



ГЛОБАЛЬНОЕ БРЕМЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА

Е. А. Медведева^{1,5✉}, Г. Г. Марьин², А. А. Лещенко³, М. В. Черногорова^{4,5},
М. Б. Долгова⁵, Д. А. Назаров³, С. А. Иванов^{6,7,8}

1. МГМСУ им. А. И. Евдокимова, г. Москва, Российская Федерация
 2. РМАНПО, г. Москва, Российская Федерация
 3. Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко, г. Москва, Российская Федерация
 4. МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, г. Москва, Российская Федерация
 5. Подольская областная клиническая больница, г. Подольск, Российская Федерация
 6. МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация
 7. НМИЦ радиологии, г. Обнинск, Российская Федерация
 8. Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация
- ✉ evgeniya0103med@yandex.ru

Резюме

Несколько десятилетий назад колоректальный рак (КРР) диагностировался значительно реже. В настоящее время это четвертый, а в некоторых странах и третий по смертности рак в мире, от которого ежегодно умирает около миллиона человек. Большинство опухолей толстой кишки развиваются в результате многоступенчатого процесса, включающего ряд гистологических, морфологических и генетических изменений, частота обнаружения которых увеличиваются с возрастом пациента. Своевременный скрининг, направленный на выявление и удаление предраковых новообразований на ранних стадиях, может привести к существенному снижению заболеваемости КРР. Несмотря на это в настоящее время диагностируемый уровень КРР в повседневной клинической практике относительно низок, тем не менее, прогнозируется, что при персонализированном, основанном на индивидуальных данных анамнеза, скрининге КРР частота его выявления значительно возрастет. Практикующему врачу необходимо помнить о факторах риска, приводящих к КРР и различных стадиях развития заболевания, чтобы рекомендовать соответствующие стратегии скрининга. Использование анкетирования, включающего факторы риска, при сборе анамнеза позволит сократить экономические затраты и не пропустить когорту пациентов, нуждающихся в детальном обследовании.

Цель обзора – представить современные данные по эпидемиологии КРР и факторам риска, способствующим возникновению КРР.

Выполнен литературный обзор статей (оригинальные исследования и обзоры), опубликованных в период с 2016 по февраль 2022 гг., посвященных изучению факторов риска возникновения КРР. Использованы методы библиографического, информационного и семантического поиска источников в базах данных Google PubMed, Scopus. В статье подробно рассмотрена эпидемиология и освещены модифицированные и немодифицированные факторы риска КРР, в том числе рамках различных возрастных категориях. Подробно представлены данные о раннем КРР у молодых людей – клинические и молекулярные особенности, роль наследственного фактора в развитии.

Ключевые слова:

колоректальный рак, факторы риска (модифицированные, немодифицированные), эпидемиология колоректального рака, генетические и клинические характеристики наследственных колоректальных раков, методы диагностики

Для корреспонденции:

Медведева Евгения Александровна – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, МГМСУ им. А. И. Евдокимова, г. Москва, Российская Федерация; врач гастроэнтеролог обособленного структурного подразделения № 3, ГБУЗ МО «Подольская областная больница», г. Подольск, Российская Федерация.

Адрес: 127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Адрес: 142110, Российская Федерация, г. Подольск, ул. Кирова, д. 38

E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7786-3777>

SPIN: 7164-3821, AuthorID: 950179

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Медведева Е. А., Марьин Г. Г., Лещенко А. А., Черногорова М. В., Долгова М. Б., Назаров Д. А., Иванов С. А. Глобальное бремя колоректального рака: эпидемиология, факторы риска. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(4): 134-146. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-13>

Статья поступила в редакцию 29.08.2022; одобрена после рецензирования 24.10.2022; принята к публикации 23.12.2022.

© Медведева Е. А., Марьин Г. Г., Лещенко А. А., Черногорова М. В., Долгова М. Б., Назаров Д. А., Иванов С. А., 2022

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-13>

GLOBAL BURDEN OF COLORECTAL CANCER: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS

E. A. Medvedeva^{1,5✉}, G. G. Maryin², A. A. Leshchenko³, M. V. Chernogorova^{4,5}, M. B. Dolgova⁵,
D. A. Nazarov³, S. A. Ivanov^{6,7,8}

1. Moscow State Medical University named after A. I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation
 2. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation
 3. N. N. Burdenko Academician Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation
 4. Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirsky, Moscow, Russian Federation
 5. Podolsk Regional Clinical Hospital, Podolsk, Russian Federation
 6. A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation
 7. National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation
 8. Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation
- ✉ evgeniya0103med@yandex.ru

Abstract

A few decades ago, colorectal cancer (CRC) was diagnosed much less frequently. It is currently the fourth and in some countries the third most lethal cancer in the world, with about one million deaths each year. Most colon tumors develop as a result of a multi-step process involving a number of histological, morphological and genetic changes, the frequency of detection of which increases with the age of the patient. Timely screening aimed at identifying and removing precancerous neoplasms in the early stages can lead to a significant reduction in the incidence of CRC. Despite this, the currently diagnosed rate of CRC in everyday clinical practice is relatively low, however, it is predicted that with personalized, based on anamnesis, screening for CRC, the frequency of its detection will increase significantly. The practitioner needs to be aware of the risk factors leading to CRC and the various stages of disease progression in order to recommend appropriate screening strategies. The use of a surveys that includes risk factors in the collection of anamnesis will reduce economic costs and not miss a cohort of patients who need a detailed examination. The purpose of the review is to present current data on the epidemiology of CRC and risk factors contributing to the occurrence of CRC.

A literature review of articles (original studies and reviews) published between 2016 and February 2022 on the study of risk factors for CRC was performed. The methods of bibliographic, informational and semantic search of sources in the databases of Google PubMed, Scopus were used. The article discusses in detail the epidemiology and highlights the modified and non-modified risk factors for CRC, including within different age categories. Data on early CRC in young people are presented in detail and carry clinical and molecular features, as well as the role of the hereditary factor in development.

Keywords:

colorectal cancer, risk factors (modified, unmodified), epidemiology of colorectal cancer, genetic and clinical characteristics of hereditary colorectal cancers, diagnostic methods.

For correspondence:

Evgeniya A. Medvedeva – Cand. Sci. (Med.), assistant at the department of propaedeutics of internal diseases and gastroenterology, Moscow State Medical University named after A. I. Evdokimova, Moscow, Russian Federation; gastroenterologist of a separate structural unit No. 3 of the Podolsk Regional Clinical Hospital, Podolsk, Russian Federation.

