mail: punkeda@gmail.com. Curso de especialización en Gastroenterología.

Rosmary C. Maza Suarez, CI 17.511.087. E mail: rosmarycmazas@gmail.com. Curso de especialización en Gastroenterología.

Tutor: Delia Fuentes. CI 3.751.826 E mail: dfuentes33@hotmail.com. Especialista en Gastroenterología.

RESUMEN

Objetivo General: Determinar la incidencia, características epidemiológicas y aspectos clínicopatológicos del cáncer colorectal esporádico en pacientes menores de 50 años de edad. Pacientes y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, cuya población estuvo constituida por todos los pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal esporádico que acudieron a la consulta externa de Gastroenterologia del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, durante el período comprendido entre junio de 2014 y junio de 2016, la muestra aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión. Resultados: Se evaluaron 296 pacientes con cáncer colorectal de los cuales 62 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, evidenciando una prevalencia de 20.9%; el 52 % estuvo en un rango de edad entre los 41 y 50 años. Las formas de presentación más frecuente fue la rectorragia (62,9%). La localización tumoral más frecuente fue en colon sigmoides y recto. El antígeno carcinoembrionario estuvo elevado en 24,2% de los pacientes. Los estadios más frecuente de presentación para colon y recto fueron IIB y IIIB respectivamente. Conclusiones: El CCR en pacientes jóvenes constituye una entidad de gran importancia, con una frecuencia de presentación no despreciable, por lo que debe alertar sobre la implementación de nuevas estrategias de prevención.
Palabras clave: Cáncer colorectal esporádico, Paciente joven, Rectorragia.

COLORECTAL CANCER IN YOUNG PATIENTS

ABSTRACT

General Objective: To determine the incidence, epidemiological characteristics and clinical-pathological aspects of sporadic colorectal cancer in patients under 50 years of age. Patients and methods: A descriptive, retrospective, cross-sectional study was carried out. The population consisted of all patients diagnosed with sporadic colorectal cancer who attended the outpatient department of Gastroenterology of the

IVSS Hospital Oncology Service, during the period between June 2014 and June 2016, shows those who met the inclusion criteria. Results: 296 patients with colorectal cancer were evaluated, of which 62 patients met the inclusion criteria, evidencing a prevalence of 20.9%; 52% were in an age range between 41 and 50 years. Rectal bleeding was the most common presentation (62.9%). The most frequent tumor location was in the sigmoid and rectum colon. The carcinoembryonic antigen was elevated in 24.2% of the patients. The most frequent stages of presentation for colon and rectum were IIB and IIIB respectively. Conclusions: The RCC in young patients is a very important entity, with a frequency of presentation that is not negligible, so it should warn about the implementation of new prevention strategies.
Key words: Sporadic colorectal cancer, young patient, rectal bleeding.

INTRODUCCION

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera causa más frecuente de morbilidad y mortalidad por cáncer en el mundo tanto para hombres como mujeres; particularmente en el mundo occidental es una de las enfermedades oncológicas más frecuentes. En Venezuela es la tercera enfermedad oncológica más común y la cuarta causa más frecuente de muerte relacionada con cáncer. [1-3]

En un momento donde la incidencia de CCR ha ido disminuyendo en pacientes mayores de 50 años, datos del mundo occidental demuestran un aumento en la incidencia de esta enfermedad en individuos jóvenes, quienes suele tener peor pronóstico generalmente por retraso en la consulta, por lo que en el momento del diagnóstico suelen presentarse con estadios avanzados; esto constituye un punto de preocupación ya que afecta a personas en la plenitud de sus vidas, y a diferencia del CCR en pacientes de mayor edad, se tiene un conocimiento limitado de la etiología y patogénesis en estos pacientes. [2,4]

Las características del CCR en jóvenes no están bien definidas y existen opiniones heterogéneas acerca de la sobrevida, comportamiento clínico y hallazgos patológicos. [5]

Planteamiento y delimitación del problema.

Los pacientes jóvenes usualmente no toman parte en las iniciativas de pesquisa, su diagnóstico está basado en la presencia de sintomatología, lo que frecuentemente lleva a un retardo y fallas de diagnóstico. [6] Cabe destacar que los pacientes menores de 50 años, son el único grupo demográfico con una creciente incidencia; en la última década la proporción de nuevos casos de CCR aumento de 8% a 10%, mientras que la tendencia global ha mostrado una disminución constante de la misma desde la implementación de los métodos de pesquisa. [7,8] La data

recientemente publicada también proyecta esta disparidad entre los grupos etarios, la cual se espera que incremente en el futuro. [9]

Los programas de pesquisa de CCR tienen como punto de corte, incorporar a pacientes de 50 años o más para hacerlos logística y financieramente posibles. [10] La introducción de iniciativas a gran escala de estos métodos ha jugado un rol esencial en la prevención y detección temprana de CCR, lo que ha llevado a caídas dramáticas en la tasa de incidencia y mortalidad. Sin embargo a pesar de que la tasa de incidencia de CCR en pacientes menores de 50 años va en aumento, no se ha implementado ningún método de pesquisa rutinario para este grupo etario. [11]

A pesar del advenimiento de nuevas terapias y de agentes biológicos en años recientes, el diagnóstico temprano sigue siendo un factor importante en la determinación de un mejor pronóstico, [12] por lo que con la intención de promover futuras estrategias de diagnóstico y tratamiento oportuno nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Cuál es la incidencia de CCR en los pacientes menores de 50 años que acuden a la consulta externa del Servicio de Gastroenterología del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales en el periodo comprendido entre junio de 2014 y junio de 2016?

Justificación e importancia.

Dada la creciente incidencia de CCR en pacientes menores de 50 años demostrada en investigaciones recientes a nivel mundial, y que en Venezuela constituye la tercera causa de cáncer en adultos jóvenes y la cuarta causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres, [3] sin contar aún con publicaciones que determinen la incidencia y las características epidemiológicas para su desarrollo, se decide llevar a cabo la investigación, la cual pudiera sentar las bases para nuevas estrategias de prevención y diagnóstico, esperando generar un impacto positivo en la

población general que permita identificar los posibles factores de riesgo, disminuyendo así la tasa de morbilidad y mortalidad asociada a esta causa.

Antecedentes.

Iriñiz A et al; [2] analizaron las diferentes formas de presentación, características anatomopatológicas y evolución del CCR en pacientes menores de 40 años en Argentina donde fueron tratados 92 pacientes durante un periodo de 7 años, de los cuales 17 (18.47%) tenían 40 años o menos al momento del diagnóstico. Se analizó la edad, sexo, cuadro clínico, localización, estadio, tratamiento realizado, clasificación histológica y sobrevida, concluyendo que la frecuencia de cáncer colorrectal en jóvenes aumentó en los últimos tiempos y que la poca importancia de la sintomatología por parte del paciente y la baja sospecha médica atrasan el diagnóstico, incidiendo en el estadio y la diferenciación histológica que definen el pronóstico.

Lee J et al; [5] analizaron las características clínicas del CCR en pacientes jóvenes en Corea entre enero de 2006 y enero de 2014; fueron incluidos 100 pacientes con edades comprendidas entre 10 y 39 años. Las características clínico patológicas fueron obtenidas basándose en las historias clínicas, siendo analizados la sobrevida y el periodo libre de enfermedad, concluyendo que el CCR fue más frecuentemente diagnosticado en la década de los 30, sin guardar relación con la historia familiar, sin alteraciones en los niveles de antígeno carcinoembrionario, y cuya localización más frecuente fue por debajo del colon sigmoides; en aquellos pacientes jóvenes con estadio IV, la sobrevida fue menor en comparación con la data histórica.

Saluja S et al; [13] analizaron las características clinicopatologicas, las modalidades de tratamiento y la sobrevida de pacientes menores de 40 años con CCR esporádico y la compararon con pacientes mayores de 40 años; se estudiaron 172 pacientes, evidenciando un predominio de incontinencia y obstrucción en el

momento del diagnóstico en los pacientes menores de 40 años, asimismo la localización rectal y la irresecabilidad fue predominante en este grupo, sin embargo la sobrevida fue similar para ambos grupos, concluyendo que el CCR esporádico en los pacientes jóvenes fue más avanzado y menos resecable comparado con la población mayor.

McKay A et al; [14] determinaron el efecto de la edad en la sobrevida posterior al tratamiento del CCR en Canadá entre enero de 2004 y diciembre de 2006; se analizaron 2,086 pacientes de los cuales 70 (3.36%) eran menores de 45 años, los datos inherentes al paciente, el tumor y el tratamiento fueron obtenidos a través de historias clínicas. Evidenciaron que los pacientes menores de 45 años tenían más probabilidades de presentar tumores T4 y enfermedad ganglionar; la edad menor de 45 años fue un factor independiente de mejor sobrevida; una menor sobrevida fue asociada con el género masculino, estadios avanzados, tumores de alto grado, comorbilidades, bajo estatus socioeconómico y falta de resolución quirúrgica o quimioterapia; concluyendo que los pacientes jóvenes con CCR constituyen una minoría, sin embargo se presentan más frecuentemente con enfermedad localmente avanzada. A pesar de esto su pronóstico puede ser más favorable que el de su contraparte si se tienen en cuenta factores inherentes al paciente como comorbilidades y tratamiento recibido.

Amri R et al; [11] analizaron 1015 pacientes que fueron tratados quirúrgicamente por cáncer de colon entre 2004 y 2011 en Boston, Massachusetts; excluyendo pacientes con características de alto riesgo como Cáncer de Colon Hereditario No Poliposico (HNPCC) y enfermedad inflamatoria intestinal, evidenciando que los pacientes menores de 50 años tienen más altas tasas de enfermedad metastasica, enfermedad ganglionar y mayor invasión extramural; la mortalidad por cáncer fue mayor en este grupo, concluyendo que los pacientes menores de 50 años se presentan con enfermedad más agresiva y avanzada, originando un peor estadio y pronostico, las posibles causas son las diferencias en la biología del tumor y la detección tardía por los métodos de pesquisa actuales.

Siegel R et al, [15] utilizaron la data de 13 registros de vigilancia y epidemiologia que reportaban la incidencia de CCR desde 1992 hasta 2005 en Estados Unidos, en adultos menores de 50 años en quienes no se recomendaba la pesquisa de rutina, tomando en cuenta sexo, raza, etnicidad, edad, estadio al momento del diagnóstico y localización anatómica; evidenciando que la tasa de incidencia de CCR aumento en 1,5% por año en hombres y en 1,6% por año en mujeres desde 1992 hasta 2005. En la raza blanca no hispánica la tasa de incidencia aumentó en hombres y mujeres en todos los estadios, este aumento fue predominantemente asociado a cáncer de recto, con un promedio de 3,5% por año en hombres y 2,9% por año en mujeres; concluyendo que en contraste con la tendencia a la disminución de la incidencia de CCR en Estados Unidos, en hombres y mujeres menores de 50 años la incidencia va en aumento.

