

# Características clinicopatológicas del cáncer colorrectal en pacientes menores de 30 años

*Clinicopathological features of colorectal cancer patients under 30 years of age*

Horacio N. López-Basave<sup>1</sup>, Flavia Morales-Vázquez<sup>2</sup>, Gerardo Miranda-Dévora<sup>1</sup>, Juan P. Olmos-García<sup>1</sup>,

Karla F. Hernández-Castañeda<sup>1</sup>, Luis G. Rivera-Mogollan<sup>1</sup> y Wendy R. Muñoz-Montaño<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología; <sup>2</sup>Departamento de Ginecología Oncológica; <sup>3</sup>Departamento de Tórax, Oncología Médica. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

## Resumen

**Antecedentes:** El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo y se estima que fue responsable de casi 935,000 muertes durante el año 2020. **Objetivo:** Describir las características clinicopatológicas, la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con CCR menores de 30 años. **Método:** Estudio de cohorte retrospectivo en pacientes con diagnóstico de CCR menores de 30 años. **Resultados:** Entre 2017 y 2021 se diagnosticaron 1823 pacientes con CCR, de los cuales 54 (2.96%) eran menores de 30 años. La SG a 4 años fue del 41.5%. Se encontró que la etapa clínica IV (hazard ratio [HR]: 6.212; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 2.504-15.414;  $p < 0.001$ ), recibir tratamiento neoadyuvante (HR: 0.705; IC95%: 0.499-0.996;  $p = 0.047$ ) y no tener antecedente de síndrome de Lynch (HR: 3.925; IC95%: 1.355-11.364;  $p = 0.012$ ) son predictores de mortalidad independientes. La SLP a 4 años fue del 21.3%. La etapa clínica IV (HR: 2.418; IC95%: 1.000-5.850;  $p < 0.050$ ) y el no contar con diagnóstico de síndrome de Lynch (HR: 3.800; IC95%: 1.398-10.326;  $p = 0.009$ ) son predictores independientes. **Conclusiones:** Los pacientes jóvenes son diagnosticados con CCR en etapas avanzadas. Los síntomas iniciales, junto con la evaluación, independientemente de la edad, son cruciales.

**Palabras clave:** Cáncer de colon. Cáncer de recto. Adultos jóvenes. Hereditario.

## Abstract

**Background:** Colorectal cancer (CRC) is the second cause of cancer death in the world and is estimated to have been responsible for almost 935,000 deaths during 2020. **Objective:** Describe clinicopathological features, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in CRC patients under 30 years. **Method:** This is a retrospective cohort study in patients under 30 years diagnosed with CRC. **Results:** From 2017 to 2021, 1823 patients were diagnosed with CRC, of which 54 (2.96%) were under 30 years. The OS, during 4 years, was 41.5%. The clinical stage found IV (hazard ratio [HR]: 6.212; 95% confidence interval [95%CI]: 2.504-15.414;  $p < 0.001$ ), giving neoadjuvant therapy (HR: 0.705; 95%CI: 0.499-0.996;  $p = 0.047$ ) and no medical history of Lynch syndrome (HR: 3.925; 95%CI: 1.355-11.364;  $p = 0.012$ ) are independent predictors of mortality. The PFS, during 4 years, was 21.3%. Clinical stage IV (HR: 2.418; 95%CI: 1.000-5.850;  $p < 0.050$ ), and no diagnosis of Lynch syndrome (HR: 3.800; 95%CI: 1.398-10.326;  $p = 0.009$ ) are independent predictors. **Conclusions:** Younger patients are usually diagnosed with CRC in advanced stages. Early symptoms and evaluation, irrespective of age, are crucial.

**Keywords:** Colon cancer. Rectum cancer. Young adult. Hereditary.

### \*Correspondencia:

Wendy R. Muñoz-Montaño

E-mail: rosse\_tvv@hotmail.com

0009-7411/© 2022 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 14-09-2022

Fecha de aceptación: 15-10-2022

DOI: 10.24875/CIRU.22000467

Cir Cir. 2023;91(6):785-793

Contents available at PubMed

[www.cirugiaycirujanos.com](http://www.cirugiaycirujanos.com)

## Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo y se estima que fue responsable de casi 935,000 muertes durante el año 2020. Es la tercera neoplasia más frecuente en hombres y la segunda en mujeres<sup>1</sup>. En México, el CCR se sitúa en el cuarto lugar en incidencia, representando el 7.6% (14,901 personas) y 6245 muertes en el año 2020, situándose en el segundo lugar de mortalidad<sup>2</sup>.

