

OBSERVAȚII PRIVIND ASOCIEREA DINTRE LITIAZA BILIARĂ ȘI/SAU COLECISTECTOMIE ȘI CANCERUL COLORECTAL

O. Fabian¹, T. Oniu^{1,✉}, R. Bosu¹, I. Șimon¹, Anca Mihailov²,
Emilia Pătruț¹, C. Vâlcu¹, M. Cazacu¹

1) Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
Clinica a IV-a Chirurgie, Spitalul Universitar C.F. Cluj-Napoca

2) Departamentul de Oncologie, Spitalul Universitar C.F. Cluj-Napoca

REMARKS REGARDING THE RELATIONSHIP BETWEEN BILIARY LITHIASIS AND/OR CHOLECYSTECTOMY AND COLORECTAL CANCER (Abstract):

PURPOSE: The aim of this study is to investigate the relationship between gallstones/cholecystectomy and colorectal cancer. **MATERIAL AND METHODS:** We designed a retrospective study including all the patients with different cancers treated in our surgical unit from 1995 until 2010. We analyzed 1696 patients: 1072 with colorectal cancer, 404 with gastric cancer, 119 with pancreatic cancer, 11 with gallbladder cancer and 70 with renal cancer. **RESULTS:** Gallstones were significantly associated with colon cancer (8.8%) than with gastric (3%) or renal cancer (2.2%) – $P=0.001$, respectively $P=0.04$. Cholecystectomy was also significantly associated with colon cancer (10.8%) than with gastric (8.2%), pancreatic (1.7%) or renal cancer (5.6%) – $P=0.06$, $P=0.01$, respectively $P=0.11$. We found a statistically significant correlation between biliary lithiasis (gallstones and cholecystectomy) and right colon cancer: $P=0.01$ and respectively $P=0.001$. **CONCLUSIONS:** Biliary lithiasis is associated with colorectal cancer. The risk is higher for the right colon neoplasms than for left colon or rectal cancers.

KEY WORDS: BILIARY LITHIASIS; CHOLECYSTECTOMY; COLORECTAL CANCER

SHORT TITLE: Biliary lithiasis and colorectal cancer
Litiazia biliară și cancerul colorectal

HOW TO CITE: Fabian O, Oniu T, Bosu R, Șimon I, Mihailov A, Pătruț E, Vâlcu C, Cazacu M. [Remarks regarding the relationship between biliary lithiasis and/or cholecystectomy and colorectal cancer] *Jurnalul de chirurgie (Iasi)*. 2012; 8(3): 245-254.

INTRODUCERE

Rolul acizilor biliari secundari în carcinogeneza colorectală este susținut de numeroase observații.

Acizii biliari interacționează cu mucoasa intestinală și participă la carcinogenază prin mai multe mecanisme: efectul distructiv asupra membranei celulare datorită proprietăților tensioactive [1-3], fixarea ionilor de calciu [3,4], modificarea pH-ului [5], activarea protein kinazei C [6,7], inducția sintezei de diacil-glicerol [8], reducerea răspunsului la inductorii apoptozei [9,10] sau selecția celulelor rezistente la

apoptoză [11-13], inducția COX2 [14-16] sau generarea radicalilor de oxigen și a radicalilor azotați [13,17].

Principalul factor care determină amploarea efectului acizilor biliari asupra mucoasei este tipul alimentației. Alimentația bogată în proteine și grăsimi de origine animală (așa-numita alimentație de tip occidental) este asociată atât cu creșterea nivelului de acizi biliari în materiile fecale, cât și cu o rată crescută a cancerului colorectal [18-21]. Există însă și alți factori care cresc expunerea mucoasei colice la acizii biliari.

Received date: 15.12.2011

Accepted date: 28.02.2012

Adresa de corespondență: Dr. Traian Oniu
Spitalul Universitar C.F. Cluj-Napoca, Clinica a IV-a Chirurgie
str. Republicii nr. 18, Cluj-Napoca, România
Tel: 0040 (0) 0264 59 95 96; Fax: 0040 (0) 0264 59 82 78
e-mail: traianoniu@yahoo.com

Consecutiv colecistectomiei crește expunerea mucoasei colice la acizi biliari prin eliminarea continuă a bilei în duoden [22;23]. Colecistectomia este de obicei efectuată pentru litiaza biliară veziculară.

Compoziția litogenă a bilei la pacienții cu litiază biliară veziculară nu se modifică în urma colecistectomiei. La unii pacienți cu litiază veziculară pierderea funcției de rezervor a colecistului conduce la o colecistectomie funcțională.

