



Факторы риска и канцерогенез колоректального рака

В.Ф. Левшин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: представить данные о факторах риска и их участии в канцерогенезе колоректального рака.

Основные положения. Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в структуре заболеваемости злокачественными опухолями в большинстве стран мира, включая Россию. При этом заболеваемость продолжает расти и в мире, и в России, где КРР составляет 12,2 % в общей онкологической заболеваемости. Остановить рост и добиться существенного снижения заболеваемости КРР возможно только на основе определения доказанных причин и факторов риска КРР и внедрения в систему здравоохранения эффективных мер его профилактики. Обзор включает три раздела исследований: распространение КРР в популяциях и динамика показателей заболеваемости; причины и модифицируемые и немодифицируемые факторы риска КРР; механизмы канцерогенеза КРР. Большинство случаев КРР (90–95 %) носит спорадический характер и в значительной степени обусловлено совокупностью модифицируемых факторов риска окружающей среды и образа жизни, таких как определенные характеристики питания, микробиота кишечника, вес, физическая активность, употребление алкоголя, табакокурение, предопухолевые заболевания ободочной и прямой кишки, уровень знаний о причинах злокачественных новообразований и мерах их профилактики. Предполагается, что около 30 % случаев заболеваний КРР в разной степени обусловлено наследственной предрасположенностью или немодифицируемыми факторами риска, но лишь 5 % всех случаев КРР развиваются на фоне известных наследственных синдромов, которые вызваны определенной герминальной мутацией.

Заключение. Представленные в обзоре данные о доказанных модифицируемых и немодифицируемых факторах риска КРР и механизмах их участия в канцерогенезе злокачественных новообразований толстой или прямой кишки будут способствовать разработке и внедрению в практическое здравоохранение эффективных методов профилактики и снижению заболеваемости КРР.

Ключевые слова: колоректальный рак, эпидемиология, канцерогенез, модифицируемые и немодифицируемые факторы риска

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Левшин В.Ф. Факторы риска и канцерогенез колоректального рака Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):27–38. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-27-38>

Risk Factors and Carcinogenesis of Colorectal Cancer

Vladimir F. Levshin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Aim: to present current research data on the epidemiology and carcinogenesis of colorectal cancer.

Key points. Colorectal cancer (CRC) ranks third in the incidence of malignant tumors in most countries of the world, including Russia. At the same time, the incidence rate continues to grow both globally and in Russia, where CRC accounts for 12.2 % of the total oncological incidence. It is possible to stop the growth and achieve a significant reduction in the incidence of CRC only by identifying proven causes and risk factors for CRC and introducing effective measures for its prevention into the healthcare system. The review includes three sections of research: 1) CRC prevalence in populations and the dynamics of CRC incidence; 2) causes and modifiable and non-modifiable risk factors of CRC; 3) mechanisms of CRC carcinogenesis. The majority of CRC cases, 90 to 95 %, are sporadic and largely due to a combination of modifiable environmental and lifestyle risk factors, such as certain dietary characteristics, gut microbiota, body weight, physical activity, alcohol consumption, tobacco use, precancerous diseases of the colon and rectum, and the level of knowledge about the causes of CRC and measures to prevent them. It is estimated that approximately 30 % of CRC cases are due to varying degrees of genetic predisposition or non-modifiable risk factors, but only 5 % of all CRC cases develop in the context of known genetic syndromes that are caused by a specific germline mutation.

Conclusion. The information presented in the review on proven modifiable and non-modifiable risk factors for CRC and the mechanisms of their participation in CRC carcinogenesis will contribute to the development of effective methods for the prevention of CRC and their implementation in practical health care.

Keywords: colorectal cancer, epidemiology, carcinogenesis, modifiable and non-modifiable risk factors**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.**For citation:** Levshin V.F. Risk Factors and Carcinogenesis of Colorectal Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):27–38. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-27-38>

Введение

В мировой статистике заболеваемости злокачественными опухолями колоректальный рак (КРР) занимает третье место по количеству вновь поставленных онкологических диагнозов среди взрослого населения планеты, а также является третьей по значимости причиной смерти от рака как у мужчин, так и у женщин. Ежегодно в мире выявляется 1,9 млн случаев КРР (10 % всех новых случаев рака в мире) и около 900 тыс. смертей от него [1]. Заболеваемость КРР традиционно является самой высокой в западных странах.

В России КРР также занимает третье место по распространенности среди злокачественных новообразований. В структуре онкологической заболеваемости рак ободочной кишки составляет 7,1 %, опухоли прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса — 5,1 %. Все эти локализации, вместе обозначаемые как КРР, составляют 12,2 % в общей заболеваемости злокачественными опухолями. Абсолютное число лиц с впервые установленным диагнозом КРР увеличилось с 49 470 в 2011 г. до 71 001 в 2021 г. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения вырос с 41,6 в 2011 г. до 48,67 в 2021 г. Прирост грубых показателей заболеваемости за 10-летний период составил 25,3 % для рака ободочной кишки и 15,5 % для рака прямой кишки, ректосигмоидного соединения и ануса [2]. В большинстве стран мира, включая Россию, заболеваемость КРР продолжает расти [3, 4]. Ожидается, что без внедрения в практическое здравоохранение эффективных мер профилактики КРР к 2035 г. во всем мире будет ежегодно выявляться 2,4 млн новых случаев КРР [5].

Цель настоящего обзора литературы: представить данные о факторах риска и их участии в канцерогенезе КРР.

Выполнен литературный обзор статей, опубликованных в период с января 2018 по февраль 2024 г., посвященных изучению эпидемиологии, этиологии и канцерогенеза КРР. Систематический поиск литературы по целевым темам исследований осуществлялся на основе электронных данных посредством поиска в международных научных базах (PubMed/MEDLINE, Google, eLibrary, RusMed). Также проводился ручной поиск в списках первоисточников анализируемых исследований.

Доказанные причины и факторы риска КРР

В развитии КРР решающее значение имеет комбинированное действие канцерогенов и промоторов канцерогенеза, которые обозначаются как факторы

риска, поскольку они в отдельности не определяют развитие злокачественной опухоли, а в той или иной степени повышают вероятность ее развития. Факторы риска разделяют на предполагаемые и доказанные. В отношении последних на основании специальных аналитических исследований получено подтверждение их статистически достоверной причинно-следственной или дозозависимой связи с развитием определенной формы онкологического новообразования. В профилактической медицине традиционно выделяют немодифицируемые факторы риска, устранение или коррекция которых невозможны или ограничены, и модифицируемые факторы риска, которые можно устранять или изменять их характеристики. К настоящему времени установлена причинно-следственная связь между рядом как немодифицируемых, так и модифицируемых факторов риска.

Немодифицируемые факторы риска КРР

Наследственность

Анализ данных 20 аналитических эпидемиологических исследований КРР показал, что наличие в семейном анамнезе родственников первой степени родства, болевших КРР, увеличивает относительный риск (ОР) развития КРР более чем в 4 раза (ОР = 4,21; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 2,61–6,79) [6]. Предполагается, что примерно в 30 % случаев заболевание КРР обусловлено наследственной предрасположенностью, но лишь 5 % всех случаев КРР развиваются на фоне известных наследственных синдромов, которые обусловлены определенной герминальной мутацией: синдром Линча, семейный аденоматоз толстой кишки, MUTYH-ассоциированный полипоз, ювенильный полипоз, наследственный синдром смешанного полипоза, синдром Пейтца — Егерса и зубчатый полипоз [7]. Наиболее распространенным наследственным синдромом, вызывающим КРР, является синдром Линча, с которым связано до 3 % всех случаев КРР [8].

