

Original

Antecedentes familiares de primer grado como factor de riesgo en el cáncer colorrectal

María Rubín-García^a, Vicente Martín^{a,b,*}, Facundo Vitelli-Storelli^a, Víctor Moreno^{b,c,d,e}, Nuria Aragonés^{b,f}, Eva Ardanaz^{b,g,h}, Jéssica Alonso-Molero^{b,i}, José J. Jiménez-Moleón^{b,j,k}, Pilar Amiano^{b,l,m}, Guillermo Fernández-Tardón^{b,n}, Ana Molina-Barceló^o, Juan Alguacil^{b,p}, María Dolores-Chirlaque^{b,q}, Laura Álvarez-Álvarez^a, Beatriz Pérez-Gómez^{b,r,s}, Trinidad Dierssen-Sotos^{b,i}, Rocío Olmedo-Requena^{b,j,k}, Marcela Guevara^{b,g,h}, Tania Fernández-Villa^a, Marina Pollán^{b,r} y Yolanda Benavente^{b,t}

^a Grupo de Investigación en Interacciones Gen-Ambiente y Salud, Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León, León, España

^b CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

^c Departamento de Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^d Programa de Análítica de Datos Oncológicos (PADO), Instituto Catalán de Oncología (ICO), L'Hospitalet del Llobregat, Barcelona, España

^e Programa ONCOBELL, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^f Dirección General de Salud Pública, Madrid, España

^g Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra, Pamplona, España

^h Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona, España

ⁱ Universidad de Cantabria – IDIVAL, Santander, España

^j Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.GRANADA), Granada, España

^k Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Granada, España

^l Departamento de Salud del Gobierno Vasco, Subdirección de Salud Pública y Adicciones de Gipuzkoa, San Sebastián, España

^m Instituto de Investigaciones Sanitarias Biodonostia, Grupo de Epidemiología de Enfermedades Crónicas y Transmisibles, San Sebastián, España

ⁿ Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), IUOPA, Universidad de Oviedo, Asturias, España

^o Área de Cáncer y Salud Pública, FISABIO-Salud Pública, Valencia, España

^p Centro de Investigación en Recursos Naturales, Salud y Medio Ambiente (RENSMA), Universidad de Huelva, Campus Universitario de El Carmen, Huelva, España

^q Departamento de Epidemiología, Consejería de Salud, IMIB-Arrixaca, Universidad de Murcia, El Palmar, Murcia, España

^r Unidad de Cáncer y Epidemiología Ambiental, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^s Grupo de Investigación en Epidemiología del Cáncer, Área de Oncología y Hematología, IIS Puerta de Hierro, Madrid, España

^t Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer, Institut Català d'Oncologia (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de octubre de 2020

Aceptado el 23 de abril de 2021

On-line el xxx

Palabras clave:

Cáncer colorrectal

Antecedentes familiares

Factor de riesgo

Casos y controles

MCC-Spain

R E S U M E N

Objetivo: El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre antecedentes familiares (AF) de primer grado y cáncer colorrectal (CCR).

Método: Se incluyeron 2857 controles y 1360 casos de CCR, del estudio MCC-Spain. La *odds ratio* (OR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%) de los AF de primer grado y el CCR se estimaron mediante regresión logística no condicional según la localización tumoral en los casos.

Resultados: Los AF de primer grado duplicaron el riesgo de CCR (OR: 2,19; IC95%: 1,80-2,66), incrementándose en aquellos que presentaban dos o más (OR: 4,22; IC95%: 2,29-7,78) y en aquellos cuyos familiares fueron diagnosticados antes de los 50 años (OR: 3,24; IC95%: 1,52-6,91). Presentar AF se relacionó con estilos de vida como un menor consumo de vegetales. En cuanto a la asociación de los AF con la localización no se observaron diferencias significativas entre colon y recto, pero sí en la relación de estas con la edad de diagnóstico, presentando más AF los diagnosticados antes de los 50 años (OR: 4,79; IC95%: 2,65-8,65).

Conclusiones: Presentar AF de primer grado de CCR aumenta las probabilidades de desarrollar este cáncer, y también se elevan cuando el familiar es diagnosticado a edad temprana. Por ello, debe ser una población diana sobre la que incrementar las medidas de prevención.

© 2021 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Family history of first degree as a risk factor for colorectal cancer

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the association between first-degree family history and colorectal cancer (CRC).

Method: We analyzed data from 2857 controls and 1360 CRC cases, collected in the MCC-Spain project. The adjusted odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) of association with the family history of CRC was estimated by non-conditional logistic regression.

Keywords:

Colorectal cancer

Family history

Risk factor

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicente.martin@unileon.es (V. Martín).

<https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.04.006>

0213-9111/© 2021 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Rubín-García M, et al. Antecedentes familiares de primer grado como factor de riesgo en el cáncer colorrectal. Gac Sanit. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.04.006>

Case and control
MCC-Spain

Results: First-degree relatives doubled the risk of CRC (OR: 2.19; 95% CI: 1.80–2.66), increasing in those with two or more (OR: 4.22; 95% CI: 2.29–7.78) and in those whose relatives were diagnosed before 50 years (OR: 3.24; 95% CI: 1.52–6.91). Regarding the association of the family history with the location, no significant differences were observed between colon and rectum, but there were in the relation of these with the age of diagnosis, having more relatives those diagnosed before 50 years (OR: 4.79; 95% CI: 2.65–8.65).