La incidencia y la mortalidad del CCR han disminuido desde 1975 hasta 2006; sin embargo, esta tendencia está influenciada principalmente por grupos de mayor edad<sup>3</sup>. Entre 2009 y 2013, la incidencia de CCR disminuyó un 4.6% por año en personas de 65 años o más, y es probable que esta mejora se deba a una combinación de exámenes de detección, cambios en la distribución de los factores de riesgo (menos tabaquismo, más uso de aspirina) y mejoras en el tratamiento. No obstante, los estudios epidemiológicos demuestran un incremento alarmante de la incidencia en personas menores de 50 años, de un 1.6% por año<sup>4</sup>. De manera similar, las tasas de mortalidad por CCR para adultos menores de 50 años aumentaron aproximadamente un 1% por año entre 2005 y 2014, mientras que disminuyeron entre un 1% y un 3% por año para los pacientes mayores. Para las personas de 20 a 34 años, en comparación con 2010, se pronostica un aumento de la incidencia del 90% y hasta un 124% para 2030<sup>3,5</sup>. Otros estudios reportan que para pacientes menores de 50 años se ha proyectado un incremento en la incidencia del 11% para el año 2010 al 22% para el año 2030<sup>6</sup>. Aún se desconoce la causa específica del aumento de los casos en pacientes jóvenes. Se cree que está íntimamente relacionado con el cambio de estilo de vida que ha sufrido la población en los últimos 45 años (sedentarismo, dieta, toxicomanías, etc.) y con un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles y de origen hereditario<sup>1,7</sup>.

El diagnóstico de CCR en menores de 30 años es un desafío, dado que la mayoría de los adultos jóvenes no tienen factores de riesgo obvios (como antecedentes familiares) y se clasifican como de riesgo promedio según los algoritmos actuales de detección y manejo del CCR. La edad y los antecedentes familiares de cáncer siguen siendo la piedra angular de los algoritmos de estratificación del riesgo de CCR. Sin embargo, solo una minoría de los pacientes con CCR de inicio temprano informan tener un familiar de

primer grado con CCR, y aún menos tienen una afeción predisponente (como enfermedad inflamatoria intestinal)<sup>8-10</sup>. El hecho de no considerar la posibilidad de CCR por parte de los pacientes y sus médicos contribuye a los retrasos en el diagnóstico en los adultos más jóvenes, incluso en presencia de síntomas de alerta (como hematoquecia o anemia por deficiencia de hierro), y de ahí que una proporción sustancial de pacientes jóvenes tengan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico.

Los síndromes hereditarios desempeñan un papel importante en el desarrollo de CCR en los pacientes jóvenes<sup>11</sup>; el 20% tienen antecedentes familiares con CCR y hasta un 33% de los casos en menores de 35-40 años están relacionados con síndromes hereditarios, como el síndrome de Lynch (CCR hereditario)<sup>6</sup>. Este síndrome está causado por mutaciones en los genes de reparación de errores de emparejamiento del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) y representa el 1-2% de todos los casos de CCR<sup>12</sup>.

El objetivo de este trabajo es describir las características clinicopatológicas, la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes menores de 30 años con diagnóstico de CCR.

## Método

### Fuente de datos

La fuente de datos fue el expediente físico y electrónico del Instituto Nacional de Cancerología, que proporciona datos demográficos (edad en el momento del diagnóstico, sexo, ubicación del tumor, estadificación TNM según el American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.<sup>a</sup> edición, tipo histológico, grado tumoral y número de ganglios linfáticos evaluados, así como las fechas de diagnóstico, de recurrencia y de última consulta. Obtuvo el permiso para acceder a los archivos de datos de investigación con el número de referencia 2022/106. El estudio no incluyó interacción con sujetos humanos ni usó información de identificación personal, no requirió consentimiento informado y fue aprobado por el comité de investigación del Instituto Nacional de Cancerología.

### Selección de los pacientes

Incluimos pacientes con CCR menores de 30 años al momento del diagnóstico, desde enero de 2017 hasta diciembre de 2021. Se excluyeron los pacientes

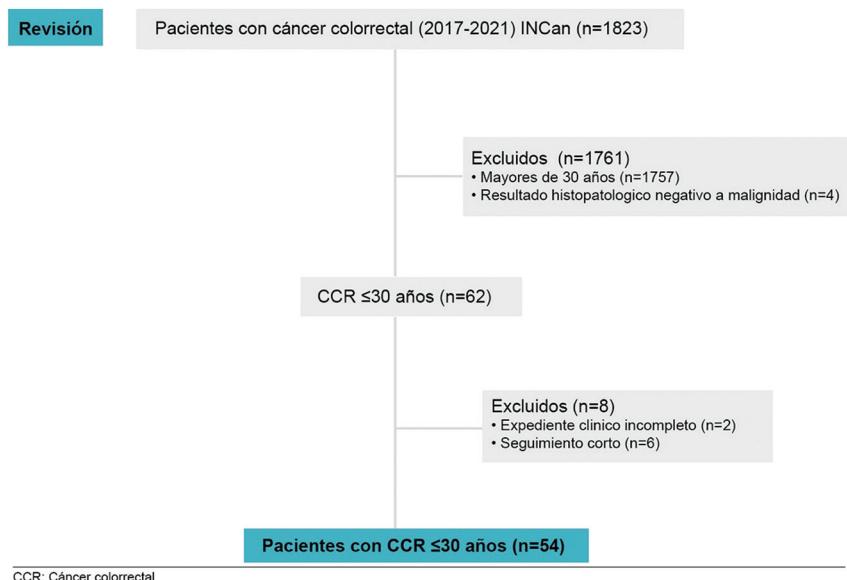


Figura 1. Diagrama STROBE.

con más de 30 años al diagnóstico, los que tenían TNM *in situ* y los que presentaban información incompleta (Fig. 1).

