

SEGUNDO REPORTE DE SÍNTESIS

“CÁNCER EN ADULTOS JÓVENES”

Ernesto Gil Deza

Director de Investigación y Docencia Instituto Henry Moore

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años se ha observado un incremento de casos en pacientes jóvenes, esto es en pacientes de 18 a 49 años.¹⁻⁷

El incremento de casos con respecto a la comparación de series históricas del Siglo XX puede ser engañosa debido al impacto que las imágenes (Tomografía Computada, Resonancia Magnética Nuclear y sobre todo PET-scan (Tomografía de Emisión de Positrones) tiene tanto en la pesquisa diagnóstica como en la estadificación de los tumores.⁸⁻¹³

En esta población, se han postulado varios factores de riesgo asociados al cáncer, entre los que se destacan:

1. Tabaquismo^{14,15}
2. Alcohol¹⁶⁻¹⁸
3. Obesidad^{15,19,20}
4. Sedentarismo²¹
5. Consumo de bebidas dulces y diabetes^{22,23}
6. Consumo de carnes rojas²⁴
7. Menarca precoz²⁵⁻²⁷
8. Menos horas de sueño.²⁸⁻³¹
9. Mayor uso de antibióticos e impacto en la microbiota.³²⁻³⁵
10. Incremento de la estatura.³⁶
11. Factores genéticos³⁷⁻³⁹
12. Factores epigenéticos^{40,41}

Con la finalidad de conocer lo que sucede en nuestra población hemos estudiado en nuestra serie de 52489 pacientes la frecuencia de casos de pacientes menores de cincuenta años asistidos en el instituto, la incidencia de tumores, el estadio de presentación y en 25989 de ellos las características individuales referidas por los pacientes en la Declaración Jurada de Antecedentes clínicos.

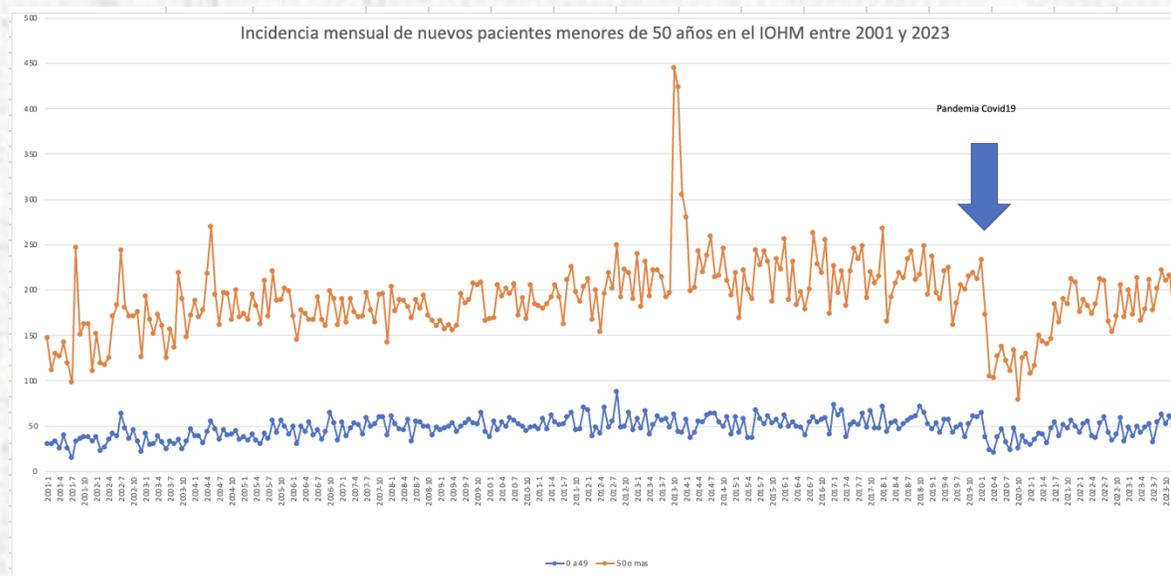
Ambas series constituyen, de acuerdo a nuestro conocimiento, las series más grandes de pacientes oncológicos asistidos en una institución y cuyos datos han sido registrados prospectivamente en los últimos 25 años.

La atención de pacientes jóvenes presenta varios desafíos desde el punto de vista profesional: implementación de medidas preventivas eficaces; comunicación del diagnóstico y pronóstico; preservación de la fertilidad; seleccionar el tratamiento más efectivo y menos tóxico; control de los efectos adversos cognitivos, metabólicos u oncogénicos a largo plazo, entre otros.

Es nuestro interés poner disposición de la comunidad esta información.

1. Incidencia de nuevos casos en pacientes jóvenes en nuestra institución

Cuadro 1: Nuevos casos por mes de pacientes menores de cincuenta años

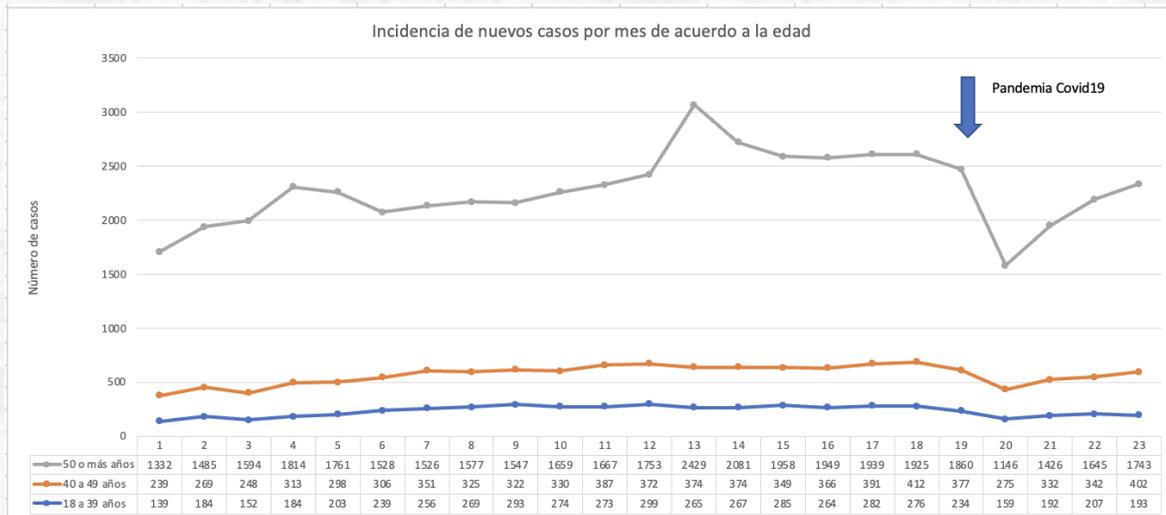


Como podemos ver en el cuadro 1 la incidencia de nuevos casos de pacientes jóvenes es relativamente estable a lo largo del tiempo y oscila alrededor de cincuenta pacientes por mes.

También podemos observar como el impacto de la pandemia y el aislamiento fue proporcionalmente menor y de menor duración que el que tuvo en los mayores.

