

“Хованщина”  
(Канцерогенеза на колоректалния  
рак)

Д-р Андрей Коцев

Гастрофорум Варна 2016  
Новости



## Епидемиология на КРР

- Трети по честота в света при мъже (746,000 случая (10.0% от общия брой))
- Втори по честота в света при жени (614,000 случая (9.2% от общия брой))
- Неравномерно географско разпределение - Австралия/Нова Зеландия - 44.8/100,000 м, 32.2/100,000 ж
- Западна Африка - 4.5/100,000 м, 3.8/100,000 ж

# Епидемиология на КРР

- Честотата е много по-висока в развитите страни (40/100 000), в сравнение с развиващите се (10.2/100 000)
- Честота на КРР - 1 на 100 000 мъже в Конго и 58.5 на 100 000 мъже в Чехия
- Наблюдаваната разлика най-вероятно се дължи на ф-ри на околната среда – диета и начин на живот

# Смъртност при КРР

- 694,000 смъртни случая
- Най-висока в Централна и Източна Европа  
Europe (20.3/100,000 м, 11.7/100,000 ж)
- Най-ниска в Западна Африка (3.5/100,000 м,  
3.0/100,000 ж)

# Канцерогенеза при КРР

- Многостъпален и мултифакторен процес с генетични и епигенетични нарушения
- ~ 80 % от случаите с КРР са спорадични
- СПорадичните КРК се развиват бавно и са силно зависими от фактори на околната среда
- Заболяване на храненето и начина на живот

# Канцерогенеза при КРР

- 15% от случаите с КРР са наследствени (ФАП, ННПКРР, хамартоматозни полипозни синдроми - ювенилна полипоза, с-м на Peutz-Jeghers и болест на Cowden)
- 85% зависят от факторите от околната среда
  - 30% са свързани пряко с диетата и начина на живота
  - 55% се дължат на взаимодействие между околната среда и наследствено предразположение

## Екзогенни рискови фактори за КРР

- Консумация на обработено и червено месо
- Висок прием на мазнини и нисък прием на фибри
- Консумация на животински мазнини
- Алкохол (бира за ректалния рак)



# Екзогенни рискови фактори за КРР

- Свръхкалоричен и небалансиран прием на храна
- Затлъстяване
- Понижена физическа активност
- Тютюнопушене

# Затлъстяване

- Затлъстяването е свързано с повишен риск от развитие на КРР (особено при мъже)
- Данни от епидемиологични проучвания свързват затлъстяването с 30—70% увеличен риск за КРР
- Висцералната, а не подкожната мазнина е от значение
- Всяко 1 kg/m<sup>2</sup> увеличение на ИТМ увеличава риска от КРР

# Затлъстяване

- Патофизиологичният механизъм не е напълно изяснен
- Повишените равнища на инсулин, (IGF-I) и лептин водят до неконтролирана колоноцитна пролиферация и неоангиогенеза
- Полиморфизъм на адипонектин и рецептора му са свързани с различия в риска от КРР

# Затлъстяване

- Хирургичното лечение за затлъстяване е свързано с повишен риск от ККР
- Наднорменото тегло, натрупано през ранните години на живота, оказва значимо влияние върху риска от развитие на КРР
- Метаболитно нормалните индивиди са резистентни на вредните ефекти на умереното затлъстяване, за разлика от индивидите с нарушена инсулинова чувствителност

# Физическа активност

- Понижава риска от КРР с  $\sim 25\%$  при най-активните физически индивиди
- Понижава риска от аденоми на колона
- Допълнителни ползи
  - Понижава значимо риска от развитие на рак на млечната жлеза, ендометриума, простатата
  - Понижава значимо риска от развитие на диабет, остеопороза и високо АН

# Физическа активност - механизъм

- Потиска възпалението
- Намалява инсулиновата резистентност, инсулина и IGF-I
- Скъсява интестиналното транзитно време
- Подпомага имунната система

# Намалената физическа активност – ранен рисков фактор

- По-голямата част от децата и юношите с наднормено тегло ще са с наднормено тегло и като възрастни
- Повишаване на теглото през 3-4 декада е свързано с повишен риск от КРР, особено при мъже

# Физическа активност

СЗО препоръчва за възрастните поне 150 мин. умерена физическа активност/седмично или поне 75 мин. висока аеробна физическа активност/седмично



# Роля на фибрите

- Намаленият прием на фибри е свързан обратнопропорционално с риска от КРК
- Данни от EPIC – рискът от КРК може да бъде намален с 40% чрез удвояване на приема на фибри
- Високата консумация на плодове и зеленчуци е свързана с понижен риск от КРК

