

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

**Camilo Ernesto Cáceres Galvis**

Especialista en formación en oncología clínica

**Diego Felipe Ballen**

Especialista en Oncología Clínica

**Julián Riaño**

Especialista en Genética Médica

Instituto Nacional de Cancerología - Universidad El Bosque  
Facultad de Medicina  
Especialización en Oncología Clínica Bogotá, Colombia  
2024

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

**Camilo Ernesto Cáceres Galvis**

Investigación postgrado para optar por el título de Oncólogo Clínico

**Asesores clínicos:**

Diego Felipe Ballen

Julián Riaño

**Asesores metodológicos:**

John Edwin Feliciano Alfonso

Lina María Prieto

**Asesor estadístico:**

Carlos Eduardo Gomez Zuñiga

Universidad el Bosque  
VICERRECTORÍA ACADÉMICA  
División de Postgrados y Formación avanzada  
Facultad de Medicina  
Especialización en Oncología clínica  
Instituto Nacional de Cancerología.  
Bogotá D.C. Colombia  
2024

**Página de aprobación**

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

### **Agradecimientos**

Agradecimiento especial a nuestras familias, a nuestros pacientes y al Instituto Nacional de Cancerología por permitirnos realizar nuestra formación y desarrollar este proyecto.

## **TABLA DE CONTENIDO**

Resumen.....	8
1. Introducción .....	10
2. Marco teórico .....	12
2.1. Estado del arte CCR-PT .....	16
3. Planteamiento del problema y pregunta de investigación.....	19
4. Justificación .....	21
5. Objetivos .....	23
□ Objetivo general:.....	23
□ Objetivos específicos .....	23
6. Aspectos metodológicos .....	24
6.1 Diseño del estudio .....	24
6.2 Sujetos de estudio.....	24
Criterios de inclusión .....	24
Criterios de exclusión:.....	25
6.4 Procedimientos del estudio .....	25
6.7 Plan de análisis por cada objetivo específico .....	29
7. Consideraciones éticas .....	41
8. Cronograma.....	44
9. Presupuesto .....	45
10. Resultados .....	46
Participantes .....	46
11. Discusión.....	58
12. Conclusiones .....	62
13. Referencias.....	63
14. Material Suplementario.....	71

### **Lista de tablas**

	Página
Tabla 1. Definición operativa de las variables	<b>30</b>
Tabla 2. Características clínicas de la población con CCR-PT	<b>48</b>
Tabla 3. Relación de casos con estudios en línea germinal y somática realizados	<b>55</b>
Tabla 4. Variantes de línea germinal	<b>57</b>

### **Lista de figuras**

	Página
Figura 1. Flujograma de selección de los casos	<b>46</b>
Figura 2. Frecuencia de los síntomas de presentación inicial en pacientes diagnosticados con CCR-PT	<b>52</b>
Figura 3. Localización anatómica y frecuencia de presentación de los CCR en los casos	<b>53</b>

## **Resumen**

**Introducción:** El cáncer colorrectal de presentación temprana (CCR-PT) es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres jóvenes. Su incidencia ha aumentado, a diferencia de lo que ocurre en la población mayor. Este estudio busca cerrar la brecha de información en Colombia y América Latina.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional de corte transversal, incluyendo pacientes atendidos entre el 1 de enero de 2021 y el 30 de junio de 2023 en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, Colombia.

**Resultados:** Se incluyeron 90 pacientes con una media de edad de 44 años, la mayoría sin comorbilidades (82.2%) y en buena condición funcional (ECOG 0-1: 85.5%). El 37.7% padecía de sobrepeso u obesidad. La mayoría debutó con enfermedad sintomática, predominando la localización en el colon izquierdo (76.7%) y en estadios avanzados III y IV (85.5%), sugiriendo retrasos en el diagnóstico. El 20% de los tumores fueron mucinosos, asociados con menor respuesta a tratamientos. El testeo somático y germinal fue bajo (52.2% y 22.2%), debido a barreras de acceso. En la población testeada, el 30% presentó variantes patogénicas o probablemente patogénicas en genes asociados con CCR, principalmente MLH1 (50%) y PMS2 (33.3%), diagnosticándose síndrome de Lynch en el 25% de los testeados. La proporción de pacientes con inestabilidad microsatelital por IHQ fue mayor (20%) en comparación con lo reportado (10%). Las variantes somáticas fueron: KRAS 46.8%, NRAS 8.5%, y BRAF 0%.

**Conclusiones:** Nuestra cohorte proporciona información valiosa sobre CCR-PT, con hallazgos similares a estudios en otros países occidentales. Persisten barreras significativas para el testeo somático y germinal, representando un reto a superar a corto plazo.

**Palabras clave:** Cáncer Colorrectal; Inestabilidad de Microsatélites; Neoplasias Colorrectales Hereditarias sin Poliposis; Poliposis Adenomatosa del Colon.

## **Abstract**

**Introduction:** Early-onset colorectal cancer (EO-CRC) is the leading cause of cancer death in men and the second in young women. Its incidence has increased, unlike what happens in the older population. This study tries to close the information gap on EO-CRC in Colombia and Latin America.

**Methods:** A cross-sectional observational study was carried out, including patients seen between January 1, 2021 and June 30, 2023 at the National Cancer Institute in Bogotá, Colombia.

**Results:** 90 patients were included with a mean age of 44 years, the majority without comorbidities (82.2%) and in good functional condition (ECOG 0-1: 85.5%). 37.7% were overweight or obese. The majority debuted with symptomatic disease, predominantly located in the left colon (76.7%) and in advanced stages III and IV (85.5%), suggesting delays in diagnosis. 20% of the tumors were mucinous, associated with a lower response to treatments. Somatic and germline testing was low (52.2% and 22.2%), due to access barriers. In the tested population, 30% presented pathogenic or probably pathogenic variants in genes associated with CRC, mainly MLH1 (50%) and PMS2 (33.3%), with Lynch syndrome diagnosed in 25% of those tested. The proportion of patients with microsatellite instability by IHC was higher (20%) compared to what was reported (10%). The somatic variants were: KRAS 46.8%, NRAS 8.5%, and BRAF 0%.

**Conclusions:** Our cohort provides valuable information on EO-CRC, with findings similar to studies in other Western countries. Significant barriers persist for somatic and germline testing, representing a challenge to overcome in the short term.

**Keywords (MeSH):** Colorectal Neoplasms; Microsatellite Instability; Colorectal Neoplasms, Hereditary Nonpolyposis; Adenomatous Polyposis Coli.

## **1. Introducción**

El cáncer colorrectal tipo adenocarcinoma (CCR) es uno de los cánceres con mayor incidencia y mortalidad, constituyendo un problema significativo de salud pública tanto en Colombia como a nivel mundial (1–3). La implementación de estrategias de tamización y otros factores han logrado disminuir la incidencia de esta enfermedad en un 1.3-1.5% anual desde 2011, especialmente en personas mayores de 65 años (2). Sin embargo, la incidencia del cáncer colorrectal de presentación temprana (CCR-PT), definido como el diagnóstico en pacientes menores de 50 años (4), ha incrementado, pasando del 11% en 1995 al 20% en 2019 (2,5).

Este comportamiento es alarmante porque este grupo etario está por debajo de la edad de inicio de los programas de tamización para la población general en la mayoría de los países, incluida Colombia, donde se recomienda comenzar la tamización en personas mayores de 50 años (6). Además, existe una alta proporción de pacientes en estadios localmente avanzados y metastásicos, lo cual puede explicarse no solo por los retrasos en el diagnóstico, sino también porque se postula la hipótesis de que el comportamiento clínico del CCR-PT es diferente en personas jóvenes en comparación con aquellos de mayor edad (7).

Los pacientes con CCR-PT pueden presentar características clínicas y moleculares diferentes a las de la población con inicio promedio, como una mayor proporción de variantes mucinosas de adenocarcinoma o mutaciones en TP53, las cuales se asocian con un curso

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

clínico agresivo y una menor respuesta a los tratamientos (8,9). Aunque la presencia de CCR-PT se relaciona con síndromes de cáncer hereditario, como el Síndrome de Lynch, estudios poblacionales han identificado que solo hasta un 30% de los casos se asocian con síndromes hereditarios, mientras que la mayoría (70-80%) son esporádicos (10).

Estudios sobre el CCR-PT en población colombiana y latina (11–13) han mostrado un mayor número de pacientes con estadios avanzados, neoplasias en el colon izquierdo y variantes histológicas agresivas (subtipos mucinosos, anillo de sello y mal diferenciado) lo cual se puede relacionar con una menor supervivencia global (13). Sin embargo, son pocos los estudios que incluyen una caracterización molecular a nivel somático (12), y ninguno presenta datos sobre variantes germinales. Por ello, el objetivo de este trabajo es describir las características clínicas, patológicas y moleculares de la enfermedad en nuestra población, lo que permitirá cerrar la brecha de información existente.

## **2. Marco teórico**

El CCR es uno de los cinco cánceres con mayor incidencia y mortalidad en el mundo (1). En Estados Unidos se ha reportado que al momento del diagnóstico el 35% de los pacientes tienen enfermedad local, 36% enfermedad regional y el 23% se presenta con enfermedad avanzada o metastásica. La supervivencia estimada a 5 años de forma global, para todos los estadios, es del 65%, sin embargo para los pacientes con diagnóstico de la enfermedad en estadio IV o metastásica, la supervivencia a 5 años se estima es 15,6% (14).

Los registros epidemiológicos han evidenciado que la incidencia se ha mantenido estable o ha disminuido en personas mayores de 50 años, para quienes se ha implementado estrategias de tamización efectivas (15). Sin embargo, ha aumentado rápidamente en individuos menores de 50 años, lo cual se ha definido como CCR-IT (7).

Tanto factores ambientales como factores genéticos determinan el riesgo de desarrollar CCR. Dentro de los factores no modificables pueden mencionarse la edad, el sexo masculino, la presencia de colitis ulcerativa o enfermedad de Chron, historia familiar de CCR y factores genéticos como el síndrome de poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Lynch. Los factores de riesgo modificables son obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol, tabaquismo y el consumo frecuente de carnes rojas y procesadas (16).

## **Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

El diagnóstico del CCR está basado en los hallazgos endoscópicos y la confirmación por biopsia. La estadificación requiere de estudios de imagen, utilizándose principalmente tomografía de tórax y tomografía o resonancia para la evaluación de abdomen y pelvis.

En la actualidad en Colombia la tamización para CCR para personas con riesgo promedio (50-75 años, asintomáticos, sin factores de riesgo personales o antecedentes familiares), se enfoca en realizar prueba de sangre oculta en materia fecal cada 2 años o colonoscopia cada 10 años y existen estrategias especiales para personas consideradas con riesgo intermedio o alto de presentar CCR (6). No obstante, teniendo en cuenta que el número de casos de CCR-IT aumenta a nivel mundial cada día, *Puentes et al*, en el 2021 realizaron un análisis de costo utilidad que permite considerar que para Colombia la tamización para CCR a partir de los 45 años puede ser efectiva, con menores costos y mayor ganancia en años de vida ajustados por edad que realizarla a partir de los 50 años (17). Esta política aún no ha sido adoptada en el país y se requiere un análisis de impacto presupuestal para considerarlo.

Los factores pronósticos del cáncer de colon pueden dividirse dentro de características clínicas, patológicas y moleculares. Dentro de las características clínicas varios estudios han documentado un peor pronóstico para los pacientes que debutan con obstrucción o perforación intestinal, así como la elevación del antígeno carcinoembrionario. Los factores patológicos que se relacionan con peor pronóstico son la profundidad de la invasión, el compromiso ganglionar regional, la presencia de depósitos tumorales extramurales no nodales, la presencia de invasión linfovascular y perineural, la gemación y la lateralidad. Los tumores del colon derecho (hasta el ángulo esplénico) corresponden a 1/3 de los CCR, con

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

los 2/3 restantes encontrándose en el colon izquierdo. La lateralidad de los tumores se relaciona directamente con el perfil molecular y de forma directa ser un factor pronóstico y predictivo (18).

