

Cáncer colorrectal de inicio temprano

Early-onset colorectal cancer

Trujillo-Rojas Miguel Ángel¹, Beltrán-Ontiveros Saúl Armando², Zavala-Castillo Juan Miguel³, Sosa-Chombo María Fernanda³, Verdugo-Rosas Abraham⁴, Rochín-Terán Juan Luis⁴, Bolívar-Rodríguez Martín Adrián⁵, Mora-Palazuelos Carlos Ernesto⁶, López-Manjarrez Guadalupe², Moreno-Ortiz José Miguel¹.

1. Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”. Doctorado en Genética Humana. Departamento de Biología Molecular y Genómica. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.
2. Coordinación de Investigación, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud.
3. Residente de especialidad en Imagenología, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud-Hospital Civil de Culiacán.
4. Médico Adscrito al servicio de Imagenología, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud-Hospital Civil de Culiacán.
5. Médico Adscrito al servicio de cirugía general, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud-Hospital Civil de Culiacán.
6. Facultad de Biología, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México.

*Autor de correspondencia: Dr. José Miguel Moreno-Ortiz

Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara 44340, México;
jmiguel.moreno@cuucs.udg.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.se.003>

Recibido 23 de octubre 2021, aceptado 18 de marzo 2022

Resumen

Las tasas de muerte y aparición de CCR se incrementan rápidamente después de los 50 años. Sin embargo, en los últimos años la incidencia de CCR en individuos de una edad menor de 50 (cáncer colorrectal de inicio temprano) se ha incrementado dramáticamente. Se desconocen las causas de este fenómeno. Aunque los síndromes de cáncer hereditario y los antecedentes familiares de CCR predisponen y explican algunos de los casos de inicio temprano, la mayoría de estos surgen esporádicamente, los cuales muy probablemente están ligados a factores de riesgo de estilo de vida y ambientales. Los casos en jóvenes poseen características clínico-patológicas y moleculares particulares. Suelen presentar características tumorales agresivas y un estado avanzado de la enfermedad al diagnóstico. Por lo anterior, se requieren más estudios sobre la patogénesis de esta enfermedad además de estudios sobre posibles factores de riesgo específicos para este subgrupo de pacientes.

Palabras clave: Colorrectal, cáncer, patogénesis

Abstract

Rates of death and occurrence of CRC increase rapidly after age 50. However, in recent years the incidence of CRC in individuals under the age of 50 (early-onset colorectal cancer) has increased dramatically. The causes of this phenomenon are unknown. Although hereditary cancer syndromes and a family history of CRC predispose and explain some of the early-onset cases, most of these arise sporadically, which are most likely linked to lifestyle and environmental risk factors. The cases in young people have specific clinical-pathological and molecular characteristics. They usually present aggressive tumor characteristics and an advanced stage of the disease at diagnosis. Therefore, more studies are required on the pathogenesis of this disease in addition to studies on possible specific risk factors for this subgroup of patients.

Key words: Colorectal, cancer, pathogenesis

Introducción

Epidemiología y tendencias

El cáncer colorrectal (CCR) representa la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo¹. La mayoría de los casos ocurren en personas con edad avanzada². Sin embargo, la incidencia de CCR en individuos jóvenes se ha

incrementado dramáticamente³, específicamente en menores de 50 años, catalogados como cáncer colorrectal de inicio temprano (CCRIT). En los últimos años ha habido un marcado incremento en la incidencia de CCR en esta población en diversas partes del mundo⁴ como Estados Unidos^{5,6}, Europa (Dinamarca e

Inglatera)^{7,8}, Canadá⁹, Nueva zelanda⁷ y Australia¹⁰. Actualmente representan del 10-12 % de todos los nuevos casos de CCR¹¹. Con base en las tendencias actuales de Estados Unidos, en 2030 la tasa de incidencia para cáncer de colon y recto se incrementará en un 90% y 124.2%, respectivamente, para las personas de 20 a 34 años de edad¹². Actualmente, se desconocen las causas de este fenómeno¹³.