В настоящее время существует около 20 идентифицированных генов, которые связаны с повышенным риском развития КРР. В масштабном полногеномном ассоциативном исследовании КРР, включавшем 35 145 случаев КРР и 288 934 лиц контрольных групп из разных популяций, результатами целевого метаанализа подтверждена значимая связь показателей полигенного шкала оценки риска КРР с заболеваемостью КРР. У лиц со средним и высоким полигенным риском

вероятность развития КРР была, соответственно, в 2,11 и 3,88 раза выше, чем в подгруппе с низким риском [9]. Показательные данные связи риска развития КРР с наследственной предрасположенностью к этой форме злокачественных новообразований получены в исследовании, где у лиц популяционной когорты проводилась количественная оценка генетического риска, основанная на 140 однонуклеотидных полиморфизмах, связанных с КРР. Также учитывался анамнез курения. У лиц со значениями полигенного риска выше 90-го перцентиля риск КРР был повышен в несколько раз по сравнению с лицами со значениями полигенного риска ниже 10-го перцентиля; у никогда не куривших, куривших в прошлом и продолжающих курить риск был повышен, соответственно, в 3,6, 4,3 и 6,4 раза. Многомерный анализ показал, что как полигенный риск, так и курение оказывают независимое влияние на риск КРР [10].

Отягощенный семейный анамнез, то есть наличие случаев заболеваний КРР среди родственников 1–2-й степени родства, отмечается у 30–35 % пациентов с КРР. В то же время семейный анамнез заболевания может быть связан и с генетическими факторами, и с общесемейными факторами риска в образе жизни. Генетические факторы играют более значимую роль в этиологии КРР в семьях, где есть носители герминальных мутаций, вызывающих КРР, на них приходится только 5–10 % случаев заболевания [7, 10].

Пол

По статистическим данным почти во всех популяциях КРР чаще развивается у мужчин, чем у женщин. Стандартизованный показатель заболеваемости КРР на 100 тыс. мужского населения России составляет 31,87, на 100 тыс. женского населения — 21,86 [2]. В другой популяции соотношение заболеваний КРР мужчин и женщин составляет 1,25:1,0 [4].

Возраст

До 40 лет случаи заболевания КРР единичные. Как правило, он поражает людей в возрасте после 40 лет, причем в 85 % случаев КРР выявляется после 65 лет [11]. В России повозрастные показатели заболеваемости на 100 тыс. населения соответствующего возраста в отношении рака ободочной кишки составляют: <40 лет — 7,3; 40–49 лет — 20,4; 50–59 лет — 56,8; 60–69 лет — 155,2; 70–79 лет — 168,0; 80 лет и старше — 229,2 [2]. Эти данные подтверждают наличие выраженного тренда увеличения показателей заболеваемости КРР с увеличением возраста, установленного и во многих других популяциях. Показатели заболеваемости в возрастных группах старше 60 лет в десятки раз больше этих показателей в возрастных группах <40 лет и 40–49 лет. В последние десятилетия в ряде стран отмечается рост числа случаев заболеваний КРР среди людей в возрасте до 50 лет, что вызывает дополнительную тревогу, но не меняет основной тенденции выраженного увеличения риска

КРР с увеличением возраста [12]. Таким образом, возраст представляется одним из наиболее значимых факторов риска для КРР. Возраст, вернее, постарение населения, является одной из главных причин роста заболеваемости КРР в большинстве стран мира в абсолютных показателях.

Рост

Систематический обзор с метаанализом данных 47 наблюдательных исследований, включающих 280 644 случая КРР, показал, что у взрослых лиц с каждым 10 см более высокого роста отмечено небольшое, но достоверное повышение риска КРР (ОР = 1,14; 95% ДИ: 1,11–1,17). Сравнение заболеваемости КРР между взрослыми людьми с самыми высокими перцентилями роста с лицами с самыми низкими перцентилями роста варьировало в отдельных исследованиях в пределах значений ОР от 1,24 (95% ДИ: 1,19–1,30) до 1,07 (95% ДИ: 0,92–1,25) [13]. Таким образом, отношение рисков развития КРР было достоверно выше у лиц с наиболее высоким ростом в сравнении с лицами с низким ростом.

Другой метаанализ результатов более 40 исследований, включавших вместе данные о 50 936 случаях КРР в популяции численностью 7 393 510 взрослых лиц, также подтвердил наличие достоверной положительной связи между ростом и риском КРР. Суммарные значения ОР составили 1,04 (95% ДИ: 1,02–1,05) с каждым увеличением роста на 5 см [14]. В проведенном в Китае масштабном рандомизированном плацебо-контролируемом интервенционном исследовании с целью оценки профилактической эффективности витаминных добавок исследовался также ряд известных факторов риска КРР, включая рост. В исследуемую когорту вошли 29 553 здоровых человека в возрасте от 40 до 69 лет. После наблюдения, продолжавшегося 5,25 года, были зарегистрированы все возникшие случаи КРР. Многофакторный анализ с оценкой связи заболевания КРР с различными факторами риска показал, что кумулятивный риск КРР значимо возрастает с увеличением роста независимо от других известных факторов риска [11].

Этническая принадлежность

Заболеваемость КРР различается в зависимости от страны и в разных расовых/этнических группах населения. В США показатели заболеваемости и смертности у афроамериканского населения по сравнению с неиспаноязычным белым населением выше на 28 и 60 % соответственно. Латиноамериканцы имеют в целом более низкий уровень заболеваемости КРР, чем неиспаноязычные белые, стандартизованные показатели заболеваемости КРР для первых и вторых составляют, соответственно, 35,5 и 40,2 на 100 тыс. населения. Американцы японского происхождения имеют самую высокую заболеваемость КРР среди всех американцев азиатского происхождения [15]. Самый высокий показатель заболеваемости КРР среди племенных и расовых групп США был зафиксирован

в 2018 г. у американских индейцев, коренных жителей Аляски — 61,9 на 100 тыс. населения. Этот показатель был выше, чем в любой другой стране мира, за исключением Венгрии, где у мужчин уровень заболеваемости КРР был выше, чем у мужчин на Аляске — 70,6 и 63,6 на 100 тыс. соответственно [16]. Предполагается, что расовые и этнические различия в отношении заболеваемости КРР обусловлены комплексом факторов риска — генетических, окружающей среды, образа жизни, которые связаны как со страной происхождения, так и страной проживания, а также с разным уровнем внедрения в здравоохранение профилактической медицины, в частности скрининга КРР.

Модифицируемые факторы риска

Характеристики питания

Многочисленные исследования показали, что питание в зависимости от определенных его характеристик может играть как причинную, так и защитную роль в развитии КРР. Так, чрезмерное потребление животного белка и жиров, особенно красного и переработанного мяса, может увеличить риск развития КРР, в то время как клетчатка или пищевые волокна (овощи, фрукты, зелень), а также молочные продукты могут защитить от канцерогенеза КРР [17].

В аналитическом исследовании «случай-контроль», проведенном в Омской области, приняли участие 609 чел. в возрасте от 30 до 85 лет (средний возраст — 51,2 года). Оценивались 23 параметра, характеризующих питание и пищевые привычки участников исследования. Унивариантный анализ полученных данных подтвердил значимость для риска развития КРР только в отношении следующих шести параметров: употребление алкоголя более двух раз в месяц с преобладанием крепкого; кратность потребления красного мяса более 10 раз в месяц; количество потребляемых свежих фруктов менее 100 г за раз; предпочтение жирной пищи; индекс массы тела более 25 [18].

В систематическом обзоре, охватившем четырнадцать когортных исследований и семь исследований типа «случай-контроль», включающих в общей сложности > 60 тыс. случаев КРР и сопоставимого контроля, было показано значимое снижение риска развития КРР, связанное с высоким потреблением общего количества **молочных продуктов** [19].

Исследования взаимосвязи между потреблением **различных видов фруктов** и риском развития КРР дали противоречивые результаты. Метаанализ 24 соответствующих исследований с общим участием 1 068 158 взрослых лиц показал, что по сравнению с низким более высокое потребление некоторых фруктов снижает риск развития КРР: цитрусовых — на 9 % (отношение шансов (ОШ) — 0,91; 95% ДИ: 0,85–0,97), яблок — на 25 % (ОШ = 0,75; 95% ДИ: 0,66–0,85), арбузов — на 26 % (ОШ = 0,74; 95% ДИ: 0,58–0,94) и киви — на 13% (ОШ = 0,87; 95% ДИ: 0,78–0,96). В отношении других видов

фруктов достоверной связи с риском КРР не было установлено [20].

