

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Ratko S. Tomašević

**PROCENA INDIVIDUALNIH PREDIKTIVNIH FAKTORA ZA
NASTANAK KARCINOMA KOLONA**

doktorska disertacija

Beograd, 2016

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY

Ratko S. Tomašević

**AN ANALYSIS OF INDIVIDUAL PREDICTIVE FACTORS FOR
THE DEVELOPMENT OF COLON CARCINOMA**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016

Mentor:

Prof. dr Tomica Milosavljević

redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

Prof. dr Miodrag Krstić

redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Tatjana Pekmezović

redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Gradimir Golubović

redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u penziji

Datum odbrane:

Veliku zahvalnost dugujem

Prof. dr Tomici Milosavljeviću, mentoru, za svu stručnu i naučnu pomoć u toku izrade ovog rada i njegovom neprocenjivom iskustvu, bez čijih korisnih saveta i sugestija ovaj rad ne bi bio završen.

Prof. dr Miodragu Krstiću, predsedniku komisije, bez čijeg bi iskustva, sugestija, korisnih saveta i podrške izrada ovog rada bila neuporedivo teža.

Prof. dr Tatjani Pekmezović, na trudu, veri, i velikoj pomoći koju mi je pružila tokom ovog istraživanja, čiji su mi saveti koristili da istrajem od početka do kraja ovog rada.

Prof. dr Gradimiru Goluboviću, dugujem veliku zahvalnost na nesebičnoj pomoći i svemu što me je naučio, stalnoj podršci od ideje do realizacije ove studije.

Koleginicama i kolegama iz Klinika za internu medicinu i hirurgiju KBC Zemun zahvaljujem se na velikoj podršci, bez koje ovo istraživanje ne bi bilo moguće.

Rad posvećujem svojoj porodici,

Biljani, Nikoli i Aleksi, bez čije podrške ovaj rad ne bih završio.

Karcinom kolona – to je civilizacijska bolešt našeg doba

Alastair J. M. Watson

PROCENA INDIVIDUALNIH PREDIKTIVNIH FAKTORA ZA NASTANAK KARCINOMA KOLONA

REZIME

Uvod: Kolorektalni karcinom (CRC) najčešće nastaje sporadično kao rezultat akumulacije genetskih promena u sadejstvu sa različitim spoljašnjim uticajima kao rizičnim faktorima. Jedan je od najčešćih malignih tumora kod oba pola i značajan zdravstveni problem kako u svetu tako i u Srbiji. Nažalost, polovina bolesnika se otkriva u uznapredovaloj fazi bolesti. Stoga su prepoznavanje prediktivnih faktora za nastanak bolesti i prevencija od izuzetnog značaja u borbi protiv ekspanzije CRC-a.

Cilj: Utvrđivanje prediktivnog značaja pojedinih demografskih, naslednih, socioekonomskih i dijetetskih faktora kao i celokupnog stila života za nastanak kolorektalnog karcinoma koristeći pojedine statističke pokazatelje i Bayes-ovu analizu u cilju identifikacije najznačajnijih za nastanak bolesti. Želeli smo da procenimo prediktivni potencijal biomarkera karcinoembrionskog antigena (CEA) i karbohidratnog antigena 19-9 (CA 19-9) kod detekcije obolelih u ranim fazama bolesti. Cilj je bio i dizajniranje novog grafičkog okvira koji povezuje pojedine parametre i određuje njihov značaj u individualnoj proceni rizika.

Metode: Ova prospektivna studija slučajeva i kontrola je sprovedena je u Kliničko bolničkom centru Zemun u Službama gastroenterologije, opšte hirurgije i traumatologije tokom 2014. i 2015. godine. U istraživanje je uključeno 372 ispitanika od kojih je 181 bolesnik sa histološki potvrđenom dijagnozom karcinoma kolona i 191 ispitanik u kontrolnoj grupi koji su primljeni zbog akutnih, neneoplastičnih razloga. Da bi se prikupile relevantne informacije vezane za faktore rizika dizajniran je specijalni upitnik. Pitanja su se odnosila na širok spektar potencijalnih uticaja nepromenljivih i promenljivih rizičnih faktora. Dijagnostika kolorektalnog karcinoma je podrazumevala kliničke, endoskopske, histopatološke i laboratorijske preglede, ultrazvuk i kompjuterizovanu tomografiju u skladu sa dobrom kliničkom praksom. U statističkoj analizi prediktivne sposobnosti pojedinih parametara korišćena je binarna logistička regresiona analiza. Dijagnostička tačnost tumorskih markera utvrđena je

izračunavanjem senzitivnosti, specifičnosti i primenom Receiver Operating Characteristics (ROC) krive. Za potrebe Bayes-ove analize korišćena je serverska verzija BayesiaLab 5.4 softvera.

Rezultati: Od ukupno ispitivana 63 potencijalno rizična faktora u predikciji nastanka kolorektalnog karcinoma Bayes-ovom analizom je izdvojeno 26 sa najvećim stepenom korelacije a logističkom regresionom analizom je izdvojeno 12 a od njih je u međusobnoj korelaciji izdvojeno 8 od kojih najveću prediktivnu moć imaju konzumiranje crvenih mesa, mesnih prerađevina i prisustvo CRC-a u porodici. Značajnu prediktivnu vrednost ispoljili su i slanija hrana, starosna dob, bračni status, fizička aktivnost i uzimanje aspirina. Iako su analitički pristupi ove dve metode različiti, uočava se visok stepen podudarnosti između nalaza Bayes-ove mreže i logističke regresione analize. ROC kriva potvrđuje da istovremeno testiranje CEA i CA 19-9 (AUC 0.842) ima najveću senzitivnost i specifičnost kod ranih faza bolesti.

Zaključak: Našim ispitivanjem smo izdvojili faktore sa najvećom prediktivnom vrednošću za procenu rizika od nastanka kolorektalnog karcinoma. Konstruisana je Bayes-ova mreža kao korisno sredstvo za donošenje zaključaka na jednostavan i brz način kombinujući iskustva lekara i podatke dobijene od pacijenata. Dok je logističkom regresionom analizom izračunat rizik za CRC koji nose pojedini faktori, Bayes-ova analiza je ukazala na postojanje međusobne povezanosti pojedinih faktora i njihove veze sa kolorektalnim karcinomom. Istovremeno testiranje CEA i CA 19-9 poboljšava dijagnostičku senzitivnost u ranom otkrivanju CRC-a.

Ključne reči: Kolorektalni karcinom, faktori rizika, Bayes-ova analiza

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: gastroenterologija

UDK broj: 616.348-006-02(043.3)

AN ANALYSIS OF INDIVIDUAL PREDICTIVE FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF COLON CARCINOMA

ABSTRACT

Introduction: Colorectal carcinoma (CRC) usually arises sporadically and results from interaction of genetic changes accumulation with some different external risk factors. It is one of the most frequent cancers among both genders and important health problem worldwide, as well as in Serbia. Unfortunately, the halves of the patients are detected in advanced disease. Therefore, an identification of CRC development predictive factors is crucial in the cope with it.

Objective: To identify and assess the predictive significance of certain demographic, hereditary, socioeconomic, dietary and lifestyle factors as the most important causes of CRC by using of certain statistical indicators and Bayesian analysis. Additionally, predictive power of biomarkers (carcinoembryonic antigen - CEA and carbohydrate antigen 19-9 - CA 19-9) in the patient's early stages disease detection was evaluated. Another aim of the study was to design a new graphical framework that linked individual parameters and determined their importance in individual risk assessment.

Methods: This prospective case control study was conducted at the Departments of Gastroenterology, General surgery and Traumatology of Clinical Hospital Centre Zemun during 2014-2015. Out of 372 patients, 181 were with histologically confirmed CRC and 191 control subjects were hospitalized due to acute non neoplastic reasons. In order to collect relevant information regarding risk factors, a special questionnaire was designed. The questions encompassed wide range impacts of determined risk factor. Diagnostic evaluation of CRC included clinical, endoscopic, histological, and laboratory examinations. Additionally, imaging procedures for secondaries detection were performed (abdominal ultrasound and computed tomography), according to good clinical practice. Binary logistic regression analysis model was used for assessment of predictive ability of individual parameters. The diagnostic accuracy of tumor markers was determined by calculating the sensitivity, specificity and application of Receiver

Operating Characteristics (ROC) curve. *BayesianLab server version 5.4.* was used in the purpose of Bayesian analysis.

Results: Out of 63 examined potential risk factors in prediction of CRC occurrence, Bayesian analysis identified 26 with the highest degree of correlation. Thereafter, logistic regression analysis filtered another 8 risk factors; among them the highest predictive power has had consumption of red meat, meat products and CRC family history. Significant predictive value showed saltier foods, age, marital status, physical activity, and aspirin consumption. Although analytical approaches of these two methods are different, one can see a high degree of congruence between the findings of Bayesian networks and logistic regression analysis. ROC curve confirmed that simultaneous testing of CEA and CA 19-9 (AUC 0.842) has had the highest sensitivity and specificity in the early stages of CRC.

Conclusion: Our investigation extracted factors with the highest predictive value for risk assessment of developing CRC. Constructed Bayesian network demonstrated as a useful tool in a simple and quick way of making conclusions by combining clinicians experience and the data obtained from the patients. While logistic regression analysis calculated risks for CRC by individual factors, Bayesian analysis indicated the existence of the mutual connection of individual factors and their relationship with CRC. Simultaneously testing CEA and CA 19-9 improve diagnostic sensitivity in early detection of CRC.

Key words: Colorectal carcinoma, risk factors, Bayesian analysis

Science field: Medicine

Special topic: Gastroenterology

UDK No 616.348-006-02(043.3)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. PREDIKCIJA RIZIKA	1
1.2. OPŠTI ASPEKTI KOLOREKTALNOG KARCINOMA.....	2
1.3. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE KOLOREKTALNOG KARCINOMA.....	5
1.4. FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK KOLOREKTALNOG KARCINOMA	8
1.5. PATOGENETSKI MEHANIZMI U NASTANKU KOLOREKTALNOG KARCINOMA	19
1.6. MORFOLOŠKE, KLINIČKE I DIJAGNOSTIČKE KARAKTERISTIKE KOLOREKTALNOG KARCINOMA	27
1.7. PREVENCIJA I RANA DETEKCIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA	31
1.8. BAYES-OVA ANALIZA I KOLOREKTALNI KARCINOM – NOVI PRISTUP U PREPOZNAVANJU FAKTORA RIZIKA	35
1.8.1. Bezuslovna verovatnoća.....	36
1.8.2. Uslovna verovatnoća	36
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	38
3. MATERIJAL I METODE.....	39
3.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE ISTRAŽIVANJA.....	39
3.2. STATISTIČKA ANALIZA.....	41
4. REZULTATI.....	44
4.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA I NEPROMENLJIVI FAKTORI RIZIKA ZA CRC	44
4.1.1. Pol i starosna dob	44

4.2. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA I	
PROMENLJIVI FAKTORI RIZIKA ZA CRC.....	46
4.2.1 Nivo obrazovanja, mesto stanovanja, smeštaj.....	46
4.2.2. Bračni status	47
4.2.2. Deca i broj dece	48
4.2.3. Stres	49
4.2.4. Zadovoljstvo na radnom mestu, vrsta posla i zarada.....	51
4.2.5. Fizička aktivnost.....	52
4.2.6. Pušenje.....	52
4.2.7. Alkohol.....	54
4.2.8. Kafa	56
4.3. NUTRITIVNI FAKTORI.....	57
4.3.1. Crvena mesa	57
4.3.2. Mesne prerađevine	58
4.3.4. Riba	59
4.3.5. Mleko.....	60
4.3.6. Mlečni proizvodi	61
4.3.7. Jaja.....	62
4.3.8. Zeleno povrće	63
4.3.9. Mahunarke.....	64
4.3.10. Sveže povrće.....	65
4.3.11. Skrobne namirnice.....	66
4.3.12. Testa	67
4.3.13. Hleb	68
4.3.14. Začinjena hrana	69
4.3.15. So u ishrani.....	70

4.3.16. Slatkiši	71
4.3.17. Citrusi	72
4.3.18. Ostalo voće	73
4.3.19. Vrsta masnoće u ishrani	74
4.4. KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA KOLOREKTALNIM KARCINOMOM....	75
4.4.1. Hronična oboljenja i hronična terapija u pacijenata i kontrolnoj grupi..	75
4.4.2. Objektivni nalaz na abdomenu i dijagnostičke procedure kod pacijenata sa CRC-om.....	76
4.4.3. Trajanje tegoba kod pacijenata sa CRC-om do postavljanja dijagnoze .	77
4.4.4. Dominantni simptom kod pacijenata sa CRC-om.....	78
4.4.5. Simptomatologija CRC-a kod pacijenata u odnosu na trajanje tegoba.....	79
4.4.6. Simptomatologija CRC-a kod pacijenata u odnosu na lokalizaciju tumora.....	80
4.4.7. Opšte karakteristike tumora kod pacijenata	81
4.5. LABORATORIJSKI NALAZI	86
4.5.1. Nalazi laboratorijskih nalaza kod cele grupe CRC pacijenata i kontrolne grupe	86
4.5.2. Nalazi srednjih vrednosti laboratorijskih nalaza u pacijenata sa tumorom klasifikovanim kao Dukes A/B, Dukes C i D.....	87
4.5.3. Nalazi srednjih vrednosti laboratorijskih nalaza u pacijenata sa tumorom klasifikovanim kao Dukes A/B i kontrolnoj grupi.....	88
4.5.4. Nalazi srednjih vrednosti laboratorijskih nalaza u pacijenata bez i sa metastazama	89
4.5.5. Nalazi srednjih vrednosti laboratorijskih nalaza u odnosu na lokalizaciju tumora	90
4.5.6. Nalazi srednjih vrednosti tumorskih markera CEA i CA 19-9	91

4.6. REZULTATI BAYES-OVE ANALIZE	96
4.6.1. Faktori koji utiču na pojavu CRC-a	96
4.6.2. Faktori koji utiču na vrednosti tumorskih markera	101
4.6.2.1. CEA.....	101
4.6.2.2. CA 19-9.....	105
4.7. LOGISTIČKA REGRESIONA ANALIZA PREDIKTIVNE SPOSOBNOSTI ISPITIVANIH FAKTORA ZA POJAVU KOLOREKTALNOG KARCINOMA.....	109
4.7.1. Faktori uticaja na CRC	109
4.7.2. Faktori uticaja na tumorske markere	113
4.7.2.1. CEA.....	113
4.7.2.2. CA 19-9.....	115
5. DISKUSIJA.....	118
6. ZAKLJUČCI.....	137
7. LITERATURA	139
Prilog - Upitnik	167

1. UVOD

1.1. PREDIKCIJA RIZIKA

Predikcija rizika je ključna komponenta za identifikaciju obolelih u ranim, izlečivim fazama bolesti kada bolest još nije ostavila trajne posledice. Procena prediktivnih faktora rizika još je bitnija u borbi protiv bolesti pre nego što je ta bolest nastala. Osnovni uslov za preciznu procenu uticaja predstavlja sveobuhvatni pristup u analizi problema i traganje za svim postojećim vezama sa posmatranim, krajnjim događajem. U predikciji rizika za nastanak neke bolesti neophodno je analizirati mnoštvo pojedinih faktora, podgrupe faktora a ne smeju se izostaviti ni njihovi međusobni uticaji. Dinamika procesa u organizmu i spoljašnjih delovanja ima rezultantu koja može povećavati rizike i voditi prema bolesti ili sa druge strane smanjivati rizike za nastanak određenih oboljenja. Najmoćnije oružje medicine, primarna prevencija, dokazuje za šira, intenzivnija delovanja stoga nalazi u globalnijem pristupu u istaživanjima i rezultatima koji iz njega proizilaze. Predikcija rizika je i neophodan element za razumevanje ishoda bolesti i preporuku terapijskih strategija.

Dosadašnje metode za predikciju karcinoma kolona su uglavnom koristile nutritivne, demografske i genetske faktore a retko uzimale u obzir informacije vezane za određene modele ponašanja, bihejvioralni pristup, ili analizu psiholoških faktora. Ipak, kombinacija standardnih faktora rizika kao što su godine života, porodična anamneza ili navike u ishrani i dalje predstavlja izazov jer ne uzima u obzir ostale karakteristike pacijenata. Uz ogromne prednosti identifikacije genetskih faktora rizika bolesti u poslednjih desetak godina, skorašnje studije počinju da evaluiraju da li kombinacija genetskih faktora rizika, samih ili zajedno sa kliničkim varijablama može predvideti rizik od raznih oboljenja (1). Generalno, rezultati ukazuju samo na marginalne benefite dodavanjem genetskih faktora u kliničku predikciju rizika.

Identifikacija relevantnih podgrupa faktora rizika koje nisu obuhvaćene tradicionalnim statističkim testiranjima tema je od velikog interesa u epidemiološkoj zajednici. Takođe, to je veoma izazovna tema istraživanja u prepoznavanju obrazaca koja je privukla veliku pažnju kliničara u poslednjih nekoliko godina (2,3). Bolje shvatanje uloge dijetetskih i psiholoških faktora, modela ponašanja i faktora okruženja u

patogenezi karcinoma debelog creva bi bilo od pomoći u rešavanju epidemiološkog mozaika ovog malignog oboljenja. Prema dosadašnjim saznanjima, druge statističke metode, osim logističke regresije, do sada nisu korišćene kao podrška lekarima u ispitivanju etiologije ovog oboljenja, kroz studije slučajeva i kontrola. Tradicionalno, procena povezanosti između bolesti i potencijalnih faktora rizika u observacionoj studiji se vrši upotrebom različitih mera povezanosti i logističkih regresionih modela kako bi se kvantifikovali i asocijacija i nesigurnosti procene udruženosti (4). U pokušaju da doprinesemo rešavanju ovog problema između ostalog će u ovom istraživanju biti primenjen novi formalni okvir zasnovan na Bayes-ovoj mreži uverenja za određivanje relevantnih faktora rizika koji su statistički povezani sa kolorektalnim karcinomom.

1.2. OPŠTI ASPEKTI KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Kolorektalni karcinom predstavlja glavni zdravstveni problem u većini zemalja sveta, računajući da više od milion ljudi svake godine oboli od ove bolesti, a pola do milion umre (5). Međutim, incidencija kolorektalnog karcinoma (CRC) je obeležena geografskim varijacijama sa 25-strukim razlikama među regionima u svetu. Postoje regioni sa niskim procentom (Centralna Afrika 2,3 na 100.000 stanovnika) i regioni sa visokim procentom (Japan 49,3 na 100.000 stanovnika)(6). Muškarci češće obolevaju i to 1,1 do 1,2 puta u Centralnoj Americi i Južnoj Africi, 1,4 puta u Severnoj Americi i Zapadnoj Evropi i za 1,6 puta u Australiji (7). Kada se CRC analizira u odnosu na različite etničke i rasne grupe dobijaju se razlike u incidenciji. Amerikanci afričkog porekla imaju veći rizik za bolest sa visokom incidencijom poodmaklog stadijuma i visokog mortaliteta u odnosu na belu rasu. Incidencija se poslednjih 30 godina kod belaca smanjuje za 10% dok kod crnaca ostaje ista. Ova nesrazmera nije dovoljno objašnjena a može da se odnosi ili na genetsku preosetljivost (ali se menja kod imigranata) ili su u pitanju socijalni i ekonomski razlozi (8). Značaj životnog areala, ekonomskog standarda i socijalnih prilika sa nasleđenom genetskom predispozicijom a u korelaciji sa životnim navikama označava put za nastanak CRC-a kao civilizacijske bolesti. Ekonomski napredak društva ide sa boljim standardom stanovništva a time i promenama u doskorašnjem životnom standardu i stilu života koji podrazumeva promenu starih navika, pre svega u ishrani. To uključuje porast konzumiranja mesa, mlečnih proizvoda i preradu hrane (9). Promene životnog stila podrazumevaju

smanjenje fizičke aktivnosti, porast pušenja i konzumiranja alkohola, a urbanizacija stanovništva dovodi individue do konfliktnih situacija koje sa svoje strane doprinose riziku od nastanka različitih bolesti, pre svega kardiovaskularnih i solidnih tumora, prvenstveno CRC-a, karcinoma puća, dojke i drugih (10). Kod imigranata se povećava rizik za nastanak ovih oboljenja prihvatanjem stila života sredine u koju dolaze. Smatra se da bi modifikacija stila i načina života smanjila rizik od raka debelog creva za 50% (11). Procenat obolelih od CRC-a u visoko industrijalizovanim zemljama poslednjih godina se stabilizuje verovatno značajnim uticajem zdravstvene prosvete (12). Sa druge strane, porast broja obolelih se beleži u nerazvijenim zemljama upravo zbog promena stila života u tim zemljama (13). Karcinom debelog creva se retko javlja pre četrdesete godine života. Značajan porast broja obolelih se javlja u šestoj i sedmoj dekadi sa najvećim brojem obolelih u osmoj dekadi. To je jedan od dokaza da je za nastanak karcinoma kolona potrebno vreme i akumulacija štetnih i nezdravih životnih navika (5).

Nedostatak jasnih simptoma bolesti, naročito u inicijalnoj fazi, razlog je što se karcinom kolona često kasno dijagnostikuje (14). Ispitivanja su pokazala da se tumori desne polovine kolona najčešće karakterišu pojavom anemije ili su slučajan nalaz dok se oni na levoj polovini javljaju sa simptomima krvarenja ili promena u pražnjenju debelog creva (15). Pojava krvi u simptomatologiji češće je povezana sa nižim stejdžingom tumora a bolovi i akutni simptomi sa visokim stejdžingom, odnosno poodmaklim stadijumom karcinomske bolesti. Smatra se da se posle postavljanja dijagnoze bolesti 80% bolesnika podvrgne operativnom zahvatu ali da 40-45% u narednih pet godina razvije recidiv koji se često završi letalno (16). U vreme postavljanja dijagnoze polovina bolesnika je u I i II stadijumu bolesti dok druga polovina ima diseminovanu bolest III ili IV stadijuma. To ukazuje da je bolest proširena pre ili za vreme postavljanja dijagnoze kod značajnog broja bolesnika (17). Izgubljeno vreme koje zavisi i od pacijenta i od lekara značajan je faktor koji određuje u kom stadijumu bolesti će biti postavljena dijagnoza i kakvo će biti preživljavanje kod bolesnika. Izgubljeno vreme koje zavisi od pacijenta u trajanju od dva meseca predstavlja graničnu vrednost koja ima senzitivnost od 75,5% i specifičnost 90,3% u predikciji smrtnog ishoda prema ispitivanjima D. Zdravkovića (18).

Najveći broj kolorektalnih karcinoma nastaje sporadično kao rezultat genetskih varijacija u sadejstvu sa različitim spoljašnjim uticajuma kao rizičnim faktorima. Dopunski deo, ne bez značaja, pripada hereditetu (19). Kod najvećeg broja bolesnika (preko 90%), karcinom debelog creva nastaje iz adenoma. On je prekursor svih daljih zbivanja u patogenezi nastanka karcinoma (adenom/karcinom sekvenca) (20). Porast znanja o onkogenima, tumor supresorskim genima kao i „mismatch repairs“ genima širi korisno svetlo u objašnjavanju nastanka sporadičnih, nenaslednih karcinoma debelog creva (21, 20). Ispitivanja su pokazala da ne postoji samo jedan uzrok za nastanak CRC-a, takođe su prepoznate neke rizične grupe za njegov nastanak. Na prvom mestu se nalaze nasledne bolesti i to familijarna adenomatozna polipoza (FAP), hereditarni nepolipozni karcinom kolona (HNPCC), Peutz-Jeghers-ova hamartomatozna polipoza i druge, koje ukazuju na značaj genetike u nastanku karcinoma (22). Povećan rizik za nastanak CRC-a nose i zapaljenska oboljenja debelog creva. Ulcerozni kolitis nosi 56 puta veći rizik za nastanak CRC-a u odnosu na opštu populaciju posle 8 godina njegovog trajanja (23) i češći je kod onih sa pankolitisom (24). Pacijenti sa Kronovom bolešću imaju manji rizik u odnosu na obolele od ulceroznog kolitisa, ali je taj rizik 20 veći u odnosu na opštu populaciju (23).

Akumulacija genetskih grešaka rezultuje disregulacijom molekularnih puteva u organizmu koji kontrolišu migraciju, diferencijaciju, apoptozu i proliferaciju (25). Značajnu ulogu u ovim mehanizmima imaju faktori iz spoljašnje sredine koji u interakciji sa untutrašnjim faktorima dovode do nastanka CRC-a (9). Mnogi faktori iz spoljašnje sredine su značajni ali je još važnije utvrditi ih i dokazati, što je veoma teško (10). Hrana bogata mastima i crvenim mesom povećava rizik od obolevanja čemu doprinosi i smanjen unos svežeg voća i povrća. Neke životne navike, smanjena fizička aktivnost, gojaznost, pušenje, i preveliki unos alkohola povećavaju rizik, kao i život sa mnogo stresa. Svi oni zajedno remete biološki ritam i stabilnost organizma (26).

Devedeset procenata svih tumora debelog creva su adenokarcinomi, dok su ostali tipovi, kao limfomi, karcinoidi ili sarkomi retki (27). Sumnji da u organizmu postoji CRC osim anamnestičkih i kliničkih pokazatelja doprinose različite biohemijske pretrage, ali je od presudne važnosti kolonoskopski pregled (28). Sumnjiva lezija na debelom crevu, pa čak i ubedljiv endoskopski nalaz za karcinom moraju se potvrditi histološkim pregledom a stejdžing tumora se dopunjuje drugim radiološkim pretragama koje određuju dalji postupak,

operativni zahvat, zračenje i hemioterapiju (29). Premaligni stadijum, adenom debelog creva, ima dug put koji traje preko deset godina dok se ne razvije karcinom (30). Taj period je od velike važnosti, jer se time bolest otkriva u ranom stadijumu što je danas tendencija u čitavom svetu, i prema vodičima dobre kliničke prakse podrazumeva skrining programe za mnoge rizične grupe (31). Organizovani, populacioni skrining različitim metodama se odnosi na osobe oba pola preko 50 godina starosti, bez simptoma (32). Ovi programi su pokazali da u zemljama gde se oni sprovode postoji smanjenje incidencije CRC-a kao i pad mortaliteta od ove bolesti (5).

Kolorektalni karcinom od koga boluje i umire mnogo ljudi na svetu predstavlja kako zdravstveni, tako i sociološki i ekonomski problem što zahteva mnogo napora da se objasni etiopatogeneza ove bolesti. Ispitivanja su do sada pokazala da se istina nalazi negde između unutrašnjih i spoljašnjih faktora koji utiču na razvoj karcinoma kolona. Pokušaćemo da odgovorimo na pitanje koji su to individualni rizični faktori koji pojedinačno ili udruženo povećavaju rizik ili čije postojanje ukazuje na postojanje rizika za nastanak CRC-a i koje bi to bile mere za njegovo sprečavanje.

1.3. EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Maligni tumori su posle kardiovaskularnih bolesti najčešći uzrok smrti u većini razvijenih zemalja sveta i kod nas (33). Bolesti srca i krvnih sudova i maligne bolesti su činile tri četvrtine svih uzroka smrti u Srbiji 2006. godine. U strukturi morbiditeta kardiovaskularna oboljenja su sačinjavala 57,3% svih smrtnih ishoda a maligne bolesti 19,7%. Zato su maligne bolesti veliki problem u čitavom svetu jer osim ekonomije utiču i na čitavo društvo, porodicu, a pojedinca koji je oboleo dovode u čitav niz životnih dilema (34). Iako se za maligne bolesti znalo od davnina, dvadeseti vek je bio prekretnica u naučnim saznanjima vezanim za etiologiju, patogenezu i lečenje a najnovija istraživanja omogućuju da rano otkrivanje tumora znači i izlečenje od ovih bolesti. Zato se zdravstveni sistemi u svetu u poslednje dve dekade trude da razviju posebne programe zdravstvene prosvete za rano otkrivanje tumora (35). Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije u svetu je od tumora 2008. godine umrlo blizu 13 miliona ljudi od čega polovima u zemljama u razvoju (36). Procena je da će u narednoj deceniji taj broj biti povećan pre svega zbog rasta broja stanovnika i sve starije populacije. Takođe se smatra da promena načina života u tim zemljama povećava rizik

od nastanka karcinoma (37). Incidencija malignih bolesti u svetu se razlikuje prema regionima iz kojih podaci dolaze i najmanja je i dalje u zemljama u razvoju ali se ta situacija i tamo brzo menja zbog promena životnih uslova i migracije stanovništva koji su poslednjih godina u zamahu (7).

Prema podacima GLOBOCAN-a za 2008. godinu (7), najveća stopa incidencije zabeležena je u razvijenim zemljama sveta za rak dojke, 66,6/100.000 stanovnika, rak kolorektuma 24,3/100.000, rak pluća 18,8/100.000 dok su zemljama u razvoju incidencije iznosile za rak dojke 27,3, za rak grlića materice 17,8 i rak kolorektuma 9,5. Razlika u obolevanju u zemljama Evrope pokazuje da su u Centralnoj i Istočnoj Evropi tri vodeća karcinoma: rak pluća 28,6, rak dojke 25,6 i rak kolorektuma 25,5 na 100.000 stanovnika. Prema ovim podacima, žene neznatno manje obolevaju od ovih tumora (38). Incidencija kolorektalnog karcinoma značajno varira već prema regionu iz koga podaci potiču. Rak kolorektuma je treći vodeći uzrok obolevanja od malignih bolesti u svetu (incidencija je 17,3/100.000) i to iza raka pluća (23/100.000) i raka dojke (20,1/100.000) (7). Smatra se da od CRC-a godišnje oboli oko 1.000.000 ljudi u svetu (9,8% od svih malignih tumora) odnosno na svaka 3,5 minuta se razboli jedna osoba (39). Izveštaji za 2008. govore da je stopa obolevanja za kolorektalni karcinom bila 17,3 za ceo svet, 30,1 za razvijene zemlje, a za nerazvijene zemlje 10,7 (7).

U SAD-u je 2003. godine kolorektalni karcinom bio otkriven kod 147.500 osoba a 57.100 je umrlo od ove bolesti. Po svojoj učestalosti, CRC u SAD-u je kod žena po incidenciji na drugom mestu posle karcinoma dojke, a kod muškaraca na trećem mestu posle karcinoma pluća i prostate (40). Iako kolorektalni karcinom zahvata sve etničke i rasne grupe Amerikanci afričkog porekla nose viši rizik za bolest sa visokom incidencijom poodmaklog karcinoma, visokog mortaliteta i male verovatnoće za preživljavanje posle postavljanja dijagnoze ove bolesti u poređenju sa drugim rasnim grupama (41). U poslednjih deset godina incidencija CRC-a se smanjila za 10% kod belaca dok se kod crnaca zadržava isti nivo razboljevanja. Specifični uzrok ovakve pojave nije do kraja poznat i razjašnjen. Navodi se da je moguća biološki određena preosetljivost, sklonost dijabetes melitusu i konzumiranju masne hrane i mesa ali i povećano pušenje, socijalna i ekonomska slabost u odnosu na belce kao i slabija mogućnost javljanja lekaru i nepristajanje na skrining programe, kao neka vrsta zdravstvene neprosvećenosti usred razvijene Amerike (41). U evropskim zemljama

stopa incidencije dosta je različita prema regionima pa tako stagnira u Velikoj Britaniji, Francuskoj, ali pokazuje porast u Finskoj i Norveškoj. Najveće stope porasta broja obolelih se beleže u Češkoj, Slovačkoj i Sloveniji i ta tendencija se nastavlja (13). Dramatično povećanje pojave CRC-a se beleži u Japanu gde je ekonomija na visokom nivou. Tamo se beleži povećanje incidencije za oko 90% u poslednje dve dekade a objašnjenje za to je značajna vesternizacija Japana sa porastom uzimanja masne hrane, mesa i mlečnih proizvoda a smanjenja konzumiranja ribe (13). Slične promene se beleže i u regionima Dalekog istoka, Južne Amerike gde su incidencije do poslednje decenije bile niske (5). Kolorektalni karcinom je odgovoran za 10% smrti od svih malignih bolesti i 3% smrti od svih slučajeva smrti u Velikoj Britaniji (34). Ipak, smrtnost od malignih bolesti u velikom broju zemalja opada što je posledica ranog otkrivanja bolesti i savremene terapije (42). Najniže stope incidencije epidemiolozi beleže u Južnoj Americi, nekim delovima Azije, Afrike i Indije, gde su nađene vrednosti između 5-10/100.000 stanovnika (7).

U Srbiji je kolorektalni karcinom drugi najčešći uzrok smrti među tumorima kod muškaraca a treći kod žena (posle raka dojke i grlića materice) (43). Incidencija za CRC u Srbiji je 33.5/100.000 stanovnika i podaci govore da Srbija spada u zemlje sa srednje visokim stopama kao što su Austrija, SAD i Poljska (7). Incidencija za rak debelog creva raste sa godinama starosti i najveća je između 74. i 79. godine i kod muškaraca i kod žena. Registar za rak u Srbiji pokazuje porast obolelih od kolorektalnog karcinoma što je slično kao i u nekim drugim zemljama Srednje i Istočne Evrope (5). To je posledica tranzicione krize, pada standarda, porasta broja gojaznih, nedovoljne fizičke aktivnosti ali i boljih rezultata prijavljivanja obolelih od tumora (7). Procenjuje se da je u periodu od 1999-2009. broj obolelih od raka kolona porastao za 66.5% kod muškaraca i za 34.5% kod žena a 17.8/10.6% od raka rektuma. Slični su podaci i za mortalitet i oni iznose 48,6% za muškarce i 40,4% za žene. Taj povećani broj je posledica bolje registracije broja obolelih i umrlih a sigurno i poboljšane dijagnostike ove bolesti (44). Topografska analiza u Srbiji pokazuje da neki regioni imaju veću incidenciju (Beograd, Šumadija), nego drugi (Toplički okrug) što se može tumačiti uslovima života, ishrane i stresa koji su različiti u navedenim regionima (44).

1.4. FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Dva su najvažnija faktora koji određuju rizik nastanka neke bolesti. Prvi je genetski faktor, faktor individualne preosetljivosti i drugi spoljašnja sredina, koja podrazumeva sve ono sa čim dolazimo u kontakt ali i ono što određujemo sami, prema sopstvenoj proceni da organizmu neće naškoditi (42). Naravno da je ta procena rizična i podložna krajnje subjektivnim kriterijumima koji će odrediti kritičnu tačku u sposobnosti našeg organizma da to prepozna ili ne prepozna (26). Naš život je dakle sklop ili pre sudar naše nasleđene organizovanosti i faktora koji popravljaju ili remete funkcionisanje jednog sistema. Zato postoji potreba da sve greške koje prepoznamo korigujemo i prihvatimo u skladu sa zajednicom kojoj pripadamo. Teško da možemo naći objašnjenje da rasa određuje sklonost za nastanak neke bolesti sem ukoliko ona nije u sklopu genetskih naslednih promena (40). Sklonost da imigrant ima povećanu stopu incidencije u zemlji u koju je došao je dokaz za to. Ona pokazuje značaj uticaja životne sredine i uslova koji u njoj vladaju (45). Godine starosti nose nepromenljivi rizik jer se sa njihovim povećanjem povećava i rizik nastanka kolorektalnog karcinoma. (7). Oko 91% obolelih i 94% umrlih ima više od 50 godina. Rizik za nastanak CRC-a je veći 14 puta kod starijih od 50 godina (39). Lična i porodična anamneza vezane za pojavu polipa na debelom crevu povećavaju rizik za nastanak karcinoma pa se takvim osobama predlažu kontrole posle polipektomije na šest meseci a kasnije na dve do pet godina zavisno od broja polipa, vrste polipa i starosne dobi (46). Polipi predstavljaju benigne tumore epitelnog porekla od kojih adenomi predstavljaju neoplastični tip, prekursor za nastanak karcinoma debelog creva (47). Njihova histološka građa određuje njihov dalji maligni potencijal koji sa veličinom (preko 1 cm) i izgledom (somotaste površine) raste (48). Invazivni karcinom na tom terenu nastaje za 1 do 14 godina i obavezno mu prethodi displazija crevnog epitela. Ta evolucija prema karcinomu ima široko prihvaćen termin "polip-karcinom sekvence" prema Morsonu i Mutou (49). Mutacije koje nastaju u toku ove maligne transformacije uključuju aktivaciju onkogeni i inaktivaciju supresorskih gena (50).

Rizik od nastanka CRC-a 2-3 puta je veći kod srodnika prvog naslednog reda koji su tu bolest imali. Smatra se da oko 20% osoba sa kolorektalnim karcinomom ima bliske srodnike sa ovim oboljenjem (51). Rizik od nastanka CRC-a kod osoba sa inflamatornim bolestima creva (IBD) raste sa dužinom trajanja bolesti, a veći je ukoliko se IBD javila

ranije, u mlađim godinama. Povezan je i sa intenzitetom bolesti a rizik za njeno nastajanje je 2,5 puta veći kod ulceroznog kolitisa i slično za M. Crohn (52, 53). Porodična adenomatozna polipoza je odgovorna za nastanak 1-2% svih kolorektalnih karcinoma a nasledni nepolipozni kolorektalni kancer za 3-5%. Oba sindroma su nasledna i njihov maligni potencijal je veliki zbog mutacije onkogeni i inaktivacije tumor supresorskih gena slično nalazu kod 50% bolesnika sa adenomom kolona (19).

Faktori koji su promenljivi i podložni prevenciji vezani su za uticaje iz spoljne sredine, ipak njihovo delovanje nije moguće bez aktivne uloge organizma na koji oni deluju (40). Velike geografske razlike u pojavi kolorektalnog karcinoma ukazuju na značaj ishrane kao važnog rizičnog faktora (54). Uticaj ishrane na razvoj kolorektalnog karcinoma može imati dva aspekta: kao preventivni uticaj hrane odnosno zaštita digestivnog trakta kroz koji prolazi i u kome trpi različite promene tokom varenja, ili kao nepovoljni uticaji hrane koja ima prekancerozna svojstva koja na istom putu deluju (55). Zato i značaj tvrdnji u mnogim studijama koje se izvode mora biti baziran na dokazima (evidence based medicine), što je kada je ishrana u pitanju teško. Hrana koju konzumiramo najčešće je raznovrsna, sastojci u njoj su vrlo različiti a njih treba analizirati (56). Ishrana u zapadnim zemljama se karakteriše velikom zastupljenošću prerađene hrane sa dosta crvenog mesa i smanjenim unosom vlaknastih materija, za razliku od zemalja u razvoju (57). Način ishrane je u strogoj korelaciji sa nastankom CRC-a što su epidemiološka istraživanja i potvrdila (9, 10). Čini se da važnu ulogu u ishrani ljudi ima sadržaj vlakana u hrani. Još je D.P. Burkitt 1970. zapazio da afričko stanovništvo iz ruralnih krajeva ređe oboleva od karcinoma debelog creva u odnosu na gradsku populaciju Velike Britanije jer je u svojoj ishrani mnogo više upotrebljavalo hranu sa vlaknastom strukturom (58). Vlakna predstavljaju heterogenu grupu nesvarljivih polisaharida koji se nalaze u žitaricama, voću, artropodama i povrću. To su po sastavu celuloza, hemiceluloza, lignini i pektini i nemaju svi istu važnost u protekciji od kolorektalnog karcinoma. Jedan od dokaza za to je činjenica da vegetarijanci koji konzumiraju hranu biljnog porekla imaju minimalno smanjenje rizika od CRC-a (59). Protektivna uloga dijetetskih vlakana povezana je sa vezivanjem vode, žučnih kiselina i drugih toksičnih materija, frekvencijom crevnih pražnjenja a time se smanjuje rizik od karcinogenog delovanja različitih produkata u stolici (60). Dijetetska vlakna vezuju karcinogene i time smanjuju njihov kontakt sa crevnim zidom, a utiču povoljno i na

mikrofloru creva odgovornu za sintezu vitamina i enzima korisnih za neutralizaciju potencijalno karcinogenih materija (61). Povoljno delovanje vlaknastih materija se odnosi i na vezivanje žučnih kiselina i fermentiranje masnih kiselina kratkih lanaca koje deluju kancerogeno (62). Smanjujući pH u lumenu one redukuju konverziju primarnih žučnih kiselina u sekundarne žučne kiseline i smanjuju štetne efekte istih dokazujući pozitivan značaj odnosa meso-povrće i žučne kiseline-masne kiseline kratkih lanaca (62). Vlaknaste materije fermentiraju masne kiseline kratkih lanaca iz hrane koje deluju kancerogeno i pretvaraju ih u acetate masnih kiselina, propionate i biturate. One fermentišu pod uticajem crevne mikroflore. Biturati indukuju smrt ćelije i sprečavaju karcinogenezu (63). Rezultati 13 kohortnih studija su pokazali da je rizik od raka kolorektuma veći za oko 18% ako se smanji unos dijetetskih vlakana sa oko 10-15 na ispod 10 grama dnevno (62). Dvadeset tri velike epidemiološke studije u dvanaest zemalja su pokazale korelaciju između količine dnevne stolice i rizika od CRC-a. Što je dnevna količina stolice veća rizik od nastanka kancera je manji. Zbog toga se ishrana bogata vlaknastim strukturama iz voća i povrća pre svega svežeg smatra najznačajnijom u prevenciji kolorektuma (64). Ima mišljenja da vlakna iz leguminoza i integralnih cerealijski značajno doprinose smanjenju rizika od nastanka CRC-a, više nego dijetetska vlakna iz voća i povrća (65). U svemu tome značaj ima i crevna flora. Mikrobiološkom analizom uzoraka stolice u zemljama sa visokom incidencijom CRC-a nađeno je postojanje većeg broja gram-negativnih anaeroba, dok je u stolici stanovnika Afrike i Azije sa niskom incidencijom intestinalna flora bila većinom aerobna (60). Značaj ovih nalaza pokazaće dalja istraživanja u svetu. Od 29 studija koje su se bavile unosom povrća 24 je našlo obrnutu proporciju sa nastankom karcinoma (66). Studije koje su se bavile unosom voća nisu imale rezultate koji su bili u srazmeri (65). Giovanucci i sar. su istakli povećan rizik od nastanka karcinoma kolona i polipa kod ishrane siromašne folatima (zeljasto povrće), posebno ako je povećan unos alkohola a nizak sadržaj metionina (67). Dve studije HOPE 2 i WAFACS su komparirale unos folne kiseline (2,5 mg/dan) + B6 vitamina (50 mg/dan) i B12 vitamina (1 mg/dan) prema placebo grupi, ali rezultati nisu pokazali statističku značajnost u ovim ispitivanjima ((RR 1.13, p=0,54) (68, 69). Pektin prekida kratke lance masnih kiselina a zaštitni efekat ima i kalcijum kao i vitamini sa antioksidativnim dejstvom (A, B, C, E) (70). Nedostatak nekih oligoelemenata u ishrani (Se, karotenoidi) povećava rizik od karcinoma (71) a njihov

sadržaj u svežem voću i povrću je veliki. Analiza 13 prospektivnih kohortnih studija je pokazala da je relativni rizik vrlo nizak (RR-0,83) za nastanak CRC-a kod osoba koje su konzumirale veće količine vlaknastih materija u ishrani (62).

Prema studijama Nimptsch-a i sar. (72) kao i Kotzev-a i sar (50) nastanak adenoma i kasnije karcinoma povezan je sa uzimanjem životinjskih masti i crvenog mesa naročito kada je ono prženo, grilovano i prerađeno. U zemljama gde je incidencija kolorektalnog karcinoma veća masti u ishrani sačinjavaju 40-50% kalorijskog unosa dok je u nerazvijenim zemljama taj procenat između 10 i 15% (73). Prema jednoj Nemačkoj studiji ishrana bogata slatkišima i crvenim mesom kod adolescenata povećava, u kasnijem životu, rizik od nastanka adenoma i karcinoma (72). U poslednje vreme se dosta govori o efektima prženja hrane, naročito crvenih mesa zbog nastajanja potencijalno opasnih heterocikličnih amina ili njihovih promotera (55). Prženje i pečenje svih crvenih mesa na visokim temperaturama može dovesti do nastanka mutagenih i karcinogenih heterocikličnih amina kroz interreakciju mišićnog kreatinina sa aminokiselinama kao i formiranje N-nitrozo komponenti (74). Istu važnost imaju i produkti pirolize, benzpireni koji nastaju prženjem mesa na žaru ili ulju (75). Ishrana bogata crvenim mesom i životinjskim mastima povećava značaj crevne mikroflore koja u odnosu na sastav hrane menja svoje metaboličke osobine u odnosu na povećano lučenje žučnih kiselina, njihov prelaz u sekundarne i tercijarne i na kraju u litoholnu koja ima kancerogeno delovanje (54). Aktivacija protein kinaze C od strane žučnih kiselina dovodi do hiperproliferacije ćelija kolona. To predstavlja okidač za nastanak adenoma i karcinomske sekvence (76). Karcinogeno delovanje imaju i slobodni radikali koji u metabolizmu masti kancerogeno deluju. Holesterol u hrani takođe je rizik za CRC i nosi RR-3,29 (77). Neka istraživanja pokazuju da na svakih 100 g/dan konzumiranog crvenog mesa i mesnih prerađevina rizik od nastanka CRC raste: kolona za 25% a rektuma za 31% (73). Druga studija je pokazala da je rizik od karcinoma kolona povećan tri puta kod osoba koje su konzumirale crveno meso više od pet puta nedeljno (78). Crvena mesa su povezana i sa povećanim rizikom od nastanka karcinoma pankreasa, ovarijuma, ezofagusa, bubrega i dojke ako se unose u dnevnoj količini od 50 grama. Rizik od nastanka karcinoma kolona i rektuma takodje je prisutan (79). Jedna prospektivna studija govori da više od 100 grama crvenog mesa dnevno povećava 12-17% rizik od CRC (80). Jedna druga studija na 45496 žena ne potvrđuje ove nalaze

(81). Riba i živinsko meso redukuju rizik od nastanka karcinoma (82). Mogući mehanizmi su efikasna metilacija i visok sadržaj metionina u ovoj hrani ili N-3 nezasićene masne kiseline u ribljem ulju (83). Omega-3 masne kiseline iz ribljeg ulja redukuju proliferaciju ćelija sluznice kolona i deluju protektivno na istu (84), kao i konzumiranje mleka sa nižim sadržajem masnoća zbog pozitivnog delovanja kalcijuma koji vezuje masne i žučne kiseline (85).

Mehanizmi koji povećavaju rizik od nastanka CRC-a su povezani sa sastojcima crvenog mesa: visok sadržaj proteina i masti (86) i obrada na visokim temperaturama. Proteinima bogata hrana dovodi do porasta heterocikličnih amina, policikličnih hidrokarbonata i N-nitrozo komponenti (87). I ove grupe nastaju kao reakcija aminokiselina i kreatinina pri visokim temperaturama grilovanjem ili pečenjem. Crveno meso je bogato Fe i nitratima/nitritima (88). Gvožđe u crvenom mesu promovise nastanak CRC-a (89) jer povećava nitrozo komponente u fecesu (90). Nitrati i nitriti, kao konzervansi u mesnim prerađevinama povećavaju opasnost od oštećenja sluznice, a meso sa visokim sadržajem gvožđa podstiče razvoj karcinoma (87). Povećanje fekalnog nivoa N-nitro komponente je ključno jer indukuje tranziciju GC (guanin citozin) u AT (adenin timin) koja je druga baza kodona 12 i 13 na K-ras genu (91). Prerađeno meso u mesnim prerađevinama i takođe prženo sadrži visok procenat nitro komponenti (75) koje indukuju GC u AT tranziciju. Crveno meso takođe povećava nivo DNK adduct u kolonocitima. On je vrlo reaktivni agens koji promovise karinogenezu (92). Različiti faktori, kojima je organizam tokom života izložen, udruženo deluju izlažući organizam višestrukim metaboličkim putevima koji mogu da u patofiziološkim kaskadama nanesu veliku štetu.

Karcinogeneza je povezana i sa sekrecijom insulina i aktivacijom insulinskih grow factor-1 receptora koji povećavaju ćelijsku proliferaciju i redukuju apoptozu (93). Šećeri deluju pozitivno na rast malignih ćelija pa se zaključuje da se ne smeju konzumirati u većoj količini (93). Povezanost sa nastankom karcinoma debelog creva odnosi se na proste šećere, dok ima mišljenja da složeni šećeri (skrob) imaju protektivni efekat (94). Povećan unos kalorične hrane bogate prostim šećerima i mastima kao i ukupne količine unete hrane u sadejstvu sa hormonima od značaja je za povećanje telesne mase i indeksa telesne mase (BMI) (95). Kod ovih osoba se pokazalo da ukoliko BMI pređe 30 kg/m² raste i rizik od nastanka CRC-a, što je izraženije kod muškaraca

nego kod gojaznih žena zbog protektivnog delovanja estrogena (96). BMI veći od 30 kg/m² povećava rizik od CRC-a dva puta. Obim struka veći od 99 cm kod žena i veći od 101 cm kod muškaraca uvećava rizik od nastanka karcinoma kolona za dva puta (97). Abdominalna gojaznost veći je faktor rizika nego ukupna gojaznost (98). Mehanizmi koji povećavaju rizik od nastanka karcinoma kolona kod gojaznosti nisu do kraja poznati (98). Takve osobe često imaju metabolički sindrom, insulinsku rezistenciju i proteine koje sekretuju adipociti: serumski adiponektin, leptin, rezistin, TNF, IL-6 (95). Povećanje količine masti u organizmu dovodi do hronične inflamacije koja može da indukuje karcinogenezu i progresiju tumora (99). S jedne strane, adiponektin inhibira inflamaciju i angiogenezu a time i rast tumora, dok leptin učestvuje u ćelijskoj proliferaciji, inhibira ćelijsku apoptozu i indukuje angiogenezu (95). Ekspresija leptina na normalnoj mukozni kolona, adenoma i karcinoma sugerije direktan uticaj leptina na procese karcinogeneze (95, 99). Gojaznost koja predstavlja povećanje telesne mase za više od 10% od idealne težine predstavlja bolest civilizacije našeg doba sa tendencijom stalnog porasta kao posledice ne samo unosa prekomerne količine hranljivih materija već i nedovoljne fizičke aktivnosti, genetike ili posledice neke psihijatrijske bolesti (100). Gojaznost utiče na razvoj kardiovaskularnih bolesti, astme i bolesti lokomotornog aparata ali i nekoliko malignih bolesti (dojka, bubreg, kolon) (29). Veća fizička aktivnost smanjuje uz ostale rizične faktore gojaznost i poboljšava metabolizam, ubrzava peristaltiku, smanjuje masnoće u krvi, stimuliše aktivnost limfocita i interleukina što se sve može smatrati smanjenjem rizika za nastanak karcinoma kolona (100). Ima izveštaja da smanjena fizička aktivnost kod gojaznih osoba značajno podiže nivo insulina i insulin-like growth faktora 1 (IGF-1) koji povećava rizik od nastanka karcinoma kolona (26). Izveštaji koji govore o značaju fizičke aktivnosti kod genetskih mutacija koje su povezane sa nastankom CRC-a kažu da su mutacije K-ras i p53 u direktnoj povezanosti sa fizičkom aktivnošću tako da se sa smanjenjem fizičke aktivnosti broj ovih mutacija povećava (101). Epidemiološka ispitivanja su pokazala da fizička aktivnost protektivno deluje na nastanak CRC-a distalnog i sigmoidnog kolona i rizik je dva puta manji u odnosu na neaktivne osobe (102).

