

## КОЛОРЕКТАЛНИ КАРЦИНОМ

Тања Продовић<sup>1</sup>, Жељко Влаисављевић<sup>2</sup>

## COLORECTAL CANCER

Tanja Prođović, Željko Vlajsavljević

### Сажетак

Карцином дебелог црева представља велики здравствени проблем због високе инциденције која је у последње време у порасту. Колоректални карцином је, према епидемиолошким подацима, најчешћи малигни тумор гастроинтестиналног тракта и други најчешћи узрок смрти болесника са малигним тумором. То је болест старих, јер се у 90% случајева открива код болесника старијих од 50 година. Са годинама расте и ризик. Међутим, карцином дебелог црева и ректума се спорадично јавља и у млађим старосним групама, тако да се у последње време најчешће региструје повећана инциденција и у особа млађих од 40 година. Најновија истраживања кажу да сваке године око 25.000 људи млађих од 50 година развију колоректални карцином, а то представља 17% свих оболелих од ове болести.

Циљ овог рада је да се сагледа величина проблема CRC-а преко сагледавања учесталости, најчешћих етиолошких фактора, из чега проистиче и његов практични значај у брзом сагледавању основних врста скрининг програма.

Етиологија колоректалног рака је још увек непозната. Претпоставља се да настаје као последица комплексне и недовољно разјашњене интеракције генетских фактора и чинилаца спољашње средине. На појаву колоректалног карцинома утичу бројни фактори ризика као и протективни фактори.

### Summary

Colon cancer is a major health problem because of the high incidence of which has lately been on the rise. Colorectal cancer, according to epidemiological data, the most common malignant tumor of the gastrointestinal tract and the second most common cause of death in patients with malignant tumors.

It is a disease of the elderly, because in 90% of cases are in patients older than 50 years. With the years of growth and risk. However, cancer of the colon and rectum occurs sporadically in the younger age groups so lately unfortunately registers increased incidence in people younger than 40 years. Most recent studies indicate that each year about 25,000 people under the age of 50 years to develop colorectal cancer, which represents 17% of all patients suffering from this disease.

The aim of this study was to assess the magnitude of the problem across the CRCA to investigate the frequency, the most common etiologic factors, from which it derives its practical importance in the rapid consideration of the basic types of screening programs.

The etiology of colorectal cancer is still unknown. Assumed to occur as a consequence of a complex and incompletely understood interactions between genetic and environmental factors. The occurrence of colorectal cancer depends on many factors of risk and protective factors.

<sup>1</sup> Тања Продовић, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

<sup>2</sup> Жељко Влаисављевић, КЦС, Клиника за гастроентерохепатологију, Београд.

Примарна превенција колоректалног рака обухвата све мере које спречавају настанак ове болести. Мерама секундарне превенције се данас у развијеним земљама све више поклања пажња с обзиром на то да се адекватним спровођењем може значајно смањити инциденција и морталитет од колоректалног карцинома и битно побољшати резултати лечења. Овим мерама се постиже откривање болести у раној (асимптоматској) фази, тј. скринингом. Дигиторектални преглед је најјефтинија метода ране дијагностике болести, али се на овај начин може открити 10% карцинома дебелог црева и ректума. Ригидном ректоскопијом се може открити 40% карцинома, флексибилном ректосигмоидоскопијом 70%, док се колоноскопијом може открити до 98% карцинома, али је ова метода скупа и инвазивна. У предности је у односу на конвенционалну иригографију због дијагностичке осетљивости и могућности узимања узорака (биопсије) за хистолошку анализу, као и терапијског деловања – полипектомија. Један од најчешће коришћених тестова у програму скрининга је ФОБТ тест (Fecal occult blood test).

