

Artículo original

Uso de aceites esenciales como agentes quimiopreventivos contra el cáncer colorrectal

Páez-Hernández G. (1), Espinosa-Andrews H. (2), Castillo-Herrera G. A.(3), Herrera-Rodríguez S. E.(4)

(1) Maestría en Ciencias en Innovación Biotecnológica, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C. (CIATEJ); (2) Investigador Titular, CIATEJ, Unidad Tecnología alimentaria.; (3) Investigador Titular, CIATEJ, Unidad Tecnología alimentaria. (4) Investigador Titular, CIATEJ Unidad Biotecnología Médica y Farmacéutica.

Resumen

Introducción: La incidencia del cáncer colorrectal ha incrementado en los últimos años. En México, es el tercer tipo de cáncer con mayor prevalencia tanto para hombres como para mujeres. Suele ser asintomático en las primeras etapas, por lo que es detectado en etapas avanzadas cuando representa una enfermedad incurable. Además, los tratamientos aplicados para tratar el cáncer colorrectal presentan efectos secundarios adversos que comprometen la salud del paciente. Por tal motivo, actualmente se está promoviendo el uso de compuestos naturales como agentes quimiopreventivos. Los aceites esenciales son mezclas complejas de compuestos volátiles, provenientes de diversas fuentes naturales. **Objetivo:** Esta revisión discute el potencial terapéutico y los mecanismos de acción de aceites esenciales en diversas líneas celulares de cáncer colorrectal. **Resultados y conclusiones:** Diversos estudios han demostrado que los aceites esenciales presentan un efecto anticancerígeno en diferentes líneas celulares de cáncer colorrectal, por lo que representan una alternativa efectiva como agentes quimiopreventivos y coadyuvantes en el tratamiento contra el cáncer colorrectal.

Palabras clave: quimiopreención, aceites esenciales, cáncer colorrectal

Abstract

Introduction: The incidence of colorectal cancer has increased in recent years. In the case of Mexico, colorectal cancer is the third type of cancer with the highest prevalence among both men and women. Colorectal cancer is usually asymptomatic in early stages for what; usually is detected in advanced stages when it represents an incurable disease, besides that, the treatments that are used currently to treat it shows side effects that compromise the health of the patient. For this reason, the use of natural compounds as chemopreventive agents is currently being promoted. Essential oils are complex mixtures of volatiles compounds, from natural sources. **Aim:** This review discusses the therapeutic potential and the mechanisms of action of essential oils in different cells lines of colorectal cancer. **Results and conclusions:** Several studies show, that some essential oils present an anticancer effect in cell lines of colorectal cancer, therefor represent an effective alternative as chemopreventive agents, which can be coadjuvants in the treatment of colorectal cancer. This review discusses the therapeutic potential and the mechanisms of action of essential oils in different cells lines of colorectal cancer.

Keywords: chemoprevention, essential oils, cancer colorectal.

Cáncer

Cáncer es un término que se utiliza para un amplio rango de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Es caracterizada por la multiplicación acelerada y descontrolada de células anormales. La OMS ha declarado al cáncer como la principal causa de muerte a nivel mundial.¹ En

el 2015, se reportaron 8.8 millones de defunciones debido a esta enfermedad. El cáncer pulmonar es el tipo de cáncer con mayor número de defunciones al año, son cinco tipos de cáncer los que presentan el mayor número de defunciones por año, como se observa en la Tabla 1.

Tabla 1.

Tipos de cáncer con mayor número de defunciones²

Tipo de cáncer	Número de defunciones/ año
Pulmonar	1 690 000
Hepático	788 000
Colorrectal	774 000
Gástrico	754 000
Mama	571 000

En México, datos del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), registran 160 mil nuevos casos de cáncer cada año, 80 mil fallecimientos y cerca del 70 por ciento se diagnostica en etapas avanzadas de la enfermedad.³ La Figura 1 muestra los tipos de cáncer con mayor prevalencia en hombres de México en 2012 y la Figura 2 muestra los tipos de cáncer con mayor prevalencia en mujeres de México en 2012. Para ambos casos, el cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer con mayor prevalencia en México.

Figura 1.

