

CAPÍTULO 3

Historia natural y factores de riesgo del cáncer colorrectal

En el desarrollo del cáncer colorrectal coexisten una serie de efectos acumulativos en los que están involucrados factores genéticos y ambientales.

En más del 75% de los casos, el CCR es de tipo esporádico, resultando la transformación de una acumulación sucesiva de alteraciones genéticas (heredadas o adquiridas) y epigenéticas, entre las cuales se cuentan alteraciones en los oncogenes (reguladores positivos del ciclo celular), en los genes supresores tumorales (reguladores negativos del ciclo celular) y en los genes reparadores de daños del ADN.¹⁻⁷ Estas alteraciones epigenéticas se refieren a cambios en la expresión o función de los genes sin cambios en la secuencia del ADN de ningún gen en particular. En los humanos generalmente son causados por metilaciones o modificaciones de las histonas.

Solo menos del 5% se produce por mutaciones germinales que darán origen a los síndromes de cáncer colorrectal hereditario.⁸⁻¹⁰

Secuencia adenoma-carcinoma

La mayoría de los CCR (80-90%) están precedidos por lesiones preneoplásicas: los pólipos adenomatosos o adenomas.^{3, 11, 12} Estos pólipos se producen cuando los mecanismos normales que regulan la renovación epitelial se alteran.

Los adenomas representan el 70% de los pólipos colónicos diagnosticados, son algo más frecuentes en hombres que en mujeres y su incidencia aumenta con la edad. Es rara su aparición en personas menores de 40 años, excepto en pacientes con síndromes genéticos. Según su arquitectura histológica, se clasifican en tubular (87%), túbulo-veloso (8%) y veloso (5%), asociándose estos últimos a un potencial de malignización mayor.

La transformación de adenomas a adenocarcinomas lleva entre 10 y 15 años, dándole al equipo de salud una oportunidad única para realizar pesquisa y resección de estas lesiones antes de que sean malignas. Si bien el tiempo de progresión es variable, su estimación es posible según las características de los pólipos, siendo de mayor riesgo para una transformación más rápida aquellos mayores o iguales a 1 cm, la presencia de lesiones múltiples (3 o más), los adenomas vellosos o aquellos con displasia de alto grado. Sin

embargo, se estima que solo el 5% de todos los adenomas llegan a malignizarse.¹¹⁻¹³

Este modelo de progresión tumoral fue observado comparando las alteraciones genéticas en el epitelio normal del colon, los adenomas y el CCR, estimando que se necesitan entre cinco y siete alteraciones moleculares principales deletéreas para que esta transformación tenga lugar, siendo más importante la acumulación de mutaciones que el orden en que suceden.¹³⁻¹⁵

CARCINOGENÉISIS COLORRECTAL

Se han identificado diversos patrones de carcinogénesis colorrectal, y se han descrito al menos tres vías principales de eventos bien identificados, los cuales pueden no excluirse entre sí. Estas vías son: la inestabilidad cromosomal (ICR), la inestabilidad de microsatélites (IMS) y el fenotipo metilador de los islotes CpG (CIMP).

Jass y colaboradores, en el año 2007, propusieron una clasificación en 5 subtipos moleculares de los tumores colorrectales de acuerdo a la presencia o ausencia de inestabilidad de microsatélites y de fenotipo hipermetilador:^{5,13}

- *CIMP alta e IMS alta* (12% de los CCR): originados en adenomas serratos y caracterizados por la presencia de mutaciones en el BRAF y metilación del gen MLH1.
- *CIMP alta e IMS baja o estabilidad de microsatélites* (8%): originados en adenomas serratos y caracterizados por la presencia de mutaciones en el BRAF y metilación de múltiples genes.
- *CIMP baja e IMS baja o estabilidad de microsatélites* (20%): originados en adenomas tubulares, tubulovellosos o adenomas serratos y caracterizados por inestabilidad cromosomal (ICR), mutaciones en el K-ras y metilación de MGMT.
- *CIMP negativa y estabilidad de microsatélites* (57%): originados en adenomas tradicionales, caracterizados por inestabilidad cromosomal (ICR).
- *CIMP negativa e inestabilidad de microsatélites alta* (3%): ausencia de mutaciones en BRAF,

síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis.

La estabilidad genómica es necesaria para mantener la homeostasis celular, por lo tanto cualquier defecto en los mecanismos involucrados en este fenómeno podrá dar lugar a procesos mutacionales y de selección que llevarán a la expansión de clones de células mutadas, con el consecuente riesgo de progresión al cáncer. Existen dos tipos de inestabilidad genética: la inestabilidad cromosómica, o vía supresora; y la inestabilidad de microsatélites, o vía mutadora.

Vía de inestabilidad cromosómica, tradicional o vía supresora.

Alrededor del 85% de los cánceres colorrectales esporádicos se producen por la vía de la inestabilidad cromosómica, característica de la poliposis adenomatosa familiar (PAF). Este patrón puede resultar de una activación de oncogenes o de una disminución de la actividad de los genes supresores de tumores o de las vías de apoptosis.

Los tumores asociados a esta vía pueden ser hereditarios –como en la poliposis adenomatosa familiar (PAF)– o esporádicos, y se caracterizan por graves anomalías cromosómicas, incluyendo deleciones, inserciones y la pérdida de heterocigosidad.^{16, 17} Esta vía, también denominada tradicional, se asocia no solo a mutaciones en el gen APC o a pérdida del brazo largo del cromosoma 5 (5q), sino también a mutaciones en K ras, pérdida del brazo largo del cromosoma 18 (18q) y finalmente deleciones del brazo corto del cromosoma 17 (17p), que contiene a la proteína p53. Estas mutaciones no siempre están todas presentes; puede suceder que algunas de estas alteraciones sean *bypasadas* por otras anormalidades.

APC: el gen APC es un gen supresor tumoral, de vital importancia en la regulación de la homeostasis epitelial. Esta mutación se encuentra en el 60-80% de los adenomas, lo que sugiere que su mutación sería un evento temprano en la carcinogénesis y parecería ser la llave que inicia la secuencia adenoma-carcinoma en la vía tradicional. Se encuentra mutado tanto en los CCR esporádicos como en la PAF.

K-ras: entre los oncogenes implicados en el CCR esporádico, el más importante es el RAS, siendo el K-ras el que más frecuentemente muta en humanos con CCR.¹⁸ Se halla en el 35-60% de los cánceres esporádicos y en frecuencia similar en los adenomas avanzados, mientras que su presencia en lesiones pequeñas no es común.^{13,14,18,19} Los genes Ras se encuentran involucrados en el control del crecimiento celular, la diferenciación, la apoptosis, la organización

del citoesqueleto, la motilidad celular y la proliferación celular. La presencia de una mutación Ras en CCR tiene además implicancias terapéuticas, ya que se asocia significativamente con la falta de respuesta a los agentes quimioterápicos biológicos que actúan sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Pérdida del alelo del brazo corto del cromosoma 8 (8p): la pérdida de este alelo se ve en el 50% de los CCR. Se la ha asociado con enfermedad avanzada e incremento del potencial metastásico.