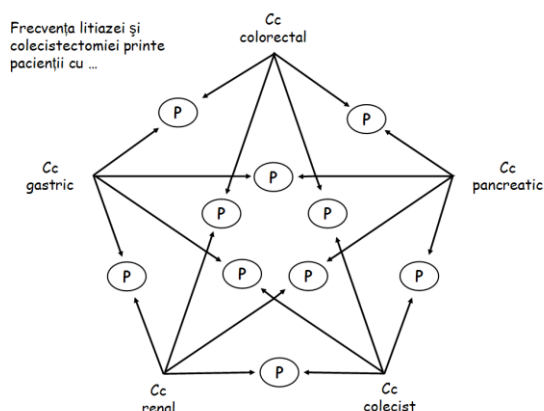


Fig. 1 Planul studiului: Frecvența litiazei biliare și colecistectomiei în rândul pacienților cu diferite tipuri de cancer a fost comparată între grupuri luate câte două. P = pragul de semnificație calculat

Deși cea mai mare parte a acizilor biliari sunt reabsorbiți în ileon, o cantitate de 300-600 mg de acizi biliari primari și secundari trec prin valvula ileocecală în colon [31]. De-a lungul colonului absorbția și degradarea acizilor biliari continuă, ceea ce duce la scăderea cantității de acizi biliari care ajunge în segmentele terminale ale colonului. În plus, în jumătatea dreaptă a colonului materiile fecale sunt semilichide conțin o cantitate mai mare de apă, în timp ce în partea stângă a colonului materiile fecale sunt solide cu un conținut mai mic de apă; întrucât acizii biliari își exercită efectul asupra mucoasei în forma soluției apoase, acțiunea carcinogenă a acizilor biliari conținuți în materiile fecale solide este mai redusă.

Este deci de așteptat ca acizii biliari să aibă un efect mai important asupra mucoasei

Având în vedere rolul promotor jucat de acizii biliari în carcinogeneza colorectală este de așteptat ca riscul apariției în timp a cancerului colorectal să fie mai mare la subiecții litiazici și colecistectomizați decât la cei nelitiazici / necolecistectomizați.

Mai multe studii epidemiologice și necropsice au găsit o asocierie cu semnificație statistică la limită între colecistectomie/litiaza biliară și cancerul colorectal [24-30].

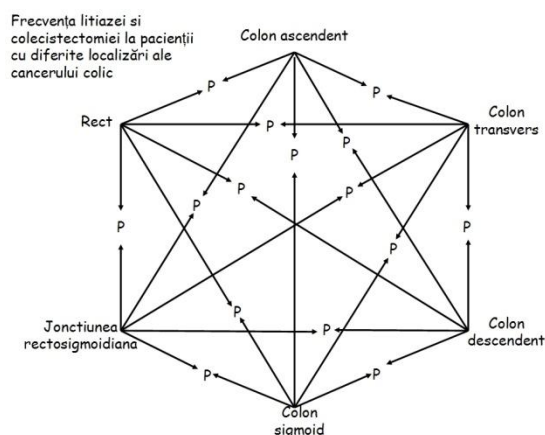


Fig. 2 Planul studiului: Frecvența litiazei biliare și colecistectomiei la pacienții cu diferite localizări ale cancerului colic a fost comparată între grupuri luate câte două. P = pragul de semnificație calculat

colonului drept și mai puțin important asupra colonului stâng.

Pentru a verifica aceste ipoteze am efectuat un studiu retrospectiv în care am comparat frecvența litiazei biliare / colecistectomiei la pacienții suferind de cancer colorectal cu frecvența litiazei / colecistectomiei la pacienții suferind de alte tipuri de neoplazii.

MATERIAL ȘI METODĂ

Pentru evaluarea asocierii dintre litiaza biliară / colecistectomie și cancerul acolo-rectal am conceput o evaluare retrospectivă a pacienților tratați pentru diferite tipuri de cancer (fără a ține seama de natura tratamentului – radical sau paliativ) într-o perioadă de 15 ani (1995-2010). Am pornit de la un număr de 2152 de pacienți tratați pentru diferite tipuri de cancer în acest,

interval la Clinica a IV-a Chirurgie din Cluj-Napoca. Informațiile pentru 1075 pacienți au fost extrase din evidența electronică personală a unuia dintre autori; pentru ceilalți pacienți s-au extras datele din fișele de observație. Un număr de 456 pacienți au fost excluși întrucât informațiile din documentele cercetate au fost incomplete. În total au fost identificați 1696 pacienți care au fost grupați pe tipuri de cancere: colon și rect ($n=1072$), stomac ($n=404$), pancreas și tumori ampulare ($n=119$), colecist ($n=11$) și rinichi ($n=70$).

Pentru fiecare pacient s-au notat: datele demografice, diagnosticul bolii principale, prezența sau absența litiazei biliare, prezența colecistectomiei în antecedente, iar pentru cancerul colorectal, localizarea tumorii.

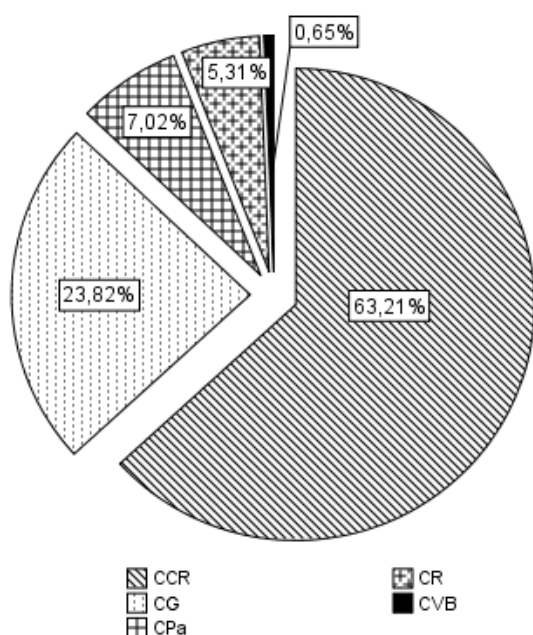


Fig. 3 Proporția tipurilor de neoplazii la cei 1696 de pacienți investigați:

CCR cancer colorectal; CG cancer gastric; CPa cancer pancreatic; CR cancer renal; CVB cancer de veziculă biliară

Pentru confirmarea litiazei biliare a fost consultat buletinul ecografic; când acesta nu exista pacientul a fost exclus; menționarea semnelor ecografice specifice ale litiazei biliare a dus la încadrarea acestor pacienți în categoria celor cu litiază; menționarea aspectului trans-sonic al colecistului sau dacă ecografia nu menționa

nimic particular despre colecist pacientul respectiv a fost încadrat ca fiind fără litiază.

A fost notată proporția litiazei biliare și a colecistectomiei în cadrul celor 6 grupuri de neoplazii, apoi s-au comparat proporțiile între grupuri (Fig. 1, 2). Analiza statistică a fost realizată folosind programul Epi Info 2002 ver. online (<http://www.openepi.com/OE2.3/Menu/OpenEpiMenu.htm>) utilizându-se testele χ^2 și t Student. Pragul de semnificație acceptat a fost $P=0,05$.

REZULTATE

A fost luat în evidență un număr de 1696 de pacienți operați (radical sau paliativ) pentru diferite tipuri de cancere în intervalul 1995-2010. Proporția diferitelor tumori a fost: 1072 pacienți cu neoplasm colic și rectal (63,21%), 404 pacienți cu neoplasm gastric (23,82%), 119 pacienți cu neoplasm pancreatic sau ampulom vaterian (7,02%), 11 cazuri de neoplasm al colecistului (0,65%) și 90 de pacienți cu tumori renale (5,31%) (Fig. 3).

Vârsta medie și mediana sunt apropiate la toți pacienții; trebuie însă menționat că neoplasmul de colecist a apărut la vârste mai tinere (vârsta medie de $55,2 \pm 12,7$ ani; mediana de 57 ani) iar cel pancreatic la vârste mai înaintate (vârsta medie de $61,2 \pm 9,8$ ani; mediana de 61 ani), diferență care este semnificativă statistic ($P=0,01$) (Tabelul I). De altfel, repartitia pe grupe de vârstă a acestor pacienți arată o distribuție uniformă de tip gaussian, indiferent de tipul de neoplasm (Fig. 4).

Tabel I Vârsta medie și mediană în cele 5 grupuri de pacienți

	CCR	CG	CPa	CVB	CR
Vm	60	60,1	61,2	55,2	58,7
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
	11,4	12,02	9,8	12,7	13,3
VM	61	53	61	57	57
$P=0,01$					

Vm vârsta medie; VM vârsta mediană;
CCR cancer colorectal; CG cancer gastric; CPa cancer pancreatic;
CR cancer renal; CVB cancer de veziculă biliară;

Majoritatea pacienților (51,7%; $n=888$) au fost bărbați; deși nu s-au constatat diferențe semnificative statistic între diferitele grupe de neoplazii, cancerul gastric și pancreatic a fost mai frecvent la bărbați în timp ce cancerul colorectal, de colecist și renal a fost mai frecvent la bărbați (Tabelul II). Distribuția pacienților cu sau fără litiază biliară / colecistectomie în cele 5 grupuri de pacienți este prezentată în Tabelul III.

Litiază biliară a fost mai frecventă la pacienții cu neoplasm colorectal (8,8%) față de pacienții care au avut cancer gastric (3%) și cancer renal (2,2%); $P=0,001$, respectiv $P=0,04$.

Chiar dacă litiază biliară a fost mai frecventă la pacienții cu cancer pancreatic (10,1%), diferența este nesemnificativă ($P=0,88$). Cancerul colecistului a fost asociat litiazei biliare în toate cazurile.

