

عوامل ژنتیکی دخیل در سرطان کلورکتال

* رامین شکری پور^۱، رامش رنجبر^۱

۱. گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید اشرفی اصفهانی، اصفهان، ایران.

* پست الکترونیک مسئول مکاتبات: shokripour.ramin@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: سرطان کلورکتال یا روده‌ی بزرگ دومین سرطان کشنده و سومین سرطان شایع در جهان بعد از سرطان پروستات در مردان، سرطان پستان در زنان و سرطان ریه می‌باشد، تشخیص داده شده است که این سرطان در مردان شیوع بیشتری نسبت به زنان دارد. سرطان کلورکتال از معدود سرطان‌هایی است که غربالگری، تشخیص زودرس و درمان به موقع می‌تواند به طور قابل توجهی آن را کنترل کند. در نتیجه آشنایی با این سرطان، شناسایی عوامل ایجاد کننده، تشخیص، درمان و... بسیار حائز اهمیت است که در این مقاله به این موضوع پرداخته شده است.

روش بررسی: این پژوهش یک مطالعه‌ی مروری است و در این پژوهش از بانک‌های اطلاعاتی ایرانی و خارجی همچون NCBI، PUBMED و ... برای جمع‌آوری اطلاعات استفاده شده است.

یافته‌ها: طبق یافته‌های به دست آمده افزایش سرطان روده‌ی بزرگ در کشورهای پیشرفته در حال افزایش است و این موضوع ناشی از افزایش روزافزون جمعیت، عادات غذایی نامطلوب مدرن و افزایش عوامل خطرزا مانند سیگار کشیدن، ورزش بدنی کم و چاقی است.

نتیجه‌گیری: طبق مطالعات و مستندات به دست آمده عوامل محیطی و ژنتیکی نقش عمده‌ای در پاتوژنز سرطان روده‌ی بزرگ دارند. همچنین نقش تغذیه در سرطان روده مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج نشان می‌دهد که تغذیه عامل مؤثر در ابتلا و یا محافظت در برابر این سرطان به حساب می‌آید. همچنین میزان مرگ و میر ناشی از سرطان روده‌ی بزرگ به دلیل اقدامات مؤثر غربالگری سرطان کاهش یافته است، در نتیجه رعایت عوامل محیطی مثل تغذیه در پیشگیری و غربالگری‌ها در کاهش مرگ و میر ناشی از این سرطان اهمیت دارد.

کلمات کلیدی: سرطان کلورکتال، شیوع سرطان، مطالعات اپیدمیولوژیک

مجله تحقیقات

ژنتیک پزشکی

سال: ۱۴۰۰ - شماره: ۱

مجله تحقیقات ژنتیک پزشکی

Medical Genetic Research



www.mgr.ir



Genetic factors involved in colorectal cancer

* Ramin Shokripour¹, Ramesh Ranjbar

1. Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences and Technology, Shahid Ashrafi University of Isfahan, Isfahan, Iran.

* Correspondence E-mail: Shokripour.ramin@gmail.com

Abstract

Background and objective: Colorectal cancer is the second deadliest cancer and the third most common cancer in the world after prostate cancer in men, breast cancer in women and lung cancer, which is more common in men than women. Colorectal cancer is one of the few cancers that screening, early diagnosis and timely treatment can significantly control. Therefore, familiarity with this cancer, identifying the causative agents, diagnosis, treatment, etc. is very important. This article addresses this issue.

Method: This research is a review study and, in this research, Iranian and foreign databases such as PUBMED, NCBI, etc. have been used to collect information.

Results: According to the findings, the increase in colorectal cancer is increasing in developed countries. This is due to the growing population, modern unfavorable eating habits and increased risk factors such as smoking, low physical activity and obesity.