Nađena je povezanost između gojaznosti, metaboličkog sindroma i dijabetes melitusa tip 2 i nastanka kolorektalnog karcinoma ali taj organospecifični rizik nije do kraja objašnjen (98). Hiperinzulinemija je prisutna za vreme rane faze tipa 2 dijabetesa i

prekliničke studije su pokazale da insulin stimuliše proliferaciju ćelija, smanjuje apoptozu a time podstiče tumorogenezu kolorektalnog tkiva (103). Međutim, odmah treba definisati i druge kofaktore koji u dijabetesu takođe imaju udela u nastanku karcinoma (104). To se pre svega odnosi na poremećaj metabolizma u različitim organima koji dovode do hroničih komplikacija i inflamacije kao potencijalno provocirajućih faktora u nastanku tumora debelog creva (105). I dijabetes melitus tip 2 i CRC imaju slične faktore rizika a to su gojaznost i fizička neaktivnost (106). Ta pozitivna povezanost se odnosi više na muškarce nego na žene, značaja ima i duži dijabetesni staž ali i pušenje kao dodatni faktor rizika koji povećava inzulinsku rezistenciju (107). Izgleda da visoke koncentracije insulina podstiču kolorektalnu karcinogenezu aktiviranjem IGF-1 ili hybrid insulina-IGF-1 na površnim ćelijskim receptorima tumora povećavajući biološku aktivnost tkiva (108). Ispitivanja su pokazala da pušenje povećava inzulinsku rezistenciju pa otud i nalazi da je CRC češći među pušačima (109). Giovannucci (110) nalazi da estrogen poreklom iz perifernih tkiva kod postmenopauznih žena koje su gojazne i imaju hiperinsulinemiju ima prokarcinogeni efekat, ali ne i kod žena koje su u reproduktivnoj fazi.

Unos masnih materija, slaba fizička aktivnost i gojaznost su povezane u metaboličkom putu CRC-a (111). Povećane masnoće u krvi indukuju porast broja aberantnih kriptalnih fokusa (ACF) (112). To je značajna lezija u karcinogenezi kolona. Većina studija promoviše hipotezu da je insulin glavni “grow” faktor za epitelne ćelije kolona čije povećane vrednosti u serumu menjaju proliferativni stepen aktivacijom inzulinskih receptora preko preko fosfatidilinozitol-3-kinaze. Ovi nalazi govore o značaju C-Jun-N terminal kinaze iz jetre koja se aktivira unosom masne hrane, dovodi do insulinske rezistencije i delovanja insulina kao promotera karcinogeneze (proliferativna aktivnost ćelija kolona izloženih visokim dozama masti) (113).

Kalkuloza žučne kese je česta bolest a operacija uklanjanja žučne kese, klasičnom hirurškom tehnikom ili laparoskopski je rutinska intervencija bez čestih komplikacija. Stanje posle holecistektomije rezultira promenama u sastavu žuči ali i količini koja može da kao posledicu toga izloži sluzokožu kolona karcinogenim uticajima sekundarnih žučnih kiselina (114). Većina objavljenih epidemioloških studija govori o slabom relativnom riziku za nastanak karcinoma kolona kod holecistektomisanih (115). Iz epidemioloških studija je teško izvesti neki zaključak sem o riziku rektalnog prema

karcinomu kolona i odnosu prema polnoj zastupljenosti (116). Najveći broj studija pokazuje pozitivnu povezanost između holecistektomije i rizika od nastanka kolorektalnog karcinoma proksimalne ali ne i distalne lokalizacije (116). Nema dokazane povezanosti između holecistektomije sa karcinomom rektuma (117). Izloženost mukoze kolona potencijalnim karcinogenima posle holecistektomije je jedini mogući mehanizam (115). Povećane količine žuči su stalno prisutne u fecesu i kod onih sa karcinomom ali i bez njega (114). Posle holecistektomije raste i koncentracija masti u stolici pa je očigledno da postoji udruženo delovanje nesvarenih masti i sekundarnih žučnih kiselina na sluznicu kolona (118). Slične rezultate nalazimo i kada je kalkuloza žučne kese u pitanju i tada postoji pozitivna korelacija, tako da možemo reći da je u pitanju kod oba slučaja uticaj samo litogene žuči na mukožu kolona. Postoji ideja da je verovatnije da postojanje polipa godinama pre holecistektomije sugerise dugotrajan uticaj žuči ali i drugih kofaktora u tumorogenezi (gojaznost, metabolički sindrom, hiperlipidemije) (119).

Izveštaj SZO iz 2002. saopštava da je procenat osoba koje piju alkohol i puše u poslednjoj dekadi povećan, naročito u zemljama u razvoju i tranziciji, dok se smanjuje u razvijenim zemljama zapada (120). Jedna skoro publikovana meta analiza je pokazala dva puta povećan rizik od CRC-a kod pušača više nego kod nepušača (109). Prema jednoj studiji preporučuje se rani skrining kod osoba starije životne dobi, pušača, muškaraca i sa familijarnom anamnezom (50). Konzumiranje alkohola je takođe povezano sa nastankom adenoma i karcinoma debelog creva (121). Smatra se da je rizik od nastanka tumora na debelom crevu kod uzimanja alkohola povezan sa porastom acetaldehida, abnormalnom DNA metilacijom, imunosupresijom, indukcijom P-450 enzima i aktivacijom jetrinih prokancerogena ili promenama u sastavu žučnih kiselina (122). Uloga vina u nastanku CRC nije ubedljiva (123). Liberman i autori sugerisu da oni koji piju vino nemaju povećanje rizika a da oni koji konzumiraju pivo i žestoka pića imaju dvostruko veći rizik za nastanak karcinoma debelog creva (124). Interesantna i dobro dokumentovana su bila ispitivanja Andersona i sar. (125) o prevalenciji CRC-a u alkoholičara starijih od 50 godina. Među ispitivanim osobama koje konzumiraju žestoka pića prevalencija karcinoma je 8,8%, a među onima koji piju više od 8 čaša nedeljno 26,3%. Među konzumentima piva taj odnos je 9,2%:21,7%, a vina 10,5% koji ne piju a

5,9% koji piju takođe preko 8 čaša na dan. Karcinom kolona dobijaju signifikantno više oni koji piju pivo i žestoka pića, a manje oni koji piju vino (125).

Kafa sadrži više od 100 hemijskih supstanci uključujući najviše antioksidante i antimutagene komponente. Kafa stimuliše motoriku naročito distalnog kolona i smanjuje vreme tranzita kroz debelo crevo i izlaganje mukoze kancerogenom fekalnom sadržaju (126). Većina meta-analiza i kohortnih studija pokazuje smanjenje rizika od nastanka CRC-a kod onih koji piju kafu (127, 128). Konzumiranje zelenog čaja nije pokazalo značaj u smanjenju CRC-a (129).

Bifidobakterije i laktobacili koji su u sastavu crevne mikrobiote, imaju značaja u smanjenju patogenih bakterija i regulišu inflamaciju u crevima, sintetišu folate i druge vitamine a time smanjuju oštećenja DNK i kolonsku proliferaciju ćelija (130). Laktobacili direktno redukuju mutagene efekte žučnih kiselina (131). Oni imaju značaja u procesima fermentacije obrađenog i prženog crvenog mesa gde smanjuju količinu heterocikličnih amina (132). Postoji više argumenata koji sugerišu značaj bakterijske flore kod ljudi za nastanak kolorektalnog karcinoma. Karcinom kolona je češći nego karcinom tankog creva ne samo zbog brzine tranzita već i zbog značajno veće koncentracije bakterija u debelom crevu (133). Smatra se da debelo crevo sadrži 100 triliona mikroorganizama (10 puta više od broja ćelija u ljudskom organizmu) i 10 do 100 puta više gena (mikrobni metagenom) nego ljudski genom. Dominantno fekalna mikrobiota (stari naziv crevna flora) sadrži oko 1000 vrsta bakterija među kojima su dominantni Firmicutes i Bacteroides (134). Neke od bakterija imaju direktan karcinogeni efekat na mukozi kolona na animalnom modelu (135). Može se beležiti povećana prevalencija cirkulišućih antitela protiv nekih kolonalnih bakterija i postoji jaka povezanost sa *Streptococcus gallolyticus* u osoba sa bakterijskim endokarditisom koji imaju karcinom kolona (136). Abdulamir i sar. (137) potvrđuju tu povezanost ali je seroprevalenca antitela protiv *Bacteroides* negativna. *Streptococcus bovis* endokarditis sugerise povezanost sa CRC-om pa se preporučuje kolonoskopija da bi se karcinom isključio (136). U toku su detaljna, komparativna ispitivanja crevne mikrobiote u fecesu i tumorski izmenjenoj sluznici kolona što će značiti progres u novim saznanjima u ovoj problematici. Neka ispitivanja su pokazala postojanje povezanosti sa nekim drugim bakterijama crevne flore kao što su *Bacteroides fragilis* a najnovijim istraživanjima je dokazama prevalenca *Bacteroides fragilis* toksin gena u mukozi kolona kod bolesnika sa CRC-om (138).

Prisustvo infektivnih agenasa koji bi mogli biti potencijalno kancerogeni dakle privlače pažnju istraživača. Otkriće *Helicobacter pylori*, gram negativnog mikroorganizma, podstaklo je brojna ispitivanja njegove povezanosti sa kolorektalnom neoplazijom (139). Poznato je da je ovaj mikroorganizam povezan sa peptičkim ulkusom, karcinomom i MALT limfomom želuca a da „cytotoxin associated gene A positive“ podtip (Cag A+) ima velikog značaja za inflamaciju, ulkusnu bolest i malignitet (140). Ima ideja da hipergastrinemija kod *H. pylori* infekcije ima značaja u nastanku kolorektalnog karcinoma kao „putative trophic factor“ za sluznicu debelog creva (141). Hipergastrinemija pokazuje povezanost sa 3,3 povećanjem RR u nastanku CRC-a i 8,9% CRC-a kod onih sa povećanim nivoom gastrina iz želuca (142). Danas se naučnici bave ispitivanjem različitih „Novel“ virusa koji su možda povezani sa nastankom CRC (143). Humani polioima virus – (Jonh Cunningham virus (JCV) je prisutan kod ljudi i nađen je T antigen DNA sekvence u mukozi ljudskog kolona i CRC-u PCR amplifikacijom što pokazuje da bi ovaj virus potencijalno mogao biti karcinogen (144).

Značaj stresa je posebno zanimljiv kada se uzme u obzir psihološki profil osobe koju ispituje, njegove posebne karakteristike u određenom trenutku, trajanje, intenzitet i druge okolnosti koje mogu na njega da utiču. Psihološki profil je nepromenljiv a reakcija skoro nepredvidiva pa ih svakodnevni ili povremeni stres nakratko menja. Psihološki profil određene ličnosti i njeno regovanje na stres su prema većini autora od značaja u nastanku različitih bolesti pa i karcinoma. Stres čini više različitih stimulusa koji oštećuje organizam preko stres hormona – kortikotropnog rilizing faktora (CRF) čiji se efekat na zid creva odvija preko mast ćelija, tako što se njihov broj povećava a u eksperimentu na životinjama je pokazano da je povećana propustljivost crevnog zida u tim uslovima (145). Direktan produkt delovanja CRF-a na mast ćelije su histamin, serotonin i triptaza (146) što je povezano sa aktivacijom crevnih neurona pa i pojavom bola kod osoba sa IBS-om (147). Impulsi snažnih emocija iz temporalnog režnja oslobađaju CRF što bi se moglo tumačiti trasferom psihičkih promena u somatske promene. Fiziološki stres kod gojaznih osoba izazvan gladovanjem dovodi do promene crevne flore (148) sa imunomodulatornim posledicama (149) a sa poremećajem permeabiliteta dolazi do pojačane produkcije proinflamatornih citokina (150). Nema sigurnih dokaza da emocije i stres mogu sami od sebe da dovedu do nastanka karcinoma ali se danas smatra da je stres samo okidač u lancu mnogobrojnih

spoljašnjih uticaja koji mogu dovesti do maligne transformacije ćelije. Današnji stil života, način ishrane i stres sastavni su deo savremenog sveta koji uz nasledni faktor svakako doprinose nastanku karcinoma. Jedan od dokaza da način života utiče i na pojavu karcinoma jeste incidencija karcinoma kolona u Africi gde ona iznosi 3-5/100.000 stanovnika za razliku od razvijenog sveta gde ona iznosi 40-50/100.000 stanovnika (7). Svakodnevni emotivni stresovi mogu da podstaknu rast tumora, tvrdi grupa naučnika predvođena genetičarem Tain Ku sa Jejla. Rad objavljen u časopisu „Nature“ posle ispitivanja na genima vinske mušice je pokazao da stresovi dovode do mutacija u različitim ćelijama i mišljenja su da je to mogući put do karcinoma (151).

Stres se inače definiše kao individualni osećaj visokog stepena neprijatnosti iz okoline ili samog organizma kao posledice subjektivne procene na nastalu situaciju (152). Osnovno pitanje u stresu je njegov intenzitet i frekvencija događaja ali nije moguće isključiti ni ličnu procenu koja zavisi od karaktera same ličnosti. Pitanje je takođe i da li je stres akutan ili posledica hroničnog događanja. Smatra se da hronični stres menja naše navike tako da neke osobe više jedu, neke manje, ishrana je nekada sa više masnoća ili proteina, manje je fizičke aktivnosti ili dolazi do slabljenja mogućnosti normalnog sna što sve govori o kompleksnom problemu stresa kao takvog i našeg odnosa prema njemu (153).

Malo je studija koje pokazuju da postoji korelacija između stresa i rizika od nastanka karcinoma. Danska kohortna studija (2007.) je saopštila da je rizik od nastanka karcinoma kolona u njihovih ispitanika u žena nizak a kod muškaraca ne postoji (154). Dve studije su pratile potencijalni rizik od nastanka karcinoma kod stresa vezanog za posao (traženje posla, gubitak posla, kontrole na poslu) i posle 30 godina nije nađena povezanost (155). Jedna druga studija Courtney-a i sar. je ispitivala odnos stresa sa nastankom CRC-a među 569 slučajeva i 510 kontrola. Stresni događaji su praćeni 10 godina u obe grupe. Autori nalaze relativno jaku povezanost između problema na poslu i kod kuće i nastanka CRC-a. Oni navode umereno povećanje rizika kod smrti supružnika ali ne nalaze jasnu povezanost sa drugim tipovima stresnih događaja kao što su smrt dece, razvod ili finansijski problemi (156). Kvikstad i sar. nalaze smanjen rizik za nastanak CRC-a među razvedenim ženama ali bez rizika kod smrti muža u velikoj studiji (157). Isti autori nisu našli povećan rizik od nastanka karcinoma kod žena kojima su umrla deca (158). U izraelskoj studiji Levava i sar. rizik od nastanka CRC-a je bio slab među majkama i očevima koji su izgubili sinove (159).

Jedina studija u kojoj je nađena povezanost između svakodnevnog stresa i CRC-a je japanska kohortna studija mortaliteta od CRC-a. Oni su našli 1.64 puta veću smrtnost od CRC-a kod žena ali ne i kod muškaraca (160).

Dugotrajni stres perzistentno aktivira hipotalamično-hipofizno-adrenalnu (HPA) osovinu čime se povećava produkcija kortikosteroida i kateholamina što suprimira imunsku funkciju i slabi sposobnost prepoznavanja i smrti izmenjenih ćelija (161). Stres u animalnom modelu smanjuje citotoksičnu aktivnost T ćelija i NK ćelija i generalno smanjuje imunološki odgovor (161). Muškarci u odnosu na žene imaju veći porast kortizola (162) što objašnjava veći rizik kod muškaraca nego kod žena. Poznato je da je sa stresom povezan porast gojaznosti i insulinske rezistencije delovanjem HPA osovine ali i promena u ponašanju (dijeta i fizička aktivnost) (163). U eksperimentu je dokazano da HPA put doprinosi mutaciji gena mPer 2 u miševa ali da takođe dolazi i do oštećenja DNA repair gena čime se otvara mogućnost nastanka mutiranih ćelija (164).

Efekti stresa su povezani sa ljudskom ponašanjem i prirodom ličnosti pojedinca. Neki uspevaju da stres uvedu u mirne tokove dok ga drugi spram svoje prirode doživljavaju traumatičnije i tragičnije. Prisustvo depresije ili anksioznosti sa ljutnjom, srdžbom ili optimističkim pogledom na svet menja i stresni doživljaj a samim tim i mogućnosti izmene u balansu našeg organizma sa okretanjem prema zdravlju ili bolesti (154).

1.5. PATOGENETSKI MEHANIZMI U NASTANKU KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Incidencija kolorektalnog karcinoma je najčešća među malignim tumorima digestivnog trakta kod nas i u svetu (7). Odgovor se delom krije u položaju debelog creva i njegovim morfološkim karakteristikama. Debelo crevo predstavlja završni deo digestivnog tubusa, dužine je oko 2 m i podeljeno je na ushodni kolon (colon ascedens), poprečni kolon (colon transfersum), nishodni kolon (colon descedens) i sigmoidni kolon (colon sigmoideum) sa završnim crevom (rectum). Bogate je vaskularizacije koja potiče od gornje i donje mezenterične arterije kao i gornje, srednje i donje hemoroidalne arterije. Anatomski, zid debelog creva ima četiri sloja i to tunicu mucosu sa tri podsloja, tunicu submucosu, tunicu muscularis i tunicu serosu (165). Najvažnija funkcija debelog creva jeste apsorpcija vode i elektrolita, formiranje stolice i njeno kretanje ka rektumu (166). Značajan razlog za nastanak karcinoma debelog creva jeste njegova velika površina

(promer creva 5 cm) koja je u kontaktu sa svarenom hranom, razgradnim produktima, različitim hemijskim materijama, toksinima i izložena njihovim nepovoljnim uticajima. Sledeći razlog štetnog delovanja swarene hrane je vreme tokom koga je crevni sadržaj u kontaktu sa sluznicom a ono iznosi oko 6 sati što pojačava štetne efekte (166). Ne sme se zanemariti ni značaj prisutne bakterijske flore u debelom crevu, njen uticaj na sadržaj u lumenu i hemijske promene koje se u njemu dešavaju i nepovoljno deluju na sluznicu. Na oštećenje sluznice debelog creva deluju i različiti faktori, kako oni dospeli iz hrane tako i naše životne navike, biološko stanje organizma, starenje sa svojim karakteristikama i naravno ćelijski ciklus rasta, obnavljanja i smrti ćelije koji su pod direktnim uticajem imunološkog i hormonalnog statusa organizma. Oni svi zajedno deluju na molekularne puteve i mutacione rizike našeg genetskog sastava (167). Većina kolorektalnih karcinoma nastaje sporadično kao rezultat akumulacije genetskih varijacija u sadejstvu sa različitim spoljašnjim uticajima, kao rizičnim faktorima (168). Vogelstein i sar. su napravili algoritam genetskih događaja u karcinogenezi CRC. Prema njihovom modelu, sporadični karcinom nastaje kao posledica niza genetskih promena koji delovanjem na sluznicu kolona od normalnog epitela dovode do nastanka karcinoma. Taj kontinuirani proces traje godinama i sporo napreduje od prve prekursorke lezije – adenomatoznog polipa (30). Polipi su posledica hiperproliferacije epitela mukoze kolona i smatraju se benignim tvorevinama. Dele se u dve velike grupe: prva grupa su neneoplastični ili hiperplastični polipi a druga neoplastični ili adenomi. Hiperplastični polipi su benigne promene koje predstavljaju blede sesilne čvoriće veličine do 5 mm koji retko imaju peteljku. Nema dokaza da maligno alterišu i obično se se smatraju tvorevinama koje nastaju pod uticajem mikrookoline a broj im se povećava sa godinama starosti. Druga velika grupa, neoplastični polipi ili adenomi mogu da se transformišu u karcinom. Na osnovu histološke građe su podeljeni na tubularne, vilozne, tubulovilozne, flat i nazubljene adenome. Tubularni adenomi su obično sesilni, dok su vilozni većih dimenzija, somotaste površine i većeg malignog potencijala od tubularnih (169). Maligni potencijal adenomatoznih polipa osim veličine i strukture udružen je i sa stepenom displazije koja može biti „low grade“ ili „high grade“ (veći stepen maligne alteracije) (29). Tubularni tip adenoma ima potencijal od 5% za nastanak CRC-a, tubulovilozni 20%, a vilozni adenom 40%. Sama veličina polipa ima različiti maligni potencijal: ispod 1 cm rizik je ispod 1%, veličina od 1 cm 10%, a 2 cm 15% rizika (170). Kada polip dostigne

veličinu od 1 cm invazivni karcinom se može razviti u narednih 1-14 godina, u proseku za 7 godina. Kada se invazivni karcinom definitivno ispolji prisutan je u stadijumu Dukes A dve godine, za nastanak stadijuma Dukes B potrebna mi je još jedna godina, i još jedna do Dukes C stadijuma. Tek posle 4 godine počinje proces metastaziranja prema navedenoj progresiji promena (171). Fokalni karcinom u adenomu je invazija karcinoma do lamine muscularis mucosae i ne zahvata limfne puteve, pa je takav polip (karcinom) moguće odstraniti endoskopskom ili hirurškom resekcijom. Ako su kancerske ćelije infiltrirale muscularis mukoza i submukoza rizik da postoje metastaze ide do 10%. Zbog toga je neophodna resekcija polipa in toto i identifikacija baze polipa (172). U ovim slučajevima je hirurška intervencija neophodna. Rizik od nastanka novog karcinoma iznosi između 15 i 50% pa se kolonoskopije moraju ponavljati u odnosu prema broju polipa, veličini i stepenu displazije. Kod bolesnika sa niskim rizikom kontrola je potrebna posle 1 godine (polip manji od 1 cm, srednje teška displazija, pedunkularni). Ako je kontrolni nalaz uredan sledeće kolonoskopije se mogu raditi na 3 do 5 godina kod niskog rizika, ili na 2 godine kod postojanja visokog rizika (prečnih polipa veći od 1 cm, postojanje visokog stepena displazije ili polip na široj osnovi) (173).

Postoje dve teorije o nastanku kolorektalnog karcinoma. Prva je „adenom-karcinom sekvenca“ koja govori da je 80% svih CRC nastalo iz polipa–adenoma. Druga teorija objašnjava nastanak „*de novo*“ u čijoj se osnovi nalaze „flat adenomi“ na makroskopski neizmenjenoj mukozi koji imaju brzu progresiju i nepovoljan klinički tok (174). Redosled događanja adenom-karcinom sekvenci najbolje su opisali Hill i sar. (175). Početna promena je proliferacija kriptalnog epitela sa postepenim porastom adenomatoznog polipa, nastankom neravne površine i pojavom displazije epitela. Displazija-karcinom sekvenca sledeća je stepenica u razvoju karcinoma koja zahteva vreme uz sve izraženije poremećaje mehanizama kontrole rasta (176). Model nastanka kolorektalnog karcinoma opisuje genetske promena i odvijanje transformacije adenom-karcinom sekvence (177). Prema tom modelu kolorektalni karcinomi su rezultat aktivacije mutiranih onkogeni i inaktivacije tumor supresorskih gena. Potrebno je 4 do 5 mutacija za nastanak malignog tumora dok je ukupan broj genskih promena važniji od redosleda mutacija. Mutacije tumor supresorskih gena doprinose specifičnoj fenotipskoj promeni i kod heterozigota. APC mutacija je prva u procesu maligne transformacije. Nasledne mutacije ovog gena se nalaze kod bolesnika sa familijarnom adenomatoznom polipozom (FAP), dok se one koje su stečene pojavljuju vrlo

rano u nastanku karcinoma kolona a mogu se naći i kod karcinoma želuca i pankreasa. APC gen je lokalizovan na 5. hromozomu u regionu 5q21-22 (178). Osobe sa naslednom mutacijom ovog gena kod FAP-a imaju stečenu mutaciju na drugom alelu, kod bolesnika sa sporadičnim CRC-om moraju se dogoditi dve stečene mutacije kako bi došlo do ekspresije fenotipa. Zato se adenomi u FAP-u stižu ranije, već u detinjstvu za razliku od sporadičnih adenoma kada se to događa u odrasloj dobi. Ta rana proliferativna aktivnost na polipu nastaje na malom delu sluznice kolona i njenim laganim rastom pod uticajem APC gena (178). U ovim ranim procesima adenom-karcinom sekvence prisutna je i DNK hipometilacija čija uloga nije do kraja jasna ali izgleda da utiče na mitotsku aktivnost i organizaciju hromozoma (179). Da bi se nastavio rast adenoma mora da dođe do K-ras mutacije onkogenične čiji je lokus na kratkom kraku dvanaestog hromozoma (180). U ovom stadijumu polip nastavlja da se povećava. Mutacije K-ras onkogenične su prisutne u oko 50% sporadičnih kolorektalnih karcinoma (181). U ovoj fazi dolazi do gubitka još jednog supresorskog gena na hromozomu 18q. Ovaj tumor supresorski gen DCC (deleted in colon cancer) osigurava adheziju među ćelijama. Samo 11% malih tubularnih ili tubuloviloznih adenoma ima deleciju alela ovog lokusa, za razliku od 47% adenoma sa žarištima karcinoma i 73% invazivnih karcinoma (182). Pronađen je još jedan tumor supresorski gen na 18q21 kao DCC. Ovaj gen ima naziv DPC4 Smad 4 (deleted in pancreatic cancer) i potvrđena je njegova uloga u karcinogenezi kolona (183). Delecija dela hromozoma gde se nalazi neki tumor supresorski gen omogućava ekspanziju određenog kлона ćelija. Na taj način ćelija gubi sposobnost da u toku naredne mitoze podeli tetraploidno jedro na dva diploidna para što dovodi do stvaranja ćelija sa viškom (hiperploidne) i manjkom (hipo ili aneuploidne) genetskog materijala. Smatra se da izuzetno aneuploidne ćelije imaju visoku sposobnost metastaziranja (184). Ovaj stepen maligniteta nije još pravi već predstavlja najteži oblik displazije (karcinom in situ). Da bi došlo do invazivnog rasta poznog adenoma u karcinom potreban je gubitak alela na kratkom kraku hromozoma 17 gde se nalazi lokus tumor supresorskog gena p53. Mutacija p53 gena spada u grupu najčešćih genetskih promena u humanim tumorima (185). Gen p53 se opisuje kao „čuvar genoma“ i on prepoznaje oštećenje DNK i tada zaustavlja ćelijski proces (daje ćeliji dovoljno vremena da popravi oštećenje) ili indukuje „programiranu smrt ćelije“ ili apoptozu u ćelijama gde je oštećenje preveliko za oporavak (185). Gubitak te funkcije dovodi do dalje deobe ćelije sa genetskim oštećenjem što je osnova za nastanak malignog tumora (186).

Opisani redosled događaja u karcinogenezi je tipičan ali ne i uvek obavezan i nije prisutan u svim tumorima kolorektuma (185). Da bi maligne ćelija dobila sposobnost metastaziranja potrebno je da se odigraju neke dopunske genetske promene. Značajnu ulogu u tom procesu imaju ekspresija c-myc onkogeni i delecija dugog kraka hromozoma 18 na nivou gena p53 (187). U sporadičnom kolorektalnom karcinomu gubitak alela je nađen u skoro svim hromozomima. Najčešće mesto alteracije hromozoma je kratki krak hromozoma 17 kod 75% svih tumora. Alteracija na 17q se javlja u preko 70% tumora, na 5q u više od 50% bolesnika. Takođe u regionu hromozoma 1q, 4q, 6p, 8p, 9q i 22q alteracije su nađene u 25 do 50% bolesnika sa karcinomom kolona (177).

Posebno mesto u karcinogenezi pripada delovanju slobodnih radikala u svakoj od faza nastanka tumora. U relaciji oksidativni stres-karcinogeneza postoji jedna dilema; da li je nenormalnost u prooksidantnom ili antioksidantnom potencijalu ćelije jedan od uzroka karcinogeneze? Mnoga saznanja idu u prilog pretpostavci da je oksidativni stres jedan od uzroka karcinogeneze (188).

U okviru molekularnih istaživanja poslednjih godina pronađene su nove genetske promene koje sudeluju u nizu adenom-karcinom sekvence kao što su promene na genima koje kodiraju ciklooksigenazu 2 (COX2) i deluju na nivou APC gena, kao i TGF- β receptor na nivou p53 (20).

Kolorektalni karcinom se dakle danas opisuje kao posledica genetske nestabilnosti sa nagomilavanjem genetskih grešaka. Ova transformacija je višestepeni proces koji traje godinama u kome se normalni epitel kolona transformiše prvo u adenomatozni polip a zatim u invazivni karcinom (21). Genomska nestabilnost je važan događaj u nastanku CRC-a koga prate tri molekularna puta u karcinomskoj progresiji. Supresorski put karcinogeneze je tradicionalni model opisan od strane Fearona i Vogelsteina (177) a čiji se molekularni profil karakteriše hromozomskom nestabilnošću (CIN) koja dovodi do nastanka hereditarnih i sporadičnih karcinoma (189). Drugi put je mutatorni čiji mehanizmi podrazumevaju oštećenje mehanizama za popravku pogrešno spojenih baza u DNK a bazira se na mikrosatelitskoj nestabilnosti (MSI). Treći, metilatorski put odgovara metilatorskom fenotipu CpG ostrvaca (CpG island methylator phenotyp) (190). Sporadični karcinomi debelog creva nastaju stečenim somatskim mutacijama u sva tri gena (APC, KRAS i p53) u klasičnom opisu ali je dokazano da na ovaj način tumor

nastaje samo kod 10% od svih pacijenata sa CRC-om (191). Noviji izveštaji govore da ove mutacije predstavljaju alternativne puteve karcinogeneze povezane sa specifičnim hromozomskim aberacijama a da nisu linearni model karcinogeneze (192). Najranija neoplastična lezija u ovom modelu karcinogeneze je aberantni kriptalni fokus (ACF) koji se opisuje kao malo područje na normalnoj sluznici sa uvećanim kriptana (191).

Oko 85% sporadičnih CRC nastaje putem hromozomske nestabilnosti (CIN) koja uključuje somatske mutacije protoonkogeni i tumor supresorskih gena a karakteriše se gubitkom alela, hromozomskom amplifikacijom, translokacijom i delecijom najčešće za 5q (APC gen), 8p,17p (p53 gen) i 18q (geni DCC, SMAD2 i SMAD4). Ovim procesima dolazi do disregulacije ćelijskog ciklusa i inhibicije apoptoze, a gubitkom sekvenci u jednom od roditeljskih hromozoma i do gubitka heterozigotnosti (193). Oko 15% bolesnika sa CRC-om ima mikrosatelitnu nestabilnost (MSI) koja nastaje kao posledica inaktivacije nekog od gena koji je uključen u mehanizme reparacije DNK nakon replikacije. Inaktivacija ovih gena može biti nasledna (kod Lynch sindroma) ili stečena kao kod sporadičnih karcinoma. Ovaj MMR (mismatch repair mehanizam) je pod kontrolom najčešće MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2 gena (194). Zbog njegovog oštećenja, metilacijom promotorskog regiona hMLH1 dolazi do akumulacije pojedinačnih nukleotidnih mutiranih sekvenci u formi mikrosatelita, tj. dolazi do mikrosatelitnu nestabilnosti. Mutacija TGF, EGFR ili BAX gena koji poseduju mikrosatelite ima za posledicu hiperproliferaciju ćelija i inhibiciju apoptoze (194).

Treći molekularni profil u karcinogenezi debelog creva je metilatorni fenotip gde epigenetskim mehanizmima dolazi do utišavanja gena (epigenetic silencing) (195). Metilacija se odvija u promotorskom regionu tumor supresorskih gena i nastaju CpG ostrvca (citozin p guanin nukleotidi) (196) koja predstavljaju klastere koji sadrže rezidue citozina i guanina. Ovaj CpG metilacioni fenotip ili CIMP (CpG island methylator phenotyp) inaktivira na ovaj način veliki broj tumor-supresorskih gena (197). Smatra se da mehanizam metilacije promotorskih regiona igra ulogu u nastanku 35% CRC (189). Za razliku od klasičnog adenom-karcinom puta metilatorski put započinje od prekursorskih lezija zvanih sesilni rećkavi adenomi (sessil serrated adenoma), pa se često ovaj put zove i serrated pathway. Karcinomi koji nastaju na ovaj način imaju visoko prisustvo BRAF mutacija (90%) koje dovode do CIMP fenotipa, a mogu biti i MSI-H i MSS (198, 190).

Geni odgovorni za jedan od mehanizama reparacije DNK su MMR geni (mismatch repair) čiji proteinski produkti imaju ulogu u korekciji grešaka nastalih prilikom DNK replikacije. Na postojanje poremećaja u ovim genima je ukazivalo otkriće postojanja mikrosatelitne nestabilnosti DNK u karcinomu kolona. Ova nestabilnost se manifestuje kao insercija ili delecija u visoko repetitivnim sekvencama DNK (182). MSI je nađena prema nekim ispitivanjima u tumorskom tkivu 28% bolesnika sa kolorektalnim karcinomom (199), sa većom učestalošću među karcinomima proksimalnog nego distalnog dela kolona. Ovi tumori imaju bolju prognozu nego oni bez MSI (200). Aaltonen i sar. (201) su 1993. godine našli prisustvo REP-a (replicative error) samo u 16% sporadičnih CRC-a što ukazuje da MSI nije presudan faktor u ranoj progresiji tumora. Tako je značaj MMR gena u sporadičnim CRC-u ograničen na malu populaciju pacijenata koji su REP pozitivni (202).

Ispitivanja su pokazala da u kolorektalnom karcinomu pored aktivacije K-ras gena učestvuje i amplifikacija onkogeni c-myc i c-erb B2 što potvrđuje mišljenje da prekomerna produkcija onkoproteina koji su po funkciji receptori za epidermalni faktor rasta od značaja za proliferativni potencijal maligne ćelije kolorektalnog karcinoma (203). Mutacija gena Smad-2 i Smad-4 predstavljaju česte genske lezije koje vidimo kod kolorektalnih karcinoma. (204). Smatra se da su ovi proteini od ključnog značaja za održavanje signalne kaskade TGF beta (205) i da defekti u transdukciji mogu da ubrzaju promene koje dovode do adenoma i karcinoma debelog creva (206).

U kontroli ćelijskog rasta poseban značaj imaju hormoni „stresa“, Hsp70 i Hsp90 (heat shock proteins) koji učestvuju u kontroli rasta i diferencijacije, a štite ćelije od programirane smrti (207). Njihova sinteza je jako povećana u ćelijskom stresu i smatra se da oni u tim stanjima stabilizuju ćelijske procese i imaju protektivnu ulogu u obnavljanju oštećenja ćelija izazvanih stresom (208).

Najčešći su sporadični karcinomi kolona koji obuhvataju 60-80% svih CRC-a i o njima je bilo govora u prethodnom poglavlju. Forma familijarnih karcinoma kolona se odnosi na pojavu karcinoma kolona u pojedinim porodicama, ali se bolest ne može svrstati u grupu hereditarnih karcinoma jer nisu otkrivene nasledne zakonitosti. Ona je druga po učestalosti kod karcinoma kolona i javlja se u procentu oko 10%. Hereditarne forme CRC-a se najređe javljaju i zajedno sa familijarnom formom iznose 20-30% svih CRC-a, ali samo 5% ovih tumora ima germinativnu mutaciju (19).

U hereditarne sindrome spadaju: nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC) ili Lynch-ov I i II sindrom (njegove fenotipske varijante su Nuir Torre sindrom, Turcotov sindrom kao i sindrom konstitucionalnog deficita gena za reparaciju DNK (moć Lynch III), familijarna polipoza sa podgrupama (Gardnerov sindrom i MYH-udružena polipoza), Peutz-Jeghersov sindrom (na terenu hamartomatoznih polipa) (209). Hereditarni sindromi imaju germinativne mutacije u specifičnim genima: na APC genu, hromozoma 5 u FAP sindromu, i mutacije gena odgovornih za reparaciju grešaka na DNK nazvanih MMR (mismatch repairs genes) kod HNPCC. Ove mutacije povećavaju rizik od nastanka CRC-a u poređenju sa opštom populacijom (210). FAP je prvi od polipoznih sindroma koji je prepoznat a karakteriše se visoko penetrantnim autozomno dominantnim poremećajem zbog mutacije APC gena na hromozomu 5q21. APC je u grupi supresorskih gena i njegova inaktivacija je slična početnoj promeni u sporadičnom kolorektalnom karcinomu (mutacija u FAP-u je nasleđena a u sporadičnom obliku nastaje tokom života). Više od 95% pacijenata ima mutaciju APC gena pri monoalelnoj analizi (211). Penetracija gena je 100% pa se odmah po otkrivanju polipoze mora uraditi profilaktička kolektomija i to pre 40. godine života (212).

Hereditarni nepolipozni karcinom kolona (HNPCC) drugi je najvažniji hereditarni karcinom, gde karcinom ne nastaje na terenu polipoze u čemu se razlikuje od FAP-a. Još je ranih devedesetih godina identifikovana genetska osnova HNPCC koju označava germinativna mutacija nekog od gena koji učestvuju u mehanizmu reparacije DNK, a to su MMR geni. Od njega se češće javlja i oboleva 5 do 8% svih kolorektalnih karcinoma (213). Kolorektalni karcinom se razvija do 40. godine i najčešće je lokalizovan u proksimalnim delovima kolona sa mogućim prisustvom multiplih karcinoma (sinhronih i metahronih) a histološki se radi o slabo diferentovanom adenokarcinomu mucinoznog tipa (214).

Kada postoji mikrosatelitna nestabilnost CRC-a mora se postaviti pitanje da li se radi o hereditarnoj formi ili je to sporadična forma kolorektalnog karcinoma. Pre svega se moraju koristiti jasni klinički kriterijumi za Lynch-ov sindrom, kao i jasne histološke karakteristike. To su porodična anamneza, polne razlike, lokalizacija tumora i patohistološki pregledi (215).

Posebno interesovanje danas podrazumeva ispitivanja koja se tiču povezanosti između rizičnih faktora, naročito iz hrane sa ćelijskim metabolizmima i molekularnim

putevima. Poremećaj metilacije na nivou ćelije, odnosu pojava hipometilacije pripada ranoj fazi adenom-karcinom sekvence a izgleda da je povezana sa nekim faktorima iz naše ishrane. Metilacija je pod genetskom kontrolom a ekspresija gena metil transferaze je značajno povećana u sluznici pacijenata sa karcinomom, ali značajno viša u tkivu adenoma ili tumora (216). Giovanucci i sar. (67) su pokazali da visok sadržaj folata, nizak sadržaj metionina uz prisustvo alkohola predstavljaju rizik za nastanak adenoma i karcinoma, što potvrđuje tezu o značaju poremećaja metilacije u ćeliji. Morotomi i sar. su postavili hipotezu da su masti važne u karcinogenezi kolona zbog toga što su izvor diacil-glicerola (217). Intracelularni diacil-glicerol je bitan deo puta koji vodi od RAS aktivacije posredstvom G proteina ili faktora rasta preko receptora do aktiviranja protein kinaze C, fosforilacije proteina i ćelijskog „turnovera“. Autori smatraju da interakcija masti, žučnih kiselina i bakterija u debelom crevu proizvodi višak intracelularnog diacil-glicerola koji će imitirati i amplifikovati signale ćelijskog umnožavanja (217). Povrće i voće sadrži veliku grupu antikancerogenih materija (folate, karotenoide, askorbinsku kiselinu, flavinoide, izotiocianate i indole). Put od prokarcinogena do umnožavanja kancerske ćelije ide preko umnožavanja abnormalne DNK i njenih proteina. Različite fitohemikalije mogu da izmene tok karcinogeneze, da ga povećaju ili da ga upute u poželjnom smeru (218).

1.6. MORFOLOŠKE, KLINIČKE I DIJAGNOSTIČKE KARAKTERISTIKE KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Svi kolorektalni karcinomi potiču iz jedne maligno promenjene ćelije ali se ipak njihov rast i izgled makroskopski razlikuje. Pa tako, karcinomi proksimalnog kolona su najčešće polipoidnog ili fungoidnog izgleda sa tendencijom rasta ali najčešće bez okluzije lumena. Tumori distalnog kolona imaju karakteristike infiltrativno-ulceroznog rasta i u vidu prstena sužavaju lumen sa zahvatanjem čitave cirkumferencije zida sa slikom opstrukcije kolona. Oba tipa infiltrišu zid creva da bi se pojavili subserozno ili serozno kao čvrste mase. Uticaj makroskopskog izgleda na prognozu nije dokazan, izuzev za redak infiltrativni oblik koji ima lošu prognozu (219). Najčešći maligni tumori debelog creva histološki su adenokarcinomi i vide su u 98% bolesnika. Stepent diferentovanosti procenjuju patolozi na osnovu stepena anaplazije, ćelijskog i jedarnog polimorfizma, pojave hiperhromatina i drugih parametara pa se tako razlikuju 4 stepena:

dobro diferentovani CRC čije su tumorske karakteristike slične normalnom epitelu kolona sa celularnim polaritetom koji je blago narušen, srednje ili umereno diferentovan gde je tumor sastavljen iz regularnih i lako iregularnih tubula dok je celularni polaritet narušen ili izgubljen. Slabo diferentovan tumor ima sve karakteristike karcinoma kolona i jedva je sličan normalnom epitelu kao i nediferentovani kolorektalni karcinom gde nema glandularne diferencijacije (obuhvata sitnoćelijski i nediferentovani tip CRC-a. Tumori se dele i na dva stepena: tumore niskog stepena maligniteta (low grade) koji obuhvataju dobro i srednje diferentovane karcinome i tumore visokog stepena maligniteta (high grade) koji obuhvataju slabo diferentovane i nediferentovane CRC (220). Prema nalazima iz literature slabo diferentovani karcinomi se sreću u 20-25% reseciranih karcinoma (27). Ostali tipovi histološke klasifikacije su mucinozni adenokarcinomi koji sekretuju mucin u zid creva. Sekrecija u zid dovodi do njegove disekcije i time olakšava širenje tumora pa se ovaj histološki tip CRC-a smatra pokazateljem loše prognoze kod ovih bolrsnika (221). Karcinomi ćelija “pečatnog prstena” (zbog nakupljanja intracelularnog mucina), sitnoćelijski karcinom (sličan karcinomu pluća), skvamozni i adenoskvamozni karcinom, kao i nediferentovani karcinom su ređe forme CRC-a. Najređe se sreću karcinoidi, limfomi, kao i gistomi (220).

Širenje karcinoma ima nekoliko puteva, a jedan od njih je i širenje tumora koji zahvata serozu na okolne organe. Drugi put je limfogeni, dok je treća mogućnost hematogena. Pošto se najveći deo venske krvi iz debelog creva drenira kroz portnu venu, onda je razumljivo da je jetra mesto hematogenog širenja CRC-a. Danas postoji više sistema za klasifikaciju CRC-a ali su u najširoj upotrebi dva: Astler-Coller-ova i TNM klasifikacija (222, 223). Osnova svih klasifikacionih sistema uzima za prognostički značaj stepen tumorske invazije i metastatski potencijal (pre svega u limfne čvorove). Preoperativno se postavlja kliničko dijagnostički stejdžing, intraoperativno hiruruški a postoperativno patološki stejdžing. Dijagnostički stejdžing ima značaja u proceni određivanja metode lečenja u inicijalnoj fazi dok su ostali od značaja za određivanje postoperativnog tretmana.

Klinička slika u početku bolesti nije ubedljiva pa se i sa dijagnozom često kasni. Lokalizacija tumora može da ukaže na vrstu simptoma bolesti obzirom na morfološku strukturu tumora koja se razlikuje u levom i desnom kolonu (15). Tumor desne polovine

kolona je proliferativan, egzofitičnog rasta koji ne prati rast strome pa su krvni sudovi fragilni i okultno krvarenje dovodi do anemije kao prvog znaka tumora koji prati malaksalost i slabost (224). Retko je tumor palpabilan, kad je veliki i raste bez drugih simptoma jer je debelo crevo u tom delu široko. Tumore levog kolona i rektuma prati češća pojava sveže krvi u stolici a bolesnici beleže i promene u pražnjenju jer tumori ovog dela kolona sužavaju lumen (224). Bolovi u trbuhu mogu da nastanu zbog opstrukcije lumena i uvođu su u prekid pasaže creva ili su posledica infiltracije okolnih organa ili nerava ali su često i kasni znak postojanja tumora. Gubitak na težini je relativno kasni znak postojanja tumora. Redak znak je i perforacija kolona sa peritonitisom što se najčešće događa u cekumu (225). Postavljanje tačne dijagnoze uvek zavisi od dobro postavljene anamneze i kliničkog pregleda. Od njih zavisi dalji dijagnostički tok kako bi se odredila tačna procedura daljih pregleda i postavila tačna dijagnoza. Studija sa Islanda (224) pokazuje statistički signifikantnu povezanost između simptoma bolesti, tumorske lokalizacije i stepena uznapredovalosti tumora (stage). Povezanost između TNM stadijuma sa tumorskom lokalizacijom je novina i značaj ove studije. Pojava krvi i lokalizacija u levoj polovini povezana je sa nižim TNM stadijumom a anemija, bolovi i akutni simptomi sa višim TNM stadijumom. Kod 30%, dijagnoza se postavlja slučajno, između 50 i 70% su imali simptome bolova u trbuhu, pojavu sveže krvi u stolici ili promene u pražnjenju stolice. Ispitivanja drugih autora su pokazala da anemija signifikantno korelira sa tumorom desnog kolona, a krv u stolici, tenezmi, neuredno pražnjenje sa tumorom levog kolona (15).

Ukoliko se radi o ileusu, perforaciji ili masivnom krvarenju onda su oni indikacija za hitnu laparotomiju i dijagnoza CRC-a će biti postavljena na operacionom stolu. Laboratorijske analize kod bolesnika sa karcinomom rektuma često pokazuju postojanje anemije sa deficitom gvožđa ali kod starijih generacija (226). Rutinski uzeti biohemijski parametri za jetru su normalni sem ukoliko ne postoje metastaze na jetri kada se nalaze povišene vrednosti bilirubina, alkalne fosfataze, gama glutamiltransferaze kao i transaminaza (227). Vrednosti najčešće variraju i nisu uvek u saglasnosti sa nalazom na jetri (227). Nekada je povećana i laktatna dehidrogenaza a dijareja je praćena elektrolitnim disbalansom koji se mora na vreme korigovati. Metabolički poremećaji tada prate hipovolemija, hipokalemija ili alkalozu.

Karcinoembrionalni antigen (CEA) u serumu je prvi solubilni biomarker u dijagnostici CRC-a (228). Međutim njegove vrednosti su strogo definisane stadijumom bolesti, pa je za rano otkrivanje nedovoljno specifičan. Serumski karcinoembrionski antigen (CEA) kao onkogeni marker nije često značajan kao skrining test u dijagnostici karcinoma kolona. Prediktivna vrednost značajno je snižena za otkrivanje CRC-a u ranim stadijumima. Povećanje vrednosti CEA zavisi od rasta tumora i njegovog širenja tako da se njegova senzitivnost uvećava na 90% kod uznapredovalih faza bolesti (230). Istovremeno povećanje karbohidratnog antigena 19-9 (CA 19-9) ukazuje na njegovo poreklo iz tumora kolona. Iako je njegov značaj najveći kod tumora pankreasa klinički značaj kod karcinoma se ogleda u njegovoj visokoj senzitivnosti za kasne faze CRC-a kao i kod CEA (231). CEA može ukazati na progresiju tumora ili relaps bolesti posle operativnog lečenja, kao i efikasnost primenjene medikamentne terapije (232). Pored uticaja mase tumora vrednosti ovih tumorskih markera mogu biti povećane drugim dodatnim faktorima (druge bolesti, navike, kliničke karakteristike tumora) (233). Kod pacijenata sa poodmaklim stadijumom, najčešće sa meta promenama njihove vrednosti su visoke. Visoke vrednosti CEA preoperativno označavaju ekstenzivne promene tumora sa lošom prognozom (234). Međutim, njegove povećane vrednosti se nalaze i u drugim bolestima debelog creva (IBD) ali retko, kao i u sistemskim bolestima (228). Tkivni inhibitor metalproteinaze 1 (TIMP-1) je pokazao visoku koncentraciju u serumu obolelih od CRC-a u ranoj fazi (230). Ispitivanja grupe danskih autora su pokazala da najveću specifičnost u ranoj detekciji CRC-a ima analiza CEA i TIMP-1, u kombinaciji (235). Ukoliko je urađena kompletna resekcija tumora postoperativno se vrednosti normalizuju ako su bile povećane, a njihovo ponovno povećanje postoperativno loš je prognostički znak zbog ponovne pojave tumora (236).