Existen varios factores predictivos moleculares. Las mutaciones en uno o varios genes de reparación de desajustes de ADN (dMMR, por sus siglas en inglés) se encuentran en el síndrome de Lynch y en el 15 a 20% de los pacientes con CCR esporádico y su característica genética es un alto número de errores en la replicación del ADN en las secuencias cortas repetidas (microsatélites), lo cual se denomina inestabilidad microsatelital (MSI, por sus siglas en inglés). En los pacientes con CCR localizado el documentar dMMR o MSI se relaciona con un mayor supervivencia que los tumores con MMR proficiente (pMMR) o con estabilidad de microsatélites (MSS, por sus siglas en inglés). En la enfermedad metastásica el valor como factor pronóstico de la dMMR (MSI) no es tan claro, sin embargo un factor predictivo dado que tienen respuesta al manejo con inmunoterapia, mientras que tienden a ser resistentes al manejo con fluoropirimidinas. Esto no aplica para tumores pMMR (MSS) (19). Los tumores dMMR (MSI) se encuentran con más frecuencia en el lado derecho del colon.

Las mutaciones del RAS y BRAF también tienen valor pronóstico y predictivo en el CCR metastásico. Las mutaciones en KRAS, principalmente en codones 12 y 13, son eventos tempranos que pueden identificarse hasta en el 50% de los tumores, con frecuencia que varía de acuerdo con etnia y lateralidad, siendo más frecuente en colon izquierdo. Las mutaciones de KRAS y KRAS se asocian con un peor pronóstico en CCR. Adicionalmente los tumores

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

con mutaciones en RAS y RAF no responden a terapia con anticuerpos monoclonales dirigidas contra el factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR)(20). Las mutaciones activadoras de BRAF (principalmente V600E) ocurren en menos del 10% de los CCR esporádicos y son un factor predictivo negativo tanto en enfermedad localizada como en enfermedad metastásica en pacientes con tumores que no son MSI. Estas mutaciones también son más frecuentes en tumores del colon derecho (21).

En la enfermedad local y localmente avanzada la base del tratamiento es la cirugía. Los estadios II, de acuerdo con los factores de riesgo clínicos, patológicos y moleculares, se clasifican en riesgo bajo, intermedio o alto. En términos generales los pacientes con riesgo bajo o riesgo intermedio MSI, no tienen un beneficio claro de recibir quimioterapia adyuvante y pueden quedar en seguimiento. Los estadios II con riesgo intermedio MSS se benefician de quimioterapia adyuvante basada en fluoropirimidinas. Los pacientes con enfermedad estadio II de riesgo alto o estadio III se benefician de quimioterapia adyuvante con fluoropirimidinas y oxaliplatino independiente (22).

En enfermedad metastásica el tratamiento sistémico ha demostrado mejorar la supervivencia global. La base del tratamiento sistémico en primera línea es la quimioterapia basada en fluoropirimidinas en combinación con oxaliplatino o irinotecan. De acuerdo con el perfil biológico los pacientes pueden beneficiarse de adición de terapia con medicamentos anti-EGFR (RAS extendido no mutado) o antiangiogénico (tanto RAS no mutado, como RAS mutado), en este último caso la mejor secuencia de tratamiento es aún discutida y es necesario tener en cuenta factores adicionales como la lateralidad y la localización del compromiso

metastásico. Los pacientes con dMMR (MSI) se benefician de tratamiento con inmunoterapia en primera línea de tratamiento (23,24).

En líneas subsecuentes las opciones terapéuticas son limitadas, incluyen el uso de quimioterapia basada en fluoropirimidinas en combinación con medicamentos que no hayan sido utilizados en la primera línea, reexposición de acuerdo con la respuesta inicial y duración de esta o regorafenib. En este sentido es muy importante conocer el perfil biológico de la enfermedad para evaluar las opciones de tratamiento y decidir la mejor secuencia de tratamiento de manera individualizada tratando de exponer al paciente a un mayor número de fármacos activos (23). El desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra blancos específicos constituye un escenario prometedor para el tratamiento de los pacientes (25).

### **2.1. Estado del arte CCR-PT**

En la próxima década se estima que 1 de cada 10 cánceres en colon y 1 de cada 4 en recto serán diagnosticados en adultos jóvenes menores de 50 años (26). Por esto es importante el estudio del CCR-PT como una entidad propia, identificar poblaciones de alto riesgo que requieran iniciar tamización de manera temprana, identificar pacientes con mayor riesgo de progresión y muerte por la enfermedad para quienes sean necesarias diferentes estrategias de tratamiento y seguimiento, así como factores clínicos y biológicos que a futuro puedan ser intervenidos con terapias dirigidas que impacten en desenlaces oncológicos.

En una cohorte de Estados Unidos en la cual se revisaron los casos de CCR-PT esporádico presentados durante 15 años (2004 - 2019) se reportó una mediana de edad al diagnóstico de

## **Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

43 años, sin diferencias significativas en la frecuencia de presentación entre hombres y mujeres. El principal factor de riesgo identificado fue presentar sobrepeso u obesidad (32,2% y 26,9% respectivamente). La mayoría no tenían antecedentes familiares de CCR. La mitad de los pacientes reportaron sangrado y un tercio dolor y distensión abdominal como síntomas previos al diagnóstico y estos síntomas inespecíficos se relacionan con un diagnóstico tardío de la enfermedad (27,2% estadio III y 41,2% estadio IV). Principalmente presentaban tumores del colon izquierdo, con el 22,5% correspondiendo a colon sigmoide o de unión rectosigmoidea y el 23,5% correspondiente a recto (27).

Los datos clínicos de una cohorte española son semejantes, la mediana de edad al diagnóstico fue 44 años, 43% de los pacientes presentaban tumores localizados en la unión rectosigmoidea o recto, 32,4% colon izquierdo y 25% colon derecho y predominan los diagnósticos avanzados con el 42,6% en estadio III y el 21,6% en estadio IV. En esta cohorte se reporta una ligera predominancia en hombres (60%) (28).

Pearlam, et al reportaron en otra cohorte de 450 pacientes con diagnóstico de CCR-IT, que el 16% presenta mutaciones de línea germinal asociadas a susceptibilidad de cáncer y de estos el 33% no tenían características clínicas que se consideren criterios para estudio genético. El 10,7% de los pacientes con CCR-IT tenían tumores con dMMR y en este subgrupo el 83,3% tenían al menos una mutación, de estos la mayoría mutaciones asociadas a síndrome de Lynch, pero también se documentó mutación en APC (2%), doble mutación somática en MMR (9%) y metilación somática de MLH1 (2%). En los pacientes que tenían tumores con pMMR el 8% tenían al menos una mutación que podía ser en genes de alta

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

penetrancia para CCR (APC, PMS2, MUTYH mutado bialelico y SMAD4), en genes de alta penetrancia pero no tradicionalmente asociados a CCR (ATM, CHECK2, BRCA1, CDKN2A, PALB2) o de baja penetrancia asociado a CCR (29).

Se ha reportado que, comparado con el CCR de inicio tardío, los pacientes con CCR-IT presentan con mayor frecuencia características histopatología adversas como pobre diferenciación, invasión perineural y venosa, morfología mucinosa o con células en anillo de sello. También se ha descrito que los pacientes con CCR-IT presentan con mayor frecuencia tumores MSS y es menos frecuente que se documente mutaciones en KRAS o BRAF V600E (30).

Se espera contribuir al conocimiento sobre la caracterización de la enfermedad de acuerdo a su perfil clínico y biológico en población Colombiana ya que en nuestro conocimiento hasta el momento no hay estudios similares en el país y los datos en latinoamérica sobre el tema son escasos.

### **3. Planteamiento del problema y pregunta de investigación**

El cáncer colorrectal (CCR) comprende los tumores malignos que se originan en el colon y/o el recto. En el mundo es el cuarto cáncer más frecuente y el quinto con mayor mortalidad asociada al cáncer. En el 2020 la tasa de incidencia a nivel mundial, ajustada por edad (ASR, por sus siglas en inglés), en ambos sexos fue de 19,8 casos por 100.000 habitantes, siendo superior en hombres (23,4) que en mujeres (16,2); y la tasa de mortalidad ASR para ambos sexos fue 9,1 por 100.000 habitantes(1). La incidencia y la mortalidad por CCR varían de manera importante entre los diferentes países y se ha asociado con el estado socioeconómico del país. En Colombia en el año 2020 se estimó una incidencia ASR para ambos sexos de 16,9 por 100.000 habitantes, encontrándose entre los países de mediana-alta incidencia y una mortalidad de 8,2 por 100.000 habitantes (31).

El 90% de los tumores colorrectales corresponden a adenocarcinomas y para efectos prácticos del estudio nos referimos a estos cuando hablamos de CCR. El CCR se genera a partir de una proliferación alterada de las células del epitelio glandular. El desarrollo de un tumor colorrectal puede tomar un largo periodo de tiempo, se estima que un pólipo requiere 10-15 años para transformarse en un tumor maligno y se conocen dos tipos principales de CCR: los tumores de presentación esporádica y los tumores de presentación dentro de un síndrome hereditario; en este grupo de pacientes puede ocurrir el desarrollo de pólipos a

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

edades más tempranas o bien un menor tiempo para la transformación de un pólipo a un adenoma y carcinoma, pudiendo terminar en un CCR-PT (32). Sin embargo, esta situación no explica en la actualidad todos los casos de CCR. Hoy sabemos a partir de información de otras poblaciones que la mayor parte de los casos de CCR-PT no tienen factores de riesgo conocidos, lo que dificulta integrar este grupo poblacional a los programas de tamización.

Su presentación clínica incluye un cuadro de síntomas inespecíficos como sangrado rectal, anemia microcítica, cambios en el hábito intestinal y dolor abdominal crónico lo que hace que, por fuera de programas de tamización, su diagnóstico frecuentemente se realice en etapas avanzadas. En Estados Unidos se ha reportado que al momento del diagnóstico el 23% de los pacientes tienen enfermedad avanzada o metastásica y para ellos la supervivencia estimada a 5 años es del 15,6% (14).

El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas, patológicas y moleculares de pacientes con diagnóstico de CCR-PT atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) entre enero de 2021 y junio de 2023, con esto contribuir a la construcción de conocimiento sobre este grupo de pacientes a partir datos de población Colombia, contrastarlo con datos de otras poblaciones y a futuro servir como base para estudios con objetivos terapéuticos dirigidos a esta población.

#### **4. Justificación**

El CRC es una neoplasia agresiva, con pobre pronóstico especialmente en su presentación como enfermedad avanzada (incluyendo estadios localmente avanzados y enfermedad metastásica) y con alternativas terapéuticas limitadas. En Colombia para el año 2020 se identificó como el tercer cáncer más frecuente para ambos sexos y el quinto con mayor mortalidad (31).

Los datos epidemiológicos sobre Colombia son similares a los mencionados en Estados Unidos. Un estudio realizado en la ciudad de Cali reportó que entre 1962 y 2007 la tendencia temporal de la tasa de incidencia estandarizada por edad para el grupo de personas menores de 50 años fue en aumento, y estimó un cambio medio anual de 2,2% para los hombre y 1,9% para mujeres, ambos estadísticamente significativos (33). Esta situación plantea un problema para la salud pública y retos adicionales en los sistemas de salud para realizar diagnósticos en un tiempo adecuado, en la atención, el tratamiento y los sistemas de soporte tanto para los pacientes durante su enfermedad como para los pacientes que tras el tratamiento adecuado logran la remisión.