**Кључне речи:** колоректални рак, инциденција, морталитет, етиологија, фактори ризика, превенција, скрининг.

*Primary prevention of colorectal cancer includes all measures to prevent the occurrence of this disease. Secondary prevention measures are now in developed countries, more attention is given to the adequate implementation can significantly reduce the incidence and mortality of colorectal cancer and significantly improve the results of treatment. These measures are achieved by detecting the disease at an early (asymptomatic) stage, ie. screening. Digital rectal examination is nejjefinija method of early diagnosis of disease, but in this way it can detect 10% of cancers of the colon and rectum. Rigid rectoscopy can detect 40% of cancers, flexible rectosigmoidoscopy 70%, while colonoscopy can detect up to 98% of cancers, but this method is expensive and invasive. The advantages compared to conventional diagnostic sensitivity for irrigography and opportunities sampling (biopsy) for histological analysis and the therapeutic action - polypectomy. One of the most common tests in the screening FOBT (Fecal Occult Blood Test).*

**Key words:** colorectal cancer incidence, mortality, etiology, risk factors, prevention, screening.

---

## УВОД

Када говоримо о колоректалном карциному, морамо имати на уму да је ово једна од врло честих болести савременог човека, па се намеће потреба разматрања његових епидемиолошких карактеристика, фактора ризика, као и познавања мера превенције и скрининга.

Колоректални карцином или рак дебелог и завршног црева је малигна болест која се одликује постојањем једног или, понекад, више злоћудних тумора у дебелом цреву и његовом завршном делу – ректуму. Због различите анамнезе, карцином дебелог црева се лечи и евидентира одвојено од рака ректума. Према Међународној класификацији болести (МКБ-10), колоректални рак има ознаку од С 18 до С 21.

## ОСВРТ НА ЕПИДЕМИОЛОШКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ

Према подацима Националног института за рак Сједињених Америчких Држава, тренд учесталости јављања за 2013. показује да је на првом месту карцином простате, затим следе рак дојке и плућа, а на четвртном месту је колоректални карцином (CRC).<sup>(1)</sup> По учесталости дијагностиковања колоректални карцином налази се на трећем месту, а други је водећи узрок смрти у оба пола у USA.<sup>(2)</sup> Процењује се да годишње у свету од рака колоректума оболи око 1,25 милиона људи (9,8% свих оболелих од малигних тумора), односно да се на свака 3,5 минута дијагностикује једна новооболела особа са овим обољењем. Највећи број оболелих (око 4/5) је у Азији (225.688 жена и 283.596 мушкараца) и Европи (203.185 жена и 229.229 мушкараца), а најмањи у Океанији (8.086 жена и 9.733 мушкараца) и Африци (15.822 жене и 19.049 мушкараца).

Током 2008. године у свету су забележене разлике у односу 25:1 у инциденцији рака дебелог црева између највиших стопа забележених у Чешкој, Мађарској, Словачкој и Новом Зеланду и најнижих стопа које су забележене у Танзанији, Лесоту и Свазиленду. Високе стопе инциденције највероватније су резултат присуства фактора ризика као што су гојазност, физичка неактивност, пушење цигарета у тим срединама. Повећање инциденције рака дебелог црева углавном је ограничено на земље у економској транзицији, посебно земље које су некада биле део Совјетског Савеза и источноевропског комунистичког блока (Мађарска, Чешка, Словачка, Пољска, Естонија), што се може објаснити променом начина живота. С друге стране, скрининг програми рака дебелог црева у земљама Источне Европе су, или ограничени, или тек недавно имплементирани<sup>(3)</sup> и стога имају мало утицаја на повећање инциденције.

Истраживања спроведена у Великој Британији указују да је CRC четврти по учесталости, трећи по учесталости код жена после рака плућа и дојке, а код

мушкараца после рака простате и плућа.<sup>(4)</sup> Учесталост у односу према половима у свету: CRC је трећи код мушкараца а други код жена.<sup>(5)</sup> Мушкарци у односу на жене чешће оболевају од рака колоректума и то за 1,1–1,6 пута.

