

URBAŃCZYK, Agnieszka, RUTKOWSKA, Julia, SKOREK, Klaudia, BABIAK, Rafał, RZEŚA-TOKARCZYK, Żaneta, BAJAK, Karolina, GAWĘDA, Agnieszka, GRABEK, Agata, CZUCHRYTA, Paulina and DOMAŃSKA, Anastazja. Risk factors of colorectal cancer – literature review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;44(1):116-127. eISSN 2391-8306. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.44.01.008>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45212>  
<https://zenodo.org/record/8246169>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 19.07.2023. Revised:10.08.2023. Accepted: 14.08.2023. Published: 19.08.2023.

## Risk factors of colorectal cancer – literature review

### Czynniki ryzyka raka jelita grubego – przegląd literatury

Agnieszka Urbańczyk<sup>1</sup>, Julia Rutkowska<sup>1</sup>, Klaudia Skorek<sup>2</sup>, Rafał Babiak<sup>2</sup>, Żaneta Rzęsa-Tokarczyk<sup>3</sup>, Karolina Bajak<sup>2</sup>, Agnieszka Gawęda<sup>2</sup>, Agata Grabek<sup>2</sup>, Paulina Czuchryta<sup>2</sup>, Anastazja Domańska<sup>2</sup>

Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie<sup>1</sup>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie<sup>2</sup>

Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie<sup>3</sup>

ORCID ID:

Agnieszka Urbańczyk, <https://orcid.org/0009-0000-1964-1340>, [agnieszka\\_urbanczyk1@wp.pl](mailto:agnieszka_urbanczyk1@wp.pl)

Julia Rutkowska, <https://orcid.org/0009-0001-8606-3680>, [Rutkowska.julia@icloud.com](mailto:Rutkowska.julia@icloud.com)

Klaudia Skorek, <https://orcid.org/0009-0002-9131-1017>, [k.skorek27@gmail.com](mailto:k.skorek27@gmail.com)

Rafał Babiak, <https://orcid.org/0009-0000-2602-1406>, [r-babiak@wp.pl](mailto:r-babiak@wp.pl)

Żaneta Rzęsa-Tokarczyk, <https://orcid.org/0009-0008-6161-5160>, [czesazaneta@gmail.com](mailto:czesazaneta@gmail.com)

Karolina Bajak, <https://orcid.org/0009-0006-2486-6388>, [karolab370@gmail.com](mailto:karolab370@gmail.com)

Agnieszka Gawęda, <https://orcid.org/0009-0000-6960-1531>, [agniecha.gaweda@gmail.com](mailto:agniecha.gaweda@gmail.com)

Agata Grabek, <https://orcid.org/0009-0007-6855-7410>, [agatag822@gmail.com](mailto:agatag822@gmail.com)

Paulina Czuchryta, <https://orcid.org/0009-0003-2620-4300>, [paulinaczuchryta651@gmail.com](mailto:paulinaczuchryta651@gmail.com)

Anastazja Domańska, <https://orcid.org/0009-0001-8332-120X>, [anastazja.domanska@wp.pl](mailto:anastazja.domanska@wp.pl)

Corresponding author: Agnieszka Urbańczyk, [agnieszka\\_urbanczyk1@wp.pl](mailto:agnieszka_urbanczyk1@wp.pl)

## **Abstrakt**

**Introduction and purpose:** Colorectal cancer is one of the most common cancers in the world. It is very important to expand knowledge about this disease because it affects millions of people. Better understanding of the disease will help develop better prevention and treatment strategies. The aim of our work is to classify, analyze and describe colorectal cancer risk factors. This article was written based on articles found in the PubMed database.

**State of knowledge:** Colorectal cancer risk factors can be divided into two groups: modifiable and unmodifiable. Modifiable factors include: diet, low physical activity, smoking, alcohol, overweight and obesity. Unmodifiable factors include: age, sex, inflammatory bowel diseases, genetic factors, family history of colorectal cancer. Each of them increases the risk of developing the disease, the risk is the greater the more factors are present simultaneously. Modifiable factors seem to play a greater role in the development of the disease than unmodifiable factors.

