

Cáncer colorrectal en jóvenes

Marzo es el mes de conciencia sobre el cáncer colorrectal (CCR) y el 31 de marzo es el día mundial de lucha contra este cáncer. El color azul representa su lucha y es por ello que muchos edificios públicos se iluminan con este color además de convocar a la comunidad y a los médicos a utilizar algún distintivo azul. Los datos sobre su incidencia y mortalidad siguen siendo preocupantes a pesar de las campañas de prevención. GLOBOCAN 2020 lo ubica tercero en incidencia y segundo en mortalidad en ambos sexos a nivel mundial y los datos para Argentina son similares (segundo en incidencia y mortalidad para ambos sexos)¹.

En jóvenes se ha producido un incremento alarmante de su incidencia y mortalidad lo cual ha llevado a distintas Sociedades Científicas de EE.UU. a cambiar sus recomendaciones de tamizaje. Es evidente que nos encontramos en un período de transición, entre tumores asociados al tabaco y las infecciones, con tumores asociados a la obesidad y la alimentación como el CCR, vesícula, cuerpo de útero, páncreas, cuyo incremento se asocia al desarrollo económico. El CCR en particular se correlaciona con el Índice de Desarrollo Humano (*Human Development Index*)². Los datos epidemiológicos de Rebecca Siegel y col.³, directora del área de vigilancia epidemiológica de la *American Cancer Society*, llevaron a cambiar las recomendaciones de tamizaje y bajar la edad a los 45 años. Sus estudios han mostrado un incremento del 1.1% por año desde el 2006 al 2015. Este incremento es tanto para colon, 0.7% por año, como para recto, 1.7% por año, en menores de 50 años. Una proyección de sus datos actuales estima un incremento para el 2030 para cáncer de colon y recto del 90% y 120% respectivamente en personas entre 20 y 34 años y del 27 al 40% para aquellos comprendidos entre los 35 y 49 años. Es por ello que estudios de modelización matemática, donde se incorporan datos como años ganados de vida, incidencia y mortalidad del CCR, número de estudios de cribado necesarios y eventos adversos, muestran que es costo-efectivo iniciar el cribado antes de los 50 años, al menos en EE.UU. Esta recomendación de iniciar el cribado a partir de los 45 años es seguida por la *American Cancer Society*, *American College Gastroenterology* y por la *US Multi-Society Task Force*⁴.

El CCR en jóvenes tiene algunas particularidades; frecuentemente es de colon izquierdo o de recto, tiene una histología agresiva (mucinoso, anillo de sello) y los antecedentes familiares son un poco más frecuentes, pero no alcanzan para explicar este incremento alarmante. Más del 80% de los CCR en menores de 50 años no impresionan relacionarse a factores hereditarios. Lamentablemente cuando lo detectamos suele estar en etapas avanzadas. Los datos epidemiológicos sugieren un efecto de “cohorte de nacimiento”. Se estima que las personas nacidas alrededor de 1990 duplican y cuadruplican el riesgo de cáncer de colon y de recto respectivamente comparado con aquellos nacidos en 1950 en EE.UU.⁴. Este punto de inflexión se habría iniciado hacia 1960. Ese incremento de la incidencia en jóvenes aún se encuentra sin una clara explicación, pero distintos datos sugieren que la exposición en edades tempranas a factores alimentarios, antibióticos, cambios en la microbiota intervienen fuertemente.

Alimentación

El JMAF (jarabe de maíz de alta fructosa) es un endulzante económico y ampliamente presente en múltiples alimentos y particularmente en gaseosas. Su bajo costo ha reemplazado a la sacarosa (azúcar de caña) desde los años 70. Su consumo habitual se vincula a la obesidad y al síndrome metabólico y además al CCR. Dos estudios importantes lo vinculan al CCR en jóvenes. Joh y col.⁵ evaluaron en forma prospectiva el consumo durante la adolescencia de azúcares simples (fructosa, azúcar, glucosa) y

bebidas endulzadas en una cohorte de 33 106 personas pertenecientes al estudio *Nurses Health Study II*. En este estudio los participantes informaron su dieta durante la adolescencia en 1998 y luego se les realizaron estudios endoscópicos entre 1999 y 2015. Esos autores encontraron una asociación positiva entre el consumo alto de azúcares (en particular de fructosa) y bebidas gaseosas durante la adolescencia con adenomas de colon, particularmente de recto. Esta asociación no se encontró con el consumo en edad adulta.