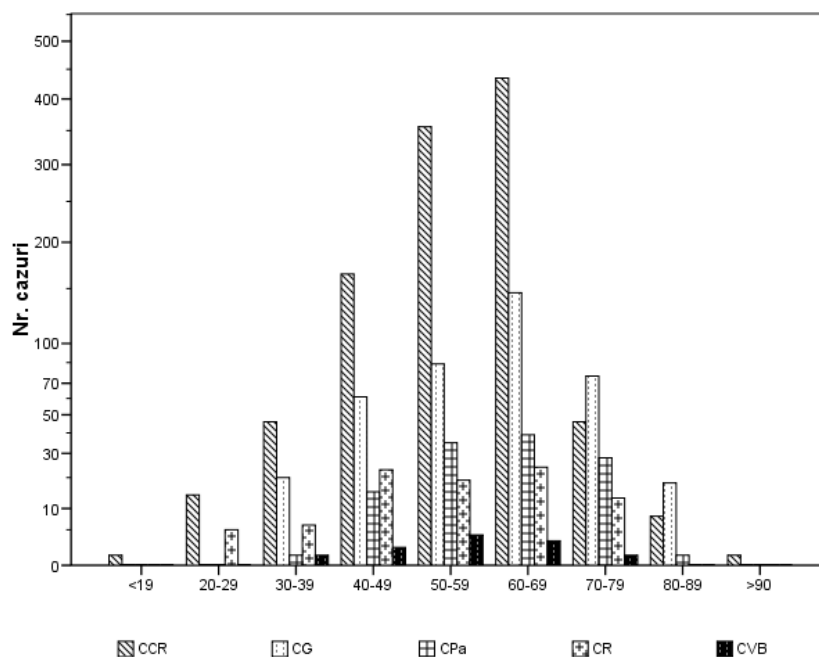


Fig. 4 Distribuția cazurilor în funcție de tipul de cancer și grupele de vârstă

CCR cancer colorectal; CG cancer gastric; CPa cancer pancreatic; CR cancer renal; CVB cancer de veziculă biliară

Tabel II Distribuția cazurilor în funcție de sex

	Sex masculin	Sex feminin	Total
CCR	510 (47,6%)	562 (52,4%)	1072
CG	269 (66%)	135 (33%)	404
CPa	63 (52,9%)	56 (47,1%)	119
CVB	6 (28,6%)	15 (71,4%)	21
CR	29 (32,2%)	61 (67,8%)	90
Total	888 (51,7%)	829 (48,3%)	1717

CCR cancer colorectal; CG cancer gastric; CPa cancer pancreatic; CR cancer renal; CVB cancer de veziculă biliară;

Tabel III Distribuția cazurilor cu și fără litiază biliară / colecistectomie în cele 5 grupuri de pacienți

	LB/CCC -	LB +	CCC +	Total
CCR	862 (80,4%)	94 (8,8)	116 (10,8%)	1072
CG	359 (88,8%)	12 (3%)	33 (8,2%)	404
CPa	105 (88,2)	12 (10,1%)	2 (1,7%)	119
CVB	0	11 (100%)	0	11
CR	83 (92,2%)	2 (2,2%)	5 (5,6%)	90

CCR cancer colorectal; CG cancer gastric; CPa cancer pancreatic; CR cancer renal; CVB cancer de veziculă biliară; LB litiază biliară; CCC colecistectomie

Colecistectomia în antecedente a fost notată la 10,8% dintre pacienții cu neoplasm colorectal față de doar 8,2% dintre pacienții cu neoplasm gastric ($P=0,06$) și 5,6% dintre bolnavii cu tumori maligne renale ($P=0,11$). În schimb, colecistectomia a fost notată doar la 1,7% dintre cazurile de cancer pancreatic, diferență semnificativă statistic ($P=0,01$).

Analizând existența în antecedente atât a litiazei biliare cât și a colecistectomiei, se constată o prevalență de 19,6% la cazurile de cancer colorectal față de 11,2% la pacienții cu neoplasm gastric și respectiv 7,8% dintre cazurile de cancer renal: $P=0,001$, $P=0,03$, respectiv $P=0,007$.

În cazul pacienților cu neoplasm colorectal împărțirea pacienților în funcție de localizarea tumorii arată, o predominanță a neoplasmelor rectale (28,8%), recto-

sigmoidiene (16,6%) și sigmoidiene (18,5%) (Fig. 5., Tabelul IV).

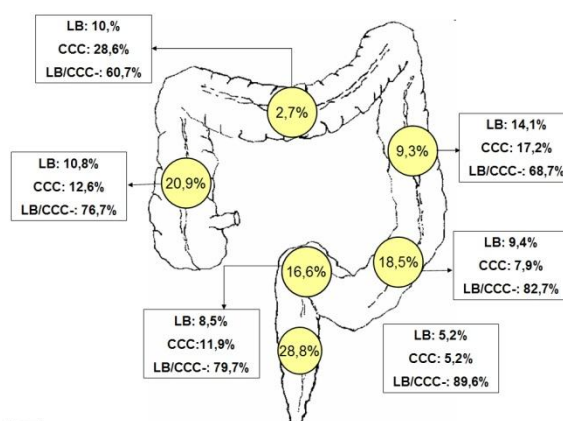


Fig. 5 Distribuția pacienților în funcție de localizarea cancerului colorectal și incidența litiazei biliare și/sau a colecistectomiei

LB litiază biliară; CCC colecistectomie

Tabelul IV Distribuția cazurilor în funcție de localizarea tumorii colorectale și asocierea cu litiaza biliară / colecistectomie

	A	T	D	S	JRS	R	TCM	Total
LTC	223 (20,9%)	28 (2,7%)	99 (9,3%)	202 (18,5%)	177 (16,6%)	309 (28,8%)	34 (3,2%)	1072
LB	24 (10,8%)	3 (10,7%)	14 (14,1%)	19 (9,4%)	15 (8,5%)	16 (5,2%)	3 (8,8%)	94 (8,8%)
CCC	28 (12,6%)	8 (28,6%)	17 (17,2%)	16 (7,9%)	21 (11,9%)	16 (5,2%)	10 (29,4%)	116 (10,8%)
LB/CCC-	171 (76,7%)	17 (60,7%)	68 (68,7%)	167 (82,7%)	141 (79,7%)	277 (89,6%)	21 (61,8%)	862 (80,4%)
Total	223	28	99	202	177	309	34	1072