Conclusions: First-degree relatives of CRC increase the chances of developing this tumor, they also increase when the relative is diagnosed at an early age. Therefore, it must be a target population on which to carry out prevention measures.

© 2021 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común en todo el mundo, con las tasas más altas en las regiones desarrolladas, y el segundo en cuanto a mortalidad¹. En España, en 2018, el CCR se mantuvo como el primer tipo de tumor diagnosticado, con 37.000 casos nuevos y 16.600 muertes estimadas², y una tendencia ascendente³.

El desarrollo de CCR es un proceso multifactorial, que incluye factores genéticos y ambientales, así como la interacción de ambos⁴, y multietápico, en el cual se van acumulando mutaciones que pueden dar lugar al tumor. Los estilos de vida como el consumo de alcohol y de carnes procesadas o la inactividad física son algunos factores de riesgo para su desarrollo con fuerte evidencia, así como la grasa corporal y una mayor altura alcanzada en la edad adulta¹.

Los antecedentes familiares (AF) de CCR son otro factor de riesgo conocido e incluyen tanto el riesgo genético como el riesgo ambiental compartido. Una familia es semejante en cuanto a riesgo de enfermedad debido a factores biológicos, culturales y de comportamiento compartidos⁵, y se sabe que en torno a un 20% de los casos de CCR se producen en personas con AF de CCR, cuando se excluyen los síndromes hereditarios⁶.

En la revisión llevada a cabo se han encontrado diversos estudios epidemiológicos y revisiones^{7–9} en los que se ha analizado la historia familiar en relación con el riesgo de CCR. Un metaanálisis¹⁰ concluyó que el riesgo de desarrollar CCR y síndromes hereditarios era mayor en las personas con AF, y que aumentaba con el número de AF y una edad temprana de diagnóstico del familiar. También se ha estudiado la asociación entre los estilos de vida y el CCR¹¹ y sus diferentes localizaciones^{12,13}. Sin embargo, pocos estudios relacionan los AF de CCR con los estilos de vida, contribuyendo a través del ambiente compartido¹⁴ o relacionando los AF con las diversas localizaciones del tumor^{7,15}.

El objetivo de este estudio es evaluar la asociación entre los AF de primer grado de CCR y el desarrollo de CCR, según el número de familiares afectados, la edad de diagnóstico y la localización del tumor, así como relacionar los estilos de vida y la presencia o no de AF.

Método

Las personas participantes forman parte del estudio MCC-Spain^{16,17}, un estudio observacional, multicéntrico, multicaso-control, realizado entre 2008 y 2013 en 23 hospitales de 12 provincias españolas, cuyo objetivo fue evaluar exposiciones ambientales y su interacción con factores genéticos para varios tumores, entre ellos el CCR.

Población de estudio

Todas las personas participantes tenían entre 20 y 85 años, residían en el área del hospital de reclutamiento de los casos

como mínimo desde 6 meses antes de la entrevista y no tenían impedimentos físicos ni de comunicación para responder a los cuestionarios. Los casos de CCR fueron incidentes, con diagnóstico confirmado histológicamente (CIE-10: C18, C19, C20, D01.0, D01.1, D01.2). Para su captación, el personal del estudio contactó con ellos/ellas en los hospitales seleccionados. La tasa de participación de los casos fue del 68%. Para los controles, la media fue del 53% y varió según la región. Los controles fueron seleccionados aleatoriamente de las listas poblacionales asignadas a médicos de familia del área de los hospitales donde se reclutaron los casos, y con la misma distribución de sexo y edad (± 5 años). Para este análisis, tras eliminar aquellos/as participantes de quienes no se tenían datos sobre las variables de interés, se incluyeron 1360 casos de CCR y 2857 controles (fig. 1).

Recogida de información

La información epidemiológica se obtuvo mediante entrevista personal y la información sobre la dieta con un cuestionario de frecuencia de alimentos autocompletado; ambas se almacenaron electrónicamente en un cuestionario informatizado. De los datos disponibles se consideraron las siguientes variables:

- Información sobre la dieta: consumo de alcohol, de carnes rojas y procesadas, vegetales y energía total.
- Datos sociodemográficos: sexo, edad, nivel educativo (estudios inferiores a primarios, primarios, secundarios y universitarios) y área de residencia (León, Barcelona, Madrid, zona norte que comprende Asturias, Cantabria, Guipúzcoa y Navarra, y zona sur que incluye Granada, Huelva, Murcia y Valencia).
- Datos antropométricos: peso, altura e índice de masa corporal (IMC).
- Exposiciones medioambientales y estilos de vida: consumo de alcohol (basado en el consumo pasado entre los 30-40 años y categorizado como «no consumo/consumo moderado» menos de 12 g/día o «abuso» >12 g/día).
- Actividad física, teniendo en cuenta los últimos 10 años e incluyendo actividad física recreativa, evaluada con MET, unidad de medida del metabolismo, categorizada como sedentarismo si ≤ 8 MET/h a la semana o no sedentarismo si >8 MET/h a la semana.