Tanto factores genéticos como factores ambientales se relacionan con el riesgo de desarrollar CCR. En Estados Unidos, se han descrito desigualdades en la carga de CCR-IT, afectando principalmente y de manera desproporcionada poblaciones afroamericanas, hispanos, latinos

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

y poblaciones que residen en el sur del país, probablemente reflejando diferencias en determinantes en salud, factores económicos, sociales y acceso a servicios de salud (34). Este tema ha sido menos explorado en otros países, hasta el momento de la búsqueda sin encontrar literatura al respecto en Colombia y América Latina.

Los pacientes con CCR-IT tienden a presentar con mayor frecuencia tumores en el colon descendente o el recto y diagnosticarse con mayor frecuencia en estadios avanzados de la enfermedad comparado con los pacientes mayores. Pero aún no es claro si las características patológicas, perfiles moleculares de la enfermedad y genes conductores de carcinogénesis son diferentes en esta población (30).

## **5. Objetivos**

- **Objetivo general:**
  1. Analizar las variables clínicas, patológicas y moleculares de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal de inicio temprano atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre enero de 2021 y junio de 2023.
  
- **Objetivos específicos:**
  - a) Describir las características demográficas, clínicas y patológicas de la población de estudio al momento de la confirmación patológica de la enfermedad.
  - b) Determinar la frecuencia de factores de riesgo conocidos en los casos documentados.
  - c) Establecer la frecuencia de mutaciones de línea germinal encontradas en esta población.
  - d) En los casos avanzados o metastásicos, determinar el perfilamiento de mutaciones somáticas de la enfermedad.

## **6. Aspectos metodológicos**

### **6.1 Diseño del estudio:**

Estudio observacional descriptivo tipo corte transversal

### **6.2 Sujetos de estudio:**

Población de estudio: Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal invasivo.

Criterios de inclusión:

- Confirmación del diagnóstico histopatológico en paciente menor de 50 años<sup>1</sup>.
- Diagnóstico de cáncer colorrectal con muestra de patología de tumor primario o metástasis, que haya sido analizada o revisada en el instituto nacional de cancerología entre el 01 de enero de 2021 y el 30 de junio de 2023
- Contar con una valoración clínica en el Instituto Nacional de Cancerología por alguno de los siguientes servicios: Oncología Clínica, Genética médica o Gastroenterología.

---

<sup>1</sup> En caso de presentar más de un tumor primario en localización colorectal, el tumor índice para el estudio será aquel cuyo diagnóstico se hizo dentro de las fechas estipuladas. En caso de que existan varios diagnósticos durante este periodo de tiempo, el tumor índice será aquel cuyo diagnóstico histopatológico se hizo primero.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con histología diferente a adenocarcinoma.
- Diagnóstico únicamente por citología.

Tamaño de muestra y muestreo: Se realizará un censo de todos los pacientes que han sido atendidos entre las fechas (01 de enero de 2021 y 30 de junio de 2023) y que cumplan con el criterio de diagnóstico histopatológico de cáncer colorectal antes de los 50 años.

**6.3 Descripción de las intervenciones (si aplica):**

No aplica

**6.4 Procedimientos del estudio:**

1. Selección de la población elegible: Se solicitó a la oficina de planeación del INC el listado de los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal atendidos en la consulta externa de los servicios de oncología, genética y cirugía gastrointestinal entre 01 enero de 2021 y el 30 de junio de 2023. Para esto se tuvo en cuenta los códigos CIE-10 de cáncer colorectal registrados en cada historia clínica como diagnóstico principal o diagnóstico relacionado (C18: tumor maligno del colon, C19: tumor maligno de la unión rectosigmoidea, C20: tumor maligno del recto, C180: tumor maligno del ciego, C182: tumor maligno del colon ascendente, C183: tumor maligno del ángulo hepático, C184: tumor maligno del colon transversal, C185: tumor maligno del ángulo

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

esplénico, C186: tumor maligno del colon descendente, C187: tumor maligno del colon sigmoide, C189: tumor maligno del colon, parte no especificada).

2. Confirmación de criterios de elegibilidad: Una vez detectada la población elegible, se revisó en el sistema SAP la información clínica para seleccionar los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, específicamente diagnóstico confirmado, edad, muestra de patología estudiada en el INC y evaluación por especialidades descritas.
3. Recolección de la información: La recolección de datos se realizó a través del diseño de un formulario de registro en la plataforma Redcap®. La estrategia de recolección de datos se basó en la selección de registros de valoraciones clínicas, así como de las ayudas diagnósticas (colonoscopia, tomografías computarizadas de tórax y abdomen y/o resonancia de abdomen con protocolo para cáncer de recto), estudios de patología y estudios moleculares registrados en las HCE. También se complementó la información con el registro de datos del Banco Nacional de Tumores Terry Fox (BNTTF) del INC, de pacientes atendidos institucionalmente durante el periodo de estudio que cumplieron los criterios de inclusión.

Se obtuvieron datos asociados a cuatro grupos de variables: demográficas, clínicas, exposicionales y patológicas.

- Variables demográficas: edad, nacionalidad, sexo.

## **Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

- Variables clínicas: índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), presencia de comorbilidades (diabetes, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria, asma, enfermedad tromboembólica venosa), presencia y tipo de síntomas al momento del diagnóstico, estadio clínico de la enfermedad (AJCC8).
- Variables exposicionales: antecedentes de exposición a tabaco o alcohol (definidos como cualquier consumo en algún momento de la vida y de forma regular), y antecedentes personales o familiares de cáncer (incluyendo CCR) o síndromes genéticos.
- Variables patológicas: subtipo histológico (e.g., adenocarcinoma intestinal, mucinoso, anillo de sello, etc.), grado de diferenciación (bien, moderada y pobremente diferenciado).
- Variables moleculares: variantes genéticas provenientes de estudios de línea germinal y somática.

Los casos derivados al servicio de genética del Instituto Nacional de Cancerología (INC) que cumplían con los criterios de la NCCN para evaluación de alto riesgo genético/familiar en cáncer colorrectal, y que recibieron asesoramiento genético pretest, se sometieron a un panel multigénico a través de secuenciación de siguiente generación (NGS: Next Generation Sequencing) de 105 genes para cáncer hereditario de Illumina, "TruSight, Canadian Consortia Inherited Cancer Panel" (ver genes en Tabla S1). Este panel incluye genes de alta y moderada penetrancia relacionados con

## **Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

el cáncer colorrectal. Los análisis se realizaron mediante la plataforma SOPHIA DDM.

A los pacientes con caracterización molecular somática se les realizó una prueba por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) para el análisis dirigido de variantes frecuentes en los genes BRAF, KRAS y NRAS mediante qPCR (IDYLLA™ *Mutation Tests*). Se analizaron las siguientes variantes:

- **BRAF:** 4 variantes en codón 600 (V600E, V600D, V600K, V600R)
- **EGFR:** Variantes en exón 18, 19 y 21
- **KRAS:** Exones 2, 3 y 4 (I)
- **NRAS:** Exones 2, 3 y 4

Además, se estableció la deficiencia o proficiencia de proteínas MMR mediante inmunohistoquímica para MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2.

4. Verificación de la calidad de la información: Una vez consolidada la información, se procederá a la verificación de la calidad de esta. Esto se realizará a través de revisión de los formularios digitados a cargo de la oficina de monitoria del INC.

**6.5 Sitios de investigación:** Instituto nacional de cancerología (INC): Unidades de oncología clínica, cirugía gastrointestinal, patología oncológica y genética.

**6.6 Aseguramiento y control de la calidad:**

## **Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

Todos los proyectos de investigación aprobados por el Comité de Ética e Investigaciones del INC estarán sujetos al sistema institucional de monitoreo de investigación en todas sus fases: pre-estudio, ejecución y cierre. Esta metodología se implementa con el fin de garantizar la precisión, integridad y fiabilidad de los datos recolectados, minimizando así errores y asegurando la solidez de los resultados obtenidos.

La calidad de los datos se evaluará manualmente desde la recopilación hasta el análisis final. Este proceso abarcará la verificación y validación de los datos, empleando técnicas meticulosas de organización, gestión, limpieza de datos, almacenamiento seguro y trazabilidad de la información. Se adoptarán también medidas estrictas para proteger la confidencialidad y privacidad de los datos de los participantes, cumpliendo con las regulaciones y normativas nacionales e internacionales pertinentes.

Para asegurar la adherencia a estos estándares, se establecerán protocolos detallados y se realizará un seguimiento constante, garantizando así que todo el personal involucrado esté debidamente capacitado y comprometido con los procedimientos de calidad establecidos.

### **6.7 Plan de análisis por cada objetivo específico:**

Objetivo a y b:

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

Las variables demográficas, clínicas y patológicas se describirán mediante medidas de frecuencia absoluta y relativa en el caso de las variables cualitativas y medidas de tendencia central (media, medianas, desviación estándar, rangos mínimo y/o máximo) para las variables cuantitativas.

Objetivo c y d:

Las variables moleculares, es decir la presencia de mutaciones documentadas de línea germinal y de mutaciones somáticas en los casos avanzados o metastásicos, se describirán mediante medidas de frecuencia por tratarse de variables cualitativas.

Los análisis se realizarán usando el *software* estadístico SPSS® versión 29.

**Tabla 1. Definición operativa de las variables**

<b>Identificación</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Naturaleza y nivel de medición</b>	<b>Nivel operativo de</b>
<b>Código de paciente</b>	Numeración arábigos consecutivos asignados en orden cronológico de revisión de historia clínica	Cuantitativa continua	Numeración consecutiva
<b>Identificación</b>	Numero de historia clínica asignado por la institución (RA).	Identificadora	Numero de RA
<b>Variables demográficas (24-27)</b>			

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Naturaleza nivel medición</b>	<b>y Nivel operativo de</b>
<b>Fecha de nacimiento</b>	Fecha de nacimiento registrada en la historia clínica	No aplica	Día – Mes - Año
<b>Edad</b>	Años cumplidos en el momento en que se hizo el diagnóstico histopatológico de cáncer colorrectal.	Cuantitativa continua	Años
<b>Sexo</b>	Características fenotípicas que determinan condición de hombre o mujer	Cualitativa nominal	0. Femenino 1. Masculino 2. Otro
<b>Nacionalidad</b>	País de nacionalidad. Obtenido de historia clínica electrónica.	Cualitativa nominal	País
<b>Departamento de nacimiento o equivalente</b>	Departamento o estado en que la persona nació. Obtenido de historia clínica electrónica.	Cualitativa nominal	Nombre del departamento o estado
<b>Municipio o ciudad de Nacimiento</b>	Municipio o ciudad en que la persona nació. Obtenido de historia clínica electrónica.	Cualitativa nominal	Nombre del municipio o ciudad
<b>Departamento de procedencia - residencia o equivalente</b>	Departamento o estado en el que la persona reside en el momento del diagnóstico. Obtenido de historia clínica electrónica.	Cualitativa nominal	Nombre del departamento o estado
<b>Municipio o ciudad de procedencia</b>	Municipio o ciudad en el que la persona reside en el momento del diagnóstico. Obtenido de historia clínica electrónica.	Cualitativa nominal	Nombre del municipio o ciudad
<b>Variables clínicas (24-27)</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Naturaleza nivel medición</b>	<b>y Nivel operativo de</b>

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

<b>Fecha del diagnóstico</b>	Fecha en la que se hizo el diagnóstico de cáncer colorectal. Obtenido de historia clínica electrónica.	No aplica	Día-Mes-Año
<b>Peso</b>	Kilos registrados al momento del diagnóstico. Obtenido de historia clínica electrónica.	Cuantitativa continua	Kilogramos
<b>Talla</b>	Centímetros de altura registrados al momento del diagnóstico. Obtenido de historia clínica electrónica.	Cuantitativa continua	Centímetros
<b>IMC</b>	Relación entre el peso sobre la talla al cuadrado al momento del diagnóstico. Obtenido de historia clínica electrónica.	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>
<b>ECOG</b>	Evaluación del estado o condición funcional. Se identificará la escala ECOG consignada en la historia del paciente al momento del diagnóstico.	Cualitativa ordinal	1. ECOG 0 2. ECOG 1 3. ECOG 2 4. ECOG 3 5. ECOG 4 6. ECOG 5
<b>Comorbilidades</b>	Corresponde a otras enfermedades no oncológicas asociadas como Diabetes Mellitus, Autoinmunidad, Hipertensión arterial, enfermedad coronaria, tromboembolismo venoso, VIH, amiloidosis, EPOC.	Cualitativa nominal	1. Diabetes 2. Hipertensión arterial 3. Enfermedad coronaria 4. Enfermedad renal crónica 5. Enfermedad tromboembólica venosa 6. EPOC 7. Otras 8. Sin información 1. Ninguna
<b>Diagnóstico de síndrome hereditario</b>	Diagnóstico establecido sobre de síndrome hereditario asociado a	Cualitativa nominal	1. Si 2. No 3. Sin información