В когортном проспективном исследовании в Мальмё в течение 502 136 человеко-лет наблюдения за участниками исследования было выявлено 923 случая КРР. Анализ связи различных компонентов питания с риском КРР показал, что потребление **пищевых волокон** на уровне самого высокого квинтиля снижало риск КРР в сравнении с самым низким квинтилем — на 23 % (ОШ = 0,77; 95% ДИ: 0,61–0,98) [17].

Метаанализ результатов 7 обсервационных и исследований «случай-контроль», изучавших возможную связь риска развития КРР с уровнем потребления с пищей **антоцианов** (растительные компоненты и пигменты, больше всего их содержится в кожце ягод и плодов), показал наличие значимой обратной связи между общим потреблением антоцианов и риском КРР. Большое потребление антоцианов в сравнении с малым уменьшало риск КРР: по данным обсервационных исследований — на 22 % (ОШ = 0,78; 95% ДИ: 0,64–0,95), по данным исследований «случай-контроль» — на 31 % (ОШ = 0,69; 95% ДИ: 0,60–0,78) [21].

Проведено исследование «случай-контроль» с целью изучения связи между различными типами **растительной диеты** и риском КРР у населения Китая. Исследование включало соответствующие данные по 2799 случаям КРР и 2799 лиц парного контроля, сопоставимого по возрасту, полу, месту жительства и другим возможным факторам риска. Для сбора данных о питании был использован валидированный опросник частоты и состава употребления пищи, на основе которого выводился индекс растительного питания, позволяющий оценивать соблюдение общих, здоровых и нездоровых моделей питания на растительной основе. По сравнению с самым низким квинтилем значения индекса при самом высоком квинтиле скорректированные показатели ОШ в отношении риска развития КРР составили: для всех моделей питания — 0,79 (95% ДИ: 0,66–0,95), при соблюдении здоровой модели питания — 0,45 (95% ДИ: 0,38–0,55) и при соблюдении нездоровой модели питания — 1,45 (95% ДИ: 1,18–1,78). В целом результаты подтверждают рекомендации о том, что переход на здоровую растительную диету важен для профилактики КРР [20].

В исследовании с использованием данных UK Biobank в отношении 114 217 лиц оценивалось потребление типов и **источников углеводов** на основании собранных подробных диетических характеристик. За многолетний период наблюдения (медиана времени наблюдения — 9,4 года) у 1193 лиц из исследуемой когорты был диагностирован КРР. Установлено наличие значимой обратной связи риска КРР с потреблением несвободного сахара и цельнозерновой клетчатки [22].

В системном обзоре проведен анализ современных данных о взаимосвязи между **кальцием**

и витамином D, потребляемым с пищей, и риском КРР, основанных на исследованиях «случай-контроль». Отобрано 32 исследования с оценкой потребления кальция и 23 исследования — с оценкой потребления витамина D. В целом использованы данные по 19 076 случаям КРР и 36 746 контрольных лиц. В отношении потребления с пищей кальция установлено снижение риска КРР на 6 % на каждые 300 мг кальция, принимаемых ежедневно (ОШ = 0,94; 95% ДИ: 0,92–0,97). В отношении потребления витамина D установлено снижение риска развития КРР на 4 % на 100 МЕ/сут (ОШ = 0,96; 95% ДИ: 0,93–0,98). Более высокое потребление кальция и витамина D с пищей связано со значимым снижением риска развития КРР [23].

В проспективном исследовании были опрошены с использованием стандартизованного опросника в отношении своего рациона питания 26 218 взрослых лиц. При последующем многолетнем наблюдении за ними (медиана срока наблюдения — 13,3 года) были зарегистрированы все случаи заболевания раком среди участников исследования. Анализ с применением многомерной регрессионной модели с ковариантной корректировкой и стратификацией по возрасту и полу показал, что у женщин высокое потребление (4-й квартиль) переработанного красного мяса было связано с повышенным риском развития рака желудочно-кишечного тракта, скорректированное отношение рисков составило 1,68 (95% ДИ: 1,09–2,57) и в отдельности для КРР — 1,90 (95% ДИ: 1,12–3,22). Статистически значимых ассоциаций не наблюдалось в отношении потребления красного мяса или обработанного мяса из не красного мяса [24].

В уже упоминавшемся выше проспективном исследовании связи различных компонентов питания с риском КРР было установлено, что потребление любого обработанного мяса на уровне самого высокого квантиля увеличивало риск КРР в сравнении с самым низким квантилем на 31 % (ОШ = 1,31; 95% ДИ: 1,05–1,63) [17].

Поскольку разные продукты питания потребляются, как правило, вместе и в разных комплексах, важно исследовать значение не только отдельных нутриентов, но и целостных диет или моделей питания. Наиболее масштабным и значимым исследованием связи низкоуглеводной диеты с риском КРР является Сингапурское китайское проспективное когортное исследование, включавшее данные о 61 321 жителе Китая, которым при начале исследования было от 45 до 74 лет. В среднем за 19,5 года наблюдения у 2520 участников развился КРР. В структуре низкоуглеводной диеты учитывалось потребление углеводов, белков и жиров. При этом по баллам оценивалось, сколько углеводов потреблялось из растительных продуктов и сколько из животных. В целом связи между общими или растительными баллами низкоуглеводной диеты с риском КРР не было выявлено ($p \geq 0,28$). Число баллов углеводов животного происхождения

было умеренно положительно связано с риском развития рака толстой кишки ($p = 0,02$), но не с раком прямой кишки. По сравнению с самым низким квартилем потребления животных углеводов показатели ОШ в отношении рака толстой кишки для второго, третьего и четвертого квартилей составили, соответственно, 1,12 (95% ДИ: 0,98–1,29), 1,27 (95% ДИ: 1,10–1,46) и 1,14 (95% ДИ: 0,99–1,31). Таким образом, низкоуглеводная диета с высоким уровнем животного белка и жира была связана с умеренным повышением риска рака толстой кишки среди китайских сингапурцев [25].

При анализе данных когортного исследования диеты и рака в Мальме использовался индекс качества диеты в отношении профилактики КРР, построенный с учетом потребления обработанного мяса, клетчатки и молочных продуктов. Более высокие значения данного индекса указывали на более высокое содержание защитных продуктов и ассоциировались с более низким риском развития КРР. Риск КРР в группе лиц с самым высоким квинтилем значений индекса качества диеты был на 43 % ниже, чем в группе с самым низким квинтилем индекса (ОШ = 0,57; 95% ДИ: 0,43–0,75). Приверженность к диете с более высоким индексом качества диеты с учетом нескольких значимых компонентов питания для КРР имела более сильную ассоциацию с КРР, чем при учете отдельных компонентов питания [17].

В проспективном исследовании, проведенном в Голландии, изучена связь между приверженностью к средиземноморской диете и риском КРР. В начале исследования 120 852 взрослых человека заполнили базовый опросник, включавший 150 пунктов. За 20,3 года наблюдения в исследуемой когорте было выявлено 1993 случая КРР у мужчин и 1574 — у женщин. Многофакторный анализ собранных данных показал, что более высокая приверженность к средиземноморской диете не была связана со снижением риска КРР [26]. В то же время метаанализ, включавший данные 13 проспективных когортных исследований, показал значимое снижение риска КРР на 10 %, при самой высокой приверженности к средиземноморской диете по сравнению с самой низкой (ОР = 0,90; 95% ДИ: 0,84–0,96) [27].

Избыточная масса тела и ожирение

Эпидемиологические данные неизменно демонстрируют наличие существенной связи между степенью ожирения и риском развития КРР. Ожирение, как общее, так и абдоминальное, у взрослых лиц является фактором риска развития КРР, и эта ассоциация более выражена у мужчин, чем у женщин [6, 14]. В большинстве исследований степень избыточного веса и ожирения оценивались по индексу массы тела и окружности талии [28].