Conclusion: According to studies and documents, environmental and genetic factors play a major role in the pathogenesis of colon cancer. The role of nutrition in colon cancer has also been studied and the results indicate that it is an effective factor in creating or protecting against this cancer. Also, the mortality rate from colon cancer has decreased due to effective cancer screening measures, so it is important to observe environmental factors such as nutrition in prevention and screening to reduce mortality from this cancer.

Keywords: Colorectal cancer, Cancer prevalence, Epidemiological Studies.

میزان بروز سرطان روده‌ی بزرگ در هر کشور متفاوت است. تصور می‌شود عوامل مختلفی در ایجاد این تنوع در بروز نقش دارند. به طور خاص، در میان عوامل مختلف، وضعیت اقتصادی-اجتماعی پایین با افزایش خطر ابتلا به سرطان روده‌ی بزرگ مرتبط است که ممکن است، ریشه در سبک زندگی ناسالم این افراد داشته باشد. طبق آمار به دست آمده در ایالات متحده، میزان بروز سرطان روده‌ی بزرگ با میزان تقریباً ۳٪ در سال بین سال‌های ۲۰۰۳ و ۲۰۱۲ کاهش یافته است. بروز سرطان روده‌ی بزرگ در ایالات متحده در سال ۲۰۱۷، ۱۳۵۴۳۰ نفر و مرگ ناشی از سرطان روده بزرگ ۵۰۲۶۰ نفر بوده است [۱، ۲]. در حالی که میزان بروز سرطان روده‌ی بزرگ به طور کلی کاهش یافته است، میزان بروز آن در مردان و زنان کمتر از ۵۰ سال ۲٪ افزایش یافته است. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که بروز سرطان روده‌ی بزرگ در افراد کمتر از ۵۰ سال افزایش می‌یابد. رژیم غذایی در یک فرد و فعالیت بدنی، عواملی می‌باشند که با سرطان روده‌ی بزرگ مرتبط هستند. انجام غربالگری از سن ۵۰ سالگی به بالا و هر چند سال تکرار آن، کمک زیادی در تشخیص به موقع و درمان آسان‌تر می‌کند. با توجه به اقدامات غربالگری مؤثر، مداخلات زودرس، گزینه‌های درمانی بهتر، مرگ و میر ناشی از سرطان روده‌ی بزرگ از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۷ حدود ۳۵٪ کاهش یافته و در حال حاضر حدود ۵۰٪ از میزان اوج مرگ و میر کاهش یافته است [۱، ۲].

عوامل مؤثر در ایجاد سرطان کلورکتال

سن: بیشتر مبتلایان به این نوع سرطان بیشتر از ۵۰ سال سن دارند، پولیپ‌های روده در سنین بالای ۵۰ سال شایع‌تر بوده و بیشتر خطرآفرین است.

سرطان کولورکتال، سرطانی است که روده‌ی بزرگ (کولون) یا رکتوم را درگیر می‌کند. کلمه کولورکتال، مخفف کولون و رکتوم است. حدود ۱/۵ تا ۲ متر از ابتدای روده‌ی بزرگ کولون نامیده می‌شود و حدود ۱۵ سانتی‌متر انتهایی، رکتوم و کانال آنال (مجرای مقعدی) نامیده می‌شود. مقعد در انتهای مجرای مقعدی قرار دارد (محل باز شدن روده‌ی بزرگ به خارج از بدن). سرطانی که از کولون شروع شود سرطان کولون و سرطانی که از رکتوم شروع می‌شود سرطان رکتوم نامیده می‌شود. سرطانی که هریک از این دستگاه‌ها را درگیر کند، سرطان کولورکتال نیز خوانده می‌شود. این سرطان سومین سرطان شایع تشخیص داده شده در مردان و زنان در ایالات متحده است (بعد از سرطان پروستات در مردان، سرطان پستان در زنان و سرطان ریه) [۱، ۲]. اگرچه میزان مرگ و میر ناشی از سرطان روده‌ی بزرگ به دلیل اقدامات مؤثر غربالگری سرطان کاهش یافته است، اما پیش بینی شده است که ۱۴۰۲۵۰ مورد جدید سرطان روده‌ی بزرگ در سال ۲۰۱۸ وجود داشته باشد، با این برآورد ۵۰۶۳۰ نفر در اثر این بیماری در حال مرگ هستند. عوامل محیطی و ژنتیکی نقش عمده‌ای در پاتوژنز سرطان روده‌ی بزرگ دارند. نقش تغذیه در سرطان روده‌ی بزرگ به طور گسترده‌ای مورد بررسی قرار گرفته است، و توضیح دهنده‌ی نقش محافظتی در پیشرفت سرطان روده‌ی بزرگ است [۱، ۲]. در این مقاله مروری، هدف ما آشنایی با این سرطان، شناسایی عوامل ایجاد کننده، تشخیص، درمان و... این بیماری است که باتوجه به شیوع بسیار زیاد و مرگ و میر ناشی از این سرطان در جوامع کنونی حائز اهمیت است.