Genes asociados a la pérdida del brazo largo del cromosoma 18: los genes SMAD2, SMAD4 (involucrados en la regulación del crecimiento celular y la apoptosis) y DCC (apoptosis) se ubican en el 18q21.1. Su pérdida se encuentra en alrededor del 60% de los CCR.¹⁹

Las alteraciones en el gen DCC se observan en alrededor del 73% de los CCR esporádicos y en un 47% de los adenomas grandes con focos de cáncer invasor, pero en menos del 15% de los adenomas avanzados.¹⁴ La pérdida de expresión de este gen puede tener valor pronóstico, sobre todo en los pacientes con estadio temprano CCR. Las tasas de supervivencia parecen ser peores para los pacientes con estadio II sin expresión de DCC en comparación con aquellos que lo expresan.²⁰

Las mutaciones en SMAD4 o SMAD2 se han encontrado en un subconjunto de CCR esporádicos y también se han identificado mutaciones germinales en el gen SMAD4 en pacientes con poliposis juvenil asociada a CCR.^{19,21-23}

p53: la pérdida de la proteína p53 es un evento tardío en la vía tradicional y se asocia a la transición de enfermedad pre invasiva a invasiva. Las anormalidades en este gen se encuentran con mayor frecuencia en las etapas más tardías de la secuencia adenoma-carcinoma. Raramente se halla presente en los adenomas (4-26%), mientras que se halla mutada en el 50 al 75% de los CCR. Es un factor importante en la estabilización del daño del ADN. Cuando existe un daño tan importante para la célula como para que no pueda ser reparado, la proteína p53 induce genes que favorecen la apoptosis.^{14,19,24,25} La identificación de mutaciones de p53 en un individuo con CCR es de potencial importancia clínica, pronóstica y terapéutica. En muchos estudios, aunque no en todos, los pacientes cuyo tumor presenta mutaciones de p53 tienen resultados más desfavorables en el tratamiento y

una supervivencia más corta que aquellos en los que el tumor no presenta esas mutaciones.²⁴

Vía de inestabilidad de microsatélites o vía mutadora

La IMS es otra forma de inestabilidad genómica que se observa en el 15-20% de los tumores esporádicos y en el CCR hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch). Se produce a través de la mutación de los genes reparadores de los errores de replicación del ADN (MMR).^{17, 26} El sistema de reparación de genes (MMR) corrige errores perdidos por la función de la ADN polimerasa y actúa como un sistema adicional para preservar la integridad genómica. Este sistema de reparación es codificado por los genes MLH1 o MSH2 y, en menor medida, en MSH6 y PMS2, por lo tanto las células con deficiente capacidad de reparación del ADN, debido al silenciamiento de genes MMR, acumulan errores en el ADN.

Existen dispersos a lo largo del genoma pequeños tramos de secuencias de ADN repetidas de 1-6 bases, denominadas microsatélites, involucradas en la regulación del crecimiento celular y la apoptosis. Estas zonas son propensas a la acumulación de mutaciones, principalmente porque la ADN polimerasas no se puede vincular de manera eficiente a ellas. Si los MMR están mutados, se producirá una acumulación de anomalías, dando lugar a inestabilidad de microsatélites (IMS).^{13,16,27}

La IMS alta es característica de los tumores asociados a síndrome de Lynch, pero también se encuentra en el 15-20% de los CCR esporádicos. Estos tumores con IMS alta presentan características patológicas distintivas, tales como incremento de infiltración linfocitaria (reacción Crohn Like), histología mucinosa y pobre diferenciación.

La inactivación del sistema reparador puede ser debida a mecanismos epigenéticos (CCR esporádico) o a mutaciones germinales en los MMR (como sucede en el síndrome de Lynch).

El cáncer esporádico con inestabilidad de microsatélites se produce por un fenómeno epigenético de hipermetilación del MLH1.^{17,28}

En pacientes con CCR con IMS alta, las mutaciones en el BRAF son frecuentes en la forma esporádica, pero no en el síndrome de Lynch.

La secuencia adenoma-carcinoma parece para ser más rápida en los tumores con microsatélites inestables en comparación con los tumores con microsatélites estables. Cambios histológicos característicos –como el aumento en la producción de mucina– se puede ver en los tumores que muestran IMS, lo que sugiere que al menos alguno o varios de los eventos

moleculares contribuyen a las características histológicas de los tumores.^{17,27,29}

Vía serrata o vía metiladora

Una tercera vía descrita está relacionada con alteraciones epigenéticas, como la hipometilación o la hipermetilación del ADN, que puede alterar la expresión de ciertos genes, incluyendo enzimas MMR. Esta vía carcinogénica se denomina vía metiladora.^{19,30-32}

El término “epigenética” se utiliza para describir mecanismos capaces de modificar los niveles de expresión de genes seleccionados sin necesariamente alterar la secuencia del ADN. Si bien hay varios mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de genes de ADN, el más ampliamente estudiado es la metilación del ADN (adición enzimática de un grupo metilo a la posición 5 de citosina por metiltransferasas de ADN para producir la citosina 5-metil predominantemente en los islotes CpG)

En las células cancerosas, el silenciamiento transcripcional de genes supresores de tumores por hipermetilación es clave para el desarrollo tumoral.^{17,33,34} Los cánceres colorrectales esporádicos con un alto grado de inestabilidad de microsatélites y una alta incidencia de la mutación BRAF son un subgrupo clínicamente distinto, considerando esta vía como el patrón de desarrollo de los pólipos aserrados.³⁵⁻³⁷

Una pequeña proporción de pacientes con múltiples adenomas colorrectales y antecedentes familiares de CCR tiene mutaciones de línea germinal en los genes MYH o MUTYH, cuya función normal es ser una proteína reparadora de daños oxidativos del ADN.^{17,38-40} Estas mutaciones predisponen a los pacientes a una variante de la poliposis adenomatosa familiar (PAF), con herencia autosómica recesiva, denominada Poliposis asociada a MYH/MUTYH (MAP). En la carcinogénesis asociada a MAP parecería estar involucrada una vía que no es la de la inestabilidad cromosómica ni de la inestabilidad de microsatélites

FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL

Como se ha dicho en los párrafos iniciales, el CCR resulta de una compleja interacción entre la susceptibilidad genética y los distintos factores biológicos y ambientales.

La prevención primaria tiene como objetivos identificar los factores de riesgo en la dieta y en el estilo de vida para intentar modificarlos a través de la edu-

cación de la población. Tanto la dieta y el estilo de vida, así como la quimiopreención y los antioxidantes, pueden incidir en las diferentes etapas del desarrollo del CCR, ya sea previamente a la aparición de los adenomas, durante el crecimiento de estos o en el proceso de transformación a cáncer.

El colon contiene una importante cantidad de flora bacteriana habitual, la cual puede estar alterada tanto por factores de la dieta como ambientales.