Проведен обзор с метаанализом 47 исследований, вместе включающих 50 936 случаев КРР, выявленных в популяциях общей численностью

7 393 510 человек. Результаты анализа обобщенных данных подтверждают существующие доказательства наличия положительной связи между увеличением общего и абдоминального жира в организме и риском КРР. Расчет зависимости «доза-эффект», показал, что на 5 кг/м² увеличения ИМТ увеличивался риск КРР на 6 % (ОР = 1,06; 95% ДИ: 1,04–1,07), каждые 10 см удлинения окружности талии повышали риск КРР на 3 % (ОР = 1,03; 95% ДИ: 1,01–1,05) [14].

В Германии проведено исследование с целью оценки связи избыточного веса в течение жизни с кумулятивным риском КРР. В исследовании «случай-контроль» в отношении 5635 человек, заболевших КРР, и 4515 человек контрольной группы были получены и проанализированы данные о замерах их веса и роста начиная с возраста 20 лет и каждые последующие 10 лет до момента проведения анализа соответствующих данных. Путем специальных расчетов определялось взвешенное количество лет, прожитых с избыточной массой тела (индекс массы тела >25). Результаты исследования свидетельствуют, что чем больше лет человек живет с лишним весом или ожирением, тем выше у него риск развития КРР в течение жизни. Скорректированное значение ОШ составило, соответственно, 1,25 (95% ДИ: 1,09–1,44) и 2,54 (95% ДИ: 2,24–2,89) [29].

Гиподинамия — малоподвижный образ жизни

В популяционных когортных исследованиях отмечена статистически значимая обратная зависимость между заболеваемостью КРР и уровнем физической активности во всех возрастных группах обоих полов [30, 31].

В Корейском национальном обследовании здоровья и питания приняли участие в общей сложности 33 403 чел. Сидячий образ жизни оценивался по двум значениям: <10 часов в день и ≥10 часов в день. Учитывались три вида физической активности: активность в свободное время, профессиональная и связанная с поездками в транспорте. По результатам исследования сидячий образ жизни (≥10 часов в день) значимо ассоциировался с повышенным риском КРР (ОШ = 1,64; 95% ДИ: 1,22–2,21) [32].

Систематический обзор с метаанализом исследований связи степени физической активности с риском развития злокачественных образований пищеварительной системы показал, что значения относительного риска у лиц с высокой активностью в сравнении с лицами с низкой снижались: в отношении рака толстой кишки — на 19 % (ОР = 0,81; 95% ДИ: 0,76–0,87), рака прямой кишки — на 12 % (ОР = 0,88; 95% ДИ: 0,80–0,98), КРР — на 23 % (ОР = 0,77; 95% ДИ: 0,69–0,85). Метаанализ данных 9 исследований, в которых учитывались три уровня физической активности (низкий, умеренный и высокий), показал, что по сравнению с низкой активностью умеренная также снижала риск

злокачественных образований пищеварительной системы на 11 % (ОР = 0,89; 95% ДИ: 0,80–1,00). При сравнении высокой физической активности с умеренной достоверной разницы в отношении показателя риска злокачественных образований пищеварительной системы не было установлено (ОР = 1,11; 95% ДИ: 0,94–1,32) [30].

Табакокурение

Табачный дым — самый распространенный из доказанных канцерогенов для человека. Установлена причинно-следственная связь табакокурения с 15 формами злокачественных образований, включая КРР. Обзор многочисленных когортных исследований и исследований «случай-контроль» о связи табакокурения с риском КРР показал, что большинство этих работ подтверждают причинно-следственную связь. При этом установлена дозозависимая связь между интенсивностью табакокурения (длительность, возраст начала курения, число выкуриваемых за день сигарет) и риском развития КРР [33].

Крупное популяционное исследование «случай-контроль» в Германии включало 5086 пациентов с КРР и 4120 пациентов контрольной группы. У курильщиков риск развития КРР был на 48 % выше, чем у никогда не куривших (скорректированное ОШ = 1,48; 95% ДИ: 1,27–1,72). Как курение, так и полигенный риск КРР несут в себе независимую информацию о рисках КРР, а их совместное рассмотрение обеспечивает мощную стратификацию риска. При этом воздержание от курения может компенсировать значительную долю генетически обусловленного риска КРР [10].

Алкоголь

Международное агентство исследований рака подтвердило канцерогенность потребления алкоголя для человека. Главными канцерогенными компонентами алкоголя являются этанол и его производное в организме человека — ацетальдегид. Причинно-следственная связь употребления алкоголя установлена с 7 формами рака, включая КРР [34].

В многоэтническом когортном исследовании связь употребления алкоголя с риском развития КРР с учетом расовой/этнической принадлежности, а также пола и факторов риска, связанных с образом жизни и типом употребляемого алкогольного напитка, была исследована на материале соответствующих данных в отношении 190 698 лиц, проживающих на Гавайях и в Калифорнии. В течение 16,7 года наблюдения в исследуемой когорте выявлено 4923 случая КРР. По результатам многомерного анализа соответствующих данных показатель отношения шансов развития КРР увеличивался при разных уровнях потребления алкоголя по сравнению с непьющими: у мужчин — на 16 % при потреблении алкоголя 15,0–29,9 г/сут (ОШ = 1,16; 95% ДИ: 1,01–1,34) и на 28 % при потреблении алкоголя ≥ 30,0 г/сут (ОШ = 1,28;

95% ДИ: 1,12–1,45); у женщин — на 6 % при меньшей дозе алкоголя (ОШ = 1,06; 95% ДИ: 0,85–1,32) и на 15 % при большей дозе алкоголя (ОШ = 1,15; 95% ДИ: 0,92–1,43) [35].

В популяционном исследовании «случай-контроль» проведена оценка связи между потреблением алкоголя и КРР на материале соответствующих данных в отношении 5104 случаев КРР и 4131 человека контрольной группы. Кроме потребления алкоголя оценивался уровень полигенного риска на основе 140 локусов, связанных с развитием КРР. Соответствующий анализ был проведен отдельно в отношении раннего (<55 лет) и позднего (≥55 лет) развития КРР. По сравнению с малым потреблением алкоголя в течение жизни (<25 г/сут) среднее потребление алкоголя (≥25 г/сут) было сильнее связано с ранним КРР (ОШ = 1,8; 95% ДИ: 1,2–2,8), чем с поздним КРР (ОШ = 1,3; 95% ДИ: 1,1–1,4) [36].

Нарушение микрофлоры кишечника

Микроэкология кишечника человека представляет собой сложную систему, состоящую из многочисленных микробных сообществ со сложной структурой. Исследования показывают, что определенные изменения в составе микробиоты, приводящие к ее дисбалансу, могут играть существенную роль в возникновении и развитии КРР [37, 38]. Микробы обладают как проонкогенными, так и онкопротективными свойствами. Такие бактерии, как *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli* и *Bacteroides fragilis*, способствуют развитию КРР, а такие, как *Clostridium butyricum*, *Streptococcus thermophilus* и *Lactocaseibacillus paracasei*, могут защищать от него [39]. У 45 % больных КРР ассоциируется с наличием в кишечнике бактерии *Fusobacterium nucleatum*. Систематический обзор, включавший 57 статей с метаанализом обобщенных данных, показал, что *F. nucleatum* присутствует в образцах опухолевой ткани КРР в 4,6 раза чаще, чем в контрольных образцах здоровой ткани (ОШ = 4,56; 95% ДИ: 3,31–6,27), и более чем в три раза чаще в сравнении с контрольными образцами колоректальной аденомы (ОШ = 3,24; 95% ДИ: 2,35–4,46) [40]. На основании этих данных *F. nucleatum* обозначена в качестве одного из факторов риска в начале развития опухоли и во время прогрессирования КРР. *F. nucleatum* также признана как маркер раннего предупреждения и прогнозирования КРР и как мишень для его профилактики и лечения [41, 42].