La historia familiar de CCR incluyó padre, madre, hermano/a o hijo/a afectado/a. También se disponía de información de la edad en el momento del diagnóstico del familiar afectado. La localización del tumor se definió de acuerdo con su distribución anatómica: colon proximal (encima del nivel de la flexura esplénica o su inclusión), distal (descendente y sigmoide) y recto; había casos sin localización. Con el cuestionario de frecuencia de alimentos se evaluó la ingesta dietética durante el año anterior al reclutamiento, recogiendo información, entre otra, sobre consumo de vegetales

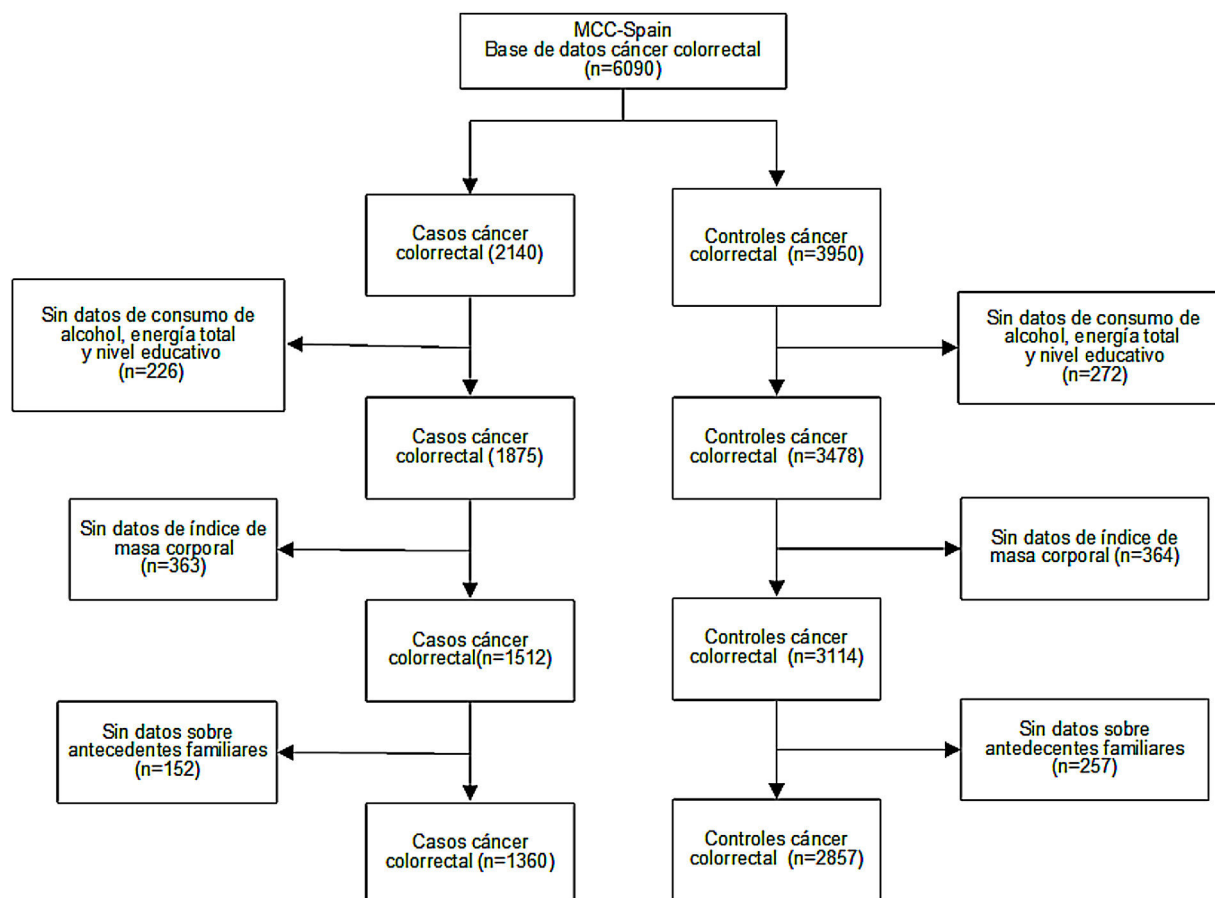


Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes.

(g/día), carnes rojas y procesadas (g/día), y energía consumida (kcal/día).

Análisis estadístico

Para caracterizar las variables cuantitativas se utilizaron medidas de centralización (media) y dispersión (desviación estándar), y para las cualitativas, frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis univariante se utilizó la prueba de ji al cuadrado en el caso de las variables cualitativas, y para las cuantitativas, en función de la normalidad o no de su distribución, se realizaron las pruebas de ANOVA y Kruskal-Wallis, respectivamente. Las *odds ratios* (OR) de la exposición y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) se estimaron mediante modelos mixtos de regresión logística no condicional. Se utilizaron dos modelos: el básico (ORc), que incluye el sexo, la edad y el nivel educativo como variables de efectos fijos y el área de residencia como variable de efecto aleatorio, y el ajustado (ORa), que incluye, además de las variables del modelo básico, el IMC (<25: bajo peso o normopeso; 25-29: sobrepeso; ≥30: obesidad), el sedentarismo (sí/no), el consumo de alcohol (no o moderado/abuso), el consumo de carnes rojas y procesadas (g/día), el consumo de vegetales (g/día) y la energía consumida (kcal/día). Todos los análisis se realizaron con el *software* estadístico Stata v.15.1¹⁸.

Ética

El protocolo de MCC-Spain fue aprobado por los comités de ética de las instituciones participantes, y la participación fue voluntaria, previa firma del consentimiento informado. Se garantizó la confidencialidad cumpliendo la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre,

de Protección de datos personales y garantía de los derechos digitales, y fueron dados de alta en la Agencia de Protección de Datos (Número 2102672171). Se encuentran más detalles sobre la organización del proyecto en <http://www.mccspain.org>.

