

## 2.5. FACTORES CAUSALES DEL CÁNCER COLORECTAL

Las diferencias observadas en la incidencia del CCR entre distintas áreas geográficas, la evidencia del distinto riesgo generacional y la modificación de la incidencia en los emigrantes plantea una causalidad basada primordialmente en factores medioambientales. La profusión de estudios epidemiológicos se basa en hipótesis sobre múltiples factores de causalidad de los cuales ninguno sustenta, por el momento, una causalidad incontestable. Por ello, no se pueden proponer intervenciones individuales o colectivas de prevención primaria más allá de recomendar una vida saludable en alimentación y estilos de vida (Viñes y cols, 2003). La herencia tiene escaso impacto en la incidencia poblacional (menos de un 5% de los casos de CCR) si bien en los casos de PAF y CCHNP, por su presentación antes de los 50 años y la indefectible conversión en CCR en el 100% ó 70% de los portadores genéticos respectivamente, ocasiona una importante pérdida de años potenciales de vida.

Los factores asociados a los adenomas colorectales y al CCR se pueden resumir en cuatro grupos:

- factores endógenos: hereditarios y patología intestinal.
- factores exógenos: la dieta, el alcohol, el tabaco y el ejercicio físico.
- intervenciones médicas: tratamientos con AINES y terapias hormonales.
- otros: colecistectomía, irradiación pélvica y anastomosis uretero-cólica.

### 2.5.1. FACTORES ENDÓGENOS

#### 2.5.1.1. Factores hereditarios

- **Síndromes de poliposis familiar (SPF)**

Los síndromes de poliposis familiar son un grupo de síndromes caracterizados por la aparición temprana de pólipos y un riesgo virtual del 100% de desarrollar CCR. Representan un porcentaje muy pequeño de los casos de CCR (1-2%). Dentro de ellos hemos de destacar la poliposis adenomatosa familiar (PAF), que resulta de mutaciones germinales en el gen

APC en el cromosoma 5q21-22 (Grodén y cols, 1991). Es de herencia autosómica dominante con alta penetrancia y es importante destacar que del 20% al 30 % de los casos son mutaciones "de novo" sin historia familiar aparente. En su forma típica se desarrollan cientos de adenomas en el intestino grueso durante la segunda y tercera décadas de la vida que invariablemente conducen al desarrollo de CCR, más frecuentemente en el colon izquierdo, si no se practica una colectomía profiláctica antes de los 40 años, que es el tratamiento estándar.

El fenotipo colónico puede variar en la edad de aparición de los pólipos (desde la infancia hasta la edad media de la vida) y en el número de adenomas (de unos pocos a miles). La llamada "PAF atenuada" puede ser particularmente difícil de diagnosticar porque los individuos afectados pueden tener uno o dos adenomas pequeños en el colon derecho y el CCR suele desarrollarse 10-15 años más tarde de lo habitual. Esto indujo a pensar al principio que se trataba de una variante de CCHNP (Lynch y cols, 1988).

- **Cáncer de colon hereditario no poliposis (CCHNP)**

El CCHNP es un trastorno de herencia autosómica dominante y con alta penetrancia marcado por una alta susceptibilidad a CCR (80% a lo largo de la vida). Su fenotipo es el de aparición temprana del cáncer (edad media alrededor de los 44 años) y frecuentemente localizado en colon proximal (70%). El riesgo de CCR parece ser mayor en hombres que en mujeres (Froggant y cols, 1999). Se asocian CCR sincrónicos y metacrónicos en una proporción muy elevada así como adenocarcinomas en otras localizaciones: ovario, páncreas, mama, conductos biliares, endometrio, estómago y tracto genitourinario. También está elevada la tasa de CCR en los familiares de primer grado. Los tumores tienden a ser poco diferenciados o con células en anillo de sello, y con un extenso componente inflamatorio. En general, comparados con los casos de CCR esporádico y ajustado por estadios, parecen que tengan mejor supervivencia (Watson y cols, 1998).

La enfermedad fue por primera vez descrita por el Dr. Aldred Warthin en 1913 al estudiar una familia con múltiples casos de cáncer de colon, de estómago y de útero. Su información no tuvo mucha repercusión hasta que,

en 1966, Lynch y cols describieron dos familias bajo el término de síndrome de cáncer familiar, las cuales presentaban un gran número de individuos con múltiples cánceres primarios, una alta incidencia de cáncer endometrial y una transmisión multigeneracional del cáncer con un patrón autosómico dominante. Es interesante destacar que en aquella descripción había muchos carcinomas gástricos en las primeras generaciones de las familias, lo que fue progresivamente reemplazado por una preponderancia del cáncer de colon. Este cambio es paralelo a la disminución del cáncer gástrico en la población general e implica una influencia de los factores medioambientales en estos cánceres hereditarios (Balmaña y cols, 2000).