# Фибри – механизъм на действие

- Разреждат, свързват и премахват вътрелуменните карциногени
- Намаляват активността на бактериалните ензими  $\beta$ -glucuronidase, azoreductase и 7- $\alpha$ -dehydroxylase
- Намаляват дебелочревното рН чрез ферментацията им от фекалната микробиота до късоверижни мастни киселини

# Прием на месо

- Множество данни за червеното и обработено месо като рисков фактор
- EPIC – умерено положителна връзка между приема на колбаси и смъртността от рак
- EPIC – без статистически значима връзка между приема на червено месо и смъртността от рак

# Прием на месо

- СЗО и IARC класифицират приема на обработено месо като карциноген за хората (Група 1) въз основа на достатъчно данни за връзка с КРР
- СЗО и IARC класифицират приема на червено месо като вероятен карциноген за хората (Група 2А) главно за КРР
- Приемът на 50 г обработено месо/д увеличава риска от КРР с ~ 18%

# Прием на месо - механизъм

- Високо съдържание на хемово Fe и ендогенно образуване на N-nitroso съединения
- Висока температура на приготвяне/пряк контакт с пламъци на месото - синтез на полициклични въглехидрати и хетероциклични амини
- Високо съдържание на мазнини

- Приемът на червено месо трябва да бъде ограничен до 70 г/ден
- Приемът на обработено месо трябва да бъде ограничен до 20 г/ден

## Прием на мазнини

- КРР е чест при популации с висок прием на мазнини и нисък при популации с нисък прием на мазнини
- 40% до 45% от общия калориен прием се дължи мазнините в страните с т.н. западна диета, а в популациите с нисък риск от КРР – 10 до 15%
- Приемът на животински/наситени мазнини е по-силно свързан с риск от КРР, в сравнение с общия прием на мазнини

Прием на мазнини



Активиране орнитин декарбоксилаза  
Образуване и екскреция на жлъчен сок и холестерол



Полиамини (спермин,  
путресцин, спермидин)  
Кл. пролиферация



Дебелочревни бактерии



Метаболити на холестерола  
Вторични жлъчни к-ни



Активиране на protein kinase C (PKC)



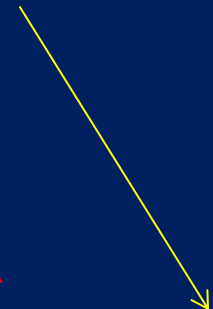
Транскрипционен ф-р AP-1



MUC-2



Кл. пролиферация на епитела на колона



Синтез на простагландини





# Прием на мазнини

- Приемът на омега-3 полиненаситени мастни киселини предпазва от развитие на КРР
- Протективно действие на приема на риба
- Омега-3 полиненаситените мастни киселини потискат експресията на COX-2

# Прием на захароза

- Богата на захароза диета предизвиква мутации в дебелочревния епител на плъхове
- Рискът за КРР се повишава с повишения прием на захароза
- Приемът на захар е свързан с повишен риск за КРР, независимо от ефекта върху енергийния прием, наднорменото тегло и диабета

# Тютюнопушене

- Тютюнопушенето е рисков фактор за развитие и на колоректални аденоми
- Релативният риск (пушачи/непушачи) за КРР е 1.18 и по-силно изразен за рак на ректума
- Тютюнопушенето е свързано с микросателитно нестабилен КРР и усилюва неоангиогенезата (VEGF)
- Никотинът води до свръхекспресия на ацетилхолинови и норадреналинови рец., EGF, EGFR, COX-2, 5-Lipoxygenase и MMP-2

# Тютюнопушене

- Рискът за рак на проксималния колон и ректума започва да намалява след спиране на тютюнопушенето и  $\sim 20$  г по-късно за дисталния
- Но рискът за КРР остава увеличен за  $\sim 25$  години след преустановяване на тютюнопушенето
- Cancer Prevention Study II nutrition cohort - тютюнопушенето е свързано с повишена смъртност при пациентите с КРР

## Прием на алкохол

- Умерената консумация на алкохол (12.6–49.9 г/д етанол) е свързана с 21% увеличен риск от КРР
- Изразената консумация на алкохол ( $\geq 50$  г/д етанол) е свързана с 52% увеличен риск от КРР
- Дори 10 г/д алкохол увеличава риска от КРР с 7%
- Механизъм – токсичност на ацеталдехида, оксидативен стрес, индукция на CYP2E

# Рискови фактори за КРР

- Възраст  $\geq$  50 г
- Мъжки пол (протективен ефект на женските полови хормони?)
- Колоректални аденоматозни полипи
- Наследственост
- Анамнеза за преживян КРР, рак на овариите, ендометриума и млечна жлеза