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

<b>asociado a cáncer colorectal</b>	cáncer colorrectal en la persona. Obtenido de historia clínica electrónica.		
<b>Caracterizar el diagnóstico síndrome hereditario asociado a cáncer colorrectal</b>	Clasificación de tipo de síndrome de cáncer hereditario asociado a cáncer colorrectal se diagnosticó sobre el sujeto. Obtenido de historia clínica electrónica.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Poliposis adenomatosa familiar</li> <li>2. Síndrome de Lynch</li> <li>3. Otro</li> <li>4. Sin información</li> </ol>
<b>Antecedente personal de cáncer</b>	Historia personal de cáncer invasivo, incluye antecedente de cáncer colorrectal. Obtenido de historia clínica electrónica.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> <li>3. Sin información</li> </ol>
<b>Tipo de antecedente personal de cáncer.</b>	Relación temporal entre el diagnóstico histopatológico de cáncer colorrectal y el del otro cáncer invasivo (sin importar el orden de presentación entre sí). Sincrónico si es $\leq 6$ meses, metacrónico si $> 6$ meses. Obtenido de historia clínica electrónica.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sincrónico</li> <li>2. Metacrónico</li> </ol>
<b>Órgano comprometido por antecedente personal de cáncer</b>	Órgano afectado por el desarrollo de un cáncer invasivo primario. Incluye la presencia de un segundo primario colorrectal. Obtenido de historia clínica electrónica.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Colorrectal</li> <li>2. Otras localizaciones del tracto gastrointestinal</li> <li>3. Mama</li> <li>4. Ovario</li> <li>5. Tejidos blandos</li> <li>6. Neoplasias hematológicas</li> <li>7. SNC</li> <li>8. Melanoma</li> <li>9. Otros</li> </ol>
<b>Historia de consumo de tabaco</b>	Consumo activo o previo de tabaco; hace referencia a cualquier	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol> Sin información

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

	consumo de cigarrillo registrado en los antecedentes toxicológicos de la historia clínica. No se registrará la cantidad de exposición, solo se categorizará si fuma/ha fumado o no.		
<b>Historia de consumo de alcohol</b>	Consumo activo o previo de alcohol; hace referencia a cualquier consumo de licor registrado en los antecedentes toxicológicos de la historia clínica. No importa la cantidad. (Porque la calidad de este dato en la HC no es bueno) Solo se registrará si hay historia de consumo o no.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No 3. Sin información
<b>Historia familiar de cáncer</b>	Historia familiar de cáncer invasivo (cualquier tipo).	Cualitativa nominal	1. Si 2. No 3. Sin información
<b>Historia familiar de cáncer de colorectal</b>	Historia familiar de cáncer de colon o recto	Cualitativa nominal	1. Si 2. No 3. Sin información
<b>Tipo de historia familiar de cáncer colorectal en linaje paterno</b>	Detalle de la cantidad de miembros afectados y grado de consanguinidad de los familiares afectados con cáncer colorectal. Primer grado: padres, hermanos e hijos Segundo grado: abuelos, nietos, tias y tíos. Tercer grado: bisabuelos, primos. De haber antecedente familiar en	Cualitativa nominal	a) 1 miembro en primer grado b) 2 o más en primer grado c) 1 miembro en segundo grado d) 2 o más en segundo grado e) 1 o más en tercer grado f) Desconocido 3. Ninguno

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

	múltiples grados se registrarán los de mayor grado de consanguinidad, en linaje paterno. Obtenido de historia clínica electrónica.		
<b>Tipo de historia familiar de cáncer colorectal en linaje materno</b>	Detalle de la cantidad de miembros afectados y grado de consanguinidad de los familiares afectados con cáncer colorectal. Primer grado: padres, hermanos e hijos Segundo grado: abuelos, nietos, tías y tíos. Tercer grado: bisabuelos, primos. De haber antecedente familiar en múltiples grados se registrarán los de mayor grado de consanguinidad. en linaje materno. Obtenido de historia clínica electrónica.	Cualitativa nominal	g) 1 miembro en primer grado h) 2 o más en primer grado i) 1 miembro en segundo grado j) 2 o más en segundo grado k) 1 o más en tercer grado l) Desconocido m) Ninguno
<b>Evaluación pretest por genética</b>	Evaluación por grupo de genética humana durante su proceso de atención Antes de la realización de pruebas somáticas o germinales.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No 3. Sin información
<b>Evaluación postest por genética</b>	Evaluación por grupo de genética humana durante su proceso de atención, después de la realización de pruebas somáticas o germinales.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No 3. Sin información
<b>Estudios en línea germinal</b>	Persona cuenta con estudios moleculares para determinar la presencia de variantes de línea germinal.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No 4. Sin información

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

<b>Tipo de estudio en línea germinal</b>	Nombre del tipo técnica utilizado en el estudio realizado para evaluación de alteraciones de línea germinal.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. NGS</li> <li>2. Sanger</li> <li>3. Otros</li> <li>3. Sin información</li> </ol>
<b>Síntomas al debut</b>	Descripción de síntomas que llevaron al estudio y posterior diagnóstico de cáncer colorectal. Selección de uno o varios de la lista. Hallazgo incidental hará referencia a la solicitud de estudios de imagen por otro motivo, con diagnóstico posterior de cáncer colorectal invasivo.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dolor abdominal</li> <li>● Sangrado</li> <li>● Anemia</li> <li>● Pérdida de peso</li> <li>● Constipación</li> <li>● Obstrucción intestinal</li> <li>● Tenesmo</li> <li>● Diarrea</li> <li>● Sin información</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Hallazgo incidental</li> </ol>
<b>Tiempo desde el inicio de los síntomas</b>	Tiempo transcurrido en meses desde el inicio de los síntomas referidos por el paciente y el resultado de la biopsia con confirmación histopatológica de cáncer colorectal invasivo. En caso de tener el valor en días se aproximará al mes más cercano (Ej: 43 días se aproximará a un mes, 50 días se aproximará a 2 meses)	Cualitativa categórica	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 0 a 3 meses</li> <li>● 3 a 6 meses</li> <li>● 6 a 12 meses</li> <li>● &gt; 12 meses</li> <li>● Sin información</li> </ul>
<b>Localización del tumor</b>	Sitio anatómico donde se encuentre ubicada la lesión neoplásica primaria de acuerdo con las imágenes diagnósticas y/o colonoscopia.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ciego</li> <li>2. Colon ascendente</li> <li>3. Ángulo hepático</li> <li>4. Colon transverso</li> <li>5. Ángulo esplénico</li> <li>6. Colon descendente</li> <li>7. Colon sigmoides</li> <li>● Recto</li> </ol>

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

<b>Localización pronóstica del tumor</b>	Con base al sitio anatómico del tumor se diferenciará en colon derecho (ciego, colon ascendente, hasta 2/3 proximales de colon transversal) o izquierdo (1/3 distal de colon transversal, colon descendente, sigmoides, recto).	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Colon izquierdo</li> <li>2. Colon derecho</li> <li>8. Sin información</li> </ol>
<b>Tamaño tumoral</b>	Tamaño clínico del tumor al inicio del tratamiento según clasificación AJCC 8th edición al momento del diagnóstico.	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tx</li> <li>• T0</li> <li>• Tis</li> <li>• T1</li> <li>• T2</li> <li>• T3</li> <li>• T4a</li> <li>• T4b</li> <li>3.</li> </ul>
<b>Compromiso nodal inicial</b>	Compromiso nodal clínico al inicio del tratamiento según clasificación AJCC 8th edición al momento del diagnóstico.	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NX</li> <li>• N0</li> <li>• N1a</li> <li>• N1b</li> <li>• N1c</li> <li>• N2a</li> <li>• N2b</li> </ul> <p style="text-align: right;">N3</p>
<b>Metástasis a distancia en estadio inicial</b>	Compromiso a distancia según clasificación AJCC 8th edición al momento del diagnóstico.	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• M0</li> <li>• M1a</li> <li>• M1b</li> <li>• M1c</li> </ul>
<b>Compromiso metastásico en múltiples órganos</b>	Presencia de metástasis que compromete múltiples órganos al momento del diagnóstico.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol> <p>Sin información</p>
<b>Estadio clínico de la enfermedad</b>	Grupo de estadio pronóstico AJCC 8th edición al momento del diagnóstico.	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I</li> <li>• IIA</li> <li>• IIB</li> <li>• IIC</li> <li>• IIIA</li> <li>• IIIB</li> </ul>

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

			<ul style="list-style-type: none"> <li>● IIIC</li> <li>● IVA</li> <li>● IVB</li> <li>● IVC</li> </ul>
<b>Tipo histológico</b>	Descripción del tumor de acuerdo con las características celulares al microscopio descritas por el patólogo sobre el tumor primario o metástasis al momento del diagnóstico.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>a) Adenocarcinoma, NOS</li> <li>b) Mucinoso</li> <li>c) Mixto</li> <li>d) Pobrementemente diferenciado</li> <li>e) Células en anillo de sello</li> </ol>
<b>Grado histológico</b>	De acuerdo a la evaluación de grado nuclear (atipia y mitosis) y necrosis al microscopio descritas por el patólogo sobre el tumor primario o metástasis al momento del diagnóstico.	Cualitativa ordinal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bien diferenciado</li> <li>2. Moderadamente diferenciado</li> <li>3. Pobrementemente diferenciado</li> <li>f) 4. Sin información</li> </ol>
<b>Realización de colostomía derivativa</b>	Indagar sobre la realización de colostomía derivativa durante el proceso de atención en la institución.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> <li>3. Sin información</li> </ol>
<b>Variables moleculares (18-23)</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Naturaleza y nivel de medición</b>	<b>Nivel operativo de</b>
<b>Estudio molecular en línea somática</b>	Realización de estudios moleculares en línea somática por cualquier técnica.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> <li>3. Sin información</li> </ol>
<b>Tipo de estudio molecular en línea somática</b>	Tipo de estudio y técnica molecular realizado en línea somático.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Panel dirigido por NGS</li> <li>2. Panel de variantes para genes específicos por NGS</li> </ol>

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

			3. Panel de variantes para genes específicos por otras técnicas (KRAS, NRAS, BRAF, etc.) 4. Estudio molecular para variantes en gen específico, (KRAS, NRAS, BRAF, etc.). 5. Sin información. 6. Otro.
<b>Variantes somáticas en gen KRAS</b>	Presencia o no de variantes somáticas en gen KRAS al momento del diagnóstico.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No 3. Sin información
<b>Descripción variante en KRAS</b>	Descripción de la variante nomenclatura HGVS o canónica de la variante en gen KRAS	Cualitativa nominal	Ej. G12D
<b>Variantes somáticas en gen NRAS</b>	Presencia o no de variantes somáticas en gen NRAS al momento del diagnóstico.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No 3. Sin información
<b>Descripción variante en NRAS</b>	Descripción de la variante nomenclatura HGVS o canónica de la variante en gen NRAS	Cualitativa nominal	Ej. G13X, A146X
<b>Variantes somáticas en gen BRAF</b>	Presencia o no de variantes somáticas en gen BRAF al momento del diagnóstico.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No 3. Sin información
<b>Descripción variante en BRAF</b>	Descripción de la variante nomenclatura HGVS o canónica de la variante en BRAF	Cualitativa nominal	Ej. V600E
<b>Estado de inestabilidad microsatelital (MMR)</b>	Presencia o no de sistema de reparación proficiente de microsatélites mediante la preservación de 4 proteínas del sistema de reparación medidas por inmunohistoquímica sobre el tumor al momento del	Cualitativa nominal	1. Si 2. No 3. Sin información