El CCHNP es un síndrome genéticamente heterogéneo, causado por mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN. Hasta el momento se han identificados 5 genes asociados a CCHNP: hMSH2, hMLH1, hMSH6, PMS1, PMS2 y hMSH3.

- **Historia familiar de CCR o pólipos**

Incluso en familias que no muestran un síndrome familiar caracterizado, existe un riesgo mayor de desarrollar CCR en aquellos pacientes que tienen un familiar de primer grado con CCR o adenomas (Winawer y cols, 1996). Se ha sugerido una herencia autosómica dominante y hábitos compartidos (St.John y cols, 1993). Dependiendo de la edad de diagnóstico y el número de familiares afectados, el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar un CCR puede aumentar de 1,8 a 8,0 veces.

### **2.5.1.2. Patología intestinal**

- **Enfermedad inflamatoria intestinal**

Existe un riesgo aumentado de CCR en pacientes afectados de enfermedad inflamatoria intestinal (Karlen y cols, 1999). Específicamente, los pacientes con colitis ulcerosa presentan un riesgo elevado de CCR relacionado con la duración y extensión de la enfermedad. Se estima un riesgo de un 5% a un 10% a los 20 años del diagnóstico y de un 12% a un 20% a los 30 años (Solomon y Schnitzel, 1998). Esto justifica un

seguimiento intensivo de estos pacientes, especialmente los que muestran pancolitis. En el 10-20% de los casos aparecen cánceres sincrónicos.

La enfermedad de Crohn puede afectar al área ileocólica o limitarse a porciones del colon. En ausencia de afectación colónica, no existe un riesgo elevado de CCR. Si existe afectación colónica, entonces el riesgo relativo se ha estimado en 3,2 para la afectación ileocólica y en 5,6 para la afectación cólica exclusiva. Si el diagnóstico de la enfermedad es realizado antes de los 30 años aumenta el riesgo a 20,9 (Ekbohm y cols, 1990).

- **Historia personal de carcinoma de colon o pólipos**

La incidencia de CCR metacrónico se sitúa entre el 0,5% y el 3,0% según Cali y cols (1993) y entre el 1,0% y el 9,0% según Fajobi y cols (1997). El intervalo medio entre el primer y segundo tumor se ha estimado en 8,7 años según diferentes series y marca la base para las recomendaciones del seguimiento con colonoscopia en los pacientes operados de un primer CCR (Mulcahy y Benson, 2002).

Asimismo, una historia personal de pólipos es importante a la hora de valorar el riesgo de CCR. La presencia de un pólipo adenomatoso en el colon conlleva un riesgo de cáncer no sólo en el citado pólipo (RR: 60%) sino en el resto de la mucosa colorectal (RR: 34%) (Stryker y cols, 1987). La incidencia acumulada de CCR es de un 4% a 5 años y de un 14% a 10 años en pacientes con pólipos identificados por sigmoidoscopia y no tratados.

El riesgo de malignización de un pólipo está relacionado con su tamaño y su histología. Los adenomas tubulares tienen menos probabilidades de evolucionar a carcinoma que los adenomas vellosos, en los que se ha estimado un riesgo 3 veces superior (Atkin y cols, 1992). Asimismo, en general, aproximadamente la mitad de los pólipos mayores de 2 cm albergarán células de carcinoma. Y cuanto mayor sea el número de pólipos mayor será la probabilidad de desarrollar un cáncer (Atkin y cols, 1992). En estudios de pacientes con pólipos identificados por sigmoidoscopia se ha encontrado que, al hacer una colonoscopia completa, en un 20 % de los casos se detectaban adenomas mayores de 1 cm con focos de carcinoma en distintas partes del colon.

## 2.5.2. FACTORES EXÓGENOS

### 2.5.2.1. Dieta

La dieta está considerada como uno de los mayores factores etiológicos en el desarrollo de CCR. Sin embargo, determinar la relación entre la dieta y el cáncer es difícil debido al largo intervalo requerido para el proceso de la carcinogénesis y a los múltiples factores de confusión creados por las interacciones entre los diferentes constituyentes de la dieta. Es por ello que los estudios que han intentado demostrar la asociación de un único constituyente de la dieta y el CCR llegan a resultados conflictivos y/o contradictorios. Los componentes de la dieta que han sido más investigados en relación al CCR son: las fibras, las frutas y verduras, el folato, las grasas y proteínas de origen animal y el calcio (Potter y cols, 1993).

- **Fibra**

Burkitt, en 1971, fue el primero que propuso la hipótesis de que la fibra de la dieta podía tener un papel protector del CCR. Su hipótesis se basaba en las diferencias de incidencia de CCR entre África y los países industrializados. Burkitt atribuyó la baja incidencia de CCR en los africanos a su alta ingesta de fibra que resultaba en abundantes y frecuentes deposiciones. Él consideraba la fibra en un sentido fisiológico, es decir, como las sustancias de las plantas que aumentaban el volumen de las heces y disminuían el tiempo de tránsito intestinal.

