



## Revisión

### Biomarcadores de pronóstico modificables nutricionalmente en el paciente con cáncer colorrectal tras el diagnóstico de la enfermedad

#### *Nutritionally modifiable prognostic biomarkers in colorectal cancer survivors after diagnosis*

Beatriz Escudero Paniagua<sup>1</sup>, Alicia Aguilar-Martínez<sup>1</sup> y Begoña Manuel Keenoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias de la Salud. Universitat Oberta de Catalunya. Barcelona, Spain. <sup>2</sup>Laboratory of Nutrition and Functional Food Science. Faculty of Pharmacy, Biomedical & Veterinary Sciences. University of Antwerp. Amberes, Bélgica

### Resumen

**Introducción:** el cáncer colorrectal (CCR) es el segundo cáncer más frecuente en el mundo occidental, de tal manera que se diagnostican cerca de 1 millón de casos nuevos por año. La tasa de supervivencia de pacientes con CCR varía ampliamente, aun entre pacientes con el mismo tumor histológico. Esto posiblemente es debido al impacto de los factores ambientales sobre el desarrollo tumoral. Dentro de estos factores, destaca la dieta. Se conoce que la nutrición puede modificar el riesgo de padecer CCR. Sin embargo, no se conoce con precisión el papel que desempeña la nutrición en el riesgo de recurrencia o supervivencia en pacientes con CCR.

**Objetivo:** el objetivo de esta revisión fue tratar de esclarecer el papel que desempeña la nutrición en el riesgo de recurrencia o supervivencia en pacientes con CCR.

**Material y métodos:** recopilación de los datos obtenidos hasta el momento en los estudios epidemiológicos más recientes, de la asociación entre recurrencia, supervivencia o riesgo de mortalidad al CCR; y las vitaminas y el índice de masa corporal (IMC), con el fin de elaborar una serie de consejos nutricionales a estos pacientes.

**Conclusiones:** gracias a los estudios comentados se puede concluir que el IMC y el nivel de vitamina D, retinol y en algunos casos el del ácido fólico, en el momento del diagnóstico de la enfermedad, funcionan como marcadores de pronóstico de recurrencia y supervivencia al CCR.

#### Palabras clave:

Neoplasia de colon. Recurrencia. Dieta. Vitaminas. Supervivencia.

### Abstract

**Introduction:** Colorectal cancer (CRC) is the second most common cancer in the Western world. About one million of new CRC cases are diagnosed per year. The survival rate of patients with CRC changes widely, even among patients with the same tumor histology. This is possibly due to the impact of environmental factors on tumor development. The diet is the most important among these factors. It is known that nutrition can modify the risk of CRC. However, the role that nutrition plays in the risk of recurrence or survival in patients with CRC is not known with accuracy.

**Objective:** The objective of this review was to try to clarify this fact.

**Material and methods:** Collecting the data obtained as of today in the epidemiological studies of association among recurrence, survival or mortality risk of CRC; and vitamins and the body mass index (BMI), to develop a series of nutritional advices to patients.

**Conclusions:** Thanks to the studies discussed in this work, we could conclude that: BMI, retinol and vitamin D, and in some cases folic acid, at the time of disease diagnosis, operate like recurrence and survival prognosis markers in CRC.

#### Key words:

Colonic neoplasm. Recurrence. Diet. Vitamins. Survival.

Recibido: 30/07/2016  
Aceptado: 20/09/2016

Escudero Paniagua B, Aguilar-Martínez A, Manuel Keenoy B. Biomarcadores de pronóstico modificables nutricionalmente en el paciente con cáncer colorrectal tras el diagnóstico de la enfermedad. Nutr Hosp 2017;34:235-243

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.1000>

#### Correspondencia:

Beatriz Escudero Paniagua. Departamento de Ciencias de la Salud. Universitat Oberta de Catalunya. Avda. Tibidabo, 39-43. 08035 Barcelona, Spain  
e-mail: [bescuderop@uoc.edu](mailto:bescuderop@uoc.edu)

## INTRODUCCIÓN

---

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo cáncer más frecuente en el mundo occidental y afecta a 550.000 hombres y 470.000 mujeres (1). En hombres, es el tercer cáncer más frecuente, tras los de pulmón y de próstata, y su incidencia es mayor entre los 50 y los 65 años. En las mujeres ocupa el segundo lugar tras el cáncer de mama. En España, es el cáncer más común, con una tasa de incidencia de 33,1 nuevos casos por cada 100.000 habitantes por año (con un incremento anual del 2,6%) (2). Además, se estima que en 2035 se diagnosticarán en el mundo 2,5 millones de casos al año, frente a los 1,4 millones al año actuales. La principal causa de muerte por CCR se debe a la diseminación metastásica de la enfermedad. Se estima que la tasa de supervivencia relativa a 5 años es aproximadamente del 90% en estadios tempranos de la enfermedad (estadio I), pero disminuye a un 11% en caso de presentar lesiones metastásicas (estadio IV) (3).

Se calcula que aproximadamente el 50% de los pacientes recientemente diagnosticados progresarán hacia el cáncer metastásico, siendo el promedio de supervivencia a 5 años de estos pacientes del 64,9% (1). Todas estas cifras ponen de manifiesto la importancia de esta patología como un problema de salud pública a escala mundial. Sin embargo, su tratamiento multidisciplinar, que combina modalidades terapéuticas como cirugía, radioterapia o quimioterapia, y el mejor seguimiento después del tratamiento han permitido que la tasa de supervivencia de estos pacientes haya aumentado considerablemente en los últimos años. Se pronostica que el número de supervivientes aumentará de manera constante en los próximos años.