### Análisis de los datos

El análisis de los datos se realizó en menores de 30 años de edad al momento del diagnóstico. Se evaluaron las características clinicopatológicas, las alteraciones genéticas (inestabilidad de microsatélites), el tipo de tratamiento (cirugía resectiva, cirugía paliativa, neoadyuvancia, adyuvancia y paliativo) y la supervivencia. El análisis de ubicación anatómica incluyó el colon derecho (ciego, colon ascendente, ángulo hepático y colon transverso), el colon izquierdo (ángulo esplénico, colon descendente y colon sigmoideas) y el recto (unión rectosigmoidea y recto). La estadificación se realizó de acuerdo con los criterios descritos en la 8.<sup>a</sup> edición de la clasificación AJCC. El tipo histológico se dividió en tres clases: adenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso y adenocarcinoma de células en anillo de sello. El grado tumoral se clasificó como bien diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2) y poco diferenciado (G3). Cabe señalar que los pacientes con síndrome de Lynch fueron diagnosticados mediante las siguientes pautas: 1) criterios clínicos, 2) técnicas moleculares de detección de inestabilidad de microsatélites e inmunohistoquímica, y 3) la conjunción de ambos. Las muertes atribuidas al CCR se trataron como eventos,

la SG fue calculada desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte o finalización del seguimiento (fecha de corte: diciembre de 2021), y la SLP se calculó desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la fecha de progresión o finalización del seguimiento (fecha de corte: diciembre de 2021).

### Análisis estadístico

Los datos continuos se expresaron como medianas y desviación estándar. Los datos categóricos se compararon mediante la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher. Las curvas de supervivencia se generaron utilizando estimaciones de Kaplan-Meier y las diferencias entre las curvas se analizaron mediante la prueba de *log-rank*. Para el análisis de la influencia de cada característica sobre la supervivencia se elaboraron modelos de regresión de Cox univariante y multivariante. Los datos se resumieron como razón de riesgo (HR, hazard ratio) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p \leq 0.05$ . Los datos fueron analizados con el paquete de software SPSS versión 26 (SPSS, IBM, Inc., Chicago, IL, USA).

### Resultados

En el periodo de enero de 2017 a diciembre de 2021, un total de 1823 pacientes fueron diagnosticados con CCR, de los cuales 54 (2.96%) fueron

menores de 30 años (Fig. 1). En la tabla 1 se describen las características generales. El promedio de edad al diagnóstico fue de 24.7 años (rango: 17-30). Llama la atención que un bajo porcentaje de la población tenía sobrepeso (12; 22.2%) u obesidad (4; 7.40%). El 27.80% de los pacientes tenía antecedentes heredofamiliares de CCR. Los síntomas iniciales más frecuentes fueron dolor abdominal (38; 70.3%), pérdida de peso (38; 70.3%) y hematoquecia (32; 59.26%). La ubicación más frecuente del tumor primario fue el recto (25; 46.3%). El adenocarcinoma simple fue el subtipo histológico más frecuente (37; 68.5%); sin embargo, el adenocarcinoma con células en anillo de sello representa el 25.9% (14), y el grado histológico más frecuente fue el poco diferenciado (31; 57.4%). Las etapas no metastásicas (I-III) predominaron sobre la etapa metastásica (IV), con 34 (62.4%) y 20 (37%) pacientes, respectivamente. Fueron diagnosticados con síndrome de Lynch 15 (27.8%) pacientes, de los cuales el *missmatch repair* mayormente afectado fue MLH1 (7; 46.7%). La cirugía resectiva imperó sobre los demás tratamientos iniciales (30; 63.3%). El tratamiento sistémico mayormente implementado fue la neoadyuvancia (25; 68%).

### **Supervivencia global**

La SG a 4 años fue del 35.6% (Fig. 2). Aplicando un modelo de regresión logística por pasos, se encontró que la etapa clínica IV al diagnóstico (HR: 6.212; IC95%: 2.504-15.414;  $p < 0.001$ ), haber recibido tratamiento neoadyuvante (HR: 0.705; IC95%: 0.499-0.996;  $p = 0.047$ ) y no contar con diagnóstico de síndrome de Lynch (HR: 3.925; IC95%: 1.355-11.364;  $p = 0.012$ ) son predictores de mortalidad independientes (Tabla 2).

### **Supervivencia libre de progresión**

La SLP a 4 años fue del 21.3% (Fig. 2). En el análisis multivariado se encontró que la etapa clínica IV al diagnóstico (HR: 2.418; IC95%: 1.000-5.850;  $p < 0.050$ ) y no contar con diagnóstico de síndrome de Lynch (HR: 3.800; IC95%: 1.398-10.326;  $p = 0.009$ ) son predictores de progresión de la enfermedad independientes (Tabla 3).