Address: 20/1 Delegatskaya str., Moscow 127473, Russian Federation

Address: 38 Kirova str., Podolsk 142110, Russian Federation

E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7786-3777>

SPIN: 7164-3821, AuthorID: 950179

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Medvedeva E. A., Maryin G. G., Leshchenko A. A., Chernogorova M. V., Dolgova M. B., Nazarov D. A., Ivanov S. A. Global burden of colorectal cancer: epidemiology, risk factors. *Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2022; 9(4): 134-146. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-4-13>

The article was submitted 29.08.2022; approved after reviewing 24.10.2022; accepted for publication 23.12.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак (КРР) является третьей по значимости причиной смерти от рака [1; 2]. В России, несмотря на значительный рост количества скрининговых исследований в ряде регионов, по-прежнему высока запущенность КРР (диагностика на поздней стадии или как «находка» при вскрытии тел) и одно-годовалая летальность. Неуклонный рост злокачественных новообразований (ЗНО) может быть связан, как и с влиянием средовых факторов, так и с возможностью диагностики – широким внедрением высокотехнологичных методов исследования в медицине в последние двадцать лет. Что позволяет выявлять не только ранние формы ЗНО, но и предраковые состояния. К сожалению, несмотря на инструментальные возможности медицины, наибольшее количество рака по-прежнему диагностируется на поздних сроках заболевания.

Эпидемиология колоректального рака

Ежегодно, ожидаемая заболеваемость КРР в мире составляет около 1,8 млн. новых случаев [2], а летальность – около 880 000 человек [2; 3]. Данные крупных научных исследований свидетельствуют о том, что наибольшее количество новых случаев КРР в 2020–2021 гг. выявили в Китае (более 500 тыс.), США (150 тыс.) и Японии (148 тыс.), Россия заняла почетное четвертое место (более 77 тыс.) [3]. В странах Северной Америки КРР занимает четвертое место. А в странах Латинской Америки, Азии и Европы КРР вышел на 3 место по встречаемости среди всех новообразований [2; 3].

Всестороннее демографическое исследование семи стран с высоким уровнем дохода свидетельствует о росте заболеваемости раннего КРР [4]. Частота рака толстой кишки увеличилась в последнее десятилетие у пациентов в возрасте 40–49 лет в Дании, Новой Зеландии, Австралии и Соединенном Королевстве. Аналогичная тенденция была отмечена при раке прямой кишки, у лиц молодого возраста в Канаде, Австралии и Соединенном Королевстве [4]. Наравне с этим отмечена стабилизация заболеваемости с поздним началом КРР в Австралии, Канаде, Дании, Ирландии, Новой Зеландии, Норвегии и Соединенном Королевстве [4]. Тем не менее в Соединенных Штатах смертность от рака прямой кишки у пациентов в возрасте до 55 лет увеличилась на 1 % [3; 4]. В азиатской популяции (данные из Кореи, Тайваня и Японии) аналогичную тенденцию к росту для обоих полов, за исключением Гонконга, где рак прямой кишки чаще встречается у мужчин, чем у женщин [3; 4].

Согласно литературным данным 5-летняя выживаемость при КРР составляет 91 % для пациентов с КРР

I стадии и 82 % для II стадии [1]. Большинство КРР выявляется на более поздних стадиях со снижением выживаемости до 12 % для КРР IV стадии [1; 3]. Плохой прогноз подчеркивает необходимость новых диагностических и прогностических биомаркеров, чтобы избежать смертей, связанных с КРР. В настоящее время усилия по скринингу включают ректороманосигмоскопию и колоноскопию, которые значительно снижают смертность от КРР. Неинвазивные методы, использующие анализы крови и кала, повышают соответствие скринингу по КРР [5].

В настоящее время выявлено большое количество факторов, влияющих на риск возникновения КРР, которые можно разделить на немодифицируемые (возраст, пол, этническая принадлежность, наследственность) и модифицируемые (ожирение, отсутствие физической активности, неправильное питание, употребление алкоголя и курение, коморбидность, прием лекарственных препаратов и др.) [5–7].

Немодифицированные факторы

Возраст

Возраст является основным фактором риска спорадического КРР [2]. Заболеваемость раком толстой кишки начинает значительно увеличиваться в возрасте от 40 до 50 лет, с прогрессом частоты выявления рака в каждое последующее десятилетие [2].

Новой тенденцией последних двух десятилетий является рост заболеваемости КРР в более молодом возрасте (до 50 лет) [2; 3; 6–8]. Пациенты такого возраста, относятся к группе среднего риска и им, как правило, не рекомендуют скрининг на КРР [6; 8]. Значительное увеличение риска возникновения КРР у молодых пациентов связывают с наследственной предрасположенностью [3; 6; 8–11]. КРР с ранним началом является гетерогенным заболеванием, и появляется все больше доказательств того, что эта популяция пациентов имеет характерный молекулярный профиль, сильно отличающийся от случаев КРР с поздним началом [10]. Ранний КРР, как правило, характеризуется поздней диагностикой, распространенностью по площади, высокой вероятностью малигнизации, быстрым прогрессированием и риском рецидива [10–13]. Молодые пациенты также подвержены более высокому риску долгосрочных и поздних последствий КРР [10–13]. Литературный обзор 55 статей, посвященных молодым пациентам с КРР показал, что наиболее частыми локализациями рака (до 54 %) были сигмовидная и прямая кишка [10–13]. С морфологической позиции в среднем каждый четвертый КРР у молодых пациентов представлял собой муцинозную или перстневидно-клеточную карциному, и каждый третий пациент имел недифференцированный рак [10–13]. Наличие изменений в таких генах как

PRL, RBM3, Wrap53, p53 являются потенциальными прогностическими биомаркерами для старта раннего КРП [14]. По данным мета-анализа 20 исследований также значимыми факторами риска рака молодых являются: КРП в анамнезе у родственника первой степени родства (относительный риск [ОР] 4,21, 95 % ДИ 2,61–6,79), гиперлипидемия (ОР 1,62, 95 % ДИ 1,22–2,13), ожирение (ОР 1,54, 95 % ДИ 1,01–2,35) и потребление алкоголя (ОР для высоких по сравнению с непьющими 1,71, 95 % ДИ 1,62–1,80) [2; 15].

Пол

Исследования гендерных особенностей при КРП свидетельствуют об различиях между полами в частоте, локализации и выживаемости. Некоторые особенности могут быть, частично, объяснены экологическими и поведенческими факторами [1–3].

Согласно результатам Kim S. E. et al. (2015) заболеваемость и смертность среди пациентов старше 65 лет выше у женщин по сравнению с мужчинами, у женщин также ниже 5-летняя выживаемость [1; 3; 10; 16]. Однако у женщин в менопаузе наблюдается обратное [1, 3, 10, 16]. Существуют гендерные различия локализации КРП: женщины более склонны к правостороннему КРП, который связан с более агрессивным типом по сравнению с левосторонним, более распространенным у мужчин [1; 3; 16]. Существуют также молекулярные половые различия, при которых у женщин выше количество протоонкогена B-Raf, мутаций серин/треонинкиназы (BRAF) и более высокий статус микросателлитной нестабильности (MSI) по сравнению с мужчинами, в то время как у мужчин выше количество протоонкогена NRAS и мутаций GTPase (NRAS) [1; 16].