Las frutas, las verduras y los cereales son las fuentes de fibra más importantes. Los resultados más consistentes de la literatura con respecto al papel protector de la fibra en el CCR son los referidos al consumo elevado de verduras y frutas. Diversos estudios prospectivos de cohortes han apoyado la hipótesis protectora, aunque con algunas inconsistencias (Willet y cols, 1990; Thun y cols, 1992; Steinmetz y cols, 1994; Giovannucci y cols, 1994c) mientras que otros no encuentran ningún papel protector de la fibra de la dieta en el desarrollo tanto de adenomas como de cáncer (Pietinen y cols, 1999; Michels y cols, 2000; Terry y cols, 2001).

En 1999, los resultados negativos del seguimiento a 16 años de una cohorte de mujeres enfermeras (Fuchs y cols, 1999) causó mucha polémica e hizo que se levantaran dudas no sólo sobre las recomendaciones de tomar fibra a la población sino también sobre la necesidad o no de continuar ensayos de investigación en este campo.

Por otra parte, en el año 2000 aparecieron dos estudios estadounidenses de intervención que añadieron más polémica a la situación. Ambos intentaban medir el efecto de un aporte alto de fibra diario y la recurrencia de adenomas colorectales en pacientes a los que previamente se les había diagnosticado y extirpado un adenoma. Tanto en el estudio del "Polyp Prevention Trial Study Group" (Schatzkin y cols, 2000) como en el ensayo "Wheat Bran Fiber" (WBF) (Alberts y cols, 2000) no se pudo demostrar efecto beneficioso en la recurrencia de adenomas, tras un seguimiento cercano a los 4 años.

Recientemente, en el año 2003, han aparecido nuevas evidencias del efecto protector, tanto sobre el riesgo de adenoma como sobre el riesgo de CCR, del alto consumo de fibra de la dieta con respecto al bajo consumo (Peters y cols, 2003; Bingham y cols, 2003):

- 1- El estudio realizado por el equipo del proyecto "*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening project*" (PLCO) en EEUU compara el consumo de fibra de la dieta de 33.971 personas que en una sigmoidoscopia no presentaron ningún pólipo con 3.591 personas que al menos tenían un adenoma histológicamente identificado en el intestino grueso distal (Peters y cols, 2003). En este estudio participaron 10 centros de diferentes regiones de EEUU con hábitos dietéticos muy distintos. El estudio multivariado mostró que el riesgo de adenoma disminuía un 27% entre los participantes situados en el quintil superior de consumo de fibra de la dieta comparado con aquellos que se encontraban en el quintil inferior. Había aproximadamente una diferencia de consumo de fibra de la dieta de 24gr/día entre los dos grupos. Los resultados fueron similares en hombres y mujeres (Peters y cols, 2003). Sólo se observó efecto protector de la fibra de la dieta para los adenomas de colon y no para los de recto, hecho que podría deberse a que el recto

está la mayor parte del tiempo vacío, reduciéndose por tanto los efectos dilutor y antiproliferativo atribuidos a la fibra (McNeil y Rampton, 1981).

- 2- El consorcio europeo "*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*" (EPIC) examinó prospectivamente el consumo de fibra en la dieta y la incidencia de CCR en 519.978 personas reclutadas en 10 países europeos (Bingham y cols, 2003). El resultado fue una reducción del riesgo de CCR para el grupo del quintil superior de consumo de fibra de la dieta con respecto al grupo del quintil inferior (RR 0,75 (IC95%: 0,59-0,95)). Al igual que en el estudio de EEUU el efecto protector de la fibra se evidencia para el cáncer colon (tanto derecho como izquierdo) pero no para el de recto. Los autores concluyen que, en poblaciones con consumos bajos de fibra de la dieta, un aumento de la misma doblando las cantidades, podría reducir el riesgo de CCR en un 40% (Bingham y cols, 2003).

Los resultados de ambos estudios contrastan con los de los previos y dan de nuevo ímpetu a las investigaciones para determinar las razones de la acción protectora de la fibra de la dieta (Ferguson y Harris, 2003). Se pueden citar cuatro razones por las cuales quizá los estudios previos sobre fibra y CCR no lograron demostrar el efecto protector que, tanto el PLCO como el EPIC, han demostrado:

- A- Tanto el PLCO como el EPIC, pero casi ninguno de los estudios previos, reúnen a poblaciones muy diferentes con distintas fuentes de fibra de la dieta consumidas preferentemente. Así, por ejemplo, en el EPIC, los cereales son la principal fuente de fibra en Holanda, Alemania, Suiza y Dinamarca, mientras que las verduras lo son en Francia y Reino Unido, y las frutas en Italia y España. Contrastar las dietas de diferentes poblaciones puede llevar a similares consumos de fibra de la dieta, pero esos consumos son de diferentes vegetales, con distintas implicaciones sobre el cáncer.
- B- Ambos estudios reúnen un gran número de participantes, sobre todo el EPIC, lo que da gran validez a los resultados.
- C- El consumo de fibra de la dieta es bastante superior al consumo reseñado en la mayoría de los estudios negativos previos. De hecho, la Asociación

Americana de Gastroenterología (American Gastroenterological Association, 2000) reconoce ahora que el consumo de fibra ha de ser aumentado a 30gr/día para poder demostrar una protección.