Предопухолевые заболевания

В большинстве случаев КРР развивается на фоне уже имеющихся патологических изменений в слизистой оболочке кишечника. В онкогенезе КРР выделяют три варианта предопухолевых изменений: колоректальная аденома, зубчатый папилломатоз, воспалительный процесс. Особенно высок риск появления опухолевых клеток у лиц, страдающих аденоматозом толстой кишки, MUTYH-ассоциированным полипозом, синдромом Линча

и хроническими воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит и дивертикулы толстой кишки) [43, 44].

У пациентов с колоректальной аденомой риск развития КРР в 4 раза выше, чем у остальной части населения, примерно 80 % случаев КРР возникают на фоне колоректальной аденомы [37, 43]. Пациенты с прогрессирующей колоректальной аденомой (≥1 см, дисплазия высокой степени) значительно более склонны к развитию КРР по сравнению с лицами без нее (ОР = 2,7; 95% ДИ: 1,9–3,7). Между лицами с непрогрессирующей колоректальной аденомой (<1 см) и лицами с ее отсутствием не было существенной разницы в риске развития КРР (ОР = 1,2; 95% ДИ: 0,8–1,7) [45].

Метаанализ 31 исследования с участием 50 445 пациентов с дивертикулитом в анамнезе показал, что риск развития КРР был достоверно выше у пациентов с осложненным дивертикулитом, чем у пациентов с неосложненным дивертикулитом [44].

В систематическом обзоре исследований связи между воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и КРР рассмотрено 26 работ, суммарно включавших данные о 531 449 пациентах с ВЗК и более 65 млн референтных пациентов. Метаанализ соответствующих данных со стратификацией по локализации рака показал, что ВЗК в основном увеличивали риск рака кишечника, а не рака желудка. При болезни Крона значительно увеличивается риск развития и рака тонкой кишки, и КРР, в то время как язвенный колит увеличивает риск только КРР [46]. Популяционные данные показывают, что риск развития КРР среди пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в 2–3 раза выше, чем у населения в целом [47].

Низкий уровень медико-санитарной грамотности

Во многих аналитических эпидемиологических исследованиях факторов риска КРР была показана существенная связь уровня общего образования и медико-санитарной грамотности с риском развития КРР. Чем ниже уровень образования и знаний в отношении здоровья и гигиены, тем выше риск развития КРР [48, 49].

В исследовании связи между уровнем образования и заболеваемостью КРР, проведенном в Китае, приняли участие 2502 пациента с впервые диагностированным КРР и 2538 лиц контрольной группы, сопоставимых по полу, возрасту, месту проживания. Многомерный анализ с учетом доказанных факторов риска КРР подтвердил, что уровень образования был обратно связан с риском развития КРР. Люди, окончившие колледж или университеты, имели значимо более низкий риск КРР, чем те, кто учился только в начальной школе (скорректированное ОШ = 0,42; 95% ДИ: 0,34–0,52) [48].

В другом исследовании 1200 человек приняли участие в перекрестном целевом обследовании, ориентированном на ливанское население в возрасте 50 лет и старше. В исследуемой выборке знали

о каком-либо скрининговом тесте на КРР 38,3 % опрошенных лиц и только 7,5 % когда-либо использовали его. Это национальное исследование подчеркивает тревожно низкий уровень знаний о скрининговых тестах на КРР и явно недостаточный охват населения скринингом КРР, притом что КРР является одним из самых распространенных видов рака в Ливане [50].

Для сравнения, в канадской провинции Британская Колумбия, регионе с более высоким средним уровнем образования населения и более низкой заболеваемостью КРР, приверженность респондентов скринингу КРР составила 62,4 % [51].

Механизмы действия факторов риска в канцерогенезе КРР

В канцерогенезе КРР участвуют различные патофизиологические механизмы, такие как аномальная пролиферация клеток, дифференцировка клеток, устойчивость к апоптозу, инвазия в структуры, прилегающие к раковым клеткам, и отдаленное метастазирование. Эти процессы инициируются сложным взаимодействием ряда генетических факторов и факторов окружающей среды и образа жизни [52]. В отношении большинства доказанных факторов риска КРР исследованы механизмы их участия в канцерогенезе КРР.

Пол

Высказывалось предположение, что половые гормоны могут быть причиной гендерного различия в заболеваемости и смертности от КРР, но обзорные исследования возможной связи между уровнем эндогенных половых гормонов и риска КРР дали противоречивые результаты [53].

В одном из последних исследований с использованием крупномасштабного ресурса Британского биобанка была исследована связь концентрации тестостерона в сыворотке крови и глобулинов, связывающих половые гормоны, с риском КРР. Убедительных доказательств независимой роли гормонов в гендерных различиях в заболеваемости КРР не было получено. Учитывая широкое использование добавок тестостерона у пожилых мужчин для компенсации возрастного снижения их эндогенных концентраций, необходимы крупные и долгосрочные рандомизированные контролируемые исследования для выяснения влияния тестостерона на риск КРР [53].

Воздействие эстрогена, возможно, обратно связано с риском КРР. В масштабном проспективном исследовании в Дании была изучена связь между наличием в анамнезе женщин овариоэктомий, которые снижают уровень циркулирующего в организме эстрогена, и риском КРР. В исследовании приняли участие 25 698 женщин (в возрасте ≥ 45 лет) из датской когорты медсестер. В течение 542 140 человеко-лет наблюдения у 863 (3,4 %) медсестер был диагностирован КРР. Многофакторный анализ показал, что двусторонняя овариоэктомия в анамнезе ассоциировалась с увеличением риска

КРР на 79 % (скорректированный ОР = 1,79; 95% ДИ: 1,33–2,42). Односторонняя овариоэктомия в анамнезе также показала небольшое увеличение риска КРР, но статистически недостоверное (ОР = 1,25; 95% ДИ: 0,86–1,82) [54].

Пожилый возраст

Тесная связь вероятности заболеть КРР с возрастом объясняется увеличением с возрастом продолжительности действия других факторов риска, включая экспозиции к прямым канцерогенам и промоторам онкогенеза КРР и, соответственно, накоплением соматических мутаций в генах и образованием опухолевых клеток. С возрастом также слабеют системы защиты организма против раковых клеток. В эксперименте было установлено, что инфильтрация макрофагов в тканях КРР увеличивается с возрастом. Макрофаги от пожилых особей с большей вероятностью поляризовались в сторону проопухолевого фенотипа и были более активны в стимуляции пролиферации опухолевых клеток [55].

Высокий рост

Влияние высокого роста на риск развития КРР опосредовано особенностями метаболизма, характерными для лиц с высоким ростом, в частности через эндокринную систему и гормон роста [13].

Питание

Предполагается, что существует четыре основных метаболических пути, участвующих во взаимодействии генов, связанных с диетой и непосредственно участвующих в канцерогенезе КРР: метаболизм фолиевой кислоты, липидный обмен, реакция на окислительный стресс и воспалительная реакция [56].

Механизм влияния **мясных продуктов** на риск развития КРР может быть связан с несколькими путями. Так, загрязнение мясных продуктов во время их высокотемпературной варки полициклическими ароматическими углеводородами, которые в организме подвергаются биотрансформации и активации, может вызывать изменения в структуре ДНК в клетках слизистой колоректальной части кишечника. В тканях КРР были идентифицированы аддукты ДНК, специфичные для полициклических ароматических углеводородов [57].

Известно, что гемовое железо, являющееся важнейшим компонентом красного мяса, также способствует канцерогенезу КРР. Установлено повреждающее ДНК свойство гемового железа с выделением аддуктов ДНК, имеющих отношение к этиологии КРР. Продукты разложения красного мяса, влияя на микробиом, создают провоспалительное микроокружение в толстой кишке, что также стимулирует канцерогенез КРР [58].