U daljoj dijagnostici je potrebno uraditi endoskopski pregled što je od presudne važnosti za postavljanje dijagnoze CRC-a. Kolonoskopija predstavlja zlatni standard za postavljanje dijagnoze, zbog vizualizacije čitavog debelog creva, uzimanja uzoraka tkiva i histološke verifikacije. Od koristi može da bude i RTG irigografija koja je pre endoskopske ere imala najveću važnost u dijagnostici CRC-a. Kompjuterizovana tomografija (CT) predstavlja standardnu metodu koja slikovito predstavlja promene u abdomenu kod obolelih od CRC-a, prvenstveno metastaze u jetri i limfnim nodusima. MR se pokazala kao bolja i preciznija metoda za detekciju fokalnih promena u jetri i

okolnim strukturama (veća senzitivnost i specifičnost) (237). Pokazalo se da je za preoperativni stajdžing TNM sistema i to za T stepen (dubina mukozalne invazije) i N stepen (zahvaćenost limfnih nodusa) neophodno da se uradi i endoskopski ultrazvučni pregled koji omogućava da se kod bolesnika sa superficijalnim karcinomom (T1 N0) uradi lokalna endoskopska ili transanalna mukozalna resekcija bez velike ekscizije abdomena. Pokazano je da je rektalna ultrasonografija kao metoda izbora značajnija od primene CT-a jer je procenat tačnosti bio 91% prema 71% u korist endoskopskog ultrazvučnog pregleda (238). Najnovija od metoda u vizualizaciji kolona je virtuelna ili trodimenzionalna endoluminalna kolonoskopija kao radiološka metoda. Metoda virtuelne kolonoskopije isključuje, često neprijatne efekte klasične kolonoskopije, i sa retkim je komplikacijama (239). Za razliku od kolonoskopije ona vizualizuje intraabdominalne organe, ekstrakolične malignitete i aneurizme (240). Senzitivnost u slučaju malih lezija ne prelazi 50%, a detekcija promena ovim pregledom zbog biopsije ili uklanjanja istih zahteva kolonoskopiju (241). Genetski markeri u stolici se mogu detektovati, to predstavlja veliki napredak i ima poseban značaj u prevenciji i ranom otkrivanju karcinoma debelog creva, kada još nema kliničkih pokazatelja maligniteta. Kvantitativno, DNK karcinoma je bogatija u stolici nego u crevnom zidu. DNK karcinoma se ne razlaže vremenom niti pasażom kroz kolon (242). Ona se detektuje PCR metodom za najčešće mutacije karcinoma kolona koje uključuju APC, p53, K-ras i BAT-26 (marker mikrosatelitne nestabilnosti) mutacije, sa senzitivnošću od 91% i specifičnošću od 100% (243). Detekcija DNK u krvi bolesnika sa karcinomom kolona je moguća ali su rezultati preliminarni i niske senzitivnosti (244).

1.7. PREVENCIJA I RANA DETEKCIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Pre dvadesetog veka, kolorektalni karcinom je bio relativno nepoznata bolest, međutim incidencija dramatično raste u poslednjih 50 godina (245). Zato je u poslednjoj dekadi veliki broj zemalja preduzeo niz preventivnih mera kako bi se sprečio porast incidencije i mortaliteta od ove maligne bolesti. Bez obzira na nova otkrića u terapiji lekovima kod kolorektalnog karcinoma koji obećavaju, primarna prevencija za CRC podrazumeva prvenstveno promene u životnim navikama o kojima treba razgovarati sa stanovništvom kao i primenu hemopreventivnih lekova (246). Sekundarna prevencija podrazumeva različite skrinig programe koji su se pokazali kao efikasni u karcinomu

kolona i odnose se na otkrivanje karcinoma kolona u ranoj fazi, kao i adenomatoznih polipa kao prekursora karcinoma (247). Tercijarna prevencija podrazumeva hiruršku intervenciju ka sprečavanje daljeg širenja tumora.

Kada se govori o primarnoj prevenciji u borbi protiv malignih bolesti to podrazumeva otklanjanje različitih štetnih uticaja iz okoline kao i promenu načina života koji podrazumeva promene u ishrani (ishrana sa dosta voća i povrća, češće svežeg, izbegavanje masne hrane, crvenog mesa, svežeg ili prerađenog), životnim navikama (prekid pušenja i konzumiranja prevelike količine alkoholnih pića), veća fizička aktivnost, umerenost u ishrani. Smatra se da bi se preduzimanjem preventivnih mera sprečio nastanak 23% slučajeva CRC-a (248). Preventivne mere koje se preduzimaju nisu uvek dovoljne jer nam nisu poznati ni svi uzročni faktori koji dovode do nastanka karcinoma. Značajno mesto u prevenciji može imati uloga različitih hemijskih, bioloških ili nutritivnih komponenti ne samo za nastanak tumora. Prva studija hemoprevencije kod kolorektalne neoplazije odnosila se na značaj primene C vitamina u odnosu na placebo kod bolesnika sa FAP-om. Studija nije pokazala smanjenje veličine niti broja adenoma debelog creva (249). Studija o prevenciji CRC-a uz primenu alfa tokoferola i beta karotena nije pokazala da dolazi do smanjenja incidencije karcinoma kolona. Takođe pozitivni efekti nisu pokazani niti u studijama sa različitim antioksidantima u prevenciji CRC-a. To se odnosilo na upotrebu pojedinih suplemenata u kombinacijama sa ishranom (250, 251). Poznato je da kalcijum vezuje žučne kiseline u nerastvorene masti i time prevenira mutageni efekat u dodiru sa sluznicom kolona. Kalcijum inhibira epitelnu proliferaciju menjajući aktivnost kinaze C, stabilizuje membrane i modifikovani K-ras gen (252). Dve randomizovane, placebo kontrolisane studije su saopštile pozitivan efekat u sprečavanju rekurencije adenoma. Kod jedne redukcija ponovne pojave adenoma kolona posle polipektomije iznosi 19% a u drugoj 49% jednu godinu posle inicijalnog tretmana kalcijum karbonatom (253, 254). Pokazano je da estrogene redukuju kolorektalnu karcinogenezu direktno ili indirektno smanjujući produkciju sekundarnih žučnih kiselina ili inhibiraju insulin-like growth factor 1 koji stimuliše epitelnu proliferaciju (255). Meta analiza 18 epidemioloških studija je pokazala da hormonska terapija (estrogen+progesteron) snažno smanjuje rizik za CRC za 20% (256).

Primena nekih lekova se pokazala efikasnom u smanjnjju rizika od nastanka CRC-a. U jednoj studiji koja govori o primeni aspirina u prevenciji karcinoma kolona nije nađeno smanjenje adenoma ili karcinoma u odnosu na placebo grupu. Studija je trajala 5 godina a ispitivana grupa je dobijala 325 mg/dan aspirina (257). Jedna druga studija je zaključila da primena aspirina od 80 mg/dan statistički značajno smanjuje pojavu adenoma i karcinoma od 19% (258). Brojne studije su pokazale efikasnost primene NSAIL u prevenciji adenoma i karcinoma kolona. Hemopreventivna aktivnost NSAIL je povezana sa inhibicijom enzima ciklooksigenaze 1 i 2 (COX1 I COX2) (259). Ovi lekovi redukuju kao i aspirin celularnu proliferaciju, indukuju apoptozu ćelije i redukuju angiogenezu (260). Više od 35 epidemioloških studija je pokazalo u poslednje dve decenije povezanost primene NSAIL sa smanjenjem incidencije CRC-a od 40-50% u različitim grupama ispitanika prema polu, starosti, etničkim grupama ili nacijama. (259). Novija istraživanja su pokazala da genski polimorfizam može da modifikuje protektivnu ulogu NSAIL u prevenciji kolorektalnih karcinoma (259).

Sekundarnoj prevenciji se danas poklanja posebna pažnja jer se pokazalo da se veliki broj obolelih od malignih bolesti može smanjiti posebnim skrining programima u opštoj populaciji koji imaju za cilj da rizične grupe stanovnika ispituju kako bi se rak otkrio u ranoj fazi ili identifikovale prekancerogene promene koje se mogu jednostavno ukloniti. U celom svetu je objavljeno više vodiča dobre kliničke prakse koji se odnose na skrining programe sa preciznim uputstvima postupaka prema odgovarajućim rizičnim grupama (261, 262). Američko društvo za borbu protiv raka je usvojilo preporuke za rano otkrivanje kolorektalnog karcinoma (263). Populacija se deli u tri grupe: sa niskim, umerenim i visokim rizikom, sa odgovarajućim preporukama za svaku od njih. Najveća je populacija stanovništva sa niskim, odnosno prosečim rizikom i ona iznosi oko 70% osoba koje nemaju nikakvih simptoma, niti podataka o postojanju polipa ili karcinoma kolona u porodici. Preporuka je da se procedura za rano otkrivanje raka ili prekancerskih lezija započinje u 50. godini života ispitivanjem stolice na okultno krvarenje (FOBT) sa sigmoidoskopijom, ili kako preporučuju drugi programi bez nje (261, 262). Većina evropskih zemalja radi preventivno samo FOBT test: Francuska, Španija, Velika Britanija. I u Srbiji je za početak preporučen samo FOBT test (264). Slično američkom predlogu u Evropi takav skrining sprovodi Italija (FOBT + sigmoidoskopija). Među Evropskim zemljama skrining se ne sprovodi u ukupno 8 zemalja među kojima su Belgija, Danska i Holandija. Šest evropskih

država obavljaju FOBT i kolonoskopiju (Austrija, Nemačka, Grčka...). U populaciji sa umereno povišenim rizikom (oko 20%) se nalaze osobe čiji su rođaci, jedan ili više iz prvog stepena srodstva bolovali od kolorektalnog karcinoma (262). Prva metoda je kolonoskopija, početak ispitivanja se preporučuje najmanje 10 godina ranije u odnosu na godine života u kojima je najmlađi član porodice oboleo. U ovoj grupi se nalaze i osobe kod kojih je rađena polipektomija (jedan veliki polip ili više njih) ili osobe koje su operisane od kolorektalnog karcinoma. Kod njih se preporučuje kolonoskopija godinu dana posle obe intervencije (265). U populaciji sa visokim rizikom (oko 5%) nalaze se osobe sa hereditarnim polipozama u porodici: FAP ili HNPCC ili osobe sa zapaljenskim bolestima creva (IBD) (266).

Početno testiranje za otkrivanje nevidljivog, okultnog krvarenja radi se FOB testom. Osobe sa pozitivnim testom imaju 3 do 4 puta veći rizik za postojanje karcinoma u odnosu na one kojima je test negativan (267). Svim osobama sa pozitivnim testom se preporučuje kolonoskopski pregled. (264). Neke od zemalja SAD i Evrope, više ne preporučuju klasičan FOB test nego osetljivije testiranje (SENSA Beckman Coulter Inc. Brea CA) (268). Fekalni imunohemijski test se preporučuje, jer ima veću senzitivnost od klasičnog testa i za 50%. U programu skrininga je dovoljno samo jedno testiranje (269). Jedan skrining program za ranu detekciju CRC-a u Barseloni je pokazao da su u dijagnostici promena u kolonu važne fekalne koncentracije hemoglobina koje su pokazale pozitivnu korelaciju sa stepenom nađenih promena na kolonu (težina promena je u korelaciji sa koncentracijom hemoglobina u fecesu (270). Pregledom stolice mogu se otkriti mutacije gena obolelih od karcinoma kolorektuma. Ispitivanja su pokazala da se pregledom stolice na ovaj način karcinom može otkriti u 87% ispitivanih bolesnika (271). Problem može da pravi pozitivan nalaz mutacije u stolici bez endoskopski i histološki vidljivih promena koje odgovaraju karcinomu debelog creva. Dalja istraživanja treba da pokažu nove intervale testiranja i kolonoskopije za naredni period (272). Ovakvim pregledom stolice moguće je otkriti karcinom u ranoj fazi a time se smanjuje mortalitet od CRC-a. Dobra obuka gastroenterologa je od velike važnosti da bi se prepoznale minimale promene u karcinogenezi kao i stalno isticanje važnosti preventivnih pregleda što je zadatak čitavog društva u sprovođenju ove aktivnosti. Tercijerna prevencija podrazumeva da tim hirurga dobro obavi svoj deo posla prema stejdžingu koji je prethodno napravljen i u obavezi je svih da se dobro sprovede kako bi bolesnik uz pomoć celog tima savladao bolest.

1.8. BAYES-OVA ANALIZA I KOLOREKTALNI KARCINOM – NOVI PRISTUP U PREPOZNAVANJU FAKTORA RIZIKA

Karcinom kolona je kao što je rečeno, malignitet sa promenljivom učestalošću širom sveta. U većini država je to česta bolest ali se u nekim regionima javlja sporadično. Ti regioni uglavnom obuhvataju najnerazvijenije zemlje. U razvijenim zemljama, CRC je jedan od glavnih problema javnog zdravstva. Etiologija karcinoma kolona je kao i etiologija većine malignih oboljenja nedovoljno poznata, a u nju su uključeni mnogi faktori (ishrana, životni stil, genetika) što komplikuje mogućnost donošenja ispravnih zaključaka. Bolje razumevanje uloge ishrane, faktora okruženja i ekoloških faktora u patogenezi u velikoj bi meri pomogli da se razreši etiološka enigma ove maligne bolesti. U ovako kompleksnoj situaciji neophodno je posvetiti pažnju ovoj problematici i pristupiti modernom statističkom učenju (4, 273). Standardno, uočavanje i analiza veza između bolesti i potencijalnih faktora rizika i uz pomoć modela logističke regresije rezultuje kvantifikovanjem udruženosti. Međutim, postavlja se pitanje da li bi bila moguća merenja za potencijalne varijacije u nekim drugim faktorima poznatim kao „mešoviti“ (confounders). Epidemiolozi i dalje raspravljaju o značenju pojma „mešoviti“ (confounding) iako postoji formalno rešenje za izbor kovarijanti korišćenjem kauzalnih grafova koji je razvio Pearl (274). Dakle, uspeh ili neuspeh logističke regresije delimično zavisi od identifikacije mešovitih varijabli. Umesto toga, Bayes-ova mreža (BN) uverenja traži statističke (ne obavezno uzročne) veze između bolesti i svih potencijalnih faktora rizika istovremeno, zato njena popularnost raste u medicinskom domenu (273, 275). Druga važna prednost Bayes-ove mreže je da se graf može koristiti za zaključivanje o postojanju mešovitih faktora (faktora od značaja) ako se grane grafa tumače od strane stručnjaka iz date oblasti.

Uopšteno govoreći, postoje dva glavna pristupa strukturi Bayes-ove mreže (276). Oba pristupa imaju prednosti i mane. Metode pretrage rezultat-i-pretraga preko prostora struktura (prostora klasa ekvivalencije Bayes-ovih mreža) koristi funkciju rezultata (bodovanja) da vodi pretragu. Drugi pristup strukturi Bayes-ove mreže, poznat kao pristup zasnovan na ograničenjima, prati bližu definiciju Bayes-ove mreže kao korelaciju odnosa uslovne nezavisnosti. Prema ovom pristupu neke pretpostavke o (uslovnoj) nezavisnosti se formiraju na osnovu podataka i koriste se kao ograničenja za izgradnju delimično orijentisanog grafikona koji predstavlja strukturni ekvivalent

Bayes-ove mreže. Dok su metode rezultata i pretrage efikasni za učenje u potpunosti strukture Bayes-ove mreže, mogućnost da se ograniči pretraga na lokalno orijentisane aciklične grafove oko ciljne varijable je ključna prednost metode bazirane na ograničenjima u odnosu na metodu rezultata i pretrage, posebno kada je važan broj varijabli. Stoga, moguće je izgraditi lokalni graf oko ciljnog čvora bez da se prvo izgradi cela mreža, zbog njihove skalabilnosti (prilagodljivosti, scalability - sposobnost mreže za procesuiranjem sve većeg obima posla, ili njen potencijal da se uveća kako bi se prilagodila na taj rast) (277).

Da bi ova matematička teorija bila razumljivija pozabavićemo se njenim najosnovnim principima.

1.8.1. Bezuslovna verovatnoća

Neka su A , B slučajne promenljive. Ako je poznata združena raspodela verovatnoća $P(A,B)$ bezuslovna raspodela slučajne promenljive (marginalna raspodela) se može odrediti na sledeći način:

$$P(A) = \sum_b P(A, B = b)$$

1.8.2. Uslovna verovatnoća

Sa novim informacijama stepen uverenja se menja, odnosno apriori verovatnoće više nisu odgovarajuće, umesto njih važiće uslovne (aposteriori) verovatnoće (278). Neka su A , B iskazi, $P(A|B)$ označava aposteriori verovatnoću od A ako znamo B . Uslovna verovatnoća se definiše na sledeći način (278, 280):

$$P(A | B) = \frac{P(A, B)}{P(B)}, P(B) > 0$$

Odavde direktno sledi pravilo proizvoda:

$$\begin{aligned} P(A, B) &= P(A | B)P(B) \\ &= P(B | A)P(A) \end{aligned}$$

odnosno Bayes-ovo pravilo:

$$P(A | B) = \frac{P(B | A)P(A)}{P(B)}, P(B) > 0$$

Bayes-ovo pravilo je oruđe za izvođenje aposteriori verovatnoća hipoteza na osnovu verovatnoća činjenica i apriori verovatnoća samih hipoteza (277, 278, 280).

$$P(\text{Hipoteza} | \text{Činjenica}) = \frac{P(\text{Činjenica} | \text{Hipoteza})P(\text{Hipoteza})}{P(\text{Hipoteza})}$$

Naša saznanja o realnom svetu su ograničena i nepouzdana. Postavlja se pitanje kako opisati i reprezentovati postojeća saznanja i veze između njih. Dalje kako manipulirati tim znanjem i izvoditi zaključke (278). Svako tvđenje u kontekstu ograničenog i nepouzdanog znanja sadrži stepen uverenja subjekta koji je zaključak doneo. Teorija verovatnoće je pogodno oruđe za reprezentaciju i manipulaciju nepouzdanim znanjem. U okviru teorije verovatnoće, stepen uverenja u neko tvđenje će se opisivati numeričkom vrednošću koju zovemo verovatnoća (279). Stepenu uverenja (verovatnoća) pojedinih tvđenja se dalje menja u svetlu novih saznanja.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja:

1. Utvrđivanje prediktivnog značaja pojedinih demografskih, naslednih, socioekonomskih i dijetetskih faktora kao rizičnih u nastanku kolorektalnog karcinoma.
2. Analiza individualnih faktora rizika sa svim karakteristikama pacijenata sa karcinomom kolona u cilju identifikacije najznačajnijih u nastanku bolesti.
3. Dizajniranje novog grafičkog okvira za izdvajanje relevantnih faktora rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma.
4. Cilj studije je i upoređivanje nalaza dobijenih Bayes-ovom mrežom sa rezultatima dobijenim logističkom regresionom analizom.
5. Želeli smo da proširimo naša saznanja o prediktivnom značaju opštih laboratorijskih analiza u ranim fazama bolesti.
6. Posebno smo hteli da utvrdimo značaj biomarkera karcinoma kolona - karcinoembrionskog antigena i karbohidratnog antigena 19-9 kao najšire korišćenih prediktora prisustva tumora u detekciji obolelih u ranim, kurabilnim fazama bolesti.
7. Utvrđivanje potencijalnih obrazaca koji bi pomogli u izdvajanju osoba sa povećanim rizikom za nastanak ove bolesti u cilju poboljšanja primarne prevencije kolorektalnog karcinoma.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. OPŠTE KARAKTERISTIKE ISTRAŽIVANJA

Ova prospektivna studija slučajeva i kontrola je sprovedena u Kliničko bolničkom centru Zemun (KBC Zemun), Beograd u Klinici za internu medicinu, Službi gastroenterologije sa hepatologijom i Klinici za hirurgiju, Službama opšte hirurgije i traumatologije tokom 2014. i 2015. godine. U studiju je uključeno 372 ispitanika, 181 bolesnik sa histološki potvrđenom dijagnozom karcinoma kolona od toga 72 osobe ženskog pola i 109 muškaraca prosečne starosti $66,7 \pm 9,2$ i 191 ispitanik u kontrolnoj grupi od kojih su 96 žene i 95 muškaraca prosečne starosti $62,8 \pm 10,9$, koji su primljeni na bolničko lečenje zbog indikacija iz domena akutnih, neneoplastičnih razloga. Kontrolna grupa se sastojala od traumatoloških pacijenata hospitalizovanih zbog različitih fraktura ili povreda, netraumatoloških ortopedskih pacijenata i pacijenata primljenih iz hirurških, mehaničkih razloga kao što su hernije. Ispitanici iz kontrolne grupe su mečovani sa obolelima po uzrastu i polu. Isključujući kriterijumi za studiju su bili postojanje medicinske istorije karcinoma nekog drugog organa i bolesti jetre i pankreasa.

Da bi se prikupile relevantne informacije vezane za faktore rizika, specijalni upitnik, isti i za obolele i za kontrolnu grupu dizajniran je u saradnji sa Institutom za epidemiologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu (Prilog A). Anketiranje pacijenata je sprovodio lekar u cilju dobijanja što preciznijih podataka.

Kao dodatak poznatim faktorima rizika za nastanak CRC-a kao što su upotreba crvenih mesa i mesnih prerađevina, pozitivna porodična anamneza, nedovoljan unos svežeg voća i povrća, prekomerna telesna težina, ispitivani su i i dodatni faktori kao što su usoljena i začinjena hrana, posebne navike u ishrani, način pripreme hrane, upotreba određenih vrsta masnoća u pripremi hrane kroz količine određenih vrsta unošenih namirnica. Ispitanici su davali podatke o navikama u ishrani za desetogodišnji period unazad ili duže. Zbog toga što je nemoguće retrospektivno odrediti tačne količine određenih namirnica u ishrani, tokom anketiranja je utvrđivano da li je vrsta određene namirnice unošena manje od preporučene količine (u upitniku označeno sa “retko”), u skladu sa preporučenim količinama (u upitniku označeno sa “umereno”), ili prekomerno u odnosu na preporučene količine (u upitniku označeno sa “u većim količinama”). Za

namirnice za koje su pacijenti naveli da ih ne uzimaju u upitniku je navedeno “ne konzumira”. Podaci o količinama pojedinih konzumiranih namirnica su usklađivani sa preporukama navedenim na veb sajtu www.ChooseMyPlate.gov (281) i kao takvi unošeni u upitnik.

U upitnik su uključena i pitanja vezana za ostale nenutritivne faktore rizika kao što su pušenje, broj popušanih cigareta kao i dužina pušačkog staža i vremenski period bez cigareta kod bivših pušača. Konzumiranje alkohola, vrsta alkoholnog pića takođe su beleženi a količina navedena kroz broj unetih jedinica na sedmičnom nivou (jedna jedinica alkohola = jedno žestoko piće ili jedna čaša vina ili jedna flaša piva). Praćeno je i konzumiranje kafe i to trajanje perioda uzimanja kao i prosečan broj popijenih šoljica kafe dnevno. Ispitivani su i stres, njegov intenzitet i uzročni faktori, fizička aktivnost, narav ispitanika, odnos prema poslu i zaradi.

U obe grupe ispitanika sprovedene su samo standardne dijagnostičke procedure u skladu sa kliničkom slikom i indikacijama. Kod svih bolesnika su urađene laboratorijske analize - krvna slika i opšti biohemijski nalazi, u toku ispitivanja ili planirane preoperativne pripreme, posle gladovanja tokom noći. Takođe, i kod bolesnika sa dijagnozom CRC-a i u kontrolnoj grupi su određivani tumorski markeri i to karcinoembrionski antigen (CEA) i karbohidratni antigen 19-9 (CA19-9), metodom enzimske hemiluminiscencije (Chemiluminescence immunoassay) na aparatu “DXI-600, Beckman Coulter u biohemijskoj laboratoriji KBC Zemun.

Posebna pažnja je obraćana na anamnestičke podatke vezane za sadašnju bolest, njihovo trajanje i karakter pre postavljanja dijagnoze. Izdvojena pitanja su bila vezana za postojanje kardiovaskularnih oboljenja, dijabetes melitusa, upotrebu aspirina ili insulina. Endoskopske procedure su sprovedene samo u grupi pacijenata sa simptomima oboljenja debelog creva u skladu sa dobrom kliničkom praksom. Dijagnoza CRC-a je potvrđena histopatološkim pregledom uzoraka tkiva dobijenih tokom endoskopskog pregleda kolona i pregledom materijala dobijenog hirurškom resekcijom kod operisanih pacijenata. Svakom ispitaniku sa postavljenom dijagnozom CRC-a je urađena ultrazvučna dijagnostika i multislajсна kompjuterizovana tomografija u cilju procene stejdžinga bolesti. Kod ispitanika su beležene demografske (pol, starost), kliničke (lična i porodična anamneza, fizikalni nalaz, stejdžing, meta promene, operabilnost), endoskopske (lokalizacija tumora – desni kolon, levi kolon, rektum, makromorfološki

aspekt tumora – luminalna stenoza, proliferativni ili ulcerativni tip) i histološke karakteristike (dobro, srednje i loše diferentovani tumori). Za određivanje stadijuma bolesti korišćena je Dukesova klasifikacija modifikovana po Astler-Colleru (222, 223). U Dukes A grupu spadaju tumori koji infiltrišu sluznicu i submukozu do mišićnog omotača, bez metastaza u regionalnim limfnim nodusima. U Dukes B stadijumu tumor infiltriše zid creva u potpunosti, ali bez metastaza u limfnim nodusima, Dukes C su tumori sa metastazama u regionalnim limfnim nodusima, odnosno udaljenim organima (Dukes D). Studija je odobrena od Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i informisani pristanak je dobijen od svih učesnika u studiji.

3.2. STATISTIČKA ANALIZA

Kontinuirani podaci koji su sledili normalnu raspodelu prikazani su kao srednje vrednosti i standardne devijacije. Kod parametara čija raspodela nije sledila normalni tok, prevedeni su logaritmovanjem u normalnu raspodelu i potom prikazani kao geometrijske sredine i intervali pouzdanosti.

Kontinuirane varijable koje slede normalnu raspodelu, kao i kontinuirane varijable koje posle logaritmovanja slede normalnu raspodelu, upoređivane su Studentovim t-testom ili testom analize varijanse (ANOVA), sa Tukey's post hoc testom za utvrđivanje grupa između kojih postoji statistički značajna razlika.

Kategorički podaci su prikazani kao apsolutne i relativne frekvence, a razlike između njih testirane su upotrebom χ^2 -testa.

U cilju provere prediktivne sposobnosti pojedinih parametara korišćena je binarna logistička regresiona analiza. Dijagnostička tačnost tumorskih markera proverena je izračunavanjem senzitivnosti, specifičnosti i primenom Receiver Operating Characteristics (ROC) krive.

Minimalni uslov za postojanje statistički značajne razlike je bio kada je verovatnoća (p , nivo značajnosti) bila manja ili jednaka 0,05.

Statistička obrada podataka izvedena je korišćenjem računarskih programa MS Excel, SPSS, ver. 18.0 i Medcalc (MedCalc ver. 11.4 Software, Belgium).

Za potrebe Bayes-ove analize korišćena je serverska verzija BayesiaLab 5.4 softvera, Bayesia S.A.S. corp., France. Prikupljeni podaci su prvobitno bili organozovani u Exel radnoj listi, a potom su eksportovani u "csv" format (comma

separated values), koji je direktno podržan navedenim softverom. BayesiaLab svaki od parametara tretira kao slučajnu promenljivu za koju dalje na osnovu podataka formira odgovarajuću raspodelu verovatnoća. Dati sistem slučajnih promenljivih opisuje domen u kome će se formalizovati rezonovanje sa nekim stepenom uverenja. U tom smislu se prema nekom modelu učenja formira sama mreža. Struktura mreže se opisuje grafom sa čvorovima koji odgovaraju pomenutim slučajnim promenljivim. Jedan od algoritama baziranih na ograničenjima, je poznat pod nazivom “Hibridni roditelji i deca” (HPC). HPC uzima kao ulaz ciljni čvor u ovom slučaju prisustvo kolorektalnog karcinoma (CRC), a kao izlaz daje skup čvorova koji predstavljaju njegovu okolinu. Posebnim algoritmom se ocenjuje granica ciljnog čvora (tzv. Markovljeva granica) (275, 276, 277). Kao i sve metode zasnovane na ograničenjima, HPC sistematski na osnovu podataka testira odnose vezane za uslovnu nezavisnost. Ti odnosi se dalje koriste kao ograničenja za ocenjivanje ciljne promenljive. U ovoj analizi, HPC testira susedne čvorove CRC-a, i na taj način u okolini ciljnog čvora formira lokalni graf koji uključuje sve relevantne karakteristike statistički povezane sa CRC-om. Lokalni graf obuhvata samo one čvorove koji zavise od CRC-a dok je manji broj drugih čvorova posredno zavisani. Kada se grafikon softverski konstruiše, onda je jednostavno izvući odgovarajuće karakteristike za potrebe predviđanja.

U prvobitnu analizu je uključeno svih 63 faktora, da bi izdvojili one sa najjačim vezama odnosno najvećim stepenom korelacije. Postojanje veze se utvrđuje na osnovu njenih numeričkih karakteristika. Neke od karakteristika koje su date u tabelama koje slede su:

- Kullback-Leibler ova divergencija. Neka su X, Y slučajne promenljive. U slučaju aproksimacije slučajne promenljive X slučajnom promenljivom Y interesuje nas kvalitet te aproksimacije. Jedna mera kvaliteta aproksimacije je Kullback-Leiblerova divergencija Y od X , definisana sa:

$$D_{KL}(X \parallel Y) = \sum_i p(x_i) \log \frac{p(x_i)}{p(y_i)}$$

- Relativna težina opisuje stepen povezanosti pojedinih parametara relativno u odnosu na najjaču vezu koja ima stepen povezanosti 1.0

- Broj stepeni slobode je mera neodređenosti veze i direktno je određen skupom vrednosti pojedinih parametara. Vrednost nekog parametra je numerička vrednost koja predstavlja
 - Stepen izloženosti nekom faktoru
 - Kodirani modalitet pojavljivanja nekog faktora

U početnom delu metodologije je detaljnije opisan postupak strukturiranja podataka.

- G-test je numerička karakteristika nezavisnosti parametara čija se povezanost analizira.
- P vrednost opisuje nivo statističke značajnosti. Posebno to je verovatnoća pojavljivanja datog skupa podataka u slučaju da veza ne postoji.
- Pearsonov koeficijent korelacije je direktna mera povezanosti dvaju parametara.

U radu su korišćena dva modela učenja (276)

- Naïve Bayes
- Augmented Naïve Bayes

Iz same strukture mreže, dobijene Augmented Naïve Bayes modelom učenja se može zaključiti o kompikovanom odnosu uzajamnih uticaja. Sa druge strane, mreža dobijena Naïve Bayes modelom učenja je pogodnija za analizu. Sama mreža je reprezentovana orijentisanim grafom. Postojanje veze rezultuje odgovarajućom orijentisanom granom grafa. Jasno je iz Bayesovog pravila da orijentaciju grane treba shvatiti uslovno, odnosno veza je uvek dvosmerna (reprezentuje istovremeno i uzročni i povratni uticaj između dve pojave). Na slikama koje slede, uz svaku granu prikazan je i pridruženi Pearsonov koficijent korelacije. Primetimo da vrednosti mogu biti kako pozitivne tako i negativne, odnosno korelacija može biti pozitivna odnosno negativna i rezultat je utvrđenog kodiranja vrednosti pojedinih parametara.

Na kraju su nalazi dobijeni Bayes-ovom analizom upoređeni sa onima koji su dobijeni tradicionalnom logističkom regresijom.

4. REZULTATI

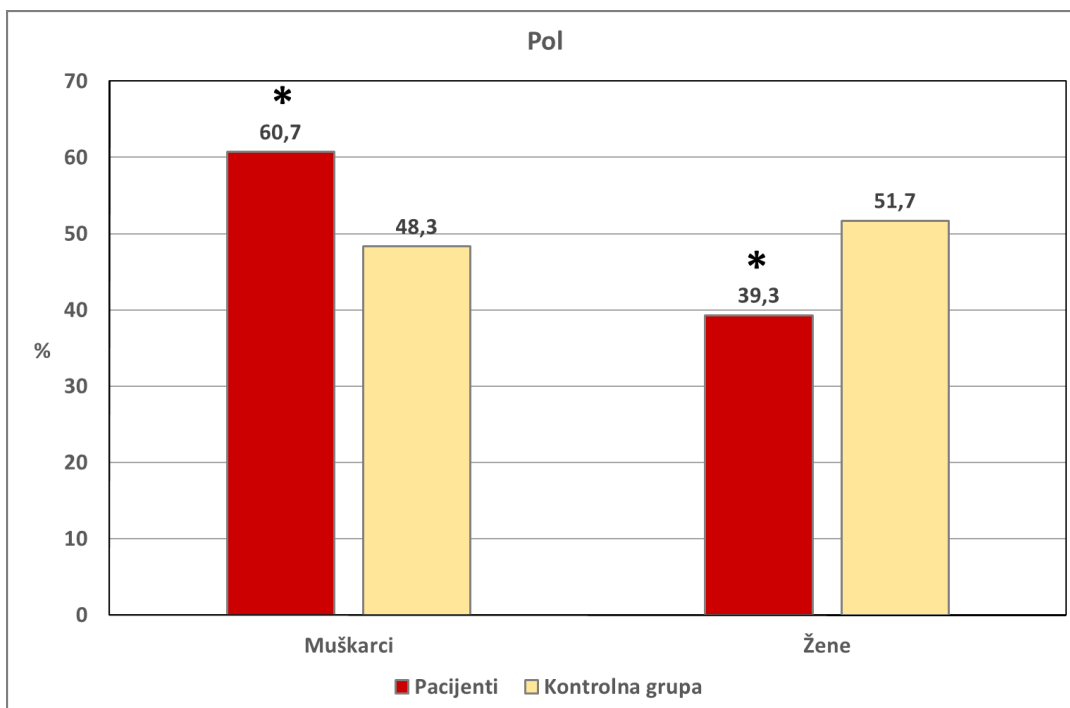
4.1. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA I NEPROMENLJIVI FAKTORI RIZIKA ZA CRC

4.1.1. Pol i starosna dob

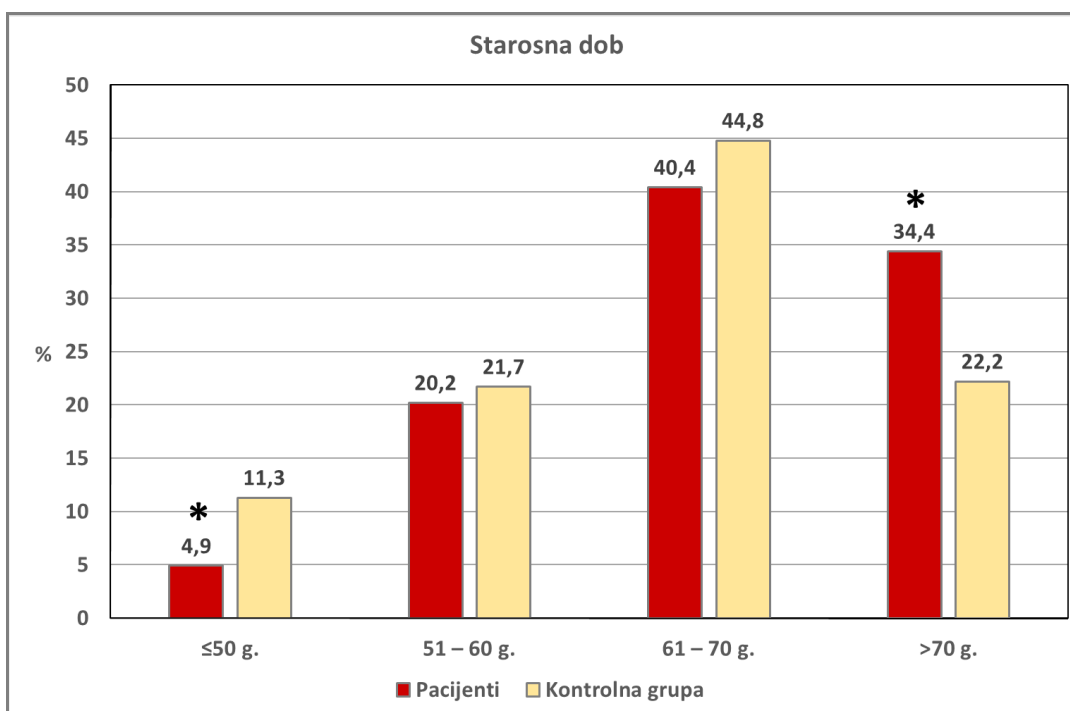
Tabela 1. Apsolutna i relativna zastupljenost ispitanika po polu i starosnoj dobi

Pol	Pacijenti		Kontrolna grupa	
	n	%	n	%
Muškarci	111	60,7*	98	48,3
Žene	72	39,3*	105	51,7
Starosna dob				
≤ 50 g.	9	4,9*	23	11,3
51 – 60 g.	37	20,2	44	21,7
61 – 70 g.	74	40,4	91	44,8
> 70 g.	63	34,4*	45	22,2
$\bar{x}_{sr} \pm SD$	66,7 ± 9,2		63,0 ± 11,2	

U grupi pacijenata je značajno više muškaraca nego žena ($t = 2,463$, $p < 0,05$), značajno manje mladih od 50 godina ($t = 2,339$, $p < 0,05$) i značajno više starijih od 70 godina ($t = 2,672$, $p < 0,05$). Prosečna starost pacijenata je bila $66,7 \pm 9,2$ a ispitanika u kontrolnoj grupi $63,9 \pm 11,2$. Podaci su prikazani u Tabeli 1 i Grafikonu 1. i 2.



Grafikon 1. Relativna raspodela ispitanika po polu



Grafikon 2. Relativna raspodela ispitanika po starosnoj dobi

Tabela 2. Apsolutna i relativna zastupljenost ispitanika u odnosu na prisustvo CRC-a u porodici i drugih karcinoma u porodici

	Pacijenti		Kontrolna grupa	
	n	%	n	%
Kolorektalni karcinom u porodici	27	14,8*	15	7,4
Drugi Ca u porodici	45	24,6	60	29,6

U grupi pacijenata je značajno veći broj ispitanika koji u porodičnoj anamnezi imaju kolorektalni karcinom ($t = 2,310$, $p < 0,05$).

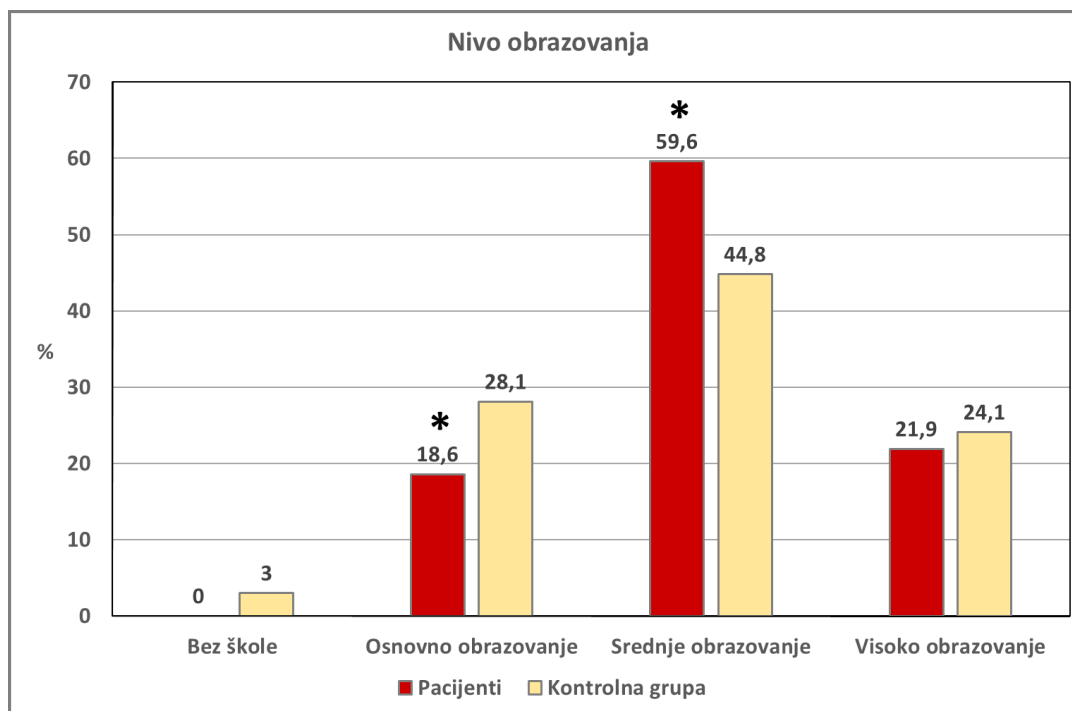
4.2. DEMOGRAFSKE KARAKTERISTIKE ISPITANIKA I PROMENLJIVI FAKTORI RIZIKA ZA CRC

4.2.1 Nivo obrazovanja, mesto stanovanja, smeštaj

Tabela 3. Apsolutna i relativna zastupljenost različitih nivoa obrazovanja, mesta stanovanja i smeštaja u pacijenata i kontrolnoj grupi

Nivo obrazovanja	Pacijenti		Kontrolna grupa	
	n	%	n	%
Bez škole	0	0	6	3,0
Osnovno obrazovanje	34	18,6*	57	28,1
Srednje obrazovanje	109	59,6*	91	44,8
Visoko obrazovanje	40	21,9	49	24,1
Mesto stanovanja				
Ruralno	37	20,2	46	22,7
Urbano	146	79,8	157	77,3
Smeštaj				
Kuća	77	42,1	88	43,3
Stan	106	57,9	115	56,7

Pacijenti i kontrolna grupa se značajno razlikuju po nivou obrazovanja ($\chi^2 = 13,343$, $p < 0,01$). U grupi pacijenata je značajno manje ispitanika sa osnovnim obrazovanjem i značajno više ispitanika sa srednjim obrazovanjem (Tabela 3., Grafikon 3.)



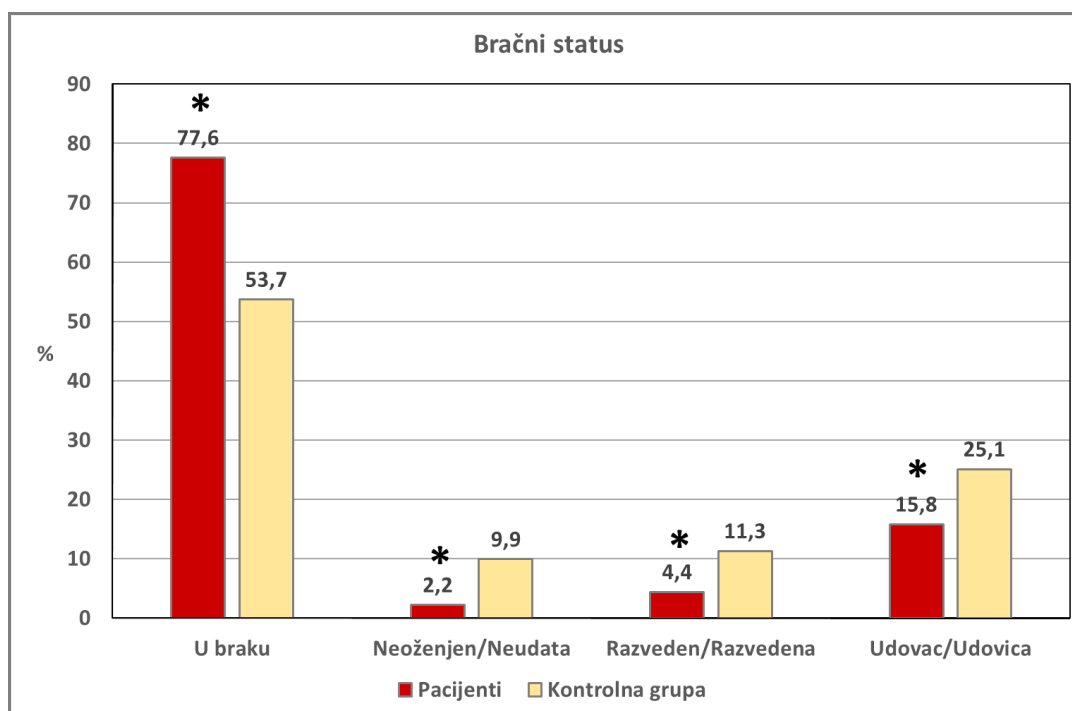
Grafikon 3. Relativna zastupljenost različitih nivoa obrazovanja u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.2.2. Bračni status

Tabela 4. Apsolutna i relativna zastupljenost ispitanika prema bračnom statusu

Bračni status	Pacijenti		Kontrolna grupa	
	n	%	n	%
U braku	142	77,6*	109	53,7
Neoženjen/Neudata	4	2,2*	20	9,9
Razveden/Razvedena	8	4,4*	23	11,3
Udovac/Udovica	29	15,8*	51	25,1

Bračni status ispitanika u grupi pacijenata i kontrolnoj grupi je značajno različit, $\chi^2 = 27,351$, $p < 0,001$. U grupi pacijenata je više od tri četvrtine ispitanika oženjeno ili udato, što je značajno više od broja ispitanika u istom bračnom statusu u kontrolnoj grupi, a takođe je u grupi pacijenata značajno manje ispitanika u svim drugim kategorijama.



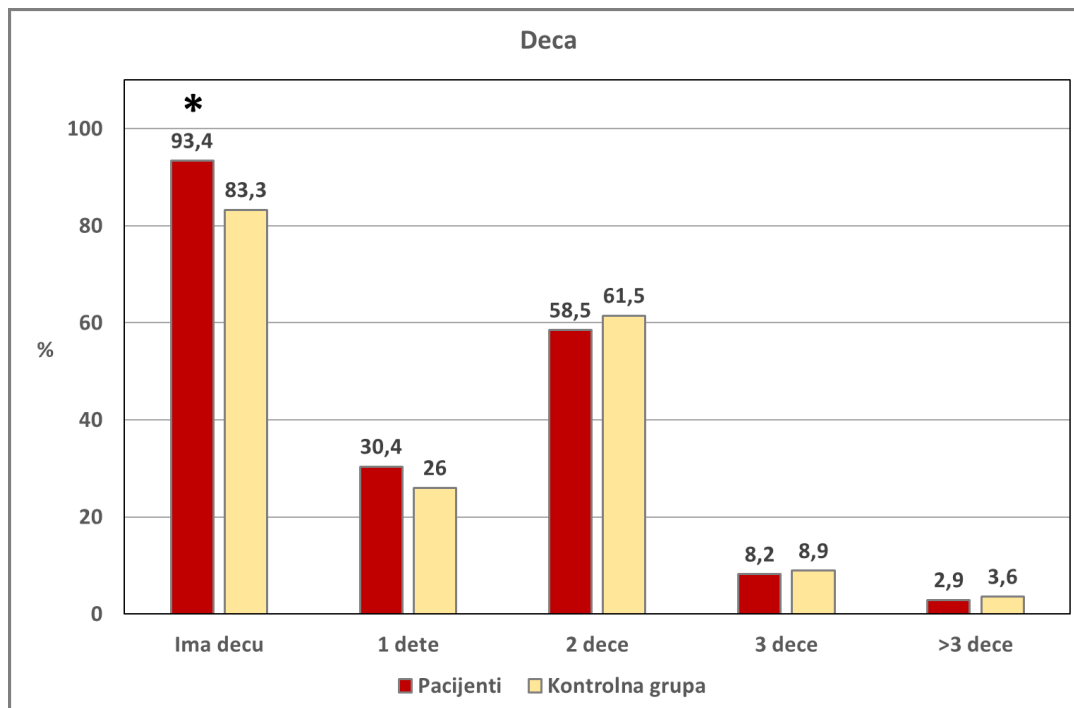
Grafikon 4. Relativna zastupljenost ispitanika prema bračnom statusu

4.2.2. Deca i broj dece

Tabela 5. Apsolutna i relativna zastupljenost dece i broja dece u pacijenata i kontrolnoj grupi

Deca	Pacijenti		Kontrolna grupa	
	n	%	n	%
Ima decu	171	93,4*	169	83,3
Broj dece				
1 dete	52	30,4	44	26,0
2 dece	100	58,5	104	61,5
3 dece	14	8,2	15	8,9
>3 dece	5	2,9	6	3,6

U grupi pacijenata je značajno više ispitanika koji imaju decu ($t = 3,159$, $p < 0,01$), ali nema značajne razlike po broju dece između pacijenata i kontrolne grupe ($\chi^2 = 0,859$, $p > 0,05$) (Tabela 5. i Grafikon 5.).



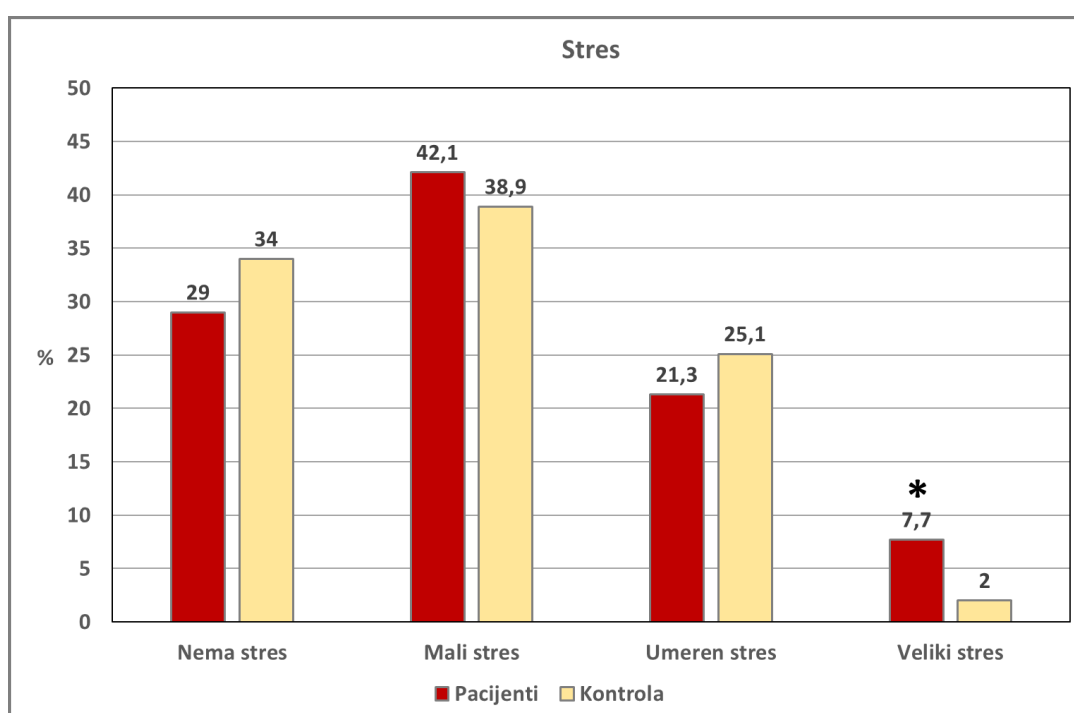
Grafikon 5. Relativna zastupljenost dece i broja dece u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.2.3. Stres

Tabela 6. Apsolutna i relativna zastupljenost različitih nivoa stresa i narav u pacijenata i kontrolnoj grupi

Stres	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Nema stres	53	29,0	69	34,0
Mali nivo stresa	77	42,1	79	38,9
Umeren nivo stresa	39	21,3	51	25,1
Visok nivo stresa	14	7,7*	4	2,0
Narav				
Optimista	132	72,1	159	78,3
Pesimista	51	27,9	44	21,7

Različite vrste stresa su kategorizovane kao stres na radnom mestu, stres u porodici i stres zbog gubitka u porodici. Ispitanici koji su imali jedan od ova tri stresa svrstani su u grupu Mali nivo stresa, oni sa dva stresa u grupu Umereni stres i oni sa sva tri stresa u grupu Visoki nivo stresa. U odnosu na intenzitet stresa pacijenti i kontrolna grupa se značajno razlikuju, $\chi^2 = 8,266$, $p < 0,05$, a razlika je značajna u kategoriji Visoki nivo stresa, odnosno značajno je više ispitanika u grupi pacijenata sa velikim stresom nego u kontrolnoj grupi. U poređenju naravi osoba u grupi bolesnika i kontrolnoj grupi razlike nisu nađene.