En los casos de CCRIT la edad promedio es de 44 años, con 75.2% de los casos encontrándose en un rango de edad de 40 a 49 años. El CCRIT afecta a ambos géneros con una ligera predominancia en hombres¹⁴. Para el grupo de edad de 0 a 49 años la incidencia y mortalidad mundial en 2020 fue de 188,069 nuevos casos y 65,952 muertes, respectivamente¹. En México para el mismo grupo de edad la incidencia y mortalidad fue de 2,787 nuevos casos y 1,097 muertes respectivamente. El número de muertes en este grupo representa el 14% de todas las muertes por CCR en el país¹.

Actualmente los programas de pruebas de cribado para CCR no contemplan a esta población. Estas pruebas consisten en detectar el cáncer en personas que no presentan síntomas¹⁵. Se recomienda que el cribado comience a los 50 años tanto en hombres como en mujeres con riesgo promedio, pero puede ser más temprano en individuos con mayor riesgo o que

tienen antecedentes familiares de CCR. Recientemente se han publicado pautas que recomiendan que el cribado de CCR de riesgo promedio se reduzca a los 45 años^{16,17}. Debido a que muchos de los pacientes jóvenes no cumplen con los criterios para las pruebas de cribado de rutina (como la colonoscopia), el diagnóstico puede retrasarse¹⁸. Además, muchos de los síntomas que se presentan en pacientes con CCR son inespecíficos, por lo que el CCR no suele formar parte del diagnóstico diferencial, sobre todo en pacientes jóvenes, que no se suelen considerar como un grupo de riesgo¹⁴.

Cáncer colorrectal hereditario

La aparición de CCR a una edad temprana unida a la agregación familiar de cáncer puede indicar un componente hereditario, sin embargo, los síndromes de CCR hereditario sólo pueden explicar una fracción de los casos en jóvenes^{11,19}. Estos síndromes predisponen al CCR y son resultado de variantes patogénicas de línea germinal en genes de susceptibilidad de alta penetrancia con herencia mendeliana^{2,14}.

El más frecuente es el Síndrome Lynch (SL) y le sigue la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)¹¹. El SL presenta un patrón de herencia autosómico dominante y es causado por variantes patogénicas en los genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*) que codifican las proteínas del

sistema de reparación de errores de apareamiento del ADN. Las personas con SL presentan un mayor riesgo de desarrollar CCR y otros tumores extra colónicos, como cáncer de endometrio²⁰. Las personas con SL presentan tumores entre los 20 y 30 años, a diferencia de la media de edad de los casos de CCR esporádicos la cual es de 69 años²¹. Se estima que la mayoría de los casos actuales de SL están sin diagnosticar. En Estados Unidos se estiman aproximadamente 829,747 casos y de estos solo 1.2% están diagnosticados²². En México es casi nula la información sobre la prevalencia de este síndrome y la frecuencia de sus variantes causales²³.

La PAF también tiene un patrón de herencia autosómico dominante y es causada por variantes patogénicas de línea germinal en el gen supresor tumoral *APC*, esta se caracteriza por el desarrollo de una gran cantidad de pólipos adenomatosos en el colon y recto²⁴.

Se estima que 17-25% de los pacientes con CCRIT corresponden a casos de CCR hereditario¹⁴. Actualmente no hay evidencia que sugiera que el aumento de casos en personas jóvenes en diversas partes del mundo se deba a un aumento en la incidencia de los casos hereditarios^{25,26}.