A pesar de estos esperanzadores datos, la tasa de supervivencia de pacientes con CCR varía ampliamente aun entre los que tienen un tumor con las mismas características histológicas. Este hecho indica que el desarrollo tumoral no solo está determinado por el bagaje genético del paciente, sino también por el impacto de factores ambientales sobre el desarrollo tumoral. Dentro de estos factores, destacan los nutricionales. El hecho de que el riesgo relativo de mortalidad por CCR varíe en diferentes zonas del mundo (2), de Europa (4) e incluso entre las diferentes regiones de nuestro país (5) refleja de manera indirecta una posible relación entre la alimentación y esta patología. Por ejemplo, en España la mortalidad por CCR es más elevada en poblaciones de Cataluña y en la provincia de León (5) donde se come más embutido que en otras regiones de España. Es más, el patrón dietético de pacientes con CCR en diferentes estadios ha demostrado ser en algunas ocasiones clave para el desarrollo de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. Por este motivo aumentan los estudios que investigan el patrón dietético de los pacientes con CCR con diferentes estadios de la enfermedad (6).

La alimentación y los hábitos alimentarios influyen sobre tres etapas del cáncer —riesgo, prevención (7,8) y pronóstico (9)—, siendo la relación entre dieta y riesgo de padecer la enfermedad la más conocida (9-11). Se han publicado numerosos estudios epidemiológicos que relacionan el consumo de fibra y carnes rojas con el desarrollo del CCR, así como estudios a nivel molecular que

esclarecen su relación con la carcinogénesis (11,12). La fibra no se digiere ni absorbe en el tracto gastrointestinal y llega al colon prácticamente intacta, donde ejerce la mayor parte de sus funciones beneficiosas. Además de sus efectos sobre el bolo fecal y la velocidad de tránsito intestinal, la fibra tiene la capacidad de fijar los ácidos biliares evitando su conversión en ácidos biliares secundarios, algunos de los cuales son conocidos como compuestos procarcinógenos. Además, el consumo de fibra disminuye el pH del colon, inhibiéndose de esta manera la actividad del enzima 7- $\alpha$ -hidroxilasa, que convierte los ácidos biliares primarios en secundarios. La mayoría de los estudios epidemiológicos recopilados desde los años setenta hasta la actualidad se centran en el papel de la fibra dietética en la prevención primaria del CCR (11,12), pero aún se necesitan más estudios que investiguen el impacto del consumo de fibra sobre el pronóstico posdiagnóstico relacionado con la recurrencia o la mortalidad del CCR.

El consumo de carnes rojas se ha asociado positivamente con el riesgo de padecer CCR (13-17) y se ha relacionado con la alta cantidad de grasas saturadas que contienen este tipo de carnes, con los compuestos carcinogénicos: hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y aminas aromáticas heterocíclicas (AHC), que resultan del cocinado de estas carnes a altas temperaturas (> 150 °C) (18,19), así como con el alto contenido en hierro re-*dox*, tóxico para la célula si se encuentra en grandes cantidades, pues favorece la formación de especies reactivas de oxígeno con las consiguientes peroxidación lipídica y daño oxidativo al ADN y proteínas (17).

Otros factores nutricionales con posible impacto sobre la evolución del CCR son el índice de masa corporal (IMC) y el nivel de vitaminas en sangre, parámetros que se utilizan de manera habitual como indicadores del estado nutricional de los individuos. Ambos se han relacionado con el riesgo de padecer CCR y su posible uso como biomarcadores de pronóstico está en vías de investigación (20,23-29,26-34,36).

Puesto que no se conoce exactamente el papel que desempeña la nutrición posdiagnóstico en el riesgo de recurrencia o supervivencia en pacientes con CCR, es necesario profundizar en el estudio de biomarcadores que son reflejo de cambios en la nutrición y su posible relación con el pronóstico del cáncer, porque de ello dependerá en muchos casos la estrategia terapéutica que se debe seguir.

## OBJETIVO

---

El objetivo de este trabajo es recopilar los datos más recientes sobre el posible papel de la nutrición en el pronóstico de pacientes diagnosticados con CCR e investigar su relación con el índice de masa corporal (IMC) y el nivel de vitaminas en la sangre. Se recopilará además información acerca de biomarcadores que se modifiquen nutricionalmente y que puedan ser pronósticos de la tasa de recurrencia (porcentaje de pacientes que vuelven a tener la enfermedad después de un período libre de ella) o de la tasa de supervivencia (porcentaje de pacientes que sobreviven, considerándose generalmente 5 años, a partir de algún momento

en el curso de la enfermedad) al CCR. Toda esta información se destinará a la elaboración de una serie de consejos nutricionales para pacientes con CCR.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos de estudios publicados desde el año 2005 hasta diciembre de 2015 en las bases de datos Medline y Embase. Se buscaron publicaciones sin restricciones de idioma, utilizando combinación de los siguientes términos MESH: “colonic neoplasms”, “recurrence”, “diet”, “dietary fiber”, “vitamins”, “red meat”, “alcohols”, “risk”, “survival” “polymorphism, genetic” y palabras clave relacionadas. La búsqueda se limitó a estudios epidemiológicos y de intervención.

Se encontraron 35 artículos que cumplían los criterios de inclusión comentados anteriormente para explicar la relación entre nutrición y las tasas de recurrencia y supervivencia en CCR. Treinta de los 35 artículos utilizados en esta revisión son estudios de seguimiento de cohortes y 5 son estudios de intervención. Los estudios epidemiológicos observacionales seleccionados se basan en el seguimiento de cohortes pacientes “problema” y “control” para las variables objetivo de estudio. Algunos de ellos utilizan los datos existentes de cohortes de pacientes en bases de datos públicas o privadas, como Nurses’ Health Study o Health Professionals Follow-Up Study. En los estudios de intervención se utilizan una serie de pacientes que se dividen en “grupo control” y “grupo de intervención”, cuya diferencia es la propia intervención que se les aplica, con el objetivo de encontrar una asociación entre los componentes de dicha intervención y la recurrencia o la supervivencia del CCR.