شیوع سرطان کلورکتال

عوامل ژنتیکی و ارثی: سابقه‌ی خانوادگی به خصوص درگیری افراد درجه یک در خانواده در ابتلا به سرطان کولورکتال نقش عمده‌ای دارد. **رژیم غذایی:** افرادی که در رژیم غذایی‌شان از غذاهای پرچرب، گوشت قرمز، مواد غذایی غنی از آهن آزاد و الکل استفاده می‌کنند، بیشتر در معرض خطر می‌باشند. توصیه‌های فعلی برای کاهش سرطان روده‌ی بزرگ شامل کاهش یا حذف گوشت‌های قرمز یا فرآوری شده است. این توصیه‌ها بر اساس داده‌های مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده در میان فرهنگ‌هایی است که در آن میزان مصرف گوشت افزایش یافته و میزان مصرف سبزیجات و غلات کاهش می‌یابد [۵] و بر عکس رژیم غذایی حاوی سبزی‌ها و میوه‌ها (به علت داشتن فیبر فراوان) به مقدار ۵ وعده در روز و لبنیات و مواد غذایی حاوی کلسیم نقش حفاظتی ایفا می‌کنند [۶].

چاقی، چاقی شکم، کمی تحرک بدنی: داشتن حداقل ۳۰ دقیقه فعالیت بدنی برای ۵ روز یا بیشتر در هفته، برای پیشگیری از سرطان‌ها توصیه می‌شود [۱، ۲].

سیگار کشیدن: مصرف سیگار به عنوان عامل خطر بروز سرطان کولورکتال به اثبات رسیده است.

مصرف الکل: مصرف بسیار زیاد و شدید الکل احتمال ابتلا به سرطان روده را افزایش می‌دهد، همچنین احتمال بالا رفتن مرگ و میر در اثر مصرف زیاد الکل دور از انتظار نیست [۱، ۲].

رادیودرمانی: افرادی که قبلاً برای درمان برخی از انواع بیماری‌ها در ناحیه شکم مورد رادیودرمانی قرار گرفته باشند، بیشتر در معرض ابتلا به سرطان روده قرار دارند [۱، ۲].

بیماری التهابی روده (زخم روده): افرادی که به مدت طولانی مبتلا به بیماری‌های التهابی روده هستند (مانند کولیت اولسراتیو و کرون) در معرض خطر ابتلا به سرطان کولون می‌باشند و میزان خطر در آن‌ها به میزان قابل توجهی افزایش می‌یابد [۱۰].

نداشتن کیسه صفرا: در کسانی که به دلایلی تحت عمل جراحی برداشته شدن کیسه صفرا قرار گرفته‌اند، میزان ابتلا به سرطان کولون در قسمت راست افزایش می‌یابد [۱، ۲].

