

Rak jelita grubego – główne czynniki indukujące karcynogenezę

Colorectal cancer – the main factors inducing carcinogenesis

Robert Partyka¹, Iwona Łobejko², Anna Uttecht-Pudelko², Jacek Kocot³, Danuta Kokocińska¹, Przemysław Jałowiecki¹

¹Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii Katedry Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Medycyny Ratunkowej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Clinical Division of Anesthesiology and Intensive Treatment of the Department of Anesthesiology, Intensive Treatment and Emergency Medicine SUM in Katowice, Poland)

²Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. Św. Barbary w Sosnowcu (Saint Barbara's Specialist Provincial Hospital No. 5 in Sosnowiec)

³Szpital MSWiA w Katowicach (MIA Hospital in Katowice)

Streszczenie

Nowotwory są drugą przyczyną zgonów wśród ludzi na całym świecie. Rak jelita grubego jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem u obojga płci. Wieloletnie badania naukowców różnych specjalności przybliżyły mechanizmy nowotworzenia i czynniki indukujące karcynogenezę. Tematem pracy jest próba zwrócenia uwagi na rolę żywienia, procesów zapalnych i mutacji wybranych genów w indukowaniu raka jelita grubego.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, żywienie, procesy zapalne, czynniki genetyczne

Chirurgia Polska 2010, 12, 2, 85–88

Abstract

Cancer diseases are the second highest cause of death in people all over the world. Colorectal cancer is on the second place in the frequency of the occurrence the disease in patients of both sexes. Longitudinal studies of scientists of various specialties introduced the mechanisms of malignancy and factors inducing carcinogenesis. This review presents human nutrition, inflammatory processes, genes mutation with risk of colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, human nutrition, inflammatory processes, genetic factors

Polish Surgery 2010, 12, 2, 85–88

Choroby nowotworowe są drugą, po chorobach naczyń, przyczyną zgonów starzejących się społeczeństw, choć zachorowalność wśród osób młodych jest coraz częściej obserwowana.

Zdaniem epidemiologów rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących u ludzi nowotworów złośliwych. W Polsce, od kilku lat, jest drugim pod względem częstości występowania nowotworem u obojga płci. Niepokoi zarówno wysoki wskaźnik zachorowalności, jak i umieralności chorych na raka okrężnicy i odbytnicy, a także najniższe wśród państw Europy 5-letnie przeżycie.

Cancerous diseases are the second highest cause of death in aging populations after vascular diseases, although the incidence of these diseases among young people is being observed more frequently.

According to epidemiologists, colorectal cancer is one of the most common human malignancies. For several years, Poland has occupied second place in the frequency of the occurrence such disease in patients of both sexes. The high rate of morbidity and mortality in patients with colorectal cancer, along with the lowest 5-year survival rate among the countries of Europe is disturbing.

Rak jelita grubego to choroba cywilizacji „zachodniej”. Rozwój przemysłowy Europy Zachodniej w XIX wieku znacząco wpłynął na dramatyczny wzrost zachorowań na raka jelita grubego [1].

Wykazano ścisły związek zachorowań ze stosowaną dietą, a szczególnie z nadmiernym spożyciem czerwonego mięsa, węglowodanów i tłuszczów zwierzęcych, natomiast zdecydowanie mniej pokarmów bogatych w błonnik [2]. Według wielu badaczy jest to jedna z głównych przyczyn zachorowania na raka jelita grubego związana z dietą [3].

W diecie wspomnianej populacji Zachodniej Europy tłuszcze stanowią około 40% przyjmowanych pokarmów, podczas gdy w krajach słabiej rozwiniętych konsumuje się ich 3–4 razy mniej, co zdaje się potwierdzać przypuszczenie, że to właśnie tłuszcze są główną przyczyną zwiększonej zachorowalności na raka jelita grubego [4]. Badania przeprowadzone na modelu zwierzęcym potwierdziły, że tłuszcze stymulują proces karcynogenezy, za czym przemawia zwiększona ilość kwasu lithocholowego w stolcu chorych [5]. Tłuszcze są ponadto cytotoksyczne, uszkadzają aparat genetyczny i stymulują kolonocyty do wzmożonej proliferacji. Podobny wpływ ma spożycie kwasów tłuszczowych i cholesterolu, dlatego od wielu lat propaguje się dietę bogatą w błonnik, czyli zawierającą warzywa i owoce [6–8]. Wydaje się, iż błonnik, zwiększając objętość stolca oraz przyspieszając pasaż jelitowy, ogranicza ekspozycję błony śluzowej na karcynogeny. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że rola błonnika w żywieniu nie jest jednak jednoznaczna i nie wszyscy są przekonani o jego dobrodziejnym, ochronnym działaniu. Część badaczy uważa, że to niska zawartość białka i tłuszczy ogranicza zachorowalność na raka jelita grubego, a nie obecność w diecie błonnika [9–11].