**Summary:** Studies of colorectal cancer risk factors may help in the development of prevention. It can also facilitate the personalization of preventive examinations and treatment. By influencing modifiable factors, we can reduce the risk of developing the disease, because following the principles of a healthy lifestyle can minimize the risk associated with genetic factors for the development of colorectal cancer.

**Key words:** colorectal cancer; risk factors

## **Wstęp**

Rak jelita grubego stanowi istotny problem społeczny. Od lat utrzymuje się w czołówce nowotworów na które zapadają Polacy. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w 2020 roku rak jelita grubego był trzecim najczęściej stwierdzanym nowotworem u obu płci. Nowotwory zajmują drugie miejsce w statystykach umieralności, zaraz po chorobach układu krążenia. Rak jelita grubego był w Polsce drugim co do częstości nowotworem powodującym zgony mężczyzn i trzecim u kobiet [1]. Według danych GLOBOCAN w 2020 roku odnotowano ponad 1.9 miliona nowych przypadków raka jelita grubego oraz około 935 tysięcy przypadków zgonów z powodu tego nowotworu. Współczynniki zachorowalności rosną wraz z stopniem rozwoju danego regionu przez co można uznać ten nowotwór za wskaźnik rozwoju społeczno-ekonomicznego [2,3]. Prognozowany jest dalszy wzrost zachorowalności, do ponad 2.2 miliona przypadków rozpoznawanych rocznie przed 2030

rokiem [4]. Rak jelita grubego rozwija się powoli, w większości przypadków z polipa, w czasie około 10-15 lat. Zachodzą zmiany histologiczne, morfologiczne i genetyczne, które gromadzą się w wielostopniowym procesie. W początkowych etapach rozwoju nowotwór ten rzadko daje objawy, przez co w tym przypadku badania przesiewowe są bardzo istotne [5,6]. Wystąpienie i rozwój raka jelita grubego wynika z połączenia wielu czynników, których badanie i poznawanie jest kluczowe do wdrożenia strategii profilaktycznych. Czynniki ryzyka rozwoju raka jelita grubego możemy podzielić na modyfikowalne i niemodyfikowalne. Do czynników modyfikowalnych zaliczamy te związane ze stylem życia, jak na przykład: dieta z dużą ilością czerwonego mięsa, mała aktywność fizyczną, używki, nadwaga i otyłość. Do czynników niemodyfikowalnych możemy zaliczyć takie jak: wiek, płeć, czynniki genetyczne, historię rodzinną raka jelita grubego, choroby zapalne jelit. Obie grupy czynników ryzyka zostaną opisane szerzej w dalszej części naszej pracy [7-9].

### **Cel pracy**

Celem pracy jest przegląd artykułów dotyczących czynników ryzyka rozwoju raka jelita grubego, zdefiniowanie i podział tych czynników oraz analiza wyników badań przeprowadzonych na ten temat.

### **Materiały i metody**

Dokonano przeglądu artykułów zgromadzonych w bazie Pubmed, wyszukiwano za pomocą słów kluczowych: „colorectal cancer”, „risk factors”, „modifiable risk factor”, „environmental impact”, „genetic background”, „heredity”. Z wyszukanych prac wyeliminowano powtarzające się. Po przeczytaniu i wybraniu odpowiednich artykułów podzielono je na dwie grupy tematyczne jedną dotyczącą modyfikowalnych czynników ryzyka i drugą obejmującą prace o niemodyfikowalnych czynnikach ryzyka.

### **Opis stanu wiedzy**

#### **Modyfikowalne czynniki ryzyka**

Modyfikowalne czynniki ryzyka odgrywają istotną rolę w rozwoju raka jelita grubego. Badanie przeprowadzone w Malezji sugeruje, że przez zmianę stylu życia można było zapobiec około 18% przypadków stwierdzonych tam w 2013 roku [10]. W Chinach przeprowadzono badanie wskazujące, że 29% zaawansowanych nowotworów jelita grubego u

mężczyzn i 13,8% u kobiet można powiązać z modyfikowalnymi czynnikami ryzyka [11]. Poniżej omówione są najbardziej znane z tych czynników.