Esto queda aún más claro cuando separamos la población joven en adultos jóvenes (40 a 49 años) y adultos muy jóvenes (18 a 39 años) y los comparamos con la población mayor de 50 años como vemos en el cuadro 2

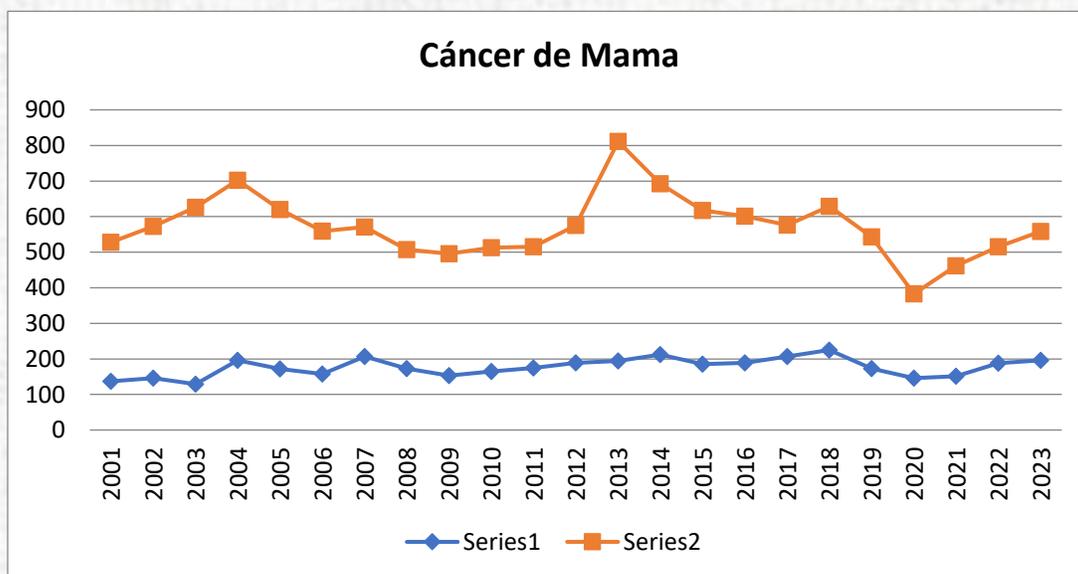
Cuadro 2: Incidencia de nuevos casos mensuales de pacientes muy jóvenes, Jóvenes o adultos mayores

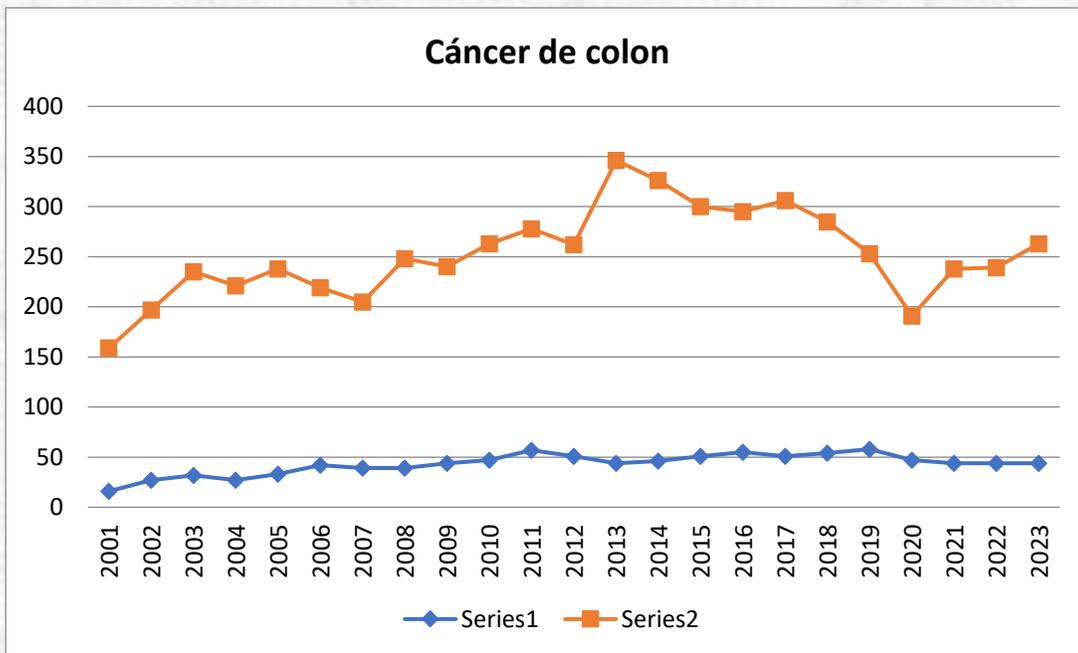


Estas curvas también permiten poner en evidencia que la incidencia de tumores en pacientes jóvenes se incrementó en los últimos años, pero es más constante en los pacientes menores de 39 años y proporcionalmente tuvo un mayor incremento en la población de 40 a 49 años de edad.

Esto se debe fundamentalmente al incremento de cáncer de mama y cáncer de colon en la población de 18 a 49 años como podemos ver en los dos gráficos siguientes:

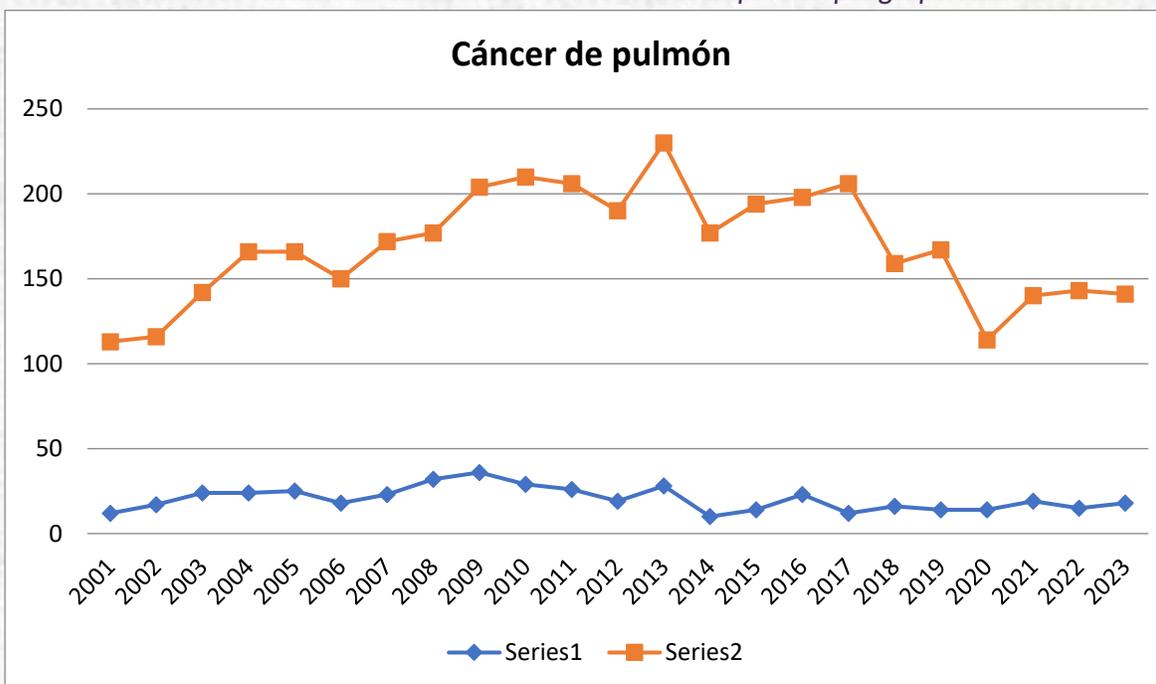
Cuadro 3: Comparación de aumento de casos en cáncer de mama y de colon en pacientes jóvenes





Mientras se mantiene constante en la incidencia de cáncer de pulmón como podemos ver en el cuadro 5

Cuadro 5: Incidencia de nuevos casos de cáncer de pulmón por grupo etario



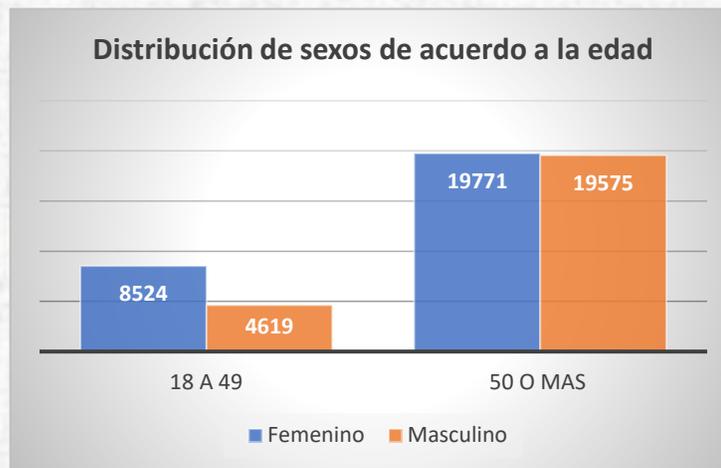
Por lo tanto, es posible que el incremento de casos en pacientes jóvenes dependa de tipo de tumor que analizamos.