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

	diagnóstico (MLH1, PMS2, MLH6, MSH2)		
<b>MMR deficiente</b>	Pérdida de proteínas de reparación del sistema MMR por IHQ del tumor al momento del diagnóstico.		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. MLH1 y PMS2</li> <li>2. MSH2 y MSH6</li> <li>3. Solo PMS2</li> <li>4. Solo MSH6</li> <li>5. Solo MLH1</li> <li>6. Solo MSH2</li> <li>7. MLH1 Y MSH2</li> <li>8. PMS2 Y MSH6</li> </ol>
<b>Gen con variantes de línea germinal en genes relacionados con cáncer colorectal</b>	Gen en el que se identifican variantes de línea germinal relacionadas con cáncer colorectal.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. APC</li> <li>2. MUTYH</li> <li>3. MLH1</li> <li>4. MSH2</li> <li>5. MSH6</li> <li>6. PMS2</li> <li>7. Otros</li> <li>8. Sin información</li> </ol>
<b>Clasificación de variante identificada en línea germinal</b>	Clasificación ACMG de variante identificada a través de estudios en línea germinal.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patogénica</li> <li>2. Probablemente patogénica</li> <li>3. VUS</li> <li>4. Sin información</li> </ol>
<b>Tipo de variante identificada en línea germinal</b>	Tipo molecular de la variante identificada.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Frameshift -Indel</li> <li>2. Nonsense</li> <li>3. Missense</li> <li>4. Gran indel</li> <li>5. Otro</li> <li>6. Sin información</li> </ol>
<b>Confirmación de variante en línea germinal</b>	Confirmación por técnicas ortólogas de variantes en línea germinal identificadas, por limitaciones técnicas o particularidades moleculares del gen (variantes en PMS2 deben ser confirmadas por pseudogen)	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> <li>3. Otro</li> </ol>

## **7. Consideraciones éticas**

Siguiendo lo estipulado en el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993, este proyecto se clasifica dentro de la categoría de "Sin riesgo". Se trata de un estudio transversal y descriptivo basado en la revisión documental. Los datos para la investigación provendrán de las historias clínicas electrónicas de los individuos atendidos en el INC en el periodo comprendido entre 2021 y 2023, así como de las bases de datos y sistemas de información institucionales correspondientes.

Este proyecto encierra importantes implicaciones éticas vinculadas a la privacidad, confidencialidad y seguridad de los datos, en conformidad con la Ley 1581 de 2012 y las "Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos" (CIOMS). Los datos de salud son catalogados como "datos sensibles" dado que reflejan la condición de salud del paciente, requiriendo así un manejo y resguardo especial.

La historia clínica, siendo un documento de carácter reservado que solo puede ser compartido con terceros tras la autorización del paciente, solo será accesada para fines de esta investigación con el aval institucional para el acceso de los datos. La obtención de datos se llevará a cabo siguiendo las normativas establecidas en la Ley 1581 de 2012, la Ley 23 de 1981 y las disposiciones para el tratamiento de información de la historia clínica estipuladas en la Ley 1751 de 2015. Además, acorde al principio de proporcionalidad, solo se

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

recolectarán datos pertinentes a las variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas especificadas en este estudio, y que sean necesarios para cumplir con los objetivos de la investigación.

Para garantizar la privacidad de las participantes, en la etapa de recolección de utilizarán como identificador para el cruce de datos el código institucional de identificación de pacientes RA, posterior a tener los datos, estos se cifrarán utilizando un código alfanumérico asignado a cada participante, manteniendo dicho cifrado tanto en reposo como en tránsito, lo que asegurará la pseudonimización de la información. Se llevarán a cabo auditorías de seguridad de manera periódica y se adoptarán las mejores prácticas para proteger la seguridad de los datos genómicos, de acuerdo con lo establecido en el artículo 4 de la Ley 1581 del 2012. Estas medidas robustecerán la integridad y confidencialidad de los datos a lo largo de toda la investigación.

La seguridad de los datos es prioritaria en este estudio. Por lo tanto, se almacenarán en dispositivos locales o en nubes seguras dentro del entorno digital del INC (Microsoft), bajo la supervisión estricta de la Unidad Funcional de Oncología Clínica y el Grupo de Patología Oncológica. El acceso a estos datos estará restringido exclusivamente a los miembros del equipo de investigación autorizados, con el investigador principal como responsable de su custodia.

El procesamiento de los datos se llevará a cabo en sistemas informáticos de propiedad de los investigadores, garantizando que su uso se limite únicamente a los fines de este estudio. Se

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

ha establecido un periodo de retención de datos de dos años tras la finalización del proyecto, para permitir correcciones o análisis adicionales que puedan ser requeridos por revisores de publicaciones científicas o presentaciones en conferencias. Una vez transcurrido este periodo, los datos serán destruidos de forma segura.

Se mantendrá la confidencialidad de los participantes, y cualquier divulgación o publicación derivada del estudio evitará la identificación de los individuos. Esto respalda la adherencia a los principios éticos y la protección de los derechos de privacidad y confidencialidad de los participantes.

Los investigadores del estudio declaran no presentar conflicto de interés con alguno de los elementos a revisar en el presente proyecto.


### 8. Cronograma

Fase	Nombre de la actividad	Horizonte del proyecto en meses		Duración		Responsable
		Mes inicio	Mes fin	# horas por mes	# Meses	
<b>Fase de Pre-estudio</b>	Actividades encaminadas a la emisión del acta de inicio	1	2	8	1	CC
<b>Fase de Ejecución</b>	Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, bases de datos, registros filmicos, muestras de tejidos, registros imagenológicos u otras)	2	4	8	2	CC
	Selección de las unidades de análisis	2	4	8	2	CC
	Procesamiento de muestras biológicas	No aplica				
	Aplicación de encuestas/realización de grupos focales	No aplica				
	Análisis de datos (elaboración de las salidas del análisis (tablas, gráficos, esquemas, etc.))	6	8	8	2	CC, DB, JR
	Elaboración y sometimiento de productos (manuscritos científicos-ponencias)	7	9	8	2	CC, DB, JR
	Aprobación de productos (manuscritos científicos-ponencias)	8	9	8	1	CC, DB, JR
	Elaboración y sometimiento del informe final.	7	9	8	2	CC, DB, JR
<b>Fase de Cierre</b>	Disposición final de archivos	9	9	10	1	CC, DB, JR
	Disposición final base de datos	9	9	10	1	CC, DB, JR
	Disposición final muestras biológicas	No aplica				
	Cierre definitivo del estudio	9	9	10	1	CC, DB, JR

# Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

## 9. Presupuesto

	INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ESE						GSI-P06-F-13		
	GESTIÓN DEL SISTEMA DE DESEMPEÑO INSTITUCIONAL						7		
	PRESUPUESTO TOTAL DE LA PROPUESTA POR FUENTES DE FINANCIACIÓN Y PERIODOS DE TIEMPO						10-03-2022		
								Página 1 de 1	
CONCEPTOS PRESUPUESTALES	FUENTES DE FINANCIACIÓN							TOTAL	
	FUNCIONAMIENTO								
	AÑO 1 <<2023>>	AÑO 2 <<2024>>	AÑO 3 <<AAAA>>	AÑO 4 <<AAAA>>	AÑO 5 <<AAAA>>	AÑO 6 <<AAAA>>	TOTAL		
Talento humano	10.935.672,00	14.791.430,40	0	0	0	0	25727102,4	25.727.102,40	
Servicios técnicos	-	275.550,00	0	0	0	0	275550	275.550,00	
Compra de equipos	-	-	0	0	0	0	0	-	
Materiales y suministros	-	-	0	0	0	0	0	-	
Comunicaciones y transporte	-	-	0	0	0	0	0	-	
Impresos y publicaciones	-	2.000.000,00	0	0	0	0	2000000	2.000.000,00	
Viáticos y gastos de viaje	-	-	0	0	0	0	0	-	
Gastos operacionales	-	-	0	0	0	0	0	-	
Reordenamiento y reforzamiento estructural	-	-	0	0	0	0	0	-	
Gastos desplazamientos contratistas	-	-	0	0	0	0	0	-	
Dotación logística	-	-	0	0	0	0	0	-	
Gastos Administrativos	7.136.400,00	3.568.200,00	0	0	0	0	10704600	10.704.600,00	
<b>TOTAL</b>	<b>18.072.072,00</b>	<b>20.635.180,40</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>38.707.252,40</b>	<b>38.707.252,40</b>	

## **10. Resultados**

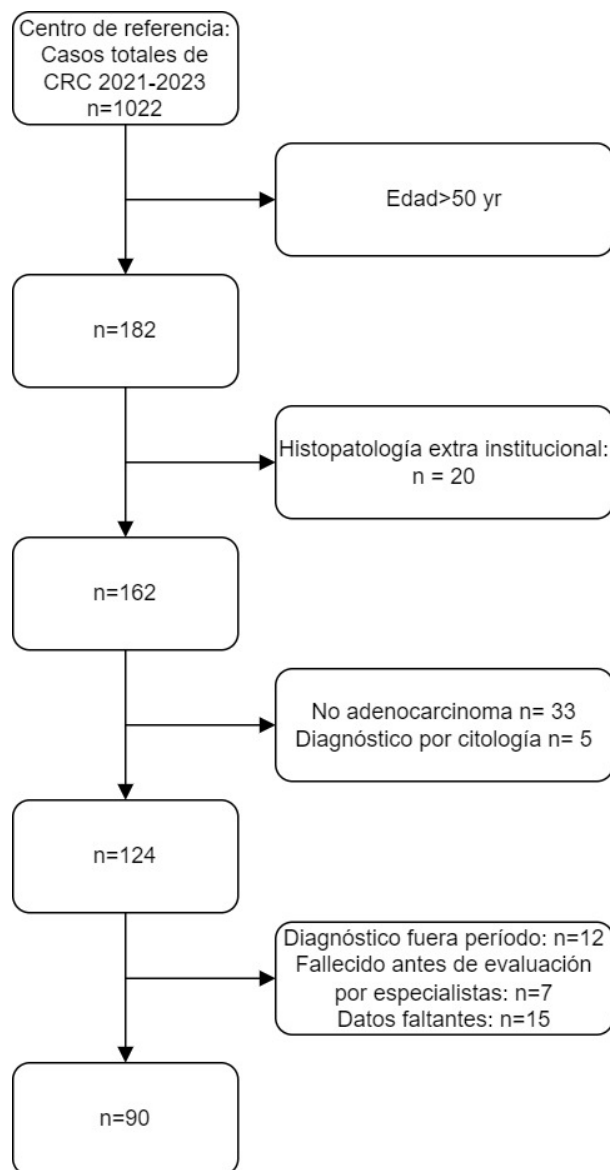
### **Participantes**

Se identificaron un total de 1022 casos de CCR entre los años 2021 y 2023; sin embargo, solo 182 de estos correspondían a pacientes menores de 50 años, por lo que solo estos fueron considerados elegibles. De las HCE revisadas, 92 (50.6%) fueron excluidas: 54 (58.7%) por no cumplir los criterios de inclusión y 38 (41.3%) por cumplir criterios de exclusión. De esta manera, se obtuvieron 90 HCE para el análisis (Figura 1).