A ascendent; T transvers; D; descendent; S sigmoid; JRS joncțiunea recto-sigmoidiană; R rect; TCM tumori colice multiple; LTC localizarea tumorii colice; LB litiază biliară; CCC colecistectomie;

Tabelul V Pragurile de semnificație (testul χ^2) la compararea frecvenței litiazei biliare / colecistectomiei la pacienții din cele 6 grupuri topografie de tumori colice

LB						CCC					LB / CCC				
LCT	T	D	S	JRS	R	T	D	S	JRS	R	T	D	S	JRS	R
A	0,5	0,29	0,51	0,001	0,006	0,13	0,21	0,10	0,76	0,001	0,15	0,13	0,12	0,47	0,001
T		0,52	0,39	0,36	0,12		0,56	0,01	0,09	0,001		0,66	0,02	0,06	0,001
D			0,11	0,09	0,001			0,01	0,14	0,001			0,01	0,04	0,001
S				0,85	0,05				0,20	0,16				0,45	0,02
JRS					0,09					0,01					0,002

A ascendent; T transvers; D; descendent; S sigmoid; JRS joncțiunea recto-sigmoidiană; R rect; LTC localizarea tumorii colice; LB litiază biliară; CCC colecistectomie;

Compararea frecvenței litiazei biliare între pacienții având tumori colice pe segmente adiacente (ascendent vs transvers, transvers vs descendent ș.a.m.d.) arată diferențe nesemnificative ($P=0,09-0,52$); în schimb, compararea incidenței litiazei biliare între pacienții având tumora colică localizată pe segmente îndepărtate (de ex. ascendent vs sigmoid sau ascendent vs rect) arată diferențe semnificative statistic ($P=0,001$; $P=0,05$), litiaza biliară fiind mai frecvent întâlnită la pacienții cu tumori ale segmentelor proximale ale colonului. Rezultate similare se observă și pentru colecistectomie, respectiv pentru litiază și colecistectomie însumate (Tabelul IV, V).

Litiaza biliară este mai frecvent asociată cu tumorile colonului drept (10,8%) decât cu tumorile colonului stâng (8,3%), $P=0,01$. Este semnificativă ($P=0,001$) și diferența dintre frecvența colecistectomiei anterioare la pacienții cu tumori ale colonului drept (14,3%) și frecvența la pacienții cu tumori ale colonului stâng (9%). Diferența se păstrează semnificativă ($P=0,001$) și la compararea frecvenței litiazei și colecistectomiei (însumate) la pacienții cu tumori ale colonului drept (25,1%) față de pacienții având tumori ale colonului stâng (17,3%).

DISCUȚII

Experimentele in vitro au arătat că acizii biliari secundari au activitate co-carcinogenă și co-mutagenă. In vitro s-a demonstrat că acizii biliari secundari potențează efectul mutagen al unor compuși aromatici. Efectul co-mutagen este specific acizilor biliari secundari și este determinat de structura lor moleculară, depinzând de numărul de grupări hidroxil, poziția celei de-a doua grupe hidroxil – ambele determinând hidrofilia și lipofilia acestora [32-34].

Implicarea acizilor biliari în tumorigeneză pare să se limiteze la cancerle digestive. Organele digestive sunt cele mai expuse la acțiunea acizilor biliari, în timp ce organele extradigestive au o expunere redusă la aceste substanțe, concentrația lor serică fiind redusă [35]. Grun nu a găsit leziuni

neoplazice sau preneoplazice la șobolanii la care s-a practicat un șunt porto-cav pentru creșterea concentrației de acizi biliari [36]. În lotul nostru compararea grupului de pacienți cu cancer renal cu cei cu cancer colorectal arată diferențe semnificative în ce privește proporția cazurilor cu litiază biliară asociată ($P=0,036$); diferența nu este semnificativă în ce privește colecistectomia ($P=0,10$), dar redevine semnificativă când se iau în considerare cazurile cumulate litiază + colecistectomie ($P=0,008$). Rezultatele pledează pentru importanța litiazei și a bilei litogene în patogeneza cancerului colorectal, dar nu susțin importanța colecistectomiei.

Datele din literatură sugerează o implicare a acizilor biliari în patogeneza cancerului gastric [37;38]. Acizii biliari interacționează cu mucoasa gastrică în urma refluxului duodeno-gastric sau în urma chirurgiei gastrice [37;39]. Mecanismul de acțiune al acizilor biliari în promoția cancerului gastric este întrucâtva diferit de mecanismul în promoția cancerului colorectal. Compoziția bilei duodenale este diferită de compoziția în acizi biliari a apei fecale datorită metabolizării intestinale a acizilor biliari [31] și resorbției ileale a acizilor biliari [40]. Importanța acizilor biliari în patogeneza celor două tipuri de cancer ar trebui să fie deci diferită.