### Dieta

Dieta w stylu zachodnim, czyli bogata w czerwone przetworzone mięso, rafinowane zboża, gazowane napoje i uboga w owoce kojarzona jest z większym ryzykiem raka jelita grubego. Hipoteza ta opiera się między innymi na zaobserwowaniu, że osoby narodowości japońskiej migrujące na Hawaje, są narażone na takie samo ryzyko rozwoju raka jelita grubego jak mieszkańcy Stanów Zjednoczonych rasy kaukaskiej [12]. Spożywanie czerwonego mięsa dostarcza wielu składników odżywczych, takich jak białko, cynk, żelazo, witaminy z grupy B, niemniej jednak nadmierne jego spożycie wiąże się z większym ryzykiem rozwoju polipów i raka jelita grubego. W działaniu rakotwórczym mogą pośredniczyć substancje powstałe podczas przetwarzania mięsa w wysokich temperaturach oraz dodawane konserwanty [13-15]. Z drugiej strony podkreślana jest ochronna rola zróżnicowanej diety bogatej w: błonnik, warzywa, owoce, orzechy, witaminy z grupy B, witaminę D, selen, a jednocześnie ubogiej w tłuszcze nasycone, mięso i nabiał. Nie ma jednoznacznych dowodów w jakim stopniu dieta taka zmniejsza ryzyko raka jelita grubego, jednak autorzy skłaniają się ku przekonaniu, że taka korelacja zachodzi [16,17]. Wiele dowodów wskazuje, że dieta jest jednym z czynników wpływających na skład mikrobioty jelitowej. Udział mikrobiomu w utrzymaniu homeostazy, odpowiedzi odpornościowej i regulacji metabolizmu jest coraz częściej podkreślany. Zaburzenia składu mikroflory jelitowej mogą mieć udział w patogenezie raka jelita grubego, między innymi przez zdolność niektórych bakterii do stymulacji miejscowej odpowiedzi zapalnej [18-20]. Dzięki badaniom nad mikrobiotą jelitową sugerowana jest możliwość wykorzystania jej kiedyś jako markera diagnostycznego rozwoju raka jelita grubego [20].

### Nadwaga i otyłość

BMI (Body Mass Index) – wskaźnik masy ciała – jest to współczynnik powstały przez podzielenie masy ciała przez podniesioną do kwadratu wysokość ciała podaną w metrach. Gdy wskaźnik ten znajduje się w przedziale między 25,0 a 29,9 mówimy o nadwadze, natomiast gdy wynosi powyżej 30,0 mamy do czynienia z otyłością. Badacze wskazują, że związane z otyłością i nadwagą hiperinsulinemia, stres oksydacyjny, wydzielanie cytokin zapalnych i zmiany w mikrobiocie jelitowej mogą mieć udział w patogenezie raka jelita grubego [22]. Stany BMI przekraczające górną granicę normy (25,0) mogą mieć związek z powstawaniem zmian przedrakowych [23]. Metaanaliza obejmująca 36 badań sugeruje, że wzrost BMI o 5 jednostek powoduje zwiększenie ryzyka powstawania gruczolaków o 19%

[24]. Wydaje się, że szczególnie w połączeniu z innymi niekorzystnymi czynnikami, nadwaga i otyłość powodują wzrost ryzyka rozwoju raka jelita grubego [12,17,25].

#### Aktywność fizyczna

Mała aktywność fizyczna może sprzyjać rozwojowi polipów i raka jelita grubego. Odwrotnie przyjmuje się, że zwiększona aktywność fizyczna ma wieloczynnikowy pozytywny wpływ na redukcję ryzyka rozwoju raka jelita grubego. Dzieje się tak między innymi przez wspomaganie utrzymania prawidłowego BMI, redukcję insulinooporności i wpływanie na zmniejszenie ilości cytokin prozapalnych przez wpływ na mikrobiotę jelitową. Kolejnym z benefitów aktywności fizycznej jest przyspieszenie trawienia i skrócenie czasu transportu jelitowego. Istnieją dowody, że całkowita i rekreacyjna aktywność fizyczna zmniejszają ryzyko rozwoju polipów i raka jelita grubego [12,15,26-28].