## RESULTADOS

### ÍNDICE DE MASA CORPORAL

La tabla I resume los datos más relevantes de los últimos estudios de seguimiento de cohortes con diferente IMC y su relación con el riesgo de recurrencia o supervivencia al CCR.

El IMC es una medida que relaciona la masa (en kg) y la talla (en m<sup>2</sup>) de un individuo y que se utiliza como un indicador de su estado nutricional. Se conoce que la obesidad es un factor de riesgo para muchas enfermedades, como aquellas del sistema cardiovascular, diabetes mellitus de tipo 2 o la neoplasia colorrectal (20). Sin embargo, al igual que ocurre con los trabajos que relacionan el consumo de fibra y carnes rojas con el CCR, son pocos los estudios epidemiológicos de cohorte o de intervención que han evaluado si la ganancia o pérdida de peso durante el padecimiento del CCR afecta a la recurrencia de la enfermedad. De los últimos trabajos publicados destaca la gran variabilidad en los resultados. Aunque algunos estudios no encuentran una asociación significativa entre el IMC y la supervivencia al CCR (21,22), de manera general se ha observado que el IMC antes del diagnóstico de la enfermedad está relacionado de manera

significativa con la supervivencia tanto global como específica a la enfermedad (23,24).

Como se aprecia en la tabla I, el IMC después del diagnóstico de la enfermedad (25) y durante su tratamiento (26) también se relaciona de manera significativa con la supervivencia a la enfermedad. En los casos estudiados, pacientes de CCR con IMC superior a lo normal ( $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) tienen menor probabilidad de lo que se conoce como “tiempo libre de enfermedad” (DFS, de las siglas en inglés *Disease-Free Survival*) (26) y peor supervivencia global a la enfermedad (23,24,26,27) (OS, de las siglas en inglés *Overall Survival*) o específica a la misma (24,27); así como un aumento en la recurrencia a los adenomas colorrectales (25) o a los adenomas colorrectales avanzados (28). De hecho, parece que el riesgo de mortalidad se incrementa proporcionalmente al IMC, de tal manera que por cada unidad de aumento en el IMC, el riesgo de mortalidad por CCR se incrementa en un 3% (*hazard ratio* (HR) 1,03; intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,00-1,05) (29). Los efectos del IMC sobre los parámetros DFS u OS son dependientes del género, siendo más evidente la relación significativa entre presencia de obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) y peor supervivencia a la enfermedad en mujeres que en hombres (23). Además, el sobrepeso (IMC = 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) en mujeres se relaciona de manera significativa con una peor OS, mientras que en hombres solo sucede cuando se presenta obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) (26). Aunque en todos los estudios comentados, el IMC, aparentemente de manera dependiente del género, se comporta como predictor de OS o DFS en pacientes con CCR, cabe destacar que la variación voluntaria en el IMC desde el diagnóstico del CCR y durante el tratamiento de la enfermedad no se asocia de manera significativa con una mejor o peor OS ni DFS (22,30).

### NIVEL DE VITAMINAS EN SANGRE Y PRONÓSTICO DE CCR

La tabla II presenta los datos más relevantes de los últimos estudios de cohortes y de intervención de nutrición con consumo de suplementos vitamínicos o de valoración de niveles de vitaminas en la sangre y su relación con el riesgo de recurrencia o supervivencia al CCR.

Niveles bajos de vitaminas dentro del organismo se han descrito como causa de numerosas patologías, incluida el cáncer. Como en el caso del IMC, la mayoría de los estudios que relacionan el consumo o los niveles de vitaminas en la sangre con el CCR se centran en su posible papel preventivo. Sin embargo, poco a poco aumentan los estudios que tratan de esclarecer el papel que podrían desempeñar en la progresión tumoral. El papel de los suplementos vitamínicos a base de, por ejemplo, vitamina D y ácido fólico, en la prevención, recurrencia, supervivencia y reducción de la toxicidad de la quimioterapia en pacientes con CCR es incierto (31). Los estudios epidemiológicos más recientes evalúan la asociación entre el nivel de vitaminas en la sangre y la supervivencia a la enfermedad. Se ha observado que los niveles de vitamina D en la sangre, tanto antes (32) como después (33) del diagnóstico de CCR se relacionan de manera significativa con la supervivencia

**Tabla I.** Resumen de los datos más relevantes de los últimos estudios de seguimiento de cohortes con diferente IMC y su relación con el riesgo de recurrencia o supervivencia al CCR\*