Hur y col.⁶, analizando datos del mismo estudio (*Nurses Health Study II*), encontraron una asociación positiva entre el consumo de bebidas azucaradas en la niñez (gaseosas, jugos de fruta, bebidas deportivas y energizantes) y cáncer de colon temprano en jóvenes.

A estos datos debemos sumarle la evidencia en modelos animales. Goncalves y col.⁷ evaluaron, en un modelo en ratones susceptibles a cáncer de colon, la relación entre JMAF y el CCR. Los animales que ingirieron bebidas con JMAF junto a una dieta restrictiva para evitar el desarrollo de obesidad o disfunción metabólica, desarrollaron adenomas más grandes y agresivos en colon comparado con aquellos que solo bebieron agua. Su mecanismo en la oncogénesis aún es poco claro.

Otros factores alimentarios son importantes. La forma de cocción de los alimentos, en particular fritos, generan los denominados AGE (productos finales de glicación avanzada) que son proinflamatorios y procancerígenos. Los nitratos y nitritos, muy utilizados para conservar alimentos procesados (particularmente embutidos), son generadores de nitrosaminas, conocidas cancerígenas. A muchos colorantes sintéticos muy utilizados en la alimentación actual para atraer a los consumidores, en especial a los niños, se los vincula a la carcinogénesis. Un ejemplo de ello es el dióxido de titanio utilizado en la pastelería, dulces, chicles, que está actualmente prohibido en la Unión Europea⁸.

Todos estos datos no hacen más que señalar una asociación entre alimentos procesados, JMAF, comidas rápidas con enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad y CCR en jóvenes. Lo opuesto se vincula con la Dieta Mediterránea.

Exposición a antibióticos a temprana edad

La exposición infantil a antibióticos podría vincularse al CCR temprano. Un estudio reciente presentado en la ESMO (*European Society Medical Oncology*) 2021 por Perrott y col.⁹, mostró una asociación positiva entre la exposición en la infancia a antibióticos y cáncer de colon en jóvenes, en especial de colon derecho.

Microbiota - Cáncer colorrectal

Distintos estudios han mostrado que la microbiota juega un papel importante. Una microbiota metabolizadora del azufre y que genera sulfuro de hidrógeno (H_2S) se relaciona con el CCR. El sulfuro de hidrógeno y sus derivados promueven daño al ADN, cambios proinflamatorios locales, fragmentación de la capa de moco del colon y la consecuente carcinogénesis. Esta microbiota productora de sulfhidrilos está compuesta por al menos 43 bacterias distintas de las cuales se destacan la *Bilophila wadsworthia*, *Erysipelotrichaceae* bacterium del phylum Firmicutes, *Fusobacterium* y *Bactroides*. Nguyen y col.¹⁰ tomaron datos del *Nurses Health Study II* y encontraron asociación entre una dieta rica en productos generadores de sulfhidrilos en edad temprana y adenomas colorrectales avanzados. La característica de esta dieta es el consumo de carnes procesadas (hamburguesas, *nuggets*, tocino, *hot dogs*, etc), papas fritas, así como gaseosas bajas en calorías y un bajo consumo de vegetales y legumbres. Por el contrario hay alimentos que contienen azufre pero generan productos protectores como las crucíferas (repollo, brócoli, kale, etc). Los glucosinolatos que se producen son anticancerígenos.

Es conocido desde hace tiempo que el consumo de alcohol crónico se correlaciona con mayor incidencia de CCR y hay datos que muestran que la microbiota podría ser la clave al metabolizar el etanol a acetaldehído, un claro carcinógeno.

Otras bacterias también son importantes, como *Fusobacterium nucleatum*, bacteria anaeróbica, comensal de la boca, se la encuentra dentro de la microbiota intratumoral del CCR generando una alta carga mutacional, lo cual le daría un rol patógeno. Los CCR asociados a *Fusobacterium nucleatum* se encuentran en la dieta Occidental y tienen una asociación negativa con el consumo de vegetales y legumbres. Muchos mecanismos de oncogénesis se han establecido a nivel celular con esta bacteria.