Patel P et al, [16] estudiaron las tendencias en la incidencia y los factores de riesgo asociados a CCR en Canadienses con edades comprendidas entre 15-49 años. Los datos fueron obtenidos del Registro de Cáncer de Canadá desde 1969 hasta 2010, las tendencias fueron agrupadas por grupo etario y sexo. La prevalencia de factores de riesgo para CCR fueron examinados similarmente a los estudios de vigilancia de salud nacional. Evidenciaron que en ambos sexos la incidencia de CCR aumento en un 6,7% por año entre las edades de 15-29 años, 2,4% por año entre las edades de 30-39 años y 0,8% por año entre las edades de 40-49 años; tendencias similares fueron observadas por sexo. La mayor incidencia fue de cáncer de recto y rectosigmoides en comparación con el cáncer de colon en todas las edades. Las tendencias en los factores de riesgo fueron variables: la obesidad fue en aumento, el consumo de frutas y vegetales aumento levemente, los niveles de sedentarismo disminuyeron levemente pero permanecieron altos, respecto al consumo de alcohol la variación fue mínima, el consumo de cigarrillo disminuyo y la evaluación del consumo de carnes rojas no estuvo disponible. Concluyeron que la incidencia de CCR en pacientes jóvenes ha ido en aumento desde 1990 y que la obesidad puede está jugando un papel importante en este aumento.

Vatandoust et al, [17] estudiaron pacientes australianos con CCR metastásico menores de 40 años comparándolos con pacientes mayores de 40 años, los datos fueron obtenidos de la data de Australia del sur de CCR metastásico. Evidenciaron que de 3318 pacientes, 46 (1,4%) tenían menos de 40 años; cuando compararon las características entre los menores de 40 años y los mayores, el primer grupo presento un mayor porcentaje (80,4% vs. 61,7%) de enfermedad metastasica, asimismo en el primer grupo la enfermedad era de predominio de colon izquierdo y ameritaron en mayor proporción tratamiento con quimioterapia, sin embargo las diferencias respecto a la sobrevida no fueron significativas. Concluyeron que los pacientes con CCR metastásico tiene una sobrevida equivalente a la de los pacientes de mayor edad, a pesar de que tengan distintos tipos de presentación clínica y manejo.

Goldvaser et al, [18] compararon las características del CCR en pacientes jóvenes con pacientes mayores de 50 años, fue un estudio unicentrico, obteniendo la información de la base de datos institucional de la Universidad de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), entre los años 1997 y 2013. Evidenciando que de 330 pacientes, 110 tenían menos de 50 años, los cuales tenían mayor prevalencia de historia familiar, síndrome de CCR hereditario, enfermedad inflamatoria intestinal y menor incidencia de pólipos. Asimismo el grupo de menor edad presentó con mayor frecuencia estadios III o IV de enfermedad y una mayor tasa de invasión vascular y ganglionar. El periodo libre de enfermedad fue menor en el grupo de menor edad, sin embargo no hubo diferencia significativa en la sobrevida en los 2 grupos. Concluyendo que el CCR en pacientes menores de 40 años puede ser una entidad clínica distinta.

Asuka Murata et al, [19] evaluaron las características clinicopatológicas y pronostico del cáncer colorrectal esporádico en pacientes japoneses menores de 40 años con estadios de enfermedad de 0-III, quienes fueron sometidos a resección curativa entre 2004 y 2012 en el Instituto Hospitalario del Cáncer. Las características clinicopatológicas y sobrevida fueron comparados entre menores de 40 años y mayores de 40 años, evidenciando que la edad media de diagnóstico fue de 36 años

en el grupo joven y de 64 años en el grupo de mayores de 40 años. Los pacientes jóvenes tuvieron una mayor incidencia de cáncer rectal. Asimismo el número de nódulos linfáticos afectados fue significativamente mayor en el grupo de pacientes jóvenes. Con respecto a la sobrevida y al periodo libre de enfermedad fueron similares en ambos grupos. Un análisis multivariable indicó que la edad no fue un factor pronóstico independiente para la sobrevida en pacientes con estadio II. Concluyeron que los pacientes japoneses jóvenes tienen características únicas como una alta incidencia de cáncer rectal y características patológicas similares, sin embargo tienen una sobrevida comparable con los pacientes de mayor edad.

Marco teórico

El cáncer colorectal es ahora la cuarta causa más común de muerte por cáncer, con 600.000 muertes al año en todo el mundo, constituye aproximadamente el 8% de todas las muertes por cáncer. Es el tercer cáncer más común en hombres y el segundo cáncer más común en las mujeres. [21,22] La forma esporádica se sabe que afecta a las personas en su quinta y sexta década de la vida, surge de un pólipo preexistente que se convierte en cáncer a través de la secuencia adenoma-displasia-carcinoma; un proceso patológico que, en general, lleva de cinco a diez años, y se presta a la prevención mediante pesquisa.

El CCR es una enfermedad de los países desarrollados, y la pesquisa mediante la prueba de sangre oculta en las heces y la colonoscopia se ha debido a su incidencia en los mayores de 50 años. Por el contrario, el CCR en los jóvenes era una enfermedad prevalente en el mundo en desarrollo en comparación con Australia, Nueva Zelanda y el Oeste, donde su prevalencia en personas jóvenes es baja. Sin embargo, recientemente, ha habido un aumento en el número de informes de CCR en los jóvenes del mundo desarrollado. Esto es preocupante porque la incidencia de cáncer de recto se ha incrementado en un 75% en los últimos 40 años, lo que contribuye principalmente al aumento general de la prevalencia del cáncer. Por otra parte, esta enfermedad afecta a las personas en la flor de su vida, y a diferencia del

cáncer en las personas mayores, existe un conocimiento limitado acerca de la etiología y la patogénesis de la CCR en los jóvenes. La incidencia del CCR aumenta significativamente más allá de la quinta década de vida, por lo tanto, a menudo se piensa como una enfermedad de los ancianos, y el despistaje del CCR por lo general no se recomienda para las personas con riesgo promedio menor de 50 años. (25)

En los Estados Unidos, anualmente unos 136.830 nuevos casos de cáncer de intestino grueso son diagnosticados, de los cuales 96.830 son de colon y el resto de cánceres de recto. (24,25) Cada año, aproximadamente 50,310 estadounidenses mueren de cáncer colorectal, que representa aproximadamente el 9 por ciento de todas las muertes por cáncer. (25) La incidencia y la mortalidad en América Latina y el Caribe (ALC) es generalmente menor que en Estados Unidos y Canadá, con la excepción de Uruguay, Argentina, Barbados y Trinidad, cuyas tasas de incidencia son similares a las de los Estados Unidos y Canadá. El pronóstico es que, para el año 2030 la incidencia de CCR en las Américas crezca un 60% con un total de 396.000 nuevos casos al año. Este crecimiento se producirá en gran parte en ALC donde el incremento de nuevos casos doblará el de EE.UU y Canadá.

La mortalidad por CCR en los Estados Unidos y Canadá ha disminuido en las últimas décadas, mientras que en varios países de ALC continúan en aumento. Como indican las diferencias en la relación mortalidad/incidencia entre ALC, y los EE.UU y Canadá, las posibilidades de sobrevivir a un cáncer colorrectal son muy inferiores en ALC. Mientras que la relación de mortalidad/incidencia en Canadá y los EE.UU es de 0,30 y 0,37, respectivamente, en la mayoría de los países de ALC este número asciende a una media de 0,60. Esta gran diferencia de los EE.UU y Canadá con respecto al resto de la región de las Américas indica que probablemente existen algunas diferencias en los sistemas de salud, que incluyen el tamizaje de cáncer colorrectal, su detección temprana y su tratamiento. Asimismo, las diferencias indican que quizás existan lecciones que se pueden extraer de las estrategias de estos dos países y que podrían ser útiles para tener un impacto positivo en esta enfermedad en ALC. (28)

Contrariamente a los conocimientos previos, una estimación actual de la proporción del CCR que probablemente tenga un componente hereditario mayor se encuentra entre el 15% y el 30%. Los síndromes hereditarios comunes en el CCR son la polipósis adenomatosa familiar (PAF) o el cáncer colorectal hereditario no poliposo (CCRHNP), que se encuentra en el 2 al 5% de todos los pacientes con CCR. La poliposis adenomatosa familiar se define por el fenotipo, si un individuo tiene múltiples pólipos colónicos, usualmente más de 100, en asociación con la pérdida del gen supresor tumoral (PAF *coli-gen APC),* localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21). La mayoría de los pacientes con PAF desarrollarán CCR a los 40 años, mientras que en una minoría el cáncer se manifestará en la quinta década o después, debido a la presencia del gen PAF atenuado.

En contraste con la PAF, el CCRHNP, descrito por primera vez por Henry Lynch, se caracteriza por la presencia de menos pólipos de colon o cáncer que es indistinguible de CCR esporádico. En ambas condiciones, que son de herencia autosómica dominante, la historia familiar es de primordial importancia. Para el CCRHNP, un miembro afectado o miembros de una familia deben haber tenido CCR (Lynch tipo 1 específico) u otros cánceres extraintestinales (Lynch tipo 2), en asociación con un índice de pacientes con CCR. En ausencia de pruebas genéticas definitivas, una historia familiar detallada fue esencial y formó el núcleo de los criterios de Amsterdam y Bethesda para hacer un diagnóstico de CCRHNP. En la actualidad, sabemos que los pacientes jóvenes con un síndrome genético subyacente son más propensos a tener antecedentes familiares de cáncer y lo presentan más temprano, en comparación con aquellos sin síndrome genético conocido. Por lo tanto, la historia familiar debe seguir siendo un componente esencial de la evaluación clínica en pacientes con CCR, mientras que es esencial señalar que hasta el 20 por ciento de los pacientes con una mutación genética no tenía historia familiar de CCR. [29]

En los pacientes jóvenes el CCR se encuentra probablemente relacionado con un síndrome hereditario como PAF y CCRHNP. En el síndrome de Lynch, se sabe

que los tumores son predominantes en el colon proximal, pero la investigación reciente reveló datos contradictorios donde el sitio más frecuente entre los primeros pacientes con CCR fue el colon distal. [33] De estos, entre 40 y 60 por ciento estaban en el recto. En la clasificación de la OMS de tumores, [34] tanto el CCRHNP y el CCR esporádico con inestabilidad de microsatélites se han clasificado en función del sitio y los criterios microscópicos. Estos son 1. Adenocarcinomas mucinosos localizados proximalmente que están comúnmente bien circunscritos y son moderados a bien diferenciados; 2. Adenocarcinomas poco diferenciados localizados proximalmente que muestran fallo de formación de glándulas con epitelio maligno dispuestas en pequeños grupos, trabéculas irregulares o grandes agregados en tumores bien circunscritos; y 3. Adenomas en CCRHNP que indican rasgos de alto riesgo cancerigeno incluyendo neoplasia intraepitelial vellosa de alto grado que presentan buena circunscripción y se presentan como crecimientos polipóides, placas, masas voluminosas o úlceras en lugar de crecimientos difusos o estenosis. [32]

En un estudio unicentrico, los subtipos mucinoso, de anillo y los tumores no diferenciados fueron frecuentes entre los jóvenes, y representaron el 41,5% de todos los tumores. La incidencia del tumor in situ (Tis) fue menor en los pacientes jóvenes en comparación con los pacientes mayores y puede indicar un fracaso de la detección temprana o una progresión rápida del adenoma al carcinoma en los jóvenes en comparación con los pacientes mayores. Otras características que sugieren una biología tumoral más agresiva en los jóvenes en comparación con los pacientes mayores son los porcentajes más altos de pacientes con metástasis ganglionar (≥ 4 ganglios linfáticos), metástasis a distancia y enfermedad en estadio. [35]

Actualmente, los mecanismos genéticos que desencadenan CCR se basan en tres vías principales; La inestabilidad cromosómica (CIN), la inestabilidad de los microsatélites (MSI) y la vía citosina-fosfato-guanina isla metilador fenotipo (CIMP), los mecanismos que crean la inestabilidad genómica, con un proceso que apoyará selectivamente a las células conductoras mutagénicas, que producen cáncer

colorectal. Es esencial en nuestra comprensión de este proceso que ninguna de estas vías es mutuamente excluyente.