Tipos de cáncer con mayor prevalencia en hombres de México 2012⁴

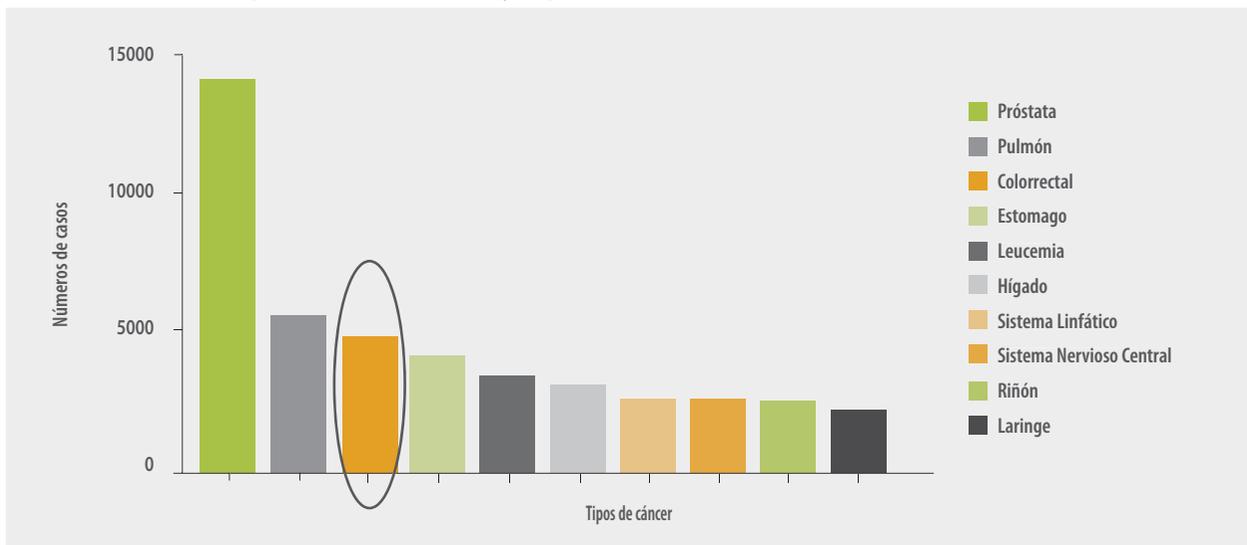
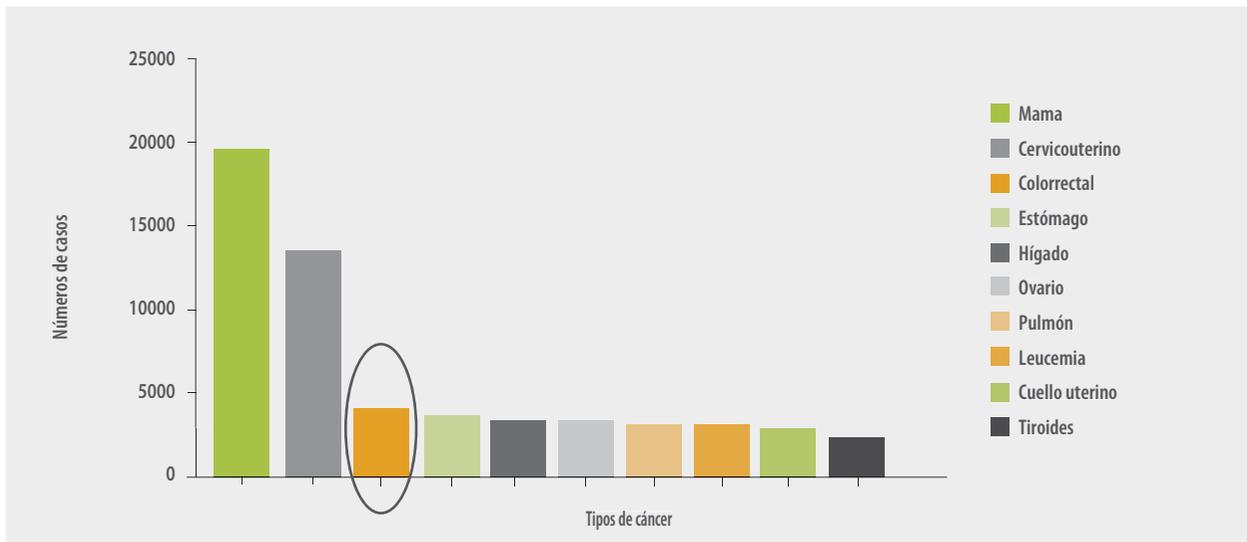


Figura 2.

Tipos de cáncer con mayor prevalencia en mujeres de México 2012⁴



Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal se puede llamar cáncer de colon o cáncer de recto, dependiendo del lugar donde se origine. Se puede presentar como una ocurrencia esporádica, un síndrome hereditario o dentro de una agrupación familiar. La proporción de cada causa varía en la población, siendo el cáncer colorrectal esporádico el que se presenta en una mayor proporción. El termino esporádico se utiliza para diferenciar el cáncer que se presenta en personas que no portan una mutación que les confiere susceptibilidad a la formación del tumor y también se utiliza para describir el cáncer que se forma en personas que no tiene antecedentes familiares de cáncer.^{5,6}

Generalmente, el cáncer colorrectal se desarrolla a partir de un pequeño pólipo adenomatoso que se agranda, se vuelve displásico y finalmente se transforma en cáncer invasivo.⁶ Los pólipos son crecimientos anormales que se forman en la pared interna del colon y suelen ser asintomáticos. El hecho de que los pólipos sean asintomáticos en etapas tempranas representa un grave problema, debido a que, el 35 por ciento de los casos diagnosticados presenta metástasis en los ganglios linfáticos cercanos y el 20 por ciento de nuevos casos se encuentra en etapa IV.⁷ Para este tipo de casos en etapas avanzadas, los tratamientos aplicados contra el cáncer colorrectal suelen ser poco efectivos.