کمبود ویتامین D: مطالعات اپیدمیولوژیک نقش محافظتی ویتامین D را نشان داده است. افزایش ۱۰ نانوگرم در سطح ویتامین D در گردش خون با ۲۶٪ کاهش خطر ابتلا به سرطان روده‌ی بزرگ مرتبط بود. گفته شده است که گیرنده‌ی ویتامین D به طور بالقوه اثر محافظتی ویتامین D را القا می‌کند. یک مطالعه اخیر، که در آن داده‌ها از ۱۷ گروه، شامل ۵۷۰۶ بیمار مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ و ۷۱۰۷ شرکت کننده کنترل، نشان داد که سطح بالاتری از ویتامین D در گردش خون است، از نظر آماری منجر به کاهش قابل توجه خطر ابتلا به سرطان روده‌ی بزرگ در زنان و مردان شده است. غلظت ایده آل ویتامین D مورد نیاز برای کاهش خطر ابتلا به سرطان روده‌ی بزرگ ۱۰۰-۷۵ نانومول در لیتر پیشنهاد شد [۱، ۲].

تشخیص بالینی

سرطان‌های روده‌ی بزرگ در مراحل اولیه معمولاً توسط کولونوسکوپی - های معمولی (غریبالگری و نظارت) تشخیص داده می‌شوند. علائم متداول در هنگام بروز شامل تغییر در عادات روده، خونریزی مقعدی، کم خونی، فقر آهن، درد شکم، کاهش وزن و کاهش اشتها است. تقریباً ۲۰٪ افرادی که مبتلا به CRC (سرطان کلورکتال) تشخیص داده می‌شوند، زمانی

که به پزشک مراجعه می‌کنند، دچار متاستاز شده‌اند. بیشترین محل‌های متاستاز CRC شامل غدد لنفاوی منطقه‌ای، کبد، ریه و صفاق است. بسته به محل متاستازها، علائم ممکن است شامل درد شکم، زردی و درد ربع فوقانی سمت راست (کبد)، گره‌های اطراف لته، تنگی نفس (ریه‌ها) باشد. صرف نظر از مرحله‌ی سرطان، انسداد روده به معنی پیش‌آگهی ضعیف است [۱، ۲].

کولونوسکوپی، مطالعه‌ی موردی برای تشخیص سرطان روده‌ی بزرگ است. قبل از انجام هرگونه درمان، تصویربرداری CT از قفسه سینه، شکم و لگن برای مرحله بندی CRC بیمار مورد نیاز است. مرحله بندی معمولاً با استفاده از اندازه اولیه تومور، گره‌ی لنفاوی منطقه‌ای و سیستم طبقه بندی متاستاز دور انجام می‌شود. اگرچه سطح مارکرهای تومور مانند آنتی ژن کارسینوآمبریونیک (CEA) می‌تواند در سرطان روده‌ی بزرگ افزایش یابد، اما تشخیص CRC نیست. از سطح CEA به عنوان ابزاری برای نظارت در پیگیری پس از درمان و نظارت استفاده می‌شود. متداول‌ترین پارامتر آزمایشگاهی که در بیماران مبتلا به متاستاز کبد غیرطبیعی است، افزایش سطح آلکالین فسفاتاز است. در بیماران مبتلا به بیماری کبد زمینه‌ای، کبد تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) ممکن است دقت بیشتری در تشخیص متاستازهای کبدی ایجاد کند [۱، ۲].

مراحل سرطان کلورکتال

مرحله ۰:

در مرحله‌ی صفر سلول‌های بدخیم به تعداد محدود و فقط در لایه مخاطی جدار روده تشکیل شده است. ممکن است به صورت پولیپ کوچک و یا زائده‌های برجسته و یا خراش سطح دیده شود. شناخت این

مرحله اغلب مشکل است و تنها با کولونوسکوپی و نمونه برداری می‌توان تشخیص داد. بهترین زمان تشخیص بیماری، این مرحله است. زیرا با برداشتن آن می‌توان به ریشه کن کردن سرطان از بدن امیدوار شد.