D- La fibra de la dieta quizá no sea por sí misma protectora sino que actúe como un marcador del consumo de vegetales. En los últimos años se ha recogido mucha información que indica que existen una gran cantidad de componentes de los vegetales que protegen del cáncer. El estudio del PLCO puso considerable atención en eliminar potenciales factores de confusión o factores protectores, como el folato, pero sus autores reconocen que, además, otros factores similares podrían ser importantes.

Por tanto, con las evidencias actuales se puede afirmar que la fibra de la dieta quizá no sea por sí misma protectora del desarrollo de CCR sino que actuaría como un marcador del consumo de vegetales (Ferguson y Harris, 2003). Serían quizá otros componentes de los vegetales o la combinación de varios de ellos los que realmente protejan del desarrollo de CCR.

- **Frutas y verduras**

Dejando a un lado la fibra, la posibilidad de prevenir el CCR y otros cánceres a través de cambios en los hábitos alimentarios, especialmente por el mayor consumo de frutas y verduras (o su equivalente, el suplemento de vitaminas y otros antioxidantes) generó en la década de los 80s fundadas esperanzas para el control del cáncer. Sin embargo, los resultados del ensayo clínico multicéntrico que comenzó en 1984 en EEUU, en pacientes con adenomas de colon y recto, para evaluar el efecto protector del consumo durante 4 años de suplementos con beta-carotenos, vitamina C y vitamina E mostraron, contrariamente a lo esperado, que estos suplementos, juntos o separadamente, no tenían ningún efecto en la reducción de la incidencia de nuevos adenomas (Greenberg y cols, 1994).

Posteriormente aparecieron publicados los resultados de la cohorte de 22.071 médicos del "*Physician's Health Study*" (PHS) (Hennekens y cols, 1996) y la de hombres fumadores fineses del *ATBC-Study* (Malila y cols, 1999) que también reportaron resultados negativos tanto para el desarrollo de CCR (PHS) como para el desarrollo de adenomas (*ATBC-Study*).

Se han elaborado diversas hipótesis para tratar de explicar estos resultados que parecen contradecir los resultados de los estudios observacionales. Una explicación es que ciertas vitaminas y antioxidantes podrían ejercer su efecto en fases precoces, antes de la aparición de adenomas. Otra explicación es que probablemente las frutas y verduras podrían ejercer su efecto, no por la acción de carotenos, vitamina C y E, sino a través de otros compuestos no estudiados (Grupo EPIC en España, 1996). Lo cierto es que con las frutas y verduras se aportan múltiples factores (como fibras, folatos y ácido fólico, fenoles, indoles, isocianatos, tiocianatos, flavonoides, cumarinas, compuestos sulfurados o inhibidores de proteasa) y sus mecanismos de acción no están claramente establecidos.

La conclusión más importante de estos estudios es que se ha demostrado que suplementos con vitaminas y antioxidantes no tienen un efecto beneficioso respecto a evitar la aparición o recurrencia de adenomas de colon o de recto. Sin embargo, el efecto del consumo natural de frutas y verduras sí parece muy consistente a la luz de los recientes estudios nombrados previamente (Peters y cols, 2003; Bingham y cols, 2003).

- **Folato**

Es importante hacer mención aparte del folato y su relación con el CCR. El folato de la dieta influye en la metilación, síntesis y reparación del ADN. Aberraciones en estos procesos pueden iniciar la carcinogénesis, particularmente en tejidos rápidamente proliferativos como la mucosa colorectal. Un gran número de estudios epidemiológicos, revisados ampliamente por Giovannucci (2002), indican que una ingesta alta de folato de la dieta o suplementos del mismo pueden disminuir el riesgo de adenomas colorectales y CCR.