#### Używki

Alkohol może promować karcynogenezę na kilka sposobów, są to między innymi: zwiększanie stresu oksydacyjnego i wpływ aldehydu octowego. Istotną wydaje się być też kwestia wpływu alkoholu na proces metylacji DNA. Metylacja DNA pełni kluczową rolę w utrzymaniu aktywności genów. Alkohol może wpływać na ten proces przez hamowanie aktywności i ekspresji enzymów zaangażowanych w metylację. Zaburzenia tego procesu mogą prowadzić do wielu stanów patologicznych w tym rozwoju raka. Istnieją badania sugerujące, że spożywanie >1 do 4 drinków dziennie wiąże się ze zwiększonym o 21% ryzykiem rozwoju raka jelita grubego w porównaniu do ryzyka u osób niepijących. Natomiast spożywanie  $\geq 4$  drinków dziennie zwiększa ryzyko aż o 52% [29-31]. Papierosy mają wiele składników o działaniu rakotwórczym, jak na przykład: wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, nitrozaminy, aminy heterocykliczne. Palenie może powodować stres oksydacyjny, uszkodzenia DNA i dysbiozę mikroflory jelitowej. Procesy te sprzyjają karcynogenezie. Badania sugerują, że palenie papierosów zwiększa ryzyko raka jelita grubego niezależnie od ryzyka genetycznego [32-34].

#### **Niemodyfikowalne czynniki ryzyka**

Do niemodyfikowalnych czynników ryzyka raka jelita grubego możemy zaliczyć: wiek, płeć, choroby zapalne jelit, czynniki genetyczne, historię rodzinną raka jelita grubego. Mimo, że są

niemodyfikowalne ich znajomość jest bardzo ważna celem ukierunkowania profilaktyki i zwiększenia świadomości społecznej.

### Wiek i płeć

Wiek jest bardzo istotnym czynnikiem ryzyka raka jelita grubego. Z wiekiem wzrasta także ryzyko rozwoju gruczolaków w jelicie grubym i nawrotów gruczolaków. Ryzyko rozwoju raka jelita grubego gwałtownie wzrasta po 50 roku życia. Ponad 90% przypadków rozpoznawana jest po 50 roku życia. Wraz ze wzrastającą liczbą przypadków raka jelita grubego na świecie obserwowane jest też zjawisko coraz częstszego występowania tej choroby u osób młodszych, co może być wskazówką do stosowania badań profilaktycznych w młodszym wieku [35-37]. Rak jelita grubego występuje częściej i powoduje więcej zgonów u mężczyzn niż u kobiet [38]. Ze względu na to niektórzy badacze sugerują dostosowywanie badań przesiewowych do płci [39].

### Choroby zapalne jelit

Nieswoiste choroby zapalne jelit to grupa chorób przewodu pokarmowego, w której skład wchodzi choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Choroba Leśniowskiego-Crohna charakteryzuje się stanem zapalnym obejmującym całą grubość ściany jelita, natomiast wrzodziejące zapalenie jelit grubego dotyczy błony śluzowej jelita. Etiologia tych chorób jest niejasna. Przyjmuje się, że jest to złożony problem obejmujący zaburzenia odpowiedzi immunologicznej w połączeniu z dysbiozą mikrobiologiczną wywołany przez czynniki środowiskowe u osoby z predyspozycjami genetycznymi. Choroby te zwiększają ryzyko rozwoju raka jelita grubego w porównaniu do populacji ogólnej. Dotyczące WZJG badanie kohortowe wykazało, że ryzyko zachorowania zwiększa się wraz ze stopniem zajęcia jelita przez proces chorobowy. Jeśli zajęta jest odbytnica ryzyko wynosi 1,7, w zapaleniu lewostronnym jelita grubego wynosi 2,8, w przypadku zajęcia całego jelita grubego jest to aż 14,8 w porównaniu do oczekiwanej częstości w populacji ogólnej. U pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit podkreślana jest konieczność wykonywania badań profilaktycznych [17,40-42].