Factores relacionados con la dieta

Se ha demostrado que la dieta cumple un papel importante en el desarrollo del CRC, siendo la transformación maligna de los colonocitos una reacción a la constante o prolongada exposición a sustancias cancerígenas en el colon. Se presume que las grandes variaciones en la incidencia de CCR en las diferentes regiones geográficas se deben justamente al diferente grado de exposición a los distintos factores de riesgo y factores protectores.⁴¹

La ingesta excesiva de macronutrientes puede contribuir al desarrollo de CCR. No obstante, se desconoce qué tipo de alimento, de manera independiente, contribuye al aumento del riesgo, ya que es difícil aislar los diferentes componentes de la dieta.^{42,43}

Fibras, frutas y verduras

Se ha postulado que fibra dietaria proveniente de las plantas estimula la fermentación bacteriana anaerobia en el intestino delgado, llevando a una producción de ácidos grasos de cadena corta tales como el acetato, el propionato y el butirato. Este último reduce la proliferación celular e induce la apoptosis, lo cual llevaría a una disminución del riesgo de CCR.⁴⁴

Por otro lado, las fibras también tendrían un efecto protector al reducir el contacto entre el contenido intestinal y la mucosa. Sumado a esto, las fibras podrían interferir en la circulación enterohepática de los estrógenos.⁴⁵ A pesar de que varios estudios de casos control muestran una relación inversa entre la elevada ingesta de fibras, verduras y posiblemente de frutas y el bajo riesgo de desarrollo de CCR,^{43,46} la evidencia acerca de este efecto protector continúa siendo contradictoria.

El resultado de una revisión sistemática que incluye 13 estudios prospectivos, en los cuales participaron más de 700.000 varones y mujeres, muestra que la ingesta de fibra se asocia inversamente con el riesgo de desarrollar CCR en un análisis ajustado por edad, aunque este efecto protector desaparece cuando se consideran otros factores de riesgo dietéticos.^{43,47}

La comisión de expertos del WCRF/AICR (World

Cancer Research Fund) en el año 2007 reportaba como sugestiva la acción protectora de las fibras, mientras que en el último consenso esta relación inversa entre ingesta de fibras y CCR fue reforzada.^{44,48}

Carnes rojas⁴⁸⁻⁵²

Se han sugerido varios mecanismos biológicos para explicar la asociación de carnes rojas y procesadas con el cáncer colorrectal. Estas incluyen el potencial efecto mutagénico de aminas heterocíclicas (HCA) contenidos en la carne cocida a alta temperatura (también presentes en las aves de corral). Otro mecanismo implica la formación endógena en el tracto gastrointestinal de los compuestos N-nitroso, muchos de los cuales son carcinógenos. La carne roja muestra una relación dosis-respuesta con la formación endógena de estos compuestos debido a la presencia abundante de hemo en la carne roja, que fácilmente puede convertirse en nitrosilado y actuar como un agente de nitrosación. Los nitritos o nitratos añadidos a la carne para su conservación podrían aumentar la exposición exógena a las nitrosaminas, compuestos N-nitrosos y sus precursores (las carnes curadas con nitrito tienen el mismo efecto que la carne roja fresca).

En un meta-análisis de 42 artículos (28 estudios prospectivos) de Chan y colaboradores (2011) se observó que el riesgo de CCR se incrementaba en forma importante con la ingesta de más de 140 gr/día de carne roja y carnes procesadas.⁴⁹ Los porcentajes alcanzaban un 25% en colon y 31% en recto, datos similares a los reportados en el año 2007 por la WCRF/AICR (World Cancer Research Fund)

Calcio y vitamina D^{50,53}

Se ha mencionado al calcio como un factor protector de CCR, ya que intervendría tanto en la apoptosis como en una disminución de la proliferación celular. La vitamina D no solo mejoraría la absorción de calcio, sino que también actuaría regulando la apoptosis, la proliferación y diferenciación celular e inhibiendo la angiogénesis.

En una revisión sistemática en la que se incluyen 10 estudios prospectivos, se muestra un efecto protector del consumo de calcio en la dieta y del consumo de calcio en la dieta más suplementos.⁵⁴ En el estudio prospectivo en el que se incluyeron mujeres del NHS (Nurses' Health Study) y hombres del HPFS (Health Professionals Follow-up Study), se muestra una reducción en el riesgo de CCR distal pero no en el riesgo de CCR derecho.⁵⁵

En cuanto a la vitamina D, en dos meta-análisis de

estudios observacionales se muestra que la vitamina D en dosis altas (1.000-2.000U/día) reduce el riesgo de CCR, pero la ingesta en dosis bajas (200- 400U/día) podría ser insuficiente para apreciar los beneficios, en especial si la exposición solar es baja^{56, 57} En el estudio controlado aleatorizado del Women's Health Initiative (WHI), en un primer análisis no se ha mostrado que los suplementos de vitamina D reduzcan el riesgo de CCR tras un período de 7 años de seguimiento.⁵⁸ Una re-evaluación de estos datos muestra, de forma consistente, una interacción con los estrógenos, de tal forma que la vitamina D modifica el efecto en relación con el riesgo de CCR según se administren o no estrógenos de forma concomitante⁵⁹

Tanto para el calcio como para la vitamina D, los estudios de casos control son inconsistentes. Algunos han demostrado beneficios, mientras que en otros no. En los estudios de cohorte y en los meta-análisis, los datos sugieren una mayor evidencia en cuanto a su efecto protector.

Ácido fólico

El ácido fólico tendría un efecto protector a través de mecanismos moleculares tales como la síntesis de ADN, la reparación y la metilación.

Diversos ensayos clínicos han encontrado que los suplementos de ácido fólico de 1 mg/día no son beneficiosos en pacientes con adenoma cuando la ingesta de folatos son nutricionalmente adecuados. Esto hace suponer que el papel del folato podría variar en función de la presencia de otros factores de riesgo, como el tabaquismo, el consumo de alcohol, la dieta, la actividad física y factores relacionados con las hormonas. El riesgo de CCR asociado con el folato podría ser diferente entre las personas que fuman o beben alcohol en exceso, o incluso entre hombres y mujeres.^{60,61}

El análisis de Chuang y colaboradores sugiere una asociación nula entre las concentraciones circulantes de ácido fólico y el riesgo de CCR.⁶² Un meta-análisis publicado en 2005, en el que se incluyen 7 estudios de cohorte y 9 estudios de casos y controles, muestra la asociación entre consumo de folato en la dieta y CCR, pero no entre el consumo de suplementos de folato y el riesgo de CCR.⁶³ Las dietas ricas en folatos se asocian fuertemente a una alta ingesta de fibra dietaria, lo cual también es un factor protector.

Antioxidantes

Se cree que algunos micronutrientes como el selenio,

los beta-carotenos y las vitaminas A, C y E tienen un efecto anti carcinogénico por sus propiedades antioxidantes o antiinflamatorias, lo cual surge de estudios observacionales.