Tratamiento contra el cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal se puede tratar con diversos tratamientos o la combinación de estos, dependiendo de la etapa en la que se encuentre. Dentro de los tratamientos más utilizados se encuentra el tratamiento quirúrgico, que consiste en el uso de cirugías como la polipectomía, en donde el cáncer se remueve como parte del pólipo el cual se corta en su tallo, y la colectomía que se aplica para

extraer todo o una parte del colon en donde se localiza el cáncer. El tipo de cirugía que se aplica depende de la etapa y de lugar donde se encuentre el tumor.⁸ Otro de los tratamientos que se aplican es la radioterapia que utiliza rayos de alta energía o partículas para destruir las células cancerosas. La eficacia de la radioterapia puede mejorar con el uso de otra tratamiento como la quimioterapia, a la combinación de ambos tratamientos se le conoce como quimiorradiación.⁹ Por su parte, la quimioterapia consiste en el uso de medicamentos para tratar el cáncer. El medicamento se puede aplicar de diversas maneras, ya sea, por vía oral, inyectados en una vena o inyectados directamente en una arteria. Los medicamentos más empleados para tratar el cáncer colorrectal son el 5-fluorouracilo (5-FU), Capecitabina (Xeloda), Irinotecán (Camptosar), Oxaliplatino (Eloxatin), Trifluridina y tipiracil (Lonsurf).¹⁰ El fluorouracilo es el agente quimioterapéutico más utilizado para el cáncer colorrectal. Su mecanismo de acción depende de la interferencia de la enzima timidilato sintasa en al menos dos fases diferentes del ciclo celular. La incorporación de fluorouracilo en el ADN y ARN de las células de cáncer de colon es la clave de su actividad.¹¹ Sin embargo, el fluorouracilo presenta una tasa de respuesta del 10 al 15 por ciento en el cáncer colorrectal en etapas avanzadas. Además, el uso de este tipo de medicamentos presenta ciertas desventajas debido a su alta toxicidad y su acción no específica que se relaciona con una serie de efectos secundarios.^{12,13} La quimioterapia no solo destruye células tumorales también destruye células que se dividen rápidamente como células del folículo piloso, membranas de la mucosa de la cavidad oral y del tracto gastrointestinal, eritrocitos y leucocitos¹⁴

Los diversos efectos secundarios que generan los tratamientos contra el cáncer colorrectal difieren del paciente y del tratamiento que se utilice¹⁵ La Figura 3 muestra algunos de los efectos secundarios que se pueden presentar en cada uno de los tratamientos, antes mencionados.

Figura 3.
Principales efectos secundarios de los tratamientos del cáncer de colon⁸⁻¹⁰

Tratamiento quirúrgico	Radioterapia	Quimioterapia
<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado Infecciones <ul style="list-style-type: none"> • Colostomía o ileostomía • Dolor • Adherencias 	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas • Cansancio • Irritación rectal • Incontinencia intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas y vomito <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Aumento de probabilidad de infecciones

Debido a los efectos adversos y al poco éxito de los tratamientos contra el cáncer en etapas avanzadas, se continúa con la búsqueda de tratamientos alternativos que presenten una mayor especificidad y por lo tanto eliminen o minimicen los efectos secundarios.

Quimioprevención

Con la finalidad de disminuir los índices de morbilidad y mortalidad causados por el cáncer, se ha promovido el uso de la quimioprevención, la cual, es una estrategia eficaz para retrasar o prevenir el proceso de carcinogénesis mediante la administración de un agente químico natural o sintético.^{16,17} La quimioprevención se produce en las fases iniciales de la carcinogénesis con la finalidad de evitar la interacción de carcinogénicos químicos con el ADN, mediante la inducción de enzimas de fase I y fase II para desintoxicar el carcinógeno.^{18,19}

El cáncer colorrectal se desarrolla, en un proceso de múltiples etapas que con lleva cierto tiempo para transformar de la secuencia de adenoma a carcinoma, este período de tiempo brinda una gran oportunidad para intervenir en el proceso de carcinogénesis. El cáncer colorrectal es un tipo de cáncer que se puede prevenir a través de la dieta.²⁰ Se ha demostrado, que existe una relación inversa entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de desarrollar cáncer.²¹ Esto se atribuye, a la presencia de más de 5000 fitoquímicos presentes en frutas, verduras, granos y algunas plantas, entre los que se encuentran los compuestos fenólicos, carotenoides, vitaminas, alcaloides, compuestos nitrogenados, compuestos organosulfurados y aceites esenciales. Los aceites esenciales presentan un efecto quimiopreventivo debido principalmente a la inducción de sistemas de defensa celular, que incluye la desintoxicación y el sistema de enzimas antioxidantes, así como la inhibición de diferentes vías de señalización, que culminan con la detención del ciclo celular y/o muerte celular.²²