Grafikon 6. Relativna zastupljenost različitih nivoa stresa u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.2.4. Zadovoljstvo na radnom mestu, vrsta posla i zarada

Tabela 7. Apsolutna i relativna zastupljenost pacijenata i kontrolne grupe u odnosu na zadovoljstvo na radnom mestu, vrstu posla i zaradu

Radno mesto	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Zadovoljstvo na radnom mestu				
Voli posao	153	83,6	183	90,1
Ne voli posao	30*	16,4	19	9,4
Vrsta posla				
Sedentaran	98	53,6	103	50,7
Fizički	85	46,4	99	48,8
Zarada				
Slaba	67	36,6	72	35,5
Dovoljna	65	35,5	57	28,1
Dobra	51	27,9	73	36,0

U odnosu prema poslu postoji značajna razlika između pacijenata i kontrolne grupe, među pacijentima je značajno više ispitanika koji ne vole svoj posao, $\chi^2 = 4,221$, $p < 0,05$. I pacijenti i ispitanici u kontrolnoj grupi u podjednakom broju rade sedentaran i fizički posao ($\chi^2 = 0,253$, $p > 0,05$), a takođe nema razlike ni u odnosu na zaradu ($\chi^2 = 3,679$, $p > 0,05$) (Tabela 7.).

4.2.5. Fizička aktivnost

Tabela 8. Apsolutna i relativna zastupljenost fizičke aktivnosti i različitih nivoa uhranjenosti u pacijenata i kontrolnoj grupi

	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Fizička aktivnost				
Da	54*	29,5	93	45,8
Uhranjenost				
BMI<20kg/m ²	9	4,9	5	2,5
BMI 20-30kg/m ²	130	71,0	140	69,0
BMI>30kg/m ²	44	24,0	58	28,6

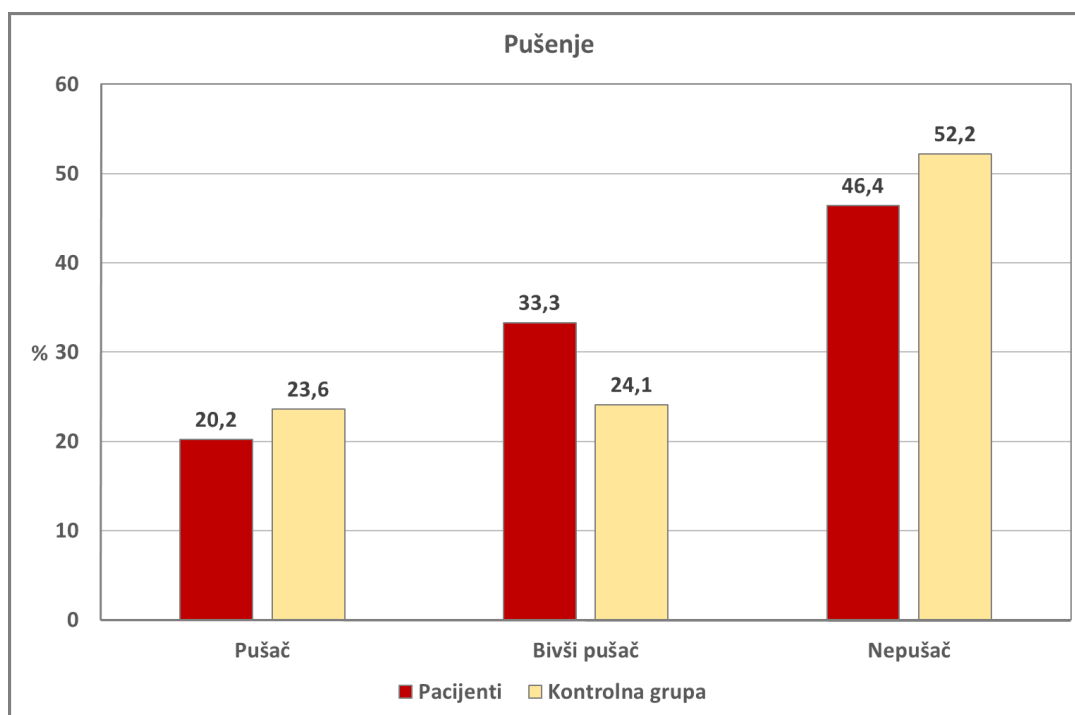
Pacijenti se značajno manje bave fizičkom aktivnošću nego ispitanici u kontrolnoj grupi ($t = 3,357$, $p < 0,01$), ali nema značajne razlike u odnosu na uhranjenost, $\chi^2 = 2,405$, $p > 0,05$ (Tabela 8.).

4.2.6. Pušenje

Tabela 9. Apsolutna i relativna zastupljenost pušenja u pacijenata i kontrolnoj grupi

Pušenje	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Pušač	37	20,2	48	23,6
Bivši pušač	61	33,3	49	24,1
Nepušač	85	46,4	106	52,2
Od koje godine puši ($x_{sr} \pm SD$)	20,9 $\pm$ 7,9		20,2 $\pm$ 7,2	
Pušački staž ($x_{sr} \pm SD$)	30,4 $\pm$ 13,8		30,0 $\pm$ 13,9	
Broj cigareta ($x_{sr} \pm SD$)	23,6 $\pm$ 13,4		21,9 $\pm$ 12,7	
Bivši pušač – koliko ($x_{sr} \pm SD$)	21,7 $\pm$ 12,4		15,2 $\pm$ 12,2	

Nema značajne razlike u broju pušača, bivših pušača i nepušača između pacijenata i kontrolne grupe $\chi^2 = 4,016$, $p > 0,05$. Takođe, kod pušača nema značajne razlike između pacijenata i kontrolne grupe u pušačkom stažu ($t = 0,042$, $p > 0,05$), godinama od kada puše ($t = 0,612$, $p > 0,05$) i broju cigareta ($t = 0,929$, $p > 0,05$). Među pacijentima je značajno veći broj ispitanika koji su duži vremenski period bivši pušači nego ispitanici u kontrolnoj grupi ($t = 2,716$, $p < 0,01$) (Tabela 9., Grafikon 7.).



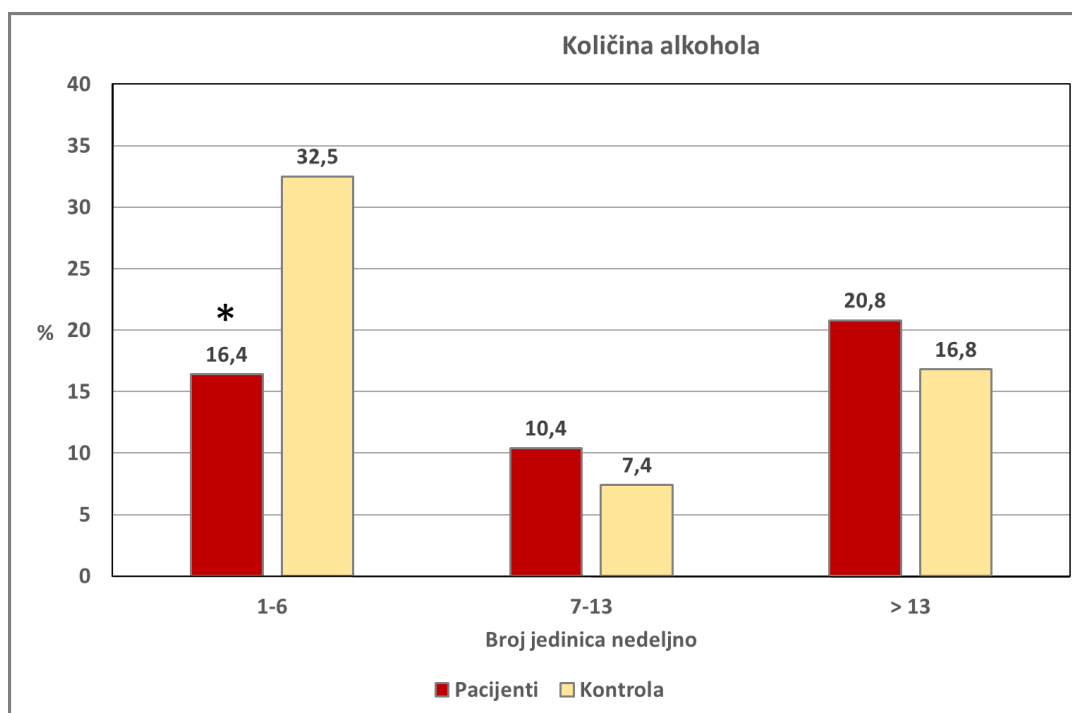
Grafikon 7. Relativna zastupljenost pušenja u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.2.7. Alkohol

Tabela 10. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja alkohola u pacijenata i kontrolnoj grupi

Alkohol	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Da	87	47,6	115	56,7
Broj jedinica nedeljno				
1 - 6	30	16,4*	66	32,5
7 - 13	19	10,4	15	7,4
> 13	38	20,8	34	16,8

Ispitanici u grupi pacijenata u manjem broju konzumiraju alkohol, ali ta razlika nije statistički značajna ($t = 1,749$, $p > 0,05$). Međutim, ako se posmatra broj jedinica nedeljno koji konzumiraju ispitanici, razlika je značajna, $\chi^2 = 10,514$, $p < 0,01$. Pacijenti u značajno manjem broju konzumiraju 1-6 jedinica alkohola nedeljno u odnosu na kontrolnu grupu, a u većem broju, ali razlika nije značajna, konzumiraju više od 13 jedinica alkohola nedeljno nego ispitanici u kontrolnoj grupi (Tabela 10., Grafikon8.).



Grafikon 8. Relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina alkohola u pacijenata i kontrolnoj grupi

Tabela 11. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja različitih vrsta alkoholnih pića u pacijenata i kontrolnoj grupi

Vrsta alkoholnog pića	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Pivo				
Da	54	29,5	66	32,5
Broj jedinica piva nedeljno				
1 - 6	24	13,1*	46	22,7
7 - 13	9	4,9	12	5,9
> 13	21	11,5*	8	3,9
Vino				
Da	41	22,4	59	29,1
Broj jedinica vina nedeljno				
1 - 6	26	14,2*	46	22,7
7 - 13	10	5,5	11	5,4
> 13	5	2,7	2	1,0
Žestoko piće				
Da	67	36,6	82	40,4
Broj jedinica žestokog pića nedeljno				
1 - 6	27	14,8*	51	25,1
7 - 13	18	9,8	15	7,4
> 13	22	12,0	16	7,9

Kad se posmatra konzumiranje različitih vrsta alkoholnih pića između pacijenata i kontrolne grupe (Tabela 11.), nema značajne razlike u konzumiranju piva ($t = 0,637$, $p > 0,05$), vina ($t = 1,511$, $p > 0,05$) i žestokih pića ($t = 0,767$, $p > 0,05$). Međutim, kada se analiziraju količine piva koje ispitanici konzumiraju nedeljno, pacijenti konzumiraju značajno manje manjih količina, odnosno značajno više većih količina piva nedeljno nego ispitanici u kontrolnoj grupi ($\chi^2 = 12,091$, $p < 0,01$). Između pacijenata i kontrolne grupe nema razlike u količinama vina koje konzumiraju nedeljno, $\chi^2 = 3,771$, $p > 0,05$. U količini žestokih pića koje se konzumira nedeljno postoji značajna razlika između

pacijenata i kontrolne grupe ($\chi^2 = 7,167$, $p < 0,05$); pacijenti u značajno manjem broju konzumiraju manje količine žestokih pića nedeljno u odnosu na kontrolnu grupu, a u većem broju, ali razlika nije značajna, konzumiraju veće količine žestokih pića nedeljno nego ispitanici u kontrolnoj grupi.

4.2.8. Kafa

Tabela 12. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja kafe u pacijenata i kontrolnoj grupi

Kafa	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Da	166	90,7	180	88,7
Broj šoljica dnevno				
0	17	9,3	23	11,3
1	47	25,7	58	28,6
2	69	37,7	73	36,0
3	35	19,1	33	16,3
>3	15	8,2	16	7,9
Period konzumiranja kafe ($\bar{x}_{sr} \pm SD$)	34,0 $\pm$ 10,6*		31,5 $\pm$ 10,9	

Pacijenti i ispitanici u kontrolnoj grupi u podjednakom broju konzumiraju kafu ($t = 0,648$, $p > 0,05$), a takođe nema razlike ni u količini kafe koju ispitanici u ove dve grupe dnevno konzumiraju ($\chi^2 = 1,223$, $p > 0,05$). Pacijenti značajno duži period konzumiraju kafu nego ispitanici u kontrolnoj grupi ($t = 2,233$, $p < 0,05$) (Tabela 12.).

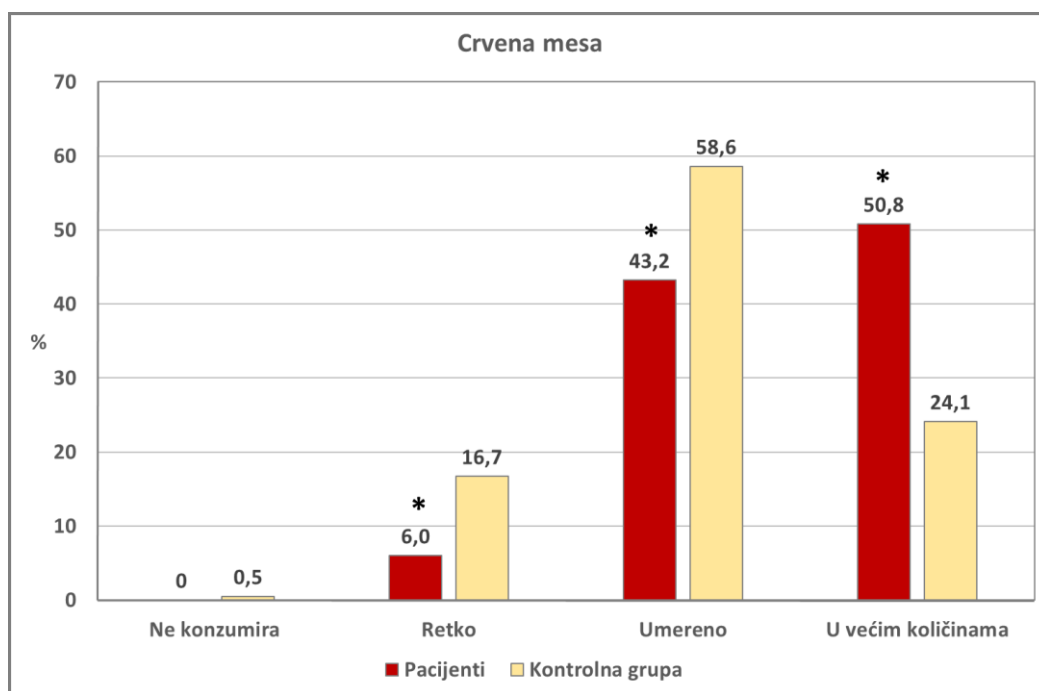
4.3. NUTRITIVNI FAKTORI

4.3.1. Crvena mesa

Tabela 13. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina crvenih mesa u pacijenata i kontrolnoj grupi

Crvena mesa	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	0	0,0	1	0,5
Retko	11	6,0*	34	16,7
Umereno	79	43,2*	119	58,6
U većim količinama	93	50,8*	49	24,1

Između pacijenata i kontrolne grupe postoji značajna razlika u količini crvenih mesa koju konzumiraju ($\chi^2 = 33,524$, $p < 0,001$). Značajno manji broj pacijenata konzumira crvena mesa retko i umereno u odnosu na kontrolnu grupu, a dva puta veći broj pacijenata nego ispitanika u kontrolnoj grupi konzumira crvena mesa u većim količinama (Tabela 13.,Grafikon 9.).



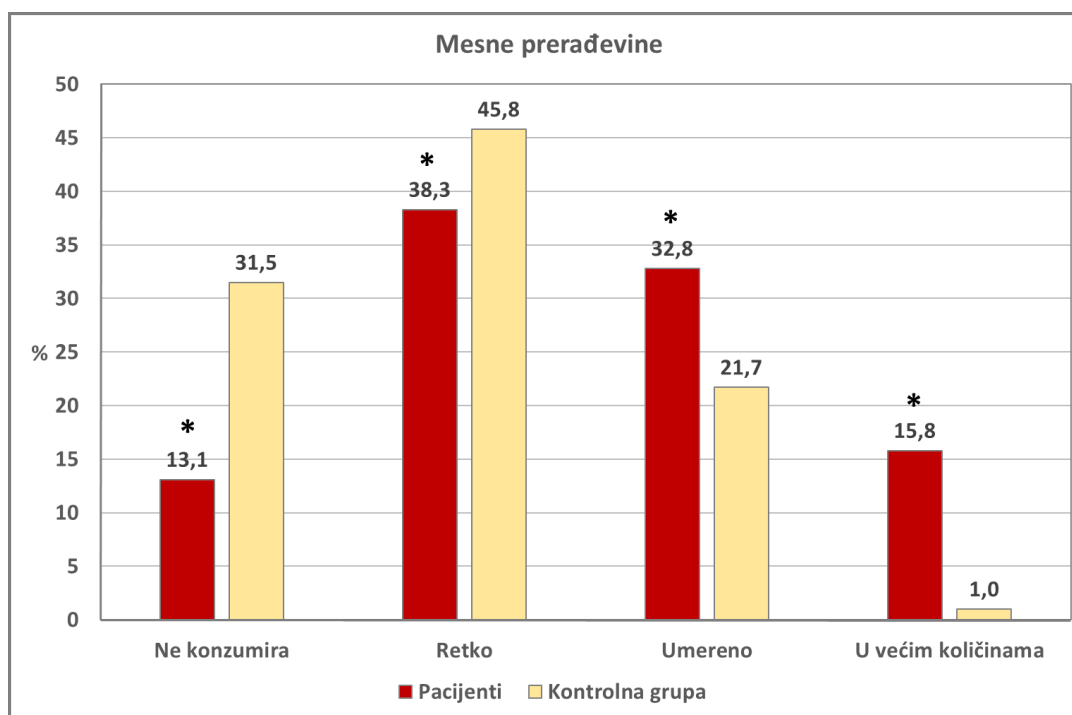
Grafikon 9. Relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina crvenih mesa u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.2. Mesne prerađevine

Tabela 14. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina mesnih prerađevina u pacijenata i kontrolnoj grupi

Mesne prerađevine	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	24	13,1*	64	31,5
Retko	70	38,3*	93	45,8
Umereno	60	32,8*	44	21,7
U većim količinama	29	15,8*	2	1,0

Količina mesnih prerađevina koju konzumiraju pacijenti i ispitanici u kontrolnoj grupi značajno se razlikuje (Tabela 14., Grafikon 10.), ($\chi^2 = 46,493$, $p < 0,001$). Dva puta manje pacijenata nego ispitanika u kontrolnoj grupi ne konzumira mesne prerađevine, a značajno manje pacijenata u odnosu na kontrolnu grupu konzumira mesne prerađevine retko i umereno. Izrazita značajna razlika između pacijenata i kontrolne grupe postoji kada se posmatra konzumiranje mesnih prerađevina u većim količinama.



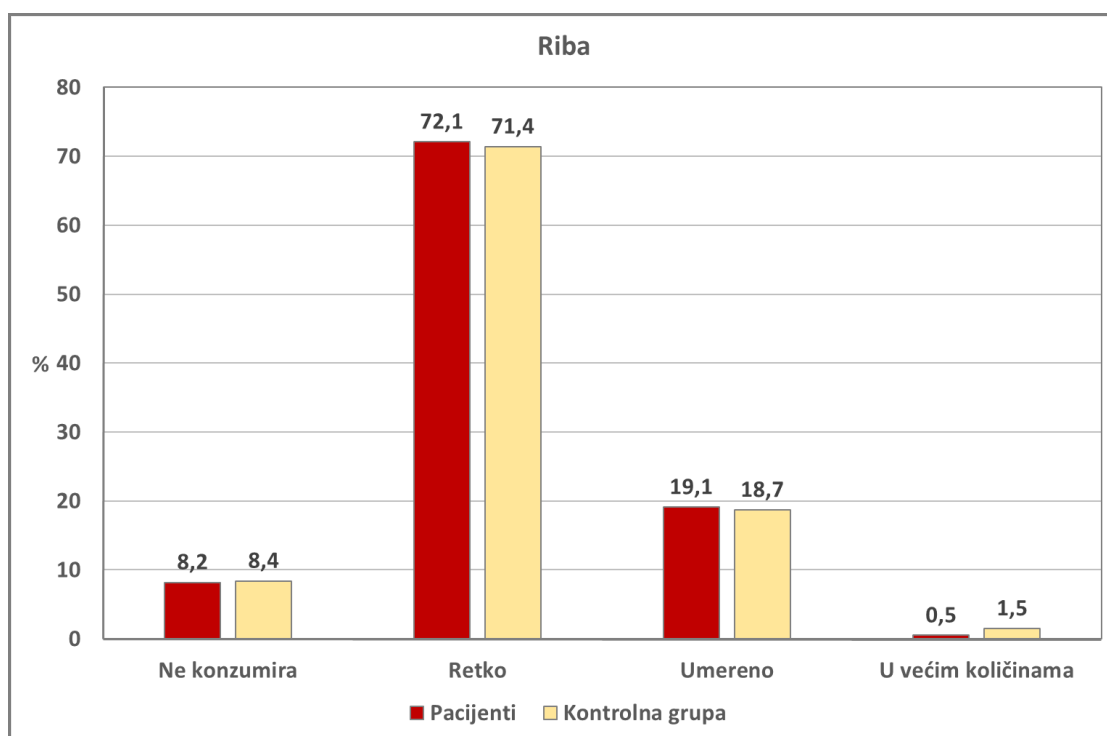
Grafikon 10. Relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina mesnih prerađevina u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.4. Riba

Tabela 15. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina ribe u pacijenata i kontrolnoj grupi

Riba	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	15	8,2	17	8,4
Retko	132	72,1	145	71,4
Umereno	35	19,1	38	18,7
U većim količinama	1	0,5	3	1,5

Nema značajne razlike između pacijenata i kontrolne grupe u količini ribe koju konzumiraju ($\chi^2 = 0,824$, $p > 0,05$). Najveći broj i pacijenata i ispitanika u kontrolnoj grupi retko konzumira ribu (Tabela 15., Grafikon 11.).



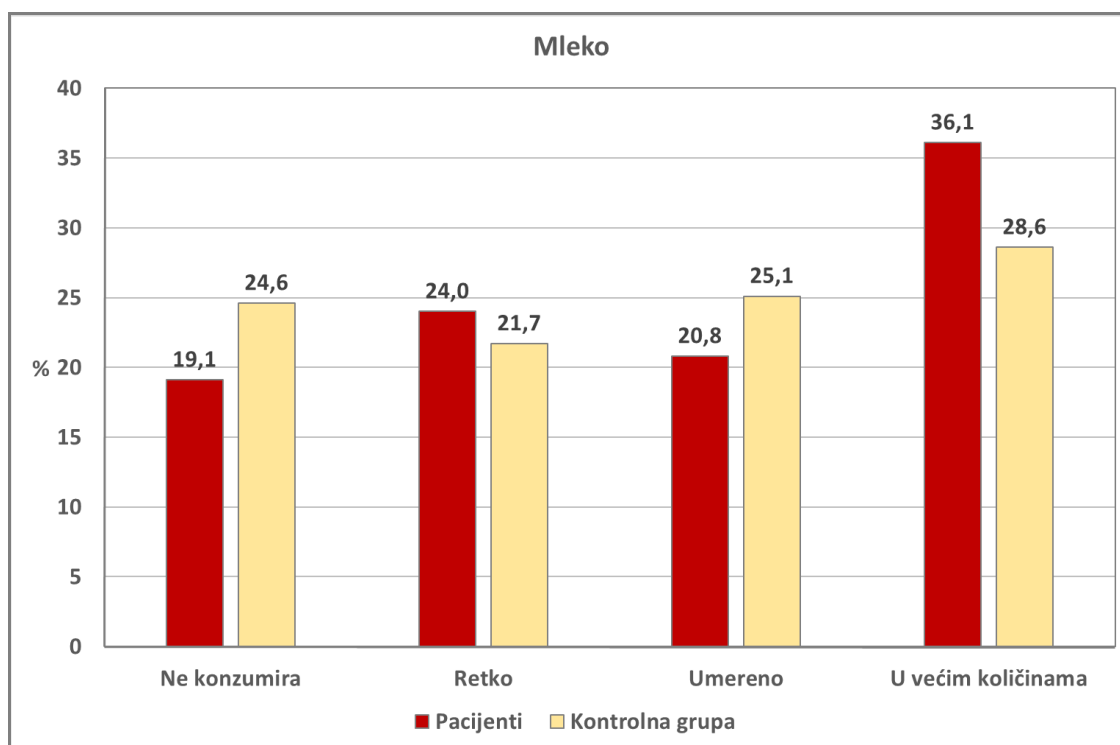
Grafikon 11. Relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina ribe u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.5. Mleko

Tabela 16. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina mleka u pacijenata i kontrolnoj grupi

Mleko	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	35	19,1	50	24,6
Retko	44	24,0	44	21,7
Umereno	38	20,8	51	25,1
U većim količinama	66	36,1	58	28,6

Postoje razlike u količini mleka koju konzumiraju pacijenti i ispitanici u kontrolnoj grupi, ali ta razlika nije statistički značajna, $\chi^2 = 4,037$, $p > 0,05$ (Tabela 16., Grafikon 12.).



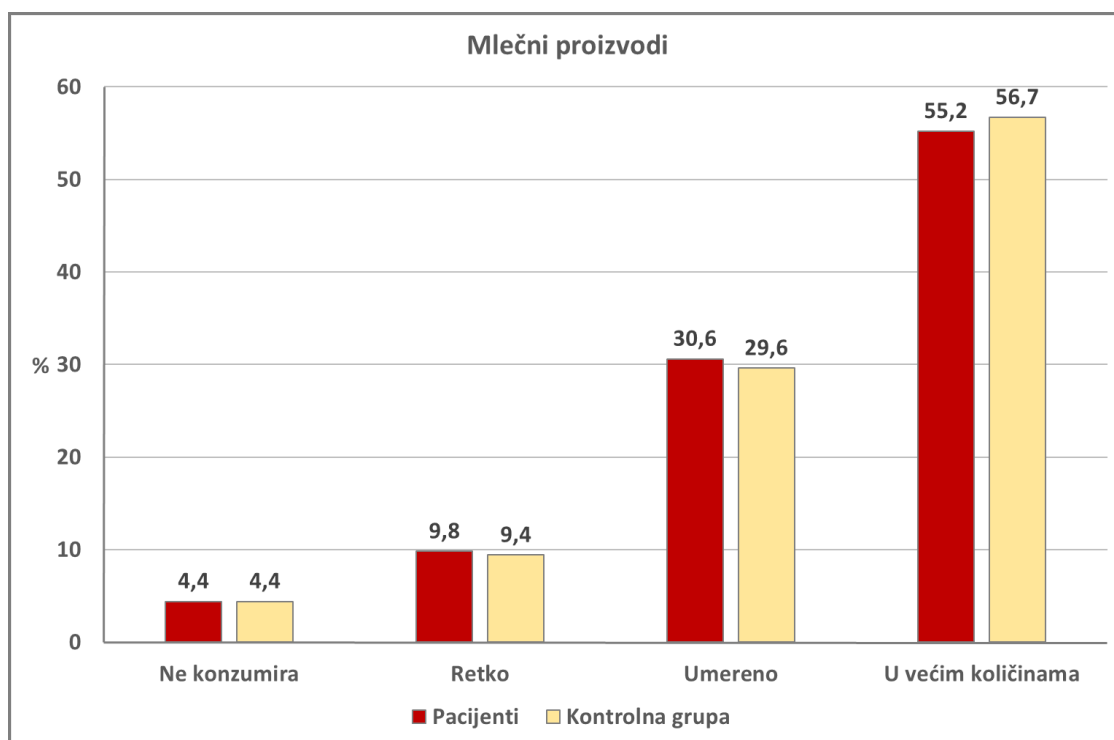
Grafikon 12. Relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina mleka u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.6. Mlečni proizvodi

Tabela 17. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina mlečnih proizvoda u pacijenata i kontrolnoj grupi

Mlečni proizvodi	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	8	4,4	9	4,4
Retko	18	9,8	19	9,4
Umereno	56	30,6	60	29,6
U većim količinama	101	55,2	115	56,7

Pacijenti i ispitanici u kontrolnoj grupi konzumiraju mlečne proizvode u gotovo jednakim količinama, tako da razlika nije statistički značajna, $\chi^2 = 0,095$, $p > 0,05$ (Tabela 17., Grafikon 13.).



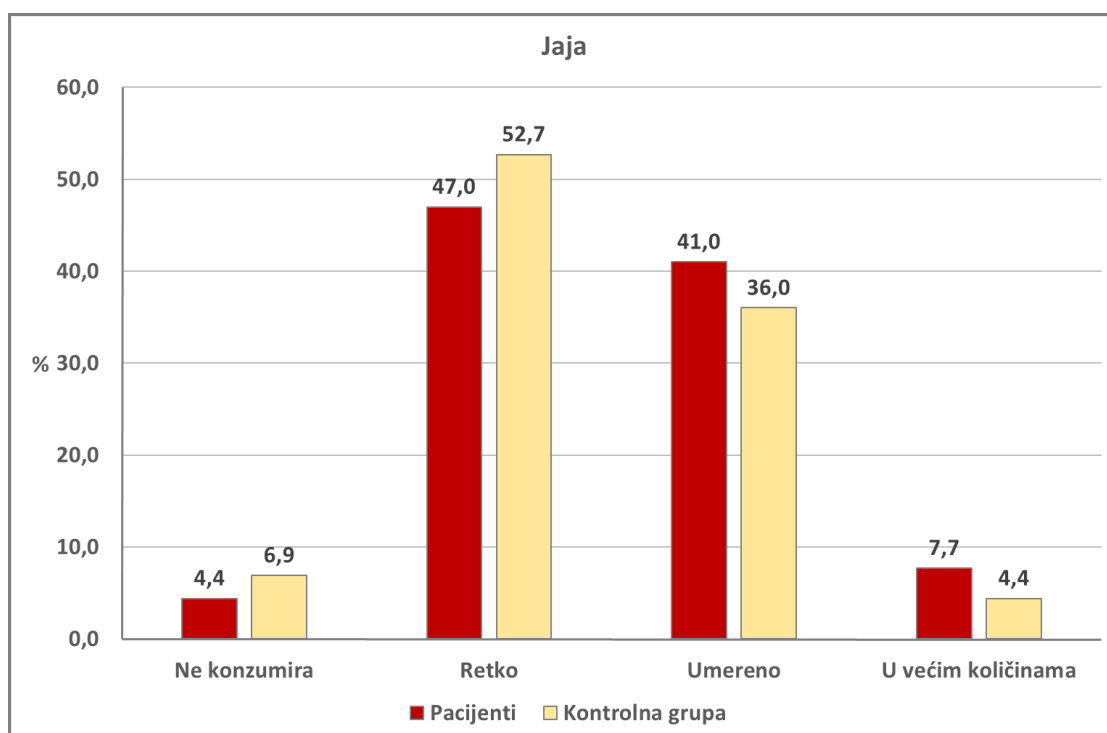
Grafikon 13. Relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina mlečnih proizvoda u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.7. Jaja

Tabela 18. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina jaja u pacijenata i kontrolnoj grupi

Jaja	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	8	4,4	14	6,9
Retko	86	47,0	107	52,7
Umereno	75	41,0	73	36,0
U većim količinama	14	7,7	9	4,4

Između pacijenata i ispitanika u kontrolnoj grupi ima razlike u količini jaja koju konzumiraju, pacijenti u nešto većem broju konzumiraju jaja u umerenim i većim količinama, ali ta razlika nije statistički značajna, $\chi^2 = 4,010$, $p > 0,05$ (Tabela 18., Grafikon 14.).



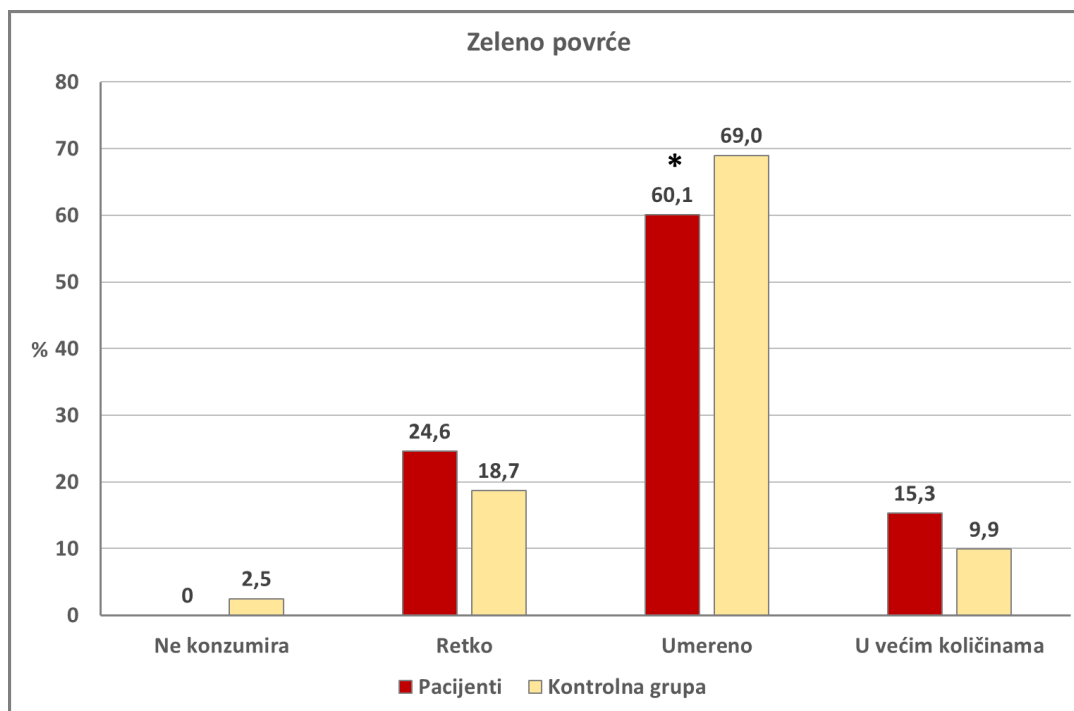
Grafikon 14. Relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina jaja u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.8. Zeleno povrće

Tabela 19. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina zelenog povrća u pacijenata i kontrolnoj grupi

Zeleno povrće	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	0	0,0	5	2,5
Retko	45	24,6	38	18,7
Umereno	110	60,1*	140	69,0
U većim količinama	28	15,3	20	9,9

U količini zelenog povrća koje konzumiraju pacijenti i ispitanici u kontrolnoj grupi postoji statistički značajna razlika, $\chi^2 = 9,513$, $p < 0,05$. Pacijenti u manjem broju od ispitanika u kontrolnoj grupi konzumiraju zeleno povrće u umerenim količinama i ta razlika je značajna, a u nešto većem broju konzumiraju zeleno povrće retko i u većim količinama ali ta razlika nije značajna (Tabela 19., Grafikon 15.).



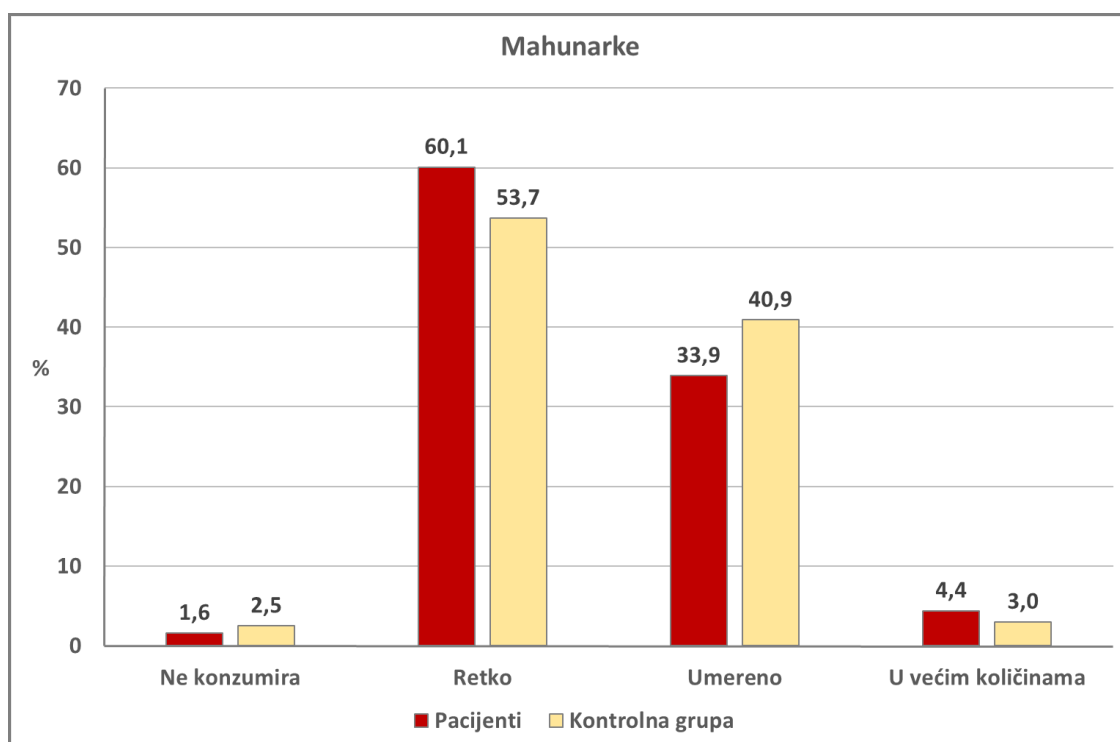
Grafikon 15. Relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina zelenog povrća u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.9. Mahunarke

Tabela 20. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina mahunarki u pacijenata i kontrolnoj grupi

Mahunarke	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	3	1,6	5	2,5
Retko	110	60,1	109	53,7
Umereno	62	33,9	83	40,9
U većim količinama	8	4,4	6	3,0

Pacijenti konzumiraju mahunarke u većem broju retko i u umerenim količinama u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi, ali ta razlika nije značajna, $\chi^2 = 2,803$, $p > 0,05$ (Tabela 20, Grafikon 16).



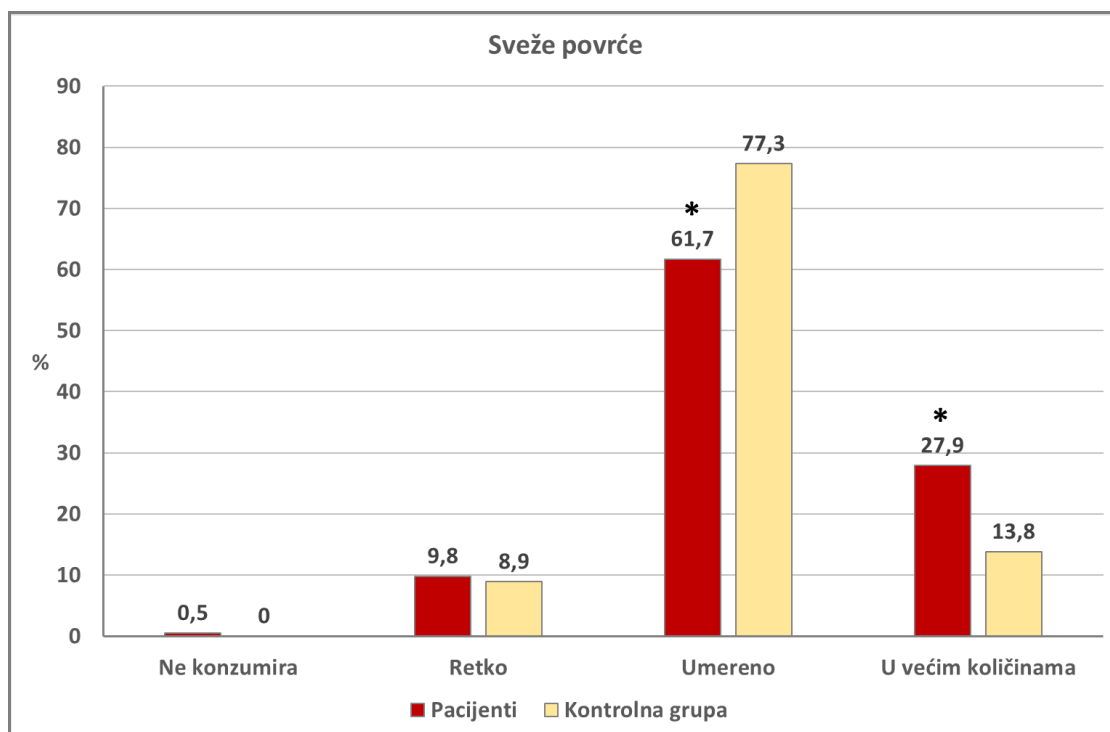
Grafikon 16. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina mahunarki u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.10. Sveže povrće

Tabela 21. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina svežeg povrća u pacijenata i kontrolnoj grupi

Sveže povrće	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	1	0,5	0	0,0
Retko	18	9,8	18	8,9
Umereno	113	61,7*	157	77,3
U većim količinama	51	27,9*	28	13,8

Između pacijenata i ispitanika u kontrolnoj grupi postoji značajna razlika u količini svežeg povrća koju konzumiraju, $\chi^2 = 13,868$, $p < 0,01$. Pacijenti konzumiraju značajno manje svežeg povrća u umerenim količinama i značajno više u većim količinama u odnosu na ispitanike u kontrolnoj grupi (Tabela 21., Grafikon 17.).



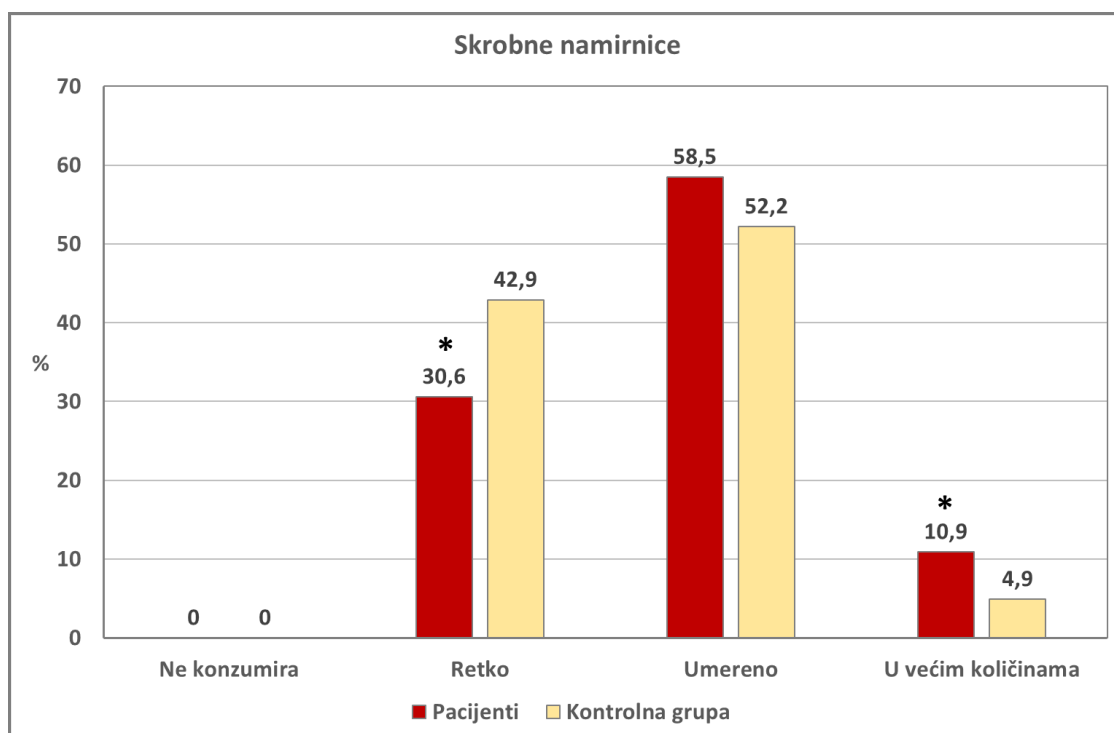
Grafikon 17. Relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina svežeg povrća u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.11. Skrobne namirnice

Tabela 22. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina skrobnih namirnica u pacijenata i kontrolnoj grupi

Skrobne namirnice	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	0	0	0	0
Retko	56	30,6*	87	42,9
Umereno	107	58,5	106	52,2
U većim količinama	20	10,9*	10	4,9

Pacijenti i ispitanici u kontrolnoj grupi konzumiraju skrobne namirnice u značajno različitim količinama, $\chi^2 = 9,046$, $p < 0,05$. U značajno manjem broju pacijenti konzumiraju skrobne namirnice retko, a u značajno većem broju ih konzumiraju u većim količinama u poređenju sa ispitanicima u kontrolnoj grupi (Tabela 22., Grafikon 18.).



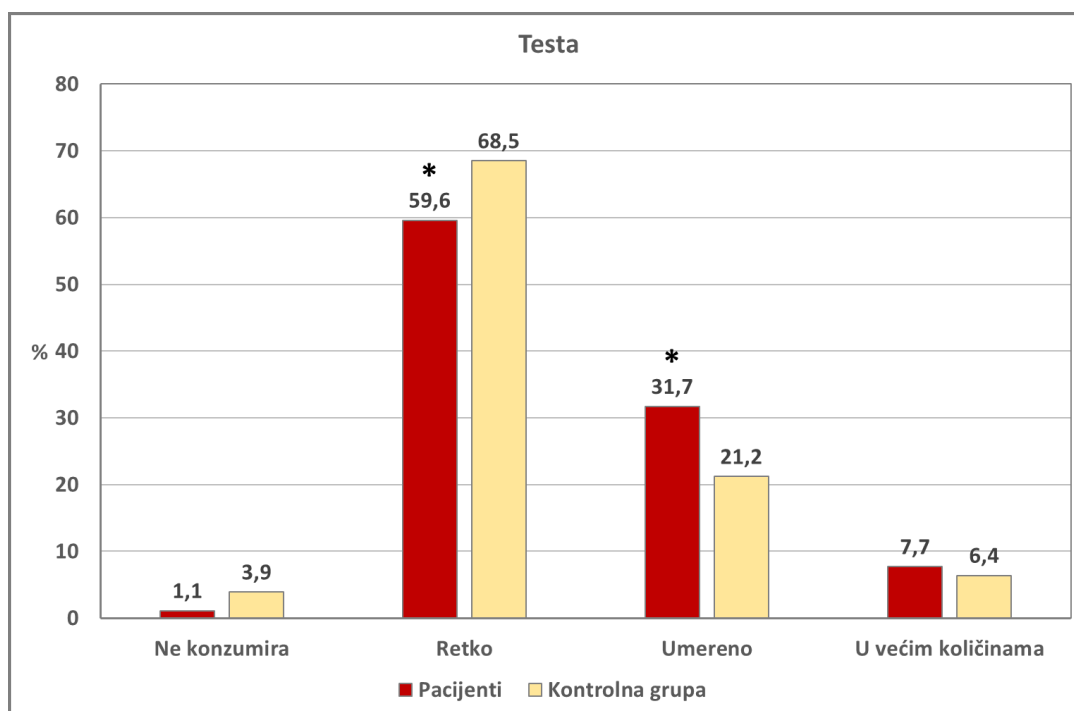
Grafikon 18. Relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina skrobnih namirnica u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.12. Testa

Tabela 23. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina testa u pacijenata i kontrolnoj grupi

Testa	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	2	1,1	8	3,9
Retko	109	59,6*	139	68,5
Umereno	58	31,7*	43	21,2
U većim količinama	14	7,7	13	6,4

Pacijenti u manjem broju konzumiraju testa retko i u većem broju konzumiraju testa u umerenim količinama u poređenju sa ispitanicima u kontrolnoj grupi i ta razlika je statistički značajna, $\chi^2 = 8,480$, $p < 0,05$ (Tabela 23., Grafikon 19.).