Los resultados de una revisión Cochrane recientemente actualizada (que incluye 20 ECA y 211.818 participantes) muestra que la administración de antioxidantes, en comparación con placebos, no modifica la incidencia de CCR.⁶⁴ Los resultados son similares para los diferentes antioxidantes, administrados por separado o en combinación, tras un período de seguimiento de 2-12 años: beta-carotenos, vitamina E, selenio, vitamina A y vitamina C. Los resultados referentes a los carotenos también se confirman en un meta-análisis reciente –en el que se incluyen 11 estudios de cohortes con seguimiento de 6-20 años–, donde se demuestra que los carotenos no modifican el riesgo de CCR.⁶⁵ Los resultados de un meta-análisis muestran que los antioxidantes no parecen tener un efecto beneficioso en la prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales y CCR.⁶⁶

Otros estudios randomizados tampoco han encontrado que la ingesta de estos micronutrientes se asocie a una reducción del riesgo del CCR.⁴⁵

Ingesta de alcohol

Los mecanismos que llevan a una relación directa entre consumo de alcohol y carcinogénesis continua siendo poco conocida, aunque se han propuesto varias acciones, tales como reducción de folatos, promover la anormal metilación del ADN, alterar la composición de las sales biliares o inducir la citocromo p450 a activar carcinógenos.

En un análisis conjunto de los datos de 8 estudios de cohortes se muestra una asociación positiva entre la ingesta de alcohol y el desarrollo de CCR.⁶⁶ Esta asociación se incrementa con el mayor consumo: una ingesta de 30-45 g/día muestra un riesgo de 1,16 (IC 95%: 0,99-1,36), y una ingesta >45g/día, de 1,41 (IC 95%: 1,16-1,72). Un análisis de 4600 casos de CCR en 47500 individuos seguidos entre 6 y 16 años mostró un incremento del 41% del riesgo de CCR en aquellos paciente con alta ingesta de alcohol.⁴⁸ Sin embargo, es importante señalar que los resultados de los estudios son inconsistentes debido a diferencias en su diseño y a posibles factores confundidores (dieta, sexo). En un meta-análisis más reciente, con datos de 16 estudios de cohortes, se muestra que la ingesta de alcohol se asocia tanto con el riesgo de cáncer de colon como con el de recto.⁶⁸

Consumo de tabaco

El fumar aumenta el riesgo de cáncer colorrectal. El seguimiento de algunos estudios a largo plazo (30 y 40 años) muestra un aumento del riesgo de CCR. Los resultados de un meta-análisis en el que se incluyen 42 estudios observacionales dan cuenta de una asociación entre el consumo de cigarrillos y el desarrollo de adenomas colorrectales, con riesgos diferenciados para los fumadores actuales (RR = 2,14; IC 95%: 1,86-2,46), los ex fumadores (RR = 1,47; IC 95%: 1,29-1,67) y los fumadores ocasionales (RR = 1,82; IC 95%: 1,55- 2,01).⁶⁹ En estudios recientes se llega a la conclusión de que los fumadores activos tienen un mayor riesgo de cáncer de recto (RR = 1,95; IC 95%: 1,10-3,47), pero no de colon.^{70,71} En un meta-análisis publicado en 2009 se muestran resultados estadísticamente significativos en relación al riesgo de CCR en aquellos consumidores de un mayor número de paquetes anuales y una mayor duración, en años, del consumo de tabaco.⁷² En estudios realizados en poblaciones de Estados Unidos se indica que aproximadamente entre un 15 y un 20% del CCR se atribuye al tabaco (en mayor proporción al cáncer de recto que al resto del colon).⁶⁷ El dejar de fumar a edades tardías en la vida no elimina el mayor riesgo para el CCR; para prevenir este riesgo aumentado es necesario dejar de fumar en la adolescencia o en la juventud.⁷³ Debemos destacar que se debería intensificar la pesquisa de CCR en aquellos individuos fumadores, ya que se duplica el riesgo de presentar adenomas de colon y aumenta la mortalidad por CCR.^{73,74}

Actividad física y obesidad

Reciente evidencia indica que la obesidad, y sus alteraciones metabólicas relacionadas, especialmente la diabetes mellitus, se asocian con el desarrollo de cáncer colorrectal (CCR). Renehan y colaboradores revelaron en un meta-análisis que la magnitud del riesgo de CCR es mayor en los hombres obesos que en los hombres no obesos.⁷⁵

Varios mecanismos fisiopatológicos relacionan la obesidad con la carcinogénesis colorrectal: insulina resistencia, alteraciones del factor de crecimiento insulínico tipo 1, inflamación crónica e inducción de estrés oxidativo. Estos resultados también sugieren que la orientación trastornos fisiopatológicos asociados a la obesidad mediante intervenciones nutricionales o farmacéuticas es una estrategia prometedora para la supresión de la carcinogénesis colorrectal relacionada con la obesidad.⁷⁶

Resultados de un meta-análisis (en el que se incluyen 23 estudios de cohortes y 8 de casos y controles) dan cuenta de que la obesidad presenta una asociación directa, e independiente de otros factores, con el riesgo de CCR, aunque de forma más débil de lo que previamente se suponía. El riesgo es más elevado en varones que en mujeres.⁷⁷ El estudio European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition indica que el índice cintura cadera y el perímetro de cintura –como indicadores de obesidad abdominal– se asocian con el riesgo de CCR en ambos sexos.⁷⁸ Esta asociación se confirma en un meta-análisis de 2008.⁷⁹ Los diferentes estudios respecto a la dieta, obesidad, obesidad central e inactividad física relacionados al riesgo de CCR apoyan la hipótesis de que los niveles elevados de insulina circulante constituyen un factor de riesgo. En un meta-análisis de estudios de cohortes se muestra un exceso de riesgo de CCR asociado con valores elevados de péptido C, insulina circulante y marcadores de glucemia. Individuos con diabetes presentan un riesgo incrementado de CCR.⁸⁰

Existe abundante evidencia epidemiológica de estudios prospectivos que muestran un menor riesgo de cáncer colorrectal con altos niveles generales de actividad física, así como con una mayor frecuencia e intensidad. Una actividad física moderada y sostenida aumenta la tasa metabólica y el consumo máximo de oxígeno. A largo plazo, se aumenta la eficiencia metabólica, reduciendo la presión arterial y resistencia a la insulina.

A partir de más de 50 estudios observacionales disponibles, se estima que el ejercicio físico regular reduce el riesgo de CCR en un 40%, independientemente del índice de masa corporal.⁸¹ El nivel de actividad, la intensidad, la frecuencia y la duración del ejercicio físico, así como la actividad mantenida en el tiempo, estarían asociados con una mayor reducción del riesgo. En una revisión sistemática se muestra una reducción significativa del riesgo en varones, tanto en relación con la actividad ocupacional como recreativa, y en mujeres solo en relación con las actividades recreativas.⁸² En los estudios de cohortes y de casos y controles se indica una asociación entre el nivel de grasa corporal y el riesgo de CCR.⁸¹

Quimioprevención

Se trata del uso de fármacos o de otros agentes, tales como vitaminas u otros suplementos dietéticos, para reducir la incidencia o la aparición de la enfermedad. La quimioprevención se propone como una forma de

prevenir el cáncer.