| Autores. Estudio  | Participantes y características de las cohortes   | Duración         | Objetivo   | Resultados   |
|---|---|------------------|--|--|
| Adeyinka O. Laiyemo, 2012 (30). Polyp Prevention Trial. Estudio prospectivo   | n = 1.826 ACR<br>Cambio de peso + de 2 kg<br>Cambio de peso - de 2 kg   | 4 años           | Evaluar si el cambio de peso (pérdida o ganancia) voluntario se asocia con la recurrencia de ACR   | Labesidad aumenta el riesgo de recurrencia adenomas (RR 1,19; 1,01-1,39) y adenomas avanzados (RR 1,62; 1,01-2,57).<br>El cambio de peso tras el diagnóstico y tratamiento no se relaciona con mayor o menor probabilidad de recurrencia   |
| T Boyle, 2013 (23). The Western Australian Bowel Health Study (WABOHS)  | n = 879 CCR<br>Normopeso<br>Sobrepeso<br>Obesidad   | 5-7 años         | Evaluar la asociación entre la actividad física y la obesidad y el riesgo de mortalidad general o específica al CCR después del diagnóstico de la enfermedad | Mujeres obesas o con sobrepeso tienen más riesgo (x 2) de muerte asociada o no al CCR.<br>Mujeres con mayor actividad física tienen mayor probabilidad de supervivencia (HR: 0,41; 0,18-0,90)  |
| F Sincrope, 2010 (26). (US National Cancer Institute, Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group (NCCTG); Southwest Oncology Group) | n = 4.381 CCR metástasis II y III.<br>Tratamiento con quimioterapia adyuvante:<br>Bajo peso<br>Normopeso<br>Sobrepeso<br>Obesidad I, II y III |                  | Evaluar la influencia y su relación con el género del IMC en el pronóstico de los supervivientes al CCR  | IMC se asocia significativamente con el DFS (p = 0,030) y la OS (p = 0,0017) al CCR.<br>Pacientes con obesidad tienen menor OS (HR: 1,35; 1,2-1,79; p = 0,039) al CCR.<br>El sobrepeso proporciona datos contradictorios en función del género: se asocia con buen pronóstico en hombres (p = 0,006), y con mal pronóstico en mujeres. Mujeres con bajo peso tienen peor OS (p = 0,019) al CCR |
| M Scarpa, 2014 (25). Estudio retrospectivo  | n = 595 CCR<br>Bajo peso<br>Normopeso<br>Sobrepeso<br>Obesidad  | 4 años           | Evaluar el papel de la obesidad como factor de riesgo para padecer CCR y como factor pronóstico en la recurrencia postoperatoria de pacientes con CCR        | IMC > 30 se relaciona con la presencia de pólipos sincrónicos (OR: 2,2, 1,3-3,9, p = 0,00).<br>Obesidad en pacientes con CCR de estadio II se relaciona con la recurrencia a la enfermedad (p = 0,05)  |
| AMM Haydon, 2006 (24). Melbourne Collaborative Cohort Study. Estudio Prospectivo  | n = 526 CCR<br>Medidas corporales   | 12 años          | Evaluar la influencia de la actividad física y el IMC en el pronóstico del CCR después del diagnóstico de la enfermedad                                      | La falta de actividad física regular y el aumento de la adiposidad central antes del diagnóstico del CCR se asocia con una peor OS y DSS [(HR: 0,73; 0,54-1,00) y (HR: 1,33 por cada 10 kg; 1,04-1,71), respectivamente]   |
| Dan Liu, 2013 (21). Estudio Prospectivo   | n = 525 CCR<br>Normopeso<br>Sobrepeso   | 48,8 meses       | Evaluar la influencia del IMC en las características clínico-patológicas y en la mortalidad de pacientes chinos con CCR                                      | Sobrepeso no se asocia con PFS o OS (p = 0,077 y p = 0,701, respectivamente)   |
| Kim MC, 2012 (28). Estudio retrospectivo  | n = 193 ACR<br>Normopeso<br>Sobrepeso   | 4 años y 8 meses | Evaluar si existe asociación entre el IMC en el momento del diagnóstico de ACR y la recurrencia de ACR avanzado  | Sobrepeso se asocia con un mayor riesgo de recurrencia al ACR avanzado (HR: 2,69; 1,64-4,42)   |

(Continúa en la página siguiente)

**Tabla I (Cont.). Resumen de los datos más relevantes de los últimos estudios de seguimiento de cohortes con diferente IMC y su relación con el riesgo de recurrencia o supervivencia al CCR\***

| Autores. Estudio   | Participantes y características de las cohortes  | Duración  | Objetivo  | Resultados  |
|--|--|-----------|---|---|
| Morrison DS, 2013 (29). Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC). Estudio retrospectivo | n = 600.427 ACR<br>IMC normal<br>Obesidad  | 4 años    | Evaluar si existe asociación entre el IMC en el momento del diagnóstico del CCR y la supervivencia a la enfermedad  | Cada unidad de aumento en el IMC aumenta el riesgo de mortalidad por CCR en un 3% (HR: 1,03, 1,00-1,05)   |
| Dignam JJ, 2006 (27)   | n = 4.288 ACR o CCR<br>Bajo peso<br>Normopeso<br>Sobrepeso<br>Obesidad I, II y III                                       | 11,2 años | Evaluar si existe asociación entre el IMC en el momento del diagnóstico del CCR y la recurrencia a la enfermedad, la mortalidad y el riesgo de desarrollo de otro cáncer secundario | Obesidad y bajo peso se relacionan con el riesgo de mortalidad (HR: 1,38, 1,10-1,73; y HR: 1,49, 1,17-1,91). Solo en la obesidad el aumento del riesgo de mortalidad se debe al aumento de recurrencia al CCR o a otros cánceres asociados (HR: 1,36, 1,06-1,73)  |
| Meyerhardt JA, 2008 (22). Estudio retrospectivo  | n = 1.053 CCR en tratamiento con quimioterapia adyuvante.<br>Bajo peso<br>Normopeso<br>Sobrepeso<br>Obesidad I, II y III | 6 meses   | Evaluar si el cambio de peso (pérdida o ganancia) se asocia con la recurrencia de CCR o muerte por CCR  | Cambio de peso durante el tratamiento del CCR no se asocia con mayor riesgo de recurrencia de CCR y de muerte (p = 0,54). Pacientes con obesidad no tienen una DFS menor que pacientes con normopeso (HR: 1,00, 0,72-1,40 y HR: 1,24, 0,84-1,83, respectivamente) |