Resultados

Las características de los casos y de los controles se muestran en la *tabla 1*. En los casos, la proporción de hombres fue mayor, presentaron una media de edad y un IMC más altos, eran más sedentarios y consumían más alcohol, con un mayor porcentaje de AF de primer grado y un nivel de estudios más bajo que los controles. Además, los casos presentaban un consumo medio menor de vegetales y mayor de carnes rojas y procesadas, y de energía. Las diferencias entre ellos fueron significativas ($p < 0,000$).

Se analizaron los factores de riesgo según la existencia o no de AF de primer grado para los controles (*tabla 2*). En el análisis ajustado, la edad y el consumo de carnes rojas y procesadas se asociaron con presentar AF, de manera que, a medida que aumentaba la edad, se elevaba la probabilidad de presentar algún AF de primer grado afectado, un 1% por año cumplido (ORa: 1,01; IC95%: 1,00-1,02). Además, aquellos con algún AF de primer grado presentaron un menor consumo de vegetales (ORa: 0,89; IC95%: 0,81-0,89).

En la *tabla 3* se observa que la prevalencia de AF de primer grado entre los casos fue superior que entre los controles (18,53 vs. 9,63%). En comparación con las personas que no tenían AF, presentarlos dobló la probabilidad de desarrollar CCR (ORa: 2,19; IC95%: 1,80-2,66), con dos o más AF de primer grado se incrementó hasta 4 veces (ORa: 4,22; IC95%: 2,29-7,78) y con un familiar diagnosti-

Tabla 1
Características de los casos y de los controles

Variables	Controles		Casos		p
	n	%	n	%	
Sexo					
Mujer	1345	47,08	466	34,26	<0,000
Hombre	1512	52,92	894	47,08	
Edad (media ± DE)	63,02	11,40	66,68	10,57	<0,000
Nivel educativo (estudios)					
Menos que primarios	448	15,68	392	28,82	<0,000
Primarios	927	32,45	523	38,46	
Secundarios	851	29,79	292	21,47	
Universitarios	631	22,09	153	11,25	
Área de residencia					
León	365	12,78	304	22,35	<0,000
Barcelona	654	22,89	299	21,99	
Madrid	556	19,46	164	12,06	
Zona Norte ^a	346	12,11	230	16,91	
Zona Sur ^b	936	32,76	363	26,69	
IMC					
<25	1125	39,38	401	29,49	<0,000
25-30	1162	40,67	604	44,41	
≥30	570	19,95	355	26,10	
Sedentario					
Sí	1027	35,95	600	44,12	<0,000
No	1830	64,05	760	55,88	
Consumo de alcohol					
No/moderado	1739	60,87	665	48,90	<0,000
Abuso	1118	39,13	695	51,10	
AF primer grado					
No	2582	90,37	1.108	81,47	<0,000
Sí	275	9,63	252	18,53	
Vegetales (g/día) (media ± DE)	189,63	122,75	172,16	111,37	<0,000
Carnes rojas y procesadas (g/día) (media ± DE)	62,91	39,76	74,08	49,54	<0,000
Energía (kcal/día) (media ± DE)	1913,07	644,80	2029,48	723,11	<0,000

AF: antecedentes familiares; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

^a Asturias, Cantabria, Guipúzcoa y Navarra.^b Granada, Huelva, Murcia y Valencia.

cado antes de los 50 años hubo tres veces más probabilidades (ORa: 3,24; IC95%: 1,52-6,91).

En la **tabla 4** se relacionan los AF con la localización anatómica del tumor y con la edad en el momento del diagnóstico de los casos. La prevalencia de AF de primer grado en los diagnosticados de cáncer de colon y recto fue similar (18,24 vs. 19,13%). La influencia de los AF de primer grado en el tipo de CCR osciló entre una ORa de 1,82 (IC95%: 1,33-2,50) para colon proximal y una ORa de 2,42 (IC95%: 1,83-3,20) para colon distal (diferencias no significativas). En cuanto a la edad a la que se diagnosticó el tumor, los menores de 50 años presentaron hasta cuatro veces más probabilidades de tener AF que los controles (ORa: 4,79; IC95%: 2,65-8,65).

Discusión

En este estudio, basado en población española, se refuerza la hipótesis de que los AF de primer grado de CCR son un importante factor de riesgo para el desarrollo de este cáncer. Los AF de CCR incrementaron hasta dos veces la probabilidad de presentarlo y hasta cuatro veces cuando se tenían dos o más familiares afectados. En cuanto a la edad del diagnóstico, la probabilidad de presentar CCR fue mayor cuando el AF fue diagnosticado antes de los 50 años. Además, cuando existían AF también se halló una mayor probabilidad de desarrollar este tumor antes de los 50 años. Al relacionar los AF con la localización del tumor no se encontraron diferencias significativas.

Los resultados obtenidos concuerdan con los informados en estudios previos, en los cuales los AF de primer grado se asociaron con un incremento de la probabilidad de desarrollo de CCR entre 1,41 y 2,81^{7,8,19-23}. Del mismo modo, el riesgo se incrementó con el aumento del número de familiares de primer grado afectados, con riesgos similares a los encontrados en el presente estudio: entre 1,41 y 2,25 en caso de un solo familiar²⁰⁻²³ y entre 3,95 y 4,25 en caso de dos o más familiares afectados²⁰⁻²³.