2. Características de la población

A. Distribución de sexos.

Como podemos ver en el Cuadro 6 la distribución de sexos de acuerdo a la edad fue asimétrica.

Cuadro 6: distribución de sexos en cada grupo etario



Claramente en los pacientes más jóvenes las mujeres predominan en una relación de 2 a 1 mientras que es equilibrada en los pacientes mayores de 50 años.

B. La frecuencia de distribución de tumores podemos verla en la siguiente tabla (Tabla2).

Tabla 2: Frecuencia de distribución de tumores

Tumor	18 a 49	50 o más	Total	%Total
Mama	4066	9106	13172	25,09%
Pulmón	468	3413	3881	7,39%
Colo-rectal	992	4815	5807	11,06%
Prostata	56	5837	5893	11,23%
Ginecológicos	1762	2504	4266	8,13%
Gastrointestinales	526	2771	3297	6,28%
Urológicos	1799	3580	5379	10,25%
Cabeza y cuello	243	1174	1417	2,70%

Sarcomas	531	608	1139	2,17%
Melanoma	347	795	1142	2,18%
Hematológicos	1435	2741	4176	7,96%
Otros tumores de tórax	34	91	125	0,24%
Otros tumores de piel	69	403	472	0,90%
SNC	334	481	815	1,55%
Endócrinos	261	357	618	1,18%
Origen desconocidos	145	638	783	1,49%
Tumores asoc HIV	75	32	107	0,20%
Total	13143	39346	52489	

Si queremos ver la distribución de diagnósticos por edad y sexo podemos ver la siguiente tabla (Tabla 2)

Tabla 2: Distribución de diagnósticos por edades

Diagnóstico	Femenino			Masculino		
	18-49	50 o más	%	18-49	50 o más	%
Mama	4023	8956	31%	43	150	22%
Pulmón	222	1145	16%	246	2268	10%
Colo-rectal	465	2012	19%	527	2803	16%
Prostata				56	5837	1%
Ginecológicos	1743	2474	41%	19	30	39%
Gastrointestinales	240	1121	18%	286	1650	15%
Urológicos	202	874	19%	1597	2706	37%
Cabeza y cuello	93	302	24%	150	872	15%
Sarcomas	256	314	45%	275	294	48%
Melanoma	176	357	33%	171	438	28%
Hematológicos	634	1223	34%	801	1518	35%
Otros tumores de tórax	16	46	26%	18	45	29%
Otros tumores de piel	40	160	20%	29	214	12%
SNC	135	192	41%	199	289	41%
Endócrinos	187	206	48%	74	151	33%
Origen desconocidos	66	300	18%	79	338	19%
Tumores asoc HIV	24	13	65%	51	48	52%
Total	8522	19695	30%	4621	19621	19%

Aunque en ambos grupos etarios el tumor más frecuente es mama, el segundo tumor

en los jóvenes es ginecológico y en la población mayor el segundo tumor es el cáncer de próstata.

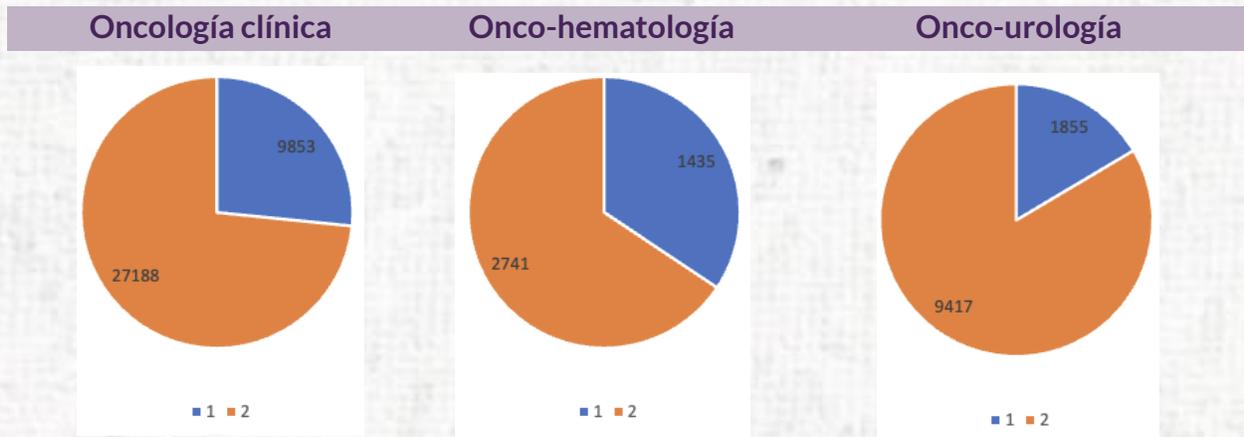
Pero también podemos ver la distribución asimétrica de casos por tumor de acuerdo a la edad.

En cáncer de mama un tercio de los casos son mujeres menores de 50 años, y como sucede en la mayoría de las series grandes un 1% son varones mayores de 50 años, mientras que en cáncer de próstata en menos del 1% de los casos son varones menores de cincuenta años.

También en la población joven predominan los tumores hematológicos y, como era esperable, en los tumores urológicos extraprostáticos en los varones jóvenes se observa una alta incidencia de tumores de testículo.

Esto significa que desde el punto de vista práctico si estudia la incidencia de tumores en pacientes jóvenes, depende de que lo haga un servicio de oncología clínica, oncohematología u oncurología puede tener una frecuencia diferente. Tal como lo vemos en el cuadro 3.

Cuadro 3: Frecuencia de pacientes jóvenes de acuerdo al servicio en que son asistidos (1=jóvenes 2= adultos)



C. Extensión de la enfermedad (Estadios TNM 7) al momento de la consulta.

En las siguientes tablas podemos ver la distribución de estadios clínicos, de aquellos pacientes estadificados con TNM7 (n=37.279) al momento de la consulta, distribuidos por edad y por sexo (Femenino Tabla 3 y Masculino Tabla 4)

Hemos seleccionado la versión 7 de TNM porque desde el punto de vista clínico no difiere del TNM8, pero hemos excluido los pacientes estadificados inicialmente con TNM6 con el objeto de tener una serie comparable.

Hemos excluido también los pacientes con dos o más tumores primarios diferentes pues los informaremos de forma separada.

Hay una subrepresentación de las patologías hematológicas pues tanto las mielodisplasias como las Leucemias se estadifican de otra manera.

En la siguiente tabla vemos la distribución de mujeres.

Tabla 3: Estadios clínicos a la consulta inicial en mujeres de acuerdo a la edad del diagnóstico

Diagnóstico / Estadio TNM 7	FEMENINO											
	Menores de 50 años						Mayores de 50 años					
	In situ	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	Total	In situ	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	Total
Mama	88	852	1089	600	495	3124	198	2472	1963	861	952	6446
Pulmón	0	10	9	22	81	122	3	105	74	162	459	803
Colo-rectal	1	39	83	100	144	367	10	203	423	408	444	1488
Prostata	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ginecológicos	5	440	332	325	257	1359	4	590	377	457	423	1851
Gastrointestinales	0	19	28	25	82	154	4	85	128	174	358	749
Urológicos	2	88	22	8	28	148	5	346	99	50	166	666
Cabeza y cuello	1	19	14	12	29	75	0	34	47	82	52	215
Sarcomas	0	58	38	26	61	183	0	54	51	39	76	220
Melanoma	3	61	23	12	26	125	8	102	54	25	55	244
Hematológicos	0	71	133	81	98	383	0	194	147	158	196	695
Otros tumores de tórax	0	3	3	5	0	11	0	14	3	7	5	29
Otros tumores de piel	1	14	1	1	3	20	3	58	5	6	5	77
SNC	0	27	17	10	34	88	2	26	17	18	56	119
Endócrinos	0	53	15	11	24	103	0	62	20	17	46	145
Origen desconocidos	0	3	1	1	30	35	0	7	8	9	133	157
Tumores asoc HIV	0	2	8	3	3	16	0	6	2	0	2	10
Total	101	1759	1816	1242	1395	6313	237	4358	3418	2473	3428	13914