Aspirinas y antiinflamatorios

Los agentes que inhiben la COX, especialmente la COX-2, enzima que participa en la síntesis de prostaglandinas, han demostrado reducir los adenomas colorrectales. A pesar de ello, su uso se desalienta debido a los efectos adversos de estas medicaciones. La ingesta de aspirina (inhibidor no selectivo de la COX) se ha asociado con un riesgo reducido de CRA en ensayos clínicos prospectivos y CRC en los estudios de población.^{83,84}

Los resultados de una revisión de Cochrane, en la que se incluyen 3 estudios clínicos aleatorizados muestran que el AAS, reduce de forma significativa la recurrencia de adenomas luego de 3 años de seguimiento.⁸⁵ El análisis conjunto de los estudios clínicos aleatorizados British Doctors Aspirin Trial y UK-TIA Aspirin Trial indica que el uso de AAS en dosis ≥ 300 mg/día durante 5 años es efectivo en la prevención primaria de CCR, con una latencia de 10 años.⁸⁶ Estos mismos autores, en una revisión sistemática que incluye 19 estudios de casos y controles y 11 estudios de cohortes, indican que el uso regular de AAS y AINE se asocia con una reducción del riesgo de CCR, especialmente tras ser utilizados durante 10 o más años. Sin embargo, esta reducción es válida con el uso de AAS en dosis ≥ 300 mg/día, mientras que es menor con dosis inferiores o si no se utiliza diariamente.⁸⁹ Los estudios clínicos aleatorizados confirman que los inhibidores selectivos de la Ciclooxygenasa-2, celecoxib⁸⁷ y rofecoxib⁸⁸ reducen la recurrencia de adenomas colorrectales.

La administración de AINEs se asocia con efectos secundarios cardiovasculares, gastrointestinales y renales.⁹⁰ Por lo tanto, en la actualidad, su uso rutinario no se recomienda para la prevención de CCR en la población general debido a la posible toxicidad asociada. Sin embargo, existen poblaciones específicas en las que el beneficio potencial asociado a su uso puede ser superior a los riesgos, como en el caso de grupos de riesgo mayor.

Estatinas

Las estatinas son uno de los fármacos más ampliamente prescritos en todo el mundo, como resultado de su eficacia probada en la prevención primaria y secundaria de la morbilidad y mortalidad cardiovascular.⁹¹

Diversos estudios epidemiológicos han examinado el efecto de las estatinas sobre el riesgo de cáncer co-

lorrectal, con resultados inconsistentes que van desde muy protectora (reducción del riesgo del 47%)⁹² a moderadamente perjudiciales⁹³ (aumento del riesgo 7%) o nulos.⁹⁴ En 2007, se realizó un meta-análisis de estudios publicados que informan sobre el uso de estatinas y el riesgo de cáncer colorrectal que incluyó 18 estudios. Allí se demostró que en 6 estudios controlados aleatorizados y en 3 estudios de cohortes las estatinas no tienen un efecto beneficioso significativo en la prevención del CCR, aunque en 9 estudios de casos y controles sí se indica su efecto protector.^{91,95}

Terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas

Las diferencias en las hormonas sexuales podrían explicar el hecho de que la proporción de mujeres premenopáusicas con CCR es menor respecto a los hombres con CCR. Esta observación llevó a investigar si la terapia hormonal posmenopáusica reduce el riesgo de CCR. Se ha propuesto que los estrógenos, al alterar la composición de ácidos biliares, modulan el tránsito colónico y disminuyen la producción de factor de crecimiento mitogénico en epitelio colorrectal.⁴⁵

La mayoría de estudios prospectivos muestran una asociación inversa entre el uso de hormonas posmenopáusicas y el riesgo de cáncer colorrectal, al igual que con el desarrollo de adenomas.^{96,97}

Sin embargo, los estudios controlados aleatorizados que evalúan las variables secundarias en la incidencia de CCR no confirman ningún efecto protector. Los primeros resultados del Women's Health Initiative dan cuenta de esta asociación, sin alcanzar la significación estadística tras el ajuste.⁹⁸ En un análisis más reciente se muestra que este efecto desaparece a los 3 años del cese del tratamiento e, incluso, incrementa la incidencia de adenomas colorrectales y el riesgo de CCR.⁹⁹ Los resultados del Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study muestran un efecto protector no significativo.¹⁰⁰ Esto coincide con la mayoría de los estudios observacionales que han demostrado una asociación inversa entre el CCR y el tratamiento hormonal de reemplazo con la combinación de estrógeno más progesterona, pero no para la terapia con estrógenos solos.¹⁰¹⁻¹⁰³ Sin embargo, cabe destacar que en un estudio reciente se observó que la terapia con estrógenos solos por tiempo prolongado se asocia con un menor riesgo de CCR, pero este efecto no se demostró con la combinación de estrógenos más progesterona.¹⁰⁴

Aunque la terapia hormonal posmenopáusica pare-

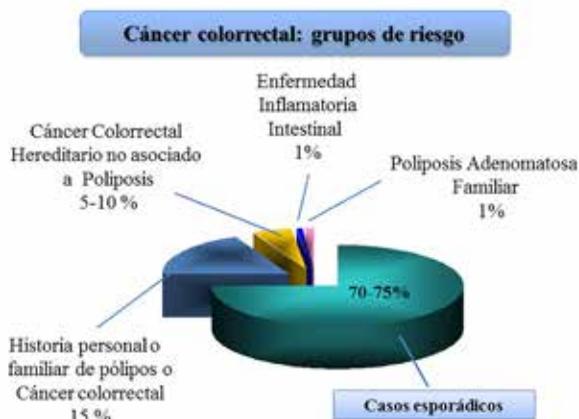


Gráfico 25: Grupos de riesgo del cáncer colorrectal Fuente: elaboración propia.

ce estar asociada a un menor riesgo de CCR debido a que su uso se asocia a un mayor riesgo de cáncer de mama y los eventos cardiovasculares, su uso no es recomendado.

GRUPOS DE RIESGO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Como se señaló anteriormente, alrededor del 75% de los cánceres colorrectales son esporádicos, es decir que se desarrollan en personas que no presentan antecedentes personales ni hereditarios demostrados de la enfermedad y donde la edad es el principal factor de riesgo.

El resto de los cánceres colorrectales (alrededor del 25%) se desarrollan en personas con riesgo adicional o aumentado debido a las siguientes situaciones (gráfico 25):

1. Antecedente personal de adenoma o cáncer colorrectal.
2. Antecedente personal de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn).
3. Antecedente familiar de adenoma o cáncer colorrectal.
4. Antecedente familiar de poliposis adenomatosa familiar u otra poliposis colónica.
5. Antecedente familiar de cáncer hereditario colónico no asociado a poliposis (síndrome de Lynch).

Todas las personas con riesgo aumentado de CCR deben ser vigiladas con exámenes individualizados y el control de estos grupos debe ser obligatorio en un programa de pesquisa poblacional del CCR, junto al tamizaje de las personas con riesgo promedio.

De acuerdo al riesgo relativo que representan los diferentes antecedentes señalados, clásicamente se divide a la población en:

A. Grupo de riesgo bajo o promedio (70-80% del total):

1. Toda la población de 50 o más años de edad sin factores de riesgo.
2. Antecedente familiar de cáncer colorrectal o adenomas en un familiar de 2° o 3° grado.
3. Antecedente familiar de cáncer colorrectal o adenomas en un familiar de 1° grado mayor de 60 años o en dos familiares de 2° grado.