### Czynniki genetyczne

Do zespołów genetycznych związanych ze zwiększonym ryzykiem raka jelita grubego możemy zaliczyć na przykład: dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością – zespół Lynha, rodzinną polipowatość gruczolakowatą, zespoły polipowatości

hamartomatycznych (w tym zespół Peutz-Jeghers, polipowatość młodzieńcza). Identyfikacja tych zespołów umożliwia objęcie pacjentów programem badań profilaktycznych, a w przypadku rozpoznania raka jelita grubego – ukierunkowanie terapii [43-44].

#### Rodzinnna historia raka jelita grubego

Historia rodzinna jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju raka jelita grubego. Ryzyko występuje niezależnie od wieku, w którym zdiagnozowano raka jelita grubego u członka rodziny, chociaż jest większe w przypadku diagnozy w młodszym wieku. Osoby z dodatnim wywiadem rodzinnym są 1,87 razy bardziej narażone na rozwój raka jelita grubego. Dlatego, ważne jest poradnictwo genetyczne i ukierunkowanie badań profilaktycznych dla tych osób [45,46].

#### **Podsumowanie**

Rozwijanie wiedzy o modyfikowalnych i niemodyfikowalnych czynnikach ryzyka raka jelita grubego jest bardzo istotne z punktu widzenia personalizacji profilaktyki, a także ewentualnych metod leczenia. Największe ryzyko występuje, gdy nakłada się kilka czynników. Bardzo istotna jest rola czynników modyfikowalnych, ponieważ przestrzeganie zasad zdrowego trybu życia może zminimalizować ryzyko związane z genetycznymi czynnikami narażenia na rozwój raka jelita grubego [47].

#### **Disclosure**

Autorzy oświadczają, że nie mają żadnych konfliktów interesów finansowych lub niefinansowych, które mogłyby wpływać na interpretację wyników badania ani treść niniejszego manuskryptu. Praca ta została przeprowadzona niezależnie, bez zewnętrznego finansowania ani wsparcia.

#### **Wkład autorski**

Konceptualizacja: Agnieszka Urbańczyk; Metodologia: Paulina Czuchryta; Oprogramowanie: Rafał Babiak; Sprawdzenie: Żaneta Rzęsa-Tokarczyk, Klaudia Skorek; Analiza formalna: Agnieszka Gawęda; Dochodzenie: Agnieszka Urbańczyk; Zasoby: Karolina Bajak; Przechowywanie danych: Agnieszka Urbańczyk; Pisanie – przygotowanie zgrubne: Agata Grabek; Pisanie – recenzja i redakcja: Anastazja Domańska; Wizualizacja: Julia Rutkowska; Nadzór: Klaudia Skorek; Administracja projektu: Agnieszka Urbańczyk

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

Oświadczenie o finansowaniu: Badanie nie otrzymało finansowania.

Oświadczenie instytucjonalnej komisji rewizyjnej: Nie dotyczy.

Oświadczenie o świadomej zgodzie: Nie dotyczy.

Oświadczenie o konflikcie interesów: Nie występuje konflikt interesów.

## **Bibliografia**

[1] Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska JA. NOWOTWORY ZŁOŚLIWE W POLSCE W 2020 ROKU [CANCER IN POLAND IN 2020], Warszawa 2022

[2] Sung, H, Ferlay, J, Siegel, RL, Laversanne, M, Soerjomataram, I, Jemal, A, Bray, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

[3] Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, van de Velde CJ, Watanabe T. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Nov 5;1:15065. doi: 10.1038/nrdp.2015.65. PMID: 27189416; PMCID: PMC4874655.

[4] Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017 Apr;66(4):683-691. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310912. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26818619.

[5] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019 Oct 19;394(10207):1467-1480. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0. PMID: 31631858.

[6] Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging.* 2016 Jul 19;11:967-76. doi: 10.2147/CIA.S109285. PMID: 27486317; PMCID: PMC4958365.

[7] Gupta S. (2022). Screening for Colorectal Cancer. *Hematology/oncology clinics of North America*, 36(3), 393–414. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.02.001>

[8] Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017 Jan 19;18(1):197. doi: 10.3390/ijms18010197. PMID: 28106826; PMCID: PMC5297828.