Cáncer colorrectal familiar

En muchos casos de CCR con un componente hereditario no se tiene una causa genética clara

y definida. Estos casos se definen como CCR familiares, los cuales poseen un riesgo familiar aumentado de desarrollar CCR sin poseer una causa genética conocida. En estos individuos con historia familiar de CCR, el riesgo depende de factores como el grado de parentesco, el número de miembros familiares afectados o la edad a la que se hizo el diagnóstico²⁷. Es probable que sean causados por alteraciones en genes con menor penetrancia pero más comunes que aquellos asociados con síndromes hereditarios mejor caracterizados²⁸. El riesgo de CCR aumenta considerablemente cuando las personas tienen antecedentes familiares de CCR. Se ha encontrado que el riesgo aumenta 2,24 veces para aquellas personas con al menos un familiar de primer grado afectado². Sin embargo, la mayoría de los casos de CCRIT surgen esporádicamente¹⁴. Algunos estiman que los casos esporádicos corresponden al 70% de los pacientes con CCRIT²⁵.

Cáncer colorrectal esporádico

Los casos esporádicos surgen en pacientes sin variantes heredadas que incrementen el riesgo de CCR y sin historial familiar. Surgen como consecuencia de aberraciones genéticas y epigenéticas en células somáticas, atribuibles en mayor grado a factores de riesgo modificables. En comparación con el CCR de aparición tardía (casos en personas mayores de 50 años), el CCRIT esporádico se caracteriza por una ma-

yor frecuencia de cáncer de recto y subtipos histológicamente desfavorables, como los adenocarcinomas mucinosos poco diferenciados².

Cada vez hay más estudios que aportan evidencia que sugiere que los casos de CCRIT esporádico es una entidad clínico-molecular distintiva asociada a rasgos moleculares específicos^{19,29}.

Características clínico-patológicas

Los estudios parecen indicar que hasta el 94% de los casos de CCRIT son sintomáticos en el momento del diagnóstico y que los síntomas más frecuentes son hemorragia y dolor abdominal/rectal. Además, los casos de CCRIT tienen mayor probabilidad de presentar un estado avanzado al momento del diagnóstico, mal pronóstico³⁰, tumores primarios en colon distal y recto, histología de alto grado, tumores sincrónicos y metacrónicos, y presentación con enfermedad metastásica^{19,31,32}.

Se ha encontrado que una mayor proporción de pacientes con CCRIT (72%) son diagnosticados con tumores en etapa avanzada (etapa III y IV) comparados con pacientes de mayor edad (63%). Además, los pacientes con CCRIT tienen mayor proporción de historia familiar de CCR³³. Al momento del diagnóstico el 61.2% presentan metástasis y los síntomas más frecuentes son dolor, hematoquecia y pérdida de peso³⁴.

En un estudio retrospectivo con más de 36,000 pacientes con CCR se encontró que los casos de CCRIT tenían mayor probabilidad de presentar enfermedad metastásica sincrónica, tumores primarios en colon distal y recto comparados con pacientes con una edad igual o mayor a 50 años³². Se ha encontrado mayor incidencia de cáncer sincrónico y metacrónico en individuos con CCR menores de 40 años en comparación con individuos con CCR mayores de 60 años³⁵. Los casos de CCRIT suelen presentar invasión linfovascular, invasión perineural e histología de células en anillo de sello^{32,36,37}. Otras características comúnmente asociadas a casos de CCR en personas jóvenes son rasgos mucinosos y tumores con pobre diferenciación^{19,35}.

Los casos de CCRIT se asocian con uso de terapia sistémica y características tumorales agresivas. Pese a estos factores adversos, en ciertos estudios, estos pacientes tienen una mejor supervivencia que pacientes de mayor edad³¹. La causa de las características histológicas distintivas en este grupo es desconocida, pero podría ser explicada por el perfil molecular de los tumores¹⁹.

Características moleculares

Aun es muy limitada la información respecto a la patogénesis de los casos de CCRIT particularmente los esporádicos. Una hipótesis plantea que el riesgo de CCR en estos pacientes podría

estar influenciado por un gran número de variantes patogénicas comunes pero de baja penetrancia¹⁴.

En los casos de CCRIT se ha encontrado un alto grado de hipometilación de las secuencias repetitivas LINE-1. La hipometilación del DNA es una alteración epigenética frecuente que ocurre de manera temprana en el CCR y se ha asociado con la activación de protooncogenes y la inestabilidad cromosómica³⁸.