### **Discusión**

Actualmente se necesita una definición inequívoca de CCR en el adulto joven, ya que no hay un consenso claro en la literatura ni en las guías. Por ello, no es posible hacer comparaciones directas entre los

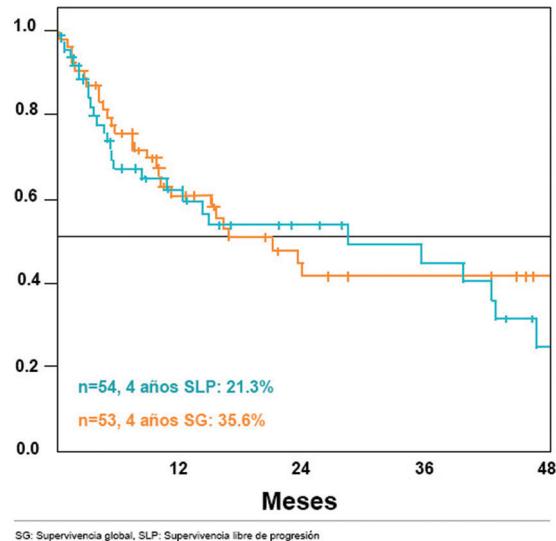


Figura 2. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

estudios disponibles debido a que algunos realizan cortes de edad diferentes (desde los 30 hasta los 50 años). Sin embargo, en este estudio se ha tomado como base la guía *Adolescent and Young Adult* (AYA), que comprende pacientes con CCR diagnosticados entre los 15 y los 29 años de edad<sup>13</sup>.

El CCR de inicio temprano afecta de manera predominante a las minorías raciales y étnicas en comparación con los blancos no hispanos. Aunque entre el 10% y el 12% de todos los pacientes diagnosticados con CCR son menores de 50 años, la proporción casi se duplica entre los negros no hispanos (16%) en comparación con los blancos no hispanos (9%)<sup>14</sup>. Las tasas de incidencia de CCR de inicio temprano han sido persistentemente más altas entre los negros, aunque la brecha con los blancos se ha reducido recientemente<sup>9</sup>. Las tasas de incidencia también han aumentado rápido entre los jóvenes hispanos<sup>15,16</sup>.

De acuerdo con los registros de CCR de la base de datos SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) del National Cancer Institute, la incidencia de esta neoplasia en menores de 35 años es del 2.2%<sup>17</sup>. Özaydin et al.<sup>18</sup>, en su estudio de CCR en personas menores de 30 años, encuentran una incidencia del 3.59%. En nuestro estudio fue del 2.96% (54/1823), con ligero predominio del sexo masculino (51.85% vs. 49.15%), pero sin diferencia estadísticamente significativa. Estos porcentajes demuestran que la tasa ha aumentado en esta población; de acuerdo con datos de la base GLOBOCAN (2020) del Global Cancer Observatory, se ha documentado un aumento

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con cáncer colorrectal**

	n	%
Edad, años	24.7 (17-30)	
Sexo		
Hombre	28	51.85
Mujer	26	48.15
IMC		
Bajo peso	10	18.50
Normal	28	51.90
Sobrepeso	12	22.20
Obesidad	4	7.40
Antecedentes heredofamiliares de CCR		
Sí	16	29.60
No	38	70.37
Presentación clínica		
Dolor abdominal	38	70.37
Pérdida de peso	38	70.37
Hematoquecia	32	59.26
Estreñimiento	15	27.78
Fecaluria	1	1.85
Ubicación de tumor primario		
Colon derecho	13	24.07
Colon izquierdo	13	24.07
Recto	25	46.30
Sincrónico	3	5.56
Tipo histológico		
Adenocarcinoma	37	68.50
Adenocarcinoma células anillo en sello	14	25.90
Adenocarcinoma mucinoso	3	5.60
Grado histológico		
G1: adenocarcinoma bien diferenciado	4	7.41
G2: adenocarcinoma moderadamente diferenciado	19	35.19
G3: adenocarcinoma poco diferenciado	31	57.41
Clasificación TNM		
Etapa 1	4	7.40
Etapa 2	17	31.50
Etapa 3	13	24.10
Etapa 4	20	37.00
Síndrome de Lynch		
Sí	15	27.80
No	39	72.20
Tipo de IMS en pacientes con síndrome de Lynch		
MLH1	7	12.96
MSH2	3	5.55
Combinación de IMS*	5	9.25
Ninguno	39	72.2
Tipo de cirugía		
Cirugía resectiva	30	63.3
Cirugía paliativa	16	18.8
No cirugía	8	37.5
Tratamiento sistémico		
Adyuvancia	16	25
Neoadyuvancia	25	76
Paliativo	13	15.4

CCR: cáncer colorrectal; IMC: índice de masa corporal; IMS: inestabilidad de microsatélites.

\*Incluyendo MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2.

considerable de nuevos casos en este grupo poblacional en los últimos años<sup>19</sup>.

Aún no está claro el papel que desempeña el índice de masa corporal (IMC) en la SG de los pacientes con CCR. Birmingham et al.<sup>20</sup> publicaron sobre el posible efecto negativo que tiene la leptina en la progresión tumoral y la metastatización, al estimular el factor de crecimiento del endotelio vascular. Por otro lado, los estudios de Ogino et al.<sup>21</sup> afirman que un IMC alto puede influir positivamente en la supervivencia, ya que esta se reportó mayor en pacientes obesos con CCR cuando tenían alteraciones del gen p27 o un aumento en la expresión del gen STMN1. García-Oria et al.<sup>22</sup> afirman en su estudio que el IMC no es un factor pronóstico de supervivencia a largo plazo en pacientes con CCR. En nuestro estudio hemos apreciado que solo un bajo porcentaje de personas tienen un IMC catalogado como sobrepeso u obesidad. Sin embargo, hay que considerar que el peso utilizado para este estudio fue el peso al diagnóstico, posterior a los síntomas iniciales, y que uno de los síntomas más comunes previos al diagnóstico es la pérdida de peso (un poco más del 70% de la población estudiada presentó este síntoma).