\*El IMC utilizado para estratificar a las cohortes objeto de estudio se comparte por parte de todos los estudios comentados y es el establecido por la OMS (50). La estimación del efecto del IMC se determinó por medio del cálculo del Odds Ratio, Hazard Ratio o Risk Ratio (al 95% de intervalo de confianza) y se calculó su significatividad utilizando modelos de regresión logística.

n: tamaño muestral; CCR: cáncer colorrectal; ACR: adenoma colorrectal; IMC: índice de masa corporal; DFS: tiempo libre de enfermedad (de las siglas en inglés Disease-Free Survival); OS: supervivencia global (de las siglas en inglés Overall Survival). DSS: supervivencia específica a la enfermedad (de las siglas en inglés Disease-Specific Survival); OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; HR: Hazard Ratio; p: p valor.

**Tabla II.** Resumen de los datos más relevantes de los últimos estudios de cohortes y de intervención de nutrición con consumo de suplementos vitamínicos y su relación con el riesgo de recurrencia o supervivencia al CCR\*

| Autores. Estudio  | Participantes  | Duración  | Objetivo  | Resultados   |
|---|--|---|---|--|
| Kimmie Ng, 2010 (37).<br>Cancer and Leukemia Group B (CALGB)-NCL.<br>Estudio prospectivo                                  | CCR estadio III con quimioterapia adyuvante<br>n = 1.038   | Total: 14 meses después cirugía<br>t1 4 meses<br>t2 6 meses después del tratamiento | Evaluar la influencia del consumo de suplementos multivitamínicos en la recurrencia del cáncer y la muerte después de una resección curativa                                | El consumo de complejos multivitamínicos durante o después de la terapia adyuvante no se asoció significativamente con la mejora de DFS (HR: 0,94; 0,77-1,15), RFS (HR: 0,93; 0,75-1,15), o la OS (HR: 0,92; 0,74-1,16)  |
| Kimmie Ng, 2008 (32).<br>Nurses' Health Study (NHS) y Health Professionals Follow-Up Study (HPFS).<br>Estudio prospectivo | CCR<br>n = 304<br>Muestra de sangre 2 años antes diagnóstico   |   | Evaluar la influencia de los niveles de la vitamina D en la sangre en la evolución de los pacientes con CCR   | Un mayor nivel (prediagnóstico) de vitamina D en plasma se asocia con una mejora significativa en la supervivencia global (HR: 0,52, 0,29-0,94; p = 0,02)  |
| Kimmie Ng, 2009 (33).<br>Nurses' Health Study (NHS) y Health Professionals Follow-Up Study (HPFS).<br>Estudio prospectivo | CCR<br>n = 1.017<br>Muestra de sangre 2 años antes del diagnóstico                                       |   | Evaluar la influencia del nivel de vitamina D en sangre en la supervivencia después del diagnóstico del CCR   | Niveles de vitamina D en la sangre en el rango de 28,5-36,9 ng/ml, después del diagnóstico del CCR, se asocian con menor mortalidad global y asociada al CCR (p = 0,002 y p = 0,02, respectivamente)   |
| Brian M, 2008 (35).<br>Nurses' Health Study (NHS) y Health Professionals Follow-Up Study (HPFS).<br>Estudio prospectivo   | CCR<br>n = 301<br>Muestra de sangre 2 años antes del diagnóstico   |   | Evaluar si los niveles (prediagnósticos) de folato en plasma se asocian con la mortalidad   | Niveles altos (19,7 ng/ml) pre-diagnósticos de folato en plasma no se asocian con el riesgo de mortalidad general o específica al CCR (HR: 0,46; 0,24-0,88 y HR: 0,42, 0,20-0,88, respectivamente)   |
| Elaine YL Leung, 2008 (34).<br>Collaborative Cohort Study.<br>Estudio prospectivo   | CCR<br>n = 106<br>n = 53 CCR primario operable<br>n = 53 CCR avanzado inoperable                         |   | Evaluar la relación entre los niveles en la sangre de vitaminas antioxidantes solubles en lípidos y la supervivencia  | Niveles > 1 µmol/l de retinol en sangre se asocian (p < 0,001), con mayor supervivencia específica al CCR en un análisis multivariante. No lo hacen α-tocoferol, luteína, licopeno, α-caroteno ni β-caroteno   |
| Bystrom P, 2009 (36).<br>Nordic VI Study.<br>Estudio prospectivo  | CCRA, en primera línea del tratamiento con quimioterapia.<br>n = 317<br>GC sano (n = 224)<br>GI (n = 93) | 2 meses después del tratamiento   | Evaluar el papel del consumo de vitamina B12 y folato en la prevalencia del CCR y la carcinogénesis, así como en la prevención de la toxicidad causada por la quimioterapia | Los pacientes que reciben quimioterapia no necesitan suplementación con vitamina B12 y ácido fólico, puesto que sus niveles en la sangre son ya elevados (14,7 µmol/l y 8,8 nmol/l, respectivamente). Altos niveles de estas vitaminas no revierten la toxicidad grave asociada a la quimioterapia. Los pacientes con < 300 pmol/l de vitamina B12 en sangre subclínica tienen mejor OS (p < 0,0002) |

\*La estimación del efecto del nivel de vitaminas se determinó por medio del cálculo del Odds Ratio, Hazard Ratio o Risk Ratio (al 95% de intervalo de confianza) y se calculó su significación utilizando modelos de regresión logística.