Морталитет од рака дебелог црева је у порасту у неким земљама где је ризик био историјски низак (Мађарска, Руска Федерација, Јапан). У земљама високог ризика тренд морталитета показује или постепено повећање (Енглеска), стабилизацију (Финска), или опадање (САД). Највећи пораст морталитета забележен је у Азији (Јапан, Хонгконг, Сингапур), централној и источној Европи (Мађарска, Пољска), Израелу.

Интересантно је да су међу европским земљама са високом стопом смртности и оне државе које су се међу првима придружиле Европској унији, као и бивше социјалистичке земље које су последњих деценија биле неразвијене, или земље у развоју и транзицији.<sup>(5)</sup> Вероватно период транзиције није на адекватан начин пратио и трансформацију здравственог система тих земаља, па је то резултирало изостанком скрининга и високом стопом смртности од ове болести.

Скрининг рака дебелог црева може утицати на стопе морталитета: сви скрининг тестови, укључујући одређивање окултне крви у фецесу и структурне скрининг тестове (сигмоидоскопију и колоноскопију) доприносе смањивању морталитета од рака дебелог црева. Пад морталитета у САД, који је отпочео осамдесетих година двадесетог века и траје и данас, делимично је резултат увођења скрининга за рак дебелог црева, што доводи до повећаног откривања и уклањања преканцерозних лезија.<sup>(3)</sup> У периоду између 1987. и 2003. године обухват скринингом повећан је са приближно 27 одсто на скоро 45 одсто. У Канади националне смернице за скрининг рака дебелог црева издате су 2001. и обухват популације скринингом много је нижи него у САД.

У Србији стандардизована стопа инциденције (на 100.000 становника) за рак колоректума је 27,0 за целокупну популацију, а 33,5 за мушкарце и 21,6 за жене. У Србији, код оба пола, стопе инциденције за рак колоректума расту са годинама старости и највише су код мушкараца 70–74 године и код жена са 75 и више година. У нашој земљи, као и у неким другим земљама, уочава се пораст броја оболелих код особа млађих од 40 година.<sup>(6)</sup>

Стандардизована стопа морталитета (на 100.000 становника) за рак колоректума у Србији је 16,6 за целокупну популацију, а 21,1 за мушкарце и 12,9 за жене. У Републици Србији малигни тумори дебелог црева представљају другу најчешћу локализацију малигну тумора, од које сваке године приближно оболи 4.436 и умре 2.970 особа. На основу стопа морталитета Србија припада земљама са високим морталитетом. Код оба пола стопе морталитета за рак колоректума расту са годинама старости и највише су код особа са 75 и више година.<sup>(6)</sup>

## ***ОСВРТ НА ФАКТОРЕ РИЗИКА И ПРОТЕКТИВНЕ ФАКТОРЕ***

Иако је етиологија колоректалног рака непозната, данас се претпоставља да настаје као последица комплексне и недовољно разјашњене интеракције генетских фактора и чинилаца спољашње средине.

Истраживања у циљу превенције рака дебелог црева спроведена су на свим доступним пољима медицине, од генетике па преко свих познатих фактора ризика, као и оних фактора који се доводе у везу са могућим утицајем на настанак рака дебелог црева. Присуство антитела p53 је од значаја у раној детекцији преклиничке фазе<sup>(7)</sup> овог рака и могуће је као скрининг метод. С обзиром на то да нема много истраживања урађених о коришћењу антитела p53 као скрининг-методу, потребно је руководити се и даље златним стандардом за откривање ове малигне болести.

Многе студије показале су да гојазност и метаболички синдром имају утицаја у настанку рака дебелог црева.<sup>(8)</sup> Повећан садржај масти у исхрани доводи до стимулације лучења примарних жучних киселина, које под дејством цревних анаероба прелазе у канцерогене секундарне жучне киселине. Метаболизмом масних киселина долази до настанка слободних радикала, који такође оштећују слузницу дебелог црева. Утицај лоших животних навика свакако доприноси развоју CRC-а као што су пушење, висок унос црвеног меса, низак унос влакана<sup>(9)</sup>, те студија спроведена у Јапану долази до закључка да гојазност код јапанских мушкараца има знатан утицај у настанку рака дебелог црева.<sup>(10)</sup>