Particularmente, los aceites esenciales han atraído un gran interés, debido a su compleja composición de compuestos volátiles, los que presentan una potente actividad antioxidante, anticancerígena y antimutagénica.²² Por lo que, los aceites esenciales de diferentes flores, plantas, cortezas y frutas juegan un papel importante como agentes quimiopreventivos.^{19,20,22-24} Se ha demostrado actividad citotóxica de aceites esenciales sobre diferentes líneas celulares de cáncer colorrectal en diversos estudios, Tabla 2.

Aceites esenciales

Los aceites esenciales son mezclas naturales y complejas de compuestos volátiles que se caracterizan por un fuerte olor, se extraen de diversas plantas aromáticas generalmente localizadas en países de clima templado a cálido.²⁵ Se han identificado más de 300 compuestos diferentes, en diversos aceites esenciales, que se han clasificado con base a sus estructuras química en tres grupos principales, el grupo mayoritario está formado por terpenos y terpenoides, los otros dos grupos incluyen los compuestos aromáticos (fenólicos) y en menor proporción los compuestos alifáticos (alcanos y alquenos). Todos estos compuestos se caracterizan por tener bajo peso molecular.²²

Los terpenos son una mezcla de hidrocarburos isoméricos de fórmula molecular $C_{10}H_{16}$, son clasificados en base al número de unidades de isopreno en monoterpenos, sesquiterpenos y diterpenos. Mientras que los terpenoides son terpenos que contienen oxígeno, como el ascaridol y el mentol.^{19,25} La Tabla 3 muestra algunos ejemplos de terpenos presentes en los aceites esenciales.

Tabla 3.
Terpenos presentes en aceites esenciales^{19,22}

Compuesto	Formula general	Ejemplos
Monoterpenos	$C_{10}H_{16}$	Limoneno, α -pineno, β -mirceno
Sesquiterpenos	$C_{15}H_{24}$	Cariofileno, Humuleno, α -farneseno
Diterpenos	$C_{20}H_{32}$	Cembreno C, Kaureno, Camforeno

Los compuestos aromáticos son derivados del fenilpropano. Dentro de este grupo se encuentra el cinamaldehído, vanilina, anetol, eugenol y safrol. Son menos abundantes, en comparación con los terpenos. Se pueden clasificar dos clases de compuestos aromáticos: los compuestos nucleares sustituidos y derivados de benceno en los que el sustituyente está directamente unido al anillo de benceno y los compuestos sustituidos en la cadena lateral.^{22,25}

Los aceites esenciales de plantas que crecen en entornos variados difieren en su composición y, por lo tanto, tienen diferentes usos terapéuticos como agentes antioxidantes, anti mutagénicos y anticancerígenos.^{19,22,26} Los aceites esenciales con potencial anticancerígeno pueden actuar

de dos maneras: como quimiopreventivos y como supresores de cáncer mediante diversos mecanismos.¹⁹

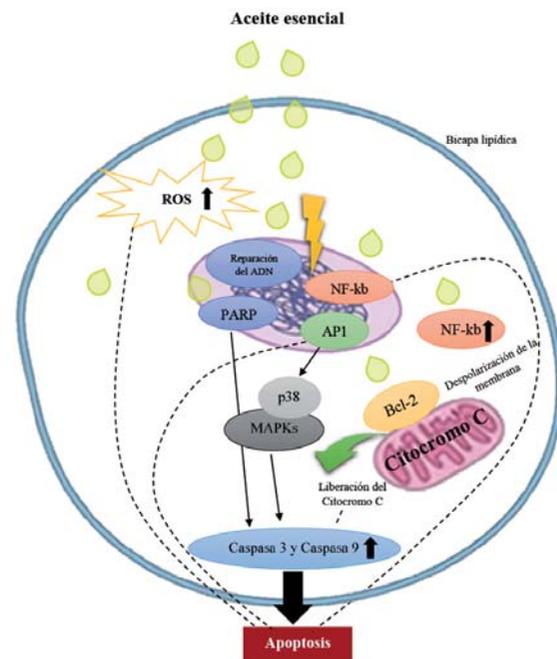
Mecanismo de acción de los aceites esenciales.