B. Grupo de riesgo moderado (20-30% del total):

1. Antecedente personal de adenomas.
2. Antecedente personal de cáncer colorrectal resecado con intención curativa.
3. Antecedente de cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos en un familiar de 1° grado menor de 60 años o en dos familiares de 1° grado independientemente de la edad.

C. Grupo de riesgo alto (5-10% del total):

1. Antecedente familiar de poliposis adenomatosa familiar (PAF) u otras poliposis
2. Antecedente de cáncer colorrectal hereditario familiar no asociado a poliposis (síndrome de Lynch).
3. Antecedente personal de enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn).

En los capítulos próximos, se desarrollarán las recomendaciones de pesquisa del CCR en la población general de riesgo promedio y en los diferentes grupos de riesgo aumentado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vogelstein, B.; Kinzler, K.W. (1993): "The multistep nature of cancer". En: Trends Genet, 9 (4): 138-141.
2. Fearon, E.R. y Vogelstein, B.A. (1990): "Genetic model for colorectal tumorigenesis". En: Cell, 61(5): 759-767.
3. Catalán, V.; Honorato, B.; García, F. et al. (2003): "Carcinogénesis colónica: proceso de transformación neoplásica". En: Rev Med Univ Navarra, 47(1): 15-19.
4. Colussi, D.; Brandi, G.; Bazzoli, F. et al. (2013): "Molecular Pathways Involved in Colorectal Cancer: Implications for Disease Behavior and Prevention". En: Int. J. Mol. Sci., 14, 16365-16385.
5. Arends, Mj, ChB (Hons) (2013): "PAth FRC: PAthways of colorectal carcinogenesis". En: Appl Immunohistochem Mo Morph, 21(2): 97-102.
6. Roper, J. y Hung, K.E. (s/f): "Molecular Mechanisms of Colorectal

- Carcinogenesis". En: K.M. Haigis (ed.), *Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer*, 25 DOI 10.1007/978-1-4614-8412-7_2.
7. Fredericks, E.; Dealtry, G. y Roux, S. (2015): "Molecular aspects of Colorectal Carcinogenesis: A Review". En: *J Cancer Biol Res*, 3(1): 1057.
 8. Chan, T.L.; Yuen, S.T.; Kong, C.K. et al. (2006): "Heritable germline epimutation of MSH2 in a family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer". En: *Nat Genet*, 38: 1178.
 9. Locker, G.Y. y Lynch, H.T. (2004): "Genetic factors and colorectal cancer in Ashkenazi Jews". En: *Fam Cancer*, 3: 215.
 10. Kempers, M.J.; Kuiper, R.P.; Ockeloen, C.W. et al. (2011): "Risk of colorectal and endometrial cancers in EPCAM deletion-positive Lynch syndrome: a cohort study". En: *Lancet Oncol*, 12: 49.
 11. Sack, J. y Rothman, J. (2000): "Colorectal Cancer: Natural History and Management". En: *Hospital Physician*, pp. 64-73.
 12. Bujanda, L.; Cosme, A.; Gil, I. y Arenas-Mirave, J.I. (2010): "Malignant colorectal polyps". En: *World J Gastroenterol*, 16(25): 3103-3111.
 13. Al-Sohaily, Biankin, A.; Leong, R. et al. (2012): "Molecular pathways in colorectal cancer". En: *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27: 1423-1431.
 14. Vogelstein, B.; Fearon, E.R.; Hamilton, S.R. et al. (1988): "Genetic alterations during colorectal-tumor development". En: *N Engl J Med*, 319: 525.
 15. Vogelstein, B.; Fearon, E.R.; Kern, S.E. et al. (1989): "Allelotype of colorectal carcinomas". En: *Science*, 244: 207.
 16. Lengauer, C.; Kinzler, K.W. y Vogelstein, B. (1998): "Genetic instabilities in human cancers". En: *Nature*, 396 (6712): 643-649.
 17. Kim, E.R. y Kim, Y.H. (2014): "Clinical Application of Genetics in Management of Colorectal Cancer". En: *Intest Res*, 12(3): 184-193.
 18. Takayama, T.; Ohi, M.; Hayashi, T. et al. (2001): "Analysis of K-ras, APC, and beta-catenin in aberrant crypt foci in sporadic adenoma, cancer, and familial adenomatous polyposis". En: *Gastroenterology*, 121: 599.
 19. Worthley, D.L.; Whitehall, V.L. y Spring, K.J. (2007): "Colorectal carcinogenesis: Road maps to cancer". En: *World J Gastroenterol*, 13(28): 3784-3789.
 20. Popat, S. y Houlston, R.S. (2005): "A systematic review and meta-analysis of the relationship between chromosome 18q genotype, DCC status and colorectal cancer prognosis". En: *Eur J Cancer*, 41: 2060.
 21. Eppert, K.; Scherer, S.W.; Ozcelik, H. et al. (1996): "MADR2 maps to 18q21 and encodes a TGFbeta-regulated MAD-related protein that is functionally mutated in colorectal carcinoma". En: *Cell*, 86: 543.
 22. MacGrogan, D.; Pegram, M.; Slamon, D. y Bookstein, R. (1997): "Comparative mutational analysis of DPC441(Smad4) in prostatic and colorectal carcinomas". En: *Oncogene*, 15: 1111.
 23. Xie, W.; Rimm, D.L.; Lin, Y. et al. (2003): "Loss of Smad signaling in human colorectal cancer is associated with advanced disease and poor prognosis". En: *Cancer J*, 9: 302.
 24. Russo, A.; Bazan, V.; Iacopetta, B. et al. (2005): "The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment". En: *J Clin Oncol*, 23: 7518.
 25. Kirsch, D.G. y Kastan, M.B. (1998): "Tumor-suppressor p53: implications for tumor development and prognosis". En: *J Clin Oncol*, 16: 3158.
 26. Lindblom, A. (2001): "Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers". En: *Curr Opin Oncol*, 13(1): 63-69.
 27. Balmaña, J.; Castells, A. y Cervantes, A. (2010): "Familial colorectal cancer risk: ESMO Clinical Practice Guidelines". En: *Annals of Oncology*, 21 (Supplement 5): v78-v81, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq169.
 28. Weisenberger, D.J.; Siegmund, K.D.; Campan, M. et al. (2006): "CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer". En: *Nat Genet*, 38(7): 787-793.
 29. Desai, T.K. y Barkel, D. (2008): "Syndromic Colon Cancer: Lynch Syndrome and Familial Adenomatous Polyposis". En: *Gastroenterol Clin N Am*, 37: 47-72.
 30. Das, P. M.; Singal, R. DNA methylation and cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:4632.
 31. Shen L.; Kondo, Y.; Rosner, G.L. et al. (2005): "MGMT promoter methylation and field defect in sporadic colorectal cancer". En: *J Natl Cancer Inst*, 97: 1330.
 32. Van Engeland, M.; Derks, S.; Smits, K.M. et al. "Colorectal cancer epigenetics: complex simplicity". En: *J Clin Oncol*, 29: 1382.
 33. Leggett, B. y Whitehall, V. (2010): "Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis". En: *Gastroenterology*, 138(6): 2088-2100.
 34. East, J.; Saunders, B. y Jass, J. (2008): "Sporadic and Syndromic Hyperplastic Polyps and Serrated Adenomas of the Colon: Classification, Molecular Genetics, Natural History, and Clinical Management". En: *Gastroenterol Clin N Am*, 37: 25-46.
 35. Spring, K.J.; Zhao, Z.Z.; Karamatic, R. et al. (2006): "High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy". En: *Gastroenterology*, 131: 1400.
 36. Chan, T.L.; Zhao, W.; Leung, S.Y. et al. (2003): "BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas". En: *Cancer Res*, 63: 4878.
 37. Samowitz, W.S.; Albertsen, H.; Sweeney, C. et al. (2006): "Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer". En: *J Natl Cancer Inst*, 98: 1731.
 38. Sampson, J.R.; Dolwani, S.; Jones, S. et al. (2003): "Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH". En: *Lancet*, 362: 39.
 39. Sieber, O.M.; Lipton, L.; Crabtree, M. et al. (2003): "Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH". En: *N Engl J Med*, 348: 791.
 40. Wang, L.; Baudhuin, L.M.; Boardman, L.A. et al. (2004): "MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps". En: *Gastroenterology*, 127: 9.
 41. Bejar, L.M.; Gili, M.; Infantes, B. et al. (2011): "Effects of changes in dietary habits on colorectal cancer incidence in twenty countries from four continents during the period 1971-2002". *Rev Esp Enferm Dig*; 103(10):519-29.
 42. Giovannucci, E. (2002): "Modifiable risk factors for colon cancer". En: *Gastroenterol Clin North Am*, 31: 925-943.
 43. Castells, A., Marzo-Castillejo, M., Mascort, J., Amador, F., Andreu, M., Bellas, B. et al. Guía de práctica clínica. Prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32: 717. e711-717.e758.)
 44. Norat, T.; Scoccianti, C.; Boutron Ruault, M.C. et al. (2015): "European Code against cancer 4th edition diet and cancer". En: *Cancer epidemiology*, 39: 56-66.
 45. Chan, A.T. y Giovannucci, E.L. (2010): "Primary prevention of colorectal cancer". En: *Gastroenterology*, 138: 433.
 46. Levi, F.; Pasche, C.; Lucchini, F. y La Vecchia, C. (2001): "Dietary fiber and the risk of colorectal cancer". En: *Eur J Cancer*, 37: 2091-2096.
 47. Park, Y.; Hunter, D.J.; Spiegelman, D. et al. (2005): "Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies". En: *JAMA*, 294: 2849-2857.
 48. Raskov, H.; Pommergaard, H.C.; Burcharth, J. et al. (2014): "Colorec-