En la tabla siguiente vemos la distribución de varones

Tabla 4: Estadios clínicos a la consulta inicial en varones de acuerdo a la edad del diagnóstico

Diagnóstico / Estadio TNM 7	MASCULINO											
	Menores de 50 años						Mayores de 50 años					
	In situ	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	Total	In situ	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	Total

Mama	3	7	13	5	6	34	1	28	30	19	19	97
Pulmón	0	7	15	30	85	137	0	118	107	379	869	1473
Colo-rectal	2	32	101	130	163	428	22	203	591	591	660	2067
Prostata	0	12	11	3	14	40	5	1260	1279	477	1308	4329
Ginecológicos	0	4	2	3	0	9	0	4	6	1	6	17
Gastrointestinales	0	17	27	47	106	197	1	82	205	273	567	1128
Urológicos	5	699	239	165	130	1238	27	1004	308	209	462	2010
Cabeza y cuello	0	23	17	32	29	101	4	99	118	174	216	611
Sarcomas	0	54	51	27	57	189	0	35	41	50	82	208
Melanoma	4	30	16	16	37	103	9	100	47	40	95	291
Hematológicos	1	89	153	98	156	497	0	201	205	226	287	919
Otros tumores de tórax	0	3	1	6	3	13	0	5	5	1	4	15
Otros tumores de piel	1	9	0	1	4	15	1	72	11	8	24	116
SNC	1	32	21	20	53	127	0	27	20	25	100	172
Endócrinos	0	21	5	2	25	53	0	33	13	13	65	124
Origen desconocidos	2	2	6	6	26	42	2	6	7	19	160	194
Tumores asoc HIV	0	6	9	4	13	32	0	9	6	3	8	26
Total	19	1047	687	595	907	3255	72	3286	2999	2508	4932	13797

Cómo podemos observar en las dos tablas precedentes parecieran haber más tumores avanzados en varones que en mujeres, tal como se pone en evidencia en la Tabla 5

Tabla 5: Distribución de estadios clínicos en la primera consulta de acuerdo al sexo

Estadios TNM7	Total		Mujeres		Varones	
		%		%		%
In Situ	430	1,2%	339	1,7%	91	0,5%
Estadio I	10449	28,0%	6116	30,2%	4333	25,4%
Estadio II	8920	23,9%	5234	25,9%	3686	21,6%
Estadio III	6818	18,3%	3715	18,4%	3103	18,2%
Estadio IV	10662	28,6%	4823	23,8%	5839	34,2%

Chi cuadrado p=0.001

Claramente las mujeres tienen prácticamente el triple de tumores in situ (aún cuando es muy probable que tengamos un subregistro por falta de derivación a un centro oncológico de estos pacientes, pues la mayoría de ellos queda en control con su clínico o cirujano), pero tienen proporcionalmente más tumores localizados (Estadios I y II) que son altamente curables y significativamente menos cánceres avanzados.

Esta diferencia puede deberse a varios factores:

- a) Mayor atención y conocimiento de las variaciones de su cuerpo.
- b) Rápida consulta ante síntomas.
- c) Controles periódicos en salud ginecológico.
- d) Mayor impacto del mensaje preventivo.
- e) Mejor estado inmunológico
- f) Biología tumoral hormonodependiente.
- g) Menos temor y negación a la consulta clínica.

O una combinación de todos ellos. Lo cierto es que en nuestra población las mujeres se presentan en todas las edades con tumores menos avanzados que los varones.

D. Múltiples tumores primarios diferentes

Un número cada vez mayor de pacientes tiene más de un tumor primario (cánceres primitivos originados en dos órganos diferentes – pEj: Mama derecha e izquierda, Riñón bilateral o Tumor de pulmón y de colon, etc)

Frecuentemente estos tumores están relacionados con:

1. Factores genéticos (Síndrome de Lynch, Li Fraumeni o similares;
2. Una noxa común (Tabaco, HPV, Radiaciones, Hormonoterapia o Quimioterápicos).
3. Hallazgo incidental en los estudios de extensión o seguimiento del tumor primario (por eso en general se presentan en estadios más tempranos que el primer tumor).

En nuestra población 3544 pacientes tenían más de un tumor primario registrado.

Como podemos ver en la tabla 6

Tabla 6: Cantidad de tumores primarios diferentes

Cantidad DX	18 a 49 años	50 o más años	Total
Un tumor	12297	36648	48945
Dos tumores	793	2503	3296
Tres tumores	49	173	222
Cuatro tumores o más tumores	4	22	26
Total	13143	39346	52489

Los pacientes muy jóvenes (menores de 40 años) junto con este grupo de la población con más de un tumor primario diferente, constituyen dos grupos prioritarios a la hora de planificar estudios genéticos de riesgo familiar o poblacional de cáncer (lo que será motivo de la próxima presentación de Síntesis)

E. Estado general al momento de la primera consulta

Lo otro que ha cambiado significativamente en los últimos 20 años con respecto a los precedentes es el excelente estado general con el cual consultan los pacientes.

Para evaluar el estado general (Performance Status – PS), en oncología, se emplea una escala que por sus siglas en inglés se denomina ECOG.

En ésta escala ordinal (ECOG) 0 es el que representa el mejor estado general posible y 5 fallecido. Podemos ver la escala en la tabla 7

Tabla 7: Escala de actividad del paciente (PS ECOG) más empleada en oncología

ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50 % del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria, como por ejemplo el vestirse.
ECOG 4	El paciente permanece encamado el 100 % del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
ECOG 5	Fallecido

¿Cómo fue el estado general en el que consultaron los pacientes? Podemos ver en la tabla 8 el registro prospectivo que se realizó en 21111 pacientes que consultaron en los últimos diez años.

Tabla 8: Estado general de los pacientes registrados por lo médicos en la primera consulta (n=21111)

ECOG	18-49	50 o más
0	70%	63%
1	22%	27%
2	5%	7%
3	2%	2%
4	1%	1%

Como podemos observar el 90% de los mayores de 50 años y el 92% de los pacientes entre 18 y 49 años consultaron en un excelente estado general (PS ECOG de 0-1).

Podemos hacer un ejercicio adicional y comparar estos resultados con los registros de su estado general realizados por los pacientes en sus Declaraciones Juradas de Antecedentes Clínicos en el mismo período (n=23196) el que podemos ver en la tabla 9

Tabla 9: Estado general de los pacientes registrados por ellos mismos en la primera consulta (n=23196)

ECOG	18-49	50 o más
0	60%	59%
1	27%	25%
2	10%	10%
3	2%	4%
4	1%	2%

Como podemos observar hay grandes similitudes entre las dos tablas, ambos registros muestran un excelente estado general (PS. ECOG 0-1) en la mayoría de los pacientes, lo cual en el siglo pasado no sucedía.

Pero también hay pequeñas pero importantes diferencias entre ambos registros.

- a) **Cuantitativas:** hay un subregistro clínico del orden del 10% en las historias clínicas. Si queremos saber cómo se siente o está un paciente obtendremos mayor información de lo que el paciente dice.
- b) **Cualitativas:** el registro médico es más optimista. Esta negación optimista (Optimistic denial) es una constante en los registros clínicos: los pacientes están en mejor estado general, los tumores son más pequeños y están

menos diseminados. Este fenómeno nos afecta a todos los médicos, vemos la realidad de nuestros enfermos levemente mejor de lo que está, algo similar les ocurre a los familiares y a los cuidadores. Siempre que sea posible el paciente es la fuente más confiable de información.

Por ello en el próximo apartado nos concentraremos en las 25989 Declaraciones Juradas de Antecedentes Clínicos (DJAC) llenadas y refrendadas por los propios pacientes en la primera consulta a nuestra institución.

3. Pesquisa de condiciones especiales en los pacientes jóvenes

La DJAC fue llenada por 25989 pacientes, ente el 1 de Enero de 2013 y el 31 de Diciembre de 2023. De ellos 6446 tuvieron entre 18 y 49 años; 19543 50 o más años y serán objeto del siguiente estudio.