N: tamaño muestral; GC: grupo control; GI: grupo de intervención; CCR: cáncer colorrectal; CCRA: cáncer colorrectal avanzado; DFS: tiempo libre de enfermedad (de las siglas en inglés Disease-Free Survival); RFS: tiempo libre de recaída (de las siglas en inglés Relapse-Free Survival); OR: Odds Ratio; RR: Risk Ratio; HR: Hazard Ratio; p: p valor.

global, de tal manera que altos niveles de vitamina D (28,5-36,9 ng/ml) en la sangre de estos pacientes aumentan la probabilidad de supervivencia global.

Del mismo modo, altos niveles de retinol en la sangre (> 1 µmol/l), después del diagnóstico del CCR, se asocian de

manera significativa con una mayor supervivencia específica a la enfermedad (34). Sin embargo, altos niveles en sangre de α-tocoferol (vitamina E) (> 14 µmol/l), luteína (> 82 µmol/l), licopeno (> 100 µmol/l), α-caroteno (> 14 µmol/l) y β-caroteno (> 92 µmol/l), después del diagnóstico del CCR, no se relacionan de

manera significativa con la probabilidad de supervivencia específica al CCR en un análisis multivariante (34). Además, niveles elevados de folato en sangre (15,1 ng/ml), prediagnóstico al CCR, tampoco se asocian con la supervivencia a esta enfermedad (35). De hecho, se han observado altos niveles de folato y vitamina B12 en la sangre de pacientes con adenocarcinoma colorrectal avanzado (CCRA), los cuales no se correlacionan con una mejor tasa de supervivencia a la enfermedad y tampoco con una menor toxicidad al tratamiento con quimioterapia (36). Por otra parte, el consumo de complejos multivitamínicos durante la terapia no se asocia con una mejora en el DFS ni el OS (37). Es más, niveles bajos (< 368 pmol/l) de cobalamina en la sangre de pacientes con CCR se asocian con una mejora en la supervivencia a la enfermedad (36).

## DISCUSIÓN

Después del diagnóstico, los pacientes con CCR tienen un elevado riesgo de recurrencia del CCR o de otro cáncer secundario, de otras enfermedades crónicas y de muerte asociada o no al cáncer. Su evolución clínica depende de determinadas características del tumor, como el estadio tumoral, la afectación ganglionar y la presencia o ausencia de metástasis (38), del tratamiento de la enfermedad, así como de la alimentación (14,15). En este contexto es importante caracterizar los factores nutricionales que influyen en el riesgo de padecer CCR, así como en las probabilidades de sobrevivir o recurrir al CCR, siendo posible su utilización como factores de pronóstico de la enfermedad. A pesar de que existe consenso en que el IMC prediagnóstico del CCR tiene un valor pronóstico del riesgo de padecer (39) y recurrir a la enfermedad (23-26,30), no sucede esto con el cambio de peso tras el diagnóstico o durante el tratamiento del CCR (22,30). De hecho, no se ha encontrado asociación entre el cambio de peso voluntario durante el tratamiento y la probabilidad de supervivencia a la enfermedad (30). Sin embargo, algunos datos sugieren que el consumo de dietas pobres en grasas (que podrían llevar por tanto a la reducción del peso) después del diagnóstico de la enfermedad se asocia con una menor probabilidad de recurrencia al CCR (40).

Por otro lado, la pérdida de peso o el bajo peso son factores de interpretación complicada, por lo que es difícil sacar una conclusión clara y directa sobre su papel pronóstico de recurrencia o supervivencia a la enfermedad. La pérdida de peso o el bajo peso pueden ser una consecuencia de la enfermedad (ya que casi el 90% de los pacientes con neoplasias avanzadas tiene una pérdida significativa de peso) más que una causa relacionada con el estilo de vida que determine y module la evolución de la enfermedad. Además, se ha observado que la obesidad funciona como una variable pronóstica independiente en supervivientes al CCR, comportándose de manera diferente en hombres y mujeres (23,26). Lo mismo ocurre con el consumo de alcohol, que se ha descrito como factor de riesgo en el desarrollo de CCR (41). Estos datos sugieren que los factores biológicos relacionados con la obesidad (como puede ser el sexo) pueden influir en el resultado clínico.

En cuanto a las vitaminas, resulta evidente la especificidad de acción en su relación con el CCR (34). A pesar de que algunas de ellas (luteína, licopeno,  $\alpha$ -tocoferol,  $\alpha$ -caroteno, etc.) no desempeñan un papel pronóstico de supervivencia al CCR (34), parece que llevan a cabo efectos antitumorales en experimentos *in vitro*, siendo catalogadas como compuestos antitumorales, como es el caso del  $\beta$ -caroteno (42). La relación entre las vitaminas y el CCR es amplia y no se puede establecer con claridad un efecto común sobre la progresión tumoral, recurrencia o supervivencia a la enfermedad.

A la vista de los resultados recopilados en este trabajo, es precipitado valorar la eficacia del tratamiento nutricional sobre la probabilidad de supervivencia al CCR, debido a la falta de consenso en el comportamiento de los biomarcadores modificables nutricionalmente IMC y niveles de vitaminas en la sangre como marcadores pronóstico de la enfermedad. Se necesitan esfuerzos adicionales para determinar las condiciones en las que dichos factores funcionan o no como biomarcadores. Estos esfuerzos incluyen el estudio de los mecanismos por los que las vitaminas y el sobrepeso influyen en la recurrencia y la supervivencia al CCR. Se sabe que el cambio de un estilo de dieta basado en grandes cantidades de proteína animal y grasas, y bajo contenido en fibra (que se asocia con una mayor tasa de incidencia al CCR), a una dieta rica en fibra y pobre en grasas y proteínas animales (12) resulta en la modificación de los niveles, en la mucosa del colon, de marcadores de proliferación, como Ki67, o de inflamación, como CD3 $\beta$  y CD68 $\beta$ ; así como cambios en el metabolismo microbiano de las especies que habitan en el colon. Los trabajos que explican el mecanismo molecular de acción de los compuestos nutricionales y su implicación en el desarrollo tumoral son cada vez mayores, por lo que sería interesante realizar una recopilación de ellos y poder extraer ya algunas conclusiones.