Этническая принадлежность

Текущие статистические данные, касающиеся заболеваемости раком и показателей смертности от рака, ясно показывают, что у определенных расовых/этнических меньшинств больше шансов быть диагностированными и/или умереть от рака [2; 3]. По сравнению с европеоидной расой заболеваемость и смертность у пациентов негроидной расы на 28 % и 60 % выше, соответственно [2–4]. Однако даже внутри европеоидной расы существуют особенности: общий уровень заболеваемости КРП у латиноамериканцев ниже, чем у неиспаноязычного белого населения (латиноамериканцы: 35,5 на 100 000 населения; неиспаноязычное белое население 40,2 на 100 000 населения), однако заболеваемость у латиноамериканцев продолжает расти, в отличие от неиспаноязычного белого населения, у которых наблюдается снижение. Это неравенство еще больше выражено у лиц молодого возраста [2–4]. Несмотря на то, что причина различий связана с генетическими факторами и факторами окружающей среды, роль конкретных генов /

мутаций в каждой популяции до сих пор полностью не изучена [2–4]. В популяционном исследовании ($n = 950\,377$) установлено, что у пациентов негроидной расы, по сравнению с монголоидной расой, выше шансы метастазирования и ниже выживаемость [2–4].

Семейный анамнез

В ряде популяционных исследований выявлено, что примерно у 35 % пациентов с КРП в семейном анамнезе заболевание связано с генетическими факторами, общим воздействием какого-то фактора внутри семьи или и тем, и другим [15–17]. Наше понимание семейной предрасположенности к КРП и онкологическим синдромам быстро возросло благодаря достижениям в технологиях секвенирования нового поколения [18]. В результате произошел переход от генетического тестирования на конкретные наследственные синдромы рака, основанные только на клинических критериях, к одновременному тестированию нескольких генов на варианты, связанные с раком [18]. Некоторые семьи с КРП в анамнезе имеют генетические варианты, которые вызывают КРП с высокой или умеренной пенетрантностью, но на них приходится всего 5–10 % случаев КРП [13; 15–17]. Большинство случаев КРП возникает в результате накопления вариантов генов в слизистой оболочке толстой кишки и аденомах (спорадический КРП) из-за влияния образа жизни, факторов окружающей среды и старения. От 20 до 30 % всех случаев КРП и/или аденом часто развиваются у родственников (семейная кластеризация) и поэтому иногда называются семейным КРП [13; 15–17]. У пациентов с наследственным КРП, имеющие ген-возбудитель, как правило, он характеризуется ранним началом, синхронным / метакронным канцерогенезом и множественными видами рака других органов [19]. По прогнозам ранние формы КРП (у лиц моложе 50 лет) к 2030 г. составят от 10 до 25 % новых диагнозов [17–20]. Однако осведомленность врача общей практики о наследственном КРП в России крайне низка.

Согласно руководству 2020 г. Японского общества по раку толстой и прямой кишки (Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum, JSCCR), существуют два репрезентативных наследственных КРП: семейный аденоматозный полипоз (САП) и синдромом Линча [19]. Несмотря на то, что синдром Линча является наиболее распространенным заболеванием среди наследственных КРП, но в связи с отсутствием клинической симптоматики на ранних этапах его не редко пропускают врачи в повседневной практике. Ранее синдром Линча назывался наследственным неполипозным КРП, однако современные исследования подтвердили, что при данном синдроме возникают полипы [19]. При САП, количество полипов в толстой кишке составляет нередко более 100, реже

колеблется от 10 до 100, как при спорадическом, вызванном мутацией полипозе (табл. 1.) [19]. Для синдрома Линча и Ли-Фраумени характерно наличие нескольких полипов толстой кишки, а при морфологическом исследовании биопсийного материала – аденома [19]. Количество колоректальных полипов при синдроме ювенильного полипоза, синдроме Коудена, гамартома, синдроме Пейца-Джегерса колеблется от единичных до нескольких десятков, а гистология полипов представляет собой гамартому с определенной морфологией для каждого синдрома. Риск развития КРР варьируется в зависимости от синдрома и представлен в таблице 1. Особенностью синдром Линча является изменчивый риск развития КРР, который зависит от причины несоответствия генов репарации [19]. Одной из характерных черт наследственного КРР, за исключением синдрома Линча и синдрома Ли-Фраумени, является возникновение полипов в желудке и двенадцатиперстной кишке (табл. 1), отличающихся по морфологической структуре от колоректального полипоза [19].

Для определения риска КРР у молодых пациентов в практике можно использовать критерии Amsterdam II и рекомендации Bethesda (табл. 2).

Модифицируемые факторы

Алкоголь

Алкоголь считается канцерогеном или промотоном опухолей, и различные исследования показали линейную, дозозависимую связь между потреблением алкоголя и КРР [3; 22]. Во всем мире употребление алкоголя в 21,1 % случаев является фактором риска КРР. В Канаде 35,6 % КРР связано употреблением алкоголя, в США – 25,9 %, в Китае – 15,9 % случаев, в Японии – 25,9 %, в России 29,2 % случаев [3; 22].

Результаты крупных проспективных когортных исследований и метаанализов свидетельствуют о том, что значительное потребление алкоголя (в диапазоне от 70 г до 300 г и более в неделю) связано с более высоким риском развития КРР [3; 21–25]. В метаанализе, проведенном Klarich D. S. et al. (2015), обнаружена связь между повышенным употреблением алкоголя (превышающего 30 г/сут) и риском развития КРР [24]. В последующих исследованиях подтвержден данный постулат [3; 21–24]. Согласно метаанализу, основанному на 16 проспективных исследованиях, каждые 10 г ежедневного употребления алкоголя в среднем возрасте повышали риск КРР на 7 %, причем более сильная ассоциация наблюдалась у мужчин (8 %) по сравнению с женщинами (4 %) [21; 23]. Hur J et al. (2021) установили, что употребление алкоголя в дозе ≥ 15 г/сут в молодом возрасте повышало риск КРР на 28 % в возрасте 50–60 лет, с более сильной ассоциацией у женщин, чем у мужчин [23]. Метаанализ

проспективных исследований показал умеренную положительную связь между употреблением алкоголя в больших количествах (> 50 г/день) и смертностью, связанной с КРР [26]. Эта связь была сильнее у монголоидной расы, чем у европеоидной, вероятно, в результате генетических факторов, таких как метаболизм алкоголя, пищевых факторов, таких как потребление фолиевой кислоты. Употребление алкоголя не влияет на локализацию КРР [23; 26–28].