Od kilku lat zwraca się też uwagę na ochronną rolę wapnia w przeciwdziałaniu procesowi karcynogenezy, głównie w jelicie grubym [12–14], a prowadzone na zwierzętach doświadczalnych eksperymenty potwierdziły hamowanie proliferacji kolonocytów [15]. Według Barsoum'a i wsp. [16] dobową dawkę 2,5 g wapnia stosowaną u chorych na raka jelita grubego istotnie zmniejsza proliferację komórek krypt jelitowych [17].

Ważne znaczenie w rozwoju raka okrężnicy i odbytnicy odgrywają choroby zapalne jelit [18–20]. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego trwające około 20 lat o 5% zwiększa ryzyko rozwoju raka jelita grubego, natomiast trwające 25 lat — o 12%. Największe ryzyko rozwoju raka występuje u chorych z zapaleniem całego jelita grubego. U pacjentów z *pancolitis*, po 30 latach choroby prawdopodobieństwo rozwoju raka jelita grubego wynosi 35% [21–23]. Również choroba Leśniowskiego-Crohna zwiększa ryzyko rozwoju raka okrężnicy i odbytnicy, ale w mniejszym stopniu niż wrzodziejące zapalenie jelita grubego [24–26].

Nie można w tym miejscu zapomnieć o udziale czynników genetycznych w karcynogenezie. Właśnie jelito grube jest miejscem wielu mutacji genetycznych; do chwili obecnej udało się odkryć kilka genów, które są odpowiedzialne za nowotworzenie [27]. W rodzinnej po-

Colorectal cancer is a disease of „western” civilization. The dramatic increase in the incidence of colorectal cancer is connected with industrial development in Western Europe in the nineteenth century [1].

A close relationship has been shown between the incidence of the disease and diet, especially excessive consumption of red meat, carbohydrates and animal fats, while there is much lower incidence of the disease in people whose diets are rich in fiber [2]. According to many researchers this is one of the main causes of the morbidity of colorectal cancer associated with diet [3].

In the diet of the population of Western Europe fats make up about 40% of food intake, while in less developed countries people consume 3–4 times less fat. This probably confirms the supposition that fats are a major cause of the increased incidence of colorectal cancer [4]. Animal model studies have confirmed that fats stimulate the process of carcinogenesis because of the increased amount of lithocholic acid in the stool of patients [5]. Fats are also cytotoxic; they damage genetic material and stimulate an increased proliferation of colonocytes. Because the consumption of fatty acids and cholesterol cause a similar effect, for many years a high fiber diet rich in fruits and vegetables has been promoted [6–8]. It appears that fiber increases the volume of stool and speeds up the intestinal passage and consequently limits the exposure of mucosal membrane to carcinogenes. A review of the literature shows that the role of fiber in the diet is not clear and not all researchers are convinced of its benevolent, protective action. Some researchers believe that a low protein and low fat diet, and not the presence of fiber in our diet, reduces the incidence of colorectal cancer [9–11].

For several years attention has been paid to the protective role of calcium in the prevention of the process of carcinogenesis, mainly in the large intestine [12–14] and animal experiments have corroborated the inhibition of the proliferation of colonocytes [15]. According to Barsoum *et al.* [16] a dose of 2.5 g of calcium per day in patients with colorectal cancer significantly reduces the proliferation of intestinal crypts [17].