- tal carcinogenesis update and perspectives". En: *World J Gastroenterol*, 20(48): 18151-18164.
49. Chan, D.S.M.; Lau, R.; Aune, D. et al. (2011): "Read and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies". Disponible online en: <www.ploone.org>.
 50. Azeen, S.; Guillani, S.W.; Saddiqui, A. et al. (2015): "Diet and colorectal cancer risk in Asia a systematic review". En: *Asian Pacific J of Cancer Prev*, 16: 5389-5394.
 51. Bernstein, A.M.; Song, M. y Zhang, X. (2015): "Processed and Unprocessed Red Meat and Risk of Colorectal Cancer: Analysis by Tumor Location and Modification by Time". En: *PLoS ONE*, 10(8): e0135959.
 52. Zandonai, A.P.; Sonobe, H.M. y Sawada, N.O. (2012): "The dietary risk factors for colorectal cancer related to meat consumption". En: *Rev Esc Enferm*, 46(1): 225-230.
 53. Periculous, M.; Mandair, D. y Cplin, M.E. (2013): "Diet and supplement and their impact on colorectal cancer". En: *J Gatointest Oncol*, 4(4): 409-423.
 54. Cho, E.; Smith-Warner, S.A.; Spiegelman, D. et al. (2004): "Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies". En: *J Natl Cancer Inst*, 96: 1015-1022.
 55. Wu, K.; Willett, W.C.; Fuchs, C.S.; Colditz, G.A. y Giovannucci, E.L. (2002): "Calcium intake and risk of colon cancer in women and men". En: *J Natl Cancer Inst*, 94: 437-446.
 56. Gorham, E.D.; Garland, C.F.; Garland, F.C. et al. (2005): "Vitamin D and prevention of colorectal cancer". En: *J Steroid Biochem Mol Biol*, 97: 179-194.
 57. Gorham, E.D.; Garland, C.F.; et al. (2007): "Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis". En: *Am J Prev Med*, 32: 210-216.
 58. Wactawski-Wende, J.; Kotchen, J.M.; Anderson, G.L. et al. (2006): "Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer". En: *New England Journal of Medicine*, 354: 684-696.
 59. Ding, E.L.; Mehta, S.; Fawzy, W.W. y Giovannucci, E.L. (2008): "Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial". En: *Int J Cancer*, 122: 1690-1694.
 60. Wu, K.; Platz, E.A.; Willett, W.C. et al. (2009): "A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma". En: *Am J Clin Nutr*, 90(6): 1623-1631.
 61. Figueiredo, J.C.; Levine, A.J.; Grau, M.V. et al. (2008): "Colorectal adenomas in a randomized folate trial: the role of baseline dietary and circulating folate levels". En: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17(10): 2625-2631.
 62. Chuang, S.C.; Rota, M.; Gunter, M.J. et al. (2013): "Quantifying the Dose-Response Relationship Between Circulating Folate Concentrations and Colorectal Cancer in Cohort Studies: A Meta-Analysis Based on a Flexible Meta-Regression Model". En: *Am J Epidemiol*, 178(7): 1028-1037.
 63. Sanjoaquin, M.A.; Allen, N.; Couto, E.; Roddam, A.W. y Key, T.J. (2005): "Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach". En: *Int J Cancer*, 113: 825-828.
 64. Bjelakovic, G.; Nikolova, D.; Simonetti, R.G. y Gluud, C. (2008): "Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers". En: *Cochrane Database Syst Rev*, CD004183.
 65. Mannisto, S.; Yaun, S.S.; Hunter, D.J. et al. (2007): "Dietary carotenoids and risk of colorectal cancer in a pooled analysis of 11 cohort studies". En: *Am J Epidemiol*, 165: 246-255.
 66. Bjelakovic, G.; Nagorni, A.; Nikolova, D. et al. (2006): "Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma". En: *Aliment Pharmacol Ther*, 24: 281-291.
 67. Chao, A.; Thun, M.J.; Jacobs, E.J.; Henley, S.J.; Rodriguez, C. y Calle, E.E. (2000): "Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II". En: *J Natl Cancer Inst*, 92: 1888-1896.
 68. Moskal, A.; Norat, T.; Ferrari, P. y Riboli, E. (2007): "Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies". En: *Int J Cancer*, 120: 664-671.
 69. Botteri, E.; Iodice, S.; Raimondi, S.; Maisonneuve, P.; Lowenfels, A.B. (2008): "Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis". En: *Gastroenterology*, 134: 388-395.
 70. Paskett, E.D.; Reeves, K.W.; Rohan, T.E. et al. (2007): "Association between cigarette smoking and colorectal cancer in the Women's Health Initiative". En: *J Natl Cancer Inst*, 99: 1729-1735.
 71. Hooker, C.M.; Gallicchio, L.; Genkinger, J.M.; Comstock, G.W. y Alberg, A.J. (2008): "A prospective cohort study of rectal cancer risk in relation to active cigarette smoking and passive smoke exposure". En: *Ann Epidemiol*, 18: 28-35.
 72. Liang, P.S.; Chen, T.Y. y Giovannucci, E. (2009): "Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis". En: *Int J Cancer*, 124: 2406-2415.
 73. Abrams, J.A.; Terry, M.B. y Neugut, A.I. (2008): "Cigarette smoking and the colorectal denoma-carcinoma sequence". En: *Gastroenterology*, 134: 617-619.
 74. Hoffmeister, M.; Jansen, L.; Stock, C. et al. (2014): "Smoking, Lower Gastrointestinal Endoscopy, and Risk for Colorectal Cancer". En: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 23(3): 525-533.
 75. Yasuda, Y.; Shimizu, M.; Shirakami, Y.; Sakai, H.; Kubota, M.; Hata, K.; Hirose, Y.; Tsurumi, H.; Tanaka, T. y Moriwaki, H. (2010): "Pitavastatin inhibits azoxymethane-induced colonic preneoplastic lesions in C57BL/KsJ-db/db obese mice". En: *Cancer Sci*, 101: 1701-1707.
 76. Shirakami, Y.; Shimizu, M.; Kubota, M. et al. (2014): "Chemoprevention of colorectal cancer by targeting obesity-related metabolic abnormalities". En: *World J Gastroenterol*, 20(27): 8939-8946.
 77. Moghaddam, A.A.; Woodward, M. y Huxley, R. (2007): "Obesity and risk of colorectal cancer: a metaanalysis of 31 studies with 70,000 events". En: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16: 2533-2547.
 78. Dai, Z.; Xu, Y.C. y Niu, L. (2007): "Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies". En: *World J Gastroenterol*, 13: 4199-4206.
 79. Pischon, T.; Lahmann, P.H.; Boeing, H. et al. (2006): "Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC)". En: *J Natl Cancer Inst*, 98: 920-931.
 80. Limburg, P.J.; Vierkant, R.A.; Fredericksen, Z.S. et al. (2006): "Clinically confirmed type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer risk: a population-based, retrospective cohort study". En: *Am J Gastroenterol*, 101: 1872-1879.
 81. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Agents. "Weight control and physical activity". En: *IARC Sci Publ*.
 82. Samad, A.K.; Taylor, R.S.; Marshall, T. y Chapman, M.A. (2005): "A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer". En: *Colorectal Dis*, 7: 204-213.
 83. Laukaitis, C.M.; Erdman, S.H. y Gerner, E.W. (2012): "Chemoprevention in patients with genetic risk of colorectal cancers". En: *Colorectal Cancer*, 1(3): 225-240.
 84. Sostres, C.; Gargallo, C.J. y Lanás, A. (2014): "Aspirin, cyclooxygenase inhibition and colorectal cancer". En: *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 5(1): 40-49.
 85. Asano, T.K. y McLeod, R.S. (2004): "Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas". En: *Cochrane Database Syst Rev*, CD004079.
 86. Flossmann, E. y Rothwell, P.M. (2007): "Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies". En: *Lancet*, 369: 1603-1613.
 87. Arber, N.; Eagle, C.J.; Spicak, J. et al. (2006): "Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps". En: *N Engl J Med*, 355:

- 885-895.
88. Baron, J.A.; Sandler, R.S.; Bresalier, R.S. et al. (2006): "A randomized trial of rofecoxib for the chemoprevention of colorectal adenomas". En: *Gastroenterology*, 131: 1674-1682.
 89. Beresford, S.A.; Johnson, K.C.; Ritenbaugh, C. et al. (2006): "Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial". En: *JAMA*, 295: 643-654.
 90. Rostom, A.; Dube, C.; Lewin, G.; Tsertsvadze, A.; Barrowman, N.; Code, C. et al. (2007): "Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force". En: *Ann Intern Med.*, 146: 376-389.
 91. Lytras, T.; Nikolopoulos, G. y Bonovas, S. (2014): "Statins and the risk of colorectal cancer: An updated systematic review and meta-analysis of 40 studies". En: *World J Gastroenterol*, 20(7): 1858-1870.
 92. Poynter, J.N.; Gruber, S.B.; Higgins, P.D.; Almog, R.; Bonner, J.D.; Rennert, H.S.; Low, M.; Greenon, J.K. y Rennert, G. (2005): "Statins and the risk of colorectal cancer". En: *N Engl J Med*, 352: 2184-2192. [PMID: 15917383 DOI: 10.1056/NEJMoa043792]
 93. Vinogradova, Y.; Coupland, C. y Hippisley-Cox, J. (2011): "Exposure to statins and risk of common cancers: a series of nested case-control studies". En: *BMC Cancer*, 11: 409 [PMID: 21943022 DOI: 10.1186/1471-2407-11-409]
 94. Cheng, M.H.; Chiu, H.F.; Shu-Chen Ho, S.C. et al. (2011): "Statin use and the risk of colorectal cancer: A population-based case-control study". En: *World J Gastroenterol*, 17(47): 5197-5202.
 95. Bonovas, S.; Filioussi, K.; Flordellis, C.S. y Sitaras, N.M. (2007): "Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients". En: *J Clin Oncol.*, 25: 3462-3468.
 96. Beral, V.; Banks, E.; Reeves, G. y Appleby, P. (1999): "Use of HRT and the subsequent risk of cancer". En: *J Epidemiol Biostat.*, 4: 191-210.
 97. Grodstein, F.; Newcomb, P.A. y Stampfer, M.J. (1999): "Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis". En: *Am J Med.*, 106: 574-582.
 98. Rossouw, J.E.; Anderson, G.L.; Prentice, R.L. et al. (2002): "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial". En: *JAMA*, 288: 321-333.
 99. Heiss, G.; Wallace, R.; Anderson, G.L. et al. (2008): "Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin". En: *JAMA*, 299: 1036-1045.
 100. Hulley, S.; Furberg, C.; Barrett-Connor, E. et al. (2002): "Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)". En: *JAMA*, 288: 58-66.
 101. Newcomb, P.A.; Zheng, Y.; Chia, V.M.; Morimoto, L.M.; Doria-Rose, V.P.; Templeton, A.; Thibodeau, S.N. y Potter, J.D. "Estrogen plus progestin use, microsatellite instability, and the risk of colorectal cancer in women". En: *Cancer Res*, 67: 7534-7539.
 102. Tannen, R.L.; Weiner, M.G.; Xie, D. y Barnhart, K. (2007): "Estrogen affects post-menopausal women differently than estrogen plus progestin replacement therapy". En: *Hum Reprod*, 22: 1769-1777.
 103. Hildebrand, J.S. y Jacobs, E.J. (2009): "Incidence and Postmenopausal Hormone Use by Type, Recency, and Duration in Cancer Prevention Study II". En: *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 18(11): 2835-2841.