Los CCR son altamente heterogéneos tanto histopatológicamente como a nivel molecular y genético. Además, las alteraciones genéticas y el mecanismo molecular de inicio temprano del CCR aún no han sido completamente clarificados. La patogénesis de la CCR varía según los cambios genéticos o epigenéticos, que están relacionados entre sí en una extensión variable. Siguen los patrones de etapas múltiples teorizados por Fearon y Vogelstein. [36] Tales alteraciones genéticas y epigenéticas son directamente responsables de un evento específico dentro de la secuencia que conduce al CCR, contribuyendo a la iniciación de la transformación neoplásica en el epitelio sano y / o determinando la progresión hacia estados más malignos de la enfermedad. Las diferentes vías de carcinogénesis se caracterizan por varios modelos distintivos de inestabilidad genética, manifestaciones clínicas posteriores y características patológicas. La mayoría de los CCRs siguen la inestabilidad cromosómica (CIN), que se caracteriza por los desequilibrios generalizados en el número de cromosomas (aneuploidía) y la pérdida de heterozigosidad. La segunda vía, menos frecuentemente implicada es MSI, que se debe a un trastorno del ADN y, en última instancia, la inestabilidad de microsatélites.

Un estudio histórico de la génesis tumoral en el colon arroja a la luz sobre el medio alcalino en el lumen del colon, que, combinado con ácidos biliares secundarios, es un promotor de la formación de tumores. [36-37] Los compuestos N-nitroso y amoníaco, producidos por acción bacteriana sobre los productos proteicos no digeridos, y los ácidos biliares secundarios alteran el ambiente luminal, que afectan la función de los colonocitos y agotan los niveles de oxígeno en la mucosa colónica, favoreciendo así la tumorogénesis. Además, la rápida urbanización con contaminación del medio ambiente, alteraciones del estilo de vida como la reducción de la actividad física y el cambio en los patrones dietéticos en los jóvenes [38-39], también pueden haber contribuido a la creciente incidencia de CCR, aunque esto no

explica su aumento desproporcionado en la incidencia en las partes de baja incidencia del mundo.

Existe asociación entre el consumo de alcohol y un mayor riesgo de cáncer colorrectal. Siendo 7 % mayor el riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con ingesta moderada dos a tres bebidas al día, que puede estar relacionado con la interferencia de la absorción de folato por el alcohol y la disminución de la ingesta de ácido fólico. [40-41] La obesidad confiere aproximadamente 1,5 veces más riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en relación a tener un peso normal. [42-43] Se han identificado otros factores de riesgo como la presencia de enfermedad cardíaca coronaria se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer colorectal y adenomas avanzados. [44] Los mecanismos que subyacen a la asociación no están claros, pero pueden estar relacionados con factores de riesgo comunes.

El consumo de cigarrillos se ha asociado con un aumento de la incidencia y la mortalidad por cáncer de colon, se estima que el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal fue mayor entre los fumadores de cigarrillos en comparación con aquellos que nunca habían fumado y es también un factor de riesgo para prácticamente todos los tipos de pólipos colónicos. [45] Además, el tabaquismo puede aumentar el riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con síndrome de Lynch (cáncer colorectal hereditario sin poliposis). [46] Las mujeres de 50 años o menos con cáncer de endometrio se encuentran en una oportunidad de cuatro a cinco veces más alto de desarrollar cáncer colorrectal que la población general [47].

Los estudios han demostrado que el CCR en pacientes jóvenes presenta tres características cardinales de presentación: sangrado rectal, dolor abdominal y alteración en el hábito intestinal: estreñimiento, alteración del diámetro de las heces y la descarga rectal mucoide. En general, el diagnóstico de CCR en pacientes jóvenes se asoció con un retraso de aproximadamente 6 meses. El retraso relacionado con el momento del diagnóstico se debió principalmente a la falta de comprensión y sospecha de esta enfermedad en los jóvenes, donde los síntomas en estos pacientes se consideraron debido a causas tan benignas como la enfermedad hemorroidal en

un primer contacto; médicos y pacientes por igual. Algunos otros factores que pueden contribuir a la demora son la preferencia de los pacientes en la búsqueda de métodos no tradicionales de alivio de los síntomas. Con los informes mundiales actuales de aumento de la prevalencia del CCR en jóvenes, es importante que ofrezcamos a los pacientes sintomáticos sigmoidoscopia flexible temprana, después de un examen clínico completo, incluido el examen por tacto rectal. [30-31]

Los pacientes CCR se pueden presentar en tres formas:

- Los pacientes con síntomas y / o signos sospechosos
- Los individuos asintomáticos descubiertos por la investigación rutinaria
- Admisión de emergencia con obstrucción intestinal, peritonitis, o rara vez, hemorragia digestiva.

No hay síntomas en la mayoría de los pacientes con cáncer de colon en estadio temprano y estos pacientes son diagnosticados como resultado de la selección. La mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal se diagnostican después de la aparición de los síntomas. Los síntomas de cáncer colorrectal son típicamente debido al crecimiento del tumor en el lumen o estructuras adyacentes, y como resultado, la presentación sintomática generalmente refleja tumor avanzado.

Los síntomas típicos y signos asociados con cáncer colorectal incluyen hematoquecia o melena, dolor abdominal, anemia por deficiencia de hierro y / o cambio en los hábitos intestinales. [48-49-50] Síntomas de presentación más comunes incluyen distensión abdominal, náuseas y vómitos, que pueden ser indicadores de obstrucción. Los síntomas obstructivos son más comunes en los cánceres que rodean el intestino, produciendo la denominada descripción "apple-core" que se ve en las imágenes radiológicas.

Los pacientes también pueden presentar signos y síntomas de la enfermedad metastásica. Aproximadamente el 20% de pacientes en los Estados Unidos tienen enfermedad metastásica distante en el momento de la presentación. [51] El cáncer colorrectal puede propagarse por diseminación linfática y hematógena, así como por

las vías contiguas y transperitoneales. Los sitios de metástasis más frecuentes son los ganglios linfáticos regionales, el hígado, los pulmones y el peritoneo. Los pacientes pueden presentar signos o síntomas relacionados con alguna de estas áreas. La presencia de dolor en el cuadrante superior derecho, distensión abdominal, saciedad temprana, adenopatía supraclavicular o nódulos periumbilicales suele indicar enfermedad avanzada, a menudo metastásica.

Una vez que se sospecha el cáncer colorrectal se realiza estudios de extensión como colonoscopia, enema de bario, o colonografía por tomografía computarizada. Sin embargo, se requiere un examen de tejido para establecer el diagnóstico; esto generalmente se logra mediante la colonoscopia. La colonoscopia es la prueba diagnóstica más precisa y versátil para cáncer colorrectal, ya que puede localizar y permite la biopsia de las lesiones en todo el intestino grueso, detectar tumores sincrónicos, y extirpar pólipos. (55-56)

La estadificación clínica preoperatoria se logra mediante la exploración física, tomografía computarizada del abdomen, pelvis y tórax. Además del uso del Sistema de estadificación TNM el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cáncer / Unión Internacional contra el Cáncer es el sistema de clasificación recomendado cáncer colorrectal (57).

Aproximadamente el 80 % de los cánceres se localiza en la pared del colon y / o linfáticos regionales. La cirugía es la única modalidad curativa para el cáncer de colon localizado. El objetivo de la cirugía para el cáncer invasivo es la extirpación completa del tumor, el principal pedículo vascular, y la cuenca de drenaje linfático del segmento de colon afectado. La restauración de la continuidad del intestino usando una anastomosis primaria puede llevarse a cabo en la mayoría de los pacientes sometidos a una colectomía sin complicaciones. Sin embargo, una colostomía de derivación proximal temporal o ileostomía puede ser necesaria en caso de peritonitis difusa o perforación libre, si el paciente está médicamente inestable o, a veces, por un cáncer de colon del lado izquierdo obstructivo. (58)

La mayoría de los cánceres de colon surgen de pólipos (adenomas). Adenomas benignos, así como aquellos con displasia severa o carcinoma in situ (sin evidencia de cáncer invasivo) se pueden tratar efectivamente por la extracción endoscópica (polipectomía) por sí sola, siempre y cuando los márgenes de resección son libres de cáncer. La resección endoscópica es también una alternativa razonable a la cirugía radical para el cáncer de colon procedente de un pólipo en fase inicial y bajo riesgo.

La Quimiorradioterapia neoadyuvante en lugar de la cirugía inicial es un enfoque común para el cáncer de recto localmente avanzado que se apoya en datos de ensayos aleatorios. Directrices basadas en el consenso de la NCCN sugieren que los pacientes con cáncer de colon resecable localmente o que son médicamente inoperables se administra la quimioterapia para la enfermedad avanzada. [59] Para los pacientes que han sido sometidos a una resección potencialmente curativa de un cáncer de colon, el objetivo de la quimioterapia postoperatoria (adyuvante) es erradicar las micrometástasis, reduciendo así la probabilidad de recurrencia de la enfermedad, y el aumento de la tasa de curación. Los beneficios de la quimioterapia adyuvante se han demostrado más claramente en pacientes con enfermedad en estadio III (nódulos positivos), que tienen una reducción de aproximadamente 30 % en el riesgo de recurrencia de la enfermedad y una reducción del 22 al 32 % de la mortalidad con la quimioterapia moderna. [60]

Aproximadamente el 20 % de los cánceres de colon recién diagnosticados son metastásicos en la presentación (metástasis sincrónica). Los sitios de metástasis distantes más comunes son el hígado, los pulmones, los ganglios linfáticos, y el peritoneo. La cirugía proporciona una opción potencialmente curativa para pacientes seleccionados con enfermedad metastásica limitada, predominantemente en el hígado y el pulmón. La supervivencia a largo plazo se puede lograr con metastasectomía en hasta el 50 % de los casos, y un abordaje quirúrgico agresivo tanto a los sitios metastásicos como al sitio primario se justifica, en conjunto con la quimioterapia sistémica. Sin embargo, incluso después de la resección completa de

las metástasis, la mayoría de los pacientes que están vivos a los cinco años tienen enfermedad activa; sólo alrededor del 20 al 30 % permanecen libres de recurrencia a largo plazo y puede ser curados. [61]

Objetivo general

Determinar la prevalencia de cáncer colorrectal esporádico en pacientes menores de 50 años de edad que acuden a la consulta externa del Servicio Gastroenterología del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales desde junio de 2014 hasta junio de 2016.