En un estudio donde se caracterizó los rearreglos cromosómicos en casos de CCRIT en comparación con casos de inicio tardío mediante hibridación genómica comparativa se encontró importantes diferencias entre los perfiles de inestabilidad cromosómica de cada grupo. Las pérdidas de 1p36, 1p12, 1q21, 9p13, 14q11, 16p13, y 16p12 fueron significativamente más frecuentes en pacientes jóvenes, en cambio las ganancias de 7q11 y 7q22 fueron más frecuentes en pacientes de mayor edad³⁹.

En otro estudio se encontraron diez *loci* genómicos alterados con mayor frecuencia (ganancias de 2q35, 10q21.3-22.1, 10q22.3 y 19q13.2-13.31 y pérdidas de 1p31.3, 1q21.1, 2q21.2, 4p16.1- q28.3, 10p11.1 y 19p12) en los tumores de los casos de CCRIT en comparación con los de inicio tardío. Estas regiones contienen más de 500 genes codificantes de proteínas. Mediante un análisis de integración con datos de expresión génica identificaron siete genes candidatos que potencialmente predisponen al

CCRIT (*CLC, EIF4E, LTBP4, PLA2G12A, PPAT, RG9MTD2* y *ZNF574*)⁴⁰.

Se ha encontrado que la delección del gen *NOMO-1* es un marcador molecular principalmente asociado a casos de CCRIT. De los 75 pacientes con CCRIT analizados, 81.3% (61) presentaron delección homocigota, 9.3%(7) delección heterocigota y 9.3%(7) no presentaron delección del gen. Aún no se sabe el papel de este gen en la carcinogénesis colorrectal pero hay evidencia que sugiere que *NOMO-1* podría actuar como un gen supresor tumoral⁴¹.

También se ha intentado asociar variantes de un solo nucleótido con este subgrupo de pacientes, encontrándose con algunas de ellas una asociación significativa, como las variantes rs10795668, rs3802842 y rs4779584, las cuales podrían tener un papel en la predisposición a CCRIT⁴².

Como parte de la caracterización genético-molecular de estos pacientes se ha implementado la secuenciación de nueva generación y el uso de paneles multigen . Se ha utilizado esta técnica para la búsqueda de variantes en línea germinal en pacientes con CCRIT. En un estudio se utilizó un panel de 25 genes, encontrando 75 variantes patogénicas en el 16% de los pacientes (72/450). Una pequeña fracción de los pacientes presentó variantes en genes relacionados con síndromes hereditarios de CCR.

Otros hallazgos, fueron la presencia de variantes en genes de moderada a alta penetrancia que no se asocian comúnmente con CCR (*ATM, ATM/CHEK2, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, PALB2*)⁴³. En este tipo de estudios donde se evalúa la presencia de variantes en línea germinal en personas con CCRIT, se ha reportado una frecuencia de casos de cáncer hereditario de 9%-26% en diferentes poblaciones del mundo^{11,43,44,45,46,47}. Confirmando que la mayoría de los casos en jóvenes no corresponden a los síndromes hereditarios previamente caracterizados.

Factores de riesgo

La patogénesis del CCRIT esporádico está pobremente caracterizada¹⁹. Sin embargo, una hipótesis plantea que el riesgo de CCR en estos pacientes podría estar influenciado por un gran número de variantes patogénicas comunes pero de baja penetrancia¹⁴. Se desconocen las razones del incremento en la incidencia, pero es muy probable que estén asociados a factores de estilo de vida y ambientales⁴⁸. Esta tendencia puede estar relacionada con factores cada vez más prevalentes, como la escasa actividad física, la obesidad y la diabetes *mellitus*³⁰. También se especula sobre el papel de la microbiota, el uso de antibióticos y toxinas ambientales⁴⁸.