Analizaremos si hay alguna diferencia clara entre las condiciones de los pacientes jóvenes con cáncer con respecto a los pacientes mayores de 50 años con cáncer.

Dado que ambas poblaciones tienen cáncer es muy importante no considerar estas observaciones como diferencias entre poblaciones sanas y poblaciones enfermas, pues para ello deberíamos comparar jóvenes sin cáncer con jóvenes con cáncer.

Para realizar ese estudio debemos enviar la Declaración Jurada a personas de la comunidad que estén dispuestas a responderla y será motivo de un estudio futuro.

Este estudio trata de ver las características de los jóvenes con cáncer y poner en evidencia si hay alguna diferencia entre los cánceres de los jóvenes y de los adultos.

a. Lugar de residencia

Dado que 25840 (99,5%) pacientes de los 25989 residen en Argentina y 24552 (94,5%) viven en CABA o en la Provincia de Buenos Aires, nuestra información debe limitarse a este conglomerado urbano.

Estamos trabajando sobre la integración de la información de los pacientes del interior del país con el objeto de poder brindar una evaluación nacional del problema oncológico.

b. Antecedentes de familiares con cáncer

Es razonable pensar que la población de pacientes jóvenes pueda tener una mayor carga genética de cáncer familiar. Sin olvidar que a medida que los pacientes

envejecen también lo hacen sus familiares y por lo tanto aumenta la carga de cáncer relacionado con la edad.

Los resultados podemos verlos en las siguientes tablas. En la Tabla 10 analizamos todos los antecedentes familiares. En la Tabla 11 los familiares de primer grado (Padres, Hijos). En la Tabla 12 los de segundo grado: Abuelos, Hermanos, Tíos, Primos y Sobrinos.

Tabla 10: Antecedentes familiares de pacientes con cáncer reportados por pacientes en la primera consulta

Número de familiares	18 a 49	50 o más	Total
0	2920	9999	12919
1	1752	4790	6542
2	1008	2763	3771
3	480	1211	1691
4	195	523	718
5	67	173	240
6	12	58	70
7	12	19	31
8	0	6	6
9	0	1	1
Total	6446	19543	25989

Tabla 11: Antecedentes de familiares de primer grado con cáncer reportados por los pacientes en la primera consulta.

Numero de familiares de primer grado	18 a 49	50 o más	Total
0	4540	11759	16299
1	1557	5333	6890
2	300	1927	2227
3	40	395	435
4	8	102	110
5	1	21	22
6	0	5	5
7	0	1	1
Total	6446	19543	25989

Tabla 12: Antecedentes de familiares de segundo grado con cáncer reportados por los pacientes en la primera consulta.

Numero de familiares de segundo grado	18 a 49	50 o más	Total
0	3845	15256	19101
1	1505	2712	4217
2	734	1088	1822
3	275	349	624
4	70	110	180
5	15	22	37
6	2	5	7
7	0	1	1
Total	6446	19543	25989

Como podemos observar en esta serie, que es la más grande de antecedentes familiares de pacientes oncológicos asistidos en nuestro país, 13030 pacientes de 25989 pacientes (50,1%) tienen al menos un familiar de primero o segundo grado con cáncer.

Si consideramos solo los que tienen un familiar de primer grado vemos que 9690 pacientes (37%) tienen al menos un familiar de primer grado y 2800 pacientes (11%) tienen más de un familiar de primer grado con cáncer.

En esta población con alta carga genética (dos o más familiares de primer grado) 1096 son pacientes jóvenes y 1704 son pacientes mayores de 50 años, lo cual es proporcionalmente más elevado de lo esperable.

Esta población de pacientes y sus familias deben ser objeto de estudios genéticos y prevención primaria y secundaria muy activa.

c. Enfermedades previas y comorbilidades

Cómo es esperable la población más joven tiene menos comorbilidades que la población mayor.

Analizamos: Enfermedades infecciosas en la infancia, Alergias, Enfermedades respiratorias, Enfermedades cardiovasculares, Enfermedades digestivas, Enfermedades nefrourológicas, Enfermedades ginecológicas, Enfermedades andrológicas, Enfermedades musculo-articulares, Enfermedades del SNC, Enfermedades endócrinas y Enfermedades de la esfera psicológica.

1. Enfermedades infecciosas en la infancia: Rubeola- Sarampión- Paperas – Tos convulsa- Tuberculosis – Poliomiелitis - Otras

Tabla 13: Enfermedades infecciosas de la infancia

ENFINFANCIA	18 a 49	50 o más
Ninguna	2686	5403
1	2143	5353
2	1168	4820
3	376	2974
4	67	945
5	3	41
6	1	4
Total	6444	19540

Como podemos observar la carga de enfermedades infecciosas en la infancia es más elevada en la población mayor, esto va en contra del sesgo de la memoria reciente, por lo tanto probablemente refleje dos realidades:

- a) El impacto de las vacunaciones en la población más joven, especialmente en cuanto a la rubeola, paperas, sarampión y tos convulsa.
- b) El mayor número de miembros en la hermandad que facilitaba el contagio intrafamiliar de enfermedades transmisibles.

2. Enfermedades Alérgicas: estudiamos alergias medicamentosas, respiratorias, digestivas, cutáneas y alergia al yodo en los estudios de contraste.

Tabla 14: Enfermedades alérgicas

ENFALER	18 a 49	50 o más
Ninguna	5236	15053
1	969	3388
2	202	870
3	30	200
4	9	27
	6446	19538

También en este caso los antecedentes de alergias son mayores en el grupo de mayor edad.

3. Enfermedades respiratorias: estudiamos Asma, Neumonía, Bronquitis, Derrame pleural, Otras.

Tabla 15: Enfermedades respiratorias

ENRESP	18 a 49	50 o más
Ninguna	5633	15732
1	493	2179
2	245	1278
3	70	329
4	5	25
Total	6446	19543

También en este caso estuvo más afectado el grupo de mayor edad. Es posible que esto esté relacionado con el hábito tabáquico, pues claramente la población de mayor edad puede fumar muchos más años.

4. Enfermedades cardiovasculares: estudiamos hipertensión arterial, infarto de miocardio, trombosis venosas, trombosis arteriales, otras.

Tabla 16: Enfermedades cardiovasculares

ENCARDIOVASC	18 a 49	50 o más
Ninguna	5653	10156
1	747	8294
2	42	952
3	3	113
4	1	28
Total	6446	19543

Esta es probablemente la comorbilidad más severa en la que hay mayores diferencias entre pacientes jóvenes (sólo afecta al 12%) y los pacientes mayores que se ven afectados en el 42% de los casos.

Esto puede ser una consecuencia directa del tabaquismo, la dieta y el sedentarismo.

Es también una comorbilidad limitante para la administración de ciertos tratamientos oncológicos y puede verse gravemente afectada por los tratamientos que administramos.

5. Enfermedades del aparato digestivo: estudiamos Hepatitis, Gastritis, Úlcera gástrica o duodenal, Cálculos en la vesícula, Pólipos en el colon, otros. La siguiente tabla muestra la distribución de antecedentes.

Tabla 17: Enfermedades digestivas

ENFDIGEST	18 a 49	50 o más
Ninguna	4132	9287
1	1722	6437
2	494	2814
3	86	820
4	11	167
5	1	18
Total	6446	19543

Probablemente en esta población las campañas de vacunación contra la hepatitis y los mejores controles transfusionales hayan colaborado en la reducción de la Hepatitis.

6. Enfermedades nefrourológicas: estudiamos Cálculos renales, Glomerulonefritis, Infecciones urinarias, Cálculos en la vejiga, Sangrado urinario, otros

Tabla 18: Enfermedades nefro-urológicas

ENFNEFROURO	18 a 49	50 o más
Ninguna	4355	13306
1	1664	4495
2	353	1379
3	65	305
4	7	51
5	1	2
6	1	5
Total	6446	19543

Probablemente la mayor diferencia esté dada por infecciones urinarias en los adultos.