El CCR en pacientes jóvenes tiende a presentarse con mayor frecuencia en el sigma distal o el recto<sup>23,24</sup>. De acuerdo con nuestro estudio, la localización fue similar en el colon derecho (24.07%) e izquierdo (24.07%), y la más frecuente fue en el recto (46.30%). En cambio, en los mayores de 50 años suele ser el cáncer proximal de colon el más común<sup>25</sup>.

Al momento del diagnóstico, la mayor distribución de pacientes de nuestro estudio se encontraba en la etapa clínica IV (37%). En el estudio de Fu et al.<sup>26</sup>, el grupo de edad de pacientes jóvenes presenta mayor porcentaje en etapas clínicas III y IV en comparación con el grupo de mayores de 35 años, en quienes predominan las etapas clínicas I y II. Su análisis de supervivencia en las etapas clínicas I-III fue similar para ambos grupos de edad, mientras que en la etapa clínica IV ser menor de 35 años fue un factor de mal pronóstico. De igual manera, un estudio de 32 pacientes menores de 30 años con CCR coincide con un mayor porcentaje en las etapas clínicas avanzadas III (46.8 %) y IV (31.2%)<sup>18</sup>.

Con respecto al tipo histológico, el adenocarcinoma simple se presentó en la mayoría de los individuos (68.5%), seguido del adenocarcinoma con patrón de células en anillo de sello (25.90%). El grado histológico que predominó en nuestro estudio fue G3 (poco diferenciado), en el 57.41%. En el estudio de You et al.<sup>27</sup>,

Tabla 2. Análisis de los factores asociados a la supervivencia global de los pacientes

	Total (eventos)	Análisis univariado (48 meses)		Análisis multivariado (48 meses)	
		% (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
	54 (12)	67.4 (49.8-85.0)			
Sexo			0.276		
Mujer	26 (11)	53.60 (31.45-75.69)			
Hombre	28 (18)	33.6 (14.39-52.8)			
IMC			0.112		
≤ 18.5	10 (8)	15.0 (11.65-41.65)			
> 18.5	44 (21)	47.5 (30.84-64.16)			
Antecedentes heredofamiliares de CCR			0.227		
Sí	16 (6)	50.10 (19.13-81.06)			
No	38 (23)	37.7 (20.64-54.65)			
Localización del tumor			0.53		
Colon derecho	13 (5)	39.60 (1.57-77.62)			
Colon izquierdo	13 (9)	33.70 (5.47-61.92)			
Recto	25 (14)	42.5 (21.33-63.66)			
Sincrónico	3 (1)	66.7 (13.38-120)			
Estadio patológico					
≤ III	33 (10)	69.10 (50.28-87.91)	< 0.001	6.212 (2.504-15.414)	< 0.001
IV	21 (19)	5.10 (4.7-14.9)			
Tipo histológico			0.002	1.153 (0.651-2.042)	0.626
Adenocarcinoma	37 (19)	47.00 (29.16-64.83)			
Adenocarcinoma con células en anillo en sello	14 (10)	0 (0.0-0.0)			
Mucinoso	3 (0)	0 (0.0-0.0)			
Diferenciación tumoral			0.268		
Pobre-moderadamente	23 (12)	50.8 (29.82-71.77)			
Bien	31 (17)	29.8 (8.24-51.36)			
Tipo de cirugía			0.003	0.875 (0.500-1.529)	0.638
No cirugía	8 (5)	25.00 (13.80-63.80)			
Curativa	30 (11)	62.20 (43.18-81)			
Paliativa	16 (13)	15.50 (3.90-34.9)			
Tipo de tratamiento sistémico			< 0.001	0.705 (0.499-0.996)	0.047
Adyuvante	16 (12)	22.50 (0.94-44.06)			
Neoadyuvante	25 (6)	77.80 (75.72-79.87)			
Paliativa	13 (11)	0 (0.0-0.0)			
Síndrome de Lynch			0.007	3.925 (1.355-11.364)	0.012
No	39 (25)	29.0 (12.53-45.46)			
Sí	15 (4)	73.5 (47.04-99.96)			

CCR: cáncer colorrectal; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal.

el patrón mucinoso y en anillo de sello (12.6% vs. 10.8%), así como pobemente o no diferenciado (20.4% vs. 18%), fueron los hallazgos más frecuentes, y así mismo fueron predictores independientes. En una comparación entre grupos de edad de 20-40 años y 60-80 años, O'Connell et al.<sup>28,29</sup> evidenciaron que los tumores presentan en la mayoría de los casos patrón mucinoso y de células en anillo de sello, mostrando además una baja diferenciación (27.3% vs. 17.2%), en población joven comparada con un grupo de mayor edad.