*Figura 1. Flujograma de selección de los casos.*

## Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen



La mediana de edad de la población de estudio fue de 44 años (rango: 19-49). El 95.6% de los casos fueron naturales de Colombia, mientras que el resto fueron naturales de Venezuela (n=3) e India (n=1) (Tabla 2). El 82.2% no presentaron comorbilidades y se encontraban en buena condición funcional según la escala ECOG (ECOG 0-1: 85.5%). El 37.7% de los pacientes padecían de sobrepeso u obesidad. La proporción de consumo de tabaco en algún momento de la vida fue del 20% y de licor del 5.6%.

**Tabla 2. Características clínicas de la población con CCR-PT.**

Características clínicas	CCR-PT (n=90)
Edad al diagnóstico, años	
Mediana (Rango)	44 (19 – 49)
Sexo, No. (%) (n=90)	
Masculino	47 (47,8)
Femenino	43 (52,2)
Nacionalidad, No. (%)	
Colombiano	86 (95,6)
Extranjero	4 (4,4)
Comorbilidades, No. (%)	
Si	12 (13,3)
No	74 (82,2)
Desconocido	4 (4,4)
Tipo de comorbilidad, No. (%) (n=12)	
Hipertensión arterial	6 (50)
Embolia pulmonar	1 (8,3)
Enfermedad cardíaca	1 (8,3)
Asma	1 (8,3)
Hipotiroidismo	1 (8,3)
Epilepsia	1 (8,3)
Esquizofrenia	1 (8,3)

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>), No. (%) (n=90)</b>	
<18,5	6 (6,6)
18,5 – 24,9	50 (55,5)
25,0 – 29,9	30 (33,3)
30,0 – 34,9	3 (3,3)
35,0 – 39,9	1 (1,1)
<b>ECOG, No. (%) (n=90)</b>	
0	36 (40%)
1	41 (45,5)
2	9 (10)
3	4 (4,5)
<b>Diagnóstico de síndrome hereditario asociado a</b>	
<b>CCR, No. (%)</b>	
Si	5 (5,6)
No	73 (81,1)
Desconocido	12 (13,3)
<b>Historia personal de cáncer, No. (%)</b>	
Si	5 (5,6)
No	79 (87,8)
Desconocido	6 (6,7)
<b>Consumo de tabaco, No. (%)</b>	
Alguna vez	18 (20)

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

Nunca	43 (47,8)
Desconocido	6 (6,7)

Consumo de alcohol, No. (%)

Alguna vez	5 (5,6)
Nunca	56 (62,2)
Desconocido	29 (32,2)

Historia familiar de cáncer, No. (%)

Si	41 (45)
No	25 (27,8)
Desconocido	24 (26,7)

Historia familiar de CCR, No. (%)

Si	11 (12,2)
No	56 (62,2)
Desconocido	23 (25,6)

Síntomas al debut, No. (%)

Si	78 (86,7)
No	1 (1,1)
Desconocido	11 (12,2)

Tiempo desde el inicio de los síntomas, No. (%)

0-3m	20 (22,2)
3-6m	17 (18,9)
6-12m	20 (22,2)

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

>12m	12 (13,3)
Desconocido	9 (10)
<b>Estadificación clínica (AJCC8), No. (%)</b>	
I	2 (2,2)
II	11 (12,2)
III	38 (42,2)
IV	39 (43,3)
<b>Subtipo histológico, No. (%)</b>	
Adenocarcinoma NE	62 (68,9)
Otros subtipos de adenocarcinoma (OMS)	28 (31,1)
Mucinoso	18 (20)
Células en anillo de sello	4 (4,4)
Mixto	3 (3,3)
Indiferenciado	3 (3,3)
<b>Grado tumoral, No. (%)</b>	
Bien diferenciado	14 (15,6)
Moderadamente diferenciado	46 (51,1)
Pobrementemente diferenciado	18 (13,3)
Desconocido	12 (13,3)
<b>Necesidad de colostomía, No. (%)</b>	
Si	29 (32,2)

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

---

No	60 (66,7)
Desconocido	1 (1,1)

---

Abreviaturas: CCR: cáncer colorrectal, DE: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, M: meses, NE: no especificado.

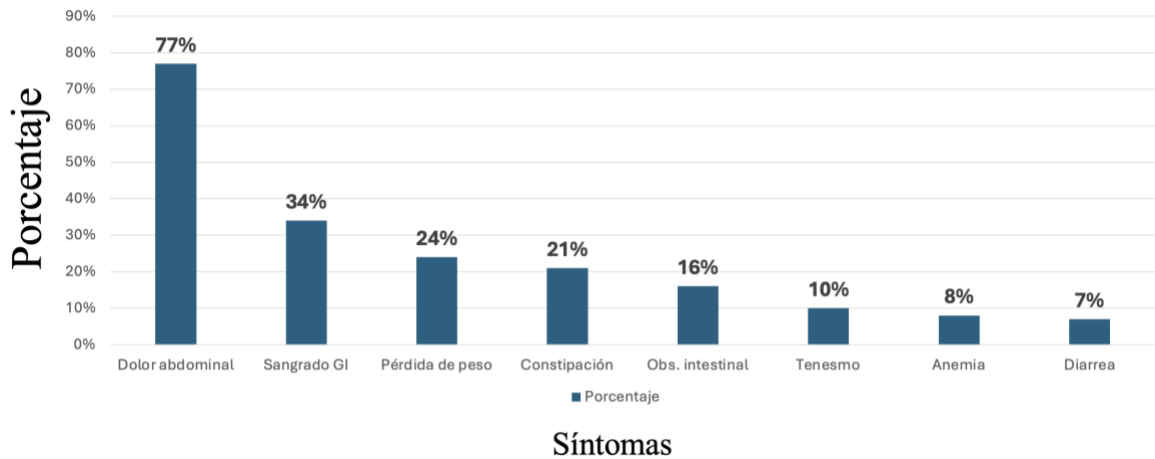
Con respecto a la historia personal y familiar de cáncer, el 5.6% había padecido previamente de una neoplasia maligna y el 6.7% no tenía datos registrados. En relación con los antecedentes familiares, aunque el 45% de los pacientes tenían antecedentes familiares (en cualquier grado) de cualquier tipo de cáncer, el 12.2% correspondía a cáncer colorrectal (n=11), siendo el linaje paterno el más informativo (n=9).

La presencia de síntomas al debut fue un hallazgo constante (86.7%). Los síntomas más frecuentes fueron dolor abdominal y sangrado gastrointestinal (Figura 2), con un intervalo de tiempo al diagnóstico mayor a 3 meses en el 54.4% de los casos y mayor a 6 meses en el 35.5%. El 85.5% de los casos se clasificaron como estadios III y IV (TNM clínico por AJCC8) al momento del diagnóstico.

***Figura 2. Frecuencia de los síntomas de presentación inicial en pacientes diagnosticados con CCR-PT.***

## Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen



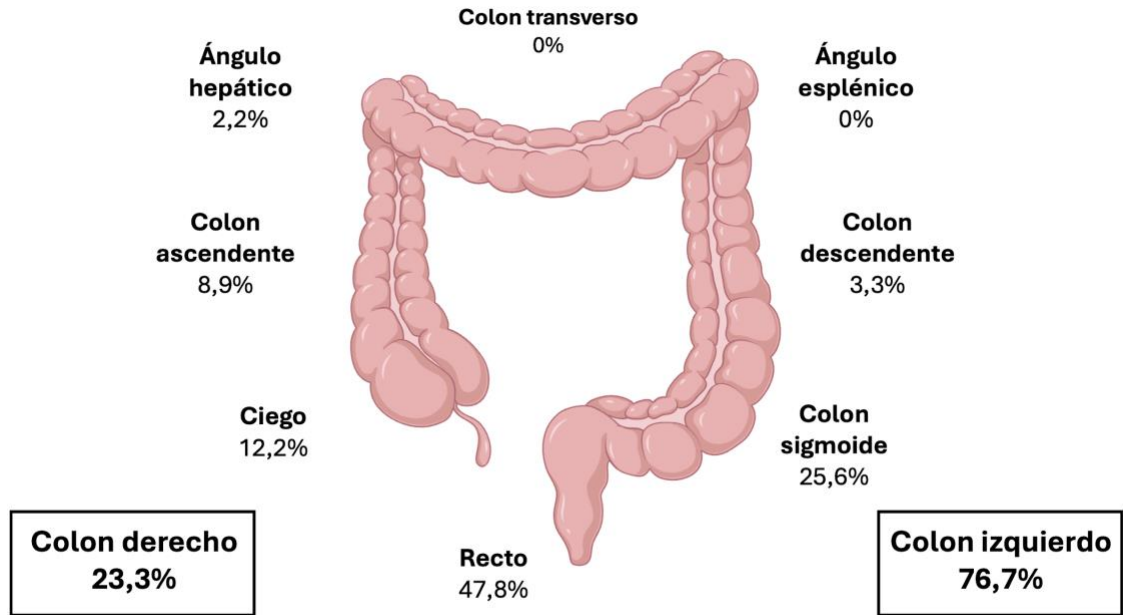
Abreviaturas: GI: gastrointestinal, Obs.: obstrucción.

La localización más frecuente de los tumores fue en el colon izquierdo (76.7%), originándose particularmente en el colon sigmoidees y el recto (73.4%) (Figura 3). El subtipo histológico más común fue el adenocarcinoma no especificado (68.9%), seguido por la variante mucinosa en el 20% de los casos, células en anillo de sello en el 4.4%, y mixto e indiferenciado con el 3.3% cada uno. El grado de diferenciación más común fue el moderado (51.1%).

**Figura 3. Localización anatómica y frecuencia de presentación de los CCR en los casos.**

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen



El 24.4% de los pacientes fueron remitidos a consulta de genética, y solo al 22.2% (n=20) se les realizaron estudios genéticos en línea germinal (Tabla 3). Se encontraron hallazgos en la mitad de los pacientes testeados (n=10), pero solo el 30% (n=6) correspondieron a variantes patogénicas o probablemente patogénicas (P/LP). Las variantes encontradas afectaban principalmente genes relacionados con la reparación del DNA, seguidos de genes relacionados con el ciclo celular (Tabla 4). De acuerdo con estos hallazgos, se diagnosticó síndrome de Lynch en 5 pacientes (25% de los testeados, n=20). Tres de ellos presentaban variantes de MLH1, mientras que en los 2 restantes, aunque no se realizó una prueba confirmatoria para el gen PMS2, se hizo el diagnóstico teniendo en cuenta la clínica de CCR-PT, los estudios de inmunohistoquímica y la variante documentada (Tabla 4).

En el 52.2% (n=47) de los casos se realizaron estudios moleculares somáticos, especialmente en pacientes en estadio IV. En esta población testada, el 46.8% (n=22) presentó variantes en

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

*KRAS*, localizadas principalmente (90.8%, n=20) en el exón 2 (codones 12 y 13). Las variantes de *NRAS* fueron menos frecuentes (8.5%, n=4), no se presentaron comutaciones y no se identificaron casos con variantes en *BRAF*.

De la población testeada (n=75), el 20% (n=15) presentaron pérdida de la expresión de proteínas MMR por inmunohistoquímica (Tabla 3). De este subgrupo de pacientes, solo el 60% (n=9) fueron testeados en busca de variantes en línea germinal. No se realizaron otros estudios somáticos, como la prueba de hipermetilación del promotor de *MLH1*. Siete de los diez pacientes con hallazgos los estudios germinales presentaban alteraciones en la inmunohistoquímica para inestabilidad microsatelital: cinco con pérdida de una proteína principal y otra secundaria (n=3 con *MLH1/PMS2* y n=2 con *MSH2/MSH6*), y dos pacientes con pérdida únicamente de *PMS2*. El paciente proveniente de la India no presentó alteraciones somáticas ni germinales.

**Tabla 3. Relación de casos con estudios en línea germinal y somática realizados.**

Estudios de línea germinal	Frecuencia
Variantes germinales (n=20), No. (%)	
Presentes	10 (50)
Ausentes	10 (50)
Tipo de variable encontrada (n=10), No. (%)	
Patogénica	5 (50)
Probablemente patogénica	1 (10)

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

VSI	4 (40)
-----	--------

Estudios de línea somática

Variantes somáticas encontradas (n=47), No. (%)	
<i>KRAS</i>	22 (46,8)
<i>NRAS</i>	4 (8,5)
<i>BRAF</i>	0 (0)
Ninguna	21 (44,7)

Tipo de variante somática en *KRAS* (n=22), No.

