

## Faktor Risiko Kanker Kolorektal

Naufal Rasyid Aswan<sup>1</sup>, Rizki Hanriko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Kanker kolorektal adalah kanker pada kolon atau rektum. Kanker kolorektal merupakan kanker ketiga yang paling sering pada pria dan kedua pada wanita, dan, menurut data dari *World Health Organization* (WHO), kanker kolorektal menyumbang hampir 1,4 juta kasus baru setiap tahun di seluruh dunia. Pada tahun 2017, ada 1,8 juta kasus kanker kolorektal di seluruh dunia, dengan tingkat insidensi standar mencapai 23,2 kasus per 100.000 orang-tahun. Artikel ini merupakan tinjauan pustaka yang disusun untuk menganalisis faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian kanker kolorektal. Referensi yang digunakan merupakan artikel yang diterbitkan antara tahun 2012-2022. Faktor risiko kanker kolorektal dibagi menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi yang paling dominan adalah riwayat terkena IBD, kemudian diikuti oleh riwayat kanker dalam keluarga, riwayat menderita diabetes, usia dan jenis kelamin. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi yang paling dominan adalah stres psikososial, kemudian diikuti oleh konsumsi alkohol, riwayat merokok, dan obesitas.

**Kata kunci:** Faktor risiko, kanker kolorektal

## Colorectal Cancer Risk Factors

### Abstract

Colorectal cancer is cancer of the colon or rectum. Colorectal cancer is the third most common cancer in men and second in women, and according to data from the World Health Organization (WHO), colorectal cancer accounts for nearly 1.4 million new cases every year worldwide. In 2017, there were 1.8 million cases of colorectal cancer worldwide, with a standard incidence rate of 23.2 cases per 100,000 person-years. This article is a literature compiled to analyze the risk factors associated with colorectal events. The references used are articles published between 2012-2022. Colorectal cancer risk factors are divided into modifiable risk factors and non-modifiable risk factors. The most dominant non-modifiable risk factor is a history of IBD, followed by a family history of cancer, history of diabetes, age and gender. The most dominant modifiable risk factor is psychosocial stress, followed by alcohol consumption, smoking history, and obesity.

**Keywords:** Risk factors, colorectal cancer

Korespondensi: Naufal Rasyid Aswan, Alamat Jl. Lintas Timur Unit V Banjar Baru Tulang Bawang, HP 085273855673, e-mail: [naufalrasyid42@gmail.com](mailto:naufalrasyid42@gmail.com)

### Pendahuluan

Kanker merupakan suatu penyakit yang tidak menular dan degeneratif. Kanker adalah kelainan yang timbul akibat berkembangnya sel-sel abnormal yang bermutasi di luar kendali dan memiliki kemampuan untuk merusak dan bermetastasis (menyebarkan) dalam jaringan tubuh lainnya, sehingga menjadikan kanker sebagai salah satu penyebab mortalitas di dunia.

Kanker kolorektal adalah kanker ketiga yang paling sering pada pria dan kedua pada wanita, dan menurut data dari *World Health Organization* (WHO), kanker kolorektal menyumbang hampir 1,4 juta kasus baru setiap tahun di seluruh dunia. Kanker kolorektal adalah kanker yang terjadi di kolon atau rektum, selama lebih dari 40 tahun.<sup>1</sup>

Insidensi kanker kolorektal terus mengalami peningkatan, baik di negara berpenghasilan tinggi maupun di negara berpenghasilan rendah.<sup>2</sup> Pada tahun 2017, ada 1,8 juta kasus kanker kolorektal di seluruh dunia, dengan tingkat insidensi standar mencapai 23,2 kasus per 100.000 orang-tahun, yang meningkat 9,5% pada tahun 1990–2017. Kanker kolorektal pada tahun 2017 menyebabkan 896.000 kematian di seluruh dunia.<sup>3</sup>

Terdapat dua faktor risiko kanker kolorektal, yakni faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah usia, jenis kelamin, riwayat penyakit, dan faktor keturunan. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah konsumsi daging merah, obesitas, konsumsi alkohol, rokok, dan stres psikososial.<sup>3,4</sup>

Tujuan dari penulisan artikel ini adalah

untuk mengetahui faktor risiko yang berhubungan dengan kanker kolorektal. Artikel ini berfungsi untuk memudahkan pembaca dalam mengambil intisari dan membahas penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.