7. Antecedentes ginecológicos. En 13931 mujeres se pudo estudiar las enfermedades de transmisión sexual, enfermedades de las mamas, el útero y los ovarios. Así como el número de hijos y si habían tenido algún aborto (no se diferenció entre espontáneos o provocados). La tabla 19 muestra las diferencias

Tabla 19: Antecedentes ginecológicos

	18 a 49	50 o más
Ningún antecedente	2063	4753
Un antecedente	1788	3692
Dos antecedentes	334	1021
Tres antecedentes	61	219
Sin hijos	1154	2189
Un hijo	868	1482
Dos hijos	1233	3172
Tres hijos	626	1811
Cuatro hijos o mas	365	1031
Ningun aborto	3227	6901
Un aborto	1019	2784
Total	4246	9685

Tanto los antecedentes de enfermedades ginecológicas, como el número de hijos y el antecedente de abortos fueron mayor en la población de mayor edad.

8. Antecedentes de enfermedades del aparato genital masculino: enfermedades de transmisión sexual, enfermedades del pene, los testículos y la próstata. En la tabla 20 podemos ver la comparación.

Tabla 20: Antecedentes de enfermedades del aparato genital masculino

Enfmasc	18 a 49	50 o más
Ninguna	1748	6468
1	436	3143
2	15	229
3	1	18
Total	2200	9858

Una comparación interesante para observar es la riqueza de la información provistas por las mujeres en comparación con la brindada por los varones, dónde cerca del 70% no registra ninguna afección.

9. Antecedentes de enfermedades Osteoarticulares: estudiamos Artrosis, Artritis, Fracturas óseas, Enfermedades musculares, otras
 La tabla 21 muestra la distribución

Tabla 21: Antecedentes de enfermedades osteoarticulares.

Enfosteart	18 a 49	50 o más
Ninguna	5429	10892
1	943	6710
2	68	1777
3	6	164
Total	6446	19543

También en este caso la población mayor se vió más afectada sobre todo por problemas relacionados con artrosis y osteoporosis.

10. Antecedentes de enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC): estudiamos Epilepsia, Accidente cerebro vascular (ACV), Tumor de cerebro y otras.

Tabla 22: Antecedentes de enfermedades del SNC

ENFSNC	18 a 49	50 o más
0	6178	18456
1	231	1012
2	34	62
3	3	13
Total	6446	19543

11. Antecedentes de enfermedades endócrinas: estudiamos hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes y otras. La tabla 23 muestra la distribución.

Tabla 23: Antecedentes de enfermedades endócrinas

ENFEND	18 a 49	50 o más
0	5687	14508
1	694	4515
2	60	500
3	5	20
Total	6446	19543

La afección endócrina más frecuente fue el hipotiroidismo seguido de la diabetes. Tenemos en nuestra serie 2300 pacientes diabéticos, la mayoría tratados con hipoglucemiantes orales, que serán objeto de una próxima presentación.

12. Antecedentes de enfermedades de la esfera psicológica. Estudiamos Bulimia, Anorexia, Depresión, Ansiedad, Insomnio, Intento de suicidio y otros. En la tabla 24 podemos ver la distribución cuantitativa de antecedentes.

Tabla 24: Antecedentes de enfermedades de la esfera psicológica

ENFPSI	18 a 49	50 o más
0	5215	14263
1	662	2794
2	351	1617
3	160	777
4	45	82
5	9	6
6	4	4
Total	6446	19543

Si bien los antecedentes de la esfera psicológica son más en las personas mayores el estudio cualitativo de estas afecciones muestra que los pacientes más jóvenes tienen con mayor frecuencia Bulimia, Anorexia e Intentos de suicidio y las personas mayores Depresión, Ansiedad e Insomnio.

Nos parece particularmente importante que haya 261 pacientes (85 menores de 50 años y 176 mayores de 50 años) con intento de suicidio entre sus antecedentes, pues ante el diagnóstico de cáncer requieren un cuidado especial de oncología y salud mental para la comunicación de la verdad y la selección de tratamientos.

13. Antecedentes de suicidio familiar. Con la finalidad de estudiar el fenómeno del stress familiar y su impacto en el cáncer estudiamos el antecedente de suicidio familiar

Identificamos 49 pacientes que registraron antecedentes de suicidio en la familia (10 en la población joven y 39 en la adulta). En 43 de ellos se registró un suicidio y en 6 de ellos dos o más casos de suicidios entre los familiares próximos.

Son hasta ahora pocos casos para poder conocer si hay una relación entre esta experiencia y el cáncer, pero es un grupo de pacientes que deben ser observados con mayor detenimiento.

14. Escala de comorbilidades. Para construir la siguiente tabla excluimos las enfermedades infecciosas en la infancia y las alergias e hicimos una sumatoria de comorbilidades para cada enfermedad de las demás áreas que fueran positivas. La tabla 25 muestra los resultados.

Tabla 25: Cantidad de comorbilidades registradas por los pacientes en su primera consulta

Comorbilidades	18 a 49	50 o más	Total
Ninguna	5633	15735	21368
1	39	66	105
2	94	176	270
3	138	350	488
4	145	496	641
5	112	534	646
6	95	516	611
7	53	426	479
8	46	370	416
9	34	281	315
10 o más	57	593	650
Total	6446	19543	25989

En esta tabla podemos ver cómo cuantitativamente las personas mayores están más afectadas, pero también nos permite analizar que uno de cada diez pacientes con cáncer menores de cincuenta años y uno de cada cinco pacientes con cáncer mayores de cincuenta años tiene una comorbilidad importante, que en muchos casos puede ser severa y excluirlo de los ensayos en los que se probaron las drogas. Es decir, están fuera de las normas y para ellos deben diseñarse tratamientos específicos que no agraven su condición preexistente.

Esta es la mayor utilidad del registro de estos antecedentes y no hay ninguna fuente más confiable y creíble que el propio paciente. La medicina personalizada no es tanto aquella que selecciona tratamientos eficaces de acuerdo a las características del tumor, sino la que adecua los mejores tratamientos posibles a cada paciente teniendo en cuenta fundamentalmente las afecciones que padecen.

d. Hábitos tóxicos

Se estudiaron los antecedentes de consumo de tabaco, alcohol y drogas. Teniendo en cuenta las limitaciones y el subregistro de estos datos por parte de los pacientes. Las tablas 26, 27 y 28 muestran los resultados de estos hábitos en esta población.

Tabla 26 : Hábito tabáquico

Tabaquismo	18 a 49	50 o más
No tabaquista	3575	8304
Ex tabaquista	1774	8322

Fuma actualmente	1097	2917
Edad mediana de inicio	17	18
Pack/year (mediana)	15	35
Total	6446	19543

Como podemos observar hay menos tabaquismo en la población más joven (55% no fumó nunca) mientras que el 43% de la población adulta no lo hizo. Esto probablemente refleja el mayor rechazo al hábito de fumar en las generaciones más jóvenes.

La ingesta alcohólica en cambio es mayor en la población adulta, como vemos en tabla 27 (El promedio fue de 200 ml de vino por comida)

Tabla 27: Ingesta alcohólica

Alcohol	18 a 49	50 o más
No	5459	15363
SI	987	4180
Total	6446	19543

El consumo de drogas con fines recreativos fue mayor en los pacientes jóvenes como se ve en la tabla 28

Tabla 28: Consumo de drogas recreativas

Drogas	18 a 49	50 o más
No	6287	19427
SI	159	116
Total	6446	19543

Todos estos valores deben ser considerados mínimos, pues la regla en esto es el subregistro (tiende a olvidarse, negarse, ocultarse o minimizarse el consumo esporádico), tanto del reconocimiento del hábito como del consumo.

e. Estado nutricional

El estado nutricional fue estudiado en los pacientes que iniciaron tratamiento en base al peso y altura registrados por los médicos. Lo cual pudo realizarse en 14584 pacientes. La tabla 29 muestra los resultados.

Tabla 29: Estado nutricional de los pacientes al primer tratamiento.

Estado nutricional	18 a 49	50 o más
Peso bajo (BMI menor a 18,5)	141	231
Normal BMI 18,5 a 24,99)	1584	3822
Sobrepeso (25 a 29,99)	1156	4150
Obeso (30 a 39,99)	734	2403
Obeso Mórbido (40 o más)	99	264
Total	3714	10870

El sobrepeso y la obesidad fueron más importantes en la población de adultos mayores, pues la mitad de los pacientes jóvenes tenían un índice de masa corporal (BMI) normal.

f. Medicación utilizada en forma crónica

Otro de los puntos en los que frecuentemente hay un subregistro en las historias clínicas es el referido al consumo de medicamentos.