Datele prezentate mai sus arată o diferență semnificativă ($P<0,001$) între proporția cazurilor de cancer colorectal care au și litiază biliară asociată și proporția cazurilor de cancer gastric cu litiaza biliară asociată (8,8% față de 3%); diferența este mai mică și nesemnificativă (dar la limită: $P=0,064$) între proporțiile cazurilor care au colecistectomie în antecedente (10,8% față de 8,2%). Cumulând cazurile cu litiază și cele cu colecistectomie (cele 2 având în comun bila litogenă și tulburările de evacuare a bilei – „colecistectomia funcțională”) diferența este semnificativă ($P<0,001$): 19,6% față de 11,2%. Rezultatele arată o contribuție mai importantă a litiazei biliare și colecistectomiei în patogeneza cancerului colorectal decât în cea a cancerului gastric. Se poate afirma că deși în

ambele cancere acizii biliari au o contribuție redusă tot ca factor promotor tumoral, totuși rolul lor (și al stărilor care măresc expunerea mucoasei la acești acizi) este mai important în patogeniza cancerului colorectal.

În peste 80% din cazuri cancerul colecistului se asociază cu litiaza biliară [41-43], cu toate că nu se poate preciza dacă e vorba de o relație cauzală sau de o predispoziție comună [44]. În studiul nostru am avut date cu privire la un număr mic de pacienți cu neoplasm al colecistului (11); în toate aceste cazuri a fost prezentă și litiaza biliară veziculară. Prin comparație la cei 1072 pacienți cu cancer de colon sau rect litiaza biliară a fost prezentă la doar 94 (8,8%), iar dacă adăugăm și cazurile cu colecistectomie în antecedente (la care e de presupus că motivul colecistectomiei a fost litiaza biliară) ajungem la 210 cazuri (19,6%). Diferența este categoric semnificativă ($P<0,0001$) arătând o contribuție mult mai importantă a litiazei biliare (sau a unor factori etiologici comuni) în cancerul colecistului decât în cancerul colo-rectal.

Există studii care au evaluat ipoteza că litiaza biliară și/sau colecistectomia duce la creșterea riscului de apariție a cancerului pancreatic [45-47], dar rezultatele acestora sunt contradictorii. Litiaza biliară ar putea interveni în apariția cancerului de pancreas prin apariția pancreatitei cronice [48] sau prin eliberarea de colecistokinină [49]. Rezultatele obținute de noi arată proporții apropiate a cazurilor cu litiază biliară la pacienții cu cancer colorectal (8,8%) și la cei cu cancer pancreatic (10,1%), diferența fiind nesemnificativă ($P=0,88$). În ce privește proporția colecistectomiei în antecedente (10,8% față de 1,7%) și a cazurilor însumate (litiază biliară + colecistectomie – 19,6% față de 11,8%) diferențele sunt semnificative ($P=0,001$, respectiv $P=0,04$).

Datele prezentate mai sus nu arată diferențe semnificative între frecvența cu care apare litiaza biliară sau colecistectomia în antecedente între segmentele colice învecinate (colonul ascendent față de transvers, transvers față de descendent

ș.a.m.d.). Pe de altă parte diferența este semnificativă atunci când comparația se face între segmente îndepărtate ale colonului (ascendent vs rect). Explicația ar putea fi aceea că scăderea cantității și concentrației acizilor biliari nu este importantă de la un segment la altul, dar devine semnificativă pe măsură ce materiile fecale parcurg mai multe segmente ale colonului.

Pe de altă parte diferența între proporția diferită a asocierii litiază / colecistectomie vs cancer colic între partea dreaptă și cea stânga a colonului s-ar putea datora și unor căi patogenetice diferite ale tumorogenezei, influențate la rândul lor diferit de acizii biliari. Se pare că în cazul colonului drept predomină mecanismul instabilității microsatelitare (MSI), în timp ce în carcinogeneza de la nivelul colonului stâng predomină mecanismul instabilității cromozomiale (CIN) [50,51].

CONCLUZII

Litiaza biliară este în mod semnificativ mai frecvent asociată cu cancerul colorectal decât cu alte cancere extradigestive și digestive; doar în cazul neoplasmului colecistului există o legătură mai puternică decât în cazul cancerului colic. Colecistectomia este semnificativ mai des întâlnită în antecedentele bolnavilor cu cancer colic decât în antecedentele bolnavilor cu alte cancere. Asocierea colecistectomiei cu cancerul colic pare chiar mai importantă decât asocierea cu litiaza biliară. Aceasta pledează pentru ideea că după colecistectomie se modifică expunerea mucoasei colice la acizii biliari datorită eliminării continue a bilei în duoden; la unii pacienți cu litiază biliară se produce un fenomen asemănător („colecistectomia funcțională”) prin defuncționalizarea veziculei biliare ca rezervor interprandial al bilei.

Colecistectomia și litiaza biliară par să influențeze procesul de dezvoltare tumorală în special la nivelul colonului proximal. Aceasta s-ar putea explica prin expunerea colonului ascendent și transvers la o cantitate și o concentrație mai mare de acizi

biliari, prin metabolizarea bacteriană a acizilor biliari la nivelul colonului drept sau prin predominanța dezvoltării tumorilor colonului drept pe calea instabilității microsatelitare. Chiar dacă rolul acizilor biliari în carcinogeneza colică este unul marginal, acesta ar putea fi mai important în cazul mecanismului implicat în geneza tumorilor colonului drept.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu declară niciun conflict de interese.