## Isi

Artikel ini merupakan tinjauan pustaka, yaitu sebuah studi kepustakaan yang menggunakan sumber data sekunder berupa artikel dari berbagai jurnal internasional. Tinjauan pustaka ini menggunakan referensi terbitan periode 2012 - 2022 yang dianggap relevan untuk dijadikan rujukan. Referensi tersebut didapatkan dari *literature searching* dari Pubmed, NCBI, dan Google Scholar dengan kata kunci "*risk factor*" dan "*colorectal cancer*". Referensi yang dikumpulkan tersebut kemudian dianalisis secara sistematis dengan melakukan identifikasi, penilaian, dan interpretasi. Selanjutnya referensi tersebut akan diringkas dan dibahas untuk mendapatkan kesimpulan.

Sebuah penelitian yang dilakukan di Polandia menunjukkan bahwa usia merupakan faktor yang berpengaruh dengan kejadian kanker kolorektal. Kanker kolorektal jarang terjadi sebelum usia 40 tahun, insiden mulai meningkat secara signifikan antara usia 40 dan 50 tahun, dan angka kejadian meningkat setiap dekade berikutnya. Lebih dari 90% kasus kanker kolorektal terjadi pada orang berusia di atas 50 tahun. Insidennya lebih dari 50 kali lebih tinggi pada orang berusia 60-79 tahun daripada orang di bawah 40 tahun.<sup>1</sup>

Peningkatan usia 5 tahun dikaitkan dengan peningkatan peluang 1,54 kali lipat untuk kanker proksimal, menyoroti pergeseran kanker usus besar distal ke proksimal yang signifikan. Berbagai penelitian telah menunjukkan temuan terkait usia pada kanker proksimal ini sangat kuat di kalangan wanita. Peningkatan risiko karena usia dapat dikaitkan dengan perubahan produksi atau komposisi asam empedu, yang ditemukan terkait dengan karsinogenesis kolorektal di kolon proksimal. Pada wanita pascamenopause khususnya, Lida et al mendalilkan bahwa penurunan sekresi estrogen dapat menyebabkan peningkatan produksi asam empedu sekunder dan selanjutnya meningkatkan risiko kanker kolorektal.<sup>19,20,21</sup>

Jenis kelamin juga merupakan faktor risiko. Laki-laki memiliki peningkatan risiko kanker kolorektal di semua lokasi. Risiko kanker kolorektal pada laki-laki meningkat lebih dari dua kali kemungkinan kanker kolon, dan hampir tiga kali lipat kemungkinan kanker rektum dibandingkan dengan perempuan. Studi sebelumnya mengatakan bahwa sifat protektif kanker kolorektal pada wanita berasal dari terapi penggantian hormon atau penggunaan kontrasepsi oral. Beberapa penelitian mencatat bahwa efek protektif hormon dapat menjelaskan peningkatan perbedaan risiko kanker rektum antara pria dan wanita.<sup>22,23</sup>

Riwayat terkena *inflammatory bowel disease* (IBD) merupakan faktor risiko yang berkaitan dengan kanker kolorektal. Pasien dengan IBD kronis memiliki risiko dua kali lipat untuk terkena kanker kolorektal. IBD ditandai dengan peradangan di usus besar dalam jangka waktu yang lama. Peradangan menghasilkan pelepasan abnormal sitokin pertumbuhan, aliran darah berlebih, radikal bebas metabolik, dan faktor lain yang mempengaruhi karsinogenesis. Penyebab utama di balik IBD adalah *Colitis ulcerative* dan *Crohn disease*.<sup>12</sup>