Проспективное исследование дефицита репарации Carriers of Mismatch (Dashti S. G. et al., 2017) также выявило положительную связь с потреблением алкоголя (> 28 г/день или ~ 2 стандартных дозы алкоголя в США) и раком толстой кишки [24]. Было высказано предположение, что ацетальдегид, метаболит этанола, обладает канцерогенным действием, влияет на синтез ДНК, восстановление, изменение структуры и функции глутатиона и увеличивает пролиферацию слизистой оболочки толстой кишки. Эта зависимость особенно выражена у носителей мутации гена MMR [24].

Результаты ряда исследований свидетельствуют, что употребление вина и виски напрямую связано с раком прямой кишки, а влияние пива статистически зависит от употребляемой дозы ($p = 0,008$) [33; 34; 36; 37]. Однако несколько исследований показывают, что умеренное употребление (менее 100 г/неделю) некрепкого алкоголя, при соблюдении средиземноморской диеты с большим количеством клетчатки и ограничением красного мяса, может оказывать защитное действие, аналогичное таковому при сердечно-сосудистых заболеваниях [35; 36].

Курение

Исследования двух последних десятилетий постоянно сообщали о положительной связи между курением и КРР [2; 22]. Курение 40 сигарет (две пачки) в день увеличивает риск развития КРР примерно на 40 % и почти удваивает риск смерти от КРР [37].

По данным Otani T et al. (2003) – масштабного популяционного исследования ($n = 90004$) по сравнению с никогда не курившими мужчинами ОР составил 1,4 (95 % ДИ 1,1–1,8) для людей, продолжающих курить и 1,3 (95 % ДИ 0,98–1,7) для тех, кто курил ранее и к настоящему моменту бросил. Риск КРР у куривших женщин был сопоставим с показателями риска у мужчин [26].

Особенности питания

Факторы, связанные с питанием и непосредственно сами продукты питания могут влиять на возникновение генетических мутаций [23].

Пищевые компоненты могут действовать непосредственно как мутагены, а также могут вмешиваться в действие внешних мутагенов либо непосредственно, либо путем ускорения их элиминации.

Факторы питания могут изменять клеточную среду, модулируя гормональные оси и, таким образом, влиять на рост и пролиферацию среди определенных популяций клеток. Наконец, регулирование процессов, связанных с конкретными питательными веществами, может напрямую влиять на экспрессию ключевых генов через нарушения метилирования промоторных областей генов или ацетилирования гистонов, которые могут оказывать воздействие на структуру дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и доступность генов для матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) для транскрипции [23].

Вероятно, существуют сложные дополнительные эффекты и взаимодействия продуктов и питательных веществ между собой. Исследования отдельных питательных веществ и пищевых продуктов не учитывают сложных взаимодействий, присущих цельным диетам [27].

Недавний метаанализ Shivappa et al. продемонстрировал повышенный риск заболеваемости КРК при употреблении определенных пищевых продуктов с помощью диетического воспалительного индекса пищевых продуктов [32]. К снижающим риск воспаления и как следствие КРК отнесены: клетчатка, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, омега-3, омега-6, никотиновая кислота, тиамин, рибофлавин, витамины В6, В9 В12, А, С, D, Е, цинк, магний, селен, бета-каротин, антоцианидины, флавонолы, флаваноны, флавоны, изофлавоны, а также такие продукты как чеснок, имбирь, лук, тимьян, орегано, шафран, куркума, розмарин, эвгенол, кофеин и чай. К провоспалительным отнесены наличие в пище

избыточного (превышающее количество суточного физиологического потребления) количества углеводов, животных белков, жира, в том числе трансжиров, холестерина, витамина В12, насыщенных жирных кислот и избыток железа [28–32]. В ряде исследований подтверждено, что избыточное потребление красного мяса, диета, богатая жирами повышает риск КРК [28–32]. Напротив, потреблением зерна и овощей приводит к увеличению количества микроорганизмов рода *Prevotella*, способствующего снижению риска развития КРК [28–32]. В последнее десятилетие получены данные о влиянии инсулина на риск возникновения КРК [30]. Данные датского популяционного исследования с длительностью наблюдения за пациентами в течение 26 лет ($n = 120401$) свидетельствуют о том, что инсулинемический потенциал диеты может лежать в основе влияния рациона питания на развитие КРК [30]. К продуктам питания, способствующим гиперинсулинемии относят: красное мясо, сладкие напитки (низкокалорийная кола, обычная кола и другие газированные напитки, все напитки с сахаром, включая компоты), супы-пюре, переработанное мясо, маргарин, птицу, картофель фри, рыбу (кроме темного мяса рыбы), томаты, нежирные молочные продукты, яйца. В группу снижающих инсулин продуктов включены: вино, кофе, фрукты, молочные продукты с высоким содержанием жира и зеленые листовые овощи [31].

Коморбидность

ВЗК

Согласно кохрановскому обзору (2017) наличие воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) повы-

Таблица 2. Амстердамские критерии (версия II, исправленная) и рекомендации Bethesda [21]
Table 2. Amsterdam Criteria (version II, corrected) and Bethesda Recommendations [21]

Амстердамские критерии II: / Amsterdam criteria II	Критерии Bethesda: / Bethesda criteria
<ul style="list-style-type: none"> Наличие как минимум 3 родственников с КРК или с опухолево-ассоциированным синдромом Линча: раком эндометрия, раком тонкой кишки, раком мочеточника или раком почки / Presence of at least 3 relatives with CRC or with tumor-associated Lynch syndrome: endometrial cancer, small bowel cancer, ureteral cancer or kidney cancer Наличие родственника первой линии родства с КРК / The presence of a relative of the first line of kinship with the CRC Наличие КРК как минимум у двух предыдущих поколений / Presence of CRC at least in the last two lines По крайней мере, один случай обнаружения КРК до 50 летнего возраста / At least one case of CRC detection before the age of 50 При наличии семейного анамнеза КРК необходимо исключить САП / If there is a family history of CRC, it is necessary to exclude FAP 	<ul style="list-style-type: none"> КРК диагностируется у пациентов моложе 50 лет / CRC is diagnosed in patients younger than 50 years of age Наличие синхронного, метакронного колоректального рака или опухолево-ассоциированного* синдрома Линча, независимо от возраста / Presence of synchronous, metachronous colorectal cancer or tumor-associated* Lynch syndrome, regardless of age КРК с фенотипом МСН в высокой степени, диагностированным у пациентов в возрасте до 60 лет. Пациент с КРК и родственником первой линии родства, страдающим синдромом Линча, ассоциированным с опухолью, диагностированной после 50 лет / CRC with the MCH phenotype to a high degree, diagnosed in patients under the age of 60 years. A patient with CRC and a first-line relative suffering from Lynch syndrome associated with a tumor diagnosed after 50 years Пациент с КРК с двумя или более родственниками первой или второй линии родства, страдающими синдромом Линча, ассоциированным с опухолью, независимо от возраста / A patient with CRC with two or more first- or second-line relatives suffering from Lynch syndrome associated with a tumor, regardless of age