- **Grasas y proteínas**

El consumo elevado de grasas y proteínas de origen animal, fundamentalmente por la ingesta de carnes rojas (de vaca, cerdo y cordero), ha sido frecuente y consistentemente asociado a un aumento del riesgo de desarrollar CCR. De 16 estudios epidemiológicos analíticos que han

investigado la asociación con proteínas y grasas, 13 han observado un aumento del riesgo, y de 27 que han estudiado la asociación con las carnes, 16 han observado un aumento del riesgo (Potter y cols, 1993). Los estudios prospectivos son, en cambio, algo inconsistentes. En el estudio de cohortes de las enfermeras americanas (Willet y cols, 1990) se encontró una asociación positiva con las grasas animales y las carnes rojas, sobre todo con las grasas saturadas. Sin embargo, en el estudio de profesionales sanitarios masculinos (Giovanucci y cols, 1994c) se encontró una asociación sólo con las carnes rojas pero no con las grasas animales.

En general, se puede afirmar que el consumo elevado de grasas y proteínas aumenta el riesgo de desarrollar CCR. Las recomendaciones de todos los especialistas van encaminadas a reducir su ingesta.

- **Calcio**

El calcio puede alterar la proliferación de la mucosa colónica al unirse a los ácidos grasos y a los ácidos biliares en las heces. Esto conduce a la formación de compuestos insolubles que son menos proclives a afectar a la mucosa. También parece que el calcio puede disminuir la proliferación de la mucosa colorectal directamente. Sobre 13 estudios epidemiológicos analíticos que investigaron el efecto del consumo de calcio, 8 observaron un efecto protector (Potter y cols, 1993). Sin embargo, en los estudios prospectivos los datos son bastante contradictorios (Kampman y cols, 1994; Wu y cols, 2002; Terry y cols, 2002; McCullough y cols, 2003).

La evidencia más sólida del efecto protector del calcio viene de 2 estudios de intervención con calcio publicados, uno estadounidense (Baron y cols, 1999) y otro europeo (Bonithon-Kopp y cols, 2000). El estudio estadounidense demostró un efecto protector de la recurrencia de adenomas en el grupo que recibía suplemento de calcio (1200mg/día) con respecto al grupo placebo (RR: 0,85 (IC95%: 0,74-0,98)). El estudio europeo (Bonithon-Kopp y cols, 2000) encontró también un efecto positivo pero no estadísticamente significativo (RR:0,66 (IC95%: 0,38-1,17))

En conclusión, el calcio puede ser considerado, a la luz de los resultados actuales, como un factor protector de CCR.

### 2.5.2.2. Tabaco

Aunque el fumar se ha asociado consistentemente con el desarrollo de adenomas colorectales, sólo recientemente se ha empezado a evidenciar la asociación con el CCR. Giovannucci y cols (1994 a, 1994 b) hipotetizaron que el fumar actúa como un iniciador del CCR y que el largo intervalo entre el empezar a fumar y el cáncer ha oscurecido esta asociación en el pasado. En el seguimiento de la cohorte de profesionales sanitarios varones en EEUU se demostró que el fumar estaba asociado con la aparición de adenomas pequeños durante los primeros 20 años de consumo, con un aumento del riesgo de adenomas grandes tras 20 años de consumo, y con un riesgo relativo de CCR de 1,94 (IC95%: 1,13-3,35) para aquellos que fumaban más de 16 paquetes-año, después de un período de latencia mínimo de 35 años (Giovannucci y cols, 1994 b). Asimismo, en la cohorte de mujeres enfermeras se observó que en las mujeres que fumaban más de medio paquete al día también aumentaba su riesgo de CCR significativamente (Giovannucci y cols, 1994 a).

En el año 2000 se publicó una comunicación corta sobre el fumar y el riesgo de CCR en la cohorte de médicos del *"Physician's Health Study I"*. Aunque este estudio no estaba diseñado para valorar el riesgo de desarrollar CCR sino el de enfermedades cardiovasculares, muestra que existe una asociación entre fumar y CCR. Según los autores, el mayor factor de riesgo para CCR es la cantidad de cigarrillos fumados en el pasado (Sturmer y cols, 2000). Los componentes del tabaco actuarían como carcinógenos en una fase muy precoz de la carcinogénesis colorectal. Asimismo, distintas publicaciones recientes (Sharpe y cols, 2002; Allam y Lucena, 2002 ) llaman la atención sobre este factor de riesgo para el CCR e hipotetizan que el hecho de que el fumar haya sido siempre un hábito más frecuente en hombres que en mujeres podría influir en las diferencias en las tasas de incidencia del CCR por géneros.

En resumen, el tabaco puede ser considerado, a la luz de los resultados actuales, como factor de riesgo de CCR pero con un intervalo de latencia muy largo mayor de 30 años.