BIBLIOGRAFIE

- Gullikson GW, Cline WS, Lorenzsonn V, Benz L, Olsen WA, Bass P. Effects of anionic surfactants on hamster small intestinal membrane structure and function: relationship to surface activity. *Gastroenterology*. 1977; 73(3): 501-511.
- Goerg KJ, Specht W, Nell G, Rummel W, Schulz L. Effect of deoxycholate on the perfused rat colon. Scanning and transmission electron microscopic study of the morphological alterations occurring during the secretagogue action of deoxycholate. *Digestion*. 1982; 25(3): 145-154.
- Rafter JJ, Branting C. Bile acids-interaction with the intestinal mucosa. *Eur J Cancer Prev*. 1991; 1(Suppl 2): 49-54.
- Rafter JJ, Eng VW, Furrer R, Medline A, Bruce WR. Effects of calcium and pH on the mucosal damage produced by deoxycholic acid in the rat colon. *Gut*. 1986; 27(11): 1320-1329.
- Thornton JR. High colonic pH promotes colorectal cancer. *Lancet*. 1981; 1(8229): 1081-1083.
- Craven PA, Pfanstiel J, Saito R, DeRubertis FR. Relationship between loss of rat colonic surface epithelium induced by deoxycholate and initiation of the subsequent proliferative response. *Cancer Res*. 1986; 46(11): 5754-5759.
- Craven PA, Pfanstiel J, DeRubertis FR. Role of activation of protein kinase C in the stimulation of colonic epithelial proliferation and reactive oxygen formation by bile acids. *J Clin Invest*. 1987; 79(2): 532-541.
- Morotomi M, Guillem JG, LoGerfo P, Weinstein IB. Production of diacylglycerol, an activator of protein kinase C, by human intestinal microflora. *Cancer Res*. 1990; 50(12): 3595-3599.
- Milovic V, Teller IC, Faust D, Caspary WF, Stein J. Effects of deoxycholate on human colon cancer cells: apoptosis or proliferation. *Eur J Clin Invest*. 2002; 32(1): 29-34.
- Kozoni V, Tsioulis G, Shiff S, Rigas B. The effect of lithocholic acid on proliferation and apoptosis during the early stages of colon carcinogenesis: differential effect on apoptosis in the presence of a colon carcinogen. *Carcinogenesis*. 2000; 21(5): 999-1005.
- Garewal H, Bernstein H, Bernstein C, Sampliner R, Payne C. Reduced bile acid-induced apoptosis in "normal" colorectal mucosa: a potential biological marker for cancer risk. *Cancer Res*. 1996; 56(7): 1480-1483.
- Bernstein C, Bernstein H, Garewal H, Dinning P, Jabi R, Sampliner RE et al. A bile acid-induced apoptosis assay for colon cancer risk and associated quality control studies. *Cancer Res*. 1999; 59(10): 2353-2357.
- Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res*. 2005; 589(1): 47-65.
- Zhang F, Subbaramaiah K, Altorki N, Dannenberg AJ. Dihydroxy bile acids activate the transcription of cyclooxygenase-2. *J Biol Chem*. 1988; 273(4): 2424-2428.
- Song S, Guha S, Liu K, Buttar NS, Bresalier RS. COX-2 induction by unconjugated bile acids involves reactive oxygen species-mediated signalling pathways in Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Gut*. 2007; 56(11): 1512-1521.
- Yoon JH, Higuchi H, Werneburg NW, Kaufmann SH, Gores GJ. Bile acids induce cyclooxygenase-2 expression via the epidermal growth factor receptor in a human cholangiocarcinoma cell line. *Gastroenterology*. 2002; 122(4): 985-993.
- Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorak K. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(27): 3329-3340.
- Ryan-Harshman M, Aldoori W. Diet and colorectal cancer. *Can Fam Physician*. 2007; 53: 1913-1920.
- Huxley RR, nsary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer*. 2009; 125(1): 171-180.
- Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010; 138(6): 2029-2043.
- Ou J, Delany JP, Zhang M, Sharma S, O'Keefe SJ. Association between low colonic short-chain Fatty acids and high bile acids in high colon cancer risk populations. *Nutr Cancer*. 2012; 64(1): 34-40.