(%)

G12C	10 (45,4)
G12D	3 (13,6)
G13X	7 (31,8)
A146X	2 (9,1)

Tipo de variante somática en *NRAS* (n=4), No.

(%)

Q61X	2 (50)
G12X	1 (25)
Desconocido	1 (25)

Subtipo molecular por IHQ (n=75), No. (%)

pMMR	60 (80)
dMMR	15 (20)

Proteínas ausentes por IHQ (n=15), No. (%)

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

MLH1 + PMS2	9 (60)
MSH2 + MSH6	1 (6,6)
Sólo MSH6	1 (6,6)
Sólo PMS2	3 (20)
No evaluable	1 (6,6)

Abreviaturas: pMMR: reparación de microsatélites íntegro (o proficiente), dMMR: reparación de microsatélites deficiente, IHQ: inmunohistoquímica, VSI: variante de significado incierto.

**Tabla 4. Variantes de línea germinal.**

	Gen	HGVS	Proteína	Cigocidad	VAF/Profundidad	AC MG
1	<i>MLH1</i>	c.1624C>T	p.Gln542*	Het	(45.7% ; 242X)	P
2	<i>MLH1</i>	c.1989G>A	p.(Glu663=)	Het	(51.6%; 262X)	P
3	<i>MLH1</i>	c.1039del	p.Thr347Leufs* 20	Het	(50.7%; 112X)	LP
4	<i>PMS2</i>	c.989-2A>G	IVS	Het	(44.4%;84X)	P
5	<i>PMS2</i>	c.2182_2184delAC TinsG	p.Thr728Alafs* 7	Het	(34.0%;87X)	P

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

6	<i>NFI</i>	c.910C>T	p.Arg304*	Het/Mos	(29.4%;160X )	P
---	------------	----------	-----------	---------	------------------	---

Abreviaturas: ACMG: clasificación de la variante según el Colegio Americano de Genética Médica (American College of Medical Genetics), Het: heterocigota, HGVS: nomenclatura según Human Genome Variation Society, Mos: mosaicismo, P: patogénica, LP: probablemente patogénica (Likely Pathogenic), VAF: frecuencia alélica. Todos los pacientes presentaron dMMR.

### **11. Discusión**

Este estudio, hasta donde sabemos, constituye una de las cohortes de pacientes con CRC-PT más grandes de Latinoamérica (11–13). Nuestros resultados se comportan de manera similar a los ya reportados a nivel mundial. La mediana de edad fue de 44 años, con igual proporción de hombres y mujeres, y pocas comorbilidades. Es importante tener en cuenta este aspecto, dada la alta carga de morbilidad que representa la enfermedad, así como los efectos de varios de los tratamientos utilizados en pacientes que pueden tener una expectativa de vida prolongada (35,36)

En nuestra población, encontramos un alto porcentaje de pacientes que debutan con enfermedad sintomática, siendo los síntomas más frecuentes el dolor abdominal y el sangrado gastrointestinal. Del mismo modo, se observó un tiempo prolongado entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. Estos hallazgos contrastan con las estadísticas locales, donde la mediana del tiempo de espera al diagnóstico es de 20 días para la población general (Rango 8-40) (37). Estos hallazgos son similares a los reportados en otros estudios (10,38–40) y existen varias posibles hipótesis al respecto.

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

La primera es que, al estar por debajo de la edad de inicio de la mayoría de los programas de cribado en el mundo (6), hay una baja probabilidad de diagnóstico en etapas asintomáticas. Además, debido a que las manifestaciones más frecuentes del CCR-PT reportadas en nuestro estudio son compartidas con otras entidades benignas (dolor abdominal, sangrado), se puede dar una malinterpretación que conlleva a retrasos en la solicitud de ayudas diagnósticas. Esto a menudo se combina con la confianza y subestimación de los síntomas por parte de la población joven, lo que, en conjunto con lo anteriormente descrito, contribuye a los retrasos en el diagnóstico y tratamiento (10,40).

En el presente estudio, la mayor parte de los pacientes fueron diagnosticados con enfermedad localmente avanzada o metastásica (estadio III: 42.2%, IV: 43.3%), lo cual se asemeja a lo reportado en un centro de Estados Unidos (III: 27-32%, IV: 60%) (38) y otro en Reino Unido (IV: 55%) (41), pero es mayor a lo descrito en otro hospital en Utah, Estados Unidos (III: 43%, IV: 28%)(39). Al respecto, no hay una explicación clara. Algunos estudios muestran una mayor proporción de alteraciones moleculares relacionadas con un comportamiento clínico más agresivo (8,42), mientras que otros indican que los tumores, tanto clínica como molecularmente, son similares y no varían en función de la edad (38).

En nuestro caso, el retraso en el diagnóstico fue el factor que más influyó en nuestros hallazgos. Dado que estos pacientes no son testeados en fases asintomáticas, no se descarta que se trate de un sesgo de selección, ya que la enfermedad sintomática se relaciona con etapas más avanzadas.

## **Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

El análisis histológico, similar a un estudio en España (28), mostró una alta prevalencia de tumores mucinosos (21%). No es claro el origen de este hallazgo, pero es probable que esta histología repercuta en los desenlaces clínicos debido a su menor respuesta a la quimioterapia y radioterapia (43).

Dentro de los genes asociados con predisposición a CCR, los más afectados en nuestra cohorte por variantes germinales fueron *MLH1* (50%, n=3) y *PMS2* (33.3%, n=2), sin encontrar variantes en *APC*, *MUTYH* u otros. Según estos hallazgos, se hizo el diagnóstico de síndrome de Lynch en el 25% (n=5) de la población testeada (n=20). Este porcentaje es mayor que el reportado por otros estudios en población de Estados Unidos (29,44,45) que ronda el 10-12%, pero creemos que nuestro resultado puede deberse a la baja población testeada, o a que en nuestro entorno los pacientes con dMMR por IHQ tienen mayor probabilidad de acceder al testeo germinal. Sin descartar diferencias étnico-raciales, como lo mostró el estudio de Seagle et al. En este estudio, también se encontró que la población hispana tiene una mayor prevalencia de alteraciones en *MLH1* comparado con otras poblaciones (judíos ashkenazíes, blancos, negros, asiáticos) (45).

El 20% (n=15) de los pacientes testeados por IHQ para proteínas MMR (n=75) presentaron dMMR, lo cual es mayor al 5-10% reportado en otras cohortes de Estados Unidos y España (28,29,38). No podemos hacer hipótesis al respecto, dado que el testeo germinal solo se realizó en 9 pacientes y el acceso a pruebas como la hipermetilación del promotor de *MLH1* en nuestro medio es extremadamente baja. Con referencia a los estudios moleculares somáticos, acorde con otros reportes donde la frecuencia de variantes de *KRAS*, *NRAS* y

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

BRAF son de 45-50%, 4-6% y 4-7% respectivamente (8,38,46), en nuestro estudio las frecuencias fueron de 46.8% (KRAS), 8.5% (NRAS) y 0% (BRAF). Estos hallazgos podrían estar relacionados con mejores desenlaces; sin embargo, no es posible establecer el impacto pronóstico o predictivo, ya que esto está fuera del alcance del estudio. Es destacable que, en nuestro medio, la realización del testeo somático tuvo una mayor cobertura que el germinal (52.2% vs 22.2%). Esto se explica por el mayor acceso y facilidad para su solicitud, junto con menores costos. También es importante señalar la alta frecuencia de mutaciones KRAS G12C en nuestra población con CCR-PT, la cuál es al día de hoy la única potencialmente accionable.

A pesar de ser una de las cohortes locales más grandes, es un estudio de corte transversal, retrospectivo y llevado a cabo en un solo centro. Otra gran debilidad es el bajo porcentaje de testeo germinal, lo cual se debe, en parte, a que, a pesar de encontrarnos en un centro de referencia en cáncer a nivel nacional, existe desconocimiento de la importancia del mismo (4), junto con múltiples barreras de acceso al testeo para las que estamos trabajando. Siguiendo las recomendaciones internacionales, hubiese sido valioso explorar de forma más profunda la presencia de alteraciones somáticas genéticas y epigenética(8,42,47), así como alteraciones en la microbiota o la exposición a agentes ambientales en busca de explicaciones a nuestros hallazgos. El estudio también tiene la limitación de no comparar de manera directa con la población mayor de 50 años, ni incluir la medición de desenlaces clínicos (ej. morbilidad o mortalidad).

## **12. Conclusiones**

Nuestra cohorte aporta información valiosa sobre el comportamiento clínico, patológico y molecular del CCR-PT en latino américa, y subraya la importancia de continuar investigando en este grupo de pacientes. Encontramos hallazgos clínicos y patológicos similares respecto otros estudios realizados en países occidentales, sin embargo, una menor frecuencia de mutaciones germinales en APC y MUTYH. En esta cohorte, la mutación somática más frecuente fue KRAS G12C. No obstante, existen aún grandes barreras para el testeo somático y, en especial, para el testeo germinal, lo cual constituye un reto a vencer en el corto plazo.

### **13. Referencias**

1. Global burden of gastrointestinal cancers [Internet]. [cited 2024 Jun 25]. Available from: <https://gco.iarc.fr/stories/gastro-intestinal/en>
2. Siegel Mph RL, Giaquinto AN, Ahmedin |, Dvm J, Siegel RL. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Jun 27];74(1):12–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21820>
3. Magnitud, tendencia y acceso a los servicios de salud en las personas con enfermedades de alto costo 2023 - Cuenta de Alto Costo [Internet]. [cited 2024 Jun 25]. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/publicaciones/magnitud-tendencia-y-acceso-a-los-servicios-de-salud-en-las-personas-con-enfermedades-de-alto-costo-2023/>
4. Cavestro GM, Mannucci A, Balaguer F, Hampel H, Kupfer SS, Repici A, et al. Delphi Initiative for Early-Onset Colorectal Cancer (DIRECt) International Management Guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Jun 26];21(3):581-603.e33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36549470/>
5. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Increasing Disparities in the Age-Related Incidences of Colon and Rectal Cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 Jun 27];150(1):17–22. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/1920838>
6. Ustáriz ACM, Macías SG, Sánchez RB, Pardo JC, Guerrero AB, Mora MG, et al. Actualización en la tamización del cáncer colorrectal. *Rev Colomb Cancerol*

- [Internet]. 2023 Jul 27 [cited 2024 Jun 25];27:291–300. Available from:  
<https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/931>
7. Akimoto N, Ugai T, Zhong R, Hamada T, Fujiyoshi K, Giannakis M, et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Jun 25];18(4):230–43. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33219329/>
  8. Lieu CH, Golemis EA, Serebriiskii IG, Newberg J, Hemmerich A, Connelly C, et al. Comprehensive Genomic Landscapes in Early and Later Onset Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Jun 28];25(19):5852–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31243121/>
  9. Zaborowski AM, Abdile A, Adamina M, Aigner F, D’Allens L, Allmer C, et al. Characteristics of Early-Onset vs Late-Onset Colorectal Cancer: A Review. *JAMA Surg* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Jun 25];156(9):865–74. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34190968/>
  10. Done JZ, Fang SH. Young-onset colorectal cancer: A review. *World J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun 25];13(8):856–66. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34457191/>
  11. Baez-Duarte JP, Chaves JJ, Chaves-Cabezas V, Africano-Lopez F, Ochoa-Vera M, Tovar-Fierro G. Cáncer colorrectal de inicio temprano: un estudio en una población colombiana. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2024 Mar 20;39(1):29–36.
  12. Silva ACB, Vicentini MFB, Mendoza EZ, Fujiki FK, da Fonseca LG, Braghiroli MIFM, et al. Young-age onset colorectal cancer in Brazil: Analysis of incidence, clinical features, and outcomes in a tertiary cancer center. *Curr Probl Cancer*