En ausencia de características biológicas distintivas, las pautas de tratamiento actuales no distinguen el CCR de inicio joven de la enfermedad de inicio en mayores. La resección quirúrgica debe cumplir con los estándares apropiados para el sitio del tumor correspondiente. Se debe tener precaución para evitar el sobretratamiento en estos pacientes, a pesar del menor riesgo de morbilidad y de los años de vida que ganan<sup>5</sup>. En nuestra muestra, la cirugía de intento curativo fue la que predominó, con 30 casos (63.3%),

**Tabla 3.** Análisis de los factores asociados a la supervivencia libre de progresión en los pacientes

	Total (eventos)	Análisis univariado (48 meses)		Análisis multivariado (48 meses)	
		% (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
	50 (12)	67.4 (49.7-85.0)			
Sexo			0.065		
Mujer	26 (10)	30.50 (25.54-35.45)			
Hombre	28 (17)	14.7 (3.72-25.67)			
IMC			0.028	0.384 (0.138-1.069)	0.067
≤ 18.5	10 (8)	0.0 (0.0-0.0)			
> 18.5	44 (19)	26.6 (5.04-48.16)			
Antecedentes heredofamiliares de CCR			0.367		
Sí	16 (7)	38.70 (7.92-69.47)			
No	38 (20)	11.10 (7.52-29.62)			
Localización del tumor			0.885		
Colon derecho	13 (5)	31.30 (14.56-77.16)			
Colon izquierdo	13 (7)	30.80 (1.14-62.74)			
Recto	25 (14)	14.30 (8.82-37.42)			
Sincrónico	3 (1)	0 (0.0-0.0)			
Estadio patológico			0.005	2.418 (1.000-5.850)	0.050
≤ III	33 (16)	27.10 (4.75-49.44)			
IV	21 (11)	24.00 (0.67-47.32)			
Tipo histológico			0.185		
Adenocarcinoma	37 (21)	22.10 (3.48-40.72)			
Adenocarcinoma células anillo en sello	14 (6)	0 (0.0-0.0)			
Mucinoso	3 (0)	0 (0.0-0.0)			
Diferenciación tumoral			0.832		
Pobre-moderadamente	23 (14)	12.60 (8.37-33.57)			
Bien	31 (13)	32.20 (6.91-57.48)			
Tipo de cirugía					
No cirugía	8 (2)	0 (0.0-0.0)	0.068		
Curativa	30 (13)	32.40 (6.72-58.07)			
Paliativa	16 (12)	15.80 (4.19-35.79)			
Tipo de tratamiento sistémico			0.005	0.899 (0.557-1.450)	0.662
Adyuvante	16 (7)	29.60 (1.76-60.96)			
Neoadyuvante	25 (10)	28.60 (2.14-55.06)			
Paliativo	13 (10)	15.80 (4.46-38.26)			
Síndrome de Lynch			0.005	3.800 (1.398-10.326)	0.009
Sí	15 (5)	17.70 (1.9-37.3)			
No	39 (22)	49.50 (16.18-82.82)			

CCR: cáncer colorrectal; HR: hazard ratio; IMC: índice de masa corporal.

seguida de la cirugía paliativa, con 16 (18.8%), y ninguna intervención quirúrgica en 8 casos (37.5%). Estas tasas son similares en uno de los estudios más grandes de adultos jóvenes con CCR metastásico, con más de 6700 pacientes, en el que se reportaron los resultados respecto al tratamiento quirúrgico, obteniendo que 2653 (39.5%) individuos se sometieron a resección del tumor primario solo, 1547 (23.1%) a resección del tumor primario más metastasectomía, 231 (3.4%) recibieron metastasectomía sin resección

del tumor primario y 2277 pacientes (32.9%) no se sometieron a ninguna cirugía. Sus resultados demostraron diferencias significativas en la SG: la mediana para los pacientes que se sometieron a resección del tumor primario fue de 29 meses, en comparación con 13 meses para aquellos que no<sup>30</sup>. Akinkuotu et al.<sup>31</sup> agruparon a los individuos en ≤ 25 años y > 25 años y encontraron que el primer grupo tuvo tasas más altas de colectomía total (8.9% vs. 2.7%) y proctocoliectomía total (5.0% vs. 0.5%), tasas más altas de

resección de órganos contiguos (12.9% vs. 8.0%), tratamiento con radiación de haz externo (3.9% vs. 1.9%) y tratamiento con quimioterapia (76.6% vs. 40.1%). Los pacientes más jóvenes tuvieron una mortalidad significativamente menor a los 30 y 90 días (0.6% vs. 4.2% y 2.1% vs. 7.6%) en comparación con los mayores de 25 años. Aunque la realización de una colectomía se asoció con un menor riesgo de muerte, la resección de órganos contiguos en asociación con colectomía se asoció con un mayor riesgo de muerte<sup>31</sup>. A pesar de estos resultados para los pacientes con CCR de inicio joven esporádico, las resecciones extendidas, como la colectomía total o la proctocolectomía, no han demostrado ninguna ventaja en la supervivencia libre de enfermedad ni en la SG<sup>5</sup>.