Значај недостатка калцијума, селена, витамина А, В<sub>6</sub>, С, D, Е, као и смањена физичка активност повезују се са настанком CRC-а.<sup>(11-14)</sup> Заштитни ефекат има унос калцијума који има способност да везује и таложи жучне киселине. Висок унос В витамина је важан за рад ДНК. Витамин С, витамин Е, селен имају доказан заштитни ефекат на све стадијуме карциногенезе дебелог црева, али после 10 и више година узимања. Коришћење антиоксиданаса из групе витамина А, С и Е после уклањања аденома смањује могућност рецидива.<sup>(15)</sup>

Свакодневна, умерена физичка активност подстиче контракцију глатких мишића зида црева, перисталтику, и тиме спречава затвор, чиме се скраћује време контакта потенцијално канцерогених супстанци са ћелијама у слузокожи црева.<sup>(16)</sup> Многе студије су утврдиле да коришћење NSAID и аспирина смањује могућност настанка CRC-а. Такође постоје докази да NSAID спречавају пролиферацију ћелија код рака дебелог црева.<sup>(17, 18)</sup> Поједина истраживања повезују дуготрајну употребу статина као хемопревенцију у настанку CRC-а.<sup>(19, 20)</sup> Један од фактора ризика на које се не може утицати је старост, тј. године живота<sup>(21)</sup>, јер је запажено да се CRC чешће јавља после 50. године.

Данас се чврсто верује да без мутације нема малигне трансформације и да је канцер „болест гена”. Сматра се да највише 15% случајева рака дебелог црева настаје због генетске предиспозиције, док се у свим осталим случајевима јавља спорадично.

Многобројна истраживања се и даље баве тиме колики је утицај наслеђа блиских сродника у настанку CRC-а, те се наводи да је 5 до 10% случајева учесталости наслеђе<sup>(22)</sup>, већу преваленцу имају рођена браћа и сестре од оболелих родитеља него браћа и сестре здравих појединаца.<sup>(23)</sup> Многобројна истраживања показују да је повећан ризик од настанка CRC-а код оболелих од улцерозног колитиса и Кроне болести.<sup>(24, 25)</sup>

## **ПРЕВЕНЦИЈА КОЛОРЕКТАЛНОГ РАКА**

Напори који се чине у примарној превенцији базирају се на претпоставци да је могуће спречити многе облике рака, па самим тим и колоректалног, мерама које су усмерене у два правца: прво, смањујући број људи који су изложени дејству супстанци које повећавају ризик за настанак болести, и друго, подједнако важно, утицати на свест људи да се својим понашањем могу значајно заштитити од настанка колоректалног рака. Сви облици стратегија у примарној превенцији могу бити класификовани у једну од ове две категорије.

Колоректални карцином је потенцијално превентабилан (може се спречити) и све мере примарне превенције се односе на факторе ризика који се могу изменити (пушење, нездрава исхрана, гојазност и физичка неактивност).

Мере секундарне превенције колоректалног карцинома јесу откривање и одстрањивање аденоматозних полипа дебелог црева, као и откривање болести у раној (асимптоматској) фази, тј. скрининг. Познато је да највећи број колоректалног рака настаје на бази малигне алтерације

бенигну аденомских полипа (посебно оних са пречником  $\geq 1$  цм). Време преласка из бенигне у малигну фазу траје од 10 до 35 година, што аденом чини добрим кандидатом за скрининг рака дебелог црева. Дуготрајан ток болести омогућава право време откривање и одстрањивање премалигну лезија и у локализованом стадијуму болести, у коме се може очекивати потпуно излечење код више од 85 одсто оболелих.