Inflammatory bowel diseases play an important role in the development of colorectal cancer [18–20]. Chronic ulcerative colitis over a period of about 20 years increases the risk of the growth of colorectal cancer by about 5%, and over a period of about 25 years by about 12%. The greatest risk of the development of cancer occurs in patients with inflammation of the entire colon. Patients with *pancolitis* after 30 years of the disease have a 35% probability of the growth of colorectal cancer [21–23]. Similarly Crohn's disease increases the risk of colorectal cancer, but to a lesser degree than ulcerative colitis [24–26].

We cannot forget about the effect of genetic factors in carcinogenesis. The colon is the place of many genetic mutations; several genes that are responsible for neoplasia have been discovered to date [27]. In familial adenomatous, the polyposis responsible for changes in cell metabolism is a mutation of the APC gene (adenomatous

lipowatości jelita grubego za zmiany metabolizmu komórki odpowiada mutacja genu APC (*adenomatous polyposis coli*), który zlokalizowany jest na ramieniu długim chromosomu 5 [28–30]. W przypadku mutacji genu APC pojawia się zaburzenie proliferacji kolonocytów prowadzące do niekontrolowanej ekspansji [31–33].

Jednym z najlepiej poznanych w procesie karcynogenezy genów jest gen supresorowy p53. Gen ten zlokalizowany jest w chromosomie 17p. Nazywa się go „strażnikiem genomu” — podczas uszkodzenia DNA komórki wpływa na jej apoptozę. Uszkodzenie DNA aktywuje p53, który z kolei aktywuje transkrypcję inhibitorów cyklu komórkowego zależnych od kinaz [27, 34]. Mutacje genu p53 prowadzą do zaburzenia mechanizmów opisanych powyżej, co sprzyja rozwojowi raka [35].

Mutacje innego genu — K-ras — opisano u 30–50% chorych z polipami i rakami jelita grubego. Białkowy produkt K-ras, czyli białko p21ras, posiada wewnętrzną aktywność GTP-azy, a zmutowane kodony, głównie 12, 13 i 61 są przyczyną niekontrolowanego namnażania komórek [27, 36].

W zespole *hereditary non-poliposis colorectal cancer* (HNPCC) stwierdzono mutacje genów hMSH2, hMLH1 i hPMS1, które w prawidłowych warunkach produkują enzymy do naprawy DNA. Mutacje alleli tych genów zaburzają proliferację komórki [37, 38].

Na chromosomie 18q znajduje się *locus* genu DCC (*deleted in colorectal carcinoma*). Gen DCC koduje białka transmembranowe, a jego mutacje obserwowane są u 70–85% chorych na raka jelita grubego. Ostatnio odkryto gen MCC (*mutated in colon cancer*), który podobnie jak APC ulokowany jest na chromosomie 5q. Działanie tego genu nie jest jeszcze poznane, ale jego mutacje wykryto już u chorych na raka okrężnicy i odbytnicy [34, 39, 40].

Na licznych kongresach i w wielu publikacjach podkreśla się, że wyniki leczenia chorych na raka okrężnicy i odbytnicy są na całym świecie niezadowalające. W Polsce tylko około 20% operowanych udaje się wyleczyć. Niepokoi zarówno wysoki wskaźnik zachorowalności, jak i umieralności chorych na raka okrężnicy i odbytnicy.

Dążeniem świata nauki w onkologii jest wykrycie raka lub jego wznowy w okresie bezobjawowym klinicznie. Z jednej strony doskonalone są techniki obrazowania (USG, tomografia, tomografia emisyjna), z drugiej rozwija się immunodiagnostyka kliniczna, pozwalająca na ilościowe oznaczenie immunogennych substancji białkowych i steroidowych występujących w niezwykle niskich stężeniach rzędu ng i pg/ml.

Ograniczenie zachorowania na nowotwory, w tym na raka jelita grubego, jest możliwe tylko przy aktywnym współdziałaniu całego społeczeństwa; sukces osiągnąć można głównie przez zmianę stylu życia, szczególnie wspomnianej wyżej diety, a także dzięki systematycznej kontroli stanu zdrowia i czynnemu udziałowi w programach profilaktycznych.

polyposis coli) which is located on the long arm of chromosome 5 [28–30]. Mutations in the APC gene may lead to a disorder in the proliferation of colonocytes and their uncontrolled expansion [31–33].