Hasta el momento algunos estudios han sugerido como factores de riesgo de CCRIT el tener

antecedentes familiares de CCR^{49,50}, la obesidad y el aumento de peso desde la edad adulta temprana en mujeres⁵¹, ingesta de alcohol, consumo de carnes procesadas⁴⁹, el sedentarismo⁵² y presentar enfermedad inflamatoria intestinal⁵⁰. Se ha encontrado que los hombres tienen 2.2 veces más probabilidades de desarrollar CCRIT que las mujeres y en el caso de la edad, por cada año adicional, las probabilidades de desarrollar CCRIT se incrementan un 5 %. En estos estudios también se ha considerado la etnicidad, la diabetes y el consumo de tabaco, sin encontrarse una asociación significativa³⁰. Es importante realizar estudios para identificar los factores de riesgo en esta población, los cuales podrían ayudarnos a comprender mejor la patogénesis de esta enfermedad y contribuir a su prevención⁴⁸.

Referencias

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>, consultado el [18 Noviembre 2021].
2. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16(12):713-732. doi: 10.1038/s41575-019-0189-8.
3. Weinberg BA, Marshall JL. Colon Cancer in Young Adults: Trends and Their Implications. Curr Oncol Rep 2019;21(1):3. doi: 10.1007/s11912-019-0756-8.

4. Francescangeli F, De Angelis ML, Zeuner A. Dietary Factors in the Control of Gut Homeostasis, Intestinal Stem Cells, and Colorectal Cancer. *Nutrients* 2019;11(12):2936. doi: 10.3390/nu11122936.
5. Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS, Jemal A. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *Lancet Public Health* 2019;4(3):e137-e147. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30267-6.
6. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, Miller KD, Ma J, Rosenberg PS et al. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974-2013. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(8):djw322. doi: 10.1093/jnci/djw322.
7. Araghi M, Soerjomataram I, Bardot A, Ferlay J, Cabasag CJ, Morrison DS et al. Changes in colorectal cancer incidence in seven high-income countries: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(7):511-518. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30147-5.
8. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, Lansdorp VI, Dinis RM, Bento MJ et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut* 2019;68(10):1820-1826. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317592.
9. Patel P, De P. Trends in colorectal cancer incidence and related lifestyle risk factors in 15-49-year-olds in Canada, 1969-2010. *Cancer Epidemiol* 2016;42:90-100. doi: 10.1016/j.canep.2016.03.009.
10. Young JP, Win AK, Rosty C, Flight I, Roder D, Young GP et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer in Australia over two decades: report and review. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(1):6-13. doi: 10.1111/jgh.12792.
11. Daca AM, Quintana I, Terradas M, Mur P, Balaguer F, Valle L. The Inherited and Familial Component of Early-Onset Colorectal Cancer. *Cells* 2021;10(3):710. doi: 10.3390/cells10030710.
12. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez BMA, Skibber JM et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg* 2015;150(1):17-22. doi: 10.1001/jamasurg.2014.1756.
13. Mauri G, Sartore BA, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol* 2019;13(2):109-131. doi: 10.1002/1878-0261.12417.
14. Patel SG, Ahnen DJ. Colorectal Cancer in the Young. *Curr Gastroenterol Rep* 2018;20(4):15. doi: 10.1007/s11894-018-0618-9.
15. American Cancer Society (ACS). 2020. <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/screening-tests-used.html>
16. Syed AR, Thakkar P, Horne ZD, Abdul BH, Kochhar G, Farah K et al. Old vs new: Risk factors predicting early onset colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2019;11(11):1011-1020. doi: 10.4251/wjgo.v11.i11.1011.