مرحله ۱:

در این مرحله تومور از لایه مخاطی فراتر رفته و به لایه‌های میانی جدار روده نفوذ کرده است. شناسایی تومور در این مرحله نیز بسیار مطلوب است، زیرا خوشبختانه تومور هنوز در مراحل اولیه قرار دارد.

مرحله ۲:

در این مرحله تومور تمام جدار روده را فرا گرفته و حتی امکان دارد که کمی به خارج از روده نیز گسترش یابد.

مرحله ۳:

در این مرحله تومور علاوه بر عبور از جدار روده به غدد لنفاوی اطراف هم متاستاز داشته و حتی ممکن است به بافت‌های اطراف نیز گسترش یابد.

مرحله ۴:

در این مرحله تنها روده‌ی بزرگ درگیر نیست، بلکه جدار داخلی شکم و ارگان‌های دیگر از جمله کبد نیز مورد متاستاز قرار می‌گیرند [۱، ۲].

بررسی اجمالی درمان سرطان کلورکتال

در زمان تشخیص سرطان روده‌ی بزرگ، تقریباً ۸۰٪ موضعی هستند، در حالی که ۲۰٪ در مکان‌های دوردست متاستاز دارند. جراحی تنها گزینه درمانی برای هر دو سرطان روده‌ی بزرگ و مقعدی است که محلی

و منطقه‌ای هستند. میکرو متاستاز که از نظر بالینی پنهان هستند، می‌تواند به طور بالقوه در محل جراحی رخ دهد و شیمی درمانی کمکی در ریشه کنی میکرو متاستازها کمک می‌کند. برای سرطان‌های کولورکتال به صورت موضعی پیشرفته، شیمی درمانی نئوادجوانت گاهی اوقات انجام می‌شود. برای سرطان‌های روده‌ی بزرگ که شامل متاستاز در گره‌های لنفاوی یا مکان‌های دور است، شیمی درمانی عامل مؤثری می‌باشد. پس از جراحی، شیمی درمانی معمولاً برای سرطان رکتوم به صورت موضعی پیشرفته مورد نیاز است [۱، ۲].

درمان کمکی پس از جراحی

ثابت شده است که عوامل مختلفی مانند تغییر رژیم غذایی، افزایش فعالیت بدنی، استفاده از آسپرین و داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی (nasid)، وضعیت ویتامین D، مصرف قهوه در شرایط پس از درمان مفید هستند. در حالی که هیچ کارآزمایی بالینی تصادفی وجود ندارد که نقش رژیم غذایی را پس از جراحی ارزیابی کند، حداقل دو مطالعه نشان داد بیماری که رژیم غذایی داشتند، با افزایش گوشت فرآوری شده، گوشت قرمز، شیرینی، دانه‌های تصفیه شده میزان عود را افزایش داده و نرخ بقای بدون بیماری (DFS) را کاهش دادند [۱، ۲]. رژیم غذایی با شاخص گلیسمیک نیز با کاهش DFS در بیماران چاق و دارای اضافه وزن همراه بود. همچنین مشخص شده است که مصرف قهوه در بیماران که در مراحل اولیه سرطان روده‌ی بزرگ بودند مفید است. نشان داده شده است که مصرف قهوه خطر مرگ و میر را کاهش می‌دهد. در یک مطالعه‌ی مشاهده‌ای دیگر، مصرف بیشتر قهوه در بیماران که دارای سرطان مرحله سه روده‌ی بزرگ بودند، با کاهش میزان مرگ و میر ناشی از CRC خاص و علل مرتبط بود [۱، ۲].