- [9] Elshami M, Dwikat MF, Al-Slaibi I, et al. Awareness of Colorectal Cancer Risk Factors in Palestine: Where Do We Stand?. *JCO Glob Oncol.* 2022;8:e2200070. doi:10.1200/GO.22.00070
- [10] Naing, C., Lai, P. K., & Mak, J. W. (2017). Immediately modifiable risk factors attributable to colorectal cancer in Malaysia. *BMC public health*, 17(1), 637. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4650-8>
- [11] Wang, S., Yuan, Z., Wang, Y. *et al.* Modifiable lifestyle factors have a larger contribution to colorectal neoplasms than family history. *BMC Cancer* 22, 1051 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10141-1>
- [12] Song, M., & Chan, A. T. (2019). Environmental Factors, Gut Microbiota, and Colorectal Cancer Prevention. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 17(2), 275–289. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.012>
- [13] Park M-B (2022) Effect of red meat, vegetable, tobacco, and alcohol consumption on national cancer mortality index: Data from 1989 to 2013 in 37 developed countries, *Front. Nutr.* 9:929553. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.929553>
- [14] Zandonai AP, Sonobe HM, Sawada NO. Os fatores de riscos alimentares para câncer colorretal relacionado ao consumo de carnes [The dietary risk factors for colorectal cancer related to meat consumption]. *Rev Esc Enferm USP.* 2012;46(1):234-239. doi:10.1590/s0080-62342012000100031
- [15] Song M, Chan AT, Sun J. Influence of the Gut Microbiome, Diet, and Environment on Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2020;158(2):322-340. doi:10.1053/j.gastro.2019.06.048
- [16] Azeem S, Gillani SW, Siddiqui A, Jandrajupalli SB, Poh V, Syed Sulaiman SA. Diet and Colorectal Cancer Risk in Asia--a Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(13):5389-5396. doi:10.7314/apjcp.2015.16.13.5389
- [17] Sninsky JA, Shore BM, Lupu GV, Crockett SD. Risk Factors for Colorectal Polyps and Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2022;32(2):195-213. doi:10.1016/j.giec.2021.12.008

- [18] Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology*. 2015;148(6):1244-60.e16. doi:10.1053/j.gastro.2014.12.035
- [19] Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*. 2019;11(1):164. Published 2019 Jan 14. doi:10.3390/nu11010164
- [20] Xing C, Du Y, Duan T, Nim K, Chu J, Wang HY and Wang R-F (2022) Interaction between microbiota and immunity and its implication in colorectal cancer. *Front. Immunol.* 13:963819. doi: 10.3389/fimmu.2022.963819
- [21] Kim N, Gim JA, Lee BJ, et al. Crosstalk between mucosal microbiota, host gene expression, and sociomedical factors in the progression of colorectal cancer. *Sci Rep.* 2022;12(1):13447. Published 2022 Aug 4. doi:10.1038/s41598-022-17823-7
- [22] Duraiyaran S, Adefuye M, Manjunatha N, Ganduri V, Rajasekaran K. Colon Cancer and Obesity: A Narrative Review. *Cureus*. 2022;14(8):e27589. Published 2022 Aug 1. doi:10.7759/cureus.27589
- [23] Soltani G, Poursheikhani A, Yassi M, Hayatbakhsh A, Kerachian M, Kerachian MA. Obesity, diabetes and the risk of colorectal adenoma and cancer. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):113. Published 2019 Oct 29. doi:10.1186/s12902-019-0444-6
- [24] Ben Q, An W, Jiang Y, et al. Body mass index increases risk for colorectal adenomas based on meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;142(4):762–72. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.050>
- [25] Suzuki S, Goto A, Nakatochi M, et al. Body mass index and colorectal cancer risk: A Mendelian randomization study. *Cancer Sci.* 2021;112(4):1579-1588. doi:10.1111/cas.14824
- [26] WCRF-AICR. Continuous Update Project Expert Report 2018 Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. Available at [dietandcancerreport.org](http://dietandcancerreport.org)
- [27] Papadimitriou N, Dimou N, Tsilidis KK, et al. Physical activity and risks of breast and colorectal cancer: a Mendelian randomisation analysis. *Nat Commun.* 2020;11(1):597. Published 2020 Jan 30. doi:10.1038/s41467-020-14389-8
- [28] Wolin KY, Yan Y, Colditz GA. Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2011;104(5):882-885. doi:10.1038/sj.bjc.6606045