*Colitis ulcerative* ditandai dengan peradangan dan bisul di usus besar. Penyebab utamanya masih belum diketahui, meskipun pola makan, stres, dan olahraga diketahui memperburuk kondisi tersebut. *Colitis ulcerative* diyakini sebagai kelainan autoimun, yang mengikuti infeksi virus atau bakteri dan diketahui memiliki komponen keturunan. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa *Colitis ulcerative* meningkatkan risiko kanker kolorektal sebesar 2,4 kali. *Crohn disease* juga merupakan peradangan usus besar autoimun, dan sebagian turun-temurun, tetapi muncul dengan peradangan yang menembus lebih dalam dan kurangnya ulkus usus. *Crohn disease* meningkatkan risiko kanker kolorektal sebesar 2 - 6 kali. Kedua IBD lebih sering terjadi di negara maju dan prevalensinya tampaknya meningkat seiring berjalannya waktu.<sup>24,25</sup>

Riwayat penyakit yang juga berkaitan dengan insidensi kanker kolorektal adalah diabetes melitus. Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia kronis, yang diakibatkan oleh kelainan sekresi dan/atau kerja insulin. Diperkirakan sekitar 460 juta orang di seluruh dunia saat ini menderita diabetes dan

jumlahnya akan terus bertambah. Data epidemiologi menunjukkan bahwa diabetes merupakan faktor risiko independen untuk beberapa kanker gastrointestinal, termasuk kanker kolorektal.<sup>26,27</sup> Individu dengan diabetes tipe 2 memiliki risiko 2-3 kali lebih besar terkena kanker kolorektal dibandingkan dengan populasi non-diabetes.<sup>28,29</sup> Perkembangan kanker kolorektal diduga terkait dengan peningkatan konsentrasi insulin dan kondisi peradangan yang terkait dengan penyakit tersebut. Hiperinsulinemia dapat berkontribusi terhadap kankerogenesis kolorektal secara langsung dengan menstimulasi proliferasi sel kolon dan secara tidak langsung dengan meningkatkan level *insulin-like growth factor 1* (IGF-1). IGF-1 adalah faktor mitogenik yang meningkatkan pertumbuhan sel dan menurunkan kematian sel.<sup>26</sup>

Kanker kolorektal berkaitan dengan riwayat kanker dalam keluarga. Hingga 30% dari pasien kanker kolorektal memiliki riwayat keluarga dengan neoplasma. Mereka yang memiliki kerabat tingkat pertama dengan penyakit ini memiliki risiko 2-4 kali lebih tinggi. Risiko yang meningkat juga melampaui kerabat tingkat pertama.<sup>22</sup>

Sindrom herediter yang paling umum adalah sindrom Lynch, yang menyumbang 2-4% dari semua kasus. Seperti kebanyakan sindrom kanker kolorektal herediter, sindrom Lynch menghadirkan pola dominan herediter. Mereka yang mengidap penyakit ini memiliki risiko terkena kanker kolorektal pada usia 50 tahun, dan sekitar risiko tersebut mengalami peningkatan pada usia 70 tahun (walaupun pria masih memiliki risiko lebih tinggi daripada wanita). Kondisi ini juga meningkatkan risiko kanker esofagus, endometrium, usus kecil, ovarium, dan abdomen. *Familial adenomatous polyposis* (FAP) adalah sindrom predisposisi kedua yang paling sering, meskipun menyumbang kurang dari 1% dari semua kasus. Sebagai kondisi poliposis, pasien dengan FAP hadir dengan ribuan polip kolorektal pra-kanker yang tumbuh pada usia 10-12 tahun [28]. Saat adenoma ini tumbuh, peluang karsinogenesis meningkat, sampai-sampai penderita FAP memiliki risiko hampir pasti terkena pada usia 40 tahun.<sup>30</sup>

Pola hidup yang salah, seperti konsumsi daging merah berlebih juga terkait dengan

peningkatan risiko kanker kolorektal. *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR) pada tahun 2018 juga menyimpulkan bahwa bukti yang meyakinkan bahwa konsumsi daging merah meningkatkan risiko kanker kolorektal. Studi prospektif telah menunjukkan risiko 1,22 kali terkena kanker kolorektal di antara mereka yang makan paling banyak daging merah dan olahan. Sebuah metaanalisis dari 60 studi menemukan bahwa konsumsi daging merah dan daging olahan meningkatkan risiko kanker kolorektal.<sup>11</sup>

Faktor mekanistik yang mungkin menghubungkan antara konsumsi daging merah dengan insidensi dan diferensiasi kanker kolorektal adalah *N-nitroso compounds* (NOCs), *heterocyclic amines* (HCAs), *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAHs), *heme iron*, *polyunsaturated fatty acid* (PUFA), *bile acids*, *non-human sialic acid* dan agen infeksius pada daging (parasit).<sup>31</sup>