در یک مطالعه‌ی مشاهده‌ای متفاوت، بیمارانی که پس از تشخیص سرطان روده‌ی بزرگ میزان دریافت فیبر در رژیم غذایی را افزایش دادند، مرگ و میر ناشی از CRC پایین‌تر بود (به ازای هر ۵ گرم در روز افزایش ۱۹٪ و ۱۴٪ خطر پایین‌تر) [۱، ۲]. رژیم‌های غذایی غنی از آجیل نیز با افزایش DFS مرتبط بود. مطالعه‌ای اخیر در مورد بیماران مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ در مرحله‌ی III نشان داد که مصرف بیشتر آجیل درختی و سبک زندگی سالم با کاهش میزان عود سرطان و همچنین کاهش مرگ و میر همراه است [۱، ۲]. در حالی که شناخته شده است چاقی خطر ابتلا به سرطان‌های مرتبط با چاقی مانند سرطان کلیه، سرطان لوزالمعده، سرطان پستان، مری، آندومتر را مشخص می‌کند، مشخص نیست که آیا کاهش وزن در بازماندگان CRC نتایج در بقای طولانی مدت را بهبود می‌بخشد یا خیر. سطوح بالاتر ورزش در بازماندگان CRC همچنین باعث بهبود مرگ و میر ناشی از CRC، مرگ و میر ناشی از تمام علل و بهبود خستگی، کیفیت زندگی و وضعیت عملکرد شده است [۱، ۲].

آسپرین، با کاهش قابل توجه در مرگ و میر ناشی از CRC نشان داده است که در بازماندگان CRC سودمند است. با این حال، مشخص نیست که آیا همه بیماران از استفاده آسپرین سود می‌برند یا خیر. یک آزمایش بالینی تصادفی نشان داد که ۶۰۰ میلی گرم آسپرین در روز به مدت ۲۵ ماه به طور قابل توجهی میزان بروز سرطان را در ناقلین سندرم لینچ کاهش می‌دهد. اگرچه توسط سازمان‌های بزرگ تأیید نشده است، اما به طور کلی توصیه می‌شود که درمان بازماندگان CRC با آسپرین در صورت عدم استفاده از موارد منع مصرف مانند انعقاد خون، دوره‌ی خونریزی، ورم معده یا بیماری زخم معده شروع شود [۱، ۲].

اگرچه ارتباطی بین وضعیت ویتامین D و پیش آگهی اغلب پیشنهاد می‌شود، اما مشخص نیست که آیا بالا بردن سطح پایین ویتامین D منجر به بهبود نتایج بیماران می‌شود. در حالی که مطالعات مشاهده‌ای نشان داده است که سطح پایین ویتامین D با عواقبی مانند کم بودن احتمال زنده ماندن در ارتباط است [۱، ۲].

بحث و نتیجه‌گیری

طبق مطالعات و مستندات به دست آمده عوامل محیطی و ژنتیکی نقش عمده‌ای در پاتوژنز سرطان روده‌ی بزرگ دارند این سرطان یک بیماری ژنتیکی چندعاملی است و همچنین نقش تغذیه در سرطان روده مورد بررسی قرار گرفته است و نتایج نشان دهنده‌ی این است که عامل مؤثر در ایجاد و یا محافظت در برابر این سرطان به حساب می‌آید؛ سرطان روده‌ی بزرگ در کشورهای پیشرفته در حال افزایش است و این موضوع ناشی از افزایش روزافزون جمعیت، عادات غذایی نامطلوب مدرن و افزایش عوامل خطرزا مانند سیگار کشیدن، کم تحرکی و چاقی است

منابع

1. Cheng L., Eng C., Nieman L.Z., Kapadia A.S., Du X.L. Trends in colorectal cancer incidence by anatomic site and disease stage in the United States from 1976 to 2005. *Am. J. Clin. Oncol.* 2011;34:573–580. doi:10.1097/COC.0b013e3181fe41ed.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68:7–30. doi: 10.3322/caac.21442.