# Рискови фактори за КРР

- Акромегалия
- Висок ръст
- Холецистектомия
- Уретеросигмоидостомия
- Йонизираща терапия

# Рискови фактори за КРР

- IBD
- Професионални вредности (работа с бензин)
- Инфекция с *H. pylori*
- Захарен диабет



# Микробиота

- Човешката микробиота се състои от 100 трилиона коменсални микроорганизми населяващи ГИТ
- 60% от фекалната маса се състои от бактерии
- Подпомагат развитието, метаболизма и имунната хомеостаза на гостоприемника
- Микробиалната "дисбиоза" вероятно е рисков фактор за КРР

# Микробиота

- Патологична дебелочревна микробиота - синтез на N-нитрозосъставки и деконюгация на жлъчни киселини
- Установено е намалено микробно разнообразие при пациенти с КРР – увеличени *Fusobacterium* и *Porphyromonas* с намаление на *Clostridia*

# Витамин D и калций

- Съществува обратна връзка между преддиагностичната 25-(ОН)D концентрация и риска от развитие на КРР
- Приемът на диетичен витамин D има предпазващ ефект за КРР
- Приемът на калций понижава повторното образуване на колоректални аденоми
- Са свързва жлъчните и мастните киселини в лумена на червата и ги преобразува в неразтворими сапуни

# Карциногенеза на КРР

- Аденом-карцином последователност
- Последователността в генезата на колоректалния рак:
- Аберантен фокус - аденом - аденом с нарастваща степен на дисплазия – карцином
- Обикновено са необходими от 5 до 10 години за малигнизацията на колоректалните аденоми

# Карциногенеза на КРР

- Многоетапна карциногенеза – модел на Fearon и Vogelstein
- Промени в експресия на онкогени (k-ras, c-myc, c-myb, cyclin D1, EGF) и тумор-супресорни гени (p53, APC, DCC, MLH1, MSH2, p16, PTEN, SMAD4, Вах, TGFβ)
- Епигенетични промени - аберантно ДНК метилиране, хроматинови модификации

# Молекулярна карциногенеза на КРР

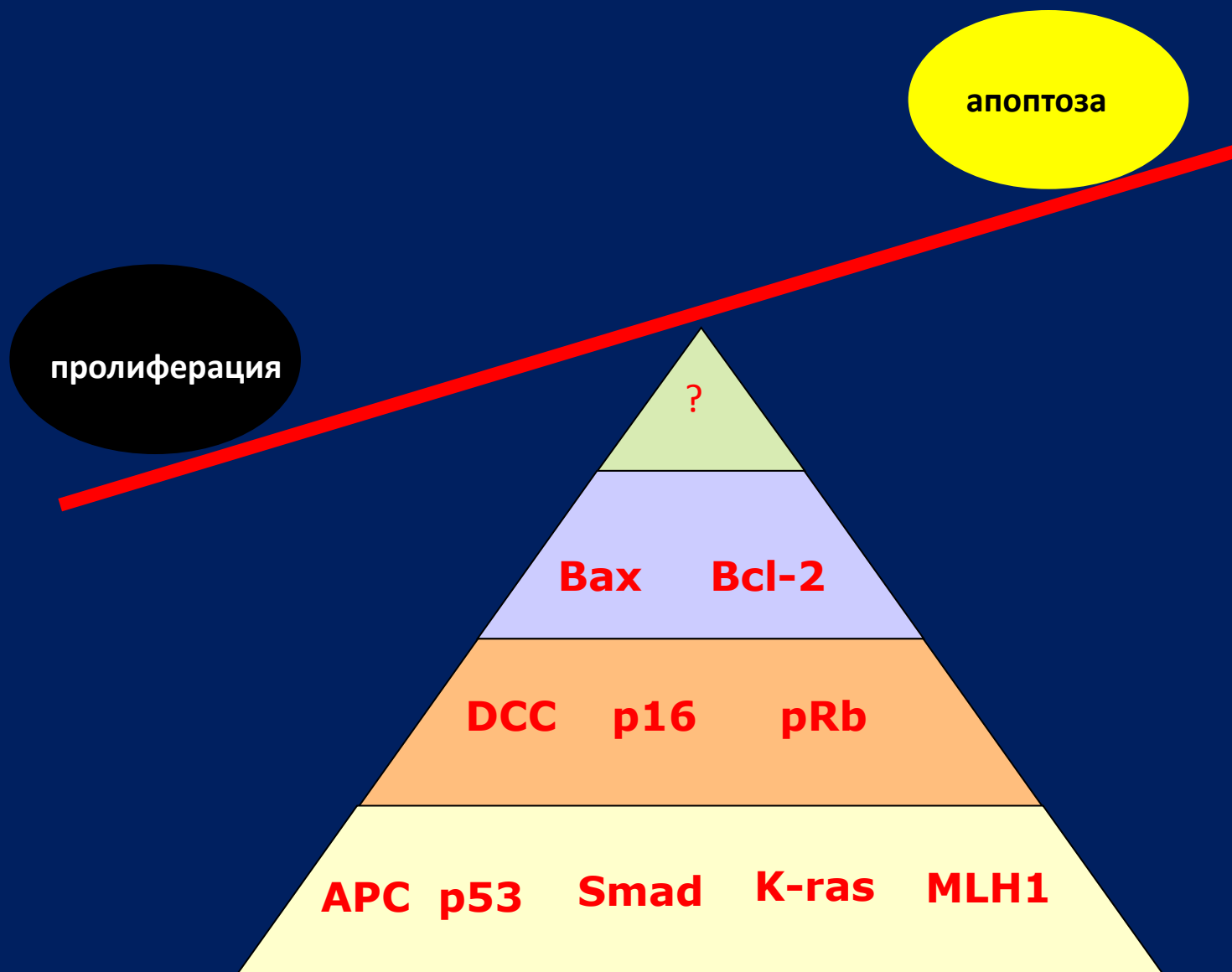
- Път на хромозомната нестабилност (80-85% от КРР) - структурни промени в хромозомите, неправилни митози и теломеразна дисфункция
- Път на микросателитната нестабилност (15% от КРР) - мутации в ДНК mismatch repair гените hMLH1 и hMSH2