шает уровень риска развития КРР [2, 23, 28, 33, 34]. Общая заболеваемость КРР начинает увеличиваться примерно через 8–10 лет с момента возникновения ВЗК и возрастает до 15 % через 30 лет [33; 34]. Факторы риска включают в себя такие показатели, как длительность заболевания, распространенность поражения, старт заболевания в молодом возрасте и наличие таких осложнений, как первичный склерозирующий холангит или стеноз кишечника [33; 34]. Неадекватная медикаментозная терапия (возможно) и отсутствие наблюдения за больным могут также повышать риск КРР. Около 2 % ежегодной смертности от КРР в целом, но 10–15 % ежегодной смертности от КРР у пациентов с ВЗК связано с неэффективной терапией ВЗК [33; 34]. Следует отметить, что КРР при ВЗК чаще возникает в более молодом возрасте, чем у пациентов со спорадическим КРР. В среднем пациенты с КРР возникшим на фоне ВЗК имеют 5-летнюю выживаемость не более 50 % [33].

ВЗК-ассоциированный КРР возникает из-за дисплазии [33–37]. Воспалительные стрессы, такие как активные формы кислорода и некоторые свободные радикалы, вызывают генетические повреждения эпителия слизистой кишечника при язвенном колите (ЯК) и болезни Крона [33; 34]. Естественное течение дисплазии при ВЗК, особенно дисплазии низкой степени, изучено недостаточно. Не все дисплазии имеют эквивалентный риск прогрессирования в КРР, и не все пациенты с ВЗК обладают факторами риска, которые способствуют прогрессированию [33].

Таким образом, колоноскопическое наблюдение за пациентами с ВЗК должно быть направлено на выявление дисплазии, с последующим удалением ее до развития КРР. Все программы надзора в медицине зависят от четкого понимания естественного течения болезни и определения терапевтического окна-предшественника, в котором наблюдение может вмешаться и остановить прогрессирование заболевания.

Нарушение микробиома кишечника

Хроническое воспаление, возникшее на фоне нарушения микробиома кишечника, может способствовать канцерогенезу толстой кишки [2; 3; 37]. Микробы, такие как *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* и *Escherichia coli* ухудшают состояние кишечного барьера, что приводит к инфильтрации медиаторов воспаления и хемокинов [2; 3]. Нарушенная микрофлора кишечника способна вызвать серьезные изменения в морфологии и функциональных свойствах ткани кишечника. Точный механизм влияния микробиома на прогрессирование от дисплазии до рака полностью не изучен [2; 3; 37]. По мнению ряда авторов, микрофлора кишечника, на которую влияют факторы окружающей среды, может вызвать изменения в геноме, метаболоме и иммунном, что будет

способствовать разрушению кишечного барьера. Наличие воспаления в кишечнике, даже без клинической симптоматики, может оказывать влияние на микробное сообщество, что в свою очередь приведет не только к нарушению качественно-количественного состава микробиома, но и к изменению функций кишечного барьера [2; 3; 37]. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что многие виды рака связаны с хроническим воспалением [2; 3; 37].

Избыточная масса тела, ожирение

Избыточная масса тела предрасполагает мужчин к риску рака толстой кишки и прямой кишки, а женщин – к более высокому риску рака дистального отдела толстой кишки [23, 27]. Ожирение в раннем возрасте, по-видимому, является основным фактором риска развития КРР у женщин, тогда как у мужчин увеличивает риск избыток массы тела, появившийся во взрослом возрасте. Такая закономерность может быть связана с различиями в уровне половых гормонов, в том числе и в постменопаузальный период, когда эстроген вырабатывается в основном в жировой ткани. У женщин высокий уровень эстрогена в соотношении эстроген–тестостерон защищает от риска КРР, а мужчин может иметь неблагоприятный эффект [23; 27].

В мета-анализе, основанном на 12 проспективных исследованиях установлено, что даже молодые пациенты, имеющие избыточную массу тела или ожирение ($ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$) по сравнению с людьми с нормальной массой тела имеют повышенный риск возникновения КРР (отношение шансов [ОШ] 1,42, 95 % доверительный интервал [ДИ] 1,19–1,68). Причем риск возникновения КРР напрямую возрастает с повышением массы тела: у лиц с ожирением риск был значительно выше (ОШ 1,88, 95 % ДИ 1,40–2,54), чем у людей с избыточным весом (ОШ 1,32, 95 % ДИ 1,19–1,47) [2].

Инсулинорезистентность, сахарный диабет

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия могут играть важную роль в развитии рака, включая КРР [2; 3; 31; 28; 37]. Инсулин повышает риск возникновения злокачественного новообразования за счет влияния на регуляции энергетического метаболизма и митогенной и антиапоптотической активности [3; 37]. Эпидемиологические исследования показали положительную связь между концентрациями циркулирующего С-пептида (считающегося достоверным маркером хронической секреции инсулина) и риском КРР [31; 36; 37]. Следует помнить, что на резистентность к инсулину и гиперинсулинемию напрямую влияет диета, которой придерживается пациент, даже независимо от массы тела и физической активности [2; 3; 37]. Модель питания, приводящая к гиперинсулинемией, может быть значительно большим фактором риска даже чем наличие каких-

либо отдельных продуктов питания, самостоятельно увеличивающих данный риск [2; 3; 37].

Хотя в эпидемиологических исследованиях не всегда сообщалось о значительных связях между диагностическими уровнями широко используемых маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО), и риском КРР, однако существуют свидетельства, что наличие любого воспалительного процесса в организме может играть важную роль в развитии КРР [27].

Физическая активность

Физическая активность снижает риск возникновения избыточной массы тела и, следовательно, снижает риск развития КРР, возможно, в том числе за счет снижения резистентности к инсулину [23; 37]. Физическая активность стимулирует транзит пищи и сокращает время ее прохождения через кишечник, хотя надежные данные в поддержку этого механизма у людей ограничены [2; 23; 28; 37]. Однако остается неясным, оказывает ли физическая активность, которая не сопровождается потерей веса или поддержанием здорового веса, значительное влияние на КРР [2; 23; 28; 37].

В 2019 Американская ассоциация исследований рака опубликовала проспективное исследование результаты которого были основаны на данных 172 502 участников, наблюдаемых в течение среднего периода 16,8 лет. Авторы выявили, что тем больше физическая активность, тем ниже риск возникновения КРР, данная закономерность была сильнее выражена у мужчин [2].