### **2.5.2.3. Alcohol**

En relación al efecto del consumo de alcohol sobre el riesgo de CCR, una amplia revisión de todos los estudios desde 1957 hasta 1991 (Kune y Vitetta, 1992) mostró que, en 15 de 31 estudios de casos y controles y en 10 de 14 estudios de cohortes, se observaba una asociación positiva. Ningún estudio mostró un papel protector del alcohol. La conclusión fue que el consumo elevado de alcohol, especialmente cerveza, podría tener un efecto de carcinogénesis en el CCR. Sin embargo, este efecto podría ser más indirecto que directo. Es interesante reseñar aquí que, como afirman Nelson y cols (1999), el proceso de manufactura de la cerveza en muchas empresas generaba altas concentraciones de nitrosaminas, incluso hasta 50 veces más que las carnes asadas, hasta finales de los años 80s cuando se modificó el proceso industrial de manera que ninguna cerveza comercializada actualmente contiene, en principio, nitrosaminas.

Potter (1999) ha señalado recientemente que no existe una gran evidencia que sugiera que un tipo de bebida alcohólica (por ejemplo, la cerveza) esté más asociado con el riesgo de CCR sino que la asociación parece que está más bien relacionada con la ingesta total de etanol. Asimismo, el hecho de que los estudios hayan mostrado siempre un riesgo consistentemente más elevado para los hombres que para las mujeres sólo refleja el hecho del menor consumo de alcohol entre éstas.

Se hipotetiza que, al igual que para el tabaco, el tiempo de latencia de este factor carcinógeno para el CCR sería largo (mayor de 20 años) y que su mecanismo de acción podría incluir un efecto antifolato.

### **2.5.2.4. Actividad física**

La relación entre la actividad física y la disminución del riesgo de CCR está entre los hallazgos más consistentes de la literatura epidemiológica del cáncer, tanto a nivel de estudios de actividad laboral como de ocio. De 9 estudios de cohortes, sólo 2 no han señalado una asociación significativa protectora entre la realización de ejercicio físico y el desarrollo de CCR, y de 11 estudios de casos y controles todos menos uno encontraron una asociación inversa (Potter, 1999). Sin embargo, esta asociación se encuentra

sometida a factores de confusión como son la dieta, el consumo de grasas, el índice de masa corporal (IMC) y otros factores de estilo de vida asociados a la propia actividad física, como el bajo consumo de tabaco y alcohol.

Se ha sugerido recientemente que la protección frente al cáncer en general, y el CCR en particular, derivada de la actividad física no es producto directo de la misma sino de la interacción entre la cantidad de energía ingerida y la masa corporal (Slattery y cols, 1997). Un ejercicio físico intenso, especialmente en presencia de un IMC bajo, está asociado a un perfil metabólico específico (niveles bajos de insulina, glucosa, triglicéridos y posiblemente algún otro factor de crecimiento) que es menos favorable para el desarrollo de cáncer. Al respecto de perfiles metabólicos, ya se han hecho publicaciones sobre el incremento del riesgo de CCR en los diabéticos (La Vecchia y cols, 1997).

Como conclusión, se puede afirmar que la actividad física moderada es factor protector del CCR mientras que el sedentarismo, unido a otros factores de estilo de vida como el fumar o el elevado consumo de alcohol y una dieta alta en grasas y pobre en fibras, verduras y frutas, se relacionan claramente con un elevado riesgo de desarrollar CCR.

### **2.5.3. INTERVENCIONES MÉDICAS**

#### **2.5.3.1. Antiinflamatorios no esteroideos**

La acción protectora anticancerígena de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se intenta explicar por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), lo cual conduce a una reducción del contenido de prostaglandinas en la mucosa del colon y del recto. Se ha demostrado que las prostaglandinas están elevadas en los CCR. De todas formas, el mecanismo molecular íntimo por el cual los AINES ejercen su efecto quimiopreventivo no es totalmente conocido (Huls y cols, 2003). La enzima ciclooxigenasa existe en forma de 2 isómeros: la COX-1 y la COX-2. La COX-1 es constitutiva mientras que la COX-2 es mayormente inducible. La inhibición de la COX-2 tiene como resultado la reducción de pólipos colorectales. Además, independientemente de su acción sobre la COX-2, parece que los AINES también inducen apoptosis (Jänne y Mayer, 2000).

- **Aspirina**

La aspirina es uno de los agentes más estudiados para la quimioprevención del CCR. Además de su acción antiinflamatoria y analgésica a través de la inhibición de la COX-1 y la COX-2, la aspirina tiene otros efectos favorables, entre ellos, la prevención del infarto de miocardio y, más a nivel general, la prevención de la enfermedad trombotica vascular. Desde finales de los años 80s se han recogido evidencias de un posible papel protector de la aspirina sobre el riesgo de cáncer, particularmente del CCR (Bosetti y cols, 2002). Se han publicado más de 15 estudios epidemiológicos observacionales, tanto estudios de casos y controles como estudios de cohortes, que indican que el uso prolongado de aspirina está asociado a una disminución del riesgo de desarrollar CCR y adenomas colorectales (Bosetti y cols, 2002).