Многа истраживања указују да је рана детекција добар предуслов за даљи квалитет живота оболелих од CRC-а, као и да је флексибилна сигмоидоскопија, FOBТ и колоноскопија значајан скрининг код популације код које постоји предиспозиција за оболевање од рака дебелог црева.<sup>(26-29)</sup> Значај едукације пацијената, лекара као и јавности од значаја је за рану детекцију CRC-а, нарочито је важан дигиторектални преглед од стране лекара.<sup>(30, 31)</sup>

Тест окултне крви у фецесу уведен је 1960. године, флексибилна сигмоидоскопија уведена је средином 1970-их, док је колоноскопија на располагању од 1970. године.<sup>(32)</sup> Неколико рандомизованих истраживања испитивала су годишњи или дво-годишњи скрининг применом теста окултне крви у столицу, док су доступни подаци о сигмоидоскопији и колоноскопији углавном из опсервационих студија, а мање из рандомизованих студија.

Да би мере скрининга биле друштвено прихватљиве и оправдане, оне морају имати адекватан степен осетљивости и прихватљиву цену. Дигиторектални преглед је најјефтинија метода, али се на овај начин може открити 10% карцинома дебелог црева. Ригидном ректоскопијом се може открити 40% карцинома, флексибилном ректосигмоидоскопијом 70%, док се колоноскопијом може открити до 100% карцинома, али је ова метода скупа и инвазивна.<sup>(33)</sup>

Најчешће коришћени маркер у фецесу представља тестирање на окултно крварење, тј. FOBТ тест (fecal occult blood test).<sup>(34, 35)</sup>

Постоје две врсте FOBТ теста: гвајаков тест и имунохемијски тест. Гвајаковим тестом се мери присуство хема у хемоглобину, а имунохемијским тестом детектује хумани глобин. Гвајаков FOBТ представља класичан и јефтин тест који користи предност да хем показује активност сличну активности пероксидазе којом се врши скрининг крви у фецесу. Хем конвертује а-гвајаконску киселину до светлоплаве хинонске компоненте, а што одговара количини хемоглобина у узорку. Мада су ови тестови једноставни за извођење и нису скупи, осетљиви су на велики број интерференција које потичу од хране (црвено месо), лекова (нестероидни антиинфламаторни лекови, кортикостероиди, антикоагуланти, хемотерапеутски лекови), као и конзумирање алкохола. Пошто је хем такође присутан у извесном воћу (цитрус и воћни сокови) и поврћу, конзумирање ове хране доводи до лажно позитивних резултата. Међутим, на имунохемијски тест не утичу ови фактори. У поређењу са гвајаковим тестом, имунохемијски тест има супериорну осетљивост и специфичност и много мање интерференција.<sup>(36)</sup>

Савет Европе препоручује популациони, организациони скрининг тест окултне крви у фецесу за рак дебелог црева код мушкараца и жена старости 50-74 године<sup>(37)</sup> са једногодишњим или двогодишњим интервалом између тестова. Европски кодекс за борбу против рака<sup>(32)</sup> препоручује да се скрининг рака дебелог црева спроводи од 50. године тестом окултне крви у фецесу на сваке две године. У Србији се препоручује рутински режим скрининга (за жене и мушкарце са просечним ризиком: особе без симптома са 50 и више година и без повећаног ризика, које немају породичну анамнезу оболелих од рака дебелог црева) тестом окултне крви у фецесу једном годишње.<sup>(6)</sup>

Последњих година истраживања су фокусирана на друге маркере у фецесу, посебно на гене који подлежу мутацији у току карциногенезе. Највише су истраживани ДНК маркери.<sup>(38, 39, 40)</sup>

Смањење морталитета може се приметити после 8 до 13 година систематског скрининга, и износи од 13 до 21 одсто.<sup>(41)</sup> Сигмоидоскопија као метода скрининга, такође, смањује морталитет од карцинома дебелог црева; ако се тест на окултну крв и сигмоидоскопија комбинују, резултати су још бољи. Постоје индиректни докази да иригографија са двоструким контрастом и виртуална колоноскопија као скрининг методе имају позитиван ефекат на смањење инциденције карцинома колоне, али дефинитиван закључак још није донет.