- [29] Zhou X, Wang L, Xiao J, et al. Alcohol consumption, DNA methylation and colorectal cancer risk: Results from pooled cohort studies and Mendelian randomization analysis. *Int J Cancer*. 2022;151(1):83-94. doi:10.1002/ijc.33945
- [30] Varela-Rey M, Woodhoo A, Martinez-Chantar ML, Mato JM, Lu SC. Alcohol, DNA methylation, and cancer. *Alcohol Res*. 2013;35(1):25-35.
- [31] Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1958-1972. doi:10.1093/annonc/mdq653
- [32] Cleary SP, Cotterchio M, Shi E, Gallinger S, Harper P. Cigarette smoking, genetic variants in carcinogen-metabolizing enzymes, and colorectal cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2010;172(9):1000-1014. doi:10.1093/aje/kwq245
- [33] Chen X, Jansen L, Guo F, Hoffmeister M, Chang-Claude J, Brenner H. Smoking, Genetic Predisposition, and Colorectal Cancer Risk. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(3):e00317. Published 2021 Mar 1. doi:10.14309/ctg.0000000000000317
- [34] Bai X, Wei H, Liu W, et al. Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation of gut microbiota and related metabolites. *Gut*. 2022;71(12):2439-2450. doi:10.1136/gutjnl-2021-325021
- [35] Wong MC, Ding H, Wang J, Chan PS, Huang J. Prevalence and risk factors of colorectal cancer in Asia. *Intest Res*. 2019;17(3):317-329. doi:10.5217/ir.2019.00021
- [36] Corley DA, Jensen CD, Marks AR, et al. Variation of adenoma prevalence by age, sex, race, and colon location in a large population: implications for screening and quality programs. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(2): 172–80. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.09.010>
- [37] Sifaki-Pistolla D, Poimenaki V, Fotopoulou I, et al. Significant Rise of Colorectal Cancer Incidence in Younger Adults and Strong Determinants: 30 Years Longitudinal Differences between under and over 50s. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19):4799. Published 2022 Sep 30. doi:10.3390/cancers14194799
- [38] Binefa G, Rodríguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6786-6808. doi:10.3748/wjg.v20.i22.6786

- [39] Nguyen SP, Bent S, Chen YH, Terdiman JP. Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(6):676-81.e813. doi:10.1016/j.cgh.2009.01.008
- [40] Marabotto, E.; Kayali, S.; Buccilli, S.; Levo, F.; Bodini, G.; Giannini, E.G.; Savarino, V.; Savarino, E.V. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Diseases: Epidemiology and Prevention: A Review. *Cancers* 2022, 14, 4254. <https://doi.org/10.3390/cancers14174254>
- [41] Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology*. 2022;162(3):715-730.e3. doi:10.1053/j.gastro.2021.10.035
- [42] Ekobom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323(18):1228–33. <https://doi.org/10.1056/nejm199011013231802>.
- [43] Hampel H, Kalady MF, Pearlman R, Stanich PP. Hereditary Colorectal Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2022;36(3):429-447. doi:10.1016/j.hoc.2022.02.002
- [44] Kastrinos, Fay & Samadder, N. & Burt, Randall. (2019). Use of Family History and Genetic Testing to Determine Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 158. 10.1053/j.gastro.2019.11.029.
- [45] Samadder NJ, Smith KR, Hanson H, et al. Increased Risk of Colorectal Cancer Among Family Members of All Ages, Regardless of Age of Index Case at Diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(13):2305-11.e112. doi:10.1016/j.cgh.2015.06.040
- [46] Mehraban Far P, Alshahrani A, Yaghoobi M. Quantitative risk of positive family history in developing colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(30):4278-4291. doi:10.3748/wjg.v25.i30.4278
- [47] Cho YA, Lee J, Oh JH, et al. Genetic Risk Score, Combined Lifestyle Factors and Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat*. 2019;51(3):1033-1040. doi:10.4143/crt.2018.447