La razón de que los AF influyan en el desarrollo de CCR y de que el riesgo se incremente al aumentar el número de familiares afectados es, por un lado, la herencia debida a mutaciones en líneas germinales, que van a dar lugar a los diversos síndromes, pero estos solo representan una pequeña proporción del total (5-13%). Por otro lado, la agrupación familiar representa un 25-30% de los casos cuando se omiten los síndromes genéticos²⁴, por lo que otros genes de baja penetrancia junto con el ambiente compartido en familia van a influir de manera importante.

El presente estudio halló una mayor probabilidad de desarrollar CCR cuando había un AF diagnosticado antes de los 50 años. Otros estudios indican riesgos muy similares en las personas con AF diagnosticadas antes de los 50 años (3,32-3,55)²², y de 2,18 si el AF fue diagnosticado con 50 o más años²². La explicación a este hallazgo sería que cabe esperar una mayor carga genética en aquellas personas diagnosticadas antes de los 50 años, mientras que en edades más avanzadas, al estar expuestos durante más tiempo a factores de riesgo, influirán más las mutaciones adquiridas.

Tabla 2
Características de los controles con y sin antecedentes familiares de primer grado

Variables	Controles						p
	AF primer grado				OR	IC95%	
	No		Sí				
n	%	n	%	OR	IC95%		
Sexo							
Mujer	1215	47,06	130	47,27	1	Ref.	0,412
Hombre	1.367	52,94	145	52,73	1,10	0,87-1,40	
Nivel educativo (estudios)							
Menos que primarios	407	15,76	41	14,91	1	Ref.	0,661
Primarios	850	32,92	77	28,00	1,06	0,81-1,39	
Secundarios	760	29,43	91	33,09	1,12	0,84-1,50	0,441
Universitarios	565	21,88	66	24,00	1,12	0,81-1,55	0,485
IMC							
<25	1017	39,39	108	39,27	1	Ref.	0,756
25-29	1057	40,94	105	38,18	1,04	0,83-1,29	
≥30	508	19,67	62	22,55	1,22	0,94-1,56	0,130
Sedentario							
Sí	940	36,41	87	31,64	1	Ref.	0,687
No	1642	63,59	188	68,36	1,04	0,86-1,26	
Consumo de alcohol							
No/moderado	1567	60,69	172	62,55	1	Ref.	0,992
Abuso	1015	39,31	103	37,45	1,00	0,80-1,25	
Edad (media ± DE)	62,91	11,51	64,03	10,20	1,01	1,00-1,02	0,090
Vegetales (100 g/día) (media ± DE)	1,91	1,25	1,8	0,98	0,89	0,81-0,97	0,011
Carnes rojas y procesadas (100 g/día) (media ± DE)	0,63	0,39	0,65	0,43	1,10	0,86-1,41	0,437
Energía (1000 kcal/día) (media ± DE)	1,92	0,65	1,87	0,58	1,11	0,94-1,30	0,220

AF: antecedentes familiares; DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IMC: índice de masa corporal; ORa: odds ratio ajustada; ORc: odds ratio cruda.
^a Ajustada por sexo, edad, nivel educativo, IMC, actividad física, consumo de alcohol, consumo de carnes rojas y procesadas, consumo de vegetales, energía diaria consumida y área de residencia.

Tabla 3
Antecedentes familiares de primer grado en casos y controles

Variables	Controles		Casos		ORc ^a		ORa ^b	
	n	%	n	%	OR	IC95%	OR	IC95%
No AF primer grado	2582	90,37	1108	81,47	1	Ref.	1	Ref.
Sí AF primer grado	275	9,63	252	18,53	2,24	1,84-2,71	2,19	1,80-2,66
1 familiar afectado	257	9,00	217	15,96	2,08	1,70-2,55	2,04	1,66-2,51
≥2 familiares afectados	18	0,63	35	2,57	4,33	2,40-7,84	4,22	2,29-7,78
Familiar diagnosticado >50 años	197	6,90	154	11,32	1,92	1,52-2,42	1,91	1,51-2,42
Familiar diagnosticado ≤50 años	14	0,49	19	1,40	3,41	1,65-7,03	3,24	1,52-6,91
Datos faltantes	64	2,24	79	5,81				

AF: antecedentes familiares; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; ORa: OR ajustada; ORc: OR cruda.

^a Ajustada por sexo, edad, nivel educativo y área de residencia.

^b Ajustada por sexo, edad, nivel educativo, IMC, actividad física, consumo alcohol, consumo de carnes rojas y procesadas, consumo de vegetales, energía diaria consumida y área de residencia.

Tabla 4
Antecedentes familiares de primer grado, localización tumoral y edad

	No AF primer grado		Sí AF primer grado		ORa ^a	
	n	%	n	%	OR	IC95%
Controles	2582	90,37	275	9,63	1	Ref.
Localización^b						
Colon	668	81,76	149	18,24	2,14	1,70-2,69
Proximal	324	83,94	62	16,06	1,82	1,33-2,50
Distal	344	79,81	87	20,19	2,42	1,83-3,20
Recto	427	80,87	101	19,13	2,29	1,76-2,99
Edad de los casos						
>50 años	1,030	81,81	229	18,19	2,13	1,73-2,61
≤50 años	78	77,23	23	22,77	4,79	2,65-8,65

AF: antecedentes familiares; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; ORa: OR ajustada.

^a Ajustada por nivel educativo, IMC, actividad física, consumo de alcohol, consumo de carnes rojas y procesadas, consumo de vegetales, energía diaria consumida y área de residencia.

^b Datos faltantes: 13/1108 casos sin AF; 2/252 casos con AF.