Ендоскопске методе су високо осетљиве у откривању чак и најситнијих лезија, мањих од 5mm промера, што омогућава да се малигне лезије могу открити у врло раној фази. Колоноскопским и иригографским прегледима са двоструким контрастом открива се 90–95 одсто случајева рака дебелог црева, али се због тешкоћа извођења и високе цене најчешће примењују у праћењу високоризичних група и као метода дијагностике код испитаника позитивних на окултно крварење у фецесу.<sup>(32)</sup>

Колоректални канцер представља један од првих канцера код кога је карциноэмбриогени антиген (СЕА) употребљен као помоћ у третману пацијената. Карциноэмбриогени антиген (СЕА) је откривен 1965. године. СЕА се састоји из велике фамилије сродних ћелијско-површинских гликопротеина. СЕА протеини су одређени са око 10 гена који се налазе на хромозому 19. Нажалост, СЕА није ни орган-специфичан, нити тумор-специфичан туморски маркер.

Концентрације СЕА су повишене (> 3,0 ng/mL) у серумима пацијената са колоректалним раком (57%), гастричних (41%), хепатоцелуларних (45%), панкреасних (59%) и билијарних (59%) канцера. Концентрације СЕА су такође повишене код бенигних колоректалних обољења (инфламаторних цревних обољења 17%), стомачних обољења (хронични гастритис и пептички улцер 14%), обољења јетре (цироза и хепатитис 17%) и обољења

панкреаса (21%). Деведесет пет процената здравих непушача имају вредности СЕА у серуму  $<3,0 \text{ ng/mL}$  и 85% здравих пушача имају вредности СЕА  $<5.0 \text{ ng/mL}$ . Недостатак осетљивости и специфичности када се комбинује са ниском преваленцијом колоректалног карцинома у асимптоматској популацији искључује могућност примене СЕА при скринингу.<sup>(40, 42)</sup>

Национална академија за клиничку биохемију формулише да СЕА не може да се користи за скрининг раног колоректалног рака код здравих особа, а што је у складу са препорукама Америчког друштва клиничке онкологије (American Society of Clinical Oncology)<sup>(43)</sup> и Европске групе за туморске маркере (European Group on Tumor Markers).<sup>(40, 44)</sup>

Када је у питању упоређење метода скрининга карцинома дебелог црева, до данас није решено питање која метода је најефикаснија, односно код које методе је однос трошкова и ефеката најповољнији.

Велики проблем у спровођењу скрининга карцинома дебелог црева је мали одзив пацијената са умереним ризиком од настанка тог карцинома. Рађено је више врста интервенција са циљем да се пацијенти заинтересују и мотивишу да дођу на скрининг процедуре. Од испитиваних интервенција ефикасне су биле поруке електронском поштом<sup>(45)</sup> и други видови подсетника пацијената на потребу да обаве преглед.<sup>(46)</sup> Углавном је ефекат ових интервенција око 10 одсто повећања броја пацијената који се одазову на скрининг.

## ЗАКЉУЧАК

Карцином дебелог црева представља велики здравствени проблем због високе инциденције која је у последње време у порасту. Колоректални карцином је, према епидемиолошким подацима, најчешћи малигни тумор гастроинтестиналног тракта и други најчешћи узрок смрти болесника са малигним тумором.

Етиологија колоректалног рака није позната, али се последњих деценија акумулирало знање о такозваним факторима ризика који могу значајно утицати на развој карцинома. Задатак здравственог система је да добро осмишљеним мерама примарне и секундарне превенције, здравственим просвећивањем становништва, препорукама о исхрани, начину живота, скрининг-програмима и другим мерама смањи инциденцију колоректалног карцинома. Процењује се да чак 60% смртних случајева колоректалног карцинома може да се спречи ако се све особе старости од 50 година или старији редовно подвргавају скрининг програму.