Вид гени	Спорадичен КРР	ККР при ФАП	КРР при МҮН-полипоза	ННПКР	КРР при С РЈ
Тумор- супресорни гени	APC, p53 DCC DPC4/SM TGFβRII Bax	APC, p53		TGFβRII Bax	APC p53
Протоонкогени	K-ras, N-ras Her-2/Neu β-catenin	K-ras N-ras		β-catenin	β-catenin
Гени, отговорни за ДНК възстановяване и кл. интегритет	MLH1 MSH2 MSH3 MSH6 при КРР микросатл. нестбл.		МҮН	MLH1 MSH2 MSH3 MSH6	
Гени, отговорни за нормални стромални условия	SMAD 4 PTEN				STK 11

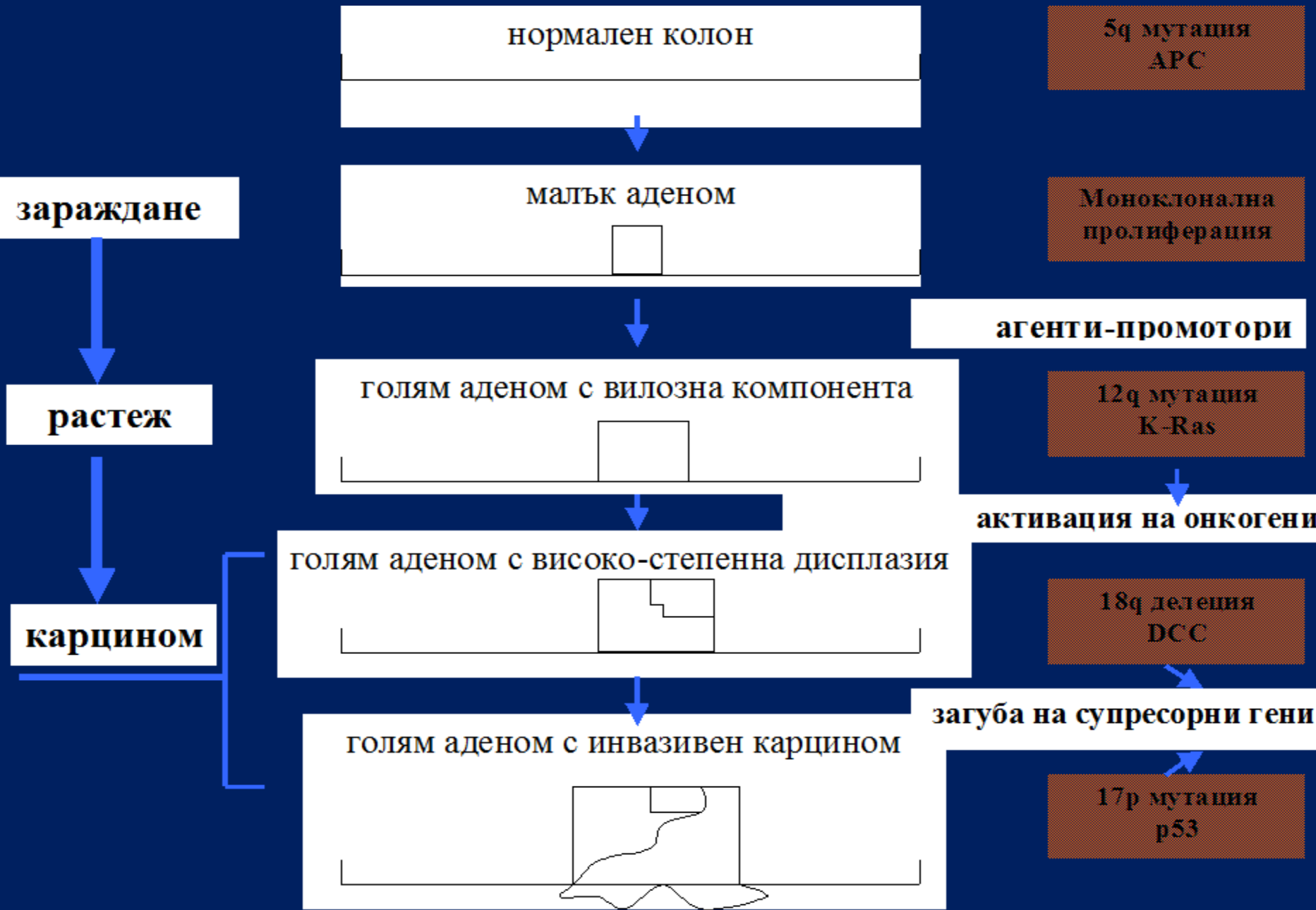
# Молекулярна карциногенеза на КРР

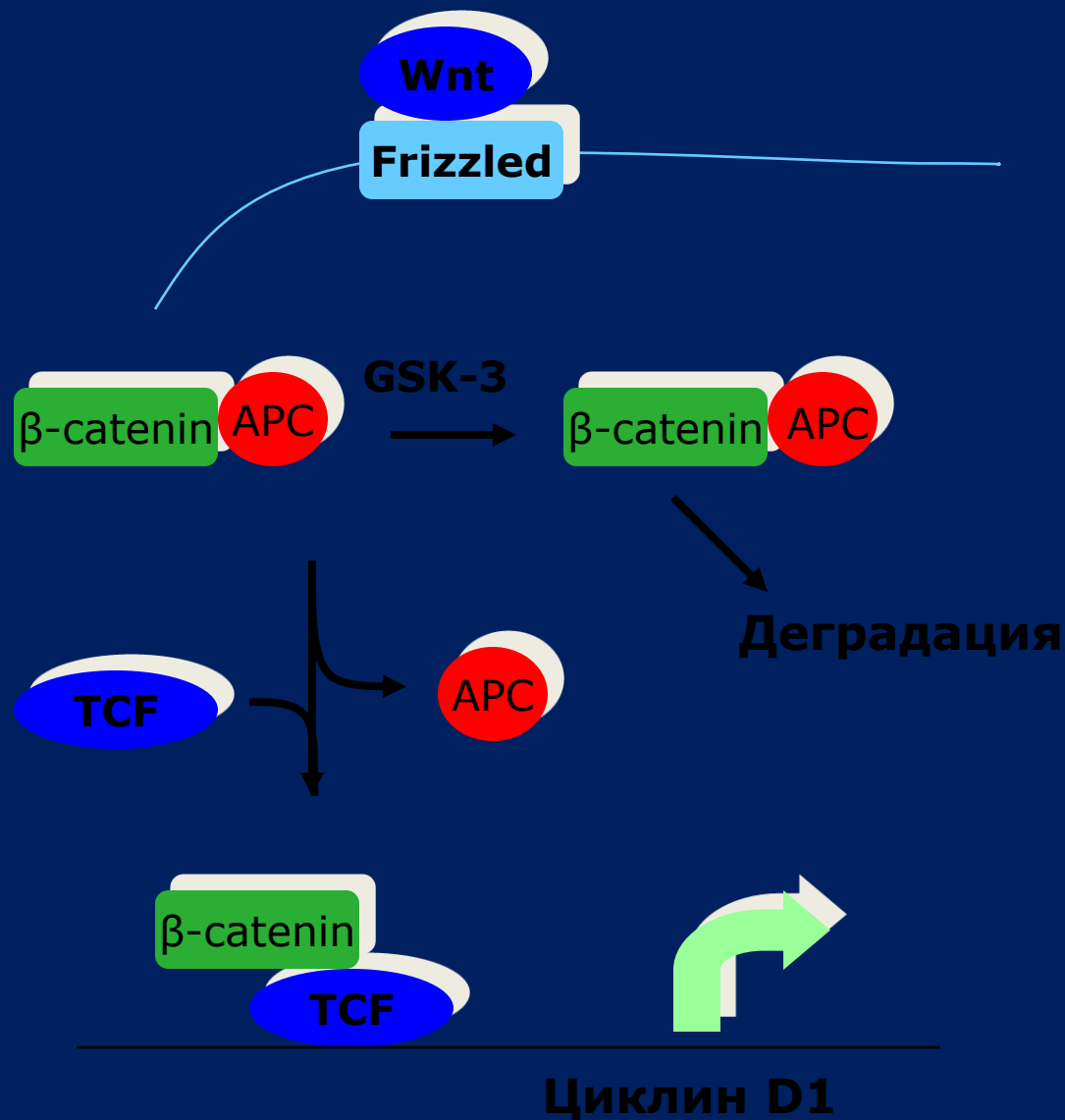
- Повишена пролиферативна активност в дебелочревните крипти при пациенти с КРР
- Понижена апоптотична активност
- Преобладаване на клетъчната пролиферация в епитела на дебелото черво