Para poder estudiar esto analizamos 57948 medicamentos registrados por 18755 pacientes (72%) que consumían de manera regular.

Los pacientes tomaron entre 1 y 18 medicamentos y en la tabla 30 podemos ver cuántos pacientes tomaban qué cantidad de medicamentos.

Tabla 30 cantidad de medicamentos por pacientes

Medicamentos	Pacientes (n=18755)
1	5065
2	4084
3	3130
4	2247
5	1552
6	1414
7	552
8	456
9	125
10	56
11	32
12	22
13	10
14	5
15	2

	16	1
	17	1
	18	1

Esto es importante por que como pueden observar hay cerca de diez mil pacientes que consumen en forma crónica más de tres medicamentos y por lo tanto las interacciones medicamentosas, especialmente en relación a los tratamientos oncológicas, algunas de las cuales pueden ser muy graves, son altamente probables.

Es cierto que cuantitativamente la población joven consume menos medicamentos que la población adulta, como podemos ver en la tabla 31

Tabla 31. Cantidad de medicamento en pacientes según grupo etario.

Medicamentos	18-49 (n= 3672)	50 o más (n=15083)
1	1502	3563
2	954	3130
3	508	2622
4	292	1955
5	182	1370
6	125	1289
7	45	507
8	38	418
9	16	109
10	1	55
11	5	27
12	4	18
13	0	10
14	0	5
15	0	2
16	0	1
17	0	1
18	0	1

Para estudiar qué tipos de medicamentos consumían, identificamos de cada presentación su/s principio/s activo/s y los catalogamos de acuerdo a la clasificación internacional de drogas (ATG) y se agregaron dos categorías: No identificado (cuando no pudimos identificar el principio activo) y alternativo (cuando se trataba de una medicina sin base científica) el resultado podemos verlo en la tabla 31

Tabla 32: tipo de medicación registrada por los pacientes en su primer consulta

Clasificación (ATG)	Total
No identificado	179
Alternativo	18
Antitumoral	1516
Antiinfeccioso	1872
AINE	9481
Cardiovascular	18130
Digestivo	5891
Corticoide Antialergico	1431
Aparato respiratorio	1093
SNC	5872
Antidiabetico	2848
Endocrino	3204
Hematopoyeticos	619
Aparato urinario	1628
Artritis reumatoidea	87
Glaucoma	199
Otros colirios	27
Bifosfonatos	157
Inmunomoduladores	77
Flebotropicos	495
Metabolismo	366
Piel y faneras	8
Antiartrosicos	90
Antimigrañosos	81
Antivertiginosos	56
Antitabaco	3
Suplementos naturales	1086
Vitaminas	1427
Vacunas	7
Total	57948

La comparación entre el consumo de medicamentos por parte de la población joven con respecto a la población de adultos mayores podemos verla en la tabla 33.

Tabla 33: tipo de medicación registrada en la primera consulta de acuerdo al grupo etario

Clasificación ATG	18-49	50 o más
No identificado	28	151
Alternativo	2	16
Antitumoral	373	1143
Antiinfeccioso	762	1110
AINE	2470	7011
Cardiovascular	832	17298
Digestivo	1084	4807
Corticoide Antialergico	397	1034
Aparato respiratorio	146	947
SNC	864	5008
Antidiabetico	223	2625
Endocrino	635	2569
Hematopoyeticos	204	415
Aparato urinario	22	1606
Artritis reumatoidea	18	69
Glaucoma	11	188
Otros colirios	3	24
Bifosfonatos	8	149
Inmunomoduladores	25	52
Flebotropicos	33	462
Metabolismo	73	293
Piel y faneras	0	8
Antiartrosicos	6	84
Antimigrañosos	28	53
Antivertiginosos	8	48
Antitabaco	0	3
Suplementos naturales	162	924
Vitaminas	219	1208
Vacunas	2	5
Total	8638	49310

En esta tabla se puede ver que la medicación más importante en los pacientes jóvenes son los AINE, mientras que en los adultos la medicación cardiovascular.

Sin embargo, hay en la población joven medicación de uso crónico (Antiinfecciosos, sobre todo antivirales en pacientes HIV, hormona tiroidea, medicación antidiabética, inmunomoduladores para el transplante, agentes contra la

artritis reumatoidea o antimigrañosos) que no pueden evitarse y deben considerarse sus interacciones farmacológicas con los agentes antitumorales.

Del mismo modo en los pacientes adultos, especialmente con tumores diseminados el uso de fármacos cardiovasculares para la prevención primaria de riesgo cardiovascular como las estatinas, deberían considerarse seriamente para la desprescripción para evitar efectos indeseables por interacción medicamentosa.

g. Medidas de prevención empleadas previo al diagnóstico.

En las Declaraciones Juradas podemos estudiar las medidas de prevención que utilizaron los pacientes.

Si deseáramos ser estrictos deberíamos estudiar estas medidas en la población del grupo etario que no tiene la patología destinada a prevenir: así deberíamos excluir las pacientes con cáncer de mama para ver cuantas mujeres se realizaron una mamografía, o excluir los pacientes con cáncer de colon para ver cuántos hicieron una colonoscopia o sangre oculta en materia fecal de manera asintomática y con finalidad preventiva, lo mismo vale para el control de los lunares en pacientes sin diagnóstico de lesiones de piel.

Pero con la finalidad de tener una idea de la gravedad de nuestra situación preferimos mostrarles los datos sin considerar la exclusión de las patologías blanco.

De tal manera que la tabla 34 muestra los valores óptimos del empleo de medios de prevención por nuestra población.

El porcentaje de empleo hace referencia a los pacientes que de acuerdo a la edad deberían haber realizado por lo menos un procedimiento (Ej. Mamografía después de los cincuenta años o Sangre oculta en materia fecal o Colonoscopia después de los cincuenta años)

Tabla 34: Medidas de prevención secundaria realizadas previamente al diagnóstico de cáncer y registradas en la primera consulta por los pacientes oncológicos

Medida de prevención	18-49	50 o más	Total	% empleo
Mamografía	2756	7031	9787	70%
Examen ginecológico	2746	6249	8995	65%
Papanicolau	2354	5309	7663	55%
Colposcopia	1819	4672	6491	47%
Colonoscopia	746	3610	4356	18%
Sangre oculta en Mat Fecal	188	1714	1902	9%
Evaluación de lunares	271	1256	1527	6%

Como vemos aun considerando la situación óptima estamos con tercio de la población de mujeres que no realiza mamografía, un 40% no consulta al ginecólogo, un 80% no realiza estudios de detección de cáncer de colon y el 90% de los pacientes no se controla los lunares.

Esto es aún más delicado si consideramos que se trata de una población con cobertura de salud y nivel educativo, la mayoría de ellos con secundario completo.