Objetivos específicos

1. Identificar las características epidemiológicas de los pacientes menores de 50 años de edad con diagnóstico de cáncer colorrectal esporádico.
2. Enumerar los aspectos clinicopatológicos de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal esporádico
3. Describir los patrones de presentación de cáncer colorrectal en pacientes menores de 50 años de edad.

Aspectos Éticos

El proyecto fue aprobado por la Comisión de Bioética del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales para su consideración**.** De igual manera se solicitó el permiso por escrito al departamento de historias médicas de la institución para la manipulación de las historias médicas, donde se obtuvieron los datos que posteriormente se vaciaron en el instrumento para recolección de datos, teniendo en cuenta la importancia de salvaguardar la identidad y datos confidenciales de los pacientes incluidos**.**

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.

Población y muestra

La población estuvo comprendida por todos los pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal esporádico que asistieron a la consulta externa del Servicio de Gastroenterología del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, durante el período comprendido entre junio de 2014 y junio de 2016. La muestra estuvo constituida por todos los pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal esporádico que cumplieron con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer colorectal esporádico.
- Pacientes con edades comprendidas entre 18 y 49 años.

Criterios de exclusión

- Menores de 18 años.
- Mayores de 50 años.
- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal o Polipósis Adenomatosa Familiar.

Procedimientos

Posterior a la identificación del problema de investigación y formulación de los objetivos de la investigación, se procedió al diseño del instrumento de recolección de

datos (Anexo 1), el cual se estructuro en 2 segmentos constituido por preguntas en escala dicotómica y de selección múltiple, el primero correspondiente a la ficha patronímica del paciente que contiene datos de identificación y epidemiológicos pertinentes; la segunda parte estuvo constituida por items inherentes a las características de la enfermedad, incluyendo presentación clínica, tipo histológico, estadio y tratamiento recibido. Su aplicación se realizó a través de la revisión de historias clínicas. Para el procesamiento de la información, los pacientes se dividieron en 6 grupos que comprendieron las edades de 20 a 25, 26 a 30, 31 a 35, 36 a 40, 41 a 45 y 46 a 50 años, fueron incluidos en la investigación aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión. El estadiaje de la enfermedad se realizó en base a la clasificación TNM de la AJCC. Posteriormente los datos fueron vaciados en una tabla de Microsoft Excel® para su análisis estadístico y finalmente discusión de los resultados obtenidos.

Tratamiento estadístico propuesto

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes; por ser un estudio descriptivo, los resultados se resumieron en tablas de una o dos entradas, según el criterio de selección de las variables implicadas, siendo que no se requirieron pruebas de significación estadística en este caso. Se utilizó la aplicación JMP-SAS 11.0 en el análisis de datos.

RESULTADOS

Se evaluaron 296 pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal esporádico que acudieron a la consulta externa del Servicio de Gastroenterología del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS en el periodo comprendido junio 2014 a junio del año 2016, de los cuales 62 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión; la prevalencia del CCR en jóvenes es de 20.9%, con un IC 95% (16.6 a 25.9).

Con respecto a los indicadores demográficos, hubo predominio del sexo masculino (51,6%) **(Grafico 1)**; 30.6 % estuvo en un rango de edad entre los 46 y 50 años **(Grafico 2)**, la mayoría de los pacientes fueron normopesos (según su IMC) en 40,3% **(Grafico 3)**; el 96,8% de los pacientes nació en Venezuela y el 75,4% **(Grafico 4)** procedía fuera de Caracas **(Grafico 5)**. La condición laboral de estos pacientes fue: empleados (75,8%), ama de casa (17,7%), estudiantes (4,8%) y uno no reportado en la historia clínica (1,6%) **(Grafico 6)**.

En el **grafico 7**, sobre antecedentes personales, destacaron el hábito tabáquico (22,6%), hipertensión arterial (14,5%) y diabetes mellitus (3,2%). Sobre los antecedentes familiares de cáncer de colon, se reportó en 11,3% de los pacientes; el familiar afectado fueron hermanos (42,9%) **(Gráficos 8 y 9)**. El año de diagnóstico más frecuente fue 2015 (48,4%) de los casos; y en menor medida los años 2013 y 2016, con 4,8% cada uno **(Grafico 10)**.

En el **grafico 11,** se muestran las formas de presentación según frecuencia: rectorragia/hematoqueccia (62,9%), dolor abdominal (51,6%), cambios en el hábito evacuatorio (40,3%), obstrucción intestinal (40,3%), proctalgia (17,7%) y asintomáticos (14,5%). El tipo histológico más frecuente fue adenocarcinoma moderadamente diferenciado (41,9%) **(Grafico 12)**. La ubicación del tumor estuvo en su mayoría en recto (50%), seguido de colon sigmoides (17,7%) y colon derecho (16,1%) **(Grafico 13)**. El antígeno carcinoembrionario estuvo elevado en 24,2% de los pacientes **(Grafico 14)**.

En el **grafico 15**, sobre estadios de enfermedad, tanto en colon como en recto, destacó el tipo IIB (48,4%) en colon y IIIB (29,9%) en recto. Se resumieron los tratamientos más usados en el **grafico 16**, siendo estos: quirúrgico (59,7%), neoadyuvancia (43,5%) y adyuvancia (25,8%).

DISCUSIÓN

Se evaluaron 62 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, evidenciando una prevalencia de CCR en jóvenes de 20.9%, similar a la obtenida en la investigación de Iriñiz A et al; [2] donde fueron incluidos 92 pacientes, de los cuales 17 (18.47%) tenían 40 años o menos al momento del diagnóstico. Consideramos esta cifra de gran importancia ya que en Venezuela constituye la tercera causa de cáncer en adultos jóvenes y la cuarta causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres.

Con respecto a los indicadores demográficos, hubo ligero predominio del sexo masculino (51,6%) sin diferencia significativa respecto al femenino, por lo que no se consideró un factor de riesgo independiente; el grupo etario con mayor afectación fue el comprendido entre 41 y 49 años (52%), a diferencia de lo demostrado por Asuka Murata et al [19] y Lee J et al [5] cuyo grupo etario mayormente afectado fue el de la década de los 30. La mayoría de los pacientes fueron normopesos (según su IMC) por lo que no se consideró este marcador como un factor de riesgo, a diferencia de la investigación de Patel P et al [16] donde se evidencio que la obesidad pudiese constituir un factor de riesgo para el desarrollo de CCR en pacientes jóvenes.

Al evaluar la condición laboral de los pacientes obtuvimos que el 75,8%, presentaban una condición activa, lo que puede generar un gran impacto en el ámbito socioeconómico, afectando a personas en la plenitud de sus vidas.

Sobre los antecedentes familiares de cáncer de colon, se reportó solamente en 11,3% de los pacientes, similar a lo evidenciado por Lee J et al [5] cuya incidencia de CCR en jóvenes en su mayoría no estuvo ligada a la historia familiar. Los años de diagnóstico más frecuente fueron 2014 y 2015 con 41,9% y 48,4% de los casos respectivamente; en menor medida el año 2016 con 4,8%; siendo un estudio unicéntrico, donde en el año 2016 no se contó con equipo de colonoscopia podemos inferir que la disminución de esta cifra estuvo asociada a este hecho.

El síntoma que tuvo mayor predominio al momento del diagnóstico fue: rectorragia/hematoquexia (62,9%), a diferencia de Saluja S et al; [13] quienes evidenciaron un predominio de incontinencia y obstrucción. El tipo histológico más frecuente fue adenocarcinoma moderadamente diferenciado. La ubicación del tumor estuvo en su mayoría en recto (50%) y colon sigmoides (17,7%) coincidiendo con Lee J et al, [5] Saluja S et al [13] y Vatandoust et al, [17] quienes evidenciaron un predominio de enfermedad en colon izquierdo

El antígeno carcinoembrionario estuvo normal en 54,8% de los pacientes, coincidiendo con Lee J et al; [5] quienes evidenciaron que el CCR fue más frecuentemente diagnosticado en la década de los 30, sin presentar alteraciones en los niveles de antígeno carcinoembrionario. McKay A et al [14] Evidenciaron que los pacientes menores de 45 años tenían más probabilidades de presentar tumores T4 y enfermedad ganglionar, asimismo Amri R et al [11] evidenciaron que los pacientes menores de 50 años tienen más altas tasas de enfermedad ganglionar y mayor invasión extramural, coincidiendo con nuestra investigación, donde tanto en colon como recto destacó el tipo IIB y IIIB respectivamente.

Finalmente se resumieron los tratamientos más usados, siendo estos: quirúrgico (59,7%), neoadyuvancia (43,5%) y adyuvancia (25,8%), por lo que podemos inferir que la irresecabilidad se presentó en un grupo importante de pacientes, asimismo la invasión ganglionar y mural, correspondiendo a las investigaciones previas.

CONCLUSIONES

- El CCR en pacientes jóvenes constituye una entidad de gran importancia, con una frecuencia de presentación no despreciable, por lo que debe alertar sobre la implementación de nuevas estrategias de prevención.
- La calidad de vida y condición socioeconómica puede sufrir un gran impacto dado el grupo etario principalmente afectado es el de mayor actividad laboral.
- Los antecedentes familiares no parecieran jugar un papel importante en el desarrollo de CCR en pacientes jóvenes.
- El no contar con equipos endoscópicos adecuados para el diagnóstico incide en la detección de nuevos casos de forma oportuna.
- El CCR en paciente jóvenes tiene un evidente predominio de presentación en colon izquierdo.
- La elevación del Antígeno Carcinoembrionario no es una condición sine qua non en estos pacientes.
- Generalmente al momento del diagnóstico el paciente se encuentra en un estadio avanzado.

REFERENCIAS

1. Cortés A, Bravo L, García L, Collazos P. Incidencia, mortalidad y supervivencia por cáncer colorrectal en Cali, Colombia 1962-2012. Salud pública de México. 2014; 56 (5): 457-64.

2. Iriñiz A, Bentolilla G, Ferreira P. Cáncer colorrectal en pacientes menores de 40 años: La edad como variable el pronóstico. Revista Mexicana de Coloproctología. 2009; 15 (2): 32-34.

3. Capote L. Resumen del cáncer en Venezuela. Revista Venezolana de Oncologia. 2015; 27 (4): 256-268.

4. Deen K, Silva H, Deen R, Chandrasinghe P. Colorectal cancer in the young, many questions, few Answers. *World J Gastrointest Oncol.* 2016; 8(6): 481-488.

5. Lee J, Kim I, Kim J, Kim S, Oh S, Kang W, et al. Caracteristicas clinicas del cancer colorectal esporadico en pacientes jovenes. Medicine. 2016; 95:37 www.md-journal.com.

6. Jemal A, Singel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics 2010. CA Cancer J Clin. 2010; 60(5): 277-300, http://dx.doi.org/10.3322/caac.20073.

7. Siegel R, Desantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014; 64(2):104–117.

8. O'Connell JB, Maggard M, Liu J, Etzioni D, Livingston E, Ko C. Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults. *Am Surg*. 2003; 69(10):866–872.

9. Bailey C, Hu C, You Y. Increasing Disparities in the Age-Related Incidences of Colon and Rectal Cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg*. 2014: 1–6.

10. UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *BMJ*. 2004; 329(7458):133.

11. Amri R, Bordeianou L, Berger D. The Conundrum of the Young Colon Cancer Patient. Division of General and Gastrointestinal Surgery, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States. The publisher version available at:: http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2015.07.018.

12. Fuchs C, Giovannucci E, Colditz G, Hunter D, Speizer F, Willett W. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med. 1994; 331(25):1669-74, http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199412223312501.

13. Saluja S, Manipadam J, Mishra P, Sachdeva S, Solanki N, Shah H. Young onset colorectal cancer: How does it differ from its older counterpart?. Indian Journal of Cancer.2014; 51 (4): 565-569.

14. McKay A, Donaleshen J, Helewa R, Park J, Wirtzfeld D, Hochman D, et al. Does young age influence the prognosis of colorectal cancer: a population-based analysis. World Journal of Surgical Oncology. 2014, 12:370. http://www.wjso.com/content/12/1/370.

15. Siegel R, Jemal A, Ward E. Increase in Incidence of Colorectal Cancer Among Young Men and Women in the United States. Cancer Epidemiology Biomarkers Prev. 2009;18 (6): 1695–8.

16. Patel P, Prithwish D. Trends in colorectal cancer incidence and related lifestyle risk factors in 15–49-year-olds in Canada, 1969–2010. The International J of Cancer Epidemiology, Detection and Prevention. 2016; 42: 90-100.

17. Vatandoust S, Price T, Ullah S, Roy A, Beeke C, Young J, et al. Metastatic Colorectal Cancer in Young Adults: A Study From the South Australian Population-Based Registry. Clinical Colorectal Cancer J. 2016; 15 (1): 32-36.

18. Goldvaser H, Purim O, Kundel Y, Ulitsky **O**, Shepshelovich D, Wasserberg N**.** Colorectal cancer in young patients: Is it a distinct clinical entity?**.** J Clin Oncol**.** 2015**; 33 (suppl):** abstr e14594).

19. Asuka Murata, Takashi Akiyoshi, Masashi Ueno, Yosuke Fukunaga, Satoshi Nagayama, Yoshiya Fujimoto. Características clinicopatologicas de los pacientes jóvenes con cáncer colorrectal esporádico. Surgery Today. 2016; 1-10.

20. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; **127**: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516].

21. American Cancer Society. Global Cancer Facts and Figures. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society, 2011. **Young JP**, Win AK, Rosty C, Flight I, Roder D, Young GP, Frank O, Suthers GK, Hewett PJ, Ruszkiewicz A, Hauben E, Adelstein BA, Parry S, Townsend A, Hardingham JE, Price TJ. Rising incidence of early-onset colorectal cancer in Australia over two decades: report and review. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; **30**: 6-13 [PMID: 25251195 DOI: 10.1111/jgh.12792].

22. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, Parkin M. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet* 2004; **364**: 2097-2105 [PMID: 15589307 DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17550-8].

23. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Cantor SB, Chang GJ. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg* 2015; **150**: 17-22 [PMID: 25372703 DOI: 10.1001/jamasurg.2014.1756].

24. Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B, et al. Featuring the burden and trends in human papilomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. J Natl Cancer Inst 2013; Feb 6;105(3):175-201.

25. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014 Jan-Feb;64(1):9-29.

26. Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol* 2013; **24**: 2657-2671 [PMID: 23921790 DOI: 10.1093/annonc/mdt301].

27. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures: 2011-2013. Atlanta, 2011.

28. O'Connell JB, Maggard MA, Livingston EH, Yo CK. Colorectal cancer in the young. *Am J Surg* 2004; **187**: 343-348 [PMID: 15006562 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2003.12.020].

29. Griffin PM, Liff JM, Greenberg RS, Clark WS. Adenocarcinomas of the colon and rectum in persons under 40 years old. A population-based study. *Gastroenterology* 1991; **100**: 1033-1040 [PMID: 2001800].

30. Mork ME, You YN, Ying J, Bannon SA, Lynch PM, Rodriguez-Bigas MA, Vilar E. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in Adolescents and Young Adults With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 3544-3549 [PMID: 26195711 DOI: 10.2015.61.4503.

31. Leff DR, Chen A, Roberts D, Grant K, Western C, Windsor AC, Cohen CR. Colorectal cancer in the young patient. *Am Surg* 2007; **73**: 42-47 [PMID: 17249455].

32. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. Lyon: IARC press, 2000: 103-126.

33. Domergue J, Ismail M, Astre C, Saint-Aubert B, Joyeux H, Solassol C, Pujol H. Colorectal carcinoma in patients younger than 40 years of age. Montpellier Cancer Institute experience with 78 patients. *Cancer* 1988; **61**: 835-840 [PMID: 3338041]

34. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2012; **5**: 19-27 [PMID: 22574233]

35. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; **61**: 759-767 [PMID: 2188735].

36. Newmark HL, Lupton JR. Determinants and consequences of colonic luminal pH: implications for colon cancer. *Nutr Cancer* 1990; **14**: 161-173 [PMID: 1964727 DOI: 10.1080/016355890095 14091]

37. You YN, Xing Y, Feig BW, Chang GJ, Cormier JN. Youngonse colorectal cancer: is it time to pay attention? *Arch Intern Med* 2012; **172**: 287-289 [PMID: 22157065 DOI: 10.1001/ archinternmed.2011.602.]

38. Zahir MN, Azhar EM, Rafiq S, Ghias K, Shabbir-Moosajee M. Clinical features and outcome of sporadic colorectal carcinoma in young patients: a cross-sectional analysis from a developing country. *ISRN Oncol* 2014; **2014**: 461570 [PMID: 25006505 DOI: 10.1155/2014/461570].

39. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F et al. Alcohol drinking and colorectal cáncer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. Ann Oncol 2011 Sep;22(9):1958-72.

40. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F et al. Alcohol drinking and colorectal cáncer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. Ann Oncol 2011 Sep;22(9):1958-72.

41. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cáncer and adenoma in men. Ann Intern Med 1995 Mar 1;122(5):327-34.

42. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. JAMA 2008 Dec 17;300(23):2765-78.

43. Pande M, Lynch PM, Hopper JL, Jenkins MA, Gallinger S, Haile RW, et al. Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Clin Cancer Res 2010 Feb 15;16(4):1331-9. 57.

44. Singh H, Nugent Z, Demers A, Czaykowski PM, Mahmud SM. Risk of colorectal cancer after diagnosis of endometrial cancer: a population-based study. J Clin Oncol 2013 Jun 1;31(16):2010-5.

45. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. South Med J 1991 May;84(5):575-8.

46. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. Cancer 1986 May 1;57(9):1866-70.

47. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. Br J Cancer 2005 Aug 22;93(4):399-405.

48. Rizk SN, Ryan JJ. Clinicopathologic review of 92 cases of colon cancer. S D J Med 1994 Mar;47(3):89-93.

49. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. East Afr Med J 2008 Jun;85(6):259-62.

50. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition, Springer, New York 2010. p.143.

51. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. J Am Coll Surg 2006 Mar;202(3):468-75.

52. Fujiwara A, Noura S, Ohue M, Shingai T, Yamada T, Miyashiro I et al. Significance of the resection of ovarian metastasis from colorectal cancers. J Surg Oncol 2010 Nov 1;102(6):582-7.

53. Hirabayashi NA, Fukunishi I, Kojima K, Kiso ME, Yamas¬hita MI, Fukutake K et al. Psychosocial factors associated with quality of life in japanese patients with human inmunodeficiency virus infection. Psychosomatics 2002; 43: 16-23.

54. Rojas GR, Fritsch RM, Guajardo VI Rojas FE, Gonzalez MA, Araya R. Calidad de vida de mujeres deprimidas en el posparto. Rev Méd Chile 2006; 134: 713-20.

55. Vidal GA, Duffau G, Ubilla CE. Calidad de vida en el niño asmático y su cuidador. Rev Chil Enf Respir 2007; 23: 160-6.

56. Panwalker AP. Unusual infections associated with colorectal cancer. Rev Infect Dis 1988 Mar-Apr;10(2):347-64.

57. Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. Am J Surg 1984 Mar;147(3):330-3.

58. Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. Dis Colon Rectum 1996 Mar;39(3):329-34.

59. Harnack L, Jacobs DR Jr, Nicodemus K, Lazovich D, Anderson K, Folsom AR. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. Nutr Cancer 2002;43(2):152-8.

60. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol low-methionine—low-folate diets, and risk of colon cancer in men. J Natl Cancer Inst 1995 Feb 15;87(4):265-73.

61. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cáncer after excersion of rectosigmoid adenomas. N Engl J Med 1992 Mar 5;326(10):658-62.

62. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology 2010 Jun;138(6):2029-2043.

ANEXOS

Anexo 1. Instrumento de recolección de datos.

PRIMERA PARTE: Datos Patronímicos

Historia#

Nombre_____**Apellido**_____
Edad___ **Sexo M** □ **F** □ **IMC:**____ Kg/cm^2
Lugar de Nacimiento_____ **Procedencia**_____
Condición laboral: Desempleado□ Estudiante □ Del hogar □ Empleado □ Jubilado □
Telf _____
Antecedentes personales:
HTA □ DM □ **Tabáquicos:** SI □ NO □
Antecedentes familiares oncológicos:
Cáncer de colon SI □ NO □
Parentesco: Madre □ Padre □ Hermano (a) □ Tío (a) □ Abuelo (a) □
Edad de presentación <50ª □ >50ª □

SEGUNDA PARTE
Mes y Año de diagnóstico: _____
Presentación Clínica:
Rectorragia □ Dolor abdominal □ Obstrucción intestinal □ Proctalgia □ Cambios en el hábito evacuatorio □ Asintomático □
TIPO HISTOLOGICO
ADC bien diferenciado □ Moderadamente diferenciado □ Poco diferenciado □
Otros _____
Ubicación
Colon derecho □ Colon transverso □ Colon izquierdo □ Sigmoides □ Recto □
ESTADIO:
TNM: T____ **N**____ **M**____
Colon
0___ I___ IIa___ IIb___ IIc___ IIIa___ IIIb__ IIIc___ IVa___ IVb___
Recto
0___ I___ IIa___ IIb___ IIc___ IIIa___ IIIb___ IIIc___ IVa___ IVb___

Antígeno carcinoembrionario (CEA):_____

TRATAMIENTO

Neoadyuvancia □ **Quirúrgico** □ **Adyuvancia** □

Gráfico 1.

Distribución de la muestra según sexo.