One of the best known genes engaged in the process of carcinogenesis is the p53 tumor suppressor gene and is located on chromosome 17p. p53 is described as „the guardian of the genome” as during DNA damage it affects cell apoptosis. Damage to DNA activates the p53 gene, which in turn activates the transcription of inhibitors of cell cycle-dependent kinases [27, 34]. Mutations in the p53 gene lead to the above-described abnormal mechanisms, which favor the development of cancer [35].

However, mutations of another gene, K-ras, have been described in 30–50% of patients with polyps and colorectal cancers. A protein product of K-ras, the protein p21ras, has an internal activity of GTP-ases, and mutations mainly of 12, 13 and 61 codons are the cause of uncontrolled cell growth [27, 36].

Mutations in hMSH2, hMLH1 and hPMS1 genes, which in normal conditions produce enzymes for DNA repair, have been found in the HNPCC syndrome (hereditary non-poliposis colorectal cancer). Mutations in the alleles of these genes impair cell proliferation [37, 38].

The locus of the DCC gene (deleted in colorectal carcinoma) is located on chromosome 18q. The DCC gene encodes transmembrane proteins and mutations in this gene are seen in 70–85% of patients with colon cancer. Recently, the MCC gene (mutated in colon cancer), which like the APC gene is located on chromosome 5q, has been discovered. The action of this gene is not yet known, but mutations have been detected in patients with colorectal cancer [34, 39, 40].

At numerous conferences and in many publications it has been stressed that the results of treatment of patients with colorectal cancer worldwide are disappointing. In Poland, only about 20% of patients can be cured. Consequently, both the high rate of morbidity and mortality in patients with a carcinoma of the colon and rectum are alarming.

The aim of many researchers is the early detection of cancer, or its recurrence, in a clinically-asymptomatic period. On the one hand, tools to achieve this include perfected imaging techniques (ultrasonography, tomography, emission tomography). On the other hand, clinical immunodiagnosics, which allow researchers to quantify assessments of immunogenic protein and steroid substances that are present in very low concentrations of the order of ng and pg/ml, continue to be developed.

Achieving success by reducing the incidence of cancer, including colorectal cancer, is possible only with the active cooperation of our entire society. Success can be achieved mainly by changes in lifestyle, especially the above-mentioned diet, as well as systematic health checks and active participation in prevention programs.

Piśmiennictwo (References)