17. American Cancer Society (ACS). 2021. <https://www.cancer.org/health-care-professionals/american-cancer-society-prevention-early-detection-guidelines/colorectal-cancer-screening-guidelines.html>
18. Scott RB, Rangel LE, Osler TM, Hyman NH. Rectal cancer in patients under the age of 50 years: the delayed diagnosis. *Am J Surg* 2016;211(6):1014-8. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.08.031.
19. Ballester V, Rashtak S, Boardman L. Clinical and molecular features of young-onset colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22(5):1736-44. doi: 10.3748/wjg.v22.i5.1736.
20. Tamura K, Kaneda M, Futagawa M, Takeda M, Kim S, Nakama M et al. Genetic and genomic basis of the mismatch repair system involved in Lynch syndrome. *Int J Clin Oncol* 2019;24(9):999-1011. doi: 10.1007/s10147-019-01494-y.
21. Kawakami H, Zaanan A, Sinicrope FA. Implications of mismatch repair-deficient status on management of early stage colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015;6(6):676-84. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.065.
22. Hampel H, de la Chapelle A. The search for unaffected individuals with Lynch syndrome: do the ends justify the means? *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(1):1-5. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0345.
23. Moreno OJM, Ayala MMde L, Corona RJR, Centeno FM, Maciel GV, Franco TRA et al. Novel Mutations in MLH1 and MSH2 Genes in Mexican Patients with Lynch Syndrome. *Gastroenterol Res Pract* 2016;2016:5278024. doi: 10.1155/2016/5278024.
24. Zhan Q, Wang L, Xu X, Sun Y, Li L, Qi X et al. An APC Mutation in a Large Chinese Kindred With Familial Adenomatous Polyposis Was Identified Using Both Next Generation Sequencing and Simple STR Marker Haplotypes. *Front Genet* 2020;11:191. doi: 10.3389/fgene.2020.00191.
25. Loomans-Kropp HA, Umar A. Increasing Incidence of Colorectal Cancer in Young Adults. *J Cancer Epidemiol* 2019;2019:9841295. doi: 10.1155/2019/9841295. PMID: 31827515; PMCID: PMC6885269.
26. Abou-Zeid AA, Jumuah WA, Ebied EF, Abd El Samee Atia KS, El Ghamrini Y, Somaie DA. Hereditary factors are unlikely behind unusual pattern of early - Onset colorectal cancer in Egyptians: A study of family history and pathology features in Egyptians with large bowel cancer (cross-sectional study). *Int J Surg* 2017;44:71-75. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.06.028.
27. Roos VH, Mangas SC, Rodriguez GM, Medina PL, Steyerberg EW, Bossuyt PMM et al. Effects of Family History on Relative and Absolute Risks for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(13):2657-2667.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2019.09.007.
28. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterol* 2010;138(6):2044-58. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.054.
29. Kirzin S, Marisa L, Guimbaud R, De Reynies A, Legrain M, Laurent PP et al. Sporadic early-onset colorectal cancer is a specific sub-type of cancer: a morphological, molecular and genetics study. *PLoS One*

- 2014;9(8):e103159. doi: 10.1371/journal.pone.0103159.
30. Low EE, Demb J, Liu L, Earles A, Bustamante R, Williams CD et al. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterol* 2020;159(2):492-501.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.004.
31. Burnett HAN, Powers JD, Chubak J, Corley DA, Ghai NR, McMullen CK et al. Treatment patterns and survival differ between early-onset and late-onset colorectal cancer patients: the patient outcomes to advance learning network. *Cancer Causes Control* 2019;30(7):747-755. doi: 10.1007/s10552-019-01181-3.
32. Willauer AN, Liu Y, Pereira AAL, Lam M, Morris JS, Raghav KPS et al. Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer. *Cancer* 2019;125(12):2002-2010. doi: 10.1002/cncr.31994.
33. Chen FW, Sundaram V, Chew TA, Ladabaum U. Advanced-Stage Colorectal Cancer in Persons Younger Than 50 Years Not Associated With Longer Duration of Symptoms or Time to Diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(5):728-737.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.038.
34. Rho YS, Gilabert M, Polom K, Aladashvili A, Kopeckova K, Megdanova V et al. Comparing Clinical Characteristics and Outcomes of Young-onset and Late-onset Colorectal Cancer: An International Collaborative Study. *Clin Colorectal Cancer* 2017;16(4):334-342. doi: 10.1016/j.clcc.2017.03.008.
35. Liang JT, Huang KC, Cheng AL, Jeng YM, Wu MS, Wang SM. Clinicopathological and molecular biological features of colorectal cancer in patients less than 40 years of age. *Br J Surg* 2003;90(2):205-14. doi: 10.1002/bjs.4015.
36. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterol* 2020;158(2):341-353. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.055.
37. Chang DT, Pai RK, Rybicki LA, Dimaio MA, Limaye M, Jayachandran P et al. Clinico-pathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Mod Pathol* 2012;25(8):1128-39. doi: 10.1038/modpathol.2012.61.
38. 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* 2012;7(9):e45357. doi: 10.1371/journal.pone.0045357.
39. Arriba M, García JL, Rueda D, Pérez J, Brandariz L, Nutu OA et al. Unsupervised Analysis of Array Comparative Genomic Hybridization Data from Early-Onset Colorectal Cancer Reveals Equivalence with Molecular Classification and Phenotypes. *Neoplasia* 2017;19(1):28-34. doi: 10.1016/j.neo.2016.11.006.
40. Berg M, Agesen TH, Thuis EE; INFAC-study group, Merok MA, Teixeira MR et al. Distinct high resolution genome profiles of early onset and late onset colorectal cancer integra-