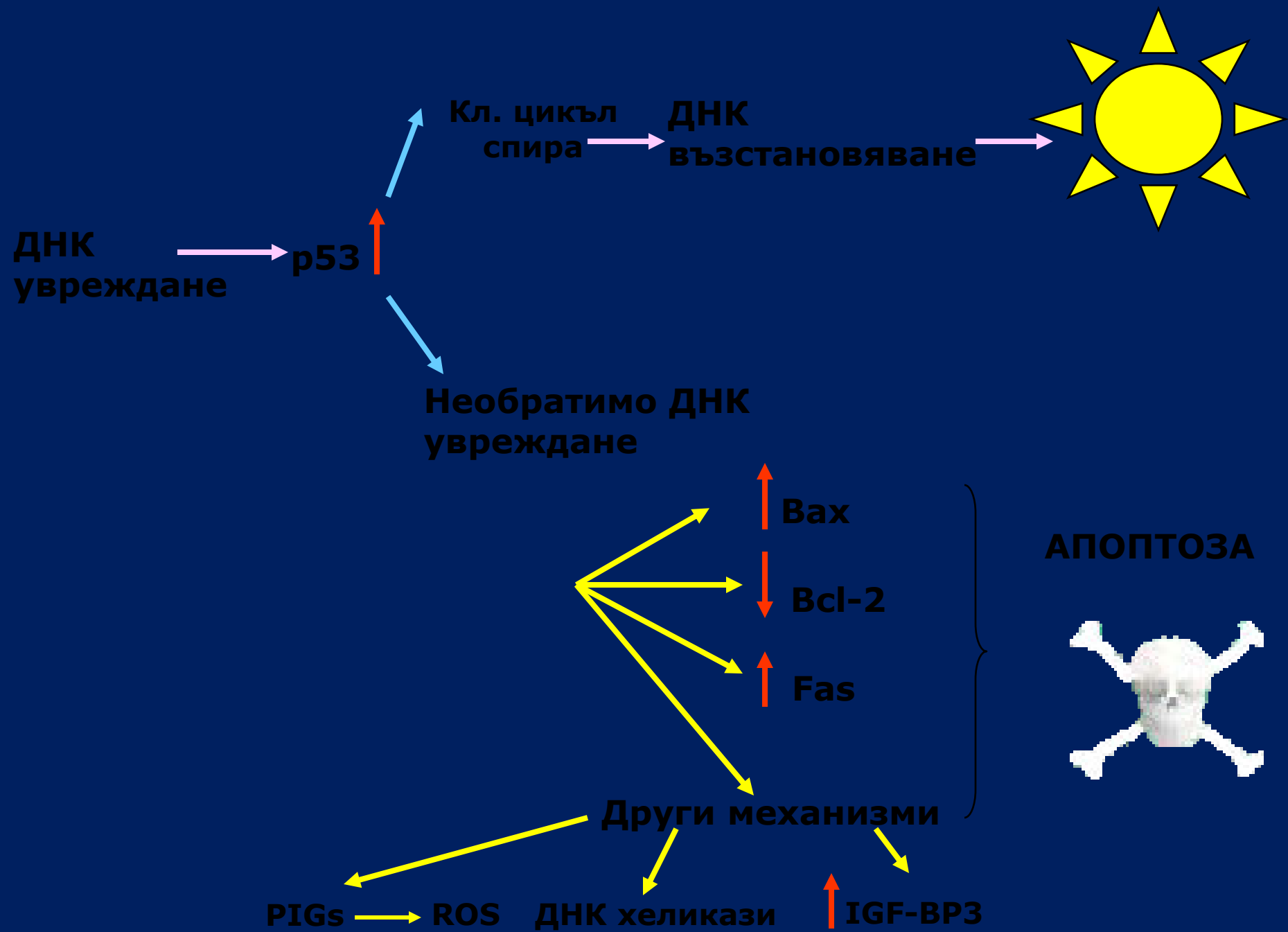


Нарушено равновесие между апоптоза и пролиферация при КРР



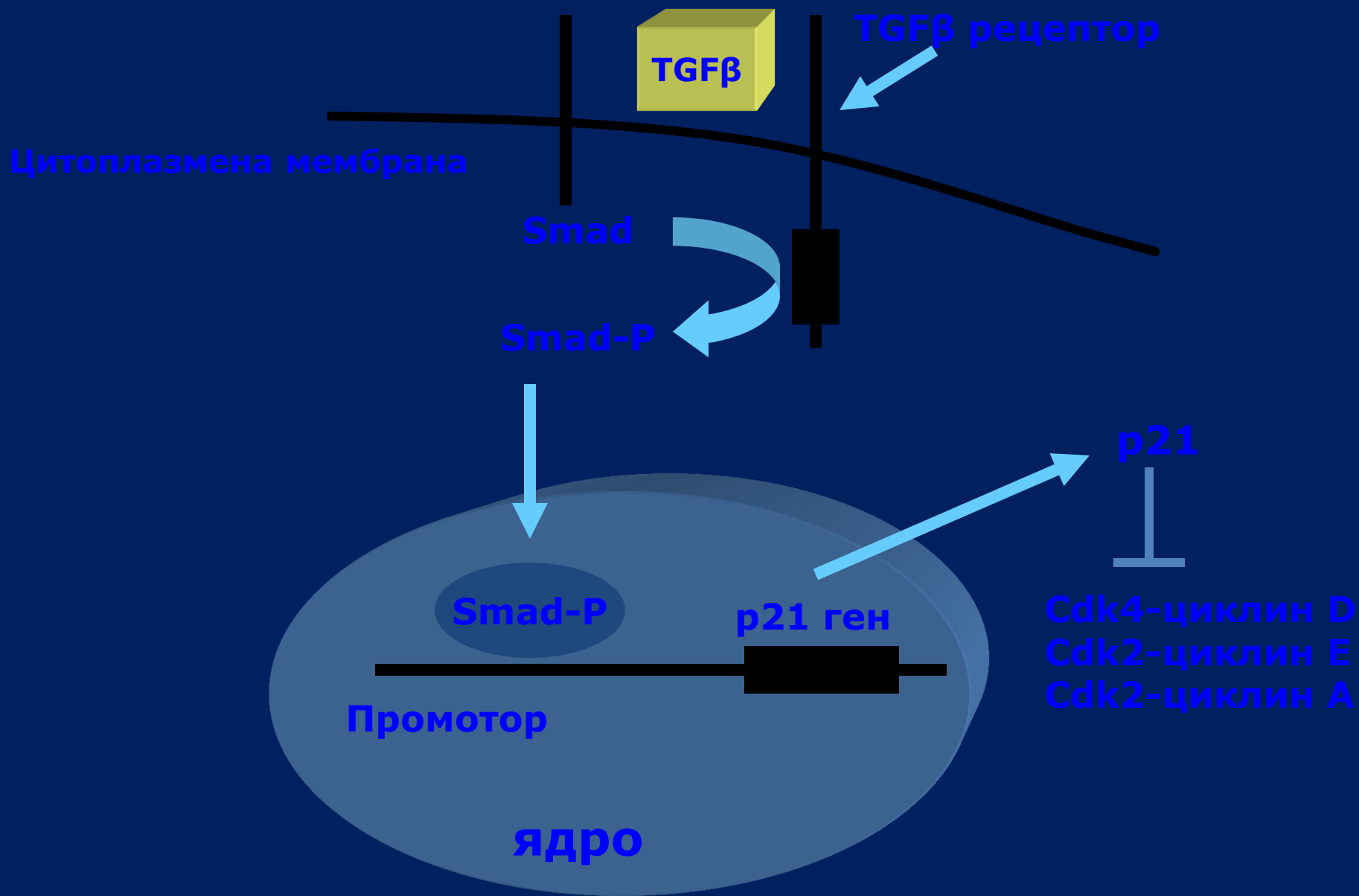


Wnt сигнален път

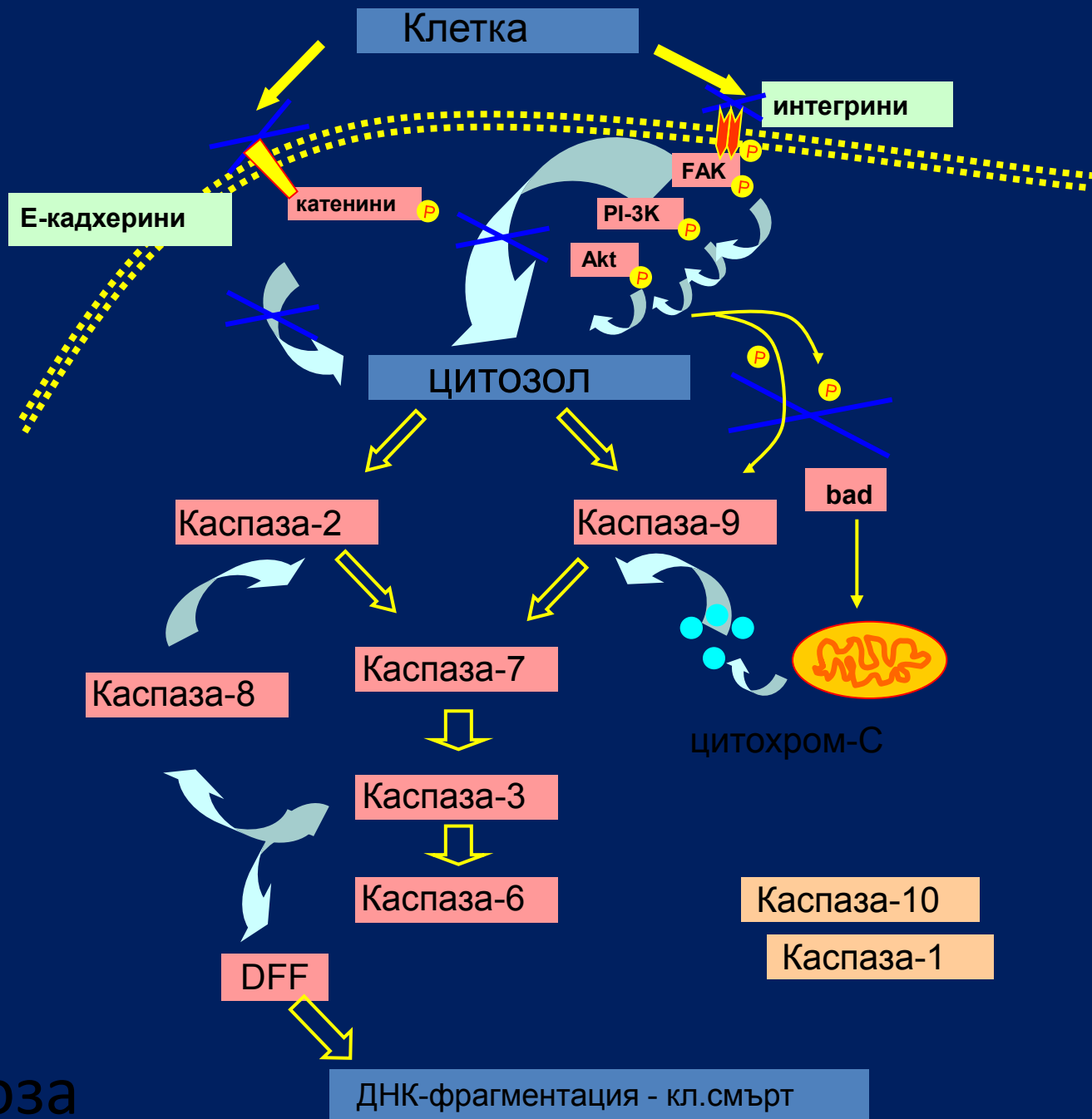




EGF сигнален път



**TGFβ сигнален път**



# Апоптоза

# Молекулярна карциногенеза на КРР

- Метастазиране – свръхекспресия на матриксни-металопроотеинази MMP-1, -2, -3, -7, -9, и -13 и VEGF



Комбинацията от много и различни фактори, свързани основно с начина на живот и хранене, както и с генетично предразположение, определя възможността за развитие на колоректален рак

БЛАГОДАРЯ ЗА  
ВНИМАНИЕТО