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

- [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Jul 3];43(5):477–86. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30826126/>
13. Calderillo-Ruiz G, Herrera M, Itzel V, Carbajal-López B, Muñoz W, Perez Yopez E, et al. P-160 Young Latin American population with colorectal cancer: Characteristics of bad prognosis. *Ann Oncol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Jul 3];32:S154. Available from:  
<http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753421014046/fulltext>
14. Colorectal Cancer — Cancer Stat Facts [Internet]. [cited 2024 Jul 8]. Available from:  
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>
15. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 Jul 8];66(4):683–91. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26818619/>
16. Keum NN, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Jun 25];16(12):713–32. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31455888/>
17. Análisis de costo utilidad de la tamización global del cáncer colorrectal a partir de los 45 años comparado con la tamización a partir de los 50 años en Colombia. 2022 Jan 25 [cited 2024 Jul 8]; Available from:  
<https://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/58634>
18. De Divitiis C, Nasti G, Montano M, Fisichella R, Iaffaioli RV, Berretta M. Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: Between

- hope and reality. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Nov 11 [cited 2024 Jul 8];20(41):15049. Available from: [/pmc/articles/PMC4223238/](#)
19. Jin Z, Sinicrope FA. Prognostic and Predictive Values of Mismatch Repair Deficiency in Non-Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Jan 2 [cited 2024 Jul 8];13(2):1–16. Available from: [/pmc/articles/PMC7830023/](#)
20. Zhu G, Pei L, Xia H, Tang Q, Bi F. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Mol Cancer* 2021 201 [Internet]. 2021 Nov 6 [cited 2024 Jul 8];20(1):1–17. Available from: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-021-01441-4>
21. Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, Tabernero J. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2024 Jul 8];28(11):2648–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045527/>
22. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Jul 8];31(10):1291–305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702383/>
23. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Ann Oncol* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jul 8];34(1):10–32. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753422041928/fulltext>

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

24. Cann CG, LaPelusa MB, Cimino SK, Eng C. Molecular and genetic targets within metastatic colorectal cancer and associated novel treatment advancements. *Front Oncol*. 2023 Jun 20;13:1176950.
25. Alese OB, Wu C, Chapin WJ, Ulanja MB, Zheng-Lin B, Amankwah M, et al. Update on Emerging Therapies for Advanced Colorectal Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet* [Internet]. 2023 May [cited 2024 Jul 8];43(43). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37155942/>
26. Spaander MCW, Zauber AG, Syngal S, Blaser MJ, Sung JJ, You YN, et al. Young-onset colorectal cancer. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jul 8];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37105987/>
27. Park L, O'Connell K, Herzog K, Chatila W, Walch H, Palmaira RLD, et al. Clinical features of young onset colorectal cancer patients from a large cohort at a single cancer center. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jul 8];37(12):2511–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36441197/>
28. Perea J, Marti M, Espin E, Hernandez-Villafranca S, Orihuela P, Vidal Tocino R, et al. Cohort profile: the Spanish Early-onset Colorectal Cancer (SECOC) cohort: a multicentre cohort study on the molecular basis of colorectal cancer among young individuals in Spain. *BMJ Open* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jun 28];11(12):e055409. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/11/12/e055409>
29. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, Zhao W, Yilmaz A, Miller K, et al. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 Apr 1

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

[cited 2024 Jun 28];3(4):464–71. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27978560/>

30. Zaborowski AM, Abdile A, Adamina M, Aigner F, D’Allens L, Allmer C, et al. Characteristics of Early-Onset vs Late-Onset Colorectal Cancer: A Review. *JAMA Surg* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Jul 8];156(9):865–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34190968/>
31. Global Cancer Observatory [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
32. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi DJ, John A, et al. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Jul 8];14(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406504/>
33. Cortés A, Bravo LE, García LS, Collazos P. Colorectal cancer incidence, mortality and survival in Cali, Colombia, 1962-2012. *Salud Publica Mex*. 2014;56(5):457–64.
34. Muller C, Ihionkhan E, Stoffel EM, Kupfer SS. Disparities in Early-Onset Colorectal Cancer. *Cells* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Jul 8];10(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33925893/>
35. Rutherford C, Ju A, Kim B, Wiltink L, Acret L, White K. How consequences of colorectal cancer treatment are managed: a qualitative study of stakeholder experiences about supportive care and current practices. *Support Care Cancer*. 2023 May 1;31(5).
36. Bruheim K, Guren MG, Skovlund E, Hjermstad MJ, Dahl O, Frykholm G, et al. Late side effects and quality of life after radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol*

**Caracterización Clínica, Patológica y Molecular del Cáncer Colorrectal de Presentación Temprana en un Centro de Referencia (2021-2023)**

Camilo Cáceres-Galvis, Julián Riaño, Diego-Felipe Ballen

- Biol Phys [Internet]. 2010 Mar 15 [cited 2024 Jul 7];76(4):1005–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19540058/>
37. Situación del cáncer en la población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2022 - Cuenta de Alto Costo [Internet]. [cited 2024 Jul 7]. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/publicaciones/situacion-del-cancer-en-la-poblacion-adulta-atendida-en-el-sgsss-de-colombia-2022/>
38. Cercek A, Chatila WK, Yaeger R, Walch H, Fernandes GDS, Krishnan A, et al. A Comprehensive Comparison of Early-Onset and Average-Onset Colorectal Cancers. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jun 25];113(12):1683–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34405229/>
39. Gottschalk Z, Redman MW, Baker KK, Ulrich CM, Siegel EM, Figueiredo JC, et al. Comparison of the disease presentation of early- vs. later-onset colorectal cancer within the prospective ColoCare study. *J Clin Oncol*. 2024 Jan 20;42(3\_suppl):91–91.
40. Yarden RI, Newcomer KL, Board NTYA. Abstract 3347: Young onset colorectal cancer patients are diagnosed with advanced disease after multiple misdiagnoses. *Cancer Res*. 2019 Jul 1;79(13\_Supplement):3347–3347.
41. Fontana E, Jones C, Misch A, Schlauch D, Spigel DR, Arkenau H-T, et al. Early-onset colorectal cancer: Real-world genomic data from the community-based Sarah Cannon Cancer Centers Network. *J Clin Oncol*. 2022 Feb 1;40(4\_suppl):198–198.
42. Antelo M, Balaguer F, Shia J, Shen Y, Hur K, Moreira L, et al. A High Degree of LINE-1 Hypomethylation Is a Unique Feature of Early-Onset Colorectal Cancer. *PLoS One* [Internet]. 2012 Sep 25 [cited 2024 Jun 28];7(9):e45357. Available from:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0045357>

43. Catalano V, Loupakis F, Graziano F, Bisonni R, Torresi U, Vincenzi B, et al. Prognosis of mucinous histology for patients with radically resected stage II and III colon cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2024 Jun 28];23(1):135–41. Available from: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753419390544/fulltext>
44. Mork ME, You YN, Ying J, Bannon SA, Lynch PM, Rodriguez-Bigas MA, et al. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in Adolescents and Young Adults With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2024 Jul 7];33(31):3544–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26195711/>
45. Seagle HM, Keller SR, Tavgigian S V., Horton C, Holowatyj AN. Clinical Multigene Panel Testing Identifies Racial and Ethnic Differences in Germline Pathogenic Variants Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2023 Sep 10 [cited 2024 Jul 6];41(26):4279–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37319387/>
46. Willauer AN, Liu Y, Pereira AAL, Lam M, Morris JS, Raghav KPS, et al. Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer. *Cancer* [Internet]. 2019 Jun 15 [cited 2024 Jun 29];125(12):2002–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854646/>
47. Lander EM, Rivero-Hinojosa S, Aushev VN, Jurdi AA, Liu MC, Eng C. Evaluation of genomic alterations in early-onset versus late-onset colorectal cancer. [https://doi.org/10.1200/JCO20234116\\_suppl3511](https://doi.org/10.1200/JCO20234116_suppl3511) [Internet]. 2023 May 31 [cited 2024 Jun 28];41(16\_suppl):3511–3511. Available from:

[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.3511](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.3511)

#### 14. Material Suplementario

**Tabla S1.** Genes incluidos en multipanel 105 genes de Illumina TruSight™, Canadian Consortia Inherited Cancer Panel.

<i>AIP</i>	<i>ALK</i>	<i>APC</i>	<i>ATM</i>	<i>BAP1</i>	<i>BARD</i> <i>1</i>	<i>BLM</i>	<i>BMPR</i> <i>1A</i>	<i>BRCA</i> <i>1</i>	<i>BRCA</i> <i>2</i>	<i>BRIP1</i>
<i>BUB1</i> <i>B</i>	<i>CASR</i>	<i>CDC7</i> <i>3</i>	<i>CDH1</i>	<i>CDK4</i>	<i>CDKN</i> <i>1B</i>	<i>CDKN</i> <i>1C</i>	<i>CDKN</i> <i>2A</i>	<i>CEBPA</i>	<i>CEP57</i>	<i>CHEK</i> <i>2</i>
<i>CYLD</i>	<i>DDB2</i>	<i>DICER</i> <i>1</i>	<i>DIS3L</i> <i>2</i>	<i>EGFR</i>	<i>EPCA</i> <i>M</i>	<i>ERCC</i> <i>2</i>	<i>ERCC</i> <i>3</i>	<i>ERCC</i> <i>4</i>	<i>ERCC</i> <i>5</i>	<i>EXT1</i>
<i>EXT2</i>	<i>EZH2</i>	<i>FANC</i> <i>A</i>	<i>FANC</i> <i>B</i>	<i>FANC</i> <i>C</i>	<i>FANC</i> <i>D2</i>	<i>FANC</i> <i>E</i>	<i>FANC</i> <i>F</i>	<i>FANC</i> <i>G</i>	<i>FANCI</i>	<i>FANCL</i>
<i>FANC</i> <i>M</i>	<i>FH</i>	<i>FLCN</i>	<i>GATA2</i>	<i>GNAS</i>	<i>GPC3</i>	<i>HNF1</i> <i>A</i>	<i>HRAS</i>	<i>KIT</i>	<i>MAX</i>	<i>MEN1</i>
<i>MET</i>	<i>MLH1</i>	<i>MRE11</i> <i>A</i>	<i>MSH2</i>	<i>MSH6</i>	<i>MUTY</i> <i>H</i>	<i>NBN</i>	<i>NF1</i>	<i>NF2</i>	<i>NSD1</i>	<i>PALB2</i>
<i>PDE4</i> <i>D</i>	<i>PHOX</i> <i>2B</i>	<i>PMS1</i>	<i>PMS2</i>	<i>POLD</i> <i>1</i>	<i>POLE</i>	<i>PPM1</i> <i>D</i>	<i>PRF1</i>	<i>PRKA</i> <i>RIA</i>	<i>PTCH</i> <i>1</i>	<i>PTEN</i>
<i>RAD50</i>	<i>RAD51</i> <i>C</i>	<i>RAD51</i> <i>D</i>	<i>RB1</i>	<i>RECQ</i> <i>L4</i>	<i>RET</i>	<i>RHBD</i> <i>F2</i>	<i>RUNX</i> <i>1</i>	<i>SBDS</i>	<i>SDHA</i>	<i>SDHA</i> <i>F2</i>
<i>SDHB</i>	<i>SDHC</i>	<i>SDHD</i>	<i>SLX4</i>	<i>SMAD</i> <i>4</i>	<i>SMAR</i> <i>CB1</i>	<i>STK11</i>	<i>SUFU</i>	<i>TMEM</i> <i>127</i>	<i>TP53</i>	<i>TSC1</i>
<i>TSC2</i>	<i>VHL</i>	<i>WRN</i>	<i>WT1</i>	<i>XPA</i>	<i>XPC</i>					