Диета с **высоким содержанием жиров** повышает риск развития КРР путем стимулирования метаболизма желчных кислот. Желчные кислоты синтезируются в печени в ответ на пищевые жиры. Поступая в толстую кишку, они претерпевают сложную биотрансформацию, осуществляемую

кишечными бактериями, в результате чего образуются вторичные желчные кислоты, в частности дез-оксихолевая кислота, которые могут активировать канцерогенез в кишечнике. Этот механизм объединяет действие диетических, микробных и генетических факторов риска развития КРР [59].

Защитное действие **пищевых волокон** в отношении КРР обусловлено тем, что они стимулируют бутирогенную активность микробиоты кишечника, обеспечивая высокое содержание бутирата (масляная кислота — продукт жизнедеятельности бактерий кишечника) — вещества, обладающего значительным противоопухолевым действием. Поэтому диеты с добавкой клетчатки и ограничением потребления жиров могут быть эффективной мерой снижения риска и профилактики КРР [59]. Данные проспективного популяционного исследования подтверждают значение продукции бутирата в снижении риска КРР при потреблении цельнозерновых продуктов [22].

Антоцианы с их антиоксидантным свойством также могут ингибировать развитие рака толстой кишки, вмешиваясь в клеточный цикл с эффектом антипролиферации и апоптоза. Образование цитоплазматических вакуолей в клетках также указывает на то, что антоцианы могут индуцировать аутофагию [21].

Избыточный вес и ожирение

В отношении механизмов связи ожирения с увеличением риска КРР предполагается роль резистентности к инсулину и метаболического синдрома. Высказывается также предположение, что большая окружность талии является фактором риска КРР вследствие возможного участия в канцерогенезе КРР повышенного уровня цитокинов и гормонов, образующихся в висцеральном брюшном жире [60].

Гиподинамия

Низкая физическая активность может повышать риск развития ряда злокачественных образований, включая КРР, путем снижения чувствительности к инсулину и противоопухолевой активности иммунной системы, а также за счет удлинения периода воздействия пищевых канцерогенов на пищеварительный тракт вследствие ослабления моторики желудочно-кишечного тракта и увеличения времени транзита пищи [30].

Табакокурение

Механизмы и последствия табачной интоксикации к настоящему времени достаточно детально изучены. Определены химический состав и биологическая активность компонентов табачного дыма. Последний содержит около 4 тыс. составных частей и химических соединений, несколько десятков из них являются доказанными канцерогенами для человека. В целом ряде специальных опытов и исследований подтверждена способность табачного дыма и его компонентов оказывать прямое

генотоксическое и мутагенное действие на ДНК клеток [33].

Канцерогенные компоненты табачного дыма, попадая в кровоток, достигают разных органов и тканей организма, включая толстую кишку. Это подтверждается выявлением табачных соединений и их метаболитов в достаточно высоких концентрациях в анализах мочи у курящих лиц. Более поздние биологические исследования указывают на то, что табакокурение может влиять на функции макрофагов и их поляризацию, тем самым способствуя прогрессии опухолей. В частности, исследовалась связь курения с заболеваемостью КРР с учетом и в зависимости от количества макрофагов с идентификацией общих, М1-поляризованных и М2-поляризованных макрофагов в опухоли. Установлено, что связь между количественным показателем табакокурения «пачка-годы» и заболеваемостью КРР различалась в подгруппах с разной плотностью стромальных макрофагов (гетерогенность — 0,003). Эта связь была сильнее для опухолей с более низким количеством стромальных макрофагов, что свидетельствует о взаимодействии табакокурения и макрофагов в колоректальном канцерогенезе [61].

Микробиота кишечника

Микробиота кишечника человека состоит из многочисленных микробных сообществ, которые участвуют во многих важнейших функциях, таких как иммунитет, защита от патогенов, метаболизм пищевых соединений и поддержание гомеостаза. Накапливается все больше доказательств того, что микробиом кишечника, выступая в качестве важного метаболического и иммунологического регулятора, может играть ключевую роль в инициации и прогрессировании КРР. Данные исследований демонстрируют способность микробиоты кишечника взаимодействовать с эпителием толстой кишки и иммунными клетками хозяина путем высвобождения широкого спектра метаболитов, белков и макромолекул, регулирующих развитие КРР [62]. «Вредные» метаболиты включают некоторые первичные желчные кислоты и короткоцепочечные жирные кислоты, а урсодезоксихолевая кислота и бутират полезны и препятствуют развитию и прогрессированию опухоли. Патогенные бактерии, участвующие в канцерогенезе КРР, вызывают хроническое раздражение и воспаление, окислительный стресс. Бактериальные метаболиты образуют биопленки в кишечнике и продуцируют генотоксины [39]. *F. nucleatum* способствует развитию КРР путем нескольких механизмов: инвазии, колонизации и секреции провоспалительных цитокинов. *F. nucleatum* расценивается в качестве одного из факторов риска в начале развития опухоли и во время прогрессирования КРР путем воздействия на иммунную систему и модуляцию воспаления [41].

Предопухолевые заболевания

Доброкачественные новообразования ободочной, прямой кишки, заднего прохода и анального канала представляют собой истинные неоплазии

слизистой оболочки кишки и сопряжены с высокой степенью риска развития КРР. Последовательность «аденома → карцинома» является общепринятой в отношении этапов развития спорадического КРР.

Коллективом китайских специалистов проведено секвенирование 54 788 клеток из образцов тканей подобранных пациентов, включая кровь, нормальную ткань, предрак, полип и КРР. На каждом этапе канцерогенеза определялись типы клеток, транскрипционные сигнатуры и дифференциально экспрессируемые гены различных клеточных популяций. Были идентифицированы и охарактеризованы популяции клеток-предшественников аденомы и карциномы. Получены современные знания об эволюции колоректального эпителия в процессе канцерогенеза при одноклеточном разрешении [63].

При хроническом воспалении (при воспалительных заболеваниях кишечника) в кишечнике секретируются различные цитокины и хемокины, участвующие в патогенезе КРР путем влияния на рост опухоли и иммуносупрессию опухолеобразования, ассоциированного с колитом. Воспаление может

также индуцировать мутагенез, а рецидивирующий характер воспаления вместе с регенерацией эпителия может ускорять канцерогенез. Молекулярный патогенез «воспалительное заболевание кишечника → КРР» проходит в последовательности «воспаление → дисплазия → карцинома» и хорошо описан [64].

Заключение

КРР является одним из наиболее распространенных и одним из наиболее предотвратимых видов рака, с большим неиспользуемым потенциалом для первичной и вторичной профилактики. Мировая тенденция роста заболеваемости КРР определяет необходимость развития профилактических технологий в отношении КРР. К настоящему времени определены основные факторы риска, имеющие доказанную причинно-следственную связь с развитием КРР. Исследованы механизмы влияния этих факторов на риск развития КРР. Результаты этих исследований открывают возможности для разработки эффективных мер профилактики КРР и их внедрения в общественное здравоохранение.