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), скрининг рака – единственная возможность снизить риск поздней постановки диагноза и несвоевременного лечения. Точные модели прогнозирования риска развития КРР имеют решающее значение для выявления лиц с низким и высоким риском развития КРР, поскольку в последующем им может быть предложен целевой скрининг и проведение

полипэктомии для устранения рисков развития заболевания (если они находятся в группе высокого риска) и предотвращения ненужного скрининга и вмешательств (если они находятся в группе низкого риска) [3].

Для полного охвата населения необходимо упростить первоначальный скрининг и выявить «группы риска» КРР для проведения эндоскопического исследования. Используемый в настоящее время первый этап диагностического поиска – тест, определяющий наличие скрытой крови в кале, для популяционного исследования экономически неоправдан и может привести к излишним затратным инструментальным обследованиям. Кроме того, сбор лабораторных анализов нередко затруднителен и вызывает негативную реакцию у трудоспособного населения. На первом этапе диагностического поиска важно тщательно собирать анамнез, что возможно с включением анкетирования населения (в том числе и дистанционного). Анкета должна включать в себя вышеуказанные факторы риска.

При выявлении пациентов с высоким риском возникновения КРР их необходимо направлять на дальнейшее обследование.

Таким образом, оптимальное снижение заболеваемости и смертности от КРР потребует согласованных усилий по уменьшению поддающихся изменению факторов риска, и продвижения целевого скрининга среди населения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На современном этапе одной из важнейших задач является грамотно проведенный скрининг КРР на уровне первичного звена здравоохранения и последующее своевременно оказанное лечение. Практикующему врачу необходимо помнить о факторах риска, приводящих к КРР. Использование анкетирования, включающего факторы риска, при сборе анамнеза позволит сократить экономические затраты и не пропустить когорту пациентов, нуждающихся в детальном скрининговом обследовании.

Список источников

1. Hases L, Ibrahim A, Chen X, Liu Y, Hartman J, Williams C. The Importance of Sex in the Discovery of Colorectal Cancer Prognostic Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 29;22(3):1354. <https://doi.org/10.3390/ijms22031354>
2. Park SY, Wilkens LR, Haiman CA, Le Marchand L. Physical Activity and Colorectal Cancer Risk by Sex, Race/Ethnicity, and Subsite: The Multiethnic Cohort Study. *Cancer Prev Res (Phila).* 2019 May;12(5):315–326. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-18-0452>
3. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная обсерватория здравоохранения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Доступно по: <https://www.who.int/data/gho>, Дата обращения: 29.10.2022.
4. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Mar 2;19(3):329–359. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0012>
5. Adler A, Geiger S, Keil A, Bias H, Schatz P, deVos T, et al. Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany. *BMC Gastroenterol.* 2014 Oct 17;14:183. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-183>

6. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;16(12):713–732. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8>
7. Прудникова Я. И., Кручинина М. В., Светлова И. О., Курилович С. А., Войццкий В. Е., Рягузов М. Е. и др. Колоректальный рак: факторы риска и протекции. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;9(145):96–105.
8. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut*. 2019 Oct;68(10):1820–1826. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317592>
9. Wang W, Chen W, Lin J, Shen Q, Zhou X, Lin C. Incidence and characteristics of young-onset colorectal cancer in the United States: An analysis of SEER data collected from 1988 to 2013. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019 Apr;43(2):208–215. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.09.003>
10. Connell LC, Mota JM, Braghiroli MI, Hoff PM. The Rising Incidence of Younger Patients With Colorectal Cancer: Questions About Screening, Biology, and Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2017 Apr;18(4):23. <https://doi.org/10.1007/s11864-017-0463-3>
11. Chen FW, Sundaram V, Chew TA, Ladabaum U. Advanced-Stage colorectal cancer in persons younger than 50 years not associated with longer duration of symptoms or time to diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;15(5):728–737.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.038>
12. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JLL, Nfonso VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am Coll Surg*. 2011 Sep;213(3):352–361. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.033>
13. Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jun;18(6):1695–1698. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0186>
14. Wang MJ, Ping J, Li Y, Adell G, Arbman G, Nodin B, et al. The prognostic factors and multiple biomarkers in young patients with colorectal cancer. *Sci Rep*. 2015 May 27;5:10645. <https://doi.org/10.1038/srep10645>
15. Kastrinos F, Samadder NJ, Burt RW. Use of Family History and Genetic Testing to Determine Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):389–403. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.029>
16. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015 May 7;21(17):5167–5175. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5167>
17. Song M, Emilsson L, Roelstraete B, Ludvigsson JF. Risk of colorectal cancer in first degree relatives of patients with colorectal polyps: nationwide case-control study in Sweden. *BMJ*. 2021 May 4;373:n877. <https://doi.org/10.1136/bmj.n877>
18. Onidani K, Shoji H, Kakizaki T, Yoshimoto S, Okaya S, Miura N, et al. Monitoring of cancer patients via next-generation sequencing of patient-derived circulating tumor cells and tumor DNA. *Cancer Sci*. 2019 Aug;110(8):2590–2599. <https://doi.org/10.1111/cas.14092>
19. Tomita N, Ishida H, Tanakaya K, Yamaguchi T, Kumamoto K, Tanaka T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2020 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer. *Int J Clin Oncol*. 2021 Aug;26(8):1353–1419. <https://doi.org/10.1007/s10147-021-01881-4>
20. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Peters U. Challenges With Colorectal Cancer Family History Assessment-Motivation to Translate Polygenic Risk Scores Into Practice. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):433–435. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.10.030>
21. Syngal S, Fox EA, Eng C, Kolodner RD, Garber JE. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. *J Med Genet*. 2000 Sep;37(9):641–645. <https://doi.org/10.1136/jmg.37.9.641>
22. Hur J, Smith-Warner SA, Rimm EB, Willett WC, Wu K, Cao Y, et al. Alcohol intake in early adulthood and risk of colorectal cancer: three large prospective cohort studies of men and women in the United States. *Eur J Epidemiol*. 2021 Mar;36(3):325–333. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00723-x>
23. Klarich DS, Brasser SM, Hong MY. Moderate Alcohol Consumption and Colorectal Cancer Risk. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Aug;39(8):1280–1291. <https://doi.org/10.1111/acer.12778>
24. Dashti SG, Buchanan DD, Jayasekara H, Ait Ouakrim D, Clendenning M, Rosty C, et al. Alcohol Consumption and the Risk of Colorectal Cancer for Mismatch Repair Gene Mutation Carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Mar;26(3):366–375. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0496>
25. Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K, Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2014 Nov;23(6):532–539. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000076>
26. Tabung FK, Liu L, Wang W, Fung TT, Wu K, Smith-Warner SA, et al. Association of dietary inflammatory potential with colorectal cancer risk in men and women. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 1;4(3):366–373. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4844>
27. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*. 2019 Jan 14;11(1):E164. <https://doi.org/10.3390/nu11010164>
28. Zhang J, Nyvang D, Ibsen DB, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, et al. Adherence to the Danish food-based dietary guidelines and risk of colorectal cancer: a cohort study. *Br J Cancer*. 2021 Dec;125(12):1726–1733. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01556-x>
29. Tabung FK, Wang W, Fung TT, Smith-Warner SA, Keum N, Wu K, et al. Association of dietary insulinemic potential and colorectal cancer risk in men and women. *Am J Clin Nutr*. 2018 Aug 1;108(2):363–370. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy093>
30. Tabung FK, Wang W, Fung TT, Hu FB, Smith-Warner SA, Chavarro JE, et al. Development and validation of empirical indices to assess the insulinaemic potential of diet and lifestyle. *Br J Nutr*. 2016 Nov 8;117(5):1–12. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003755>