Se han identificado diversos mecanismos como la apoptosis, detención del ciclo celular, inhibición de la angiogénesis y la reparación del ADN, los cuales, son responsables del efecto anticancerígeno que presentan los aceites esenciales. Reduciendo, la proliferación de células cancerígenas, la metástasis y la resistencia a medicamentos, lo que los convierte en candidatos potenciales hacia terapias antineoplásicas adyuvantes.¹⁹

Uno de los mecanismos que pudieran servir en el tratamiento de cáncer es la muerte por apoptosis se conoce como muerte celular programada, caracterizada por contracción celular, condensación nuclear, formación de vesículas en la membrana, fragmentación en cuerpos apoptóticos unidos a la membrana y cambios en la membrana que finalmente conducen a la fagocitosis de la célula afectada.²⁷ Los mecanismos que conducen a la apoptosis son la modificación de diversas vías de señalización, daños en el material genético y cambios en los niveles de proteínas intracelulares; específicamente la relación de expresión de Bax/Bcl2 es uno de los principales indicadores de apoptosis. Aceites esenciales como el de *Citrus aurantifolia* produce la fragmentación de ADN de la línea celular de cáncer de colon SW-480, con incremento en la expresión de Bax y caspasa-3, y disminución en los niveles de expresión de Bcl2 en células incubadas con el aceite esencial durante 24 y 48 horas.²⁸ También, se ha demostrado que al cambiar los niveles de expresión de los genes Bax y Bcl2, se conduce la liberación del citocromo C al citosol, lo que conduce a la activación de la caspasa-9 que activa la formación de la caspasa-3, que a su vez aumenta la fosforilación de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), c-jun N-terminal quinasa y p38-MAPK. Se ha sugerido que los aceites esenciales pueden inducir la apoptosis mediante vías mitocondriales y MAPKs²⁹ La Figura 4 muestra las múltiples vías que inducen la apoptosis en las células de cáncer.

Figura 4 Los aceites esenciales al ser de carácter lipofílico, pasan a través de la pared celular y la membrana citoplásmica, alteran la estructura de sus diferentes capas de polisacáridos, ácidos grasos y fosfolípidos y los permeabilizan y actúan en diferentes vías de señalización. Aumentan los niveles intracelulares de ROS, lo que produce la apoptosis en las células

cancerosas. Producen alteraciones en la expresión de NF-κB y la unión adicional de NF-κB a ADN da lugar a la apoptosis en las células cancerosas. Los aceites esenciales activan a Bcl-2 y producen la despolarización de la membrana mitocondrial da como resultado la liberación del citocromo C al citoplasma, lo que activa vías de señalización que inducen a la apoptosis en células cancerosas. Finalmente, los aceites esenciales modulan los mecanismos de reparación del ADN actuando como inhibidores de la ADN polimerasa y conducen a la escisión de PARP lo que también conduce a la apoptosis de las células cancerosas.^{19,25}



Estudios recientes sugieren que las células cancerosas, en comparación con las células normales, están bajo un mayor estrés oxidativo asociado con la transformación oncogénica, alteraciones de la actividad metabólica y una mayor generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). El hecho de que las células cancerosas estén bajo un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) proporciona una oportunidad para inducir apoptosis en las células cancerosas, en función de su vulnerabilidad al incremento de las especies reactivas de oxígeno (ROS)³⁰ Debido a esta respuesta de las células cancerosas, el tratamiento con aceites esenciales ha resultado ser un tratamiento efectivo.¹⁹ El citral es un terpeno presente en el aceite esencial de *Cymbopogon citratus*, el cual, induce la apoptosis a través de la activación de p53 y el aumento del nivel de las especies reactivas de oxígeno (ROS) en líneas celulares de cáncer de colon HCT116 y HT29.³¹ El

incremento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) provoca un daño en el ADN lo que conduce a la muerte celular.

Los aceites esenciales tienen la capacidad de inducir daños a nivel de ADN que conduce a la muerte de las células cancerosas, esta actividad suele ser peligrosa si se presenta en las células normales. Sin embargo, una de las principales propiedades de los aceites esenciales es que suelen ser citotóxicos para las células cancerígenas, mientras que inducen la proliferación de las células normales, lo que representa una gran ventaja en el uso de aceites esenciales como agentes quimiopreventivos.^{19,25} Sheikh y cols. (2017), encontraron que el citral inhibe el crecimiento de las líneas celulares de cáncer colorrectal, en HCT116 presentó un IC_{50} = 52.63 μ M y para HT29 presentó un IC_{50} = 91.5 μ M a las 72 horas. Mientras que las exposiciones de 3.215 hasta 200 μ M del citral durante 72 horas, no causaron efectos citotóxicos en la línea celular CCD841-CoN de colon sano.³¹ El aceite esencial de *Salvia libanotica* inhibió el crecimiento en un 64 por ciento de la línea celular HTC116, mientras que en la línea celular FHs74 de intestino normal no presentó ningún efecto.³² La proliferación de las células normales se atribuye principalmente al potencial de reparación del ADN presente en varios aceites esenciales y sus constituyentes.