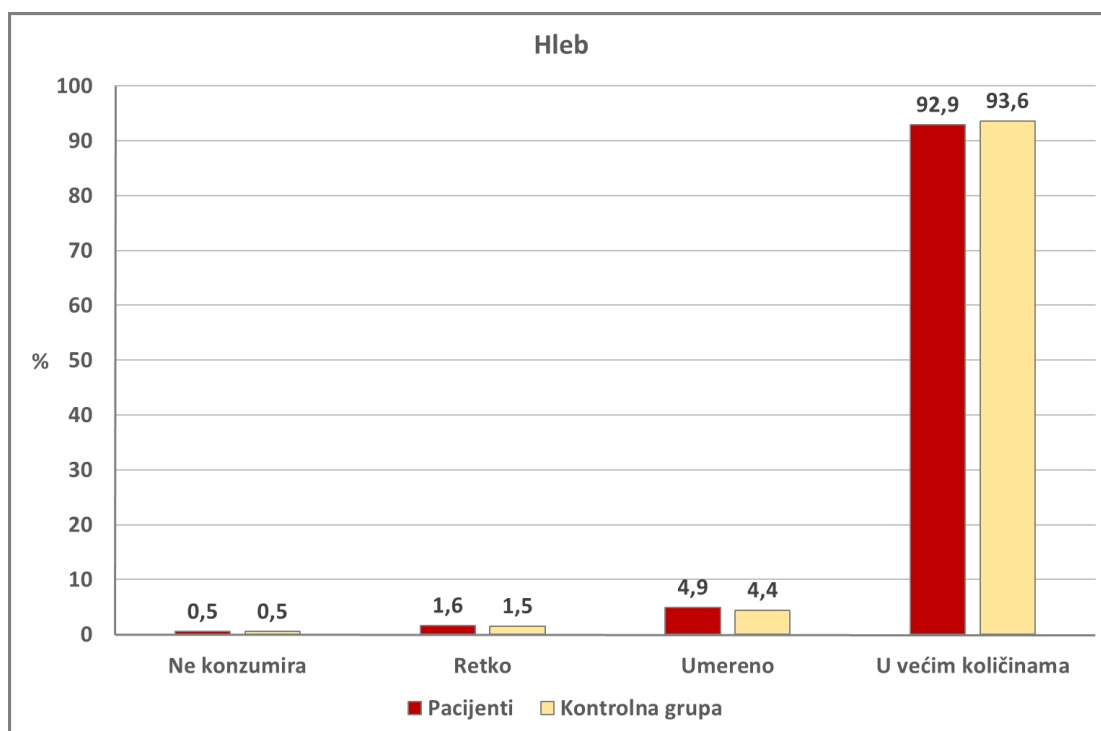
Grafikon 19. Relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina testa u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.13. Hleb

Tabela 24. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina hleba u pacijenata i kontrolnoj grupi

Hleb	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	1	0,5	1	0,5
Retko	3	1,6	3	1,5
Umereno	9	4,9	9	4,4
U većim količinama	170	92,9	190	93,6

Između pacijenata i ispitanika u kontrolnoj grupi nema razlike u količini hleba koju konzumiraju, $\chi^2 = 1,557$, $p > 0,05$, i jedni i drugi konzumiraju hleb u većim količinama (Tabela 24., Grafikon 20.).



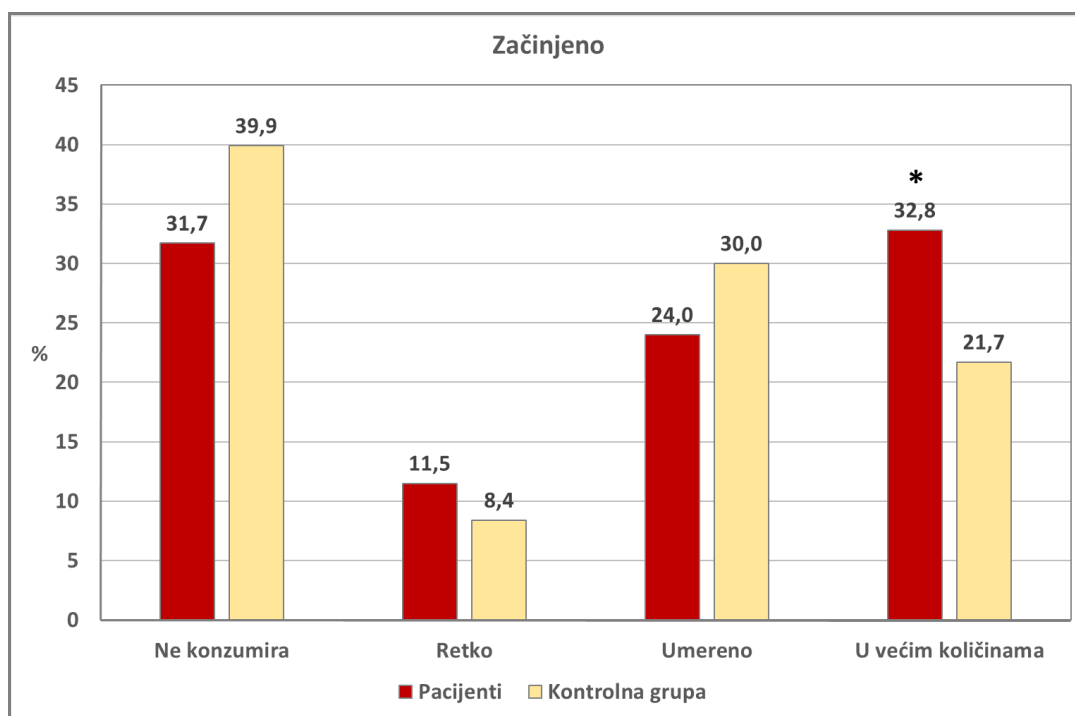
Grafikon 20. Relativna zastupljenost konzumiranja različitih količina hleba u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.14. Začinjena hrana

Tabela 25. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja začinjene hrane u pacijenata i kontrolnoj grupi

Začinjeno	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	58	31,7	81	39,9
Retko	21	11,5	17	8,4
Umereno	44	24,0	61	30,0
U većim količinama	60	32,8*	44	21,7

U količini začinjene hrane koju konzumiraju pacijenti i ispitanici u kontrolnoj grupi postoje razlike, pacijenti u manjem broju ne konzumiraju ili je konzumiraju u umerenim količinama, a u većem broju konzumiraju začinjenu hranu u većim količinama u poređenje sa ispitanicima u kontrolnoj grupi. Značajna razlika između pacijenata i kontrolne grupe postoji kada konzumiraju začinjenu hranu u većim količinama, $\chi^2 = 8,427$, $p < 0,05$ (Tabela 25., Grafikon 21.).



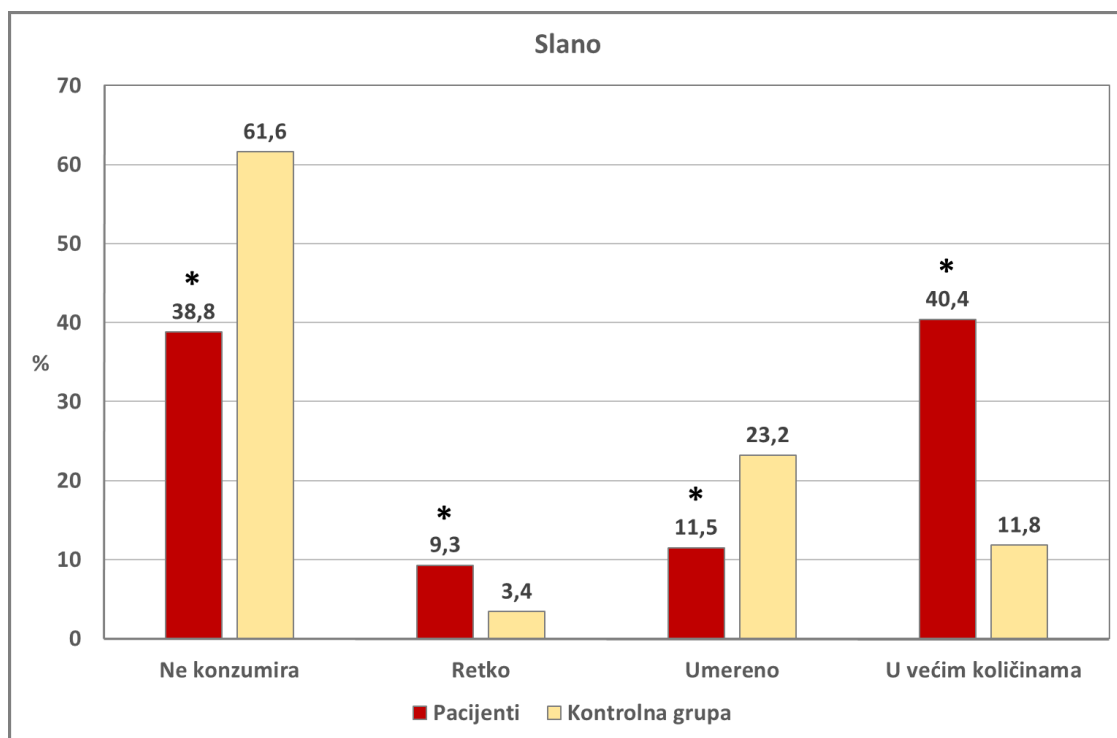
Grafikon 21. Relativna zastupljenost konzumiranja začinjene hrane u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.15. So u ishrani

Tabela 26. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja soli u ishrani u pacijenata i kontrolnoj grupi

Slano	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	71	38,8*	125	61,6
Retko	17	9,3*	7	3,4
Umereno	21	11,5*	47	23,2
U većim količinama	74	40,4*	24	11,8

U količini slanije hrane koju konzumiraju pacijenti i ispitanici u kontrolnoj grupi postoji izrazita značajna razlika, $\chi^2 = 53,603$, $p < 0,001$. Pacijenti u značajno manjem broju ne konzumiraju ili konzumiraju u umerenim količinama slanu hranu, a u više nego tri puta većem broju konzumiraju slanu hranu u većim količinama u poređenju sa kontrolnom grupom (Tabela 26., Grafikon 22.).



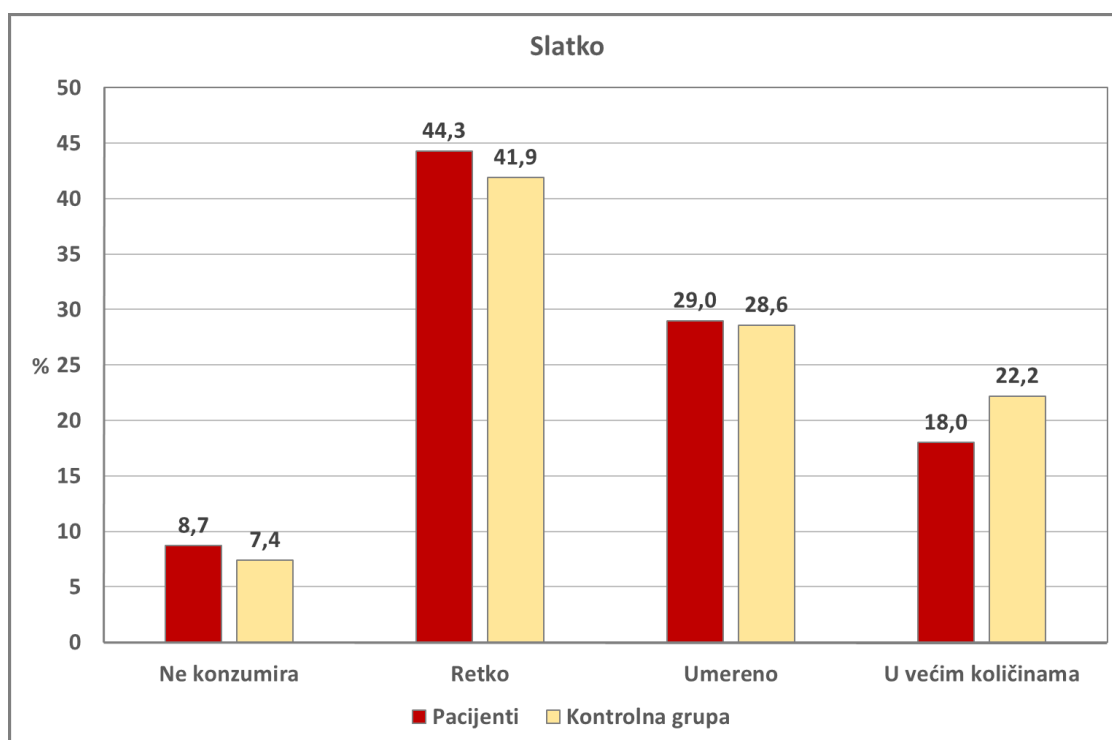
Grafikon 22. Relativna zastupljenost konzumiranja slanije hrane u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.16. Slatkiši

Tabela 27. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja slatke hrane u pacijenata i kontrolnoj grupi

Slatko	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	16	8,7	15	7,4
Retko	81	44,3	85	41,9
Umereno	53	29,0	58	28,6
U većim količinama	33	18,0	45	22,2

Nema značajne razlike u količini slatke hrane koju konzumiraju pacijenti i ispitanici u kontrolnoj grupi, $\chi^2 = 1,167$, $p > 0,05$ (Tabela 27., Grafikon 23.).



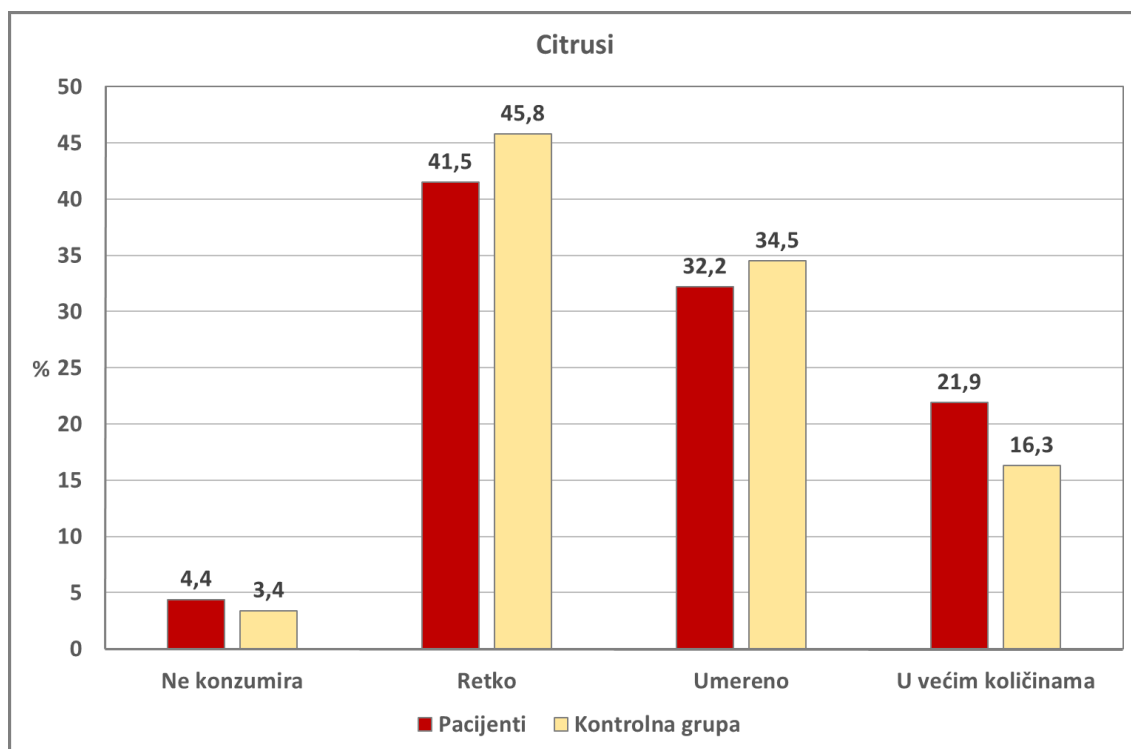
Grafikon 23. Relativna zastupljenost konzumiranja slatke hrane u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.17. Citrusi

Tabela 28. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja citrusa u pacijenata i kontrolnoj grupi

Citrusi	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	8	4,4	7	3,4
Retko	76	41,5	93	45,8
Umereno	59	32,2	70	34,5
U većim količinama	40	21,9	33	16,3

Nema značajne razlike u količini citrusa koju konzumiraju pacijenti i ispitanici u kontrolnoj grupi, $\chi^2 = 2,356$, $p > 0,05$ (Tabela 28., Grafikon 24.).



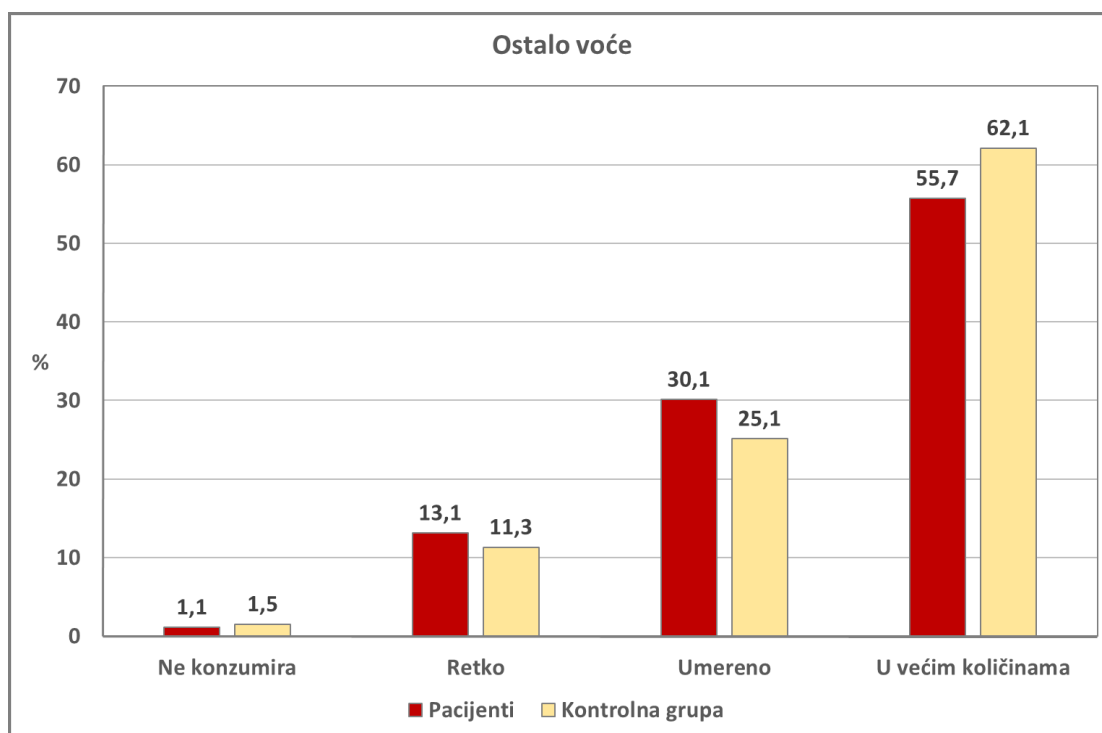
Grafikon 24. Relativna zastupljenost konzumiranja citrusa u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.18. Ostalo voće

Tabela 29. Apsolutna i relativna zastupljenost konzumiranja voća u pacijenata i kontrolnoj grupi

Ostalo voće	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Ne konzumira	2	1,1	3	1,5
Retko	24	13,1	23	11,3
Umereno	55	30,1	51	25,1
U većim količinama	102	55,7	126	62,1

Nema značajne razlike u količini ostalog voća koju konzumiraju pacijenti i ispitanici u kontrolnoj grupi, $\chi^2 = 1,867$, $p > 0,05$ (Tabela 29., Grafikon 25.).



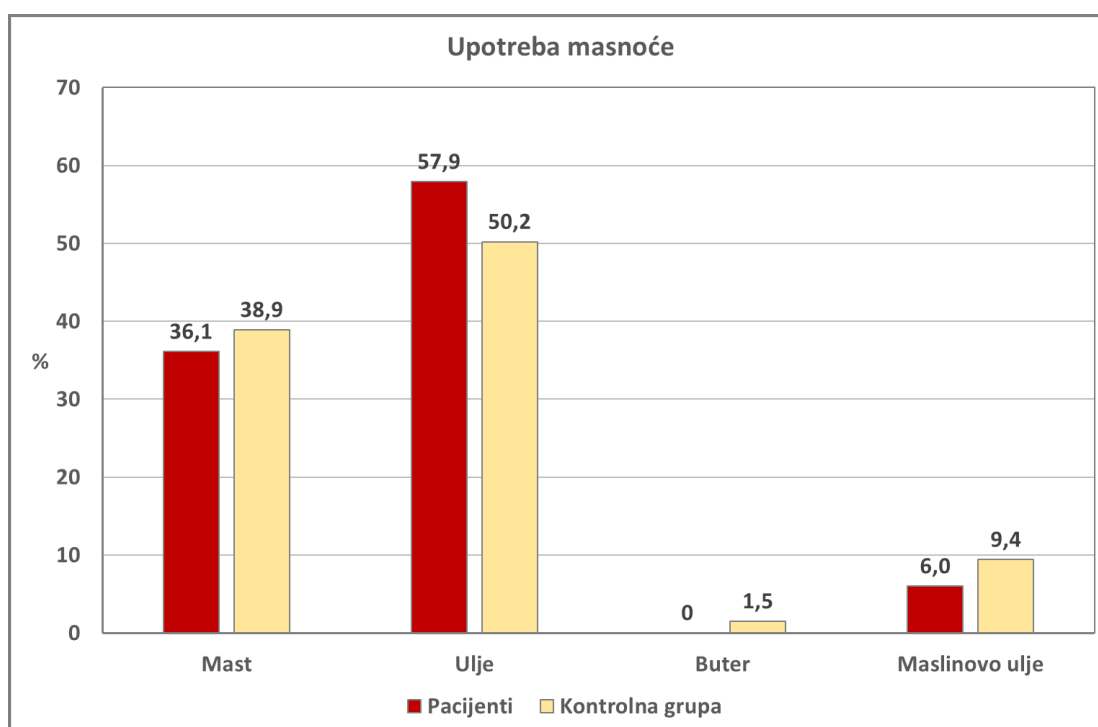
Grafikon 25. Relativna zastupljenost konzumiranja voća u pacijenata i kontrolnoj grupi

4.3.19. Vrsta masnoće u ishrani

Tabela 30. Apsolutna i relativna zastupljenost različitih vrsta masnoća za pripremu hrane koju koriste pacijenti i ispitanici u kontrolnoj grupi

Upotreba masnoće	Pacijenti		Kontrola	
	n	%	n	%
Mast	66	36,1	79	38,9
Ulje	106	57,9	102	50,2
Buter	0	0,0	3	1,5
Maslinovo ulje	11	6,0	19	9,4

Nema značajne razlike u vrstama masnoće koju koriste pacijenti i ispitanici u kontrolnoj grupi za pripremu hrane, $\chi^2 = 5,354$, $p > 0,05$ (Tabela 30., Grafikon 26.).



Grafikon 26. Relativna zastupljenost različitih vrsta masnoća za pripremu hrane koju koriste pacijenti i ispitanici u kontrolnoj grupi

4.4. KLINIČKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA SA KOLOREKTALNIM KARCINOMOM

4.4.1. Hronična oboljenja i hronična terapija u pacijenata i kontrolnoj grupi

Tabela 31. Oboljenja i hronična terapija u pacijenata i kontrolnoj grupi

	Pacijenti		Kontrolna grupa	
	n	%	n	%
Alergije	29	15,8	37	18,2
Holecistektomija	22	12,0	25	12,3
Vremenski period od holecistektomije, godine ($\bar{x}_{sr} \pm SD$)	10,1 $\pm$ 5,51		8,67 $\pm$ 6,29	
Druga hronična oboljenja	130	71,0	143	70,4
Vrsta hroničnog oboljenja				
Diabetes mellitus	35	19,1	35	17,2
Kardiovaskularne bolesti	114	62,3	122	60,1
Ostala hron.oboljenja	37	28,5	29	20,3
Hronična terapija	126	68,9	140	69,0
Vrsta hronične terapije				
Aspirin	47	27,3	73	34,3
Insulin	24	14,0 *	15	7,0
Kardiološka terapija	101	58,7	123	57,7

U grupi pacijenata je značajno veći broj ispitanika koji primaju insulin ($t = 2,238$, $p < 0,05$). U ostalim posmatranim parametrima nema značajne razlike (Tabela 31.).

4.4.2. Objektivni nalaz na abdomenu i dijagnostičke procedure kod pacijenata sa CRC-om

Tabela 32. Fizikalni nalaz i dijagnostika kod pacijenata sa karcinomom kolona

Fizikalni nalaz	n	%
Normalan nalaz	118	58,1*
Meteorizam	39	19,2
Palpabilna rezistencija	17	8,4
Hepatomegalija	9	4,4
Dijagnostika		
Endoskopska	151	82,5*
RTG	1	0,5
Klinička	31	16,9
Hemokult test		
Nije urađen	62	33,9
Pozitivan	108	59,0
Negativan	13	7,1

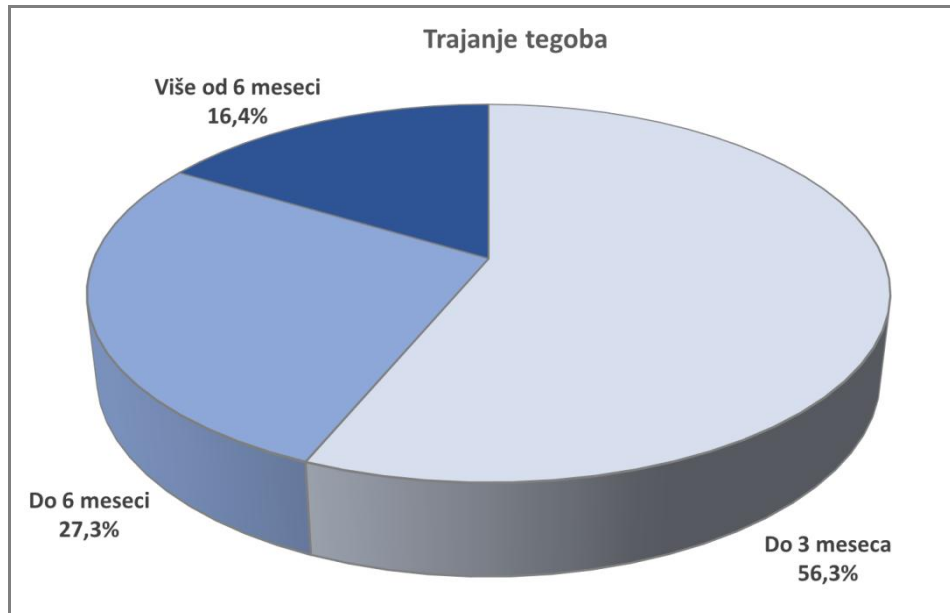
Normalan fizikalni nalaz je dobijen kod 58,1% pacijenata (Tabela 32.), što je značajno veće ($\chi^2 = 16,62$, $p < 0,05$) od broja pacijenata kod kojih su uočene promene. Kad se posmatra dijagnostika značajno najveći broj pacijenata je podvrgnut endoskopiji ($\chi^2 = 27,82$, $p < 0,05$).

4.4.3. Trajanje tegoba kod pacijenata sa CRC-om do postavljanja dijagnoze

Tabela 33. Trajanje tegoba do postavljanja dijagnoze

Trajanje tegoba	n	%
Bez tegoba	0	0
Do 3 meseca	103	56,3*
Do 6 meseci	50	27,3
Više od 6 meseci	30	16,4

Kao što se u tabeli br. 33 i grafikonu br. 27 može videti najmanji broj pacijenata je imao tegobe u trajanju dužem od 6 meseci, potom do 6 meseci, a značajno veći broj ih je imao u trajanju do 3 meseca ($\chi^2 = 123,2$, $p < 0,01$).



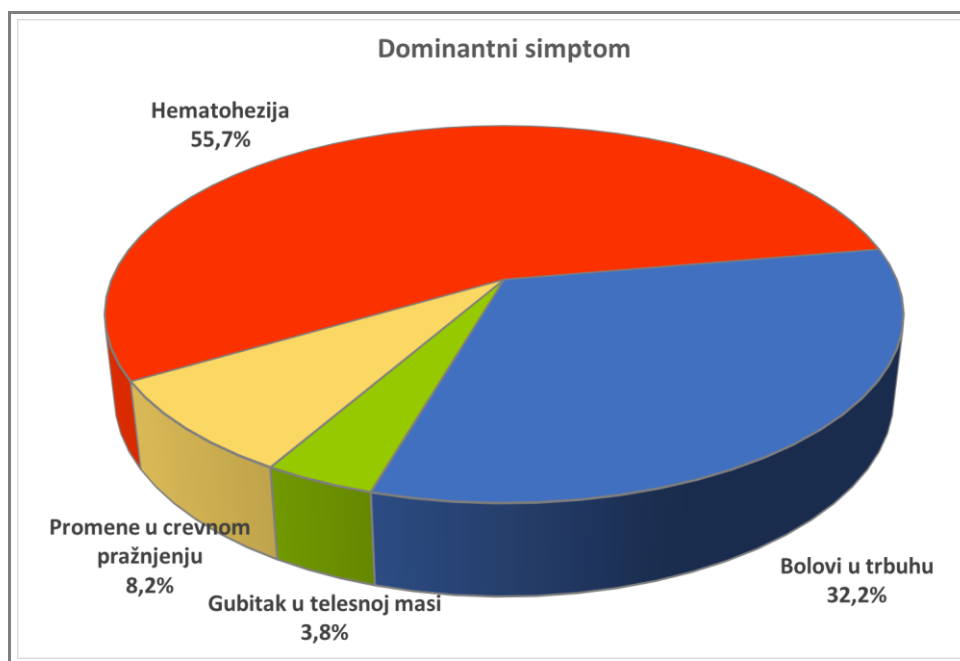
Grafikon 27. Trajanje tegoba do postavljanja dijagnoze

4.4.4. Dominantni simptom kod pacijenata sa CRC-om

Tabela 34. Dominantni simptom kod bolesnika

Dominantni simptom	n	%
Promene u crevnom pražnjenju	15	8,2
Hematohezija	102	55,7 *
Bolovi u trbuhu	59	32,2 *
Gubitak u telesnoj masi	7	3,8

Hematohezija kao dominantan simptom se pojavljuje kod 55,7% pacijenata što je značajno veći broj od broja pacijenata kod kojih su dominantan simptom bili bolovi u trbuhu ($t = 4,661$, $p < 0,01$). Takođe je značajna razlika i između pacijenata koji imaju hematoheziju i bolove u trbuhu u odnosu na one koji su imali promene u crevnom pražnjenju i gubitak telesne mase ($\chi^2 = 126,5$, $p < 0,001$) (Tabela 34., Grafikon 28.).



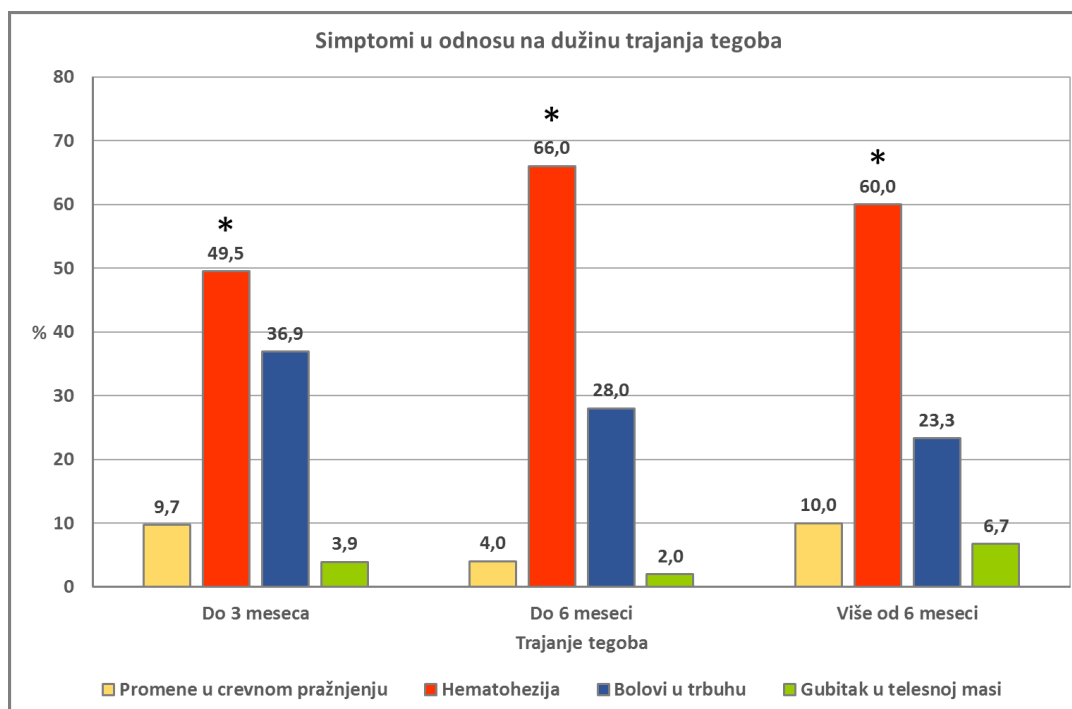
Grafikon 28. Dominantni simptom kod bolesnika

4.4.5. Simptomatologija CRC-a kod pacijenata u odnosu na trajanje tegoba

Tabela 35. Simptomi u odnosu na trajanje tegoba

Simptomi	Trajanje tegoba					
	Do 3 meseca		Do 6 meseci		Više od 6 meseci	
	n	%	n	%	n	%
Promene u crevnom pražnjenju	10	9,7	2	4,0	3	10,0
Hematohezija	51	49,5*	33	66,0*	18	60,0*
Bolovi u trbuhu	38	36,9	14	28,0	7	23,3
Gubitak u telesnoj masi	4	3,9	1	2,0	2	6,7
Ukupno	103	100	50	100	30	100

Procentna zastupljenost pojedinih simptoma izračunata je u odnosu na trajanje tegoba. Dominantan simptomi kod svih pacijenata, bez obzira na trajanje tegoba, bila je hematohezija: do 3 meseca $\chi^2 = 58,0$, $p < 0,001$, do 6 meseci $\chi^2 = 53,2$, $p < 0,001$ duže od 6 meseci $\chi^2 = 21,1$, $p < 0,01$. Posle hematohezije, najučestaliji simptom kod svih pacijenata su bili bolovi u trbuhu.



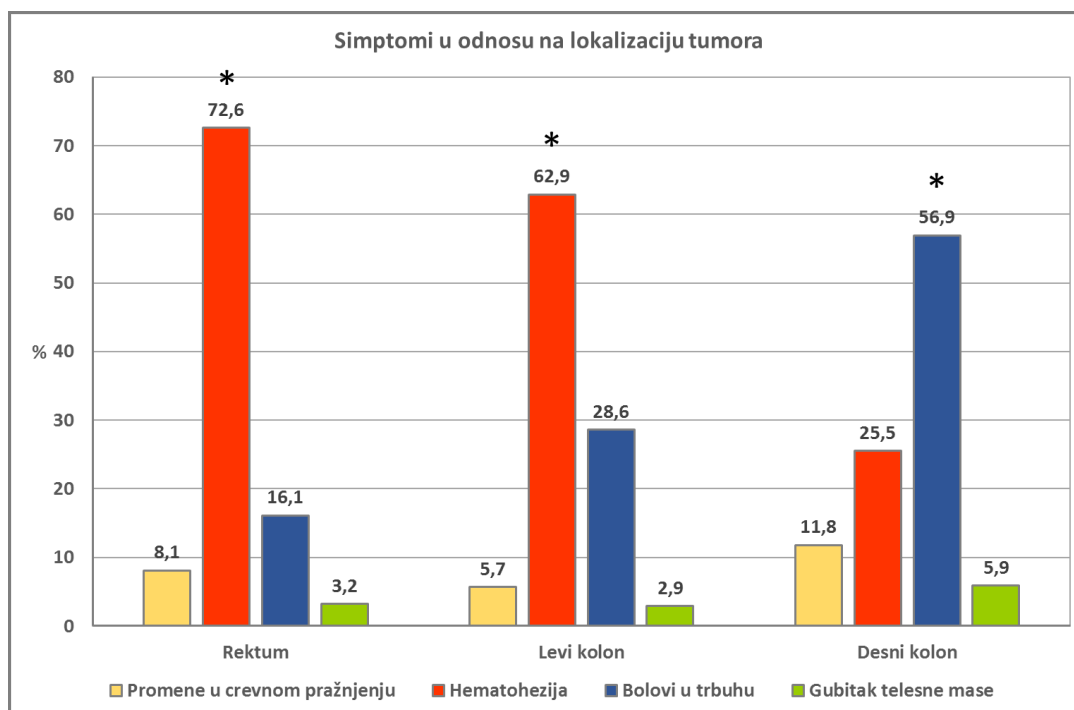
Grafikon 29. Simptomi u odnosu na trajanje tegoba

4.4.6. Simptomatologija CRC-a kod pacijenata u odnosu na lokalizaciju tumora

Tabela 36. Simptomi u odnosu na lokalizaciju tumora

Simptomi	Lokalizacija tumora					
	Rektum		Levi kolon		Desni kolon	
	n	%	n	%	n	%
Promene u crevnom pražnjenju	5	8,1	4	5,7	6	11,8
Hematohezija	45	72,6*	44	62,9*	13	25,5
Bolovi u trbuhu	10	16,1	20	28,6	29	56,9*
Gubitak telesne mase	2	3,2	2	2,9	3	5,9
Ukupno	62	100	70	100	51	100

Procentna zastupljenost pojedinih simptoma izračunata je u odnosu na lokalizaciju tumora. Dominantan simptom kod pacijenata sa tumorom na rektumu je hematohezija ($\chi^2 = 84,2,1$, $p < 0,001$), kod pacijenata sa tumorom na levom kolonu je takođe je hematohezija ($\chi^2 = 68,8$, $p < 0,01$), a kod pacijenata sa tumorom na desnom kolonu su bolovi u trbuhu ($\chi^2 = 36,8$ $p < 0,001$).



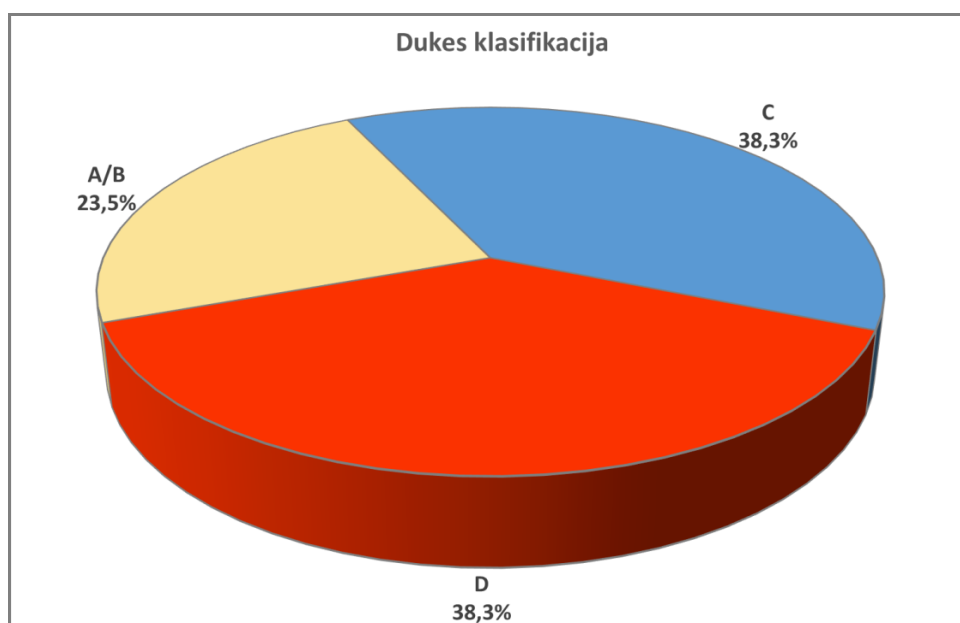
Grafikon 30. Simptomi bolesti u odnosu na lokalizaciju tumora

4.4.7. Opšte karakteristike tumora kod pacijenata

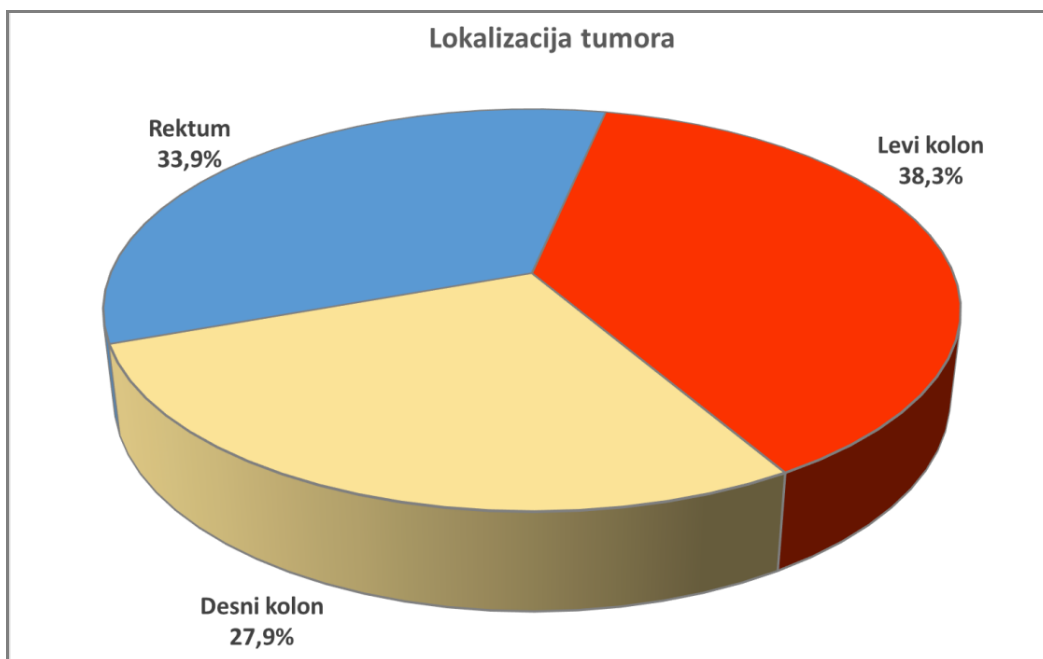
Tabela 37. Karakteristike tumora kod pacijenata sa karcinomom kolona

Dukes klasifikacija	n	%
A/B	43	23,5*
C	70	38,3
D	70	38,3
Lokalizacija tumora		
Rektum	62	33,9
Levi kolon	70	38,3
Desni kolon	51	27,9
Precizna lokalizacija tumora		
Rektum	62	33,9*
Sigma	51	27,9
Descendens	14	7,7
Lijenalna fleksura	5	2,7
Transferzum	12	6,6
Hepatična fleksura	14	7,7
Ascendens	12	6,6
Cekum	13	7,1
Makromorfološki izgled tumora		
Stenozantni	92	50,3*
Proliferativni	76	41,5
Ulcerativni	15	8,2
HP nalaz		
Slabo diferentovan	17	9,3
Srednje diferentovan	109	59,6*
Dobro diferentovan	57	31,1
Operacija Ca kolona	161	88,0

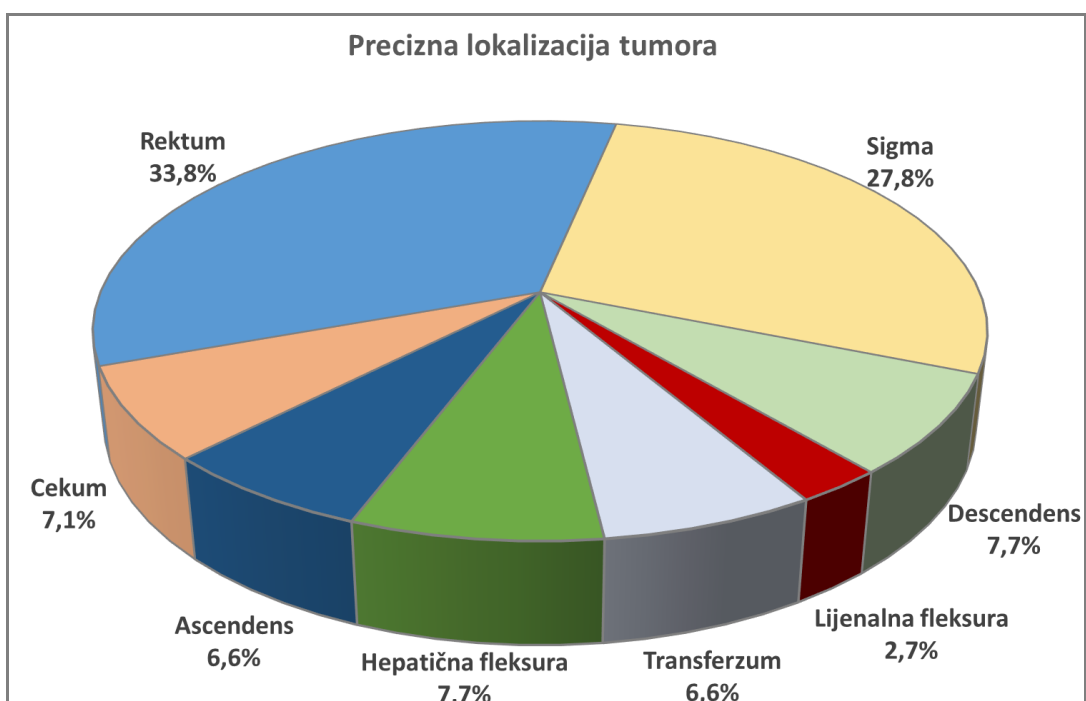
Broj pacijenata sa Dukes klasifikacijom C i D je jednak, ali je značajno manje pacijenata sa A i B tipom ($\chi^2 = 8,0$, $p < 0,05$) (Tabela 37., Grafikon 31.). Kada se posmatra lokalizacija tumora nema značajne razlike, ali u preciznoj lokalizaciji značajno najveći broj tumora je lokalizovan na rektumu i sigmi ($\chi^2 = 137,0$, $p < 0,001$). Kod makromorfološkog izgleda tumora značajno najveći broj ih je stenoizantnog tipa ($\chi^2 = 54,1$, $p < 0,01$), a u HP nalazu značajno najveći broj ih je srednje diferentovanih ($\chi^2 = 198,6$, $p < 0,001$) (Grafikon 32. i 33.).



Grafikon 31. Zastupljenost stadijuma bolesti prema Dukes klasifikaciji



Grafikon 32. Lokalizacija tumora

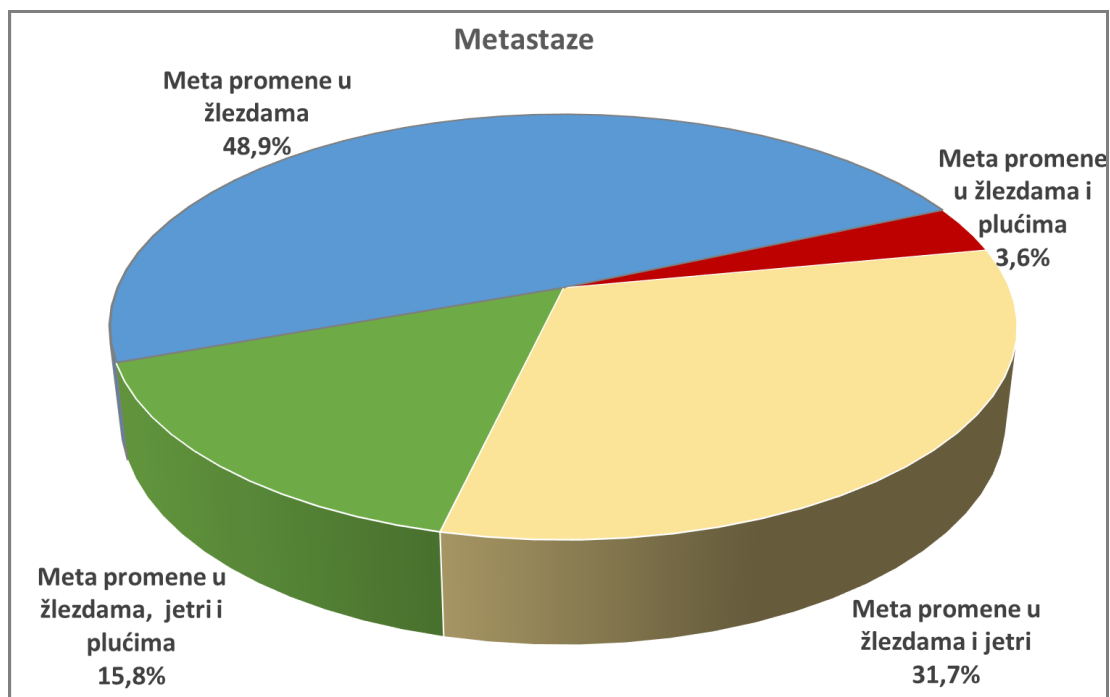


Grafikon 33. Precizna lokalizacija tumora

Tabela 38. Prisustvo metastaza prilikom postavljanja dijagnoze

Meta promene	n	%
Meta promene prisutne	139	76,0
Meta promene u žlezdama	68	48,9
Meta promene u žlezdama i jetri	44	31,7
Meta promene u žlezdama i plućima	5	3,6
Meta promene u žlezdama, jetri i plućima	22	15,8

Broj pacijenata koji su imali metastatske promene je značajno veći od onih koji ih nisu imali ($t = 11,647$, $p < 0,001$). U odnosu na lokalizaciju meta promena takođe postoji značajna razlika ($\chi^2 = 59,5$, $p < 0,01$), najveći broj pacijenata je imao meta promene u žlezdama, a najmanji broj istovremeno u žlezdama i na plućima (Tabela 38., Grafikon 34.).



Grafikon 34. Prisustvo metastaza prilikom postavljanja dijagnoze

Tabela 39. Endoskopske i histološke osobine polipa kod pacijenata sa karcinomom kolona

Polipi	n	%
Prisutni polipi	42	23,0
Lokalizacija polipa		
Rektum i sigma	24	57,1*
Descedentni kolon	6	14,3
Transverzalni kolon	5	11,9
Ascedentni kolon i cekum	7	16,7
Veličina polipa		
Manji od 1 cm	23	54,8
Veći od 1 cm	19	45,2
Histologija polipa		
Tubularni	23	54,8
Tubulovilozni	19	45,2
Broj polipa		
1	17	40,4
2	14	33,3
3	7	16,7
> 3	4	9,6

Prisustvo polipa mukoze kolona pored karcinoma je nađeno kod 23% pacijenata. Najčešća lokalizacija polipa je bila u rektumu i sigmoidnom kolonu dok su ostale lokalizacije bile manje zastupljene. Limitirajući faktor koji je uticao na ukupan broj dijagnostikovanih sinhronih polipa kod pacijenata sa CRC-om, kao i topografsku zastupljenost je bilo prisustvo stenozirajućih formi karcinoma kada nije bila moguća dalja insercija kolonoskopa. Veći broj polipa je bio manji od 1 cm, i najčešće se sretao tubularni adenom.