En cuanto a los estudios de cohortes prospectivos, se han publicado resultados de la cohorte del "*Cáncer Prevention Study II*" (Thun y cols, 1991), de la cohorte de profesionales sanitarios varones ("*Health Professionals Follow-up Study*" (Giovanucci y cols, 1994 d) y de la cohorte de enfermeras ("*Nurse's Health Study*" (Giovanucci y cols, 1995). Aunque estos estudios mostraban un papel protector de la aspirina no se pudieron definir claramente ni la dosis mínima efectiva ni la duración necesaria del consumo de aspirina. Por ello, se comenzaron nuevas estrategias para investigar el potencial quimiopreventivo de la aspirina. Un estudio piloto fase-I de escalada de dosis (Ruffin y cols, 1997) sugirió que la dosis óptima de aspirina como agente quimiopreventivo pudiera ser 81mg/día, que es más baja que las dosis previamente consideradas como eficaces. Con esta dosis los niveles de prostaglandinas colónicas continúan suprimidos bastante tiempo después de que los niveles de aspirina y ácido salicílico hayan desaparecido del plasma. Los resultados del estudio fase-II en pacientes con adenomas de colon fueron prometedores y ya se ha incorporado esta dosis en estudios fase-III, de los cuales hay que destacar tres: .

- 1- El "*Physician's Health Study*" (PHS) fue diseñado primariamente para valorar el efecto de la aspirina sobre el riesgo de enfermedad coronaria. Este ensayo, que reunía a más de 22.071 médicos en EEUU, fue cerrado

prematuramente porque se observó un beneficio significativo con respecto a la mortalidad cardiovascular en el grupo que tomaba aspirina. El análisis posterior de los datos con respecto a la incidencia de CCR, con un seguimiento a 12 años, no mostró ningún efecto protector de la aspirina (Sturmer y cols, 1998). Sin embargo, no se pueden considerar los resultados negativos de este estudio como válidos dado que no fue diseñado para testar esta hipótesis.

- 2- El segundo ensayo randomizado es un estudio reciente publicado por Sandler y cols (2003) en el que se compara la toma de placebo frente a aspirina. Se demuestra un efecto preventivo moderado de la aspirina en poblaciones con un riesgo intermedio de desarrollar adenomas y CCR (635 pacientes que habían sido operados previamente de CCR).
- 3- En el tercer estudio, multicéntrico, dirigido por Baron y cols (2003), 1.121 pacientes con adenomas colorectales fueron asignados en 3 grupos a recibir o bien 81mg/día de aspirina, o bien 325mg/día o bien placebo. La colonoscopia de seguimiento, 32 meses después de la primera endoscopia, mostró una incidencia menor de adenomas en los pacientes que recibían 81mg/día de aspirina.

En resumen, existen ya evidencias sólidas de un efecto protector de la aspirina frente al desarrollo de CCR pero, como afirma el Dr. Imperiale (2003), "aún no se puede recomendar para profilaxis del CCR y no es un sustituto de los cribados poblacionales y de las revisiones periódicas".

- **Otros AINES**

También se ha evidenciado alguna protección frente al CCR por parte de otros AINES, como el *sulindac* y el *celecoxib*, que han sido testados en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF). El *sulindac*, un AINE que, como la aspirina, inhibe tanto a la COX-1 como a la COX-2, redujo sustancialmente el tamaño y el número de los pólipos colónicos de cuatro pacientes con PAF (Waddell y Loughry, 1983), observación clínica que fue después confirmada en tres estudios randomizados sobre un total de 45 pacientes (Jänne y Mayer, 2000). Por otra parte, el *celecoxib*, un inhibidor selectivo de la COX-2, también ha demostrado en un ensayo randomizado

poder provocar una regresión de pólipos en pacientes con PAF (Steinbach y cols, 2000). La ventaja del *celecoxib* frente al *sulindac* y la aspirina sería que los efectos secundarios indeseables asociados a la inhibición de la COX-1 (irritación gástrica y disfunción plaquetar) no aparecerían. Sin embargo, todavía no hay suficiente información sobre los beneficios a largo plazo de la quimioprevención y ya ha sido publicado un caso de CCR en un paciente con PAF mientras estaba recibiendo *sulindac* (Jänne y Mayer, 2000) lo cual crea controversia.

### 2.5.3.2. Terapias hormonales

Numerosos estudios epidemiológicos y algunos experimentales han sugerido un posible papel protector de los estrógenos, tanto endógenos como exógenos, en el riesgo de desarrollar CCR. La probabilidad de desarrollar un CCR en las mujeres es menor que en los hombres (DeCosse y cols, 1993). Incluso en las familias con CCHNP, el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar un cáncer de colon es significativamente menor en el género femenino (Froggatt y cols, 1999). En cuanto al mecanismo íntimo de acción de los estrógenos, Potter (1999) especula con el hecho de que éste esté relacionado con una producción alterada de colesterol en el hígado y una concentración disminuída de ácidos biliares secundarios en el colon.