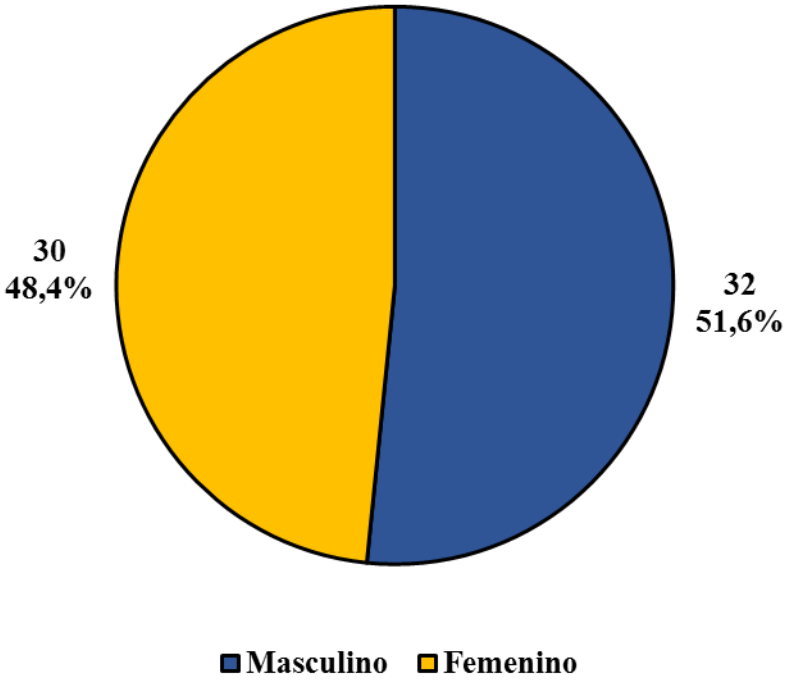


Gráfico 2.

Distribución de pacientes según edad.

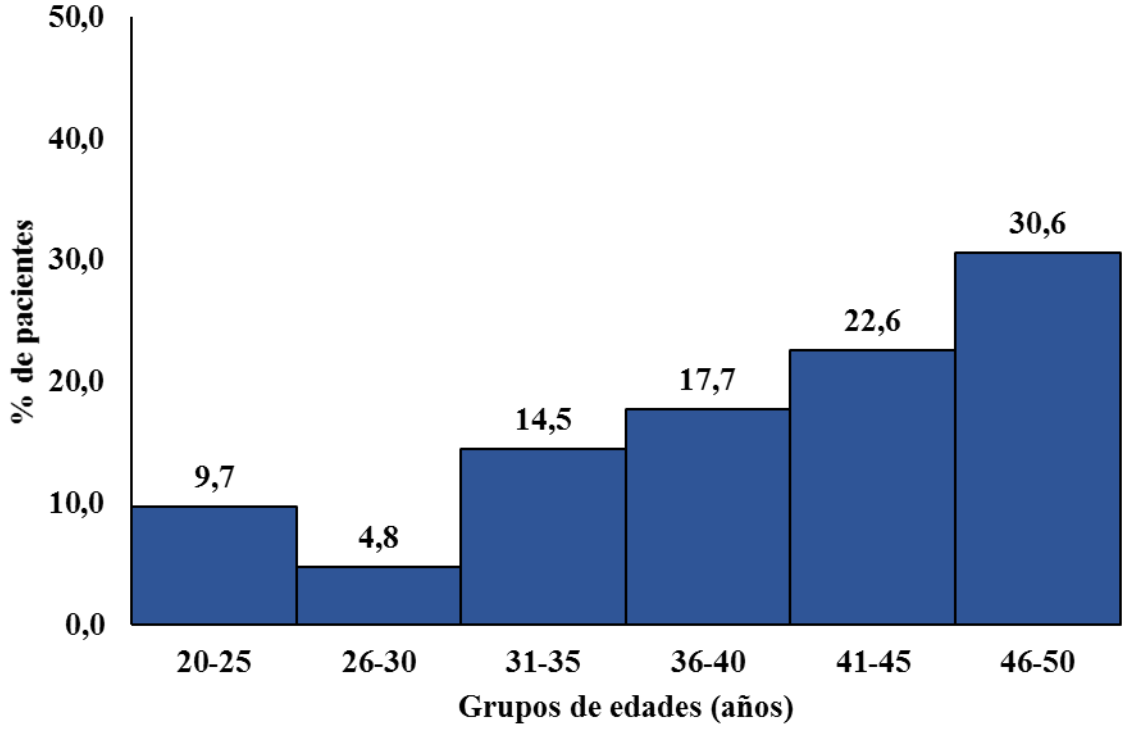


Gráfico 3.

Distribución de pacientes según índice de masa corporal.

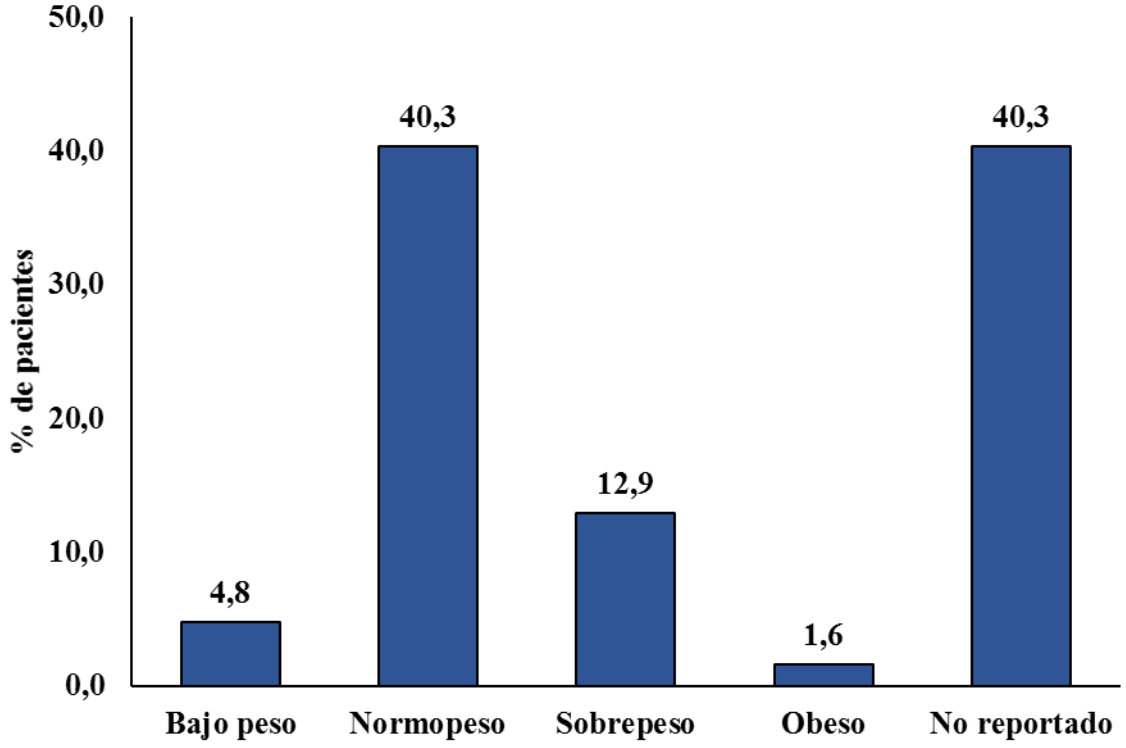


Gráfico 4.

Distribución de pacientes según lugar de nacimiento.

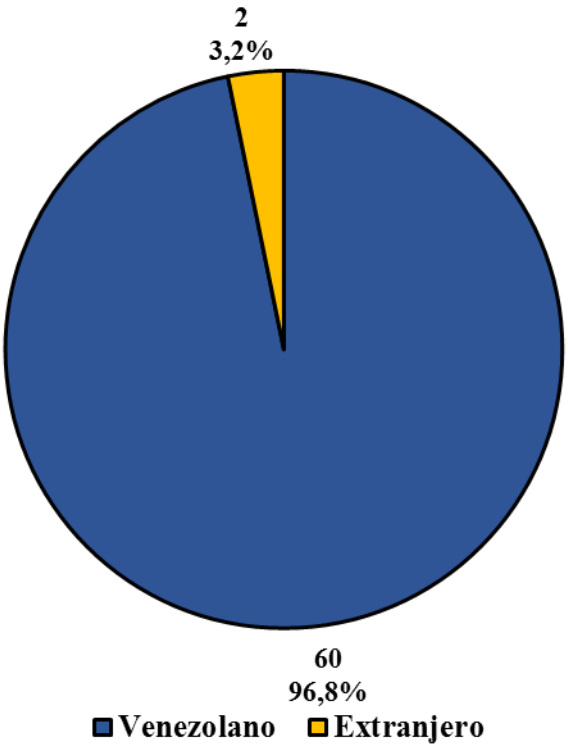


Gráfico 5.

Distribución de pacientes según lugar de procedencia.

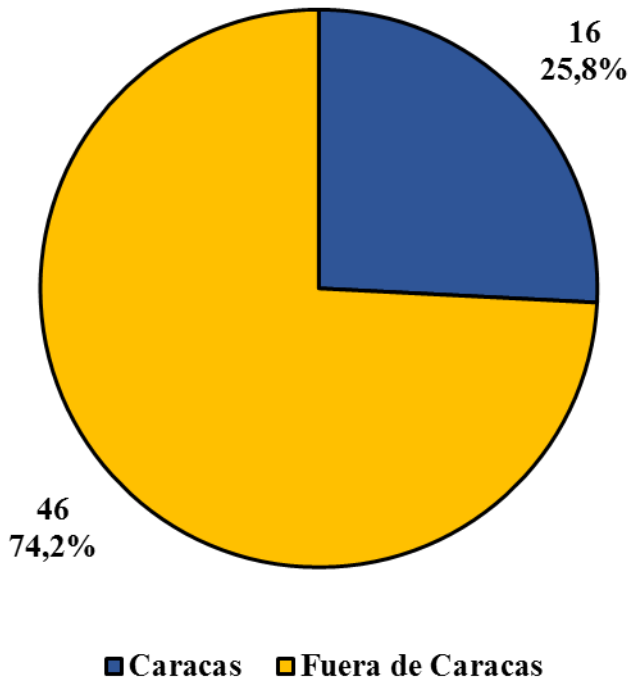


Gráfico 6.

Distribución de pacientes según ocupación.

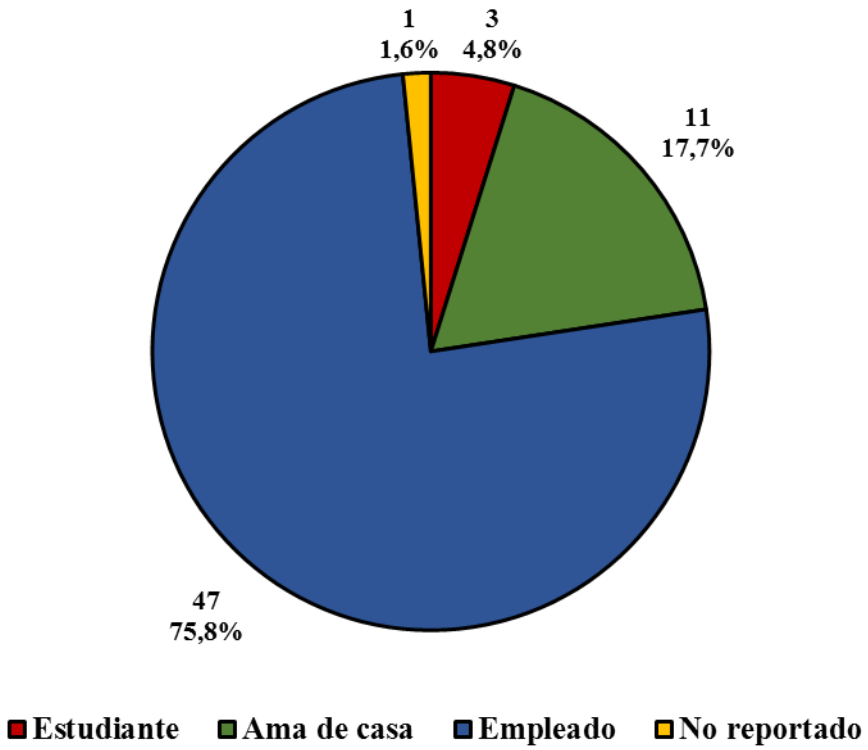


Gráfico 7.