- Lauer K. The historic of nitrite in human nutrition: a contribution from German cookery books. *J Clin Epidemiol.* 1991; 44: 261–264.
- Boardman L, Karnes WE jr. Epidemiology and etiology. Section IV: colon and rectum: neoplasms in: *Surgery of colon and rectum.* (ed.) Don Nickolls LJ, Dosois RR. New York Churchill, Livingstone 1997; 335–348.
- Doyle VC. Nutrition and colorectal cancer risk: a literature review. *Gastroenterol Nurs.* 2007; 30 (3): 178–182.
- Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med.* 1990; 323: 1664–1672.
- Reddy BS. Dietary fat and colon cancer: animal model studies. *Lipids* 1992; 27: 807–813.
- van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB *et al.* Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (5): 1441–1452.
- Trock BJ, Unza E, Greenwald P. High fiber diet and colon cancer: a critical review. *Prog Clin Biol Res.* 1990; 345: 145–157.
- Trock BJ, Unza E, Greenwald P. Dietary fiber, vegetables and colon cancer: critical review and meta-analysis of epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst.* 1990; 82: 650–661.
- Ströhle A, Maik W, Hahn A. Nutrition and colorectal cancer. *Med Monatsschr Pharm.* 2007; 30 (1): 25–32.
- Casimiro C. Etiopathogenic factors in colorectal cancer. *Nutritional and life-style aspects.* *Nutr Hosp.* 2002; 17 (3): 128–138.
- O’Keefe S, Kidd M, Espitalier-Noel G, Owira P. Rarity of colon cancer in Africans is associated with low animal product consumption, not fiber. *Am J Gostroenetrol.* 1999; 92: 1373–1380.
- Sorensen AW, Slattery ML, Ford MH. Calcium and colon cancer: a review. *Nutr Cancer* 1988; 11: 135–145.
- Martinez ME, Giovannocci EL, Colditz GA. Calcium, vitamin D and the occurrence of colorectal cancer among women. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88: 1375–1382.
- Fedirko V, Bostick RM, Flanders WD *et al.* Effects of vitamin d and calcium on proliferation and differentiation in normal colon mucosa: a randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18 (11): 2933–2941.
- Bostick RM. Human studies of calcium supplementation and colorectal epithelial cell proliferation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6 (11): 971–980.
- Barsoum GH, Hendrickse C, Winslet MC *et al.* Reduction of mucosal crypt cell proliferation in patient with colorectal adenomatous polyps by dietary calcium supplementation. *Br J Surg.* 1992; 79: 581–583.
- Lapre JA, De Vries HT, Koeman JH, Ven der Meer R. The anti-proliferative effect of dietary calcium on colonic epithelium is mediated by luminal surfactants and dependent on the type of dietary fat. *Cancer Res.* 1993; 53: 784–789.
- Pohl C, Hombach A, Krus W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47 (31): 57–70.
- Herszenyi L, Miheller P, Tulassay Z. Carcinogenesis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis.* 2007; 25 (3): 267–269.
- Ahmadi A, Polyak S, Dragonov PV. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: the search continues. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (1): 61–66.
- Stallmach A, Bielecki C, Schmidt C. Malignant transformation in inflammatory bowel disease — surveillance guide. *Dig Dis.* 2009; 27 (4): 584–590.
- Triantafillidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res.* 2009; 29 (7): 2727–2737.
- Breynaert C, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Dysplasia and colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a result of inflammation or an intrinsic risk? *Acta Gastroenterol Belg.* 2008; 71 (4): 367–372.
- Hamilton SR. Colorectal carcinoma in patients with Crohn’s disease. *Gastroenterology* 1989; 89: 398–407.
- Fornaro R, Frascio M, Denegri A *et al.* Chron’s disease and cancer. *Ann Ital Chir.* 2009; 80 (2): 119–125.
- Frejman HJ. Colorectal cancer risk in Crohn’s disease. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (12): 1810–1811.
- Hsieh JS, Lin SR, Chang MY *et al.* APC, K-ras, and p53 gene mutations in colorectal cancer patients: correlation to clinicopathologic features and postoperative surveillance. *Am Surg.* 2005; 71 (4): 336–343.
- Groden J, Thliveris A, Samowitz W *et al.* Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589–600.
- Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4: 22.
- Pezzi A, Roncucci L, Benatti P *et al.* Relative role of APC and MUTYH mutations in the pathogenesis of familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44 (9): 1092–1100.
- Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK *et al.* Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991; 253: 661–664.
- Vogelstein B. A deadly inheritance. *Nature* 1990; 348: 681–682.
- Kwong LN, Dove WF. APC and its modifiers in colon cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2009; 656: 85–106.
- Akkiprik M, Ataizi-Celikel C, Düæünceli F *et al.* Clinical significance of p53, K-ras and DCC gene alterations in the stage I-II colorectal cancers. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2007; 16 (1): 11–17.
- Miyashita T, Harigai M, Hanada M, Reed JC. Identification of a p53-dependent negative response element in the bcl-2 gene. *Cancer Res.* 1994; 54: 3131–3135.
- Palmirotta R, Savonarola A, Formica V *et al.* A novel K-ras mutation in colorectal cancer. A case report and literature review. *Anticancer Res.* 2009; 29 (8): 3369–3374.
- Leach FS, Nicolaidis NC, Papadopoulos N *et al.* Mutation of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell* 1993; 75: 1215–1225.
- Fisher L, Lescoe MK, Rao MRS *et al.* The human mutator gene homolog msh2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993; 75: 1027–1038.
- Hedric L, Cho KR, Fearon ER. The DCC gene product in cellular differentiation and colorectal tumorigenesis. *Genes Dev.* 1994; 8: 1174–1183.
- Konzler KW, Mef CN, Vogelstein B *et al.* Identification of gene located chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science* 1991; 251: 1266–1370.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

dr n. med. Robert Partyka
Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii Katedry Anestezjologii,
Intensywnej Terapii i Medycyny Ratunkowej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem
Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
ul. Medyków 1, 41–200 Sosnowiec
tel.: 0 602–446–808; (32) 368–27–39; faks: (32) 368–20–26
e-mail: robertpartyka@op.pl