Литература / References

1. *Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration; Kocarnik J.M., Compton K., Dean F.E., Fu W., Gaw B.L., Harvey J.D., et al.* Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019. *JAMA Oncology*. 2022;8(3):420–44. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.6987
2. *Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., 2022. [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)]. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2022. (In Russ.).]
3. *Baidoun F., Elshiw Y., Elkerai Y., Merjaneh Z., Khoudari G., Sarmini M.T., et al.* Colorectal cancer epidemiology: Recent trends and impact on outcomes. *Curr Drug Targets*. 2021;22(9):998–1009. DOI: 10.2174/1389450121999201117115717
4. *Наврузов С.Н., Алиева Д.А., Кулмиев Э.Э.* Эпидемиология колоректального рака: мировые тенденции, заболеваемость раком ободочной кишки в Республике Узбекистан (2012–2017 гг.). *Хирургия и онкология*. 2020;10(1):56–63. [Navruzov S.N., Aliyeva D.A., Kulmiev E.E. Epidemiology of colorectal cancer: Global trends, incidence of colon cancer in the Republic of Uzbekistan (2012–2017). *Surgery and Oncology*. 2020;10(1):56–63. (In Russ.).] DOI: 10.17650/2686-9594-2020-10-1-56-63
5. *Rad A.H., Aghebati-Maleki L., Kafil H.S., Abbasi A.* Molecular mechanisms of postbiotics in colorectal cancer prevention and treatment. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(11):1787–803. DOI: 10.1080/10408398.2020.1765310
6. *O'Sullivan D.E., Sutherland R.L., Town S., Chow K., Fan J., Forbes N., et al.* Risk factors for early-onset colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(6):1229–40.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.037
7. *Sattler E.C., Syunyaeva Z., Reithmair M., Dempke W., Steinlein O.K.* Colorectal cancer risk in families with Birt-Hogg-Dubé syndrome increased. *Eur J Cancer*. 2021;151:168–74. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.04.013
8. *Pellat A., Netter J., Perkins G., Cohen R., Coulet F., Parc Y., et al.* Lynch syndrome: What is new? *Bull Can-*
9. *cer*. 2019;106(7–8):647–55. (In French). DOI: 10.1016/j.bulcan.2018.10.009
9. *Xin J., Du M., Gu D., Jiang K., Wang M., Jin M., et al.* Risk assessment for colorectal cancer via polygenic risk score and lifestyle exposure: A large-scale association study of East Asian and European populations. *Genome Med*. 2023;15(1):4. DOI: 10.1186/s13073-023-01156-9
10. *Chen X., Jansen L., Guo F., Hoffmeister M., Chang-Claude J., Brenner H.* Smoking, genetic predisposition, and colorectal cancer risk. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(3):e00317. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000317
11. *Keskin H., Wang S.M., Etemadi A., Fan J.H., Dawsey S.M., Abnet C.C., et al.* Colorectal cancer in the Linxian China Nutrition Intervention Trial: Risk factors and intervention results. *PLoS One*. 2021;16(9):e0255322. DOI: 10.1371/journal.pone.0255322
12. *Dairi O., Anderson J.C., Butterly L.F.* Why is colorectal cancer increasing in younger age groups in the United States? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(6):623–32. DOI: 10.1080/17474124.2021.1876561
13. *Zhou E., Wang L., Santiago C.N., Nanavati J., Rifkin S., Spence E., et al.; Biofilm Study Consortium.* Adult-attained height and colorectal cancer risk: A cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022;31(4):783–92. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0398
14. *Abar L., Vieira A.R., Aune D., Sobiecki J.G., Vingeliene S., Polemiti E., et al.* Height and body fatness and colorectal cancer risk: An update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies. *Eur J Nutr*. 2018;57(5):1701–20. DOI: 10.1007/s00394-017-1557-1
15. *Gu M., Thapa S.* Colorectal cancer in the United States and a review of its heterogeneity among Asian American subgroups. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16(4):193–200. DOI: 10.1111/ajco.13324
16. *Haverkamp D., Redwood D., Roik E., Vindigni S., Thomas T.* Elevated colorectal cancer incidence among American Indian/Alaska Native persons in Alaska compared to other populations worldwide. *Int J Circumpolar Health*. 2023;82(1):2184749. DOI: 10.1080/22423982.2023.2184749
17. *Vulcan A., Ericson U., Manjer J., Ohlsson B.* A colorectal cancer diet quality index is inversely associated

- with colorectal cancer in the Malmö diet and cancer study. *Eur J Cancer Prev.* 2019;28(6):463–71. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000486
18. Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Турчанинов Д.В., Сохошко И.А. Питание и пищевые привычки, ассоциированные с риском развития колоректального рака у населения Омского региона: исследование случай-контроль. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019;18(1):67–73. [Shirlina N.G., Stasenko V.L., Turchaninov D.V., Sokhoshko I.A. Nutrition and eating habits associated with the risk of colorectal cancer in the population of the Omsk region: A case-control study. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2019;18(1):67–73. (In Russ.)]. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-1-67-73
 19. Alegria-Lertxundi I., Bujanda L., Arroyo-Izaga M. Role of dairy foods, fish, white meat, and eggs in the prevention of colorectal cancer: A systematic review of observational studies in 2018–2022. *Nutrients.* 2022;14(16):3430. DOI: 10.3390/nu14163430
 20. Wu B., Zhou R.L., Ou Q.J., Chen Y.M., Fang Y.J., Zhang C.X. Association of plant-based dietary patterns with the risk of colorectal cancer: A large-scale case-control study. *Food Funct.* 2022;13(20):10790–801. DOI: 10.1039/d2fo01745h
 21. Wang X., Yang D.Y., Yang L.Q., Zhao W.Z., Cai L.Y., Shi H.P. Anthocyanin consumption and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Nutr.* 2019;38(5):470–7. DOI: 10.1080/07315724.2018.1531084
 22. Watling C.Z., Kelly R.K., Murphy N., Gunter M., Piernas C., Bradbury K.E., et al. Prospective analysis reveals associations between carbohydrate intakes, genetic predictors of short-chain fatty acid synthesis, and colorectal cancer risk. *Cancer Res.* 2023;83(12):2066–76. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-3755
 23. Lopez-Caleya J.F., Ortega-Valín L., Fernández-Villa T., Delgado-Rodríguez M., Martín-Sánchez V., Molina A.J. The role of calcium and vitamin D dietary intake on risk of colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2022;33(2):167–82. DOI: 10.1007/s10552-021-01512-3
 24. Al Rajabi A., Lo Siou G., Akawung A.K., McDonald K., Price T.R., Shen-Tu G., et al. Towards refining World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research cancer prevention recommendations for red and processed meat intake: Insights from Alberta's Tomorrow Project cohort. *Br J Nutr.* 2022;127(4):607–18. DOI: 10.1017/S0007114521001240
 25. Yu Y.C., Paragomi P., Jin A., Wang R., Schoen R.E., Koh W.P., et al. Low-carbohydrate diet score and the risk of colorectal cancer: Findings from the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2023;32(6):802–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0683
 26. Schulp M., van den Brandt P.A. Mediterranean diet adherence and risk of colorectal cancer: The prospective Netherlands Cohort Study. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(1):25–35. DOI: 10.1007/s10654-019-00549-8
 27. Zhong Y., Zhu Y., Li Q., Wang F., Ge X., Zhou G., et al. Association between Mediterranean diet adherence and colorectal cancer: A dose-response meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(6):1214–25. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa083
 28. Li H., Boakye D., Chen X., Hoffmeister M., Brenner H. Association of body mass index with risk of early-onset colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(11):2173–83. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001393
 29. Li X., Jansen L., Chang-Claude J., Hoffmeister M., Brenner H. Risk of colorectal cancer associated with lifetime excess weight. *JAMA Oncol.* 2022;8(5):730–7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.0064
 30. Xie F., You Y., Huang J., Guan C., Chen Z., Fang M., et al. Association between physical activity and digestive-system cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci.* 2021;10(1):4–13. DOI: 10.1016/j.jshs.2020.09.009
 31. Dashti S.G., Win A.K., Hardikar S.S., Glombicki S.E., Mallenahalli S., Thirumurthi S., et al. Physical activity and the risk of colorectal cancer in Lynch syndrome. *Int J Cancer.* 2018;143(9):2250–60. DOI: 10.1002/ijc.31611
 32. An S., Park S. Association of physical activity and sedentary behavior with the risk of colorectal cancer. *J Korean Med Sci.* 2022;37(19):e158. DOI: 10.3346/jkms.2022.37.e158
 33. Заридзе Д.Г. Табак — основная причина рака. М.: Изд-во «ИМА-ИПЕСС»; 2012. [Zaridze D.G. Tobacco is the main cause of cancer. Moscow: IMA-PRESS Publ., 2012. (In Russ.)].
 34. Wang Y., Yang H., Shen C.J., Ge J.N., Lin J. Association between alcohol consumption and colorectal cancer risk: A case-control study in the Han Chinese population. *Eur J Cancer Prev.* 2018;27(5):433–7. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000355
 35. Park S.Y., Wilkens L.R., Setiawan V.W., Monroe K.R., Haiman C.A., Le Marchand L. Alcohol intake and colorectal cancer risk in the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol.* 2019;188(1):67–76. DOI: 10.1093/aje/kwy208
 36. Chen X., Li H., Guo F., Hoffmeister M., Brenner H. Alcohol consumption, polygenic risk score, and early- and late-onset colorectal cancer risk. *E Clinical Medicine.* 2022;49:101460. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101460
 37. Zhang Z., Bahaji Azami N.L., Liu N., Sun M. Research progress of intestinal microecology in the pathogenesis of colorectal adenoma and carcinogenesis. *Technol Cancer Res Treat.* 2023;22:15330338221135938. DOI: 10.1177/15330338221135938
 38. Lythgoe M.P., Mullish B.H., Frampton A.E., Krell J. Polymorphic microbes: A new emerging hallmark of cancer. *Trends Microbiol.* 2022;30(12):1131–4. DOI: 10.1016/j.tim.2022.08.004
 39. Karpiński T.M., Ożarowski M., Stasiewicz M. Carcinogenic microbiota and its role in colorectal cancer development. *Semin Cancer Biol.* 2022;86(Pt 3):420–30. DOI: 10.1016/j.semcancer.2022.01.004
 40. Villar-Ortega P., Expósito-Ruiz M., Gutiérrez-So-to M., Ruiz-Cabello Jiménez M., Navarro-Mari J.M., Gutiérrez-Fernández J. The association between *Fusobacterium nucleatum* and cancer colorectal: A systematic review and meta-analysis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2022;40(5):224–34. DOI: 10.1016/j.eimce.2022.02.007
 41. Cuellar-Gómez H., Ocharán-Hernández M.E., Calzad-Mendoza C.C., Comoto-Santacruz D.A. Association of *Fusobacterium nucleatum* infection and colorectal cancer: A Mexican study. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed).* 2022;87(3):277–84. DOI: 10.1016/j.rgmex.2021.07.001
 42. Wang N., Fang J.Y. *Fusobacterium nucleatum*, a key pathogenic factor and microbial biomarker for colorectal cancer. *Trends Microbiol.* 2023;31(2):159–72. DOI: 10.1016/j.tim.2022.08.010
 43. Keum N., Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(12):713–32. DOI: 10.1038/s41575-019-0189-8
 44. Meyer J., Orci L.A., Combescure C., Balaphas A., Morel P., Buchs N.C., et al. Risk of colorectal cancer in patients with acute diverticulitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1448–56.e17. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.07.031
 45. Click B., Pinsky P.F., Hickey T., Doroudi M., Schoen R.E. Association of colonoscopy adenoma findings with long-term colorectal cancer incidence. *JAMA.* 2018;319(19):2021–31. DOI: 10.1001/jama.2018.5809
 46. Wan Q., Zhao R., Xia L., Wu Y., Zhou Y., Wang Y., et al. Inflammatory bowel disease and risk of gastric, small bowel and colorectal cancer: A meta-analysis of 26 observational studies. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(4):1077–87. DOI: 10.1007/s00432-020-03496-0
 47. Fantini M.C., Guadagni I. From inflammation to colitis-associated colorectal cancer in inflammatory bowel