Distribución de pacientes según antecedentes personales.

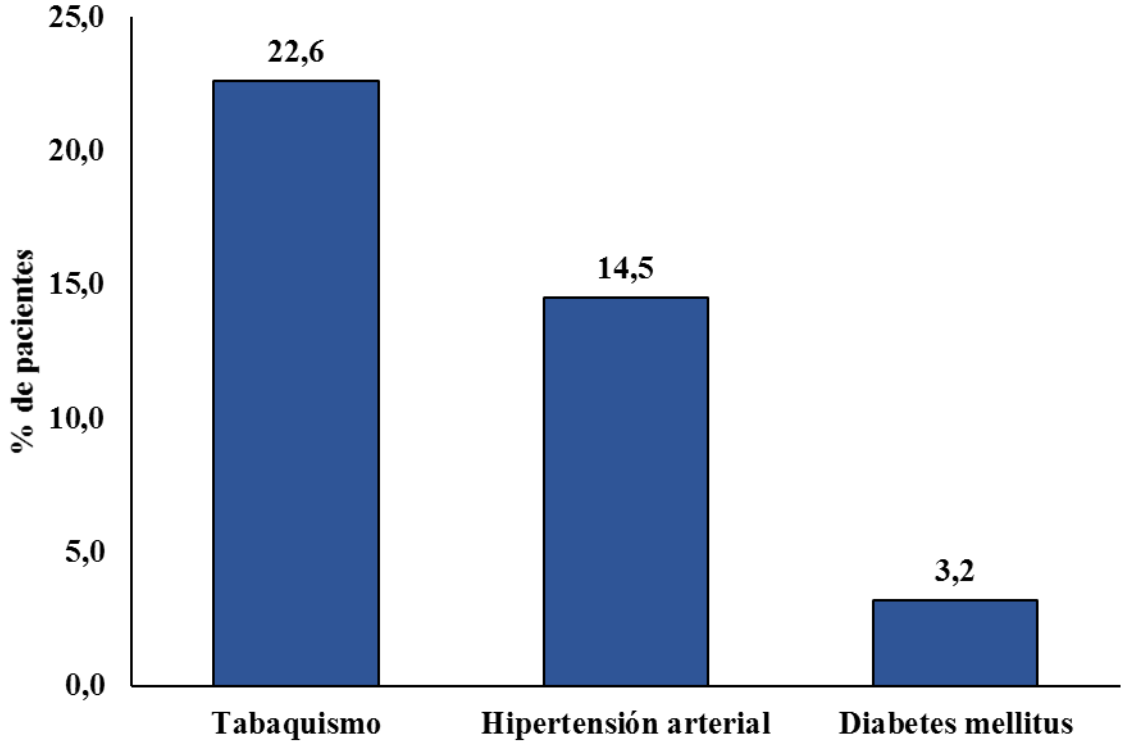


Gráfico 8.

Distribución de pacientes según antecedentes familiares de cáncer.

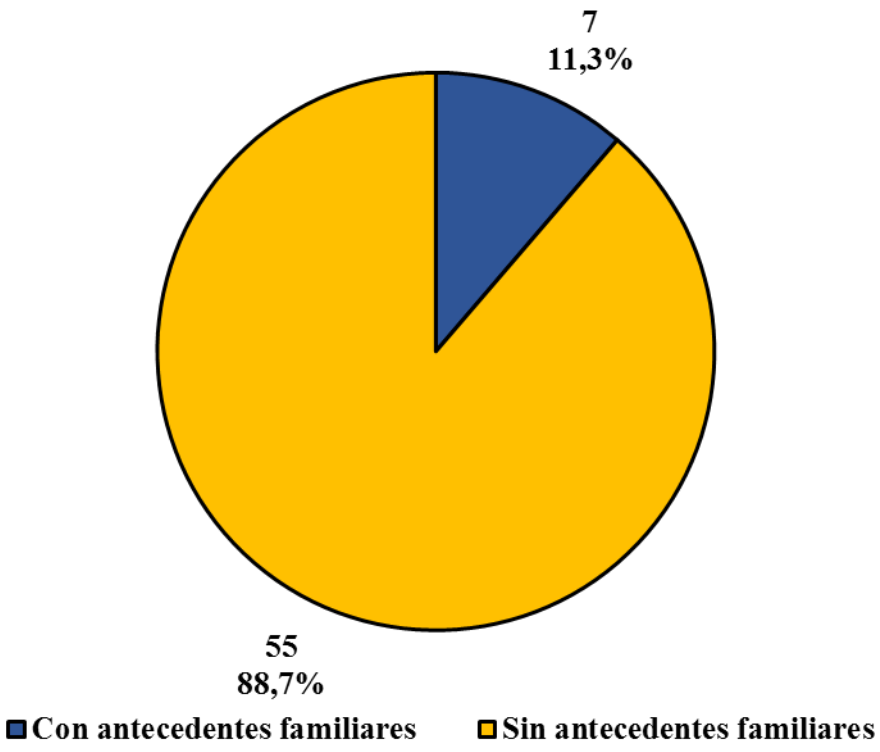


Gráfico 9.

Distribución de pacientes según familiares con cáncer.

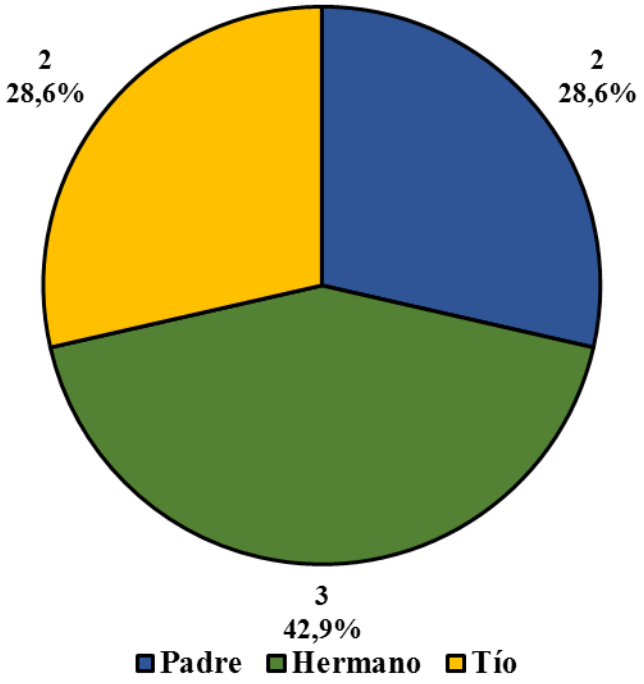


Gráfico 10.

Distribución de pacientes según año de diagnóstico.

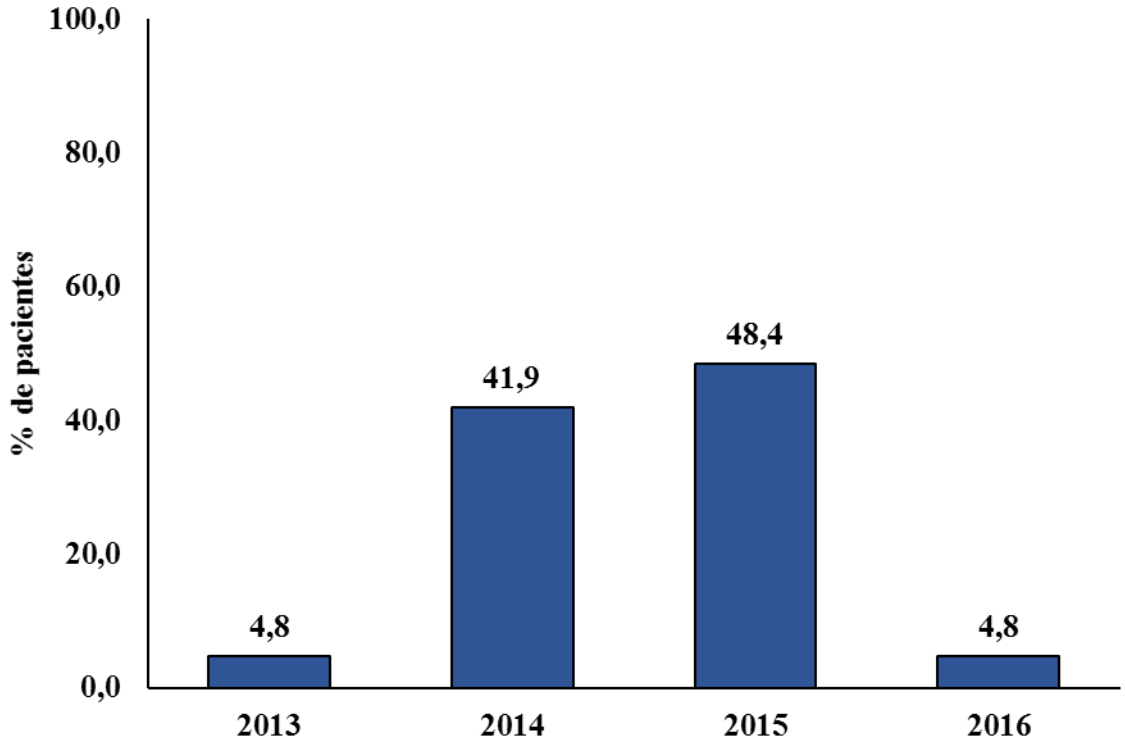


Gráfico 11.

Distribución de pacientes según manifestaciones clínicas.

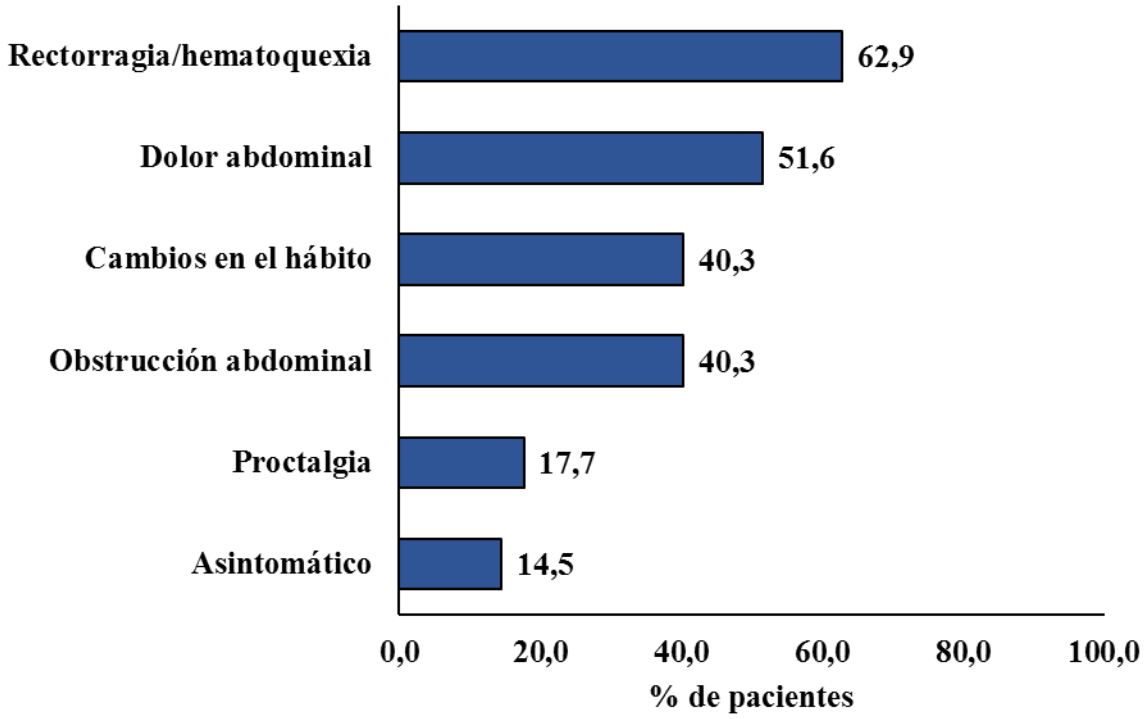


Gráfico 12.