Obesitas dan kurang olahraga merupakan faktor perilaku yang paling penting dalam perkembangan kanker kolorektal. *Body mass index* (BMI) dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal. Menurut banyak penelitian, orang dengan gaya hidup yang paling tidak banyak bergerak memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker kolorektal. Pria gemuk (BMI  $\geq 30$ ) memiliki risiko 1,29 kali lipat lebih besar terkena kanker kolorektal dan pada wanita gemuk memiliki risiko 1,15 kali lipat lebih besar terkena kanker kolorektal.<sup>12</sup> Sebuah metaanalisis dari 13 studi kohort menunjukkan bahwa peningkatan 5 kg berat badan dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal. BMI berlebih dapat meningkatkan insidensi dan memperburuk diferensiasi kanker kolorektal karena pertumbuhan sel tumor membutuhkan banyak energi yang dapat berasal dari adiposit. Adiposit jumlahnya sangat banyak pada pasien dengan BMI berlebih.<sup>13</sup>

Gaya hidup yang juga merupakan faktor risiko kanker kolorektal adalah merokok. *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2009 menyimpulkan bahwa merokok memang menyebabkan kanker kolon. Telah ditemukan bahwa pada perokok memiki risiko 1,18 kali terkena kanker kolorektal dibanding bukan.<sup>12</sup> Sebuah metaanalisis baru-baru ini dari 14 studi kohort

prospektif menemukan bahwa perokok dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk kanker kolorektal dibandingkan kepada bukan perokok. Risiko kematian akibat kanker kolorektal juga meningkat di kalangan perokok sebanyak 1,25 kali baik dalam morbiditas maupun mortalitas, hubungan tersebut lebih kuat pada kanker rektum daripada kanker kolon.<sup>12</sup>

Beberapa penelitian menyebabkan meningkatnya insidensi kanker kolorektal pada perokok disebabkan oleh zat toksik yang terkandung dalam rokok, seperti nikotin, karbon monoksida, nitrosamin, benzena, dan amonia.<sup>14</sup> Merokok pasif juga merupakan faktor risiko kanker kolorektal karena asap dari ujung rokok 4 kali lebih beracun daripada asap dari perokok. Perokok pasif menghirup karbon monoksida 3 kali lebih banyak, lebih dari 10 kali lebih banyak nitrosamin, 15 kali lebih banyak benzena, dan amonia hingga 70 kali lebih banyak pada ruangan tertutup daripada perokok aktif.<sup>1</sup>

Seperti halnya merokok, konsumsi alkohol secara berkaitan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal. Orang yang minum 2-3 gelas minuman beralkohol sehari memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker kolorektal.<sup>15</sup> Beberapa studi telah menemukan hubungan antara konsumsi alkohol dan peningkatan risiko kanker kolorektal. Sebuah metaanalisis dari 27 studi kohort dan 34 studi kasus-kontrol menemukan bahwa dibandingkan dengan mereka yang tidak pernah minum alkohol, ada peningkatan sebesar 1,21 kali terkena kanker kolorektal untuk peminum sedang (2 hingga 3 minuman sehari dan meningkat menjadi 1,52 kali terkena kanker kolorektal pada peminum berat ( $\geq 4$  minuman) dibanding bukan peminum alkohol. Zat karsinogen dalam alkohol adalah asetaldehida. Asetaldehida dapat merusak DNA dan mencetus timbulnya kanker.<sup>16</sup>

Bukti epidemiologi terbaru secara umum menunjukkan bahwa faktor psikososial, termasuk stres, dapat dianggap sebagai faktor risiko untuk jenis kanker tertentu, termasuk kanker kolorektal. Sebuah studi *case control* oleh Azizi dan Esmaeila di 4 rumah sakit Iran ditemukan hubungan signifikan antara stres dan kanker rektum. Orang yang memiliki masalah psikologis 2,49 kali lebih tinggi terkena kanker kolorektal

terkait dengan kematian dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>17</sup> Kikuchi et al menganalisis data peserta dari *Japan Collaborative Cohort Study* untuk mengukur hubungan antara penilaian *stress* yang dirasakan dan kejadian kanker kolorektal. Mereka menemukan hubungan yang signifikan antara stres yang dirasakan sehari-hari dengan intensitas sedang atau tinggi/berat dan kejadian kanker rektum, misalnya peningkatan risiko 2,16 kali lipat pada perempuan dan 1,75 kali lipat pada laki-laki.<sup>18</sup>