Овај рад је осмишљен као сажет преглед споменуте тематике. Намењен је свима који желе да се упознају са овим проблемом, али и као подсетник онима који већ имају претходног знања о основним идејама и појмовима у вези са овом опаком болешћу.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2013. Also available online Last accessed January 22, 2013
2. [http://ccalliance.org/colorectal\\_cancer/statistics.html?gclid=CLXtu5-J27UCFUG9zAodNm8AWQ](http://ccalliance.org/colorectal_cancer/statistics.html?gclid=CLXtu5-J27UCFUG9zAodNm8AWQ)
3. Rozen P, Winawer SJ, Wayne JD. Prospects for the worldwide control of colorectal through screening. *Gastroenterol Endosc* 2002; 55: 755-9.
4. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/keyfacts/bowel-cancer/#incidence>
5. European health for all data base (HFA-DB). World Health Organization Regional Office for Europe [serial on the Internet] Jul 2010 [cited 2010 Nov 24] Available from: <http://data.euro.who.int/hfadb>
6. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka kolona i rektuma. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. 2011.
7. Pedersen JW, Gentry-Maharaj A, Fourkala EO, Dawnay A, Burnell M, Zaikin A, et al. Early detection of cancer in the general population: a blinded case-control study of p53 autoantibodies in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2012 Nov 20. doi: 10.1038/bjc.2012.517.
8. Fagan HB, Sifri R, Wender R, Schumacher E, Reed JF 3rd. Weight status and perception of colorectal cancer risk. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(6):792–7.
9. Fu Z, Shrubsole MJ, Smalley WE, Wu H, Chen Z, Shyr Y, Ness RM, Zheng W. Lifestyle Factors and Their Combined Impact on the Risk of Colorectal Polyps. *Am J Epidemiol*. 2012 Oct 18.
10. Harima S, Hashimoto S, Shibata H, Matsunaga T, Tanabe R, Terai S, Sakaida I. Correlations between Obesity/ Metabolic Syndrome-Related Factors and Risk of Developing Colorectal Tumors. *Hepatogastroenterology*. 2012. 20;60(124).
11. Toya K, Hirata A, Ohata T, Sanada Y, Kato N, Yanaka N. Regulation of colon gene expression by vitamin B6 supplementation. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56(4):641–52
12. Kuiper JG, Phipps AI, Neuhaus ML, Chlebowski RT, Thomson CA, Recreational physical activity, body mass index, and survival in women with colorectal cancer. *Cancer Causes Control*. 2012 Oct 2.
13. Pereira F, Larriba MJ, Muñoz A. Vitamin D and colon cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2012.; 3;19(3)
14. Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Vitamin B6 and Risk of Colorectal Cancer A Meta-analysis of Prospective Studies. *JAMA*. 2010;303(11):1077–1083.
15. Bonelli L, Puntoni M, Gatteschi B, Massa P, Missale G, Munizzi F. Et al. Antioxidant supplement and long-term reduction of recurrent adenomas of the large bowel. A double-blind randomized trial. *J Gastroenterol*. 2012 Oct.
16. Sanchez NF, Stierman B, Saab S, Mahajan D, Yeung H, Francois F. Physical activity reduces risk for colon polyps in a multiethnic colorectal cancer screening population. *BMC Res Notes*. 2012 Jun 20;5:312.
17. Walker AJ, Grainge MJ, Card TR. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drug use and colorectal cancer survival: a cohort study. *Br J Cancer*. 2012.;23;107(9).
18. Whitt JD, Li N, Tinsley HN, Chen X, Zhang W, Li Y, et al. A novel sulindac derivative that potently suppresses colon tumor cell growth by inhibiting cGMP phosphodiesterase and  $\beta$ -catenin transcriptional activity. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012.;5(6):822–33.
19. Broughton T, Sington J, Beales IL. Statin use is associated with a reduced incidence of colorectal adenomatous polyps.