Distribución de pacientes según tipo histológico.

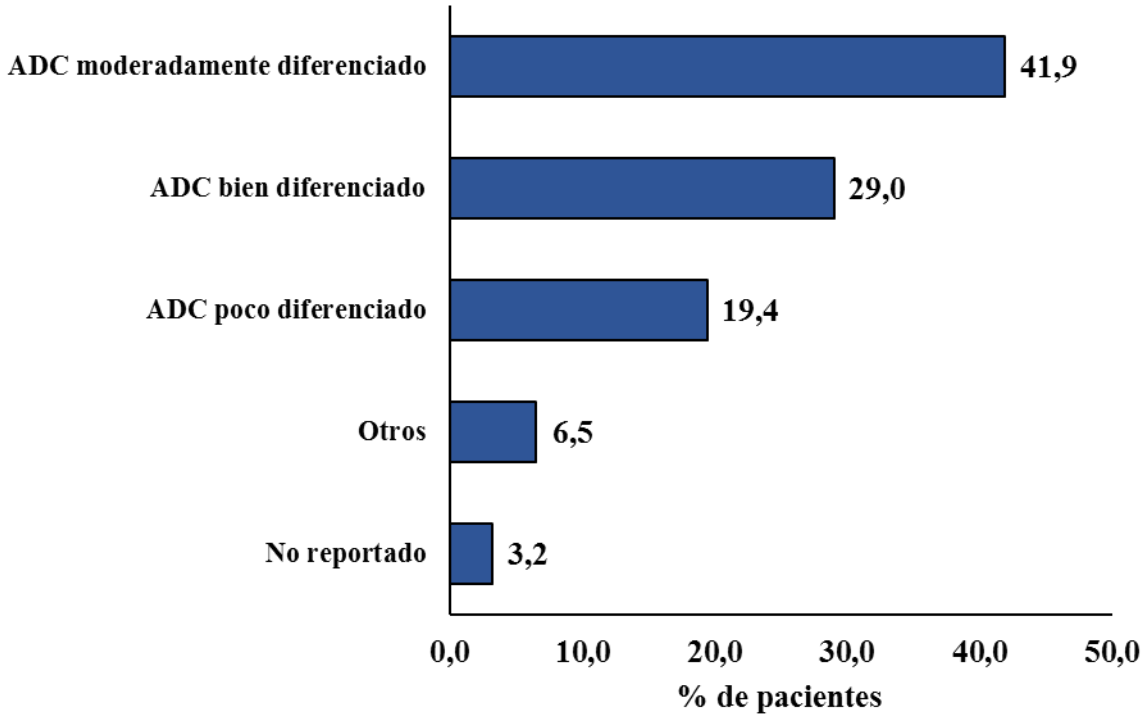


Gráfico 13.

Distribución de pacientes según localización del tumor.

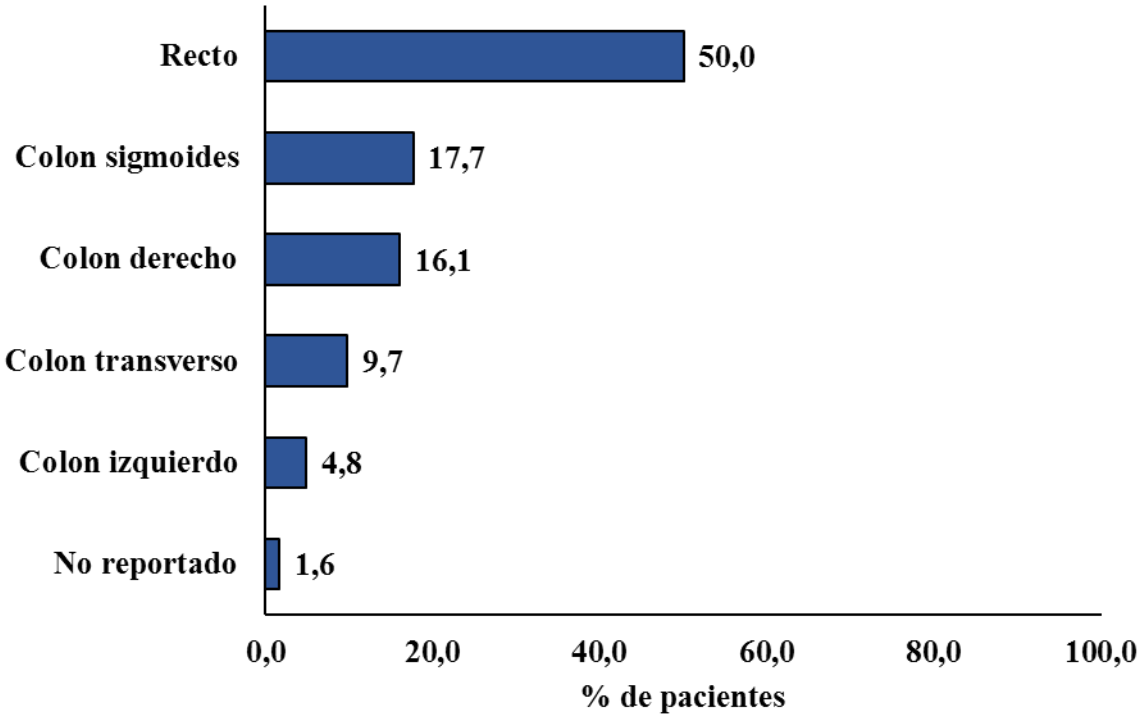


Gráfico 14.

Distribución de pacientes según ACE.

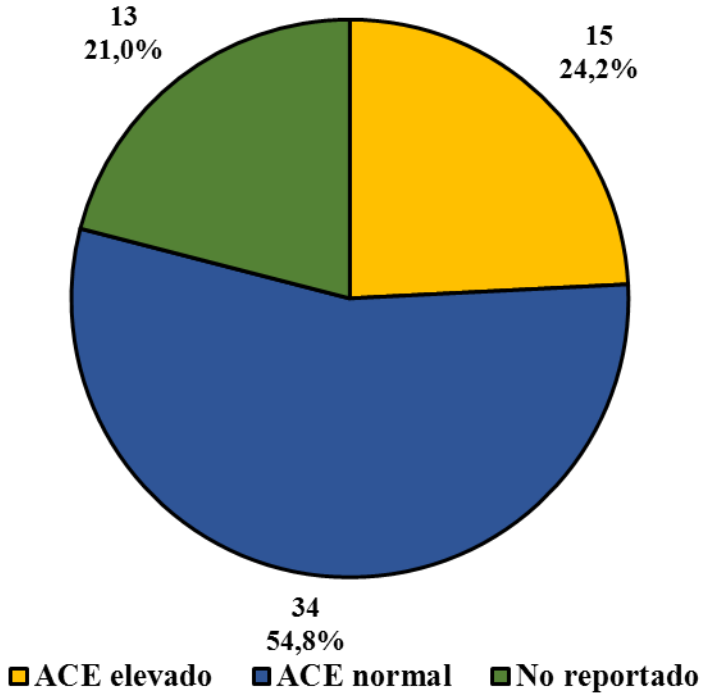


Gráfico 15.

Distribución de pacientes según estadios de enfermedad en colon y en recto.

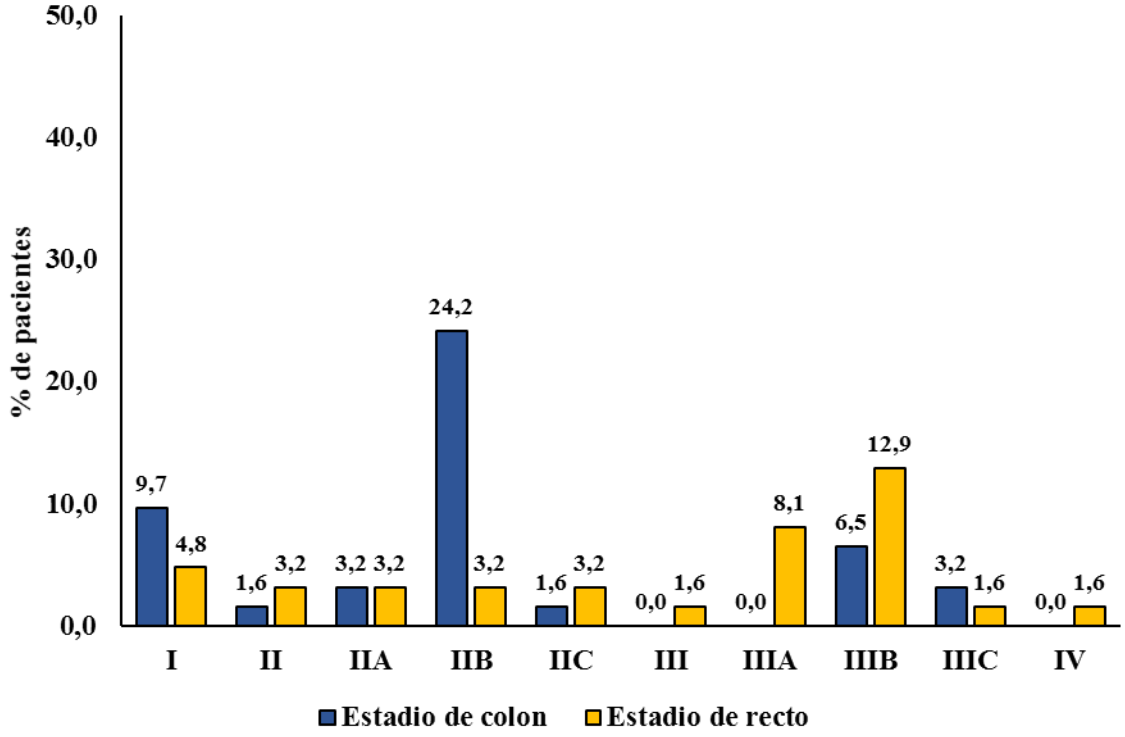


Gráfico 16.

Distribución de pacientes según tipo de tratamiento.