Este incremento del CCR en jóvenes es un fenómeno que se ve en distintas partes del mundo, no solo en EE.UU., sin embargo los estudios de Rebecca Siegel y col.¹¹ muestran no solo heterogeneidad en su distribución sino también un descenso, que ocurre en países como Italia o Austria.

Argentina no dispone de datos epidemiológicos sobre CCR en jóvenes. Pero sí sabemos que el tamizaje de la población de riesgo promedio (edad entre 50 y 75 años, asintomática, sin antecedentes personales y familiares) sigue siendo bajo¹², apenas mayor del 30%. Lejos estamos de los datos de cribado de EE.UU. con más del 60% de la población tamizada y con el objetivo aún no cumplido de llegar al 80% para el 2018, o los países de la Unión Europea donde se cuenta con programas organizados de *screening* y cerca del 50% de la población cribada.

El pensamiento de este autor es que antes de bajar la edad de cribado para Argentina debemos fortalecer el cribado de la población de 50-75 años, donde los datos de riesgo son claros, y estar muy alerta con los jóvenes y estudiarlos frente a síntomas y particularmente ante antecedentes familiares. Recordar que el cribado comienza a los 40 años cuando hay antecedentes familiares de CCR de primer grado. Debemos reforzar nuestros Registros Epidemiológicos para conocer mejor nuestra situación.

Todos los datos actuales señalan que una exposición durante la niñez y adolescencia a ciertos factores carcinógenos está incrementando el CCR en jóvenes. Muchos de estos factores alimentarios raramente ejercen su daño individualmente sino como parte de una dieta NO saludable. Debemos estimular una alimentación saludable basada en la Dieta Mediterránea donde predominan vegetales y frutas de estación, legumbres, granos enteros, fruras secas, aceite de oliva, y poca carne o raciones pequeñas, en detrimento de las comidas procesadas, comidas rápidas y gaseosas. Además, beber agua eventualmente saborizada con productos naturales.

Oscar M. O. Laudanno

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari

Universidad de Buenos Aires

e-mail: oscarlaudanno@gmail.com

1. Globocan 2020. En: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/8-Colon-fact-sheet.pdf>, consultado enero 2021.
2. Goodzardi E, Beiranvand R, Naemi H, et al. Worldwide incidence and mortality of colorectal cancer and human development index (HDI): an ecological study. *WJCR* 2019; 6: e1433.
3. Siegel R, Medhanie G, Fedewa S, et al. State variation in early-onset colorectal cancer in the United States, 1995-2015. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111: 1104-6.
4. Patel S, May F, Anderson J, et al. Updates on age to start and stop colorectal cancer screening: Recommendations from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2022; 162: 285-99.
5. Joh H, Lee D, Hur J, et al. Simple sugar and sugar-sweetened beverage intake during adolescence and risk of colorectal cancer precursors. *Gastroenterology* 2021; 161: 128-42.
6. Hur J, Otegbeye E, Joh H, et al. Sugar-sweetened beverage intake in adulthood and adolescence and risk of early-onset colorectal cancer among women. *Gut* 2021; 70: 2330-6.
7. Goncalves M, Lu C, Tutnauer J, et al. High-fructose corn syrup enhances intestinal tumor growth in mice. *Science* 2019; 363: 1345-9.
8. Hofseth L, Hebert J, Chanda A, et al. Early-onset colorectal cancer: initial clues and current views. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 352-64.
9. Perrott S, McDowell R, Murchie P, et al. Global rise in early-onset colorectal cancer: an association with antibiotic consumption?. *Ann Oncol* 2021; 32 (Suppl 3), July 2021. Abstract. En: <https://www.hmpglobelearningnetwork.com/node/206757>; consultado enero 2022.
10. Nguyen L, Cao Y, Hur J, et al. The sulfur microbial diet is associated with increased risk of Early-Onset Colorectal Cancer precursors. *Gastroenterology* 2021; 161: 1423-32.
11. Siegel R, Torre L, Soerjomataram I, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults. *Gut* 2019; 68: 2179-85.
12. Casal E, Velazquez E, Mejia R, et al. Rastreo del cáncer colorrectal. Conocimiento y actitud de la población. *Medicina (B Aires)* 2009; 69: 135-42.