- ted with gene expression data identify candidate susceptibility loci. *Mol Cancer* 2010;9:100. doi: 10.1186/1476-4598-9-100.
41. Perea J, García JL, Pérez J, Rueda D, Arriba M, Rodríguez Y et al. NOMO-1 gene is deleted in early-onset colorectal cancer. *Oncotarget* 2017;8(15):24429-24436. doi: 10.18632/oncotarget.15478.
42. Giráldez MD, López DA, Bujanda L, Abulí A, Bessa X, Fernández RC et al. Susceptibility genetic variants associated with early-onset colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2012;33(3):613-9. doi: 10.1093/carcin/bgs009.
43. 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* 2017;3(4):464-471. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5194.
44. LaDuka H, Polley EC, Yussuf A, Hoang L, Gutierrez S, Hart SN et al. A clinical guide to hereditary cancer panel testing: evaluation of gene-specific cancer associations and sensitivity of genetic testing criteria in a cohort of 165,000 high-risk patients. *Genet Med* 2020;22(2):407-415. doi: 10.1038/s41436-019-0633-8.
45. Chubb D, Broderick P, Dobbins SE, Frampton M, Kinnersley B, Penegar S et al. Rare disruptive mutations and their contribution to the heritable risk of colorectal cancer. *Nat Commun* 2016;7:11883. doi: 10.1038/ncomms11883.
46. DeRycke MS, Gunawardena S, Balcom JR, Pickart AM, Waltman LA, French AJ et al. Targeted sequencing of 36 known or putative colorectal cancer susceptibility genes. *Mol Genet Genomic Med* 2017;5(5):553-569. doi: 10.1002/mgg3.317.
47. Stoffel EM, Koeppe E, Everett J, Ulitz P, Kiel M, Osborne J et al. Germline Genetic Features of Young Individuals With Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2018;154(4):897-905.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.004.
48. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterol* 2020;158(2):341-353. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.055.
49. Rosato V, Bosetti C, Levi F, Polesel J, Zucchetto A, Negri E et al. Risk factors for young-onset colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 2013;24(2):335-41. doi: 10.1007/s10552-012-0119-3.
50. Gausman V, Dornblaser D, Anand S, Hayes RB, O'Connell K, Du M et al. Risk Factors Associated With Early-Onset Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(12):2752-2759.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.10.009.
51. Liu PH, Wu K, Ng K, Zauber AG, Nguyen LH, Song M et al. Association of Obesity With Risk of Early-Onset Colorectal Cancer Among Women. *JAMA Oncol* 2019;5(1):37-44. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4280.
52. Nguyen LH, Liu PH, Zheng X, Keum N, Zong X, Li X et al. Sedentary Behaviors, TV Viewing Time, and Risk of Young-Onset Colorectal Cancer. *JNCI Cancer Spectr* 2018;2(4):pk073. doi: 10.1093/jncics/pk073.