Por otro lado, es fundamental que los trabajos especifiquen qué tipo de mortalidad (global o específica) tienen los pacientes incluidos en el estudio, para poder centrar la función de las vitaminas y el sobrepeso en el desarrollo carcinogénico y la progresión tumoral, o bien achacarse a una acción general de homeostasis celular. Otro aspecto que se debe controlar es la edad de los pacientes objetivo de estudio. Los pacientes analizados en los estudios aquí comentados tienen entre 20 y 85 años. Esta puntualización se hace necesaria considerando que, por ejemplo, el papel biomarcador del IMC puede ser dependiente del género (23,26). A esto se le suma el conocimiento creciente sobre el papel de determinados polimorfismos de un solo nucleótido (SNP de las siglas en inglés *Single Nucleotide Polymorphism*) sobre el riesgo de recurrencia o supervivencia al CCR (43-46). Con todo esto, se necesitan estudios de gran cohorte que abarquen pacientes con CCR de diferentes estadios, con diferente genotipo de SNP, de ambos sexos, etc. para poder verificar el papel biomarcador de recurrencia o supervivencia al CCR de los factores nutricionales aquí comentados. Este es el caso del *COLON study* (47), un estudio longitudinal y observacional sobre el impacto de la nutrición en la supervivencia o recurrencia de pacientes diagnosticados con CCR, que espera tener sus resultados próximamente. Además, ante los datos en aumento obtenidos a partir de estudios epidemiológicos

de observación o intervención, serían de utilidad metaanálisis que den o no significancia al conjunto de los datos.

A pesar de que son necesarios más estudios, se podría recomendar, de manera general, llevar un estilo de vida saludable después del diagnóstico del CCR, porque aunque es aún incierto el papel del cambio en la alimentación en las posibilidades de supervivencia a la enfermedad después del diagnóstico de la misma, queda patente que no aporta efectos negativos al desarrollo de la enfermedad.

Los consejos nutricionales a dar deben elaborarse de acuerdo al sexo, el IMC y los SNP de los pacientes, ya que dichos factores pueden afectar de manera significativa a los resultados del soporte nutricional. Sin embargo, se pueden elaborar una serie de consejos nutricionales que, en cualquier caso, no afectarían de manera negativa al desarrollo de la enfermedad, y que se complementarían a los que ya dictan las organizaciones World Cancer Research Found International American Institute for Cancer Research (48) y Asociación Española Contra el Cáncer (49), basándose en los resultados de los estudios comentados en este trabajo:

- El consumo de complejos multivitamínicos no está recomendado, aunque tampoco desaconsejado. Las necesidades vitamínicas se cumplen con una dieta equilibrada.
- Es importante mantener un peso dentro de la normalidad, lo que se consigue con una alimentación adecuada y equilibrada, combinada con la práctica de ejercicio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arvelo F, Sojo F, Cotte C. Biology of colorectal cancer. *Ecancermedicallscience* 2015;9:520.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 07/05/2015
3. American Cancer Society [sede Web]. Atlanta: American Cancer Society; 10/15/2015 [actualizado 20 de enero de 2016, acceso 11 de abril de 2016]. What are the survival rates for colorectal cancer, by stage? [aproximadamente 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/colonandrectum-cancer/detailedguide/colorectal-cancer-survival-rates>
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-403.
5. López-Abente G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, et al. Time trends in municipal distribution patterns of cancer mortality in Spain. *BMC cancer* 2014;14:535.
6. Van Loon K, Wigler D, Niedzwiecki D, et al. Comparison of dietary and lifestyle habits among stage III and metastatic colorectal cancer patients: findings from CALGB 89803 and CALGB 80405. *Clin Colorectal Cancer* 2013;12(2):95-102.
7. Rossi RE, Pericleous M, Mandair D, et al. The role of dietary factors in prevention and progression of breast cancer. *Anticancer Res* 2014;34(12):6861-75.
8. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC medicine* 2014;12(1):168.
9. Thomson CA, T EC, Wertheim BC, et al. Diet quality and survival after ovarian cancer: results from the Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(11).
10. Fernández E, Gallus S, La Vecchia C. Nutrition and cancer risk: an overview. *J Br Menopause Soc* 2006;12(4):139-42.
11. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1971;28(1):3-13.
12. O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L, et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nature communications* 2015;6:6342.
13. Helmus DS, Thompson CL, Zelenskiy S, et al. Red meat-derived heterocyclic amines increase risk of colon cancer: a population-based case-control study. *Nutr Cancer* 2013;65(8):1141-50.
14. Durko L, Malecka-Panas E. Lifestyle Modifications and Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2014;10:45-54.
15. Pham NM, Mizoue T, Tanaka K, et al. Meat consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44(7):641-50.
16. Pericleous M, Mandair D, Caplin ME. Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2013;4(4):409-23.
17. Chua AC, Klopccic B, Lawrance IC, et al. Iron: an emerging factor in colorectal carcinogenesis. *WJG* 2010;16(6):663-72.
18. Demeyer D, Mertens B, de Smet S, et al. Mechanisms Linking Colorectal Cancer to the Consumption of (Processed) Red Meat: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016; 9:56(16):2747-66.
19. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen* 2004;44(1):44-55.
20. Tandon K, Imam M, Ismail BE, et al. Body mass index and colon cancer screening: the road ahead. *WJG* 2015;21(5):1371-6.
21. Liu D, Li Q, Yang Z, et al. Association of body mass index and smoking on outcome of Chinese patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2013;11:271.
22. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Impact of body mass index and weight change after treatment on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from Cancer and Leukemia Group B 89803. *J Clin Oncol* 2008;26(25):4109-15.
23. Boyle T, Fritschi L, Platell C, et al. Lifestyle factors associated with survival after colorectal cancer diagnosis. *Br J Cancer* 2013;109(3):814-22.
24. Haydon AM, Macinnis RJ, English DR, et al. Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut* 2006; 55(1):62-7.
25. Scarpa M, Ruffolo C, Erroi F, et al. Obesity is a risk factor for multifocal disease and recurrence after colorectal cancer surgery: a case-control study. *Anticancer Res* 2014;34(10):5735-41.
26. Sinicrope FA, Foster NR, Sargent DJ, et al. Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin Cancer Res* 2010;16(6):1884-93.
27. Dignam JJ, Polite BN, Yothers G, et al. Body mass index and outcomes in patients who receive adjuvant chemotherapy for colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(22):1647-54.
28. Kim MC, Jung SW, Kim CS, et al. Metabolic syndrome is associated with increased risk of recurrent colorectal adenomas in Korean men. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(7):1007-11.
29. Morrison DS, Parr CL, Lam TH, et al. Behavioural and metabolic risk factors for mortality from colon and rectum cancer: analysis of data from the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. *APJCP* 2013;14(2):1083-7.
30. Laiyemo AO, Doubeni C, Badurdeen DS, et al. Obesity, weight change, and risk of adenoma recurrence: a prospective trial. *Endoscopy* 2012;44(09):813-8.
31. Mehta M, Shike M. Diet and physical activity in the prevention of colorectal cancer. *JNCCN* 2014;12(12):1721-6.
32. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and survival in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(18):2984-91.
33. Ng K, Wolpin BM, Meyerhardt JA, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and survival in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101(6):916-23.
34. Leung EY, Crozier JE, Talwar D, et al. Vitamin antioxidants, lipid peroxidation, tumour stage, the systemic inflammatory response and survival in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2008;123(10):2460-4.
35. Wolpin BM, Wei EK, Ng K, et al. Prediagnostic plasma folate and the risk of death in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3222-8.
36. Bystrom P, Bjorkegren K, Larsson A, et al. Serum vitamin B12 and folate status among patients with chemotherapy treatment for advanced colorectal cancer. *Ups J Med Sci* 2009;114(3):160-4.
37. Ng K, Meyerhardt JA, Chan JA, et al. Multivitamin use is not associated with cancer recurrence or survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2010;28(28):4354-63.
38. Mehrkhani F, Nasiri S, Donboli K, et al. Prognostic factors in survival of colorectal cancer patients after surgery. *Colorectal Dis* 2009;11(2):157-61.
39. Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut* 2006;55(2):285-91.
40. Sansbury LB, Wanke K, Albert PS, et al. The effect of strict adherence to a high-fiber, high-fruit and -vegetable, and low-fat eating pattern on adenoma recurrence. *Am J Epidemiol* 2009;170(5):576-84.

41. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, et al. Alcohol consumption and colorectal cancer in a Mediterranean population: a case-control study. *Dis Colon Rectum* 2012;55(6):703-10.
42. Pham DN, Leclerc D, Lévesque N, et al.  $\beta$ ,  $\beta$ -carotene 15,15'-monooxygenase and its substrate  $\beta$ -carotene modulate migration and invasion in colorectal carcinoma cells. *Am J Clin Nutr* 2013;98(2):413-22. DOI: 10.3945/ajcn.113.060996.
43. Jenab M, McKay J, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Vitamin D receptor and calcium sensing receptor polymorphisms and the risk of colorectal cancer in European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2009;18(9):2485-91.
44. Yamak N, Yaykasli KO, Yilmaz U, et al. Association between survivin gene polymorphisms and the susceptibility to colon cancer development in the Turkish population. *APJCP* 2014;15(20):8963-7.
45. Yao L, Tak YG, Berman BP, et al. Functional annotation of colon cancer risk SNPs. *Nature communications* 2014;5:5114.
46. Steck SE, Butler LM, Keku T, et al. Nucleotide excision repair gene polymorphisms, meat intake and colon cancer risk. *Mutat res* 2014;762:24-31.
47. Winkels RM, Heine-Broring RC, van Zutphen M, et al. The COLON study: Colorectal cancer: Longitudinal, Observational study on Nutritional and lifestyle factors that may influence colorectal tumour recurrence, survival and quality of life. *BMC cancer* 2014;14:374.
48. World Cancer Research Found International [sede Web]\*. London; [acceso 17 de junio de 2015]. Cancer survivors. After cancer treatment, the best advice is to follow the Cancer Prevention Recommendation [1 pantalla]. Disponible en: <http://wcrf.org/int/research-we-fund/cancer-prevention-recommendations/cancer-survivors>
49. Asociación Española Contra el Cáncer [sede Web]. Madrid; [actualizado 02 de septiembre de 2015, acceso 17 de junio de 2015]. Consejos de alimentación para pacientes con cáncer. Talleres RTVE [1 pantalla]. Disponible en: <https://www.aecc.es/Voluntarios/Voluntariadocorporativo/Paginas/ConsejosdealimentacionTalleresRTVE.aspx>
50. Organización Mundial de la Salud [sede Web]. Madrid; [actualizado enero de 2015, acceso 11 de abril de 2015]. Obesidad y Sobrepeso [aproximadamente 2 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>