Las causas de desarrollo de CCR se pueden desdoblar en la herencia genética, el ambiente único de cada individuo y el mencionado ambiente compartido en familia. En el presente estudio se encontraron diferencias entre los factores de riesgo de los controles que tenían o no AF de primer grado. En ciertos aspectos, como el consumo de vegetales, existía una influencia de este ambiente compartido. En un estudio realizado en gemelos²⁵ se atribuyó al ambiente compartido un 16% para el cáncer de colon y un 10% para el de recto. En otro estudio realizado con familias adoptivas²⁶, en las que la persona adoptada procedente de una familia biológica afectada se vería influida por la herencia biológica o genética, y la persona adoptada con familia adoptiva afectada se vería influida por la herencia ambiental, se encontró que en el primer supuesto existía mayor probabilidad de desarrollo de la enfermedad, mientras que en el segundo aumentaba el riesgo, pero no de manera significativa. Ibañez-Sanz et al.¹⁴ afirman que los AF son el factor de riesgo más fuerte para el desarrollo de CCR y que se asocia sobre todo a la genética, pero también la historia familiar podría contribuir debido al ambiente familiar compartido. No obstante, que el CCR sea un proceso multifactorial hace que estos tres aspectos no puedan considerarse por separado, ya que es bien conocido que existen interacciones del ambiente y la genética^{27,28}, de manera que, hipotéticamente, si intervenimos en uno de ellos conseguimos modificaciones en el otro. Cho et al.²⁶ sugieren que el riesgo genético puede ser atenuado por unos estilos de vida saludables. Además, en un gran estudio de casos y controles¹¹ se identificó que una combinación de estilos de vida saludables (no fumar, consumo de alcohol recomendado, dieta saludable, práctica de actividad física recomendada y peso saludable o normopeso) parece reducir el riesgo de CCR independientemente del perfil genético del paciente.

Si bien en el presente trabajo no se hallaron diferencias significativas en cuanto a la localización del CCR, algunos autores indican que los AF tienen un mayor impacto en los tumores proximales²⁹ y otros afirman que son más probables en el colon que en el recto¹⁵, en concreto en el colon distal⁷. Se cree que estos últimos son más inestables y pueden surgir por los mismos mecanismos que el CCR asociado a poliposis, mientras que los proximales representan una forma genéticamente más estable y pueden desarrollarse por los mismos mecanismos que el CCR hereditario no asociado a poliposis^{30,31}. Un estudio¹² relacionó la localización del tumor con diversas exposiciones ambientales, y encontró que las relaciones del CCR con la actividad física, las medidas antropométricas y el consumo de tabaco diferían según la región anatómica donde se desarrollaba el tumor. A pesar de que no analiza la historia familiar de CCR, apoya la hipótesis de que los tumores en diferentes regiones anatómicas pueden tener etiologías distintas, además de evidenciar una vez más la importancia de los factores ambientales en el desarrollo de CCR.

Por lo tanto, los factores ambientales en interacción con la genética tienen un papel relevante en el desarrollo de CCR. Dichos factores son potencialmente modificables y, por lo tanto, en aquellas personas con AF es posible llevar a cabo acciones encaminadas a disminuir el riesgo de desarrollo de este tumor. Las creencias y los comportamientos personales son un aspecto difícil de modificar; sin embargo, en diversas patologías se ha encontrado como factor motivacional para el cambio la percepción del riesgo de enfermedad. Esta percepción del riesgo es mayor en las personas que presentan AF, y a medida que se incrementa la percepción del riesgo aumenta la motivación para modificar los estilos de vida^{32,33}. Por tanto, esto puede usarse como una herramienta de prevención personalizada (tanto para la modificación de hábitos como para la participación en cribados), lo cual está demostrado que tiene más efectividad que los mensajes generalizados³⁴.

En el presente estudio solo se han analizado los AF de primer grado, pero estudios previos analizaron los AF de segundo y hasta

tercer grado. Presentar AF de primer grado influye mucho más en el riesgo de CCR, e incluso, cuando se combinan, puede aumentar significativamente el riesgo¹⁵. Debido a que los AF de segundo o tercer grado se recuerdan peor que los de primer grado, solo se han analizado estos últimos, ya que podría suponer una limitación, pues se trata de un dato autorreportado.

Aparte de las limitaciones propias de los estudios de casos y controles³⁵, deben considerarse otras limitaciones. Por un lado, los datos sobre alimentación se recogieron con un cuestionario y podrían estar sujetos a errores de medición, pero se utilizó el cuestionario de frecuencia de alimentos previamente validado para población española y los datos agregados de grupos de alimentos se corrigieron mediante preguntas cruzadas. El uso de datos autorreportados para variables como el IMC y la actividad física (1 o 2 años antes de la entrevista) también podría llevar a un sesgo de recuerdo, pero si existiera probablemente sería no diferencial, lo que implicaría una subestimación de los efectos estudiados. Para evitar el posible sesgo de selección de casos, se pretendió reclutar todos los casos con un primer diagnóstico de cáncer, asegurando pocos casos perdidos. Existe un sesgo de participación en los controles con mayor nivel educativo y también es posible que los controles con más AF de cáncer (no específicamente CCR) aceptaran participar en mayor medida, pero si así fuera solo infraestimaría las asociaciones. Finalmente, en los análisis se realizaron ajustes para las variables mencionadas con el fin de conseguir reducir ese factor de confusión.