31. Shivappa N, Godos J, Hébert JR, Wirth MD, Piuri G, Speciani AF, et al. Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Risk-A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017 Sep 20;9(9):E1043. <https://doi.org/10.3390/nu9091043>
32. Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, Jairath V, East JE. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 18;9:CD000279. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000279.pub4>
33. Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 28;20(44):16389–16397. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16389>
34. 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 Nov 1;116(11):2173–2183. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001393>
35. Satija A, Bhupathiraju SN, Rimm EB, Spiegelman D, Chiuve SE, Borgi L, et al. Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies. *PLoS Med*. 2016 Jun;13(6):e1002039. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002039>
36. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. The associations between food, nutrition and physical activity and the risk of colorectal cancer. World Cancer Research Fund International Systematic Literature Review. 2017. Доступно по: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/colorectal-cancer-slr.pdf>, Дата обращения: 13.10.2022.
37. Thomas M, Sakoda LC, Hoffmeister M, Rosenthal EA, Lee JK, van Duijnhoven FJB, et al. Genome-wide Modeling of Polygenic Risk Score in Colorectal Cancer Risk. *Am J Hum Genet*. 2020 Sep 3;107(3):432–444. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.07.006>

References

1. Hases L, Ibrahim A, Chen X, Liu Y, Hartman J, Williams C. The Importance of Sex in the Discovery of Colorectal Cancer Prognostic Biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 29;22(3):1354. <https://doi.org/10.3390/ijms22031354>
2. Park SY, Wilkens LR, Haiman CA, Le Marchand L. Physical Activity and Colorectal Cancer Risk by Sex, Race/Ethnicity, and Subsite: The Multiethnic Cohort Study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2019 May;12(5):315–326. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-18-0452>
3. World Health Organization. The Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: <https://www.who.int/data/gho>, Accessed: 29.10.2022.
4. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Mar 2;19(3):329–359. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0012>
5. Adler A, Geiger S, Keil A, Bias H, Schatz P, deVos T, et al. Improving compliance to colorectal cancer screening using blood and stool based tests in patients refusing screening colonoscopy in Germany. *BMC Gastroenterol*. 2014 Oct 17;14:183. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-183>
6. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;16(12):713–732. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8>
7. Prudnikova Ya, Kruchinina MV, Svetlova IO, Kurilovich SA, Voytsitskiy VE, Ryaguzov ME, et al. Colorectal cancer: factors of risk and protection. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;9(145):96–105. (In Russ.).
8. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M, Bento MJ, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut*. 2019 Oct;68(10):1820–1826. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317592>
9. Wang W, Chen W, Lin J, Shen Q, Zhou X, Lin C. Incidence and characteristics of young-onset colorectal cancer in the United States: An analysis of SEER data collected from 1988 to 2013. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019 Apr;43(2):208–215. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.09.003>
10. Connell LC, Mota JM, Braghiroli MI, Hoff PM. The Rising Incidence of Younger Patients With Colorectal Cancer: Questions About Screening, Biology, and Treatment. *Curr Treat Options Oncol*. 2017 Apr;18(4):23. <https://doi.org/10.1007/s11864-017-0463-3>
11. Chen FW, Sundaram V, Chew TA, Ladabaum U. Advanced-stage colorectal cancer in persons younger than 50 years not associated with longer duration of symptoms or time to diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;15(5):728–737.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.038>
12. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JLL, Nfonam VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am Coll Surg*. 2011 Sep;213(3):352–361. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.033>
13. Siegel RL, Jemal A, Ward EM. Increase in incidence of colorectal cancer among young men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jun;18(6):1695–1698. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0186>
14. Wang MJ, Ping J, Li Y, Adell G, Arbman G, Nodin B, et al. The prognostic factors and multiple biomarkers in young patients with colorectal cancer. *Sci Rep*. 2015 May 27;5:10645. <https://doi.org/10.1038/srep10645>
15. Kastrinos F, Samadder NJ, Burt RW. Use of Family History and Genetic Testing to Determine Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):389–403. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.029>
16. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015 May 7;21(17):5167–5175. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5167>