En 1991, Chute y cols, en el estudio de la cohorte de enfermeras de EEUU seguidas durante 8 años, utilizaron los datos aportados por las propias participantes para estudiar la relación entre la terapia hormonal sustitutiva (THS) y/o el uso de anticonceptivos orales (AO) y el CCR. Encontraron que el uso de AO no modificaba el riesgo de CCR pero que el uso de estrógenos en la menopausia sí.

Posteriormente, en una revisión a 15 años de la misma cohorte (59.002 mujeres postmenopáusicas) (Grodstein y cols, 1998) el uso reciente de THS fue asociado con una reducción del riesgo de CCR (RR: 0,65 (IC95%: 0,50-0,83)). El efecto protector desaparecía a los 5 años de retirada de la THS. Resultados similares se encontraron también en el estudio de la cohorte del *Cancer Prevention Study II* (Calle y cols, 1995) y en el estudio de casos y

controles de Newcomb y Storer, 1995, donde se demostró protección frente al cáncer de colon pero no frente al de recto.

En una revisión relativamente reciente (La Vecchia y Franceschi, 2003), que incluye tanto estudios de casos y controles como estudios de cohortes, se estima que la THS (estrógenos sólo o estrógenos combinados con progestágenos) reduciría el riesgo de CCR entre un 20-40%. La aparente protección tiende a ser más fuerte entre las usuarias recientes.

Por la gran repercusión social, es obligado comentar aquí los resultados del *Women's Health Initiative Study* (WHI), un estudio randomizado doble ciego de prevención primaria que incluía 8.506 mujeres entre 50-70 años tratadas con THS combinada (estrógenos y progestágenos) a las que se comparaba con 8.102 mujeres tratadas con placebo. La rama de tratamiento combinado hubo de ser parada en mayo del 2002, tras una media de 4 años de tratamiento, por evidenciarse un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y cáncer de mama (Chlebowski y cols, 2003) que en la rama placebo. Estos riesgos superaban los beneficios que la THS podía ofrecer a largo plazo. Sin embargo, para la ocurrencia de CCR, la THS mostró un efecto protector (RR=0,56) (Chlebowski y cols, 2004).

En conclusión, existe bastante evidencia epidemiológica de un efecto protector de la THS frente al CCR, pero el hecho de aumentar el riesgo de otras patologías muy graves ha de ser tenido muy en cuenta, por lo que no se ha de recomendar como profilaxis de CCR.

En cuanto al uso de AO, los resultados son conflictivos. Hasta 1998 había cinco estudios de cohortes y 11 estudios de casos y controles publicados, de los cuales ocho indicaban una reducción del riesgo de CCR entre las usuarias de AO, seis no encontraban ningún tipo de relación y dos reportaban un aumento del riesgo (Fernández y cols, 1998).

#### **2.5.4. OTROS FACTORES**

- **Irradiación pélvica**

Los datos acerca de la radioterapia pélvica como causa de cáncer de recto son controvertidos (Levitt y cols, 1990). Los pacientes han de ser seguidos

durante bastante tiempo (15-28 años) y en la mayoría de los casos el hecho de haber padecido una neoplasia previa es lo que les confiere mayor riesgo.

- **Colecistectomía**

La asociación entre la colecistectomía y el cáncer de colon fue por primera vez estudiada por Capron y cols (1978). Desde entonces muchos estudios han intentado confirmar si la colecistectomía realmente aumenta el riesgo de CCR. El mecanismo biológico propuesto es la secreción continua de ácidos biliares al intestino. Hay estudios que no han sido capaces de demostrar una asociación, como el de Friedman y cols, 1987, lo cual podría ser debido a que el seguimiento ha sido demasiado corto. Estudios con seguimientos más largos (mayor de 20 años), como el de Ekbohm y cols (1993) en Suecia, observaron que las mujeres presentaban un riesgo aumentado de cánceres de colon derecho después de la colecistectomía y, este riesgo parecía aumentar con el intervalo de latencia, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.

En una reciente revisión de 54 estudios (Alley y cols, 1986) se llega a la conclusión de que existe un riesgo de 1,5 a 2,0 veces mayor que en la población normal de desarrollar un cáncer de colon derecho tras una colecistectomía, y que este riesgo no se pone de manifiesto hasta 15 años después de la cirugía

- **Anastomosis uretero-cólica**

Aunque actualmente el método de elección para la desviación de los uréteres es el reservorio ileal, todavía hay un gran número de pacientes a los que, tras una cistectomía total, se les realizó una anastomosis entre los uréteres y el colon sigmoide. Numerosos casos reportados en la literatura muestran que pacientes con esta operación tienen un elevado riesgo de desarrollar CCR y adenomas alrededor de la anastomosis, siendo el período de latencia no menor de 20 años (Northover y cols, 2001).