La detención de las fases (G1, S, G2 y metafase) del ciclo celular en la célula cancerosa representa otra oportunidad para prevenir su crecimiento y división. Varios puntos de control del ciclo celular actúan como posibles objetivos para el tratamiento del cáncer.¹⁹ Algunos compuestos presentes en los aceites esenciales han demostrado detener la fase G1 del ciclo celular, tal es el caso del eugenol, el cual, es un compuesto que se encuentra en el aceite de clavo y canela, inhibe la fase sub-G1 en un 37.84 y 33.29 por ciento en células HCT-15 Y HT29 respectivamente.³³ También el alcohol pachulí, que es un componente del aceite esencial de *Pogostemon cablin*, regula positivamente la expresión de p21 y suprime la expresión de ciclina D1 y quinasa 4 dependiente de la ciclina (CDK4) en las líneas celulares de cáncer de colon HCT116 y SW480. Debido a que p21 es un regulador negativo de la transición de fase G1, el aumento de la expresión de esta proteína por la acción del alcohol pachuli es indicativo de la inhibición del ciclo celular.³⁴

Debido a la capacidad del cáncer de propagarse a órganos adyacentes o distantes. Puesto que, las células

tumorales pueden penetrar en la sangre o en los vasos linfáticos, circular a través de la corriente intravascular y luego proliferar en otro sitio, generando metástasis. El crecimiento de la red vascular y linfática mediante angiogénesis y linfangiogénesis es fundamental para la diseminación metastásica del tejido canceroso.³⁵ Una forma eficiente de controlar el crecimiento de células cancerosas es a través de la inhibición del proceso de angiogénesis, pues limita el suministro de nutrientes necesarios. Ciertos medicamentos antitumorales utilizan este mecanismo.¹⁹ Para el caso de los aceites esenciales, se ha demostrado que el aceite esencial de *Citrus sinensis* inhibe la angiogénesis y metástasis en células de cáncer de colon SW480 y HT29. Se observó una disminución del 50 por ciento, en comparación con el control, de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) a las 72 horas, en las células tratadas con el aceite esencial.³⁶ La inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el indicador clave del comportamiento antiangiogénico mostrado por los aceites esenciales.

Conclusión

Los aceites esenciales han sido ampliamente utilizados en la medicina tradicional, debido a las diversas actividades biológicas que presentan.

En la presente revisión se muestra que los aceites esenciales pueden ser utilizados como agentes quimiopreventivos, debido a que presentan diversos mecanismos de acción como la apoptosis, detención del ciclo celular e inhibición de la angiogénesis, que permiten inhibir la proliferación de las células cancerosas, sin causar daños en las células normales. Sin embargo, es necesario realizar más estudios *in vitro* e *in vivo* que nos permitan elucidar y comprender las vías de señalización por las que se llevan a cabo los diferentes mecanismos de inhibición de la proliferación de las células de cáncer.

Por otro lado, la estabilidad y biodisponibilidad son dos parámetros claves necesarios para garantizar la eficacia terapéutica, por lo que actualmente se han desarrollado diversos trabajos en los que se hace uso de la nanotecnología para mejorar estas propiedades. Es un área que puede ser explotada para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas, con el uso de aceites esenciales o sus compuestos mayoritarios como agentes quimiopreventivos.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por "SEP-CONACYT Investigación Básica" CB- 2015-01-258118.

Tabla 2.
Aceites esenciales con actividad citotóxica en líneas celulares de cáncer colorrectal

Aceite esencial	Principales compuestos con actividad biológica	Líneas celulares	Referencias
Aceites esenciales de lavanda de cuatro diferentes especies	Linalool, acetato de linalino y el 1,8-cineol.	Caco-2 Lavandula hybrida (IC50= 913.2 µg/mL) Lavandula latifolia Medicus (IC50=779.8 µg/mL) Lavandula Vera D.C. (IC50= 1224 µg/mL) Lavandula angustifolia Miller. (IC50=1631 µg/mL)	[37]
Aceite esencial de <i>Cymbopogon flexuosus</i>	Geraniol, acetato de geraniol, isoentermedeol, α-bisabolol	HT-29 (IC50=42.4 µg/ml) HCT-15 (IC50=60.2 µg/ml) SW-620 (IC50=28.1 µg/ml) 502713 (IC50=4.2 µg/ml)	[38]
Aceite esencial de <i>Myristica fragrans</i>	Miristicina	Caco-2 (IC50=155 µg/ml)	[39]
Aceites esenciales de diferentes especies de <i>Lippia</i>	<i>Lippia sidoides</i> (timol) <i>Lippia salviifolia</i> (nerolidol) <i>Lippia rotundifolia</i> (β-mirceno)	CT26.WT Lippia sidoides (IC50=19.05 µg/ml) Lippia salviifolia (IC50=30.20 µg/ml) Lippia rotundifolia (IC50=36.30 µg/ml)	[40]
Aceite esencial de <i>Piper aequale Vahl</i>	δ-elemeno, β-pineno, α-pineno	HCT-116 (IC50=8.69 µg/ml)	[41]
Aceite esencial de <i>Artemisia indica Willd</i>	Artemisia, germacreno b, borneol	Caco-2 (IC50=19.50 µg/ml)	[42]
Aceite esencial de <i>Satureja khuzistanica</i>	Carvacrol, limoneno	SW480 (IC50=62.5 µg/ml)	[43]
Aceite esencial de <i>Origanum vulgare</i>	4-terpineol, timol	HT29 (Con 50 mg/ml se inhibe 60.8% del crecimiento celular)	[24]
Aceite esencial de <i>Tagetes erecta L.</i>	α-terpineol, (E)-ocimeno, limoneno	HT29 (IC50=6.93 µg/ml)	[44]
Aceite esencial de <i>Myrica gale L.</i>	Mirceno, limoneno, β-cariofileno	DLD-1 (IC50=88 µg/ml)	[45]