4.5. LABORATORIJSKI NALAZI

4.5.1. Nalazi laboratorijskih nalaza kod cele grupe CRC pacijenata i kontrolne grupe

Tabela 40. Rezultati laboratorijskih analiza u pacijenata i kontrolnoj grupi

	Pacijenti		Kontrolna grupa	
	$\bar{x}_{sr}$	SD	$\bar{x}_{sr}$	SD
ALT	25,7	25,8	23,2	15,5
AST	33,1*	44,7	24,8	16,6
AP	140,2*	156,8	71,6	23,7
Bilirubin	13,1	17,3	11,2	5,7
Holesterol	4,5	1,39	5,0	0,86
Trigliceridi	1,28	0,61	1,39	0,73
Gvožđe	8,2*	5,3	13,5	6,9
Eritrociti	4,1	0,63	4,2	0,57
Hemoglobin	111,7*	24,6	127,1	17,3
Hematokrit	0,34*	0,069	0,39	0,052
Trombociti	304,2*	110,5	217,1	59,01
Sedimentacija	43,5*	27,4	14,5	8,8

U grupi pacijenata su dobijene značajno više vrednosti AST ($t = 2,357$, $p < 0,05$), alkalne fosfataze ($t = 2,688$, $p < 0,01$), trombocita ($t = 9,384$, $p < 0,001$) i sedimentacije ($t = 2,583$, $p < 0,05$) i značajno niže vrednosti gvožđa ($t = 5,635$, $p < 0,001$), hemoglobina ($t = 6,890$, $p < 0,001$) i hematokrita ($t = 7,268$, $p < 0,001$) u odnosu na kontrolnu grupu. Kod ostalih parametara nije bilo značajne razlike (Tabela 40.).

4.5.2. Nalazi srednjih vrednosti laboratorijskih nalaza u pacijenata sa tumorom klasifikovanim kao Dukes A/B, Dukes C i Dukes D

Tabela 41. Rezultati laboratorijskih analiza u pacijenata sa tumorom klasifikovanim kao Dukes A/B, Dukes C i Dukes D

	Dukes A/B		Dukes C		Dukes D	
	$\bar{x}_{sr}$	SD	$\bar{x}_{sr}$	SD	$\bar{x}_{sr}$	SD
ALT	17,6	11,3	20,5	13,2	35,9*	36,5
AST	21,1	15,1	22,6	12,1	50,9*	66,6
AP	89,4	41,0	108,1	58,9	205,5*	233,1
Bilirubin	10,7	5,3	11,0	4,7	16,8	27,1
Holesterol	4,2	0,88	4,5	1,30	4,8	1,7
Trigliceridi	1,15	0,41	1,40	0,63	1,25	0,68
Gvožđe	8,1	4,4	9,4	5,5	7,2	5,5
Eritrociti	4,1	0,66	4,2	0,57	4,1	0,66
Hemoglobin	110,4	26,8	115,5	23,5	108,8	24,1
Hematokrit	0,34	0,075	0,35	0,064	0,33	0,067
Trombociti	301,2	111,8	281,3	103,1	329,1*	113,3
Sedimentacija	33,4	21,2	35,9	24,2	57,4*	28,4

Pacijenti u grupi klasifikovanoj kao Dukes D imali su značajno više vrednosti ALT ($F=9,836$, $p<0,001$), AST ($F=9,913$, $p<0,001$) alkalne fosfataze ($F=10,67$, $p<0,001$) trombocita ($F=3,371$, $p=0,037$) i sedimentacije ($F=16,21$, $p<0,001$), a značajno niže

vrednosti gvožđa ($F=3,101$, $p < 0,05$) u odnosu na pacijente klasifikovane kao Dukes A/B i Dukes C. Kod ostalih parametara nije bilo značajne razlike (Tabela 41.).

4.5.3. Nalazi srednjih vrednosti laboratorijskih nalaza u pacijenata sa tumorom klasifikovanim kao Dukes A/B i kontrolnoj grupi

Tabela 42. Rezultati laboratorijskih analiza u pacijenata sa tumorom klase Dukes A/B i u kontrolnoj grupi

	Pacijenti – Dukes A/B		Kontrolna grupa	
	$\bar{x}_{sr}$	SD	$\bar{x}_{sr}$	SD
ALT	17,6*	11,3	23,2	15,5
AST	21,0	15,1	24,8	16,6
AP	89,5*	41,0	71,6	23,7
Bilirubin	10,7	5,3	11,2	5,7
Holesterol	4,2*	0,88	5,0	0,86
Trigliceridi	1,14*	0,41	1,39	0,73
Gvožđe	8,1*	4,4	13,1	6,9
Eritrociti	4,1	0,66	4,2	0,57
Hemoglobin	110,4*	26,8	127,1	17,3
Hematokrit	0,34*	0,075	0,39	0,052
Trombociti	301,2*	111,7	217,1	59,0
Sedimentacija	33,4*	21,15	14,5	8,8

Pacijenti u grupi Dukes A/B imali su značajno više vrednosti alkalne fosfataze ($t = 2,361$, $p < 0,05$), trombocita ($t = 6,888$, $p < 0,001$) i sedimentacije ($t = 4,581$, $p < 0,001$), a značajno niže vrednosti ALT ($t = 2,223$, $p < 0,05$), holesterola ($t = 5,739$, $p < 0,001$), triglicerida ($t = 2,148$, $p < 0,05$), gvožđa ($t = 2,395$, $p < 0,01$), hemoglobina

($t = 5,049$, $p < 0,001$) i hematokrita ($t = 5,257$, $p < 0,001$) u odnosu na kontrolnu grupu. Vrednosti AST, bilirubina i eritrocita nisu se značajno razlikovale (Tabela 42.).

4.5.4. Nalazi srednjih vrednosti laboratorijskih nalaza u pacijenata bez i sa metastazama

Tabela 43. Rezultati laboratorijskih analiza u pacijenata bez i sa meta promenama

	Pacijenti – Bez meta promena		Pacijenti – Sa meta promenama	
	X _{sr}	SD	X _{sr}	SD
ALT	17,6	11,2	28,3*	28,6
AST	21,2	15,0	36,9*	50,1
AP	88,6	40,8	156,8*	175,7
Bilirubin	10,7	5,2	13,9	19,5
Holesterol	4,2	0,87	4,7*	1,51
Trigliceridi	1,14	0,41	1,33	0,66
Gvožđe	8,2	4,5	8,2	5,6
Eritrociti	4,1	0,65	4,1	0,62
Hemoglobin	111,1	26,8	111,9	23,9
Hematokrit	0,34	0,075	0,34	0,067
Trombociti	301,4	110,4	305,1	110,9
Sedimentacija	33,2	20,9	46,8*	28,4

Pacijenti sa meta promenama imali su značajno više vrednosti ALT ($t = 2,413$, $p < 0,05$), AST ($t = 2,042$, $p < 0,05$), alkalne fosfataze ($t = 2,545$, $p < 0,05$), holesterola ($t = 2,102$, $p < 0,05$) i sedimentacije ($t = 3,855$, $p < 0,01$) u odnosu na pacijente bez meta promena. Kod ostalih parametara nije bilo značajne razlike (Tabela 43.).

4.5.5. Nalazi srednjih vrednosti laboratorijskih nalaza u odnosu na lokalizaciju tumora

Tabela 44. Rezultati laboratorijskih analiza u odnosu na lokalizaciju tumora

	Rektum		Levi kolon		Desni kolon	
	$\bar{x}_{sr}$	SD	$\bar{x}_{sr}$	SD	$\bar{x}_{sr}$	SD
ALT	22,9	19,3	22,7	17,0	33,5*	39,0
AST	26,5	28,1	30,2	31,7	45,4*	69,0
AP	129,6	102,0	122,6	94,2	177,9	251,1
Bilirubin	11,0	5,0	11,4	7,2	18,2*	30,7
Holesterol	4,4	0,93	4,7	1,59	4,5	1,59
Trigliceridi	1,29	0,51	1,38	0,75	1,15	0,49
Gvožđe	9,5	6,7	8,4	4,6	6,5*	4,0
Eritrociti	4,1	0,66	4,3	0,61	3,9*	0,60
Hemoglobin	112,1	24,6	115,8	25,4	105,9	22,7
Hematokrit	0,34	0,07	0,35	0,07	0,33	0,06
Trombociti	290,7	112,0	316,6	114,3	303,8	103,4
Sedimentacija	42,0	27,8	40,7	26,6	48,4	27,2

Kad se posmatra lokalizacija tumora, pacijenti sa tumorom na desnom kolonu imali su značajno više vrednosti ALT ($F=3,157$, $p < 0,05$), AST ($F=3,749$, $p < 0,05$), bilirubina ($F=3,142$, $p < 0,05$), a značajno niže vrednosti gvožđa ($F=4,596$, $p < 0,05$) i eritrocita ($F=3,301$, $p < 0,05$) u odnosu na pacijente koji su imali tumor na levom kolonu i rektumu. Kod ostalih parametara nije bilo razlike (Tabela 44.).

4.5.6. Nalazi srednjih vrednosti tumorskih markera CEA i CA 19-9

Tabela 45. Vrednosti CEA i CA 19-9 u kontrolnoj grupi (izražene kao geometrijska srednja vrednost i 95% IP)

	CEA. ng/mL	CA 19-9. U/mL
Kontrolna grupa	1.82 (1.64 – 2.02)	7.03 (6.20 – 7.97)
Žene	1.64 (1.41 – 1.91)	6.96 (5.75 – 8.42)
Muškarci	2.01 (1.73 – 2.34)	7.10 (6.00 – 8.40)

U Tabeli 45. se prikazuju vrednosti CEA i CA 19-9 u celoj kontrolnoj grupi, kao i odvojeno za žene i muškarce. Vrednosti oba tumorska markera se ne razlikuju značajno između ženskih i muških osoba.

U Tabeli 46. i Tabeli 47. su prikazne vrednosti CEA i CA 19-9 u celoj grupi pacijenta i u različitim podgrupama u odnosu na neke kliničke karakteristike. Kao što smo i očekivali, vrednosti CEA i CA 19-9 u grupi pacijenata su značajno više u odnosu na kontrolnu grupu ali u grupi pacijenata nema značajne razlike između žena i muškaraca. Grupa pacijenata je podeljena u odnosu na starosnu dob, histopatološki nalaz, makromorfološki izgled tumora i lokalizaciju tumora i u svim ovim podgrupama nema značajne razlike u vrednostima CEA i CA 19-9, kao ni u broju vrednosti koje se nalaze iznad “cut-off” granice.

Kada su pacijenti podeljeni prema stejdžingu tumora (Dukes klasifikacija A/B, C i D), značajno više vrednosti CEA i CA 19-9 su bile grupi bolesnika sa Dukes D tumorskim stadijumom (Grafikon 35.). Vrednosti u grupama sa A/B i C stadijumom tumora su bile slične. U grupi sa D stadijumom je takođe značajno viši broj pacijenata sa vrednostima iznad “cut-off-a” za oba tumorska markera. Pacijenti sa metastazama pokazuju značajno više vrednosti nego pacijenti bez metastaza (Grafikon 35.) i gotovo polovinu vrednosti CA 19-9 i više od polovine vrednosti CEA iznad “cut-off” granice. U grupi bolesnika sa inoperabilnim karcinomom kolona vrednosti oba markera su bile ekstremno povišene u odnosu na vrednosti kod pacijenata koji su operativno lečeni (Grafikon 35.) i pacijenti sa inoperabilnim karcinomom kolona su imali 90% vrednosti CA 19-9 i 76% vrednosti CEA viših od “cut-off” graničnih vrednosti.

Tabela 46. Vrednosti CEA u pacijenata sa kolorektalnim karcinomom i apsolutna i relativna frekvenca vrednosti većih od granične vrednosti 5 ng/mL

	CEA. ng/mL	Vrednosti >5 ng/mL n (%)
Pacijenti	10.29 (7.82 – 13.56)	102 (56.3%)
Žene	10.45 (7.13 – 15.31)	41 (37.6%)
Muškarci	10.07 (6.81 – 14.88)	61 (84.7%)
Starosna dob		
≤60 g	8.62 (5.31 – 13.98)	22 (48.9%)
61 – 70 g	11.21 (7.05 – 17.84)	41 (55.4%)
>70 g	10.63 (7.05 – 17.84)	39 (62.9%)
Dukes klasifikacija		
A/B	4.12 (2.84 – 5.97)	13 (30.2%)
C	5.19 (3.81 – 7.07)	38 (54.3%)
D	37.22 (22.77 – 60.84)**	51 (75.0%)**
HP nalaz		
Slabo diferentovan	7.69 (3.00 – 19.72)	7 (43.7%)
Srednje diferentovan	10.99 (7.63 – 15.82)	64 (59.2%)
Dobro diferentovan	9.87 (6.02 – 16.20)	31 (54.4%)
Makromorfološki izgled tumora		
Stenozantni	12.51 (8.48 – 18.43)	56 (62.2%)
Proliferativni	8.35 (5.32 – 13.11)	37 (48.7%)
Ulcerativni	9.24 (4.05 – 21.07)	9 (60.0%)
Lokalizacija tumora		
Rektum	11.21 (6.93 – 18.14)	35 (58.3%)
Levi kolon	12.26 (7.61 – 19.75)	40 (57.1%)
Desni kolon	7.33 (4.54 – 11.84)	27 (52.9%)
Metastaze		
Da	13.75 (9.86 – 19.17)**	86 (66,2%)**
Ne	4.18 (2.90 – 6.02)	16 (31.4%)
Operacija Ca kolona		
Da	7.73 (6.01 – 9.95)	86 (53,7%)
Ne	91.34 (31.82 – 262.19)**	16 (76.2%)*

Tabela 47. Vrednosti CA 19-9 u pacijenata sa kolorektalnim karcinomom i apsolutna i relativna frekvencija vrednosti većih od granične vrednosti 35.4 U/mL

	CA 19-9. U/mL	Vrednosti >35.4 U/mL n (%)
Pacijenti	28.79 (22.59 – 36.71)	67 (37.0%)
Žene	28.44 (20.38 – 39.69)	27 (24.8%)
Muškarci	29.34 (20.61 – 41.76)	40 (55.6%)
Starosna dob		
≤60 g	23.79 (15.34 – 36.88)	14 (31.1%)
61 – 70 g	23.84 (16.56 – 34.32)	30 (40.5%)
>70 g	41.08 (25.79 – 65.46)	23 (37.1%)
Dukes klasifikacija		
A/B	13.66 (10.78 – 17.32)	4 (9.3%)
C	17.35 (12.71 – 23.70)	18 (25.7%)
D	77.72 (49.09 – 123.03)**	45 (66.2%)**
HP nalaz		
Slabo diferentovan	27.03 (11.29 – 64.74)	6 (37.5%)
Srednje diferentovan	28.45 (20.53 – 39.44)	42 (38.9%)
Dobro diferentovan	29.98 (19.74 – 45.54)	19 (33.3%)
Makromorfološki izgled tumora		
Stenozantni	25.99 (18.38 – 36.73)	30 (33.3%)
Proliferativni	29.93 (20.58 – 43.51)	31 (40.8%)
Ulcerativni	43.86 (16.25 – 118.40)	6 (40.0%)
Lokalizacija tumora		
Rektum	32.00 (20.81 – 49.20)	23 (38.3%)
Levi kolon	24.76 (16.54 – 37.06)	29 (41.4%)
Desni kolon	31.30 (19.92 – 49.21)	15 (29.4%)
Metastaze		
Da	36.42 (26.91 – 49.30)**	62 (47.7%)**
Ne	13.85 (10.97 – 17.50)	5 (9.8%)
Operacija Ca kolona		
Da	21.77 (17.39 – 27.26)	48 (30.0%)
Ne	242.4 (113.5 – 517.3)**	19 (90.5%)**

Tabela 48. Rezultati ROC analize, senzitivnost i specifičnost pojedinačne i kombinovane detekcije serumskih CEA i CA 19-9

	AUC (95% CI)	Senzitivnost (95% CI)	Specifičnost (95%)
CEA			
Grupa I	0.815 (0.772 – 0.853)	76.8 (70.0 – 82.7)	76.6 (69.9 – 82.4)
Grupa II	0.728 (0.666 – 0.784) [#]	76.7 (61.4 – 88.2)	66.7 (59.5 – 73.3)
CA 19-9			
Grupa I	0.768 (0.722 – 0.810)	69.1 (61.8 – 75.7)	73.3 (66.4 – 79.4)
Grupa II	0.720 (0.658 – 0.776) [#]	76.7 (61.4 – 88.2)	60.7 (53.4 – 67.7)
CEA+ CA 19.9			
Grupa I	0.842 (0.801 – 0.877) *	73.5 (66.4 – 79.8)	83.3 (77.2 – 88.2) *
Grupa II	0.773 (0.714 – 0.825) [#]	72.1 (56.3 – 84.7)	73.3 (66.4 – 79.4) *

Grupa I: Kontrolna grupa plus svi pacijenti (N=372)

Grupa II: Kontrolna grupa plus pacijenti klasifikovani kao Dukes A/B (N=234)

**P<0.05 kombinovana vs. Pojedinačna detekcija tumorskog markera*

[#] p<0.05 Grupa I vs. Grupa II

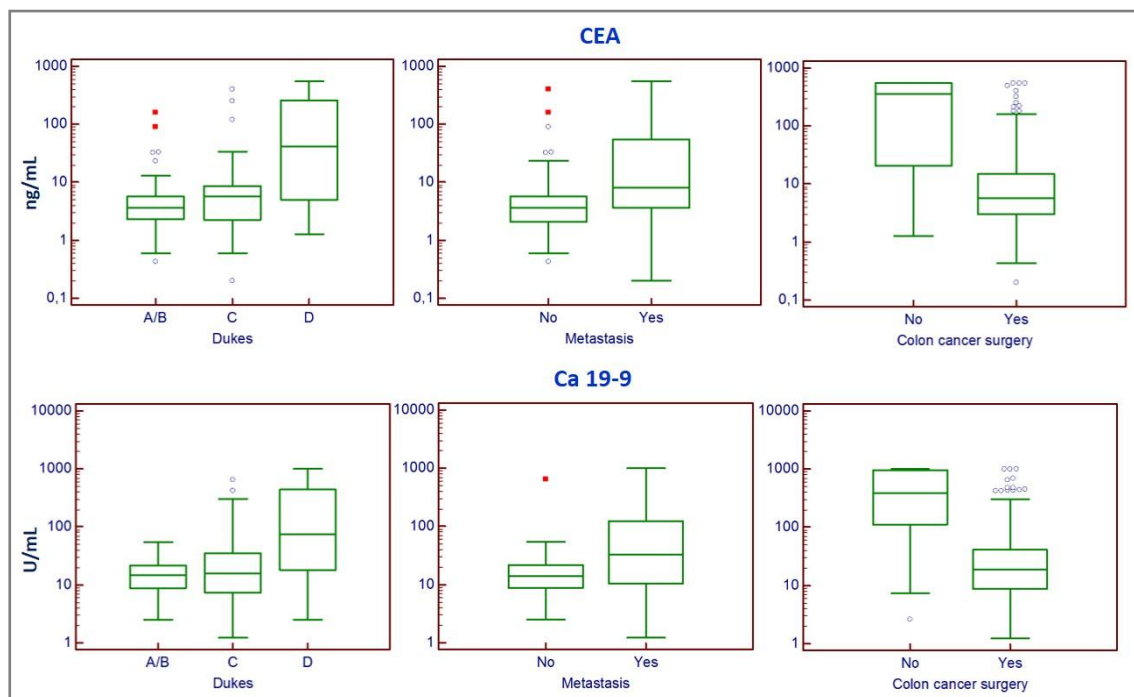
Primenili smo ROC analizu za izračunavanje senzitivnosti i specifičnosti u grupama ispitanika sastavljenim od kontrolne grupe i svih obolelih od CRC-a bez obzira na stadijum bolesti (Grupa I) i od grupe sastavljene od kontrolne grupe i pacijenata sa stadijumom bolesti Dukes A/B (Grupa II).

U Grupi I, senzitivnost (76.8%), kao i specifičnost (76.6%) pojedinačne detekcije CEA je bila viša nego CA 19-9, ali ne značajno. Senzitivnost kombinovane serumske detekcije CEA i CA 19-9 je bila 73,5%, niža nego senzitivnost CEA ali viša nego senzitivnost CA 19-9. Kombinovana detekcija ova dva tumorska markera bila je 83,3% očigledno viša nego pojedinačna detekcija CEA i CA 19-9.

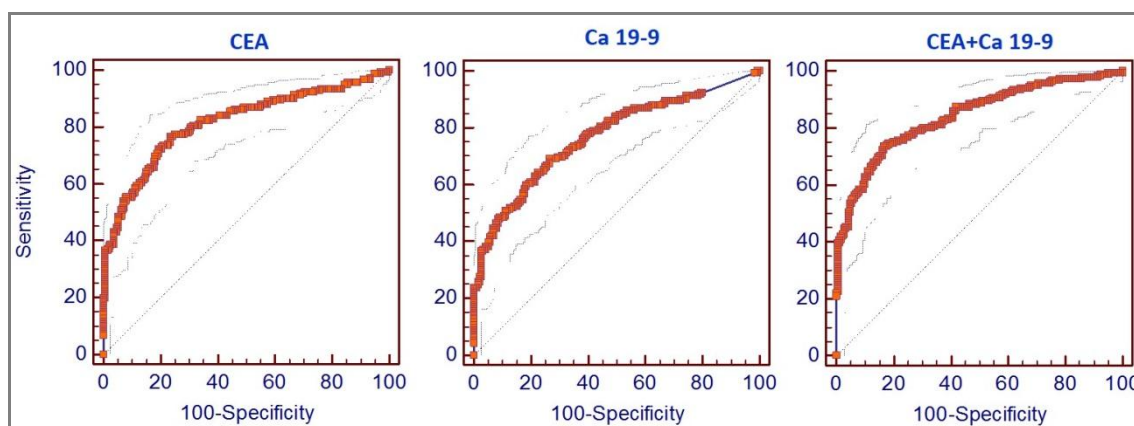
U Grupi II u kojoj su se nalazili pacijenti sa Dukes stadijumom A/B senzitivnost pojedinačne detekcije CEA je bila ista kao u grupi I, i ista kao senzitivnost CA 19-9 u Grupi II. Specifičnost CEA i CA 19-9 je u Grupi II niža nego u Grupi I. Senzitivnost i specifičnost kombinovane detekcije oba markera je bila niža u Grupi II nego u Grupi I.

U ovom istraživanju takođe smo želeli da testiramo sposobnost izdvajanja osoba sa i bez karcinoma kolona uz pomoć CEA i CA 19-9 pa je primenjena ROC analiza

(receiver operating characteristics curve) (Grafikon 36). Najniži potencijal razdvajanja u Grupi I ima CA 19-9. Signifikantno najviši potencijal razdvajanja u Grupi I poseduje kombinovana detekcija CEA i CA 19-9. Vrednosti AUC u grupi II su značajno niže nego one u Grupi I i za pojedinačnu i za kombinovanu detekciju CEA i CA 19-9.



Grafikon 35. CEA i CA 19-9 vrednosti kod pacijenata u odnosu Dukes klasifikaciju, prisustvo metastaza i operabilnost



Grafikon 36. ROC krive za pojedinačnu detekciju CEA i CA 19-9 kombinovanu detekciju CEA i CA 19-9

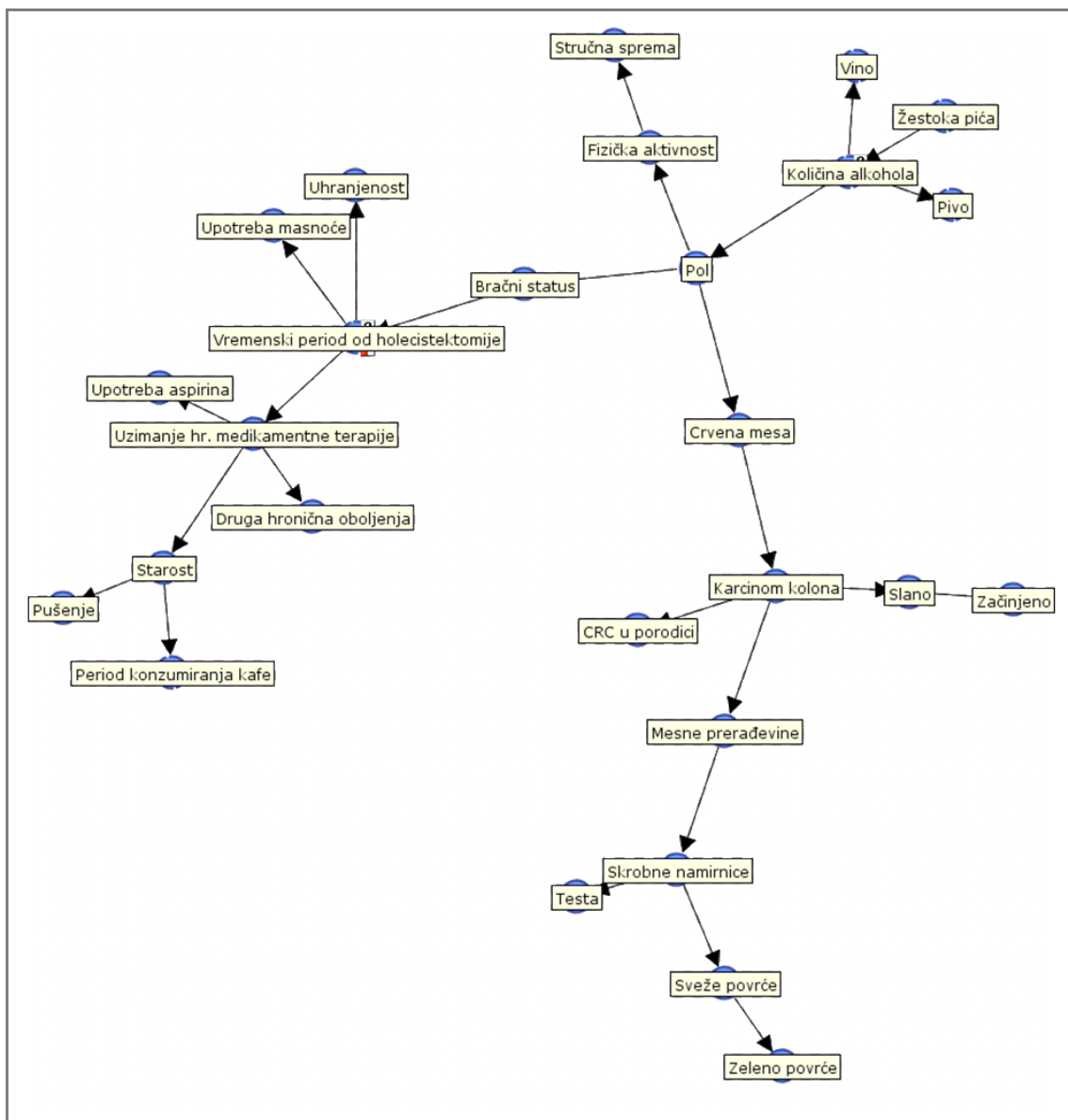
4.6. REZULTATI BAYES-OVE ANALIZE

4.6.1. Faktori koji utiču na pojavu CRC-a

U Grafikonu 37. je Bayes-ova mreža kojom je prikazano 26 analiziranih faktora i njihovi uticaji, uključujući i posredne, na pojavu CRC-a. Ukoliko se osvrnemo na podatke prikazane u Tabeli 49. i Grafikonu 38. koji prikazuje naive Bayes analizu uočavano da su faktori sa najvećim stepenom Pearsonove korelacije raspoređeni u Bayes-ovoj mreži neposredno uz ciljni događaj. U ovom slučaju to su mesne prerađevine, konzumiranje crvenih mesa i slanija hrana sa Pearsonovim stepenima korelacije od 0,335, 0,291 i 0,264, redom. Pojava karcinoma kolona u porodici je takođe od velikog značaja kao prediktivni faktor za nastanak CRC-a i grafički je Bayes-ovom mrežom prikazan kao direktna grana sa Pearsonovim stepenom korelacije od 0,118. Godine starosti nose rizik u grupnoj logističkoj regresionoj analizi (OR 1,059) za svaku godinu života, a u Bayes-ovoj analizi nalazimo Pearsonov koeficijent korelacije 0,136 i položaj u mreži na direktnoj grani.

Fizička aktivnost i upotreba aspirina umanjuju rizik za nastanak CRC-a što se može zaključiti iz vrednosti Pearsonovog koeficijenta i položaja u mreži. Ostali faktori nemaju značajne prediktivne uticaje i njihovo prisustvo ili odsustvo značajno ne povećava ili ne smanjuje rizik za nastanak CRC-a.

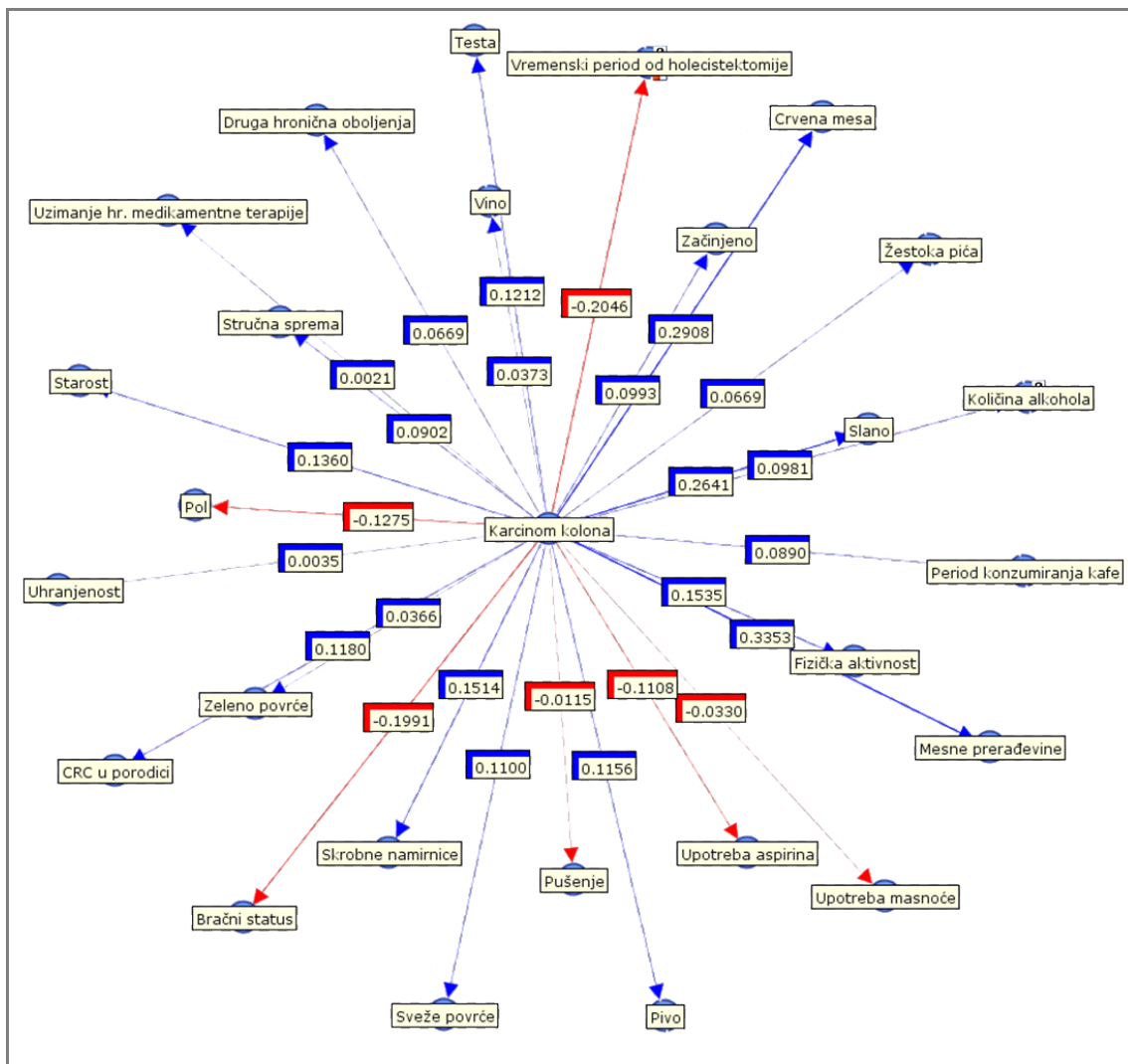
U Grafikonu 39. se može uočiti sva kompleksnost međusobnih uticaja analiziranih faktora koja se ne može obuhvatiti formalnim rezonovanjem. Način kodiranja podataka utiče na predznak stepena korelacije. Poznavanje načina unosa podataka je preduslov za korektno tumačenje štetnog odnosno protektivnog uticaja pojedinih faktora.



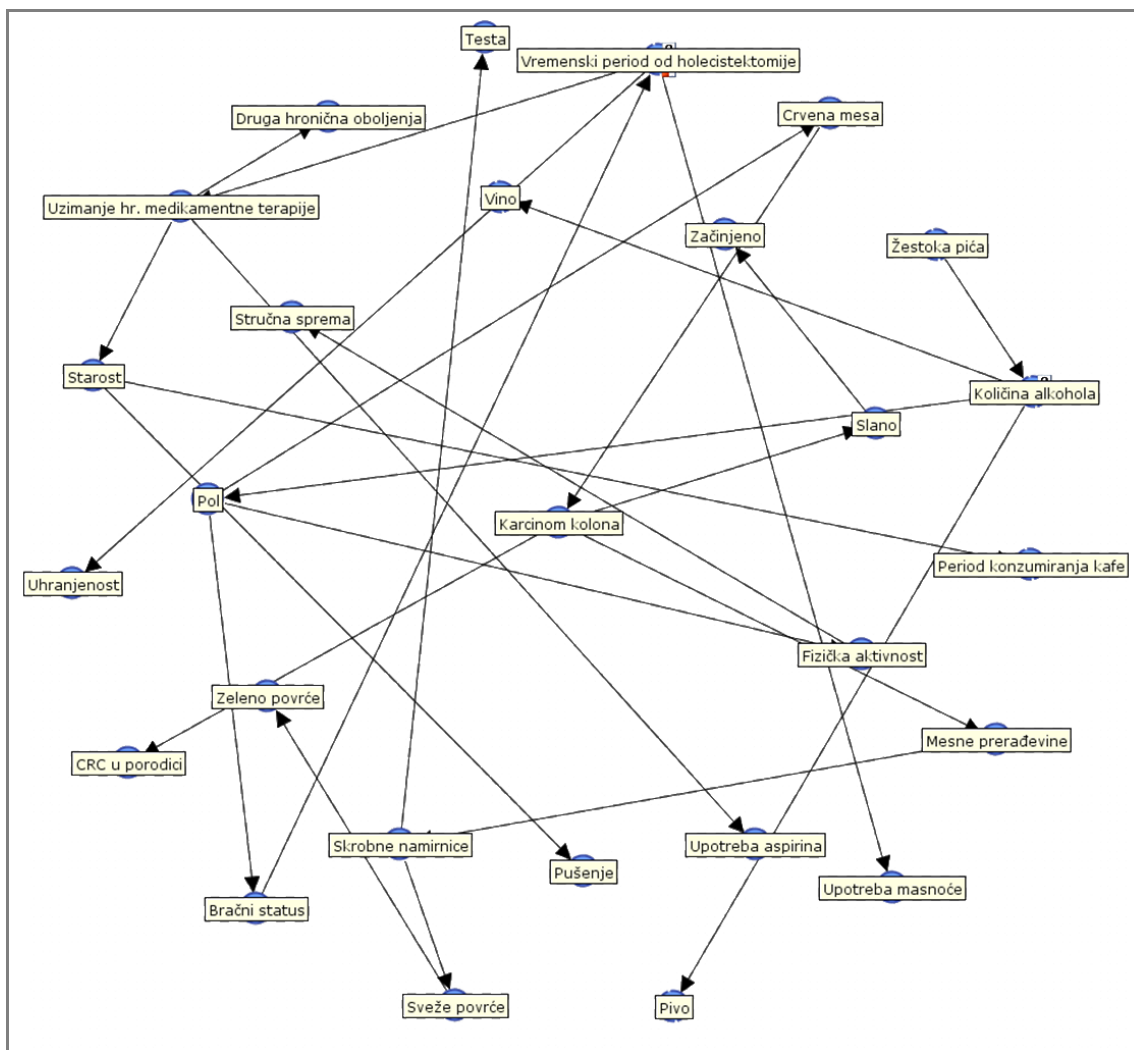
Grafikon 37. Bayes-ova mreža analiziranih faktora i njihove povezanosti sa pojavom CRC-a

Tabela 49. Bayes analiza faktora koji predviđaju pojavu kolorektalnog karcinoma

	Kullback-Leibler divergencija	Relativna težina	Broj stepena slobode	G-test (podaci)	p (podaci)	Pearson-ov koeficijent korelacije
Slano	0,1032	1,0000	3	55,282	0,000%	0,264
Mesne preradevine	0,0965	0,9348	3	51,701	0,000%	0,335
Crvena mesa	0,0646	0,6255	3	34,677	0,000%	0,291
Bračni status	0,0535	0,5182	3	28,659	0,0003%	-0,199
Hronična terapija	0,0347	0,3361	5	18,674	0,221%	0,002
Nivo obrazovanja	0,0290	0,2813	3	15,692	0,131%	0,090
Fizička aktivnost	0,0267	0,2591	3	14,519	0,228%	0,153
Sveže povrće	0,0266	0,2577	3	14,346	0,247%	0,110
Zeleno povrće	0,0211	0,2043	3	11,434	0,960%	0,037
Hronična oboljenja	0,0184	0,1784	6	10,005	12,445%	0,067
Skrobne namirnice	0,0171	0,1653	2	9,140	1,659%	0,151
Testa	0,0163	0,1577	3	8,729	3,312%	0,121
Začinjeno	0,0158	0,1528	3	8,444	3,767%	0,099
Pivo	0,0158	0,1526	2	8,444	1,467%	0,116
Starosna dob	0,0155	0,1505	3	8,321	3,983%	0,136
Pol	0,0129	0,1246	2	7,009	3,005%	-0,127
Upotreba masnoće	0,0120	0,1157	3	6,526	8,866%	-0,033
Kolorektalni karcinom u porodici	0,0101	0,0980	1	5,421	1,989%	0,118
Pušenje	0,0095	0,0917	3	5,168	15,989%	-0,011
Aspirin	0,0089	0,0864	1	4,777	2,884%	-0,111
Količina alkohola	0,0071	0,0687	2	3,735	15,452%	0,098
Vremenski period od holecistektomije	0,0067	0,0649	3	3,441	17,902%	-0,205
Period konzumiranja kafe	0,0066	0,0637	2	3,522	17,190%	0,089
Uhranjenost	0,0045	0,0437	2	2,420	29,814%	0,004
Žestoka pića	0,0035	0,0343	2	1,894	38,786%	0,067
Vino	0,0010	0,0098	2	0,539	76,366%	0,037



Grafikon 38. “Naive Bayes” prikaz korelacije pojedinačnih faktora i CRC-a

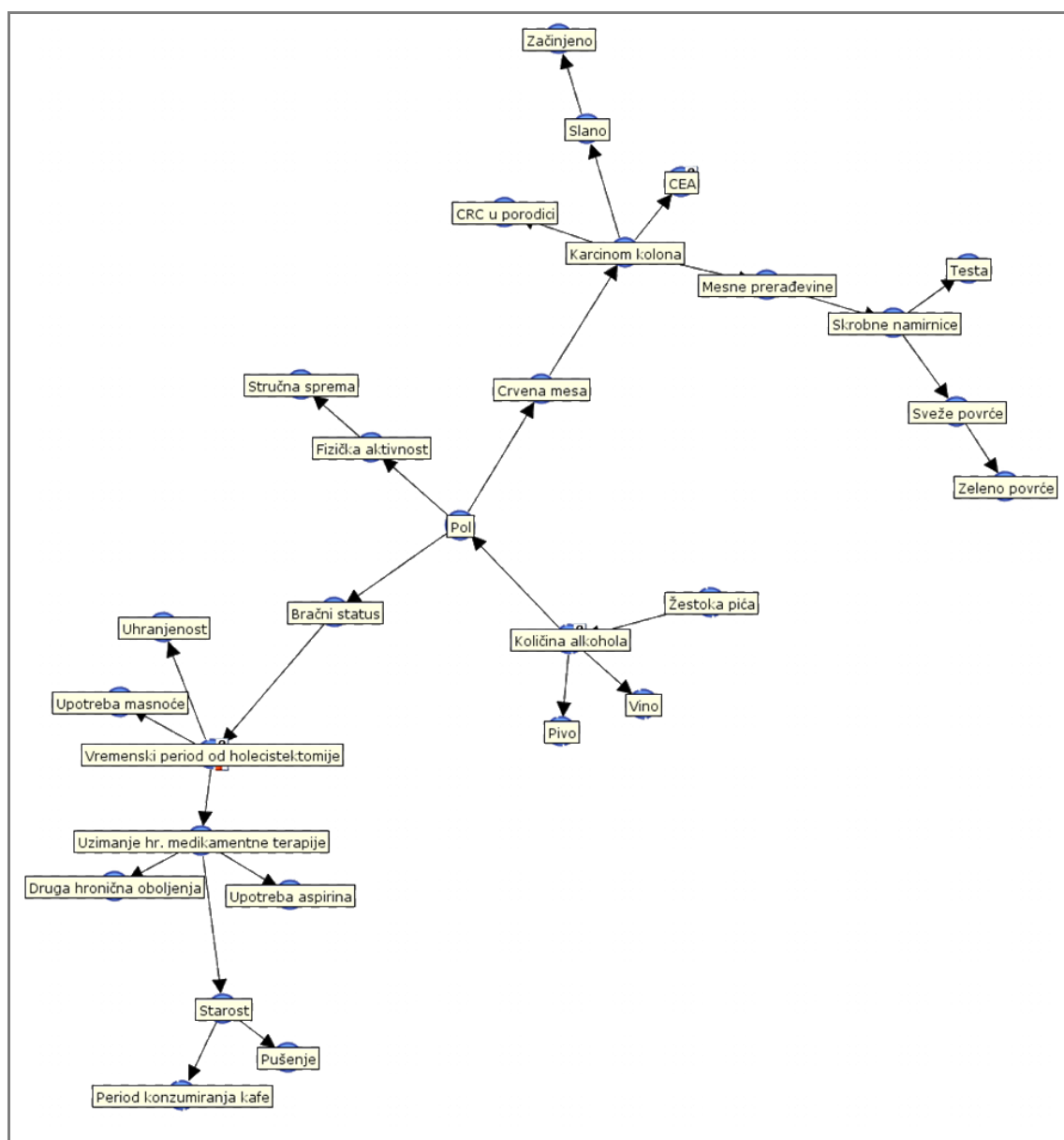


Grafikon 39. “Augmented Bayes” mreža – prikaz mreže međusobnih uticaja analiziranih faktora

Tabela 50. Bayes analiza faktora koji predviđaju pojavu visokih vrednosti CEA kod zdravih osoba

	Kullback-Leibler divergencija	Relativna težina	Broj stepena slobode	G-test (podaci)	p (podaci)	Pearson-ov koeficijent korelacije
Hronična terapija	0,145	1,000	40	41,688	39,724%	-0,091
Pušenje	0,131	0,901	24	36,747	4,637%	-0,102
Hronična oboljenja	0,130	0,895	48	36,910	87,771%	-0,068
Začinjeno	0,129	0,888	24	38,111	3,378%	-0,077
Nivo obrazovanja	0,114	0,784	24	32,348	11,861%	0,012
Skrobne namirnice	0,112	0,772	16	33,057	0,726%	-0,038
Zeleno povrće	0,099	0,684	24	27,731	27,153%	-0,140
Testa	0,092	0,632	24	26,198	34,320%	-0,058
Mesne prerađevine	0,091	0,628	24	26,444	33,102%	-0,020
Slano	0,090	0,622	24	25,224	39,365%	-0,044
Upotreba masnoće	0,088	0,606	24	25,195	39,525%	0,043
Količina alkohola	0,086	0,596	16	23,328	10,525%	0,038
Starosna dob	0,084	0,582	24	24,604	42,755%	-0,025
Crvena mesa	0,074	0,507	24	20,736	65,421%	-0,032
Vino	0,073	0,506	16	20,586	19,499%	0,064
Žestoka pića	0,061	0,420	16	18,651	28,718%	0,064
Bračni status	0,061	0,419	24	17,576	82,306%	-0,032
Uhranjenost	0,058	0,401	16	17,226	37,112%	-0,047
Fizička aktivnost	0,056	0,385	16	16,696	40,556%	-0,092
Pol	0,055	0,381	16	16,056	44,909%	-0,043
Pivo	0,055	0,379	16	16,001	45,287%	0,039
Period konzumiranja kafe	0,053	0,365	16	13,880	60,767%	-0,095
Vremenski period od holecistektomije	0,040	0,278	24	11,057	80,598%	0,092
Sveže povrće	0,036	0,248	16	10,098	86,147%	-0,009
Aspirin	0,034	0,237	8	10,269	24,666%	-0,050
Kolorektalni karcinom u porodici	0,007	0,046	8	2,340	96,877%	-0,033

U Grafikonu 41. je prikazana Bayesova mreža kojom su prikazani uticaji, uključujući i posredne uticaje 26 analiziranih faktora koji predviđaju pojavu visokih vrednosti CEA kod bolesnika sa CRC. Jedina direktna veza koja je grafički prikazana je veza između vrednosti CEA i postojanja karcinoma kolona. I iz podataka prikazanih u tabeli 51. jasno se zaključuje da u ovom slučaju prisustvo karcinoma ima dominantan uticaj prema stepenu Pearsonove korelacije (0,278) i p vrednosti ($p = 0,000$) tako da svi ostali faktori nisu od posebnog značaja u ovoj situaciji osim upotrebe aspirina ($p < 0,01$) i konzumiranja slanije hrane ($p < 0,05$).



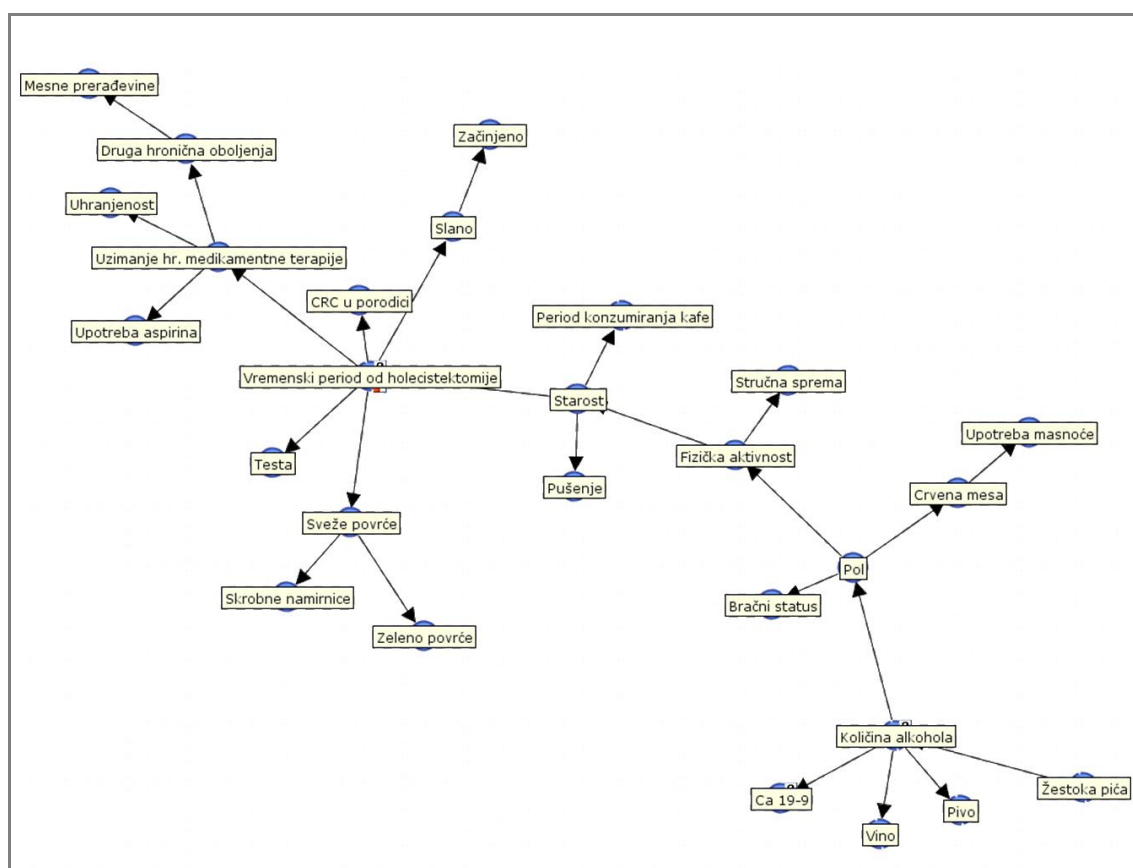
Grafikon 41. Bayes-ova mreža uticaja faktora na vrednosti CEA kod bolesnika sa CRC

Tabela 51. Bayes analiza faktora koji predviđaju pojavu visokih vrednosti CEA kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom

	Kullback-Leibler divergencija	Relativna težina	Broj stepena slobode	G-test (podaci)	p (podaci)	Pearson-ov koeficijent korelacije
Kolorektalni karcinom	0,287	1,000	9	153,88	0,000	0,278
Hronična terapija	0,194	1,000	36	49,642	6,466%	0,006
Slano	0,183	0,943	27	46,542	1,112%	-0,032
Hronična oboljenja	0,157	0,809	36	40,104	29,308%	-0,046
Začinjeno	0,150	0,774	27	38,281	7,352%	0,042
Sveže povrće	0,125	0,646	27	31,987	23,258%	-0,161
Mesne prerađevine	0,124	0,642	27	31,692	24,368%	0,049
Aspirin	0,122	0,631	9	31,038	0,029%	0,179
Bračni status	0,111	0,571	27	28,462	38,746%	0,001
Nivo obrazovanja	0,104	0,538	18	26,512	8,861%	0,108
Skrobne namirnice	0,102	0,526	18	25,833	10,365%	-0,057
Testa	0,088	0,456	27	22,725	69,971%	-0,022
Starosna dob	0,083	0,431	27	21,364	76,897%	0,047
Pušenje	0,083	0,430	18	21,151	27,186%	0,038
Uhranjenost	0,083	0,428	18	21,205	26,918%	-0,033
Upotreba masnoće	0,083	0,427	18	21,074	27,572%	-0,136
Fizička aktivnost	0,072	0,371	18	18,511	42,253%	0,148
Vremenski period od holecistektomije	0,066	0,340	27	17,075	51,795%	-0,036
Vino	0,063	0,327	18	16,276	57,331%	-0,086
Period konzumiranja kafe	0,063	0,327	18	16,026	59,071%	0,002
Pivo	0,062	0,319	18	15,882	60,080%	0,096
Količina alkohola	0,051	0,262	18	12,970	79,336%	0,048
Zeleno povrće	0,044	0,226	18	11,054	89,205%	0,005
Crvena mesa	0,035	0,181	18	9,010	95,956%	-0,020
Pol	0,031	0,162	9	7,980	53,614%	-0,080
Žestoka pića	0,030	0,154	18	7,659	98,330%	0,018
Kolorektalni karcinom u porodici	0,028	0,145	9	7,114	62,524%	-0,069

4.6.2.2. CA 19-9

U grafikonu 42. je prikazana Bayes-ova mreža kojom su prikazani neposredni uticaj i posredni uticaji analiziranih faktora koji predviđaju pojavu visokih vrednosti CA 19-9 kod zdravih osoba. Grafički prikaz najvećeg uticaja, prikazan je direktnom vezom sa količinom unetog alkohola. Podaci prikazani u Tabeli 52. pokazuju da posmatrani faktori prema stepenu Pearsonove korelacije nisu u značajnoj povezanosti sa povišenim vrednostima osim u odnosu na količinu unetog alkohola (Pearsonov stepen korelacije 0,193), dok se prateći p vrednosti statistička značajnost uočava kod svežeg povrća ($p < 0,05$) i zelenog povrća ($p < 0,05$) što govori da upotreba ovih namirnica utiče na pojavu nižih vrednosti biomarkera CA 19-9 kod zdravih.



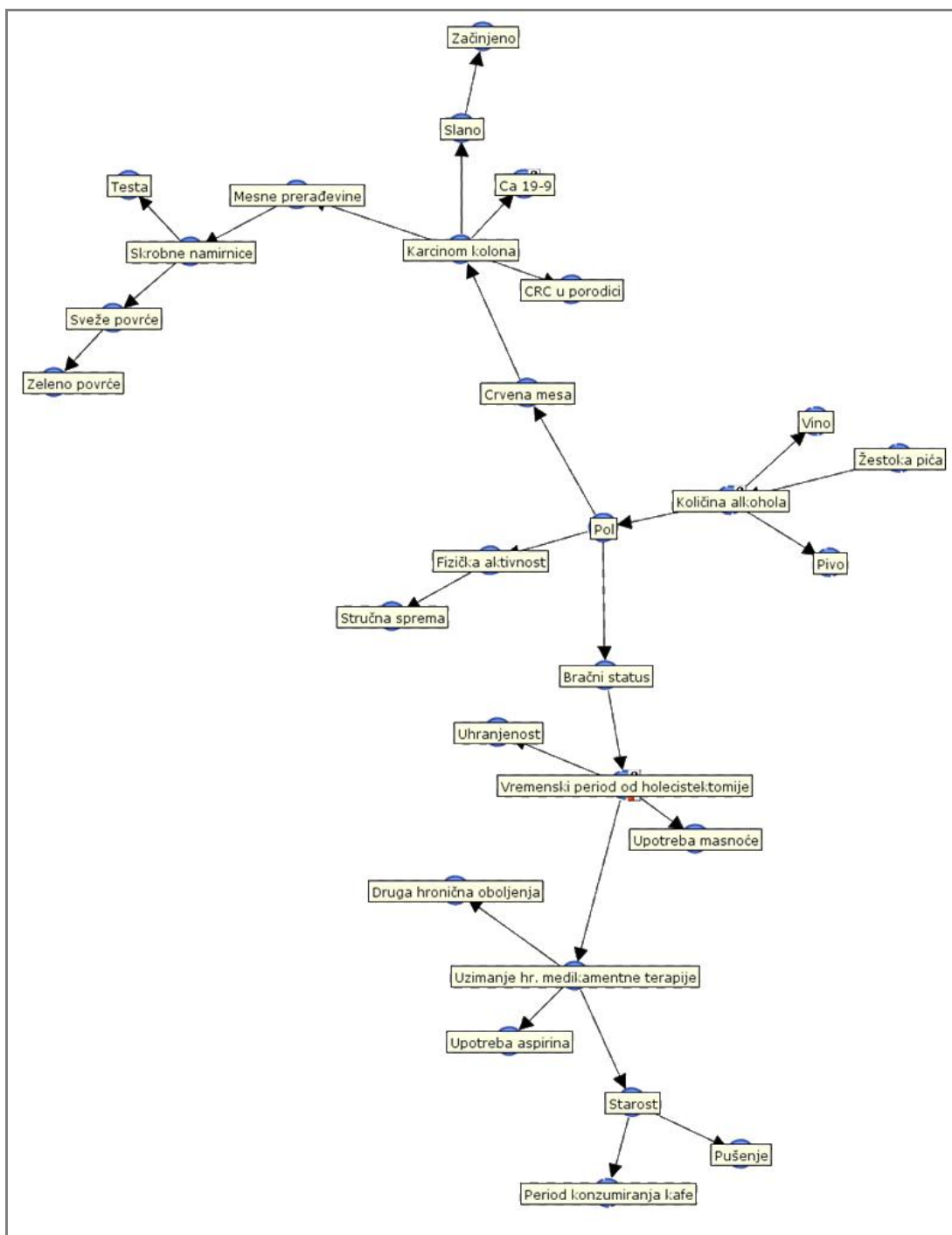
Grafikon 42. Bayes analiza faktora koji predviđaju pojavu visokih vrednosti CA 19-9 kod zdravih osoba

Tabela 52. Bayes analiza faktora koji predviđaju pojavu visokih vrednosti CA 19-9 kod zdravih osoba

	Kullback-Leibler divergencija	Relativna težina	Broj stepena slobode	G-test (podaci)	p (podaci)	Pearson-ov koeficijent korelacije
Zeleno povrće	0,119	1,000	18	34,273	1,165%	-0,153
Hronična oboljenja	0,118	0,996	36	34,232	55,286%	-0,010
Hronična terapija	0,107	0,913	30	29,375	49,799%	-0,027
Sveže povrće	0,085	0,715	12	24,383	1,804%	-0,149
Mesne prerađevine	0,079	0,665	18	24,088	15,217%	-0,132
Aspirin	0,079	0,664	6	22,026	0,120%	-0,111
Slano	0,078	0,657	18	21,239	26,755%	0,014
Žestoka pića	0,078	0,654	12	22,460	3,268%	0,165
Vremenski period od holecistektomije	0,073	0,615	18	17,510	13,141%	0,123
Nivo obrazovanja	0,073	0,612	18	21,397	25,988%	0,082
Starosna dob	0,059	0,494	18	15,932	59,732%	0,043
Količina alkohola	0,058	0,489	12	15,633	20,864%	0,193
Upotreba masnoće	0,057	0,476	18	16,395	56,499%	0,013
Uhranjenost	0,056	0,470	12	16,254	17,990%	-0,022
Pušenje	0,054	0,450	18	14,894	66,927%	-0,116
Period konzumiranja kafe	0,045	0,377	12	12,439	41,112%	0,059
Začinjeno	0,044	0,370	18	12,036	84,540%	0,0580
Testa	0,044	0,366	18	12,908	79,700%	-0,069
Crvena mesa	0,043	0,361	18	10,830	90,141%	0,075
Skrobne namirnice	0,043	0,359	12	11,177	51,384%	-0,144
Bračni status	0,042	0,352	18	12,778	80,461%	-0,079
Fizička aktivnost	0,039	0,327	12	11,619	47,675%	-0,102
Vino	0,038	0,319	12	11,848	45,794%	0,094
Kolorektalni karcinom u porodici	0,036	0,302	6	10,482	10,577%	-0,022
Pivo	0,032	0,266	12	9,031	70,031%	0,104
Pol	0,018	0,152	12	5,657	93,237%	-0,015

U Grafikonu 43. je prikazana Bayesova mreža kojom su prikazani uticaji analiziranih faktora koji predviđaju pojavu visokih vrednosti CA 19-9 kod bolesnika sa CRC-om. Jedina direktna veza koja je grafički prikazana je veza između vrednosti CA 19-9 i postojanja karcinoma kolona. I iz podataka prikazanih u Tabeli 53. jasno se uočava da i u ovom

slučaju prisustvo karcinoma ima dominantan uticaj prema stepenu Pearsonove korelacije (0,219) i p vrednosti ($p=0,000$) na povišenje vrednosti serumskog nivoa CA 19-9. Od ostalih faktora značajan uticaj na vrednosti CA 19-9 kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom imaju još konzumiranje piva ($p<0,05$) i žestokih pića ($p<0,05$).



Grafikon 43. Bayes analiza faktora koji predviđaju pojavu visokih vrednosti CA 19-9 kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom

Tabela 53. Bayes analiza faktora koji predviđaju pojavu visokih vrednosti CA 19-9 kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom

	Kullback-Leibler divergencija	Relativna težina	Broj stepena slobode	G-test (podaci)	p (podaci)	Pearson-ov koeficijent korelacije
Kolorektalni karcinom	0,224	1,000	9	118,785	0,000	0,219
Hronično oboljenje	0,183	1,000	46,545	36	11,208%	-0,116
Hronična terapija	0,179	0,981	45,880	36	12,523%	-0,104
Začinjeno	0,127	0,696	32,406	27	21,740%	0,001
Sveže povrće	0,124	0,68	31,788	27	24,002%	-0,052
Žestoka pića	0,117	0,642	30,114	18	3,636%	-0,138
Pivo	0,116	0,634	29,825	18	3,919%	-0,092
Količina alkohola	0,102	0,558	26,145	18	9,649%	-0,122
Testa	0,097	0,529	24,795	27	58,594%	0,080
Pušenje	0,097	0,529	24,515	18	13,886%	-0,012
Skrobne namirnice	0,096	0,526	24,604	18	13,626%	0,056
Bračni status	0,091	0,495	23,316	27	66,793%	-0,040
Zeleno povrće	0,090	0,494	22,962	18	19,207%	0,070
Starosna dob	0,081	0,443	20,666	27	80,170%	-0,085
Crvena mesa	0,080	0,440	20,528	18	30,390%	0,023
Fizička aktivnost	0,079	0,435	20,311	18	31,559%	0,103
Upotreba masnoće	0,077	0,430	20,049	18	33,005%	-0,023
Slano	0,073	0,398	18,484	27	88,805%	-0,051
Mesne prerađevine	0,072	0,396	18,536	27	88,627%	0,020
Vremenski period od holecistektomije	0,071	0,390	18,488	18	42,394%	0,014
Uhranjenost	0,068	0,375	17,541	18	48,628%	0,006
Kolorektalni karcinom u porodici	0,064	0,350	16,384	9	5,929%	0,050
Vino	0,055	0,301	13,951	18	73,226%	-0,004
Nivo obrazovanja	0,054	0,295	13,783	18	74,315%	0,081
Aspirin	0,053	0,290	13,505	9	14,107%	-0,070
Period konzumiranja kafe	0,045	0,244	11,301	18	88,113%	-0,026
Pol	0,025	0,137	6,404	9	69,889%	-0,065

4.7. LOGISTIČKA REGRESIONA ANALIZA PREDIKTIVNE SPOSOBNOSTI ISPITIVANIH FAKTORA ZA POJAVU KOLOREKTALNOG KARCINOMA

4.7.1. Faktori uticaja na CRC

Logistička regresiona analiza je primenjena za kvantifikaciju prediktivne sposobnosti faktora koji su Bayes-ovom analizom izdvojeni iz skupa demografskih, socioekonomskih, psiholoških i dijetetskih faktora. U analizi su ispitanici u kontrolnoj grupi kodirani sa 0, a pacijenti sa kolorektalnim karcinomom kodirani sa 1, starost ispitanika je izražena kao kontinuirana veličina (godine), a svi ostali faktori su izraženi nominalnom ili ordinalnom skalom merenja. Analiza je prvo izvedena za svaki ispitivani faktor pojedinačno, a dobijeni OR prikazani su u Tabeli 54.

Logističkom regresionom analizom je pokazano da, kad se posmatraju pojedinačni faktori, najbolju prediktivnu moć za pojavu kolorektalnog karcinoma imaju konzumiranje crvenih mesa (OR = 2,603) i mesnih prerađevina (OR = 2,304), kao i karcinom kolona u porodici (OR = 2,169). Značajnu prediktivnu moć imaju još i pol (OR = 0,600 u korist ženskog pola), starost (OR = 1,037 za svaku godinu života), bračni status (OR = 0,335 u korist osoba koje nisu u braku), fizička aktivnost (OR = 0,482 u korist fizičke aktivnosti), uzimanje aspirina (OR = 0,615), uzimanje slane hrane (OR = 1,524), skrobnih namirnica (OR = 1,669), testa (OR = 1,457) i svežeg povrća (OR = 1,508). Na granici značajnosti je konzumiranje začinjene hrane (OR = 1,177).

Ostali faktori posmatrani pojedinačno nisu pokazali značajnu prediktivnu moć, a za ove faktore i u Bayes-ovoj analizi nije dobijen značajan Pearson-ov koeficijent korelacije.

Tabela 54. Logistička regresiona analiza uticaja pojedinačnih faktora na pojavu kolorektalnog karcinoma

Faktor	Kodiranje	OR (95% IP)	p
1. Karcinom kolona u porodici	0. Nema 1. Ima	2,169 (1,115 – 4,222)	0,023
2. Pol	1. Muški pol 2. Ženski pol	0,600 (0,401 – 0,896)	0,012
3. Starosna dob	Godine	1,037 (1,015 – 1,058)	0,001
4. Bračni status	1. U braku 2. Neoženjen/Neudata, Razveden/Razvedena, Udovac/Udovica	0,335 (0,215 – 0,522)	<0,001
5. Nivo obrazovanja	0. Bez škole 1. Osnovno obrazovanje 2. Srednje obrazovanje 3. Visoko obrazovanje	1,285 (0,973 – 1,698)	0,077
6. Fizička aktivnost	1. Ne 2. Da	0,482 (0,316 – 0,736)	0,001
7. Uhranjenost	1. BMI<20kg/m ² 2. BMI 20-30kg/m ² 3. BMI>30kg/m ²	0,754 (0,503 – 1,129)	0,170
8. Pušenje	1. Nepušač 2. Bivši pušač 3. Pušač	1,054 (0,820 – 1,353)	0,683
9. Period konzumiranja kafe	1. <10 g 2. 10-20 g 3. >20 g	1,297 (0,961 – 1,749)	0,089
10. Ukupna količina alkohola	0. 0 jedinica	1,015 (0,852 – 1,208)	0,870
11. Pivo	1. 1-6 jedinica ned.	1,147 (0,918 – 1,433)	0,229
12. Vino	2. 7-13 jedinica ned.	0,932 (0,690 – 1,259)	0,647
13. Žestoka pića	3. >13 jedinica ned.	1,073 (0,877 – 1,313)	0,492
14. Upotreba lekova	1. Ne 2. Da	0,995 (0,646 – 1,532)	0,981
15. Vrsta hroničnog oboljenja	0. Nema 1. KVB 2. Ostala oboljenja	1,145 (0,849 – 1,544)	0,376
16. Vreme od holecistektomije	1. 1-10 g 2. >10g	0,938 (0,580 – 1,516)	0,793
17. Aspirin	0. Ne 1. Da	0,615 (0,397 – 0,954)	0,030
18. Crvena mesa		2,603 (1,854 -3,654)	<0,001
19. Mesne prerađevine	0. Ne konzumira	2,304 (1,776 – 2,989)	0,003
20. Slano	1. Retko konzumira	1,524 (1,296 – 1,791)	<0,001
21. Začinjeno	2. Umereno konzumira	1,177 (0,999 – 1,387)	0,051
22. Skrobne namirnice	3. Konzumira u većim	1,669 (1,187 – 2,346)	0,003
23. Testa	količinama	1,457 (1,066 – 1,990)	0,018
24. Zeleno povrće		1,127 (0,813 – 1,561)	0,472
25. Sveže povrće		1,508 (1,036 – 2,193)	0,032
26. Upotreba masnoće	1. Mast 2. Ulje 3. Buter 4. Maslinovo ulje	0,921 (0,718 – 1,182)	0,517

Sledeći korak u proceni prediktivne moći ispitivanih faktora je logistička regresiona analiza u koju su istovremeno uključeni faktori koji su u analizi pojedinačnih faktora imali značajnu prediktivnu moć, kao i faktori na granici značajnosti. Logističkom regresionom analizom, i po Enter i po Forward LR modelu, izdvojeno je osam faktora koji imaju različitu, ali značajnu prediktivnu sposobnost za pojavu kolorektalnog karcinoma (Tabela 55).

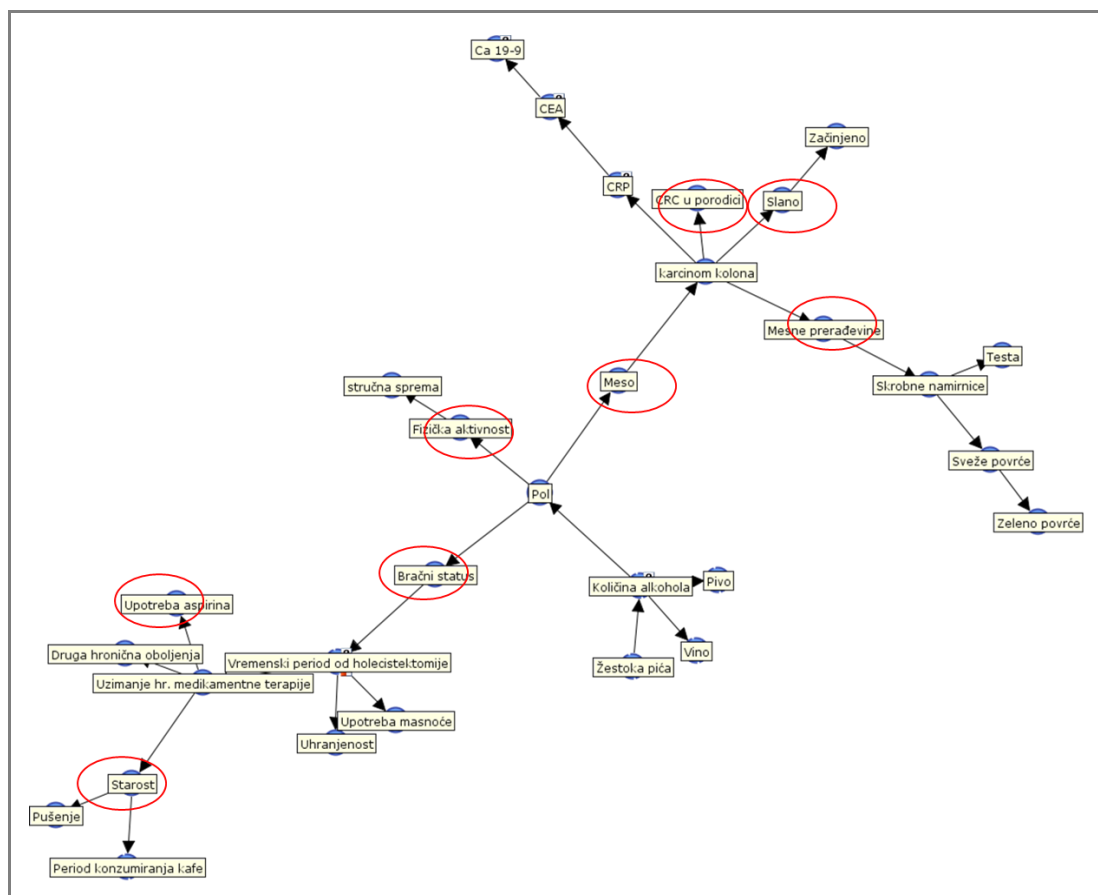
Najveću prediktivnu moć imaju prisustvo karcinoma kolona u porodici (OR = 2,431), konzumiranje crvenih mesa (OR = 2,480) i mesnih prerađevina (OR = 2,107). Značajnu prediktivnu sposobnost ispoljili su i konzumiranje slane hrane (OR = 1,495), starosna dob (OR = 1,059), bračni status (OR = 0,279), fizička aktivnost (OR = 0,457) i uzimanje aspirina (OR = 0,481).

U analizi istovremenog uticaja ovih faktora, značajnu prediktivnu sposobnost nisu zadržali pol, konzumiranje začinjene hrane, skrobni namirnici, testa i svežeg povrća.

Tabela 55. Logistička regresiona analiza istovremenog uticaja faktora koji pojedinačno imaju značajnu prediktivnu sposobnost za pojavu kolorektalnog karcinoma

Faktor	Kodiranje	OR (95% IP)	p
1. Karcinom kolona u porodici	0. Nema 1. Ima	2,431 (1,098 – 5,382)	0,029
2. Pol	1. Muški pol 2. Ženski pol	0,762 (0,433 – 1,342)	0,347
3. Starosna dob	Godine	1,059 (1,030 – 1,088)	<0,001
4. Bračni status	1. U braku 2. Neoženjen/Neudata, Razveden/Razvedena, Udovac/Udovica	0,279 (0,161 – 0,482)	<0,001
5. Fizička aktivnost	1. Ne 2. Da	0,457 (0,268 – 0,780)	0,004
6. Aspirin	0. Ne 1. Da	0,481 (0,276 – 0,836)	0,009
7. Crvena mesa		2,480 (1,647 -3,735)	<0,001
8. Mesne prerađevine	0. Ne konzumira	2,107 (1,550 – 2,864)	<0,001
9. Slano	1. Retko konzumira	1,495 (1,230 – 1,816)	<0,001
10. Začinjeno	2. Umereno konzumira	0,868 (0,688 – 1,095)	0,231
11. Skrobne namirnice	3. Konzumira u većim količinama	1,308 (0,832 – 2,056)	0,244
12. Testa		0,974 (0,644 – 1,474)	0,902
13. Sveže povrće		1,139 (0,707 – 1,834)	0,594

Na Grafikonu 44. je na Bayes-ovom dijagramu prikazana lokacija faktora koji su značajni prediktori za kolorektalni karcinom i vidi se da su raspoređeni na glavnoj grani ili vrlo blizu nje.



Grafikon 44. Bayes dijagram faktora koji predviđaju pojavu kolorektalnog karcinoma sa značajnim OR

Dijetetski faktori koji su logističkom regresijom pokazali značajnu prediktorsku sposobnost za pojavu kolorektalnog karcinoma kodirani su u četiri nivoa, od „ne konzumira“ do „konzumira u većim količinama“. Analiziranjem razlike u prediktorskoj sposobnosti ovih faktora u odnosu na nivo konzumiranja, dobijaju se različite vrednosti OR koje ukazuju na to da verovatnoća nastanka kolorektalnog karcinoma raste sa povećanjem količina ovih namirnica. Dobijene vrednosti OR prikazane su u Tabeli 56.

Tabela 56. Logistička regresiona analiza uticaja faktora za pojavu kolorektalnog karcinoma u odnosu na nivo konzumiranja

Faktor		OR (95% IP)	p
1. Crvena mesa	Ne konzumira/Retko konzumira vs. Umereno konzumira	2,112 (1,013 – 4,404)	0,046
	Ne konzumira/Retko konzumira vs. Konzumira u većim količinama	6,039 (2,822 – 12,922)	<0,001
2. Mesne prerađevine	Ne konzumira/Retko konzumira vs. Umereno konzumira	2,278 (1,430 – 3,628)	0,001
	Ne konzumira/Retko konzumira vs. Konzumira u većim količinama	10,633 (2,409 – 46,935)	<0,001
3. Slano	Ne konzumira/Retko konzumira vs. Umereno konzumira	0,670 (0,375 – 1,198)	0,177
	Ne konzumira/Retko konzumira vs. Konzumira u većim količinama	4,625 (2,713 – 7,886)	<0,001

4.7.2. Faktori uticaja na tumorske markere

4.7.2.1. CEA

Od 26 faktora koji su izdvojeni Bayes-ovom za CEA kod kontrolne grupe, samo tri faktora su imala značajan Pearson-ov koeficijent korelacije: pušenje, hronična oboljenja i konzumiranje skrobnih namirnica. Logističkom regresionom analizom, u kojoj su sa 0 kodirane vrednosti $CEA \leq 5$ ng/mL, a sa 1 vrednosti $CEA > 5$ ng/mL, i u koju su pojedinačno uključivani ovi faktori, dobijeni su rezultati prikazani u Tabeli 57.

Značajnu prediktivnu sposobnost za visoke vrednosti CEA kod zdravih osoba pokazuju pušenje (OR = 3,368) i konzumiranje skrobnih namirnica (OR = 2,507), dok konzumiranje začinjene hrane (OR = 0,997) nije značajan prediktor visokih vrednosti CEA.

Tabela 57. Logistička regresiona analiza uticaja pojedinačnih faktora na pojavu visokih vrednosti CEA kod zdravih osoba

Faktor	Kodiranje	OR (95% IP)	p
1. Pušenje	1. Nepušač 2. Bivši pušač 3. Pušač	3,368 (1,808 – 6,274)	<0,001
2. Začinjeno	0. Ne konzumira 1. Retko konzumira 2. Umereno konzumira	0,997 (0,680 – 1,461)	0,987
3. Skrobne namirnice	3. Konzumira u većim količinama	2,507 (1,096 – 5,735)	0,029

Kada se istovremeno u logističku regresionu analizu uključe pušenje i konzumiranje skrobnih namirnica, kao faktori koji su pojedinačno značajni prediktori, povećavaju se vrednosti OR za oba faktora, koji time ostaju značajni prediktori visokih vrednosti CEA kod zdravih osoba (Tabela 58.).

Tabela 58. Logistička regresiona analiza istovremenog uticaja faktora koji pojedinačno imaju značajnu prediktivnu sposobnost za pojavu visokih vrednosti CEA kod zdravih osoba

Faktor	Kodiranje	OR (95% IP)	p
1. Pušenje	1. Nepušač 2. Bivši pušač 3. Pušač	4,078 (2,075 – 8,013)	<0,001
2. Skrobne namirnice	0. Ne konzumira 1. Retko konzumira 2. Umereno konzumira 3. Konzumira u većim količinama	3,692 (1,447 – 9,420)	0,006

U skladu sa ovim zaključkom, ispitanici u kontrolnoj grupi su podeljeni na nepušače, bivše pušače i pušače i izračunate su srednje vrednosti CEA za ove grupe. Najviša vrednost CEA dobijena je kod pušača 2,78 ng/mL (2,19 – 3.53) i ona je značajno viša ($p < 0,001$) od vrednosti koje su dobijene kod bivših pušača, 1,55 ng/ml (1,19 – 2,01) i nepušača, 1,68 ng/mL (1,47 – 1,91).

Kada se ispitanici u kontrolnoj grupi podele prema količini skrobnih namirnica koje konzumiraju i izračunaju srednje vrednosti za CEA, vidi se da se vrednosti CEA povećavaju sa količinom skrobnih namirnica, ali razlika nije statistički značajna (nije bilo ispitanika koji su izjavili da nikad ne konzumiraju skrobne namirnice): retko konzumiraju 1,76 ng/mL (1,47 – 2,11), umereno konzumiraju 1,90 ng/mL (1,65 – 2,20) i konzumiraju u većim količinama 2,15 ng/mL (0,94 – 4,95).

Bayes-ovom analizom faktora koji utiču na pojavu visokih vrednosti CEA kod pacijenata, dobijeni su značajne vrednosti Pearson-ovog koeficijenta korelacije za konzumiranje slane i začinjene hrane, kao i za uzimanje aspirina. Ovi faktori nisu u logističkoj regresionoj analizi pokazali značajnu prediktivnu sposobnost. Jedini značajan prediktor za visoke vrednosti CEA kod pacijenata je prisustvo kolorektalnog karcinoma (Tabela 59).

Tabela 59. Logistička regresiona analiza uticaja pojedinačnih faktora na pojavu visokih vrednosti CEA kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom

Faktor		Kodiranje	OR (95% IP)	p
1.	Kolorektalni karcinom	0. Ne 1. Da	11,104 (6,417 – 19,214)	<0,001
2.	Slano	0. Ne konzumira 1. Retko konzumira	0,956 (0,769 – 1,188)	0,685
3.	Začinjeno	2. Umereno konzumira 3. Konzumira u većim količinama	1,066 (0,841 – 1,351)	0,596
4.	Aspirin	0. Ne 1. Da	0,841 (0,432– 1,640)	0,612

4.7.2.2. CA 19-9

U Bayes-ovoj analizi faktora koji utiču na vrednosti CA 19-9 kod zdravih osoba, značajan Pearson-ov koeficijent korelacije je dobijen za zeleno povrće, sveže povrće, žestoka pića i aspirin. Logističkom regresionom analizom dobijene vrednosti OR za pojedinačne faktore (Tabela 60.) ukazuju na to da konzumiranje zelenog (OR = 0,299) i svežeg povrća (OR = 0,183) u većim količinama smanjuje vrednosti CA 19-9, a konzumiranje žestokih pića više od 14 jedinica nedeljno povećava vrednosti CA 19-9 (OR = 2,244).

Tabela 60. Logistička regresiona analiza uticaja pojedinačnih faktora na pojavu visokih vrednosti CA 19-9 kod zdravih osoba

Faktor	Kodiranje	OR (95% IP)	p
1. Zeleno povrće	0. Ne konzumira 1. Retko konzumira	0,299 (0,098 – 0,908)	0,033
2. Sveže povrće	2. Umereno konzumira 3. Konzumira u većim količinama		
3. Žestoko piće	0. 0 jedinica 1. 1-6 jedinica ned. 2. 7-13 jedinica ned. 3. >13 jedinica ned.	2,244 (1,059 – 4,752)	0,035
4. Aspirin	0. Ne 1. Da	0	0,997

Istovremenim uključivanjem faktora koji pojedinačno imaju značajnu prediktorsku moć u logističku regresionu analizu, gubi se prediktorska značajnost i zelenog i svežeg povrća, a OR za faktor konzumiranje žestokih pića je na granici značajnosti (Tabela 61.).

Tabela 61. Logistička regresiona analiza istovremenog uticaja faktora koji pojedinačno imaju značajnu prediktivnu sposobnost za pojavu visokih vrednosti CA 19-9 kod zdravih osoba

Faktor	Kodiranje	OR (95% IP)	p
1. Zeleno povrće	0. Ne konzumira 1. Retko konzumira	0,288 (0,072 – 1,17)	0,077
2. Sveže povrće	2. Umereno konzumira 3. Konzumira u većim količinama		
3. Žestoko piće	0. 0 jedinica 1. 1-6 jedinica ned. 2. 7-13 jedinica ned. 3. >13 jedinica ned.	2,169 (0,997 – 4,715)	0,051

Kod pacijenata je Bayes-ova analiza pokazala da samo dva faktora, konzumiranje žestokih pića i piva, imaju značajan Pearson-ov koeficijent korelacije. Logistička regresiona analiza pokazuje da je značajan prediktor visokih vrednosti CA 19-9 kod pacijenata samo prisustvo kolorektalnog karcinoma, dok ova dva dijetetska faktora nemaju značajan efekat (Tabela 62.).

Tabela 62. Logistička regresiona analiza uticaja pojedinačnih faktora na pojavu visokih vrednosti CA 19-9 kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom

Faktor	Kodiranje	OR (95% IP)	p
1. Kolorektalni karcinom	0. Ne 1. Da	18,121 (7,613 – 43,133)	<0,001
2. Žestoko piće	0. 0 jedinica 1. 1-6 jedinica ned.	1,018 (0,973 – 1,066)	0,432
3. Pivo	2. 7-13 jedinica ned. 3. >13 jedinica ned.	1,043 (0,989 – 1,101)	0,118

5. DISKUSIJA

Kolorektalni karcinom se smatra jednim od najčešćih tumora u svetu i kod nas u Srbiji kako kod muškaraca, tako i kod žena. U 2012. godini je bilo oko 1,4 miliona novootkrivenih bolesnika, što je oko 10% od svih karcinoma kod ljudi (5). Na zemlje u razvoju otpada gotovo dve trećine slučajeva CRC-a a procenti obolevanja se povećavaju, u razvijenim zemljama oni ostaju nepromenjeni ili se smanjuju poslednjih godina (7, 13). Ovim razlikama se mogu pripisati promene u životnom stilu i faktorima okruženja kao i genetskoj preosetljivosti koja se nalazi u osnovi ove bolesti. Veliko povećanje CRC-a u zemljama u razvoju je verovatno posledica porasta populacije, produženja životnog veka i loših životnih navika kao što su pušenje, fizička neaktivnost i “vesternizacija” ishrane (34). Uspeh u ranoj detekciji ovog karcinoma zadatak je svih zdravstvenih sistema jer onda hirurški i onkološki tretman omogućavaju duže preživljavanje i kvalitetniji život pacijenata. Zbog toga je u SAD-u petogodišnje preživljavanje oko 65% prosečno u svim stadijumima bolesti, a preko 90% kod njegovog otkrivanja u ranoj fazi lokalizovanog tumora u zidu creva (282).

Većina postojećih strategija u primarnoj prevenciji kolorektalnog karcinoma ima za cilj redukciju brojnih rizičnih faktora iz čovekove okoline koje zajedno sa životnim navikama svakog pojedinca učestvuju u nastanku CRC-a. Smanjenje njihovog rizičnog potencijala ili eliminacija nisu jednostavan proces. On zahteva saradnju stručnih timova na njihovom mapiranju i stanovništva koje treba da prihvati savete za njihovu eliminaciju. Drugi, ne manje važan cilj jeste otkrivanje tumora u ranoj fazi, najčešće adenomatoznog polipa koji predstavlja apsolutni rizični faktor za nastanak karcinoma.

Naša ispitivanja su u ovoj prospektivnoj studiji slučajeva i kontrola pokazala da neki rizični faktori uz visoki stepen verovatnoće ukazuju na rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma. Bayes-ovom analizom smo izdvojili iz grupe svih analiziranih faktora prvih 26 sa najjačim Pearsonovim stepenom korelacije sa kolorektalnim karcinomom. Grafičko predstavljanje povezanosti ovih faktora omogućava lekarima da na jednostavan način, posmatrajući graf donose odgovarajuće zaključke o individualnim rizicima za CRC-a kod svakog pacijenta. Bayes-ova mreža je korisno sredstvo za donošenje zaključaka na jednostavan i brz način kombinujući iskustva lekara i podatke

dobijene od pacijenata. Njena prednost se ne ogleda u identifikaciji bolesnika sa kolorektalnim karcinomom već u obezbeđivanju inicijalne obrade anamnestičkih podataka da bi se došlo do važnih zaključaka u izdvajanju osoba sa povećanim rizikom od CRC-a. Posmatrajući Bayesovu mrežu zaključujemo da najveći prediktivni rizik za CRC imaju pojava karcinoma kolona u porodici, konzumiranje mesnih prerađevina i crvenih mesa u većim količinama, kao i preterana upotreba slane hrane. Blizu centralnog događaja su i bračni status i muški pol koji se nalazi u direktnoj vezi sa fizičkom (ne)aktivnošću i konzumiranjem alkohola. Logistička regresiona analiza kvantifikuje prediktivne vrednosti rizičnih faktora za CRC. Među analiziranim faktorima izdvaja se osam, koji imaju najveću prediktivnu vrednost a to su pojava karcinoma kolona u porodici, konzumiranje crvenih mesa i mesnih prerađevina a značajnu prediktivnu sposobnost ispoljili su i konzumiranje slanije hrane, starosna dob, bračni status, fizička neaktivnost i aspirin. Kao što se može uočiti postoji veliki stepen podudarnosti između nalaza ova dva statistička pristupa.

Ispitivanja su pokazala da muškarci obolevaju češće od CRC-a nego žene. U našoj studiji ispitanika 60,7% su muškarci a 39,3% žene što je slično i u svetu. Povećan rizik je kod muškaraca 1,5 puta veći nego kod žena dok se prema svetskim izveštajima on kreće između 1,2 i 1,6 puta više kod muškog pola (283, 284). U našim nalazima potvrđujemo povećan rizik za muški pol, odn. smanjenje rizika za žene, a nalazi logističke regresione analize to i potvrđuju (za ženski pol OR (95% IP) 0,600). U epidemiološkoj studiji koja je analizirala stanovništvo Turske među obolelima je 60,9% muškaraca (285). Kolonoskopski skrining u asimptomatskih osoba je pokazao veći rizik od CRC-a kod muškaraca nego kod žena, u svim životnim dobima (286). Ovaj disparitet nije do kraja objašnjen ali se smatra da kod žena postoji protektivni uticaj polnih hormona. Primena hormona kod žena u menopauzi (estrogena i progesterona) u petogodišnjem praćenju pokazuje smanjenje rizika od nastanka CRC-a (287), ali ono nije dokazano u žena koje su posle histerektomije primale polne hormone (288). Smatra se da postoji supresivni efekat estrogena na tumorogenezu na animalnom modelu kod primene nekih tumorskih stimulusa (289). Takođe je u eksperimentu dokazano da je muški pol bio osetljiviji na karcinogene nego ženski (290).

Naši bolesnici sa CRC-om imaju 66,7 godina prosečnu starosnu dob dok oboleli u Turskoj imaju 58,9 (285). Poznato je da se preko 90% CRC-a javlja u starosnoj dobi

preko 50 godina, najčešće u 6. i 7. deceniji života (292, 293). Prosečna starosna dob u Australiji obolelih je slična našoj i iznosi 69 godina (294). Incidencija CRC-a najčešće se stabilizuje ili čak opada u osmoj deceniji naročito u zemljama gde je razvijen skrining program u kome se najčešće stanovništvo preko 70 godina i kontroliše (294). Poslednje dve decenije postoji tendencija porasta broja obolelih ispod 50 godina koje nisu posledica genetskih poremećaja ili familijarnog javljanja (295). Među potencijalno rizičnim faktorima kod pojave karcinoma kolona u mlađim godinama spominju se nepravilan način ishrane mlađih generacija, sedentarni način života, gojaznost i konzumiranje alkohola (296). Rani skrining program je zbog toga od značaja. Smatra se da je pojava karcinoma kolona u populaciji između 20 i 40 godina starosti na trećem mestu u odnosu na maligne bolesti posle leukemija i tumora CNS-a (297). Naša istraživanja potvrđuju da su godine starosti veoma važan faktor rizika. Logističkom regresijom se dolazi do nalaza da rizik za nastanak karcinoma raste 4% za svaku godinu života, odnosno za 40% za svaku deceniju.

Statistički značajan rizični faktor jeste i bračni status gde su oženjeni odnosno udate češće među bolesnicima nego u kontrolnoj grupi. Neudate/neoženjeni, razvedeni i udovice/udovci češće su u grupi zdravih što ukazuje da je bračni status važan aspekt čovekovog života koji može da utiče nepovoljno na njegov tok, ali za sada nepoznatim mehanizmima (298). U našoj grupi ispitanika među obolelima je statistički značajno veći broj pacijenata u braku u odnosu na kontrolnu grupu (77,6 vs 53,7%, $p < 0,001$). Brak se povezuje sa psihosocijalnim aspektima koji mogu da imaju pozitivne ili negativne elemente u nastanku i prognozi kolorektalnog karcinoma što se može objasniti i nesporazumima nastalim tokom života, socijalnim momentima i stresom kao važnim elementom (299). Hronično nastali stres smanjuje imunološki odgovor i dovodi do povećane produkcije kortizola (300) kao trigeru u neregularnom odgovoru belih krvnih zrnaca. Dolazi do redukcije ćelijskog kapaciteta na odgovore antiinflamatornih signala koji mogu uticati na nastanak i lošu prognozu karcinoma (301). Supružničke nevolje prouzrokuju dugotrajne imunološke konsekvence koje osim niza zdravstvenih problema (hipertenzija, dijabetes) utiču i na nastanak karcinoma (302). Nepovoljna strana bračnog života mogu biti i problemi sa decom, novcem, obrazovanjem kao i sve što duže vreme utiče na tok života (298). Li i sar. u svojim ispitivanjima nalaze statistički značajno veći broj oženjenih muškaraca koji imaju karcinom od žena (61,1 vs

38,9%, $p < 0,001$), dok je kod udovaca, razvedenih i neoženjenih taj odnos obrnut. Takođe, oženjeni muškarci u odnosu na razvedene, neoženjene ili udovce imaju statistički značajno veći broj karcinoma dok je kod žena taj odnos obrnut (298). Naši rezultati su u skladu sa ovim nalazima. Brak se može svrstati u faktore rizika za nastanak ove bolesti obzirom da logističkom regresijom dobijamo smanjenje rizika za osobe koje nisu u braku i to OR 0,335 (95% IP).

Važan faktor, potvrđen i u našim ispitivanjima, je porodična anamneza kolorektalnog karcinoma, najviše u srodnika prvog naslednog reda. U odnosu na kontrolnu grupu potvrđena je statistička značajnost ovog događaja kao važnog elementa u patogenezi karcinoma kolorektuma (14,8% vs 7,4%). Naši nalazi govore da pozitivna porodična anamneza povećava rizik za nastanak bolesti gotovo 2,2 puta (OR 2,169). Ostale maligne bolesti su podjednako zastupljene i verovatno imaju sličan genetski potencijal i kod kontrole i kod pacijenata sa CRC-om, stoga znači da one nemaju indirektni uticaj na nastanak maligne bolesti na debelom crevu. Jedna velika populaciona studija u SAD-u je našla da rođaci pacijenata sa CRC-om imaju povećan relativni rizik u odnosu na populaciju kontrolne grupe bez istorije CRC-a. Rizik je veći kod osoba koje su u prvom stepenu srodstva sa pacijentima i to kod osoba mlađih od 60 godina, podjednako raspoređenih na distalni, proksimalni kolon i rektum (36,2% vs 32,9% vs 32,9%). Autori predlažu obavezni skrining kod familijarne istorije u osoba ispod 60 godina (303). Fuchs i sar. nalaze da je familijarna istorija povezana sa CRC rizikom ali za tumor rektuma (304).

Naša ispitivanja nisu pokazala značajnost uticaja životne sredine na nastanak CRC-a. Urbana i ruralna sredina su podjednako bile zastupljene kod pojave karcinoma. U Kini je CRC poslednjih godina u porastu (305). Prema registru za karcinome u Kini veći broj se sa CRC-om nalazi među stanovništvom u urbanim sredinama, među gradskim stanovništvom što se smatra posledicom uzimanja brze hrane, povećanim pušenjem, uzimanjem alkohola i manjim bavljenjem fizičkom aktivnošću (305).

Uzimanje aspirina kod naših ispitanika bez karcinoma u protektivnoj dozi od 100 mg pokazalo je da ima preventivni efekat jer je njegovo uzimanje statistički češće nego u bolesnika sa CRC-om. Studija Qin M. i sar (2015.) nalazi da uzimanje aspirina 100mg/nedeljno više od jedne godine smanjuje rizik od nastanka CRC-a (306). Jedna studija je pokazala da veće doze aspirina od 325 mg 2 x nedeljno, poslednje dve godine

smanjuju rizik od CRC-a (307). Takođe ima radova koji ističu značaj dužeg uzimanja malih količina aspirina kao značajnog faktora za smanjenje rizika za karcinom kolorektuma (308). Naši pacijenti sa CRC-om su prosečno manje uzimali protektivne doze aspirina u odnosu na kontrolnu grupu. Bayes-ovom analizom nalazimo smanjenje rizika za CRC kod osoba koje hronično uzimaju protektivne doze aspirina (Kullback-Leibler-ova divergencija -0,111), a i logističkom regresijom nalazimo smanjenje rizika za nastanak karcinoma kolona kod osoba koje su uzimale aspirin (OR 0,615).

Ispitivanjima smo pokazali da najveći rizik od nastanka CRC-a nosi ishrana bogata crvenim mesima, mesne prerađevine i slana hrana što sve zajedno predstavlja udruženi nepovoljni uticaj na zdravlje čoveka. Song i sar. sa visokim stepenom dokaza ubedljivo tvrde da konzumiranje crvenog i obrađenog mesa sa RR 1.16 (95%CI, 1,04-1,30) prema meta analizi povećava rizik od nastanka CRC-a za 20% (309). Rizik se odnosi na unos crvenog mesa veći od 100 g/dan i mesnih prerađevina od 50 g/dan. Proneoplastični efekat pri tome imaju i gojaznost i insulin. Naročito se insistira na njegovoj preradi na visokim temperaturama i štetnom delovanju jona Fe, N-nitro komponenti i heterocikličnih amina (309). Autori iz Turske navode da je u regionu Marmarisa najveća frekvencija karcinoma kolona ali i najveća konzumacija crevnog mesa u Turskoj (285). Japanski autori su ispitivali vezu između heterocikličnih amina i rizika za nastanak CRC-a. Njihova ispitivanja su pokazala da nema povezanosti između unošenja heterocikličnih amina i CRC-a kada su unete količine male u grilovanom crvenom mesu (310). Naši pacijenti koji imaju CRC prekomerno su uzimali ove proizvode nezdrave ishrane u odnosu na kontrolnu grupu što je utvrđeno poređenjima χ^2 testom (pacijenti su češće konzumirali veće količine crvenih mesa i mesnih prerađevina u odnosu na kontrolnu grupu) takođe i Bayes-ovim mapiranjem rizičnih faktora i jačinom veza odnosno visokim Pearsonovim stepenom korelacije a potvrđeno univarijantnom logističkom regresionom analizom. Analizirajući sve potencijalne faktore rizika zajedno i uzimajući u obzir njihove udružene efekte Bayes-ova analiza je među najvažnijim jasno izdvojila upotrebu crvenih mesa, mesnih prerađevina i usoljene hrane. Logističkom regresijom je dobijeno da je višegodišnje konzumiranje crvenih mesa pre nastanka bolesti nosilo OR 2,603, mesnih prerađevina OR 2,304 i slanije hrane OR 1,524. Ove vrednosti se odnose na prosečna konzumiranja kod pacijenata i u kontrolnoj grupi. Sa druge strane umereno konzumiranje mesa je bilo češće među

ispitanicima u kontrolnoj grupi što ukazuje na važnost količine unosa mesa, mesnih prerađevina i soli. Kada smo među ispitanicima izdvojili one koji konzumiraju velike količine crvenih mesa, odnosno mesnih prerađevina dobili smo značajno povećanje rizika za CRC i to za crvena mesa OR 6,039, a kod mesnih prerađevina OR 10,633. Ovo govori da preterivanje odnosno velika količina unosa ovih namirnica u ishrani povećava rizike za nastanak ovog karcinoma. Aykan i sar. u epidemiološkoj studiji kolorektalnog karcinoma u Turskoj nalaze da 47,4% ispitivanih pacijenata konzumira crveno meso u velikim količinama a da voće konzumira 35,5%. Među našim bolesnicima njih 50,8% je konzumiralo veće količine crvenog mesa. Kontrolna grupa najčešće konzumira umerene količine mesa i to njih 58,6%. Jedna studija u američkoj populaciji je pokazala da zapadnjački način ishrane koji karakteriše uzimanje većih količina crvenog, prerađenog mesa i slatkiša a manje konzumiranje voća i povrća povezano sa nastankom CRC-a (311). Slattery i sar. (312) to potvrđuju, a Randall i sar. (313) ističu značaj mesnih prerađevina a i jako pečene hrane. Ove studije su komparabilne sa našom i studijom drugih autora (314). Zapadnjačka ishrana povećava rizik od CRC-a u RR opsegu od 1,18 do 11,7 puta (315). Povećano konzumiranje crvenih mesa i mesnih prerađevina često je povezano sa gojaznošću, hipertenzijom i metaboličkim sindromom (316). I skorašnja ispitivanja potvrđuju da mehanizmi povezanosti upotrebe crvenog mesa i CRC-a idu preko Fe, nitrata, nitrita i N-nitrozo komponenti koje imaju snažan maligni potencijal (odnosi se i na mesne prerađevine) (317, 318). Qin M. (2015.) i sar. naglašavaju da je 30 do 70% svih CRC-a povezano sa ishranom i to naročito sa crvenim mesom i mesnim prerađevinama. Autori naglašavaju nepovoljni efekat usoljenog mesa i usoljenog i kiselog povrća, a da je sve to povezano sa neurednim životom i ishranom, hipertenzijom i poznim godinama starosti koje prema njima predstavljaju najvažnije rizične faktore u nastanku CRC-a (306). Problem u tumačenju rezultata ishrane je u tome što mi jedemo mešovitu hranu u kojoj se pojedinačni efekti teže analiziraju zbog međusobnog delovanja namirnica (319). Poseban problem su individualne dijetetske navike ali značaja imaju i geografski faktori, kulturne razlike jer dijetetski uzor zavisi od ispitivane populacione grupe a opet je limitiran eksternim zakonitostima u odnosu na postojeće stanje u ishrani stanovništva (320).

Povrće, voće i druga zdrava hrana (mleko, mlečni proizvodi, riba i jaja) imaju pozitivan ili poznati protektivni efekat na incidenciju CRC-a koji je identifikovan u

mnogim studijama (312, 313). Fung T. u ispitivanjima na američkoj populaciji je pokazao da uzimanje povrća, voća, ribe i leguminoza inverzno ali ne i signifikantno deluje na nastanak CRC-a (311). Što se tiče zdrave hrane naša ispitivanja su pokazala da kod povrća nema statistički značajne razlike u konzumiranju kod zdravih i obolelih odnosno da je povrće bez uticaja na rizik za pojavu karcinoma kolona. Ipitivanja su pokazala da naša populacija i u kontrolnoj grupi i u grupi pacijenata sa CRC-om umereno konzumira zeleno povrće, ostale vrste povrća i mahunarke retko i generalno retko u većim količinama pa se ne može govoriti o njihovom protektivnom značenju kod naših bolesnika. Testenine su takođe retko u upotrebi ali se zato hleb konzumira u većim količinama opet sve sa nesingifikantnim razlikama među ispitivanim grupama. Upotreba soli u većim količinama statistički je značajno veća u grupi obolelih što ukazuje na njen štetan uticaj na povećanje verovatnoće nepovoljnog događaja odn. CRC-a. Usoljenu hranu Bayes-ova analiza ubraja u najznačajnije faktore rizika, nalazeći visok stepen povezanosti sa kolorektalnim karcinomom i logički ga povezujući sa mesom i mesnim preradevinama (uvek se konzumiraju posoljene). Naša populacija retko konzumira slatkiše i razlika između ispitivanih grupa statistički nije značajna. Citrusno voće se retko konzumira a ostale domaće vrste voća u većim količinama u obe grupe, bez signifikantnih razlika što ukazuje na njihov mali značaj. Prema našim ispitivanjima riba je retko zastupljena na srpskoj trpezi i nema statističkog značaja što se tiče uticaja na nastanak CRC-a. Sličan nalaz vidimo kada su u pitanju mlečni proizvodi, mleko ili jaja. Priprema jela se bazira na jestivom ulju, kod većine ispitanika, dok se maslinovo ulje zanemarljivo upotrebljava. Studije rađene u Aziji sugerišu da dijeta zasnovane na hrani biljnog porekla i malim količinama masnoća u njoj nemaju značajniju protektivnu ulogu slično našim ispitivanjima (321, 322). U kohortnoj studiji među stanovnicima Japana meta analiza je pokazala da unošenje veće količine povrća nije povezano sa uticajem na rizik od nastanka karcinoma kolona (323). U meta analizi 19 prospektivnih studija (10 iz Amerike, 5 iz Evrope i 4 iz Azije) publikovane 2009. godine je pokazano da uzimanje većih količina povrća povezano sa smanjenjem rizika od nastanka karcinoma među Amerikancima (RR 0,89, 95% CI) i Evropljanima (RR 0,92, 95% CI) ali ne i među Azijatima (RR 1,02, 95% CI) (324). U kohortnoj studiji među Kinezima kod muškaraca nije pokazano da postoji veza između konzumiranja veće količine povrća i karcinoma kolona (325). Jedna meta analiza 35 studija je pokazala da su glavne

vrste sa povoljnim efektima među povrćem brokoli i kupus zbog veće količine vlaknastih struktura, folata i C vitamina (326). Smatra se da su regionalne razlike među ispitivanim geografskim područjima posledica različite količine unetih namirnica sa različitim sadržajima vlaknastih struktura (327). Likopeni iz povrća inhibiraju enzime koji su od značaja u karcinogenezi uključujući tu i ciklooksigenazu 2, prostaglandin E2 i metal proteinazu 7 (328). Naročito bogat sadržaj likopena je u paradajzu i paprikama ali je način pripreme povrća različit prema regionima i veći broj značajnih komponenti u tim namirnicama se uništava pripremom (328). Leenders sa sar. je u velikoj prospektivnoj studiji među stanovništvom Evrope pokazao da konzumiranje voća i povrća ne pokazuje inverznu asocijaciju sa CRC-om bez obzira na različite tipove voća i povrća kao i količinu unetih namirnica (329). Dijetalne vlaknaste strukture, takođe sa ubedljivim stepenom dokaza (RR 0,90, 95% CI) sa 10g/dan unosa čistih vlaknastih struktura smanjuju rizik od nastanka CRC-a. Hleb pripremljen od celog zrna žitarica ima ubedljiv antikancerogeni efekat zbog bogatstva protektivnih fitohemikalija, vlakana i antioksidanata i efekta na pad nivoa insulina. Uzimanje mleka i mlečnih proizvoda, posebno jogurta ima antikancerogeni efekat koji je prema RR moguć ukoliko se unosi 200g/dan. Efekat se ostvaruje preko kalcijuma, D-vitamina, konjugovne linoleinske kiseline, butirne kiseline i laktoze. U ovoj studiji je nađeno da kupus ima značaja kao protektivni faktor dok je konzumiranje većih količina gljiva povezano sa rizikom za nastanak karcinoma kolona. Iznenadjujuće, uzimanje velikih količina voća povećava rizik za nastanak karcinoma rektuma (329). Slični su nalazi u EPIC studiji (218). Za tačnost uzimanja autori naglašavaju značaj dužeg uzimanja i veći broj ispitivanih pacijenata (329). Prema nekim drugim ispitivanjima gljive povećavaju rizik od karcinoma kolona, veće količine grožda od proksimalnog kolona, stabljica povrća od karcinoma distalnog kolona. Prema ovoj studiji nema inverzne udruženosti CRC-a sa kruciformnim povrćem (330). Antikancerogeni efekat voća i povrća sugerise limitirani nivo dokaza ako se uzima u količinama ispod 100 g/dan. Veće količine pokazuju ubedljiviji efekat kroz smanjenje relativnog rizika (309). Prema studiji Van Duijnhovena (2015.) samo unošenje veće količine voća i povrća smanjuje rizik od nastanka CRC-a za 8-12% za razliku od onih koji uzimaju manje količine (218). Antikancerogeni efekat u voću i povrću imaju osim fibera i minerali, vitamini i fitohemijski produkti (331). Za dobro zdravlje se preporučuje njihova kombinacija, ne

pojedinačno uzimanje (331, 332). Tačni mehanizmi ovih međusobnih uticaja u nastanku karcinoma kolona nisu do kraja poznati (332). Vegetarijanska dijeta smanjuje rizik od nastanka CRC-a uz potpuni ili smanjeni unos crvenog mesa ili mesnih prerađevina a bogata je vlaknastim strukturama i ostalim korisnim proizvodima (333). Vegetarijanska dijeta je povezana sa smanjenim rizikom od nastanka CRC-a a signifikantna redukcija je utvrđena za karcinom kolona ali je za rektum limitirana (333). Smatra se da ishrana sa voćem i povrćem smanjuje hiperinsulinemiju što je moguće objašnjenje za smanjenje nastanka karcinoma (93, 108, 334). Smanjenje unosa slatkiša i crvenog mesa, bitno u vege ishrani smanjuje rizik od nastanka karcinoma (335). Uzimanje veće količine animalnih proteina u srednjim godinama života počinje da deluje na povećano lučenje insulin-like grow factora i povećava rizik od karcinoma (335). EPIC studija navodi da vegetarijanska dijeta nije pokazala uticaj na smanjenje rizika od nastanka CRC-a (336). “Adventist health 2” studija 2013. je pokazala da vege dijeta smanjuje mortalitet (337). Ovakva dijeta povezana je sa smanjenjem hipertenzije (338), metaboličkog sindroma (339), dijabetesa tip 2 i obeziteta (340). Vegetarijanska dijeta smanjuje rizik od CRC-a ali i rizike od drugih karcinoma (341). Naši rezultati su u skladu sa nalazima drugih autora, konzumiranje voća i povrća nije uticalo na smanjenje rizika od nastanka karcinoma kolona.

Poznato je da zdrav način života pored odgovarajuće ishrane podrazumeva i povećanu fizičku aktivnost. Ona sa svoje strane dovodi do smanjenja telesne mase i smanjuje rizik od nastanka CRC-a a kod obolelih utiče na duže preživljavanje (316). Logističkom regresionom analizom fizička aktivnost je pokazala značajan protektivni efekat u odnosu na nastanak karcinoma kolona (OR 0,482) kod naših ispitanika jer su osobe iz kontrolne grupe fizički bile značajno aktivnije u odnosu na grupu obolelih. Međutim, naša ispitivanja nisu pokazala da naši pacijenti sa CRC-om imaju statistički značajno veći broj preterano gojaznih osoba sa BMI preko 30 kg/m², a ni pojava šećerne bolesti nije značajnije povećana kod bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu. Većina autora smatra da sedentarni način života i smanjena fizička aktivnost dovode do gojaznosti, metaboličkog sindroma i diabetes mellitus-a tip 2 kod stanovništva a samim tim i do povećanog rizika od nastanka CRC-a (342, 343). Prema Danskoj studiji (2010.) saopšteno je da bi praćenje preporuka zdravog životnog stila koji podrazumeva fizičku aktivnost najmanje 30 minuta dnevno, zdravu ishranu, kontrolu abdominalne gojaznosti,

prestanak pušenja i nekonzumiranje alkohola u velikim količinama moglo prevenirati 23% slučajeva CRC-a (248). Smatra se da u razvijenim zemljama zapada CRC pokazuje tendenciju održavanja ili pada incidencije za 1% godišnje dok se u siromašnim delovima sveta taj odnos pogoršava u korist porasta CRC-a upravo zbog vesternizacije života i poboljšavanja materijalnih uslova (344).

Našim ispitivanjima nismo našli da holecistektomija povećava rizik od nastanka CRC-a jer je procenat holecistektomiranih isti u obe ispitivane grupe. Mišljenja su u svetu takođe kontradiktorna (117, 119). Iako je broj pacijenata sa insulinom u terapiji statistički značajno veći u odnosu na kontrolnu grupu, logistička regresiona analiza ga nije izdvojila kao faktor koji povećava rizik od obolevanja. Ovaj nalaz treba uslovno prihvatiti obzirom na mali broj dijabetičara na insulinskoj terapiji u obe grupe ispitanika. Nalazi većine autora potvrđuju postojanje povezanosti između hiperinsulinemije i CRC-a (93, 163, 345)

Pušenje se dovodi u vezu sa kolorektalnim karcinomom ali je ono češće u starijoj populaciji i kod muškog pola povezano sa mikrosatelitnom nestabilnošću (346). Kod naših bolesnika nema statističke značajnosti među ispitanicima kako vezano za dužinu staža, tako i za broj cigareta. Pušenje je rizičan faktor za CRC (347). Među našim bolesnicima od CRC-a puši aktivno 20,2% ispitanika a 33,3% su bivši pušači. U Turskoj studiji 17% bolesnika puši a 15% pije alkohol (285). Među ruskom populacijom u Sibiru pušači imaju visok RR u odnosu na kontrolnu grupu (348). Rizik raste sa brojem popušanih cigareta od 10 do preko 25/dan (348). U istoj studiji ruski autori ne pronalaze povezanost između gojaznosti i CRC rizika. Biološki mehanizam karcinogeneze kod pušača nije do kraja poznat. Smatra se da nikotin stimuliše colon tumor grow factor, povećava proliferaciju ćelija i smanjuje apoptozu i pospešuje karcinogenezu (349, 350).

U našoj studiji alkohol pije aktivno u različitim količinama 47,6% bolesnika, od toga preko 13 jedinica alkoholnih pića 20,8%, dok manje količine alkohola od 1-6 jedinica nedeljno pije 16,4% bolesnika. Male količine alkohola piju više ispitanici u kontrolnoj grupi nego bolesnici sa CRC-om i ta razlika je statistički značajna a u većem broju, ali razlika nije značajna, CRC pacijenti konzumiraju više od 13 jedinica alkohola nedeljno nego ispitanici u kontrolnoj grupi. Prema vrsti pića najveći broj bolesnih od CRC-a pije žestoka pića, potom vino i pivo ali se značajnost razlike odnosi samo na

male količine alkohola u odnosu na kontrolnu grupu. Logistička regresiona analiza ne nalazi povećanje rizika u odnosu na ukupnu količinu alkohola ili određenu vrstu pića. Jedna kohortna studija iz Danske, Pedersena *sa sar.* je našla da konzumiranje alkohola signifikantno povećava rizik od CRC-a i to karcinoma rektuma ali se taj rizik smanjuje ako se iz kompletnog konzumiranja piva, rakije, isključi vino. Autori su našli da se rizik od CRC-a povećava sa povećanjem doze unosa žestokih pića i piva ali ne raste sa unosom veće količine vina (123). Ove navode potvrđuju i ispitivanja Goldbohma *R sa sar.* (351) dok Adami *H. i sar.* ne potvrđuju te nalaze (352). U eksperimentu konzumiranje alkohola najčešće dovodi do karcinoma rektuma (353) jer se smatra da je sluznica rektuma u hiperproliferaciji kolon ćelija rektuma što dovodi do povećanja rizika od kancera. Jedna od teorija koja objašnjava vezu između alkohola i CRC-a potencira oštećenje jetre kod alkoholičara zbog izostanka detoksikacija nitrozamina (354). Ima mišljenja da se i acetaldehid, produkt razgradnje alkohola nakuplja u sluznici kolona zbog nedostatka acetaldehidne dehidrogenaze (355). Nedostatak folata i metionina u ishrani alkoholičara povećava rizik od karcinoma (67).

Negativan odnos prema poslu značajno je zastupljeniji u grupi pacijenata što sugerira stresni momenat u hroničnom trajanju kome su bolesnici izloženi ali nema razlike prema vrsti posla ili zaradi. Slično mišljenje imaju drugi autori (299). Naša studija je pokazala da je stres rizičan faktor u predikciji CRC-a sa statističkom značajnošću ove verovatnoće. U našem ispitivanju je pokazano da povećana frekvencija stresa koja pojačava njegov intenzitet statistički značajno zastupljenija u grupi koja je obolevala od karcinoma debelog creva. Azizi *H. i saradnici* nalaze da je stresni događaj u životu taj koji povećava rizik od CRC-a i to statistički značajno u slučajevima smrti dragih osoba. Drugi tipovi stresa kao što su razvod, finansijski problemi u trajanju dužem od 6 meseci su faktor bez statističke značajnosti (356). Slična iskustva ima i Tas *F.* (357). Stres zavisi od intenziteta, njegovog ponavljanja i trajanja što dovodi do niza drugih poremećaja i podstiče anksioznost, depresiju i virusne infekcije. Nema statistički značajne razlike između pesimista i optimista kao parametra psihološkog profila ličnosti, kod naših bolesnika i u kontrolnoj grupi. Ima mišljenja da depresija uz hroničan stres pogoduje nastanku CRC-a zbog promenjene imune funkcije (357).

Postavljanje rane dijagnoze ove bolesti jedan je od prioriteta zdravstvenih sistema kod nas i u svetu. Nažalost, dijagnostika kasni i u momentu postavljanja dijagnoze kod

50% bolesnika postoji metastatska bolest. Razlog za to je najčešće pomanjkanje jasnih simptoma za karcinom kolona (17, 224, 235). Statistički značajno je kod naših bolesnika nađeno da je dijagnoza postavljena kod 56,3% slučajeva do tri meseca od pojave prvih simptoma a pojava bolova u trbuhu se u ovoj grupi beleži češće u odnosu na grupe sa dužim trajanjem simptoma. Hematohezija je bila najčešći simptom kod bolesnika gde su tegobe trajale do 6 meseci a kod bolesnika koji su tegobe imali duže od 6 meseci najzastupljeniji su bile promene u crevnom pražnjenju i gubitak u telesnoj masi. Nažalost kod 76% dijagnostikovanih pacijenata je bila prisutna metastatska bolest. Jedna američka studija govori da se CRC u 68-92% slučajeva otkriva u ranoj fazi a samo u 8% slučajeva u kasnoj fazi uz objašnjenje o dobro organizovanom skrining programu u SAD-u, (14), kome se više odazivaju belci i koji imaju duže preživljavanje nego crnačko stanovništvo. Studija Aykana u Turskoj je pokazala da se sa postavljanjem dijagnoze kasni (I stadijum 10%, II-24%, III-35%, IV-29%) (285). Slične rezultate saopštava i Benson A.B. (39), gde prilikom postavljanja dijagnoze 50% bolesnika ima metastatsku bolest. Naša ispitivanja su pokazala da najveći broj bolesnika po Dukes-ovoj klasifikaciji ima C stadijum i D stadijum bolesti (38,3%) dok je kod postavljanja dijagnoze rani stadijum bolesti (Dukes A/B) nađen kod 23,5% bolesnika. Alexiusdottir K. i sar (224) nalaze preko 50% bolesnika sa III i IV stadijumom bolesti u momentu postavljanja dijagnoze. Neke studije su pokazale da se i kod osoba mlađih od 50 godina sa dijagnozom kasni jer je skrining program u toj populaciji zanemaren, a sve je veći broj onih koji ispod 50 godina koji imaju CRC. (295, 296). U populaciji ispod 50 godina najčešća lokalizacija je distalni kolon i rektum a po histološkoj klasifikaciji najčešće slabo diferentovani tumor (297).

U epidemiološkoj studiji iz Turske navodi se podatak da je tumor najčešće nađen na sigmoidnom kolonu (36,8%), potom na rektumu (28,2%), cekumu (10%) i na ascedentnom kolonu (9,7%) (285). Naši rezultati pokazuju da je najčešća lokalizacija tumora na rektumu (33,9%) i sigmoidnom kolonu (27,9%) dok je na ascedensu i cekumu tumor nađen u 13,7%, odnosno na levom kolonu u 38,3% a desnom 27,9%. Ponz de Leon (358) saopštava da u poslednje vreme progresivno raste broj tumora kolona a opada broj neopazmi rektuma. Yamauchi i sar. primećuju da bolesnici sa CRC-om imaju veću učestalost CpG ostrvaca metilacije i mikrosatelitne nestabilnosti u kolorektalnoj karcinogenezi rektuma i ascedentnog kolona (359).

Naša ispitivanja su pokazala da je hematohezijska najčešći simptom kod pacijenata sa karcinomom levog kolona (62,9%) i rektuma (72,6%) dok su najčešći simptomi karcinoma desnog kolona bolovi u trbuhu (56,9%). Inače su promene u crevnom pražnjenju signifikantno najčešće u desnom kolonu u odnosu na rektum i levi kolon. Alexiusdottir K. nalazi da na Islandu od svih maligniteta 8% pripada CRC-u (242). U ovoj studiji su ispitivanja pokazala da su tumori desne polovine kolona praćeni anemijom, ali su bili i slučajni nalaz dok su tumori levog kolona češće praćeni krvarenjima i promenama u crevnom pražnjenju. Pojava krvi prema ovim autorima pripada nižem stejdžingu tumora a pojava bolova kao akutnog simptoma poodmaklom stadijumu bolesti. Zastupljenost dominantnog simptoma u odnosu na trajanje tegoba je pokazala da je pojava krvi u stolici bila zastupljeniji simptom kod naših pacijenata, bez obzira na trajanje tegoba. Posle hematohezijske, najučestaliji simptom kod svih pacijenata su bili bolovi u trbuhu.

Dijagnoza karcinoma kolona kod naših ispitanika statistički češće je postavljena endoskopskim ispitivanjem i to kod 82,5% bolesnika, dok je kod 16,9% dijagnoza postavljena na operaciji zbog akutnih simptoma ileusa ili akutnog abdomena. Skandinavski autori navode da 17,6% bolesnika sa CRC-om ima akutne simptome bolesti i dijagnoza je postavljena intraoperativno (242). Najveći broj bolesnika fizikalno ima normalan nalaz (58,1%) u 19,2% je bio izražen meteorizam dok je palpabilna rezistencija najčešći nalaz kod 8,4% ispitanika. Prema ispitivanjima u Turskoj hitna hirurška intervencija je rađena kod karcinoma kolona u 29,7% bolesnika (285).

Prema našim nalazima histopatološki najčešći tip tumora je bio srednje diferentovani adenokarcinom (59,6%), statistički češći u odnosu na dobro diferentovani (31,1%) i slabo diferentovani (9,3%). Slične rezultate imaju i drugi autori (285). Metastatske promene su nađene u 76% naših bolesnika od čega je najveći broj bio u limfnim žlezdama (48,9%), limfnim žlezdama i jetri (31,7%), a u žlezdama, jetri i plućima u 15,8%, a u žlezdama i plućima u 3,6% slučajeva. Operativni zahvat je rađen kod 88% bolesnika. Autori iz Turske imaju slične rezultate, elektivna hirurgija je rađena kod 74,2% bolesnika. Slične rezultate imaju i drugi autori (39, 358).

Da li laboratorijske analize mogu da pomognu u ranoj dijagnostici CRC-a? Rezultati ispitivanja za sada nisu ohrabrujući jer izgleda da samo što raniji skrining program sa testom na okultno krvarenje ili DNK analiza stolice uz kolonoskopski pregled predstavljaju

sigurne pokazatelje za otkrivanje karcinoma. Analiza nalaza laboratorijskih hematoloških i biohemijskih ispitivanja uzoraka krvi kod pacijenata i kontrolne grupe je pokazala da postoji statistički značajna razlika za neke od parametara. U grupi pacijenata su dobijene značajno više vrednosti AST, alkalne fosfataze, trombocita i sedimentacije i značajno niže vrednosti gvožđa, hemoglobina i hematokrita u odnosu na kontrolnu grupu. Kod ostalih parametara nije bilo značajne razlike. Ove razlike u laboratorijskim nalazima su vidljive i značajne ali se odnose na celu grupu ispitanika bez obzira na stadijum bolesti u koju su uključeni i pacijenti u uznapredovalim fazama. Od posebnog značaja bi bilo utvrđivanje poremećaja u standardnim, uobičajenim laboratorijskim analizama kod pacijenata u početnim, kurabilnim fazama bolesti. Zbog toga smo uporedili srednje vrednosti tih nalaza u grupi Dukes A/B a tu smo pronašli značajno više vrednosti alkalne fosfataze, trombocita i sedimentacije a značajno niže vrednosti ALT, holesterola, triglicerida, gvožđa, hemoglobina i hematokrita u odnosu na kontrolnu grupu. Vrednosti AST, bilirubina i eritrocita nisu se značajno razlikovale. Uočavanje poremećaja ovih nalaza, zajedno sa mozaikom faktora od značaja za CRC bi moglo biti značajno u cilju što ranijeg upućivanja na skrining procedure i dalju dijagnostiku u slučaju potrebe tako da bi na taj način prognoza bolesti značajno bila poboljšana. Winawer i sar. su pokazali da bolesnici sa karcinomom kolona imaju snižene vrednosti holesterola u odnosu na kontrolnu grupu ali za vremenski period od 10 godina pre dijagnoze maligne bolesti što se povezuje sa napredovanjem tumorskog procesa. Taj period od 10 godina kojim se holesterol snižava smatra se periodom razvoja sporadičnog adenoma u karcinom (360). Smatra se da se geni koji kodiraju njegovu sintezu nalaze na hromozomu br. 5 koji je uključen u sekvencu adenom-karcinom (361). Anemija je najčešći rani znak krvarenja zbog adenoma ali i karcinoma pa ovaj nalaz izaziva sumnju na digestivno krvarenje i zahteva dodatno ispitivanje. Sa napredovanjem stadijuma bolesti opadaju i njegove vrednosti (224).

Karcinoembrionski antigen (CEA) i karbohidratni antigen (CA 19-9) su produkti malignih ćelija adenokarcinoma kao i alkalna fosfataza pa se njihova pojava i povišene vrednosti smatraju postojanjem maligne bolesti kolona ali i drugih organa (232, 235, 362). Naša ispitivanja su pokazala da su vrednosti CEA i CA 19-9 statistički značajno povišene u Dukes D stadijumu bolesti dok su u stadijumu Dukes C malo iznad "cut-off" vrednosti. Slične rezultate imaju drugi autori (363, 364) koji smatraju da ovi tumorski markeri nisu specifični za ranu detekciju karcinoma (365). Naša ispitivanja nisu

pokazala vezu između vrednosti CEA i CA 19-9 sa godinama starosti, lokalizacijom tumora, endoskopskim izgledom niti histološkom diferencijacijom. Serumske koncentracije CEA i CA 19-9 ne pokazuju statističke značajne razlike u odnosu na lokalizaciju tumora i nisu značajan prediktor uticaja lokalizacije tumora na vrednosti ovih serumskih biomarkera kod bolesnika (366, 367). Bijedić (2013.) najveće vrednosti CEA nalazi kod karcinoma na cekoascedentnom delu kolona a najmanje na transferzalnom kolonu ali bez statistički značajne razlike (363). U našem ispitivanju najveće vrednosti CA 19-9 se nalaze kod tumora na sigmoidnom kolonu a najmanje na kolon transferzumu takodje bez statističke značajnosti. Generalno, tumori leve polovine kolona pokazuju veći porast serumskih koncentracija CEA u odnosu na lokalizaciju na desnom kolonu (367). Slične rezultate ima i Sugarbaker i sar. (368).

Endoskopski nalazi kod CRC-a mogu pokazati da tumor dovodi do stenoze lumena, može imati polipoidni izgled ili biti ulcerativnog tipa. Kod naših bolesnika najčešće je nađen stenozaantni tip tumora kod 49,7% bolesnika, polipoidni tip kod 42%, a najmanje je bilo bolesnika sa ulcerativnim tipom tumora (8,3%). Najveće vrednosti CEA su nađene kod postojanja luminalne stenoze ali korelacija prema drugim formama makromorfoloških promena nije bila značajna kao ni za CA 19-9 za koji su nađene najviše vrednosti kod ulcerativnog tipa tumora. Slične rezultate ima i Li M.(369). Sugarbaker (370) je pokazao da opstrukcija kolona tumorskim procesom utiče na povećanje vrednosti CEA. Dekompresija posle operativnog lečenja redukuje serumsku aktivnost CEA. Imamura nalazi signifikantnu povezanost Ca 19-9 sa makromorfološkim promenama kod CRC-a (371). Analizom rizičnih faktora kod naših pacijenata za CRC u odnosu na tumorske markere pokazali smo da kod zdravih osoba samo 3 faktora imaju značajan Pearsonov koeficijent korelacije za povećanje vrednosti CEA: pušenje, druge hronične bolesti i upotreba veće količine skrobnih namirnica. Najznačajniju prediktivnu sposobnost za visoke vrednosti CEA a što je potvrđeno Bayes-ovom analizom faktora ima prisustvo tumora kao dominantan uticaj, tako da efekti drugih faktora u ovoj situaciji nisu od posebnog značaja. Jedina direktna veza koja je grafički prikazana na mreži je veza između vrednosti CEA i postojanja karcinoma kolona i ona ima veoma jak uticaj prema stepenu Pearsonove korelacije (0,278) i p vrednosti ($p=0,000$). Svi ostali faktori nisu od posebnog značaja u ovoj situaciji osim konzumiranja slanije hrane i upotrebe aspirina koji može povoljno uticati na vrednosti CEA kod obolelih od CRC-a.

U Bayes-ovoj analizi faktora koji utiču na vrednosti CA19-9 kod zdravih osoba značajan Pearsonov koeficijent korelacije dobijen je kod konzumiranja zelenog povrća, žestokih pića i aspirina. U grupi pacijenata ovom analizom nalazimo najjaču vezu sa CRC-om, ali slabiju vezu sa konzumiranjem žestokih alkoholnih pića i piva. Logističkom regresionom analizom nalazimo da je samo CRC prediktor visokih vrednosti ovog tumorskog markera. Povećane vrednosti CEA kod bolesnika sa CRC-om mogu se naći i kod drugih karcinoma ali i kod pušača kao i kod drugih bolesnika sa hroničnim oboljenjima digestivnog trakta i drugih organa saopštava Duffy M.J. (236).

Iako se CEA i CA 19-9 danas široko koriste u dijagnostici, stejdžingu i skriningu karcinoma kolona (372) rezultati dobijeni ROC analizom govore da CEA obezbeđuje veći diskriminatorski potencijal bolesnih od zdravih u odnosu na CA 19-9. Naši rezultati su u skladu sa nalazima drugih autora koji govore da je CA 19-9 manje senzitivna u detektovanju CRC-a u odnosu na CEA (373). Međutim, kombinovana detekcija CEA i CA 19-9 ima signifikantno viši potencijal separacije bolesnih i zdravih osoba. Kada je ROC analiza primenjena samo na pacijente sa Dukes A/B stadijumom, AUC vrednosti su signifikantno bile niže i za pojedinačnu i za kombinovanu detekciju CEA i CA 19-9. U ovoj grupi sa ranim fazama bolesti senzitivnost CEA je bila ista, specifičnost CEA i CA19-9 je bila niža, a takođe senzitivnost i specifičnosti kombinovane detekcije CEA i CA 19-9 je u ovoj grupi bila niža u poređenju sa vrednostima u grupi svih obolelih koja je podrazumevala i bolesnike sa uznapredovalim stadijumima. U poslednje vreme se ukazuje na značaj novih biomarkera koji bi mogli poboljšati detekciju premalignih lezija i ranih faza CRC-a (374, 375). Istraživanja drugih autora postavljaju osnovu panela biomarkera koji bi u kombinaciji sa CEA poboljšali ranu detekciju CRC-a (376).

Naši rezultati sugerišu da CEA ne može biti korišćen samostalno kao skrining metoda. Uzimajući u obzir da u našoj studiji nalazimo sličnu senzitivnost CEA kod pacijenata sa ranim fazama bolesti, kao i u grupi svih obolelih sugerisemo da CEA može biti koristan u detekciji pacijenata sa CRC-om u ranim fazama. Iako testiranje na CEA nije preporučeno kao skrining metoda, povećanje njegovih vrednosti, čak i samo iznad "cut-off" granice predstavlja indikaciju za razmatranje daljih dijagnostičkih procedura za detekciju CRC-a. Pored toga istovremeno testiranje CEA i CA 19-9 može poboljšati sigurnost i povećati dijagnostičku senzitivnost u identifikaciji osoba sa CRC-om.

Ova studija ima nekoliko ograničenja:

- sećanja ispitanika su nedovoljno pouzdana i često limitirana obzirom da su se odnosila na navike u najmanje desetogodišnjem periodu kod bolesnika pre pojave bolesti i u kontrolnoj grupi
- nije realno proceniti precizne količine unošenih namirnica na osnovu odgovora ispitanika zbog promenljivih navika u toku života pre bolesti
- zbog straha od bolesti ispitanici često daju netačne odgovore i prikrivaju neke loše navike
- u studiji se ne govori o dužini uzimanja određenih namirnica u ishrani, njihovom kvalitetu kao i različitim kombinacijama unete hrane

Identifikacija faktora rizika jedan je od najznačajnijih koraka u suzbijanju ove maligne bolesti kao mera primarne prevencije pre nego što je bolest nastala. U našem istraživanju smo analizirali 63 potencijalna prediktivna faktora za kolorektalni karcinom a zatim smo se prema stepenu povezanosti sa ciljnim događajem fokusirali na prvih 26 u skladu sa nalazima Bayes-ove analize. Istraživanja drugih istraživača na ovom zadatku su nam pomogla da naša ispitivanja usmerimo i na one faktore za koje smo pretpostavili da bi mogli biti značajni a da u ostalim ispitivanjima nisu bili korišćeni. To nam je omogućilo da klasičnim, odnosno standardnim statističkim metodama pokušamo da ukažemo na moguće rizične faktore čijom bi korekcijom maligna bolest mogla da se prevenira, spreči i njena incidencija smanji. Ona je nažalost u mnogim zemljama u porastu što se tumači pre svega nezdravim načinom života koji predstavljaju promenljive varijable na koje se može uticati kako bi se broj obolelih od ove maligne bolesti smanjio. Pitanja koja su postavljana obolelima od CRC-a i osobama koje su bile u kontrolnoj grupi i nemaju malignu bolest odnosila su se na demografske faktore, način života kao i životne navike ali i prirodu ispitivanih osoba. Pored standardnih statističkih analiza rađena je i Bayes-ova statistička metoda sa ciljem da njeno mapiranje pomogne u sagledavanju pozitivnih i negativnih uticaja, međusobnih odnosa rizičnih faktora koji u sadejstvu sa našim biološkim statusom dovode do nastanka maligne bolesti. Iz skupa svih ispitivanih uzroka Bayes-ovom metodom su analizirani faktori, njih izdvojenih 26 koji pojedinačno pokazuju najjače veze sa posmatranim ciljnim događajem, a oni su

potom ponovo analizirani logističkom regresionom analizom da bi se utvrdio relativni rizik koji nosi sa sobom svaki od njih, kao i da bi se ti nalazi uporedili sa nalazima Bayes-ovih mreža, odnosno stepena korelacije sa relativnim rizikom koji nose. Bayes-ovom mrežom je prikazan odnos pojedinih faktora rizika u odnosu na centralni događaj – kolorektalni karcinom i na njoj se jasno uočava položaj pojedinih faktora. Njihova blizina odnosno udaljenost u odnosu na centralni događaj ukazuje na jačinu njihovih veza koje mogu biti pozitivne i negativne a koje se tumače uz pomoć poznatih saznanja i tumačenja stručnjaka iz date oblasti. Bayes-ova mreža napravljena uz pomoć softvera koji koristeći logički pristup uz pomoć komplikovanih matematičkih procedura definiše međusobne uticaje faktora na ciljni događaj bez obzira na smer njihovog dejstva i utvrđuje veze između pojedinačnih faktora.

Konstruisani grafikon Bayes-ove mreža na jednostavan način prikazuje uticaje, uključujući i posredne analiziranih faktora na CRC. Naive Bayes analiza faktore sa najvećim stepenom Pearsonove korelacije raspoređuje u Bayes-ovoj mreži neposredno uz ciljni događaj. U ovom slučaju to su mesne prerađevine, konzumiranje crvenih mesa i slanija hrana sa Pearsonovim stepenima korelacije od 0,335, 0,291 i 0,264, redom. Bayes analiza izdvaja pojavu karcinoma kolona u porodici kao prediktivni faktor za nastanak CRC-a, i grafički je mreža prikazuje kao direktnu grana sa Pearsonovim stepenom korelacije od 0,118, a takođe i za godine starosti nalazimo Pearsonov koeficijent korelacije 0,136 i položaj u mreži na direktnoj grani. Fizička aktivnost i upotreba aspirina umanjuju rizik za nastanak CRC-a što se može zaključiti iz vrednosti Pearsonovog koeficijenta i položaja u mreži. Ostali faktori nemaju značajne prediktivne vrednosti i njihovo prisustvo ima uticaj ali ne značajan za rizik od nastanka CRC-a. Ovakav grafički pristup ukazuje na kompleksnost međusobnih uticaja analiziranih faktora koji se ne mogu obuhvatiti formalnim rezonovanjem. Model konstruisan u ovom istraživanju ne može obezbediti preciznu procenu rizika ali ima individualnu prediktivnu moć za svakog pacijenta i može pomoći lekarima da izdvoje one koji zaslužuju posebnu pažnju i individualne, specifične preporuke za svakog pacijenta ponaosob. Sa takvim saznanjima bi dalja edukacija pacijenata bila poboljšana a i bilo bi i olakšano davanje pravih saveta od strane lekara. Procena lekara da se radi o riziku postojanja, već nastale bolesti, značajno bi bila olakšana dodavanjem u mrežu podataka o specifičnim biomarkerima koji su direktnom vezom povezani sa CRC-om. Dok se

logističkom regresionom analizom može izračunati rizik za CRC koji nose pojedini faktori, Bayes-ova analiza ukazuje na postojanje veze između faktora i određene pojave i određuje stepen povezanosti ali ne implicira uzročnost pa su tu neophodna određena predznanja vezana za poznavanje date oblasti.

Ovo istraživanje je jedan od prvih pokušaja da se Bayes-ovom metodom izdvoje značajni faktori rizika za kolorektalni karcinom i napravi mreža koja će omogućiti jednostavno zaključivanje o rizicima njenim posmatranjem. Na osnovama dobijenih rezultata novim matematičkim pristupom u kombinaciji sa standardnim statističkim metodama dobija se dopunski signal na razvijanju daljih strategija sa glavnim ciljem - poboljšanjem primarne prevencije ove bolesti. Naši rezultati osim što potvrđuju i jačaju strategije primarne prevencije ukazuju na osobe sa značajno povišenim rizikom za nastanak bolesti. To bi moglo biti od posebnog značaja u identifikaciji osoba na koje bi se primenjivale posebne mere vezane za skrining procedure. Pored već poznatog rizika vezanog za pojavu CRC-a u porodici među osobe sa povišenim rizikom bi trebalo uvrstiti i one koje konzumiraju veće količine crvenih mesa, mesne preradevine, slaniju hranu i nemaju fizičku aktivnost. Treba naglasiti da pojedinačni rizični faktori nose sa sobom odgovarajući stepen uticaja na karcinogenezu ali smatramo da je još važnija udruženost svih prisutnih faktora koji daju rezultujući efekat koji u korelaciji sa individualnom genetskom preosetljivošću može dovesti do nastanka bolesti. Uticaj pojedinačnih rizičnih parametara ne donosi uvek zbirne rezultate kod svih osoba. Skup rizičnih činilaca može delujući u dužem vremenskom periodu, da promeni našu genetsku mapu i dovede do karcinoma.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata ispitivanja i diskusije mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Od ukupno ispitivana 63 potencijalno rizična faktora u predikciji nastanka kolorektalnog karcinoma (CRC), Bayes-ovom analizom je izdvojeno 26 sa najvećim stepenom korelacije, a logističkom regresionom analizom je izdvojeno 12 a od njih je u međusobnoj korelaciji izdvojeno 8 od kojih najveću prediktivnu moć imaju konzumiranje crvenih mesa, mesnih prerađevina i prisustvo CRC-a u porodici. Značajnu prediktivnu vrednost ispoljili su i slanija hrana, starosna dob, bračni status, fizička aktivnost i uzimanje aspirina.
2. Analizirajući sve individualne faktore rizika Bayes-ovom metodom preciznije smo ukazali na postojanje njihovih međusobnih veza, stepen njihove povezanosti, kao i odnos prema blizini centralnog događaja – kolorektalnog karcinoma.
3. Dizajnirana je Bayes-ova mreža čija se prednost ne ogleda u identifikaciji bolesnika sa kolorektalnim karcinomom već u obezbeđivanju inicijalne obrade anamnestičkih podataka da bi se lakše došlo do važnih zaključaka. Ona predstavlja novi grafički okvir, uz pomoć koga je olakšano da na jednostavan i brz način kombinujući znanje lekara i podatke dobijene od pacijenata lakše prepoznamo osobe sa povećanim rizikom od CRC-a.
4. Iako su analitički pristupi ove dve metode različiti, uočava se visok stepen podudarnosti između nalaza Bayes-ove mreže i logističke regresione analiza kojima su ispitivani prediktivni rizici u kolorektalnom karcinomu. Obe metode su pokazale da su najznačajniji rizični faktori povećano konzumiranje crvenih mesa i mesnih prerađevina i prisustvo kolorektalnog karcinoma u porodici.
5. U ranim fazama bolesti (Dukes A/B) nalaze se povišene vrednosti trombocita, alkalne fosfataze i sedimentacije a snižene vrednosti holesterola i triglicerida, gvožđa i hemoglobina. Uočavanje poremećaja ovih nalaza, zajedno sa faktorima

rizika od značaja za CRC bi moglo biti od koristi u cilju što ranijeg upućivanja na skrining procedure i dalju dijagnostiku.

6. Značajno povećanje tumorskih markera CEA i CA 19-9 nalazimo u kasnoj fazi bolesti (Dukes C i D). Istovremeno testiranje CEA i CA 19-9 poboljšava sigurnost i povećava dijagnostičku senzitivnost identifikacije osoba sa CRC-om. Iako se testiranje na CEA ne preporučuje kao skrining metoda, povećanje njegovih vrednosti iznad “cut-off” granice predstavlja indicaciju za dalje procedure detekcije CRC-a.
7. Bayes-ova mreža daje sliku obrasca osobe sa povećanim rizikom. Radi se o osobi muškog pola u šestoj deceniji života sklonij nezdravoj ishrani (crvena mesa, mesne prerađevine, slanija hrana) koja ne uzima protektivne doze aspirina i ne bavi se fizičkom aktivnošću. Promovisanje zdravog načina života (modifikacija promenljivih faktora rizika) smatramo najvažnijim zadatkom u primarnoj prevenciji kolorektalnog karcinoma.

7. LITERATURA

1. Paynter NP, Chasman DI, Pare G, Buring JE, Cook NR, Miletich JP, Ridker PM. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA*. 2010; 303: 631-37.
2. Nilsson R, Pena J, Bjorkegren J, Tegner J. Consistent feature selection for pattern recognition in polynomial time. *Journal of Machine Learning Research*. 2007; 8: 589-612.
3. Pena J, Nilsson R, Bjorkegren J, Tegner J. Towards scalable and data efficient learning of Markov boundaries. *International Journal of Approximate Reasoning*. 2007; 45: 211-32.
4. Jewell N. *Statistics for Epidemiology*. Boca Raton. FL: Chapman&Hall/CRC; 2004.
5. Ferlay, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0., Cancer incidence and mortality worldwide IARC Cancer Base N0.11.
6. Coleman MP, Quaresma M, Barrino F, Lutz JM, Dee AR, Capocaccia R et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population- based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008; 9: 730-56.
7. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-17.
8. Dimou A, Syrigos KN, Saif MW. Disparities in colorectal cancer in African-Americans vs whites: before and after diagnosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3734-43.
9. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC: The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002; 360: 861-8.
10. Popkin BM. The nutrition transition in low-income countries: an emerging crisis. *Nutr Rev* 1994; 52: 285-98.
11. Colditz GA, DeJong W, Hunter DJ, Trichopoulos D, Willett WC: Harvard report on cancer prevention. *Cancer Causes Control* 1996; 7(suppl): 1-59.
12. Vano YA, Rodrigues MJ, Schneider SM: Epidemiological link between eating habits and cancer: the example of colorectal cancer (in French). *Bull Cancer* 2009; 96: 647-58.

13. Center MM, Jemal A, Ward E International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1699-94.
14. Fisher DA, Martin C, Galanko J, Sandler RS, Noble M et Prowenzale D. Risk factors for advanced disease in colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2019-24.
15. Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H et al. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology and survival. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 57-64.
16. Ytting H, Christensen IJ, Thiel S, Jensenius JC, Nielsen HJ. Serum MASP-2 in colorectal cancer: relation to recurrence and mortality. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1441-6.
17. Ransohoff D. Colon cancer screening in 2005: status and challenges. *Gastroenterology* 2005; 128: 1685-95.
18. Zdravković D. Karcinom debelog creva. Zadužbina Andrejević. Beograd 2006; 35-46.
19. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev* 2007; 21: 2525-38.
20. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2059-72.
21. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2073-87.
22. Bond JH. Colonic tumors. *Endoscopy* 1998; 30: 150-7.
23. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn disease and ulcerative colitis: implications for cancerogenesis and prevention. *Gut* 1994; 35: 950-4.
24. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 1990; 31: 800-6.
25. Yang vW, Lewis J, Wang TC, Rustgi AK. Colon Cancer: an update and future directions. *Gastroenterology* 2010; 138: 2027-28.
26. Coyle YM. Lifestyle, genes and cancer. *Methods Mol Biol* 2009; 472: 25-56.
27. Fenoglio CM and Noffsinger AE. Epithelial tumours and tumor like conditions. In: *Gastrointestinal and oesophageal pathology*. Ed Whitehead R. 2nd ed. Churchill Livingstone 1995: 863-92.

28. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki, Davis W, Bosworth HB, Sanders et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. 2005; 365: 305-11.
29. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal Cancer. Lancet 2014; 383: 1490-502.
30. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med. 1988; 319:525-32.
31. Whitelock EP, Lin JS, Liles W et al. Screening fo colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2008; 149: 638-58.
32. Bonelli L. Epidemiology and screening: what's new? Colorectal Dis 2015; 17: 10-14.
33. Vlajinac H, Marinkovic J, Kocev N, Adanja B, Šioetić S, Pekmezović T, Živaljević VI. Mortality trend in Serbia excluding the provinces, 1973-1994. Srp Arh Celok Lek 2000; 128: 309-315.
34. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray Z et Thun MJ. Cancer statistics 2008; CA Cancer J Clin 2008; 58: 71-96.
35. Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 361: 1179-87.
36. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer 2010; 46: 765-81.
37. Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. Carcinogenesis 2010; 1: 100-10.
38. Vrdoljak E, Wojtukiewicz MZ, Pienkowski T, Bodoky G, Berzinec P, Finek J et al. et al. Cancer epidemiology in Centra and Eastern European countries. Croat Med J 2011; 52(478-87).
39. Benson AB. Epidemiology, disease progression and economic burden of colorectum cancer. J Manag Care Pharm 2007; 13: 5-18.
40. American Cancer Society. Colorectal cancer facts & figures 2011-2013. Atlanta (Ga): American Cancer Society 2011.
41. May FP, Bromley EG, Reid MW, Baek M, Yoon J, Cohen E et al. Low uptake of colorectal cancer screening among African Americans in an integrated Veterans Affairs health care network. Gastrointest Endosc 2014; 80: 291-8.
42. Watson AJM, Collins PD. Colon Cancer: A civilization disorder. Dig Dis 2011; 29: 222-28.

43. Jankovic S, Vlajinac H, Bjegovic V, Marinkovic J, Sipetic-Grujicic S, Markovic-Denic L et al. The burden of disease and injury in Serbia. *Eur J Public Health* 2007; 17: 80-5.
44. Institut za javno zdravlje Srbije "Jovan Jovanović Batut" Incidencija i mortalitet od raka u Centralnoj Srbiji, 2009. Beograd: Institut za javno zdravlje.
45. Agrawal S, Bhupinderjit A, Bhutani MS, Boardman L, Nguyen C, Romero Y et al. Colorectal cancer in African Americans. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 515-23.
46. Chorost MI, Datta R, Santiago RC, Lee B, Bollman J, Leitman IM, Ghosh BC. Colon cancer screening: where we come from and where do we go? *J Surg Oncol* 2004; 85: 7-13.
47. Dik VK, Moons LM, Siersema PD. Endoscopic innovations to increase the adenoma detection rate during colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2200-11.
48. Haque T, Greene KG, Crockett SD. Serrated neoplasia of the colon: what do we really know? *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16:380.
49. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251-70.
50. Kotzev I, Mirchev M, Manevska B, Ivanova I, Kaneva M. Risk and protective factors development of colorectal polyps and cancer (Bulgarian experience). *Hepatogastroenterology* 2008;55: 381-7.
51. Winaver SJ, Zauber AG, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; 334: 82-7.
52. Rizzo A, Pallone F, Monteleone G, Fantini MC. Intestinal inflammation and colorectal cancer: a double-edged sword? *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3092-100.
53. Herrinton LJ, Liu L, Levin TR, Allison JE, Lewis JD, Velayos F. Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. *Gastroenterology* 2012; 143: 382-9.
54. Kuriki K, Tajima K. The increasing incidence of colorectal cancer and the preventive strategy in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7: 495-501.
55. Potter JD. Nutrients and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 127-46.
56. Chen Z, Wang PP, Woodrow J, Zhu Y, Roebouthan B, McLaughlin JR and Parfrey PS. Dietary patterns and colorectal cancer: results from a Canadian population-based study. *Nutr J* 2015; 14:8. doi: 10.1186/1475-2891-14-8

57. Lin OS. Acquired risk factors for colorectal cancer. *Methods Mol Biol* 2009; 472: 361-72.
58. Burkitt DP, Walker AR, Painter NS. Effects of dietary fibre on stools and the transit times, and its role in the causation of disease. *Lancet* 1972; 2: 1408.
59. Cummings SA. Mechanism of action of dietary fiber in human colon. *Nature* 1980; 284: 283-6.
60. Lipkin M, Reddy B, Newmank H, Lamprecht SA. Dietary factors in human colorectal cancer. *Annu Rev Nutr* 199; 19: 545-86.
61. Bingham SA. Mechanisms and experimental and epidemiological evidence relating dietary fibre (non-starch polysaccharides) and starch to protection against large bowel cancer. *Proc Nutr Soc.* 1990;49:153-71.
62. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, VanDer Brandt PA et al. Dietary fiber intake an risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005;294: 2849-57.
63. Bordonaro M, Lazarova DL, Sartorelli AC: Butyrate and Wnt signaling: a possible solutionto the puzzle of dietary fiber and colon cancer risk? *Cell cycle* 2008; 7: 1178-83.
64. Goodland RA. Dietary fibre and the risk of colorectal cancer. *Gut* 2001; 48: 587-9.
65. Aune D, Chan D, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2011 Nov 10;343:d6617. doi: 10.1136/bmj.d6617.
66. Gatof D, Ahnen D. Primary prevention of colorectal cancer: diet and drugs. *Gastroenterol Clin* 2002; 31: 289-316.
67. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr* 2002; 132: 2350-5.
68. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M et al. Heart outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators: Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-1577.
69. Zhang SM, Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Buring JE, Manson JE. Effect of combined folic acid, vitamin B6 and B12 on cancer risk in womwn: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 2012-21.
70. Bjelaković G, Nikolova D, Simonetti RG et al. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004; 364:1219-28.

71. Kune G, Watson L. Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, selenium, and lycopene. *Nutr Cancer* 2006; 56: 11-21.
72. Nimptsch K, Malik VS, Fung TT, Pischon T, Hu FB, Willett WC et al. Dietary patterns during high school and risk of colorectal adenoma in a cohort of middle-aged women. *Int J Cancer* 2004; 134: 2458-67.
73. Chan D, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E and Norat T. Red processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. 2011;6(6):e20456. doi: 10.1371/journal.pone.0020456.
74. Sugimura T, Wakabayashi K, Nakagama H, Nagao M. Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *Cancer Sci* 2004; 95: 290-9.
75. Hotchkiss JH. Preformed N-nitroso compounds in foods and beverages. *Cancer surveys* 1989; 8:295-321.
76. Reddy BS, Simi B, Patel N, Aliaga C, Rao CV. Effect of amount and types of dietary fat on intestinal bacteria 7 α -dehydroxylase and phosphatidylinositol-specific phospholipase C and colonic mucosal diacylglycerol kinase and PKC activities during stages of colon tumor promotion. *Cancer Res* 1996; 56:2314-20.
77. Jarvinen R, Knekt P, Hakulinen T, Rissanen H, Heliovaara M. Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2001; 85: 357-61.
78. Young TB, Wolf DA. Case-control study of proximal and distal colon cancer and diet in Wisconsin. *Int J Cancer* 1988; 42: 167-75.
79. Di Maso M, Talamini R, Bosetti C, Montella M, Zucchetto A, Libra M et al. Red meat and cancer risk in a network of case-control studies focusing on cooking practices. *Ann Oncol*. 2013; 24:3107-12.
80. Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta analysis approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 349-46.
81. Flood A, Velie EM, Sinha R, Meat, fat, and their subtypes as risk factors for colorectal cancer in a prospective cohort of women. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 59-68.
82. Goldbohm RA, van der Brandt PA, van't Veer P, Brants HA, Dorant E, Sturmans F et Hermus RJ. A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of colon cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 718-23.
83. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, and Wolk A.. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2004 Jun;79(6):935-45.

84. Kener L, Karayilanoglu T, Aydin A, Serdar M, Kose S, Erbil MK. Protective effects of diets supplemented with omega-3 polyunsaturated fatty acids and calcium against colorectal tumor formation *Dig Dis Sci*. 2008; 53: 2177-82
85. Miller EA, Keku TO, Satia JA, Martin CF, Galanko JA and Sandler RS. Calcium, dietary and lifestyle factors in the prevention of colorectal adenoma. *Cancer* 2007; 109: 510-17.
86. Cross AJ, Sinha R. Meat-related mutagens/carcinogens in the ethiology of colorectal vancer. *Environ Mol Mutagen*; 44: 44-55