در نتیجه با اصلاح رژیم غذایی و سبک زندگی سالم انتظار می‌رود از ابتلا و شیوع این سرطان جلوگیری شود، همچنین میزان مرگ و میر ناشی از سرطان روده‌ی بزرگ به دلیل اقدامات مؤثر غربالگری سرطان کاهش یافته است، در نتیجه رعایت عوامل محیطی مثل تغذیه در پیشگیری و غربالگری‌ها در کاهش مرگ و میر ناشی از این سرطان اهمیت دارد.

پیشنهادات

با توجه به تحقیقات انجام شده و تأیید آمار بالای ابتلا به سرطان کولورکتال و مرگ و میر ناشی از این سرطان، انجام تحقیقات آزمایشگاهی در زمینه مطالعات ژنتیکی بسیار حائز اهمیت است و از آنجایی که تغذیه نقش بسیار مهمی در ابتلا افراد به سرطان کولورکتال دارد لازم است تحقیقات گسترده‌ای در رابطه با مواد غذایی مصرفی انجام شود همچنین پیش‌آگاهی و غربالگری در ارتباط با این سرطان موجب ایجاد روند کاهشی در ابتلا به این بیماری می‌شود.

3. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.* 2017;67:7–30. doi:10.3322/caac.21387
4. Siegel R.L., Miller K.D., Fedewa S.A., Ahnen D.J., Meester R.G.S., Barzi A., Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J. Clin.* 2017;67:177–193. doi: 10.3322/caac.21395.
5. Turner, N. D., & Lloyd, S. K. (2017). Association between red meat consumption and colon cancer: A systematic review of experimental results. *Experimental biology and*

lactoferrin on a mouse model of inflammation associated colon cancer. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*, 99(1), 159–165. <https://doi.org/10.1139/bcb-2020-0087>

Finlay A., Macrae R.M.G., Seres D., Savarese D.M.F. *Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Protective Factors*. [(accessed on 24 December 2018)]; Available online: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors>

Ma Y., Zhang P., Wang F., Yang J., Liu Z., Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: A systematic review of prospective studies. *J. Clin. Oncol.* 2011;29:3775–3782. doi:10.1200/JCO.2011.35.7566.

McCullough M.L., Zoltick E.S., Weinstein S.J., Fedirko V., Wang M., Cook N.R., Eliassen A.H., Zeleniuch-Jacquotte A., Agnoli C., Albanes D., et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018 doi: 10.1093/jnci/djy087.

Wolf A.M.D., Fontham E.T.H., Church T.R., Flowers C.R., Guerra C.E., LaMonte S.J., Etzioni R., McKenna M.T., Oeffinger K.C., Shih Y.T., et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68:250–281.

medicine (Maywood, N.J.), 242(8), 813–839. <https://doi.org/10.1177/1535370217693117>

6 .Zhang, X., Fang, Y. J., Feng, X. L., Abulimiti, A., Huang, C. Y., Luo, H., Zhang, N. Q., Chen, Y. M., & Zhang, C. X. (2020). Higher intakes of dietary vitamin D, calcium and dairy products are inversely associated with the risk of colorectal cancer: a case-control study in China. *The British journal of nutrition*, 123(6), 699–711. <https://doi.org/10.1017/S000711451900326X>

Shivappa N., Godos J., Hebert J.R., Wirth M.D., Piuri G., Speciani A.F., Grosso G. Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Risk- A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017;9:1043. doi: 10.3390/nu9091043

Cai S., Li Y., Ding Y., Chen K., Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: A meta-analysis. *Eur. J. Cancer Prev.* 2014;23:532–539. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000076

Bailey C.E., Hu C.Y., You Y.N., Bednarski B.K., Rodriguez-Bigas M.A., Skibber J.M., Cantor S.B., Chang G.J. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975–2010. *JAMA Surg.* 2015;150:17–22. doi:10.1001/jamasurg.2014.1756.

10 .Tanaka, H., Gunasekaran, S., Saleh, D. M., Alexander, W. T., Alexander, D. B., Ohara, H., & Tsuda, H. (2021). Effects of oral bovine

recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA*. 2007;298:754–764. doi: 10.1001/jama.298.7.754.