Correspondencia: Dra. Sara Elisa Herrera Rodriguez.

Email: sherrera@ciatej.mx

Referencias bibliográficas

- IARC. World Cancer Report 2014. Wild BWS and CP, editor. 2014.
- Salud OM de la. Cáncer [Internet]. 2017. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
- Secretaría de Salud. 160 mil nuevos casos de cáncer al año en México [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/160-mil-nuevos-casos-de-cancer-al-ano-en-mexico>
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-386.
- Bogaert J, Prenen H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(1):9-14.
- Fearon ERR. Molecular Genetics of Colorectal Cancer. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:479-507.
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*. 2000;50(1):7-33.
- Sociedad Americana contra el Cáncer. Cirugía del cáncer de colon [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/tratamiento/cirugia-del-colon.html>
- Sociedad Americana contra el Cáncer. Radioterapia para el cáncer colorrectal [Internet]. 2017. Disponible en: https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/tratamiento/radioterapia.html#escrito_por

10. Sociedad Americana contra el Cáncer. Quimioterapia para el cáncer colorrectal [Internet]. 2017. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/tratamiento/quimioterapia.html>
11. Labianca R, Pessi MA, Zamparelli G. Treatment of Colorectal Cancer. *Drugs*. 1997;53(4):593–607.
12. Housman G, Byler S, Heerboth S, Lapinska K, Longacre M, Snyder N, et al. Drug resistance in cancer: An overview. *Cancers (Basel)*. 2014;6(3):1769–92.
13. Pardini B, Kumar R, Naccarati A, Novotny J, Prasad RB, Forsti A, et al. 5-Fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer and MTHFR/ MTRR genotypes. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(1):162–3.
14. Gerber DE. Targeted therapies: A new generation of cancer treatments. *Am Fam Physician*. 2008;77(3):311–9.
15. Rejchová A, Opattová A, Čumová A, Slíva D, Vodička P. Natural compounds and combination therapy in colorectal cancer treatment. *Eur J Med Chem*. 2018;144:582–94.
16. Weng CJ, Yen GC. Chemopreventive effects of dietary phytochemicals against cancer invasion and metastasis: Phenolic acids, monophenol, polyphenol, and their derivatives. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(1):76–87.
17. Yang CS, Wang H, Dan V, Filippo SS. Cancer Chemoprevention: What Have we Learned? *Curr Pharmacol Reports*. 2017;3(6):409–22.
18. Edris AE. Pharmaceutical and therapeutic Potentials of essential oils and their individual volatile constituents: a review. *Phyther Res*. 2007;21(4):308–23.
19. Gautam N, Mantha AK, Mittal S, Gautam N, Mantha AK, Mittal S. Essential Oils and Their Constituents as Anticancer Agents: A Mechanistic View. *Biomed Res Int*. 2014;2014, 2014:e154106.
20. Sharma SH, Thulasingam S, Nagarajan S. Terpenoids as anti-colon cancer agents – A comprehensive review on its mechanistic perspectives. *Eur J Pharmacol*. 2017;795(April 2016):169–78.
21. Ong TP. Dietary Essential Oils and Cancer Chemopreventive Potential. In: *Bioactive Essential Oils and Cancer*. 2015. p. 237–50.
22. Bayala B, Bassole IH, Scifo R, Gnoula C, Morel L, Lobaccaro J-MA, et al. Anticancer activity of essential oils and their chemical components - a review. *Am J Cancer Res*. 2014;4(6):591–607.
23. Patel S, Gogna P. Tapping botanicals for essential oils: Progress and hurdles in cancer mitigation. *Ind Crops Prod*. 2015;76:1148–63.
24. Begnini KR, Nedel F, Lund RG, Carvalho PH de A, Rodrigues MRA, Beira FTA, et al. Composition and Antiproliferative Effect of Essential Oil of *Origanum vulgare* Against Tumor Cell Lines. *J Med Food*. 2014;17(10):1129–33.
25. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils - A review. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(2):446–75.