22. Shaffer EA, Braasch JW, Small DM. Bile composition at and after surgery in normal persons and patients with gallstones. Influence of cholecystectomy. *N Engl J Med.* 1972; 287(26): 1317-1322.
23. Roda E, Aldini R, Mazzella G, Roda A, Sama C, Festi D et al. Enterohepatic circulation of bile acids after cholecystectomy. *Gut.* 1978; 19(7): 640-649.
24. Vernick LJ, Kuller LH, Lohsoonthorn P, Rycheck RR, Redmond CK. Relationship between cholecystectomy and ascending colon cancer. *Cancer.* 1980; 5(2): 392-395.
25. Lowenfels AB. Gallstones and the risk of cancer. *Gut.* 1980; 21(12): 1090-1092.
26. Linos DA, O'Fallon WM, Thistle JL, Kurland LT. Cholelithiasis and carcinoma of the colon. *Cancer.* 1982; 50(5): 1015-1019.
27. Neugut AI, Murray TI, Garbowski GC, Forde KA, Treat MR, Wayne JD et al. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal adenomatous polyps and carcinoma. *Cancer.* 1991; 68(7): 1644-1647.
28. Shao T, Yang YX. Cholecystectomy and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(8): 1813-1820.
29. Turunen MJ, Kivilaakso EO. Increased risk of colorectal cancer after cholecystectomy. *Ann Surg.* 1981; 194(5): 639-641.
30. Jorgensen T, Rafaelsen S. Gallstones and colorectal cancer--there is a relationship, but it is hardly due to cholecystectomy. *Dis Colon Rectum.* 1992; 35(1): 24-28.
31. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res.* 2006; 47(2): 241-259.
32. Wilpart M, Mainguet P, Maskens A, Roberfroid M. Mutagenicity of 1,2-dimethylhydrazine towards *Salmonella typhimurium*, co-mutagenic effect of secondary biliary acids. *Carcinogenesis.* 1983; 4(1): 45-58.
33. Wilpart M. Co-mutagenicity of bile acids: structure-activity relations. *Eur J Cancer Prev.* 1991; 1(Suppl 2): 45-48.
34. Powell AA, LaRue JM, Batta AK, Martinez JD. Bile acid hydrophobicity is correlated with induction of apoptosis and/or growth arrest in HCT116 cells. *Biochem J.* 2001; 356(Pt 2): 481-486.
35. Mashige F, Tanaka N, Maki A, Kamei S, Yamanaka M. Direct spectrophotometry of total bile acids in serum. *Clin Chem.* 1981; 27(8): 1352-1356.
36. Grun M, Richter E, Heine WD. Renal bile acid excretion as a cause of neoplastic lesions in the urinary tract after total portacaval shunt in the normal rat? *Hepatogastroenterology.* 1982; 29(6): 232-235.
37. Domellof L, Reddy BS, Weisburger JH. Microflora and deconjugation of bile acids in alkaline reflux after partial gastrectomy. *Am J Surg.* 1980; 140(2): 291-295.
38. Schumpelick V, Stemme D, Hofmann G, Begemann F. Intragastric bile acid and lysolecithin in gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol.* 1984; 92 suppl: 172-177.
39. Fracchia M, Pellegrino S, Secreto P, Calgaro M, Taraglio S, Pera A et al. Biliary bile acid composition in gastric cancer. *Int J Clin Lab Res.* 1999; 29(1): 46-48.
40. Shneider BL. Intestinal bile acid transport: biology, physiology, and pathophysiology. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 32(4): 407-417.
41. Hart J, Shani M, Modan B. Epidemiological aspects of gallbladder and biliary tract neoplasm. *Am J Public Health.* 1972; 62(1): 36-39.
42. Maringhini A, Moreau JA, Melton LJ, Hench VS, Zinsmeister AR, DiMagno EP. Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med.* 1987; 107(1): 30-35.
43. Chow WH, Johansen C, Gridley G, Mellemkjaer L, Olsen JH, Fraumeni JF. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br J Cancer.* 1999; 79(3-4): 640-644.
44. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Munoz N, Herrero R, Ferrecio C, Wistuba II et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin.* 2001; 51(6): 349-364.
45. Kalapothaki V, Tzonou A, Hsieh CC, Toupadaki N, Karakatsani A, Trichopoulos D. Tobacco, ethanol, coffee, pancreatitis, diabetes mellitus, and cholelithiasis as risk factors for pancreatic carcinoma. *Cancer Causes Control.* 1993; 4(4): 375-382.
46. Schernhammer E, Michaud DS, Leitzmann MF, Giovannucci E, Colditz GA, Fuchs CS. Gallstones, cholecystectomy, and the risk for developing pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2002; 86(7): 1081-1084.
47. Hassan MM, Bondy ML, Wolff RA, Abbruzzese JL, Vauthey JN, Pisters PW et al. Risk factors for pancreatic cancer: case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(12): 2696-2707.
48. Hardt PD, Bretz L, Krauss A, Schnell-Kretschmer H, Wusten O, Nalop J et al. Pathological pancreatic exocrine function and duct morphology in patients with cholelithiasis. *Dig Dis Sci.* 2001; 46(3): 536-539.

49. Hyvarinen H, Partanen S. Association of cholecystectomy with abdominal cancers. *Hepatogastroenterology*. 1987; 34(6): 280-284.
50. Gervaz P, Bucher P, Morel P. Two colons-two cancers: paradigm shift and clinical implications. *J Surg Oncol*. 2004; 88(4): 261-266.
51. Azzoni C, Bottarelli L, Campanini N, Di Cola G, Bader G, Mazzeo A et al. Distinct molecular patterns based on proximal and distal sporadic colorectal cancer: arguments for different mechanisms in the tumorigenesis. *Int J Colorectal Dis*. 2007; 22(2): 115-126.