- Int J Colorectal Dis. 2012 Nov. 10.1007/c00384-012-1601-9.
20. Broughton T, Sington J, Beales IL. Statin use is associated with a reduced incidence of colorectal cancer: a colonoscopy-controlled case-control study. *BMC Gastroenterology* 2012, 12:36.
21. Nicolás-Pérez D, Parra-Blanco A, Gimeno-García AZ, Ortega-Sánchez JA, Carrillo-Palau M, Jiménez-Sosa A. Et al. Risk factors associated with colorectal flat adenoma detection. 2012.;24(11); 1247–1353.
22. Heald B, Church J, Plesec T, Burke CA. Detecting and managing hereditary colorectal cancer syndromes in your practice. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(11):787–96.
23. Ng SC, Lau JY, Chan FK, Suen BY, Leung WK, Tse YK. Et al. Increased Risk of Advanced Neoplasms Among Asymptomatic Siblings of Patients with Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2012 Nov 13 doi: 10.1053/j.
24. Bewtra M, Kaiser LM, Tenhave T, Lewis JD. Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(3):599-613.
25. Andersen V, Halfvarson J, Vogel U. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: can we predict risk? *World J Gastroenterol*. 2012;21;18(31):4091–4.
26. Keane MG, Johnson GJ. Early diagnosis improves survival in colorectal cancer. *Practitioner*. 2012;256(1753):15–8, 2.
27. Littlejohn C, Hilton S, Macfarlane GJ, Phull P. Systematic review and meta-analysis of the evidence for flexible sigmoidoscopy as a screening method for the prevention of colorectal cancer. *Br J Surg*. 2012;99(11):1488–500.
28. Boltin D, Niv Y. Is There a Place for Screening Flexible Sigmoidoscopy? *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2012;8(1):16-21.
29. Kilickap S, Arslan C, Rama D, Yalcin S. Screening colonoscopy participation in Turkish colorectal cancer patients and their first degree relatives. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(6): 2829–32.
30. Tomlinson C, Wong C, Au HJ, Schiller D. Factors associated with delays to medical assessment and diagnosis for patients with colorectal cancer. *Can Fam Physician*. 2012; 58(9): e495–501.
31. Thanapirom K, Treeprasertsuk S, Rerknimitr R. Awareness of colorectal cancer screening in primary care physicians. *J Med Assoc Thai*. 2012; 95(7): 859–65.
32. Boyle P, Autier P, Bartelink H, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). *Ann Oncol* 2003; 14(7): 973–1005.
33. Summaries for patients. Colorectal cancer screening in patients after polyp removal: a survey of primary care physicians. *Ann Intern Med*. 2006;145(9):126. 78.
34. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39: 718–27.
35. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates B, Fritsche H, Jessup JM, et al. 2000 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865–78.
36. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S, Tichet J, Launoy G. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007; 56: 210–14.

37. Council of the European Union (2003). Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening, Official Journal of the European Union (2003/878/EC, L327/34–38).
38. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 11–25.
39. US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: recommendations and rationale. *Ann Int Med* 2002; 137: 132–141.
40. Davies RJ, Miller R, Coleman N. Colorectal cancer screening: prospects for molecular stool testing. *Nature Rev Cancer* 2005; 5: 199–209.
41. Whitlock EP, Lin J, Liles E, et al. Screening for Colorectal Cancer: An Updated Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 Oct. Report No.:08-05-05124-EF-1.U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews.
42. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for Stage II and III colon cancer: who benefits and by how much. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797–1806.
43. Benson III AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for Stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408–19.
44. Palmqvist R, Engaras B, Lindmark G, Hallmans G, Tavelin B, Nilsson O, et al. Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Colon & Rectum* 2003; 46: 1538–44.
45. Sequist TD, Zaslavsky AM, Colditz GA, Ayanian JZ. Electronic Patient Messages to Promote Colorectal Cancer Screening: A Randomized, Controlled Trial. *Arch Intern Med* 2011; 171(7):636–41.
46. Sequist TD, Zaslavsky AM, Marshall R, Fletcher RH, Ayanian JZ. Patient and physician reminders to promote colorectal cancer screening: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009; 169: 364–71.

---

**Контакт:** Тања Продовић, 18000 Ниш, Крајишка 11, e-mail: tanjaprodivic@gmail.com