Nuestros resultados con respecto al tratamiento sistémico indican que el tratamiento con neoadyuvancia fue el más implementado, seguido del tratamiento con adyuvancia y tratamiento paliativo, con una diferencia estadísticamente significativa. En el estudio de Arhin et al.<sup>30</sup>, 5552 (82.8%) pacientes recibieron quimioterapia sistémica y 1156 (17.2%) recibieron radioterapia, y encontraron que recibir quimioterapia y radioterapia se asoció significativamente con una mejor supervivencia (HR: 0.65 y 0.88, respectivamente). Sin embargo, en el estudio de Kneuertz et al.<sup>32</sup> se encontró que el uso de una terapia sistémica más agresiva no condujo a ganancias significativas en la supervivencia. El sobretratamiento con dosis múltiples de quimioterapia, debido a la dosis máxima tolerada que se puede administrar, limita o quizás elimina cualquier opción de quimioterapia en el momento de la recaída<sup>31</sup>. Es más probable que los pacientes AYA en estadio I o II de bajo riesgo reciban regímenes adyuvantes no indicados, lo que destaca el riesgo de sobretratamiento que enfrenta esta población. Dada la mayor proporción de enfermedad en estadio avanzado en el CCR de inicio joven, junto con la tendencia al sobretratamiento, es necesaria una coordinación multidisciplinaria de la atención para definir planes de tratamiento individualizados y apropiados<sup>5</sup>.

Los síndromes hereditarios desempeñan un papel muy importante en el desarrollo de CCR; son causa del 1-3% del total de los casos de CCR<sup>33</sup>. En pacientes jóvenes se estima que el 20% tienen antecedentes familiares de CCR y hasta un 34.2% de los casos en menores de 35 años están relacionados con síndromes hereditarios, como el síndrome de Lynch<sup>12</sup>. En nuestro estudio, el 27.8% de la población fue diagnosticada con síndrome de Lynch, similar a lo encontrado

por Schofield et al.<sup>12</sup>, quienes reportan 1434 tumores de pacientes menores de 60 años, de los cuales 33 (2.30%) eran menores de 30 años, 9 (27.3%) con inestabilidad de microsatélites y 24 (72.7%) sin inestabilidad<sup>12</sup>. El *missmatch repair* mayormente afectado fue MLH1 ( $n = 9$ , 60.3% con respecto a todos los casos con síndrome de Lynch). En el estudio de Durhuus et al.<sup>6</sup>, en su grupo menor de 40 años el *missmatch repair* mayormente afectado fue MSH2 (39.4%), seguido por MLH1 (33%). Asimismo, el 36.2% fueron diagnosticados en etapas clínicas III y IV, siendo la SG de estos pacientes del 55% a 5 años, y en las etapas clínicas I y II obtuvieron una SG del 97% a 5 años. Resultados similares con respecto a la SG en etapas tempranas obtuvieron Domínguez et al.<sup>34</sup>, quienes reportan que los tumores relacionados con el síndrome de Lynch con respecto a las etapas clínicas I, II y III presentan una supervivencia a 10 años superior al 82%. Nuestros resultados, si catalogamos las etapas clínicas en dos grupos en los pacientes con síndrome de Lynch, considerando la etapa clínica IV y las etapas clínicas I-III, se obtienen 1 (6.7%) y 14 (93.3%) casos, respectivamente, observando un claro predominio por etapas tempranas que influyen de manera positiva en la SG de los pacientes de este grupo. El total de los pacientes con síndrome de Lynch tuvieron como tratamiento inicial cirugía resectiva con tratamiento adyuvante. Es claro que este grupo fue beneficiado por el diagnóstico en etapas clínicas tempranas y porque el tratamiento inicial fuera la cirugía resectiva.

La naturaleza descriptiva, el pequeño tamaño de la muestra y el ser unicéntrico son limitaciones de nuestro estudio; sin embargo, es el primer estudio nacional que aborda este tema.

## Conclusiones

Según nuestro conocimiento, esta es la serie más grande hasta la fecha que ha examinado las características clínicas e histológicas de personas diagnosticadas con CCR hasta los 30 años de edad en México.

El CCR en pacientes jóvenes es un problema de salud pública, ya que tienen características patológicas que llevan a un diagnóstico tardío (etapas clínicas avanzadas) y peor pronóstico. Los síntomas de alarma, junto con la evaluación independientemente de la edad, los antecedentes familiares y los síndromes genéticos, son cruciales.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Carolina Castillo Morales, la Dra. María Guadalupe Serna Thomé y la Lic. Jessica Araceli Carrillo Ortiz por su apoyo incondicional en la elaboración de este artículo.

## Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido ningún financiamiento para este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