### Ringkasan

Kanker adalah kelainan yang timbul akibat berkembangnya sel-sel abnormal yang bermutasi di luar kendali dan memiliki kemampuan untuk merusak dan bermetastasis (menyebarkan) dalam jaringan tubuh lainnya, sehingga menjadikan kanker sebagai salah satu penyebab mortalitas di dunia dan kanker kolorektal adalah kanker yang terjadi di kolon atau rektum. Terdapat dua faktor risiko kanker kolorektal, yakni faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah usia, jenis kelamin, riwayat penyakit, dan faktor keturunan. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah konsumsi daging merah, obesitas, konsumsi alkohol, dan stres psikososial.<sup>3,4</sup>

Lebih dari 90% kasus kanker kolorektal terjadi pada orang berusia di atas 50 tahun. Insidennya lebih dari 50 kali lebih tinggi pada orang berusia 60-79 tahun daripada orang di bawah 40 tahun.<sup>1</sup> Peningkatan usia 5 tahun dikaitkan dengan peningkatan peluang untuk kanker proksimal. Jenis kelamin juga merupakan faktor risiko. Laki-laki memiliki peningkatan risiko kanker kolorektal di semua lokasi. Risiko kanker kolorektal pada laki-laki meningkat lebih dari dua kali kemungkinan kanker kolon, dan hampir tiga kali lipat kemungkinan kanker rektum dibandingkan dengan perempuan. Faktor lainnya yang juga berkaitan adalah riwayat terkena IBD dan diabetes melitus serta riwayat. Pasien dengan riwayat kanker dalam keluarga juga berpeluang besar terkena neoplasma.<sup>22, 26, 24,25</sup>

Pola hidup yang salah, seperti konsumsi daging merah berlebih juga terkait dengan

peningkatan risiko kanker kolorektal melalui faktor mekanistik (NOCs), (HCAs), (PAHs), (PUFA), *bile acids*, *non-human sialic acid* dan agen infeksius pada daging (parasit).<sup>31</sup> Obesitas juga merupakan faktor perilaku yang paling penting dalam perkembangan kanker kolorektal. BMI dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal.<sup>13</sup>

Gaya hidup yang juga merupakan faktor risiko kanker kolorektal adalah merokok baik dalam morbiditas maupun mortalitas, hubungan tersebut lebih kuat pada kanker rektum daripada kanker kolon.<sup>12</sup> Seperti halnya merokok, konsumsi alkohol secara berkaitan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal. Orang yang minum 2-3 gelas minuman beralkohol sehari memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker kolorektal.<sup>15</sup> Faktor gaya hidup yang berpengaruh juga terhadap kanker kolorektal adalah stres psikososial. stres psikososial memiliki hubungan yang signifikan antara stres yang dirasakan sehari-hari dengan intensitas sedang atau tinggi/berat dan kejadian kanker rektum.<sup>18</sup>

### Simpulan

Faktor risiko kanker kolorektal dibagi menjadi faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi adalah usia, jenis kelamin, riwayat penyakit, dan faktor keturunan. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi adalah konsumsi daging merah, obesitas, konsumsi alkohol, dan stres psikososial. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi yang paling dominan adalah riwayat terkena IBD, kemudian diikuti oleh riwayat kanker dalam keluarga, riwayat menderita diabetes, usia dan jenis kelamin. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi yang paling dominan adalah stres psikososial, kemudian diikuti oleh konsumsi alkohol, riwayat merokok, dan obesitas.