En cuanto a los puntos fuertes del estudio, cabe mencionar el tamaño muestral, que los casos de CCR analizados son incidentes y que su diagnóstico fue confirmado histológicamente, proporcionando información específica sobre el subtipo de tumor. Esto permitió detectar asociaciones entre el subtipo de tumor y los AF. En cuanto a la selección de los controles, hacerlo a partir de las listas de médicos generales proporcionó una muestra de base poblacional, dada la cobertura pública universal del Sistema Nacional de Salud en España, lo cual es otra de las fortalezas del estudio.

También es una fortaleza que se trata de un estudio multicéntrico, realizado en numerosas regiones de España, incluyendo zonas urbanas y rurales, con una amplia variabilidad geográfica de los datos, especialmente de aquellos relativos a ingestas dietéticas.

Conclusiones

Las personas con AF de primer grado presentan mayor riesgo de desarrollar CCR que aquellas sin AF, y este riesgo se incrementa a medida que aumenta el número de familiares de primer grado afectados y cuando estos fueron diagnosticados antes de los 50 años.

¿Qué se sabe sobre el tema?

La historia familiar influye en el riesgo de cáncer colorrectal debido, por un lado, a mutaciones germinales (5-13%), pero cuando estas son omitidas, la agrupación familiar supone un 25-30% de los casos, y por tanto el ambiente compartido va a influir más que la herencia genética.

¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

La herencia es un factor de riesgo para el cáncer colorrectal, englobando la genética y el ambiente, y se destaca la importancia de la influencia del ambiente compartido en familia en su desarrollo.

¿Cuáles son las implicaciones de los resultados obtenidos?

En materia de prevención, la modificación de ciertos hábitos de vida en personas con antecedentes familiares puede ser una medida útil para disminuir el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.

Editora responsable del artículo

Clara Bermúdez-Tamayo.

Declaración de transparencia

La autora principal (garante responsable del manuscrito) afirma que este manuscrito es un reporte honesto, preciso y transparente del estudio que se remite a GACETA SANITARIA, que no se han omitido aspectos importantes del estudio, y que las discrepancias del estudio según lo previsto (y, si son relevantes, registradas) se han explicado.

Contribuciones de autoría

Conceptualización: M. Rubín-García, V. Martín y T. Fernández-Villa. Metodología: M. Rubín-García, V. Martín y Y. Benavente. Análisis formal: M. Rubín-García y V. Martín. Redacción y preparación del borrador: M. Rubín-García, V. Martín, F. Vitelli-Storelli, L. Álvarez-Álvarez, T. Fernández-Villa y Y. Benavente. Revisión y edición: M. Rubín-García, V. Martín, F. Vitelli-Storelli, V. Moreno, N. Aragonés, E. Adarnaz, J. Alonso-Molero, J.J. Jiménez-Moleón, P. Amiano, G. Fernández-Tardón, A. Molina-Barceló, J. Alguacil, M. Dolores-Chirlaque, L. Álvarez-Álvarez, B. Pérez-Gómez, T. Dierssen-Sotos, R. Olmedo-Requena, M. Guevara, T. Fernández-Villa, M. Pollán y Y. Benavente. Supervisión: V. Martín y T. Fernández-Villa. Administración del proyecto: N. Aragonés y M. Pollán. Adquisición de financiación: V. Martín, V. Moreno, N. Aragonés, E. Adarnaz, J.J. Jiménez-Moleón, P. Amiano, G. Fernández-Tardón, J. Alguacil, B. Pérez-Gómez, T. Dierssen-Sotos, M. Pollán y Y. Benavente. Todas las personas firmantes han leído y aceptado la versión final del manuscrito.

Agradecimientos

A la Dra. Gemma Castaño Vinyals y al Dr. Manolis Kogevinas por su colaboración en el proyecto.

Financiación

El estudio fue parcialmente financiado por la «Acción Transversal del Cáncer», aprobada por el Consejo del Ministerio de España el 11 de octubre de 2007, por el Instituto de Salud Carlos III-FEDER (PI08 / 1770, PI08 / 0533, PI08 / 1359, PS09 / 00773-Cantabria, PS09 / 01286-León, PS09 / 01903-Valencia, PS09 / 02078-Huelva, PS09 / 01662-Granada, PI11 / 01403, PI11 / 01889-FEDER, PI11 / 00226, PI11 / 01810, PI11 / 02213, PI12 / 00488, PI12 / 00265, PI12 / 01270, PI12 / 00715, PI12 / 00150, PI14 / 01219, PI14 / 0613, PI15 / 00069, PI15 / 00914, PI15 / 01032, PI17CIII / 00034), así como a través de CIBERESP CB06/02/0073, cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). También cuenta con el apoyo de la Fundación Marqués de Valdecilla (API 10/09), el ICGC International Cancer Genome Consortium CLL (el proyecto ICGC CLL-Genome Project está financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad español a través del Instituto de Salud Carlos III y la Red

Temática de Investigación del Cáncer del Instituto de Salud Carlos III [RD12 / 0036/0036]), la Junta de Castilla y León (LE22A10-2), la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI-0571-2009, PI-0306-2011, salud201200057018tra), la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana (AP.061/10), RecerCaixa (2010ACUP 00310), el Gobierno Regional del País Vasco, la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia, la Comisión Europea de subvenciones FOOD-CT-2006-036224-HIWATE, la Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), la Generalitat de Catalunya - Agencia de Gestión Universitaria e Investigación Becas (AGAUR) y 2017SGR01085. Becas 2017SGR723 y 2014SGR850 de la Fundación Caja de Ahorros de Asturias y de la Universidad de Oviedo. ISGlobal agradece el apoyo del Ministerio de Ciencia e Innovación de España a través del Programa Centro de Excelencia Severo Ochoa 2019-2023 (CEX2018-000806-S), y el apoyo de la Generalitat de Catalunya a través del Programa CERCA. M. Rubín-García cuenta con el apoyo del Ministerio de Educación de España (FPU17/06488).

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editores. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. Disponible en: <http://publications.iarc.fr/586>.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018. (Consultado el 11/12/2018.) Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>.
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). El cáncer en España 2018. Madrid; 2018. (Consultado el 10/1/2019.) Disponible en: <https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las.Cifras.del.cancer.en.Espana2018.pdf>.
4. Yang T, Li X, Montazeri Z, et al. Gene-environment interactions and colorectal cancer risk: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Int J Cancer*. 2019;145:2315-29.
5. Carroll JC, Campbell-Scherer D, Permaul JA, et al. Assessing family history of chronic disease in primary care: prevalence, documentation, and appropriate screening. *Can Fam Physician*. 2017;63:58-67.
6. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, et al. Screening for colorectal cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2016; Report No.: 14-05203-EF-1.
7. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah population database. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1618-26.
8. Samadder NJ, Smith KR, Mineau GP, et al. Familial colorectal cancer risk by subsite of primary cancer: a population-based study in Utah. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:573-80.
9. Plath J, Siebenhofer A, Koné I, et al. Frequency of a positive family history of colorectal cancer in general practice: a cross-sectional study. *Fam Pract*. 2017;34:30-5.
10. Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genet Med*. 2015;17:702-12.
11. Carr PR, Weigl K, Jansen L, et al. Healthy lifestyle factors associated with lower risk of colorectal cancer irrespective of genetic risk. *Gastroenterology*. 2018;155:1805-15, e5.
12. Murphy N, Ward HA, Jenab M, et al. Heterogeneity of colorectal cancer risk factors by anatomical subsite in 10 European countries: a multinational cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1323-31, e6.
13. Pust AB, Alison R, Blanks R, et al. Heterogeneity of colorectal cancer risk by tumour characteristics: large prospective study of UK women. *Int J Cancer*. 2017;140:1082-90.
14. Ibáñez-Sanz G, Díez-Villanueva A, Alonso MH, et al. Risk model for colorectal cancer in Spanish population using environmental and genetic factors: results from the MCC-Spain study. *Sci Rep*. 2017;7:43263.
15. Andrieu N, Launoy G, Guillois R, et al. Estimation of the familial relative risk of cancer by site from a French population based family study on colorectal cancer (CCREF study). *Gut*. 2004;53:1322-8.
16. Castaño-Vinyals G, Aragonés N, Pérez-Gómez B, et al. Population-based multicase-control study in common tumors in Spain (MCC-Spain): rationale and study design. *Gac Sanit*. 2015;29:308-15.
17. MCC-Spain. Protocolo de estudio MCC-SPAIN acción transversal del cáncer CIBERESP, versión 16. España: CIBERESP; 2012. (Consultado el 15/2/2017.) Disponible en: http://www.mccspain.org/wp-content/uploads/2016/04/01.PROTOCOLO_ESTUDIO.MCC.v16.pdf.
18. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 13*. College Station, TX, USA: StataCorp LP; 2013.

19. Weigl K, Jansen L, Chang-Claude J, et al. Family history and the risk of colorectal cancer: the importance of patients' history of colonoscopy. *Int J Cancer.* 2016;139:2213–20.
20. Butterworth A. Family history as a risk factor for common, complex disease: an independent, epidemiological assessment of the evidence for familial risk of disease. Public Health Genetics Unit. 2007. Disponible en: www.PHGFoundation.org.
21. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2992–3003.
22. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2006;42:216–27.
23. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:114–24.
24. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med.* 1995;46:371–9.
25. Graff RE, Möller S, Passarelli MN, et al. Familial risk and heritability of colorectal cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1256–64.
26. Cho YA, Lee J, Oh JH, et al. Genetic risk score, combined lifestyle factors and risk of colorectal cancer. *Cancer Res Treat.* 2019;51:1033–40.
27. Kantor ED, Giovannucci EL. Gene-diet interactions and their impact on colorectal cancer risk. *Curr Nutr Rep.* 2015;4:13–21.
28. Kantor ED, Hutter CM, Minnier J, et al. Gene-environment interaction involving recently identified colorectal cancer susceptibility loci. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:1824–33.
29. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1994;331:1669–74.
30. Buffill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med.* 1990;113:779–88.
31. Lindblom A. Different mechanisms in the tumorigenesis of proximal and distal colon cancers. *Curr Opin Oncol.* 2001;13:63–9.
32. Haug U, Riedel O, Cholmakow-Bodechtel C, et al. First-degree relatives of cancer patients: a target group for primary prevention? A cross-sectional study. *Br J Cancer.* 2018;118:1255–61.
33. Robb KA, Miles A, Wardle J. Demographic and psychosocial factors associated with perceived risk for colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Prev Biomark.* 2004;13:366–72.
34. Ruffin MT, Nease DE, Sen A, et al. Effect of preventive messages tailored to family history on health behaviors: the Family Healthware Impact Trial. *Ann Fam Med.* 2011;9:3–11.
35. Romaguera D, Gracia-Lavedan E, Molinuevo A, et al. Adherence to nutrition-based cancer prevention guidelines and breast, prostate and colorectal cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *Int J Cancer.* 2017;141:83–93.