17. Song M, Emilsson L, Roelstraete B, Ludvigsson JF. Risk of colorectal cancer in first degree relatives of patients with colorectal polyps: nationwide case-control study in Sweden. *BMJ*. 2021 May 4;373:n877. <https://doi.org/10.1136/bmj.n877>
18. Onidani K, Shoji H, Kakizaki T, Yoshimoto S, Okaya S, Miura N, et al. Monitoring of cancer patients via next-generation sequencing of patient-derived circulating tumor cells and tumor DNA. *Cancer Sci*. 2019 Aug;110(8):2590–2599. <https://doi.org/10.1111/cas.14092>
19. Tomita N, Ishida H, Tanakaya K, Yamaguchi T, Kumamoto K, Tanaka T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2020 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer. *Int J Clin Oncol*. 2021 Aug;26(8):1353–1419. <https://doi.org/10.1007/s10147-021-01881-4>
20. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Peters U. Challenges With Colorectal Cancer Family History Assessment-Motivation to Translate Polygenic Risk Scores Into Practice. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(2):433–435. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.10.030>
21. Syngal S, Fox EA, Eng C, Kolodner RD, Garber JE. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. *J Med Genet*. 2000 Sep;37(9):641–645. <https://doi.org/10.1136/jmg.37.9.641>
22. Hur J, Smith-Warner SA, Rimm EB, Willett WC, Wu K, Cao Y, et al. Alcohol intake in early adulthood and risk of colorectal cancer: three large prospective cohort studies of men and women in the United States. *Eur J Epidemiol*. 2021 Mar;36(3):325–333. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00723-x>
23. Klarich DS, Brasser SM, Hong MY. Moderate Alcohol Consumption and Colorectal Cancer Risk. *Alcohol Clin Exp Res*. 2015 Aug;39(8):1280–1291. <https://doi.org/10.1111/acer.12778>
24. Dashti SG, Buchanan DD, Jayasekara H, Ait Ouakrim D, Clendenning M, Rosty C, et al. Alcohol Consumption and the Risk of Colorectal Cancer for Mismatch Repair Gene Mutation Carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017 Mar;26(3):366–375. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0496>
25. Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K, Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2014 Nov;23(6):532–539. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000076>
26. Tabung FK, Liu L, Wang W, Fung TT, Wu K, Smith-Warner SA, et al. Association of dietary inflammatory potential with colorectal cancer risk in men and women. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 1;4(3):366–373. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4844>
27. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*. 2019 Jan 14;11(1):E164. <https://doi.org/10.3390/nu11010164>
28. Zhang J, Nyvang D, Ibsen DB, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, et al. Adherence to the Danish food-based dietary guidelines and risk of colorectal cancer: a cohort study. *Br J Cancer*. 2021 Dec;125(12):1726–1733. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01556-x>
29. Tabung FK, Wang W, Fung TT, Smith-Warner SA, Keum N, Wu K, et al. Association of dietary insulinemic potential and colorectal cancer risk in men and women. *Am J Clin Nutr*. 2018 Aug 1;108(2):363–370. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy093>
30. Tabung FK, Wang W, Fung TT, Hu FB, Smith-Warner SA, Chavarro JE, et al. Development and validation of empirical indices to assess the insulinaemic potential of diet and lifestyle. *Br J Nutr*. 2016 Nov 8;117(12):2111–2121. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003755>
31. Shivappa N, Godos J, Hébert JR, Wirth MD, Piuri G, Speciani AF, et al. Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Risk-A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017 Sep 20;9(9):E1043. <https://doi.org/10.3390/nu9091043>
32. Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, Jairath V, East JE. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 18;9:CD000279. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000279.pub4>
33. Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 28;20(44):16389–16397. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16389>
34. 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 Nov 1;116(11):2173–2183. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001393>
35. Satija A, Bhupathiraju SN, Rimm EB, Spiegelman D, Chiuve SE, Borgi L, et al. Plant-Based Dietary Patterns and Incidence of Type 2 Diabetes in US Men and Women: Results from Three Prospective Cohort Studies. *PLoS Med*. 2016 Jun;13(6):e1002039. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002039>
36. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. The associations between food, nutrition and physical activity and the risk of colorectal cancer. *World Cancer Research Fund International Systematic Literature Review*. 2017. Доступно по: <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/colorectal-cancer-slr.pdf>, Дата обращения: 13.10.2022.
37. Thomas M, Sakoda LC, Hoffmeister M, Rosenthal EA, Lee JK, van Duijnhoven FJB, et al. Genome-wide Modeling of Polygenic Risk Score in Colorectal Cancer Risk. *Am J Hum Genet*. 2020 Sep 3;107(3):432–444. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.07.006>

Информация об авторах:

Медведева Евгения Александровна  – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, МГМСУ им. А. И. Евдокимова, г. Москва, Российская Федерация; врач гастроэнтеролог обособленного структурного подразделения № 3, ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница», г. Подольск, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7786-3777>, SPIN: 7164-3821, AuthorID: 950179

Марьин Герман Геннадьевич – д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2179-8421>, SPIN: 4205-1746, AuthorID: 686015

Лещенко Александр Александрович – врач гастроэнтеролог, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация.

Черногорова Марина Викторовна – д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии, ГБУЗ МО МОНКИ им. М. Ф. Владимирского, г. Москва, Российская Федерация; заведующая обособленного структурного подразделения № 3, ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница», г. Подольск, Российская Федерация. SPIN: 1926-6831, AuthorID: 1145422

Долгова Марина Борисовна – к.м.н., врач-эндоскопист обособленного структурного подразделения № 3, ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница», г. Подольск, Российская Федерация. SPIN: 7634-3170, AuthorID: 1151362

Назаров Дмитрий Александрович – заместитель главного врача по лечебной работе, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. академика Н. Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация. SPIN: 8830-3003, AuthorID: 1132532

Иванов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор РАН, директор, МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация; генеральный директор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск, Российская Федерация; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В. П. Харченко медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

Information about authors:

Evgeniya A. Medvedeva [✉] – Cand. Sci. (Med.), assistant at the department of propaedeutics of internal diseases and gastroenterology, Moscow State Medical University named after A. I. Evdokimova, Moscow, Russian Federation; gastroenterologist of a separate structural unit No. 3, Podolsk Regional Clinical Hospital, Podolsk, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7786-3777>, SPIN: 7164-3821, AuthorID: 950179

German G. Maryin – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of epidemiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2179-8421>, SPIN: 4205-1746, AuthorID: 686015

Aleksandr A. Leshchenko – MD, gastroenterologist, N. N. Burdenko Academician Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation.

Marina V. Chernogorova – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of gastroenterology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky, Podolsk, Russian Federation; head of a separate structural unit No. 3, Podolsk Regional Clinical Hospital, Podolsk, Russian Federation. SPIN: 1926-6831, AuthorID: 1145422

Marina B. Dolgova – Cand.Sci. (Med.), endoscopist of the separate structural unit No. 3, Podolsk Regional Clinical Hospital, Podolsk, Russian Federation. SPIN: 7634-3170, AuthorID: 1151362

Dmitry A. Nazarov – chief physician's substitute for medical work, N. N. Burdenko Academician Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation. SPIN: 8830-3003, AuthorID: 1132532

Sergei A. Ivanov – Dr. Sci. (Med.), professor of the Russian Academy of Sciences, director, A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation; general manager, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation; professor of the department of oncology and x-ray radiology named after V. P. Kharchenko, Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>, SPIN: 4264-5167, AuthorID: 710405, ResearcherID: N-8221-2017, Scopus Author ID: 16070399200

Вклад авторов:

Медведева Е. А. – концепция научного обзора, поиск, сбор, анализ и обобщение данных литературы, подготовка и редактирование текста;

Марьин Г. Г. – концепция научного обзора, редактирование текста, критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи;

Лещенко А. А. – поиск, сбор данных литературы подготовка и редактирование текста;

Черногорова М. В. – критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи;

Долгова М. Б. – подготовка и редактирование текста, обобщение данных;

Назаров Д. А. – критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи;

Иванов С. А. – критический пересмотр рукописи на предмет важного интеллектуального содержания, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors contribution:

Medvedeva E. A. – the concept of a scientific review, search, collection, analysis and generalization of literature data, preparation and editing of the text;

Maryin G. G. – the concept of a scientific review, editing the text, critical revision of the manuscript for important intellectual content, approval of the final version of the article;

Leshchenko A. A. – search, collection of literature data, preparation and editing of the text;

Chernogorova M.V. – critical revision of the manuscript for important intellectual content, approval of the final version of the article;

Dolgova M. B. – preparation and editing of the text, consolidating the data;

Nazarov D. A. – critical revision of the manuscript for important intellectual content, approval of the final version of the article;

Ivanov S. A. – critical revision of the manuscript for important intellectual content, approval of the final version of the article.