26. Raut JS, Karuppaiyl SM. A status review on the medicinal properties of essential oils. *Ind Crops Prod*. 2014;62:250–64.
27. Saikumar P, Dong Z, Mikhailov V, Denton M, Weinberg JM, Venkatachalam MA. Apoptosis: Definition, mechanisms, and relevance to disease. *Am J Med*. 1999;107(5):489–506.
28. Patil JR, Jayaprakasha GK, Chidambara Murthy KN, Tichy SE, Chetti MB, Patil BS. Apoptosis-mediated proliferation inhibition of human colon cancer cells by volatile principles of *Citrus aurantifolia*. *Food Chem*. 2009;114(4):1351–8.
29. Cha JD, Kim YH, Kim JY. Essential oil and 1,8-cineole from *Artemisia lavandulaefolia* induces apoptosis in KB Cells via mitochondrial stress and caspase activation. *Food Sci Biotechnol*. 2010;19(1):185–91.
30. Pelicano H, Carney D, Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist Updat*. 2004;7(2):97–110.
31. Sheikh BY, Sarker MMR, Kamarudin MNA, Mohan G. Antiproliferative and apoptosis inducing effects of citral via p53 and ROS-induced mitochondrial-mediated apoptosis in human colorectal HCT116 and HT29 cell lines. *Biomed Pharmacother*. 2017;96:834–46.
32. Itani WS, El-Banna SH, Hassan SB, Larsson RL, Bazarbachi A, Gali-Muhtasib HU. Anti colon cancer components from lebanese sage (*Salvia libanotica*) essential oil: Mechanistic basis. *Cancer Biol Ther*. 2008;7(11):1765–73.
33. Jaganathan SK, Mazumdar A, Mondhe D, Mandal M. Apoptotic effect of eugenol in human colon cancer cell lines. *Cell Biol Int*. 2011;35(6):607–15.
34. Jeong JB, Choi J, Lou Z, Jiang X, Lee SH. Patchouli alcohol, an essential oil of *Pogostemon cablin*, exhibits anti-tumorigenic activity in human colorectal cancer cells. *Int Immunopharmacol*. 2013;16(2):184–90.
35. Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in cancer. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(3):213–9.
36. Murthy KNC, Jayaprakasha GK, Patil BS. D-limonene rich volatile oil from blood oranges inhibits angiogenesis, metastasis and cell death in human colon cancer cells. *LFS*. 2012;91(11–12):429–39.
37. Donadu MG, Usai D, Mazzarello V, Mollicotti P, Cannas S, Bellardi MG, et al. Change in Caco-2 cells following treatment with various lavender essential oils. *Nat Prod Res*. 2017;31(18):2203–6.
38. Sharma PR, Mondhe DM, Muthiah S, Pal HC, Shahi AK, Saxena AK, et al. Anticancer activity of an essential oil from *Cymbopogon flexuosus*. *Chem Biol Interact*. 2009;179(2–3):160–8.
39. Piras A, Rosa A, Marongiu B, Atzeri A, Dessi MA, Falconieri D, et al. Extraction and Separation of Volatile and Fixed Oils from Seeds of *Myristica fragrans* by Supercritical CO₂: Chemical Composition and Cytotoxic Activity on Caco-2 Cancer Cells. *J Food Sci*. 2012;77(4):448–53.
40. Gomide M da S, Lemos F de O, Lopes MTP, Alves TM de A, Viccini LF, Coelho CM. The effect of the essential oils from five different *Lippia* species on the viability of tumor cell lines. *Rev Bras Farmacogn*. 2013;23(6):895–902.
41. Da Silva JKR, Pinto LC, Burbano RMR, Montenegro RC, Andrade EHA, Maia JGS. Composition and cytotoxic and antioxidant activities of the oil of *Piper aequale* Vahl. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1):1–6.
42. Rashid S, Rather MA, Shah WA, Bhat BA. Chemical composition, antimicrobial, cytotoxic and antioxidant activities of the essential oil of *Artemisia indica* Willd. *Food Chem*. 2013 May 1;138(1):693–700.
43. Yousefzadi M, Riahi-Madvar A, Hadian J, Rezaee F, Rafiee R, Biniiaz M. Toxicity of essential oil of *Satureja khuzistanica*: In vitro cytotoxicity and anti-microbial activity. *J Immunotoxicol*. 2014;11(1):50–5.
44. de Oliveira PF, Alves JM, Damasceno JL, Oliveira RAM, Júnior Dias H, Crotti AEM, et al. Cytotoxicity screening of essential oils in cancer cell lines. *Brazilian J Pharmacogn*. 2015;25(2):183–8.
45. Sylvestre M, Legault J, Dufour D, Pichette A. Chemical composition and anticancer activity of leaf essential oil of *Myrica gale* L. *Phytomedicine*. 2005;12(4):299–304.