- disease: Pathogenesis and impact of current therapies. *Dig Liver Dis.* 2021;53(5):558–65. DOI: 10.1016/j.dld.2021.01.012
48. Li L., Fang Y.J., Abulimiti A., Huang C.Y., Liu K.Y., Chen Y.M., et al. Educational level and colorectal cancer risk: The mediating roles of lifestyle and dietary factors. *Eur J Cancer Prev.* 2022;31(2):137–44. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000697
 49. Tran M.T., Jeong M.B., Nguyen V.V., Sharp M.T., Yu E.P., Yu F., et al. Colorectal cancer beliefs, knowledge, and screening among Filipino, Hmong, and Korean Americans. *Cancer.* 2018;124 Suppl 7(Suppl 7):1552–9. DOI: 10.1002/cncr.31216
 50. Moussallem M., Jreij M., Yeretizian J.S., Asmar M.K., Bou-Orm I.R. Colorectal cancer screening knowledge and uptake in Lebanon: A national survey. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2022;70(2):67–73. DOI: 10.1016/j.respe.2022.01.128
 51. Sweeney-Magee M., Gotay C., Karim M.E., Telford J., Dummer T. Patterns and determinants of adherence to colorectal cancer primary and secondary prevention recommendations in the BC Generations Project. *Health Promot Chronic Dis Prev Can.* 2022;42(2):79–93. DOI: 10.24095/hpcdp.42.2.04
 52. Ionescu V.A., Gheorghe G., Bacalbasa N., Chiotoroiu A.L., Diaconu C. Colorectal cancer: From risk factors to oncogenesis. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(9):1646. DOI: 10.3390/medicina59091646
 53. Hang D., Shen H. Sex hormone and colorectal cancer: The knowns and unknowns. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(7):1302–4. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-21-0472
 54. Koch T., Thørmø Jørgensen J., Christensen J., Dun-Henriksen A.K., Priskorn L., Kildevaeld Simonson M., et al. Bilateral oophorectomy and rate of colorectal cancer: A prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2022;150(1):38–46. DOI: 10.1002/ijc.33776
 55. Li Y., Zhao Y., Gao Y., Li Y., Liu M., Xu N., et al. Age-related macrophage alterations are associated with carcinogenesis of colorectal cancer. *Carcinogenesis.* 2022;43(11):1039–49. DOI: 10.1093/carcin/bgac088
 56. Caramujo-Balseiro S., Faro C., Carvalho L. Metabolic pathways in sporadic colorectal carcinogenesis: A new proposal. *Med Hypotheses.* 2021;148:110512. DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110512
 57. Cheng T., Lam A.K., Gopalan V. Diet derived polycyclic aromatic hydrocarbons and its pathogenic roles in colorectal carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;168:103522. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103522
 58. Kossenas K., Constantinou C. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical trials: An update on research on the association between red meat consumption and colorectal cancer. *Curr Nutr Rep.* 2021;10(4):435–67. DOI: 10.1007/s13668-021-00377-x
 59. Ocuvirk S., Wilson A.S., Appolonia C.N., Thomas T.K., O'Keefe S.J.D. Fiber, fat, and colorectal cancer: New insight into modifiable dietary risk factors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(11):62. DOI: 10.1007/s11894-019-0725-2
 60. Bull C.J., Bell J.A., Murphy N., Sanderson E., Davey Smith G., Timpson N.J., et al. Adiposity, metabolites, and colorectal cancer risk: Mendelian randomization study. *BMC Med.* 2020;18(1):396. DOI: 10.1186/s12916-020-01855-9
 61. Ugai T., Väyrynen J.P., Haruki K., Akimoto N., Lau M.C., Zhong R., et al. Smoking and incidence of colorectal cancer subclassified by tumor-associated macrophage infiltrates. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114(1):68–77. DOI: 10.1093/jnci/djab142
 62. Wong C.C., Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2023;20(7):429–52. DOI: 10.1038/s41571-023-00766-x
 63. Zheng X., Song J., Yu C., Zhou Z., Liu X., Yu J., et al. Single-cell transcriptomic profiling unravels the adenoma-initiation role of protein tyrosine kinases during colorectal tumorigenesis. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):60. DOI: 10.1038/s41392-022-00881-8
 64. Porter R.J., Arends M.J., Churchhouse A.M.D., Din S. Inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer: Translational risks from mechanisms to medicines. *J Crohns Colitis.* 2021;15(12):2131–41. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab102

Сведения об авторе

Левшин Владимир Филиппович — доктор медицинских наук, главный научный консультант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: lev@ronc.ru; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6400-3591>

Information about the author

Vladimir F. Levshin — Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Adviser, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Contact information: lev@ronc.ru; 115478, Moscow, Kashirskoye Highway, 24. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6400-3591>

Поступила: 14.10.2024 Принята: 20.12.2025 Опубликовано: 29.08.2025
Submitted: 14.10.2024 Accepted: 20.12.2025 Published: 29.08.2025