## Bibliografía

1. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedzwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers (Basel)*. 2021;13:2025.
2. International Agency for Research on Cancer. Mexico Source: Globocan 2020. (Consultado el 18-08-2022.) Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf/>
3. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Eheman C, Zauber AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. Disponible en: <http://cisnet.cancer.gov/projections>
4. SEER® Stat Databases: November 2015 Submission. 2015. (Consultado el 18-08-2022.) Disponible en: <https://seer.cancer.gov/data-software/documentation/seerstat/nov2015/>
5. You YN, Lee LD, Deschner BW, Shibata D. Colorectal cancer in the adolescent and young adult population. *JCO Oncol Pract*. 2020;16:19-27.
6. Durhuus JA, Therkildsen C, Kallelose T, Nilbert M. Colorectal cancer in adolescents and young adults with Lynch syndrome: a Danish register-based study. *BMJ Open*. 2021;11:53538.
7. Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022. Colorectal cancer screening test use\* (%), adults 50 years and older by state, 2018. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2020-2022.pdf>
8. Chang DT, Pai RK, Rybicki LA, Dimaio MA, Limaye M, Jayachandran P, et al. Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Modern Pathology*. 2012;25:1128-39.
9. Murphy CC, Wallace K, Sandler RS, Baron JA. Racial disparities in incidence of young-onset colorectal cancer and patient survival. *Gastroenterology*. 2019;156:958-65.
10. Stoffel EM, Koepke E, Everett J, Ulitz P, Kiel M, Osborne J, et al. Germline genetic features of young individuals with colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2018;154:897-905.e1.
11. Balaguer F. Genética del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(Suppl 2):73-9.
12. Schofield L, Watson N, Grieu F, Li WQ, Zeps N, Harvey J, et al. Population-based detection of Lynch syndrome in young colorectal cancer patients using microsatellite instability as the initial test. *Int J Cancer*. 2009;124:1097-102.
13. Bleyer A. Adolescent and Young Adult (AYA) Oncology: The First A. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;24:325-36.
14. Murphy CC, Sanoff HK, Stitzenberg KB, Baron JA, Lund JL, Sandler RS. Patterns of sociodemographic and clinicopathologic characteristics of stages II and III colorectal cancer patients by age: examining potential mechanisms of young-onset disease. *J Cancer Epidemiol*. 2017;2017:1-10.
15. García S, Pruitt SL, Singal AG, Murphy CC. Colorectal cancer incidence among Hispanics and non-Hispanic Whites in the United States. *Cancer Causes Control*. 2018;29:1039-46.
16. Wang DY, Thrift AP, Zarrin-Khameh N, Wichmann A, Armstrong GN, Thompson PA, et al. Rising incidence of colorectal cancer among young Hispanics in Texas. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:34-42.
17. Colorectal cancer — Cancer Stat Facts. (Consultado el 18-08-2022.) Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
18. Özaydin Ş, Ataş E, Tanrişeven M, Kaplan MA, Hartendorp P, Ünlü A, et al. Colorectal cancer in patients aged ≤ 30 years: 17 years of experience. *Erciyes Med J*. 2019;41:62-70.
19. Cancer over time. Global Cancer Observatory. (Consultado el 18-08-2022.) Disponible en: <https://gco.iarc.fr>
20. Birmingham JM, Busik JV, Hansen-Smith FM, Fenton JI. Novel mechanism for obesity-induced colon cancer progression. *Carcinogenesis*. 2009;30:690-7.
21. Ogino S, Shima K, Noshio K, Irahara N, Baba Y, Wolpin BM, et al. A cohort study of p27 localization in colon cancer, body mass index and patient survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:1849.
22. García-Oria MJ, Armengol Carrasco M, Caballero Millán A, Ching C, Codina Cazador A. ¿Es el índice de masa corporal un factor pronóstico de supervivencia en el cáncer de colon? Análisis multivariable. *Cir Esp*. 2022;89:152-8.
23. Abdelsattar ZM, Wong SL, Regenbogen SE, Jomaa DM, Hardiman KM, Hendren S. Colorectal cancer outcomes and treatment patterns in patients too young for average-risk screening. *Cancer*. 2016;122:929-34.
24. Teng A, Lee DY, Cai J, Patel SS, Bilchik AJ, Goldfarb MR. Patterns and outcomes of colorectal cancer in adolescents and young adults. *J Surg Res*. 2016;205:19-27.
25. Zahir Ahmed S, Cirocchi N, Saxton E, Brown MK. Incidence of age migration of colorectal cancer in younger population: retrospective single centred-population based cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021; 74:103214.
26. Fu J, Yang J, Tan Y, Jiang M, Wen F, Huang Y, et al. Young patients (≤ 35 years old) with colorectal cancer have worse outcomes due to more advanced disease. *Medicine*. 2014;93:e135.
27. You YN, Xing Y, Feig BW, Chang GJ, Cormier JN. Young-onset colorectal cancer: is it time to pay attention? *Arch Intern Med*. 2012;172:287-9.
28. O'Connell JB, Maggard MA, Livingston EH, Yo CK. Colorectal cancer in the young. *Am J Surg*. 2004;187:343-8.
29. O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Do young colon cancer patients have worse outcomes? *World J Surg*. 2004;28:558-62.
30. Arhin ND, Shen C, Bailey CE, Matsuoka LK, Hawkins AT, Holowatjy AN, et al. Surgical resection and survival outcomes in metastatic young adult colorectal cancer patients. *Cancer Med*. 2021;10:4269-81.
31. Akinkuotu AC, Maduekwe UN, Hayes-Jordan A. Surgical outcomes and survival rates of colon cancer in children and young adults. *Am J Surg*. 2021;221:718-24.
32. Kneuerz PJ, Maithel SK, Staley CA, Kooby DA. Chemotherapy-associated liver injury: impact on surgical management of colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(1):181-190.
33. Castro-Mujica MC, Barletta-Carrillo C. Síndrome de Lynch: aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos. *Rev Gastroenterol Peru*. 2018;38:265-79.
34. Domínguez-Valentín M, Seppälä TT, Sampson JR, Macrae F, Winship I, Evans DG, et al. Survival by colon cancer stage and screening interval in Lynch syndrome: a prospective Lynch syndrome database report. *Hered Cancer Clin Pract*. 2019;17:28.