IV. Conclusiones

1. Efectivamente se ha registrado un aumento de casos de cáncer en pacientes jóvenes (18 a 49 años) en la población asistida en el Instituto Henry Moore.
2. Los dos tumores en los que el crecimiento es más claro son el cáncer de mama y el cáncer de colon. Ambos tumores son prevenibles.
3. La recomendación de mamografías a partir de los 40 años probablemente va a incrementar aún más el número de casos y la asimetría de sexos detectadas en esta población.
4. Es posible que haya un factor genético asociado a un síndrome heredo-familiar en por lo menos uno de cada diez casos de tumores detectados en pacientes jóvenes.
5. En un subgrupo cercano al 1% hemos podido determinar factores relacionados con inmunodeficiencia (HIV o Inmunosuprimidos por transplante)
6. El 27% eran extabaquistas y el 17% continuaba fumando al momento de la primera consulta. La edad de inicio del tabaquismo para la mitad de ellos fue a los 17 años y la intensidad de consumo de tabaco fue de 15 pack/year (un paquete por día por quince años)
7. El 25% de los pacientes presentaban como factor de riesgo obesidad.
8. El estado clínico general de los pacientes fue muy bueno o excelente, tienen pocas comorbilidades y están menos polimedicados que la población adulta.
9. El 40% de los casos diagnosticados tenían un estadio locoregional avanzado (Estadio III) o tenían un tumor diseminado (IV)
10. No pudimos identificar un factor relacionado con el ambiente, el stress o comorbilidades que pudiese explicar la mayoría de los casos.
11. La población de pacientes jóvenes presenta desafíos preventivos, diagnósticos y terapéuticos a toda la comunidad médica para los que debemos estar preparados con el objeto de tratar a nuestros pacientes con la máxima eficacia y seguridad posibles.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Ugai T, Sasamoto N, Lee HY, et al. Is early-onset cancer an emerging global epidemic? Current evidence and future implications. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(10):656-673. doi:10.1038/s41571-022-00672-8
2. Lima SM, Kehm RD, Terry MB. Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns. *EClinicalMedicine*. 2021;38. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100985
3. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12-49. doi:10.3322/caac.21820
4. Gupta S, Harper A, Ruan Y, et al. International Trends in the Incidence of Cancer among Adolescents and Young Adults. *J Natl Cancer Inst*. 2020;112(11):1105-1117. doi:10.1093/jnci/djaa007
5. Fidler MM, Gupta S, Soerjomataram I, Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Bray F. Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017;18(12):1579-1589. doi:10.1016/S1470-2045(17)30677-0
6. Islami F, Ward EM, Sung H, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(12):1648-1669. doi:10.1093/jnci/djab131
7. Ward EM, Sherman RL, Henley SJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Featuring Cancer in Men and Women Age 20–49 Years. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(12):1279-1297. doi:10.1093/JNCI/DJZ106
8. Smith RA, Oeffinger KC. The Importance of Cancer Screening. *Medical Clinics of North America*. 2020;104(6):919-938. doi:10.1016/j.mcna.2020.08.008
9. Carlsson S V., Vickers AJ. Screening for Prostate Cancer. *Medical Clinics of North America*. 2020;104(6):1051-1062. doi:10.1016/j.mcna.2020.08.007
10. Houston T. Screening for Lung Cancer. *Medical Clinics of North America*. 2020;104(6):1037-1050. doi:10.1016/j.mcna.2020.08.005
11. Montminy EM, Jang A, Conner M, Karlitz JJ. Screening for Colorectal Cancer. *Medical Clinics of North America*. 2020;104(6):1023-1036. doi:10.1016/j.mcna.2020.08.004
12. Eun TJ, Perkins RB. Screening for Cervical Cancer. *Medical Clinics of North America*. 2020;104(6):1063-1078. doi:10.1016/j.mcna.2020.08.006
13. Narayan AK, Lee CI, Lehman CD. Screening for Breast Cancer. *Medical Clinics of North America*. 2020;104(6):1007-1021. doi:10.1016/j.mcna.2020.08.003
14. Marcon A, Pesce G, Calciano L, et al. Trends in smoking initiation in Europe over 40 years: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2018;13(8). doi:10.1371/journal.pone.0201881
15. Reitsma MB, Kendrick PJ, Ababneh E, et al. Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and attributable disease burden in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2021;397(10292):2337-2360. doi:10.1016/S0140-6736(21)01169-7

16. *TRENDS REPORT UNDERAGE DRINKING Working Together to Deliver Change: How a Whole-of-Society Approach Can Combat Underage Drinking.*
17. Chen CM, Yoon YH. *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Division of Epidemiology and Prevention Research Alcohol Epidemiologic Data System.*; 1991.
18. Holmes AJ, Anderson K. Convergence in National Alcohol Consumption Patterns: New Global Indicators. *Journal of Wine Economics.* 2017;12(2):117-148. doi:10.1017/jwe.2017.15
19. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet.* 2017;390(10113):2627-2642. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3
20. Cathaoir KÓ, Fellow P. *Childhood Obesity and the Right to Health.*; 2016.
21. Muthuri SK, Wachira LJM, Leblanc AG, et al. Temporal trends and correlates of physical activity, sedentary behaviour, and physical fitness among school-aged children in Sub-Saharan Africa: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(3):3327-3359. doi:10.3390/ijerph110303327
22. Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: Patterns, trends, and policy responses. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(2):174-186. doi:10.1016/S2213-8587(15)00419-2
23. Fazeli Farsani S, Van Der Aa MP, Van Der Vorst MMJ, Knibbe CAJ, De Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: A systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia.* 2013;56(7):1471-1488. doi:10.1007/s00125-013-2915-z
24. Sans P. *World Meat Consumption Patterns: An Overview of the Last Fifty Years (1961-2011).*
25. Research on menopause in 1990.
26. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Secular trends in age at menarche in women in the UK born 1908-93: Results from the breakthrough generations study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2011;25(4):394-400. doi:10.1111/j.1365-3016.2011.01202.x
27. Mima K, Kosumi K, Baba Y, Hamada T, Baba H, Ogino S. The microbiome, genetics, and gastrointestinal neoplasms: the evolving field of molecular pathological epidemiology to analyze the tumor-immune-microbiome interaction. *Hum Genet.* 2021;140(5):725-746. doi:10.1007/s00439-020-02235-2
28. Youngstedt SD, Goff EE, Reynolds AM, et al. Has adult sleep duration declined over the last 50+ years? *Sleep Med Rev.* 2016;28:69-85. doi:10.1016/j.smr.2015.08.004
29. Matricciani L, Olds T, Petkov J. In search of lost sleep: Secular trends in the sleep time of school-aged children and adolescents. *Sleep Med Rev.* 2012;16(3):203-211. doi:10.1016/j.smr.2011.03.005
30. Beccuti G, Pannain S. Sleep and obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(4):402-412. doi:10.1097/MCO.0b013e3283479109

31. Ogilvie RP, Patel SR. The Epidemiology of Sleep and Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2018;18(10). doi:10.1007/s11892-018-1055-8
32. Petrelli F, Ghidini M, Ghidini A, et al. Use of antibiotics and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancers (Basel).* 2019;11(8). doi:10.3390/cancers11081174
33. Rajpoot M, Sharma AK, Sharma A, Gupta GK. Understanding the microbiome: Emerging biomarkers for exploiting the microbiota for personalized medicine against cancer. *Semin Cancer Biol.* 2018;52:1-8. doi:10.1016/j.semcancer.2018.02.003
34. Blaser MJ, Dominguez-Bello MG. The Human Microbiome before Birth. *Cell Host Microbe.* 2016;20(5):558-560. doi:10.1016/j.chom.2016.10.014
35. Browne AJ, Chipeta MG, Haines-Woodhouse G, et al. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: a spatial modelling study. *Lancet Planet Health.* 2021;5(12):e893-e904. doi:10.1016/S2542-5196(21)00280-1
36. Giovannucci E. A growing link—what is the role of height in cancer risk? *Br J Cancer.* 2019;120(6):575-576. doi:10.1038/s41416-018-0370-9
37. Barrdahl M, Rudolph A, Hopper JL, et al. Gene–environment interactions involving functional variants: Results from the Breast Cancer Association Consortium. *Int J Cancer.* 2017;141(9):1830-1840. doi:10.1002/ijc.30859
38. Gómez-Flores-Ramos L, Álvarez-Gómez RM, Villarreal-Garza C, Wegman-Ostrosky T, Mohar A. Breast cancer genetics in young women: What do we know? *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017;774:33-45. doi:10.1016/j.mrrev.2017.08.001
39. Heikkinen SMM, Madanat-Harjuoja LM, Seppä KJM, et al. Familial aggregation of early-onset cancers. *Int J Cancer.* 2020;146(7):1791-1799. doi:10.1002/ijc.32512
40. Schulz LC. The Dutch hunger winter and the developmental origins of health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(39):16757-16758. doi:10.1073/pnas.1012911107
41. Murphy CC, Cirillo PM, Krigbaum NY, et al. Maternal obesity, pregnancy weight gain, and birth weight and risk of colorectal cancer. *Gut.* 2022;71(7):1332-1339. doi:10.1136/gutjnl-2021-325001