Zhu Y., Wu H., Wang P.P., Savas S., Woodrow J., Wish T., Jin R., Green R., Woods M., Roeböthan B., et al. Dietary patterns and colorectal cancer recurrence and survival: A cohort study. *BMJ Open*. 2013;3 doi:10.1136/bmjopen-2012-02270.

Clark J.W., Sanoff H.K. Adjunctive Therapy for Patients with Resected Early Stage Colorectal Cancer: Diet, Exercise, NSAIDs, and Vitamin D. [(accessed on 24 December 2018)]; Available online: <https://www.uptodate.com/contents/adjunctive-therapy-for-patients-with-resected-early-stage-colorectal-cancer-diet-exercise-nsaids-and-vitamin-d>

Guercio B.J., Sato K., Niedzwiecki D., Ye X., Saltz L.B., Mayer R.J., Mowat R.B., Whittom R., Hantel A., Benson A., et al. Coffee Intake, Recurrence, and Mortality in Stage III Colon Cancer: Results from CALGB 89803 (Alliance) *J. Clin. Oncol.* 2015;33:3598–3607. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5062.

Hu Y., Ding M., Yuan C., Wu K., Smith-Warner S.A., Hu F.B., Chan A.T., Meyerhardt J.A., Ogino S., Fuchs C.S., et al. Association Between Coffee Intake After Diagnosis of Colorectal Cancer and Reduced Mortality. *Gastroenterology*. 2018;154:916–926.

doi: 10.3322/caac.21457.

Larsson S.C., Giovannucci E., Bergkvist L., Wolk A. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: A population-based cohort of 60,000 women. *Br. J. Cancer*. 2005;92:1803–1807. doi: 10.1038/sj.bjc.6602543.

Peters U., Sinha R., Chatterjee N., Subar A.F., Ziegler R.G., Kulldorff M., Bresalier R., Weissfeld J.L., Flood Schatzkin A., et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet*. 2003;361:1491–1495. doi:10.1016/S0140-6736(03)13173-X.

Kunzmann A.T., Coleman H.G., Huang W.Y., Kitahara C.M., Cantwell M.M., Berndt S.I. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015;102:881–890. doi: 10.3945/ajcn.115.113282.

Fuchs C.S., Giovannucci E.L., Colditz G.A., Hunter D.J., Stampfer M.J., Rosner B., Speizer F.E., Willett W.C. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N. Engl. J. Med.* 1999;340:169–176. doi:10.1056/NEJM199901213400301.

Meyerhardt J.A., Niedzwiecki D., Hollis D., Saltz L.B., Hu F.B., Mayer R.J., Nelson H., Whittom R., Hantel A., Thomas J., et al. Association of dietary patterns with cancer

doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.010.

Song M., Wu K., Meyerhardt J.A., Ogino S., .24
Wang M., Fuchs C.S., Giovannucci E.L., Chan
A.T. Fiber Intake and Survival After Colorectal
Cancer Diagnosis. *JAMA Oncol.* 2018;4:71–79.
doi:10.1001/jamaoncol.2017.3684.

Fadelu T., Zhang S., Niedzwiecki D., Ye X., .25
Saltz L.B., Mayer R.J., Mowat R.B., Whittom R.,
Hantel A., Benson A.B., et al. Nut Consumption
and Survival in Patients with Stage III Colon
Cancer: Results from CALGB 89803 (Alliance)
J. Clin. Oncol. 2018;36:1112–1120. doi:
10.1200/JCO.2017.75.5413.

Ballard-Barbash R., Friedenreich C.M., .26
Courneya K.S., Siddiqi S.M., McTiernan A.,
Alfano C.M. Physical activity, biomarkers, and
disease outcomes in cancer survivors: A
systematic review. *J. Natl. Cancer Inst.*
2012;104:815–840.

doi:10.1093/jnci/djs207.