### Daftar Pustaka

- Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Strykowska-Góra A, Rudzki S. Title: Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Cancer Control*. 2022;29(1):1-15.
- American Cancer Society . Atlanta, Georgia: American Cancer Society; 2021.
- Goodarzi E, Beiranvand R, Naemi H, Momenabadi V, Khazaei Z. Worldwide incidence and mortality of colorectal cancer and human development index (HDI): an ecological study. *WCRJ*. 2019;6(1):1-8.
- GBD 2017 Colorectal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):913-933.
- Cronin KA, Lake AJ, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: national cancer statistics. *Cancer*. 2018;124(13):2785-2800.
- Martono M. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Stroke Pada Usia Produktif. *J Keperawatan Muhammadiyah*. 2022;7(1):287-92.
- Firuzi KN, Khamsiyati SI, Lahdji A, Yekti M. Analisis Faktor Risiko Serangan Stroke Berulang pada Pasien Usia Produktif. *Medica Arter*. 2022;4(1):1-10.
- Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer. *Cancer*. 2012;118(14):3636-3644.
- Kawakatsu Y, Koyanagi YN, Oze I, et al. Association between socioeconomic status and digestive tract cancers: a case-control study. *Cancers*. 2020;12(11):3258.
- Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1599-1600.
- Zhao Z, Feng Q, Yin Z, et al. Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(47):83306-83314.
- Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterol Rev*. 2019;14(2):89-103.
- Karahalios A, Simpson JA, Baglietto L, et al. <https://www.cancer.org/>. Accessed November 11, 2022.

- Change in weight and waist circumference and risk of colorectal cancer: results from the Melbourne collaborative cohort study. *BMC Cancer*. 2016;16:157.
14. Ordóñez-Mena JM, Walter V, Schöttker B, et al. Impact of prediagnostic smoking and smoking cessation on colorectal cancer prognosis: a meta-analysis of individual patient data from cohorts within the CHANCES consortium. *Ann Oncol*. 2018;29(2):472-483.
  15. Lutgens MWMD, van Oijen MGH, van der Heijden GJMG, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):789-799.
  16. McNabb S, Harrison TA, Albanes D, et al. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2020;146(3):861-873.
  17. Azizi H, Esmaeili ED. Stressful life events and risk of colorectal cancer: a case-control study of Iran, 16; 2015:2403-2407.
  18. Kikuchi N, Nishiyama T, Sawada T, et al. Perceived stress and colorectal cancer incidence: the Japan collaborative cohort study. *Sci Rep*. 2017;7:40363.
  19. Lansdorp-Vogelaar I, Kuntz KM, Knudsen AB, et al. Contribution of screening and survival differences to racial disparities in colorectal cancer rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21:728-36.
  20. Kim SE, Paik HY, Yoon H. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015;21:5167-75.
  21. Park HC, Shin A, Kim BW. Data on the characteristics and the survival of Korean patients with colorectal cancer from the Korea central cancer registry. *Ann Coloproctol*. 2013;29:144-9.
  22. De Rosa M, Pace U, Rega D, et al. Genetics, diagnosis and management of colorectal cancer (Review) *Oncol Rep*. 2015;34:1087-96.
  23. Ricciardiello L, Ahnen DJ, Lynch PM. Chemoprevention of hereditary colon cancers: time for new strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13:352-61.
  24. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:639-45.
  25. Castano-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:645-59.
  26. Ma Y., Yang W., Song M., Smith-Warner S.A., Yang J., Li Y., Ma W., Hu Y., Ogino S., Hu F.B., et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br. J. Cancer*. 2018;119:1436-1442.
  27. Pang Y., Kartsonaki C., Guo Y., Chen Y., Yang L., Bian Z., Bragg F., Millwood I., Shen L., Zhou S., et al. Diabetes, plasma glucose and incidence of colorectal cancer in Chinese adults: A prospective study of 0.5 million people. *J. Epidemiol. Community Health*. 2018;72:jech-2018.
  28. Yao C., Nash G.F., Hickish T. Management of colorectal cancer and diabetes. *J. R. Soc. Med*. 2014;107:103-109.
  29. eeters P.J., Bazelier M.T., Leufkens H.G., de Vries F., De Bruin M.L. The risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: Associations with treatment stage and obesity. *Diabetes Care*. 2015;38:495-502.
  30. American Cancer Society . *Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019*. Atlanta: American Cancer Society; 2017.
  31. Aykan NF. Red Meat and Colorectal Cancer. *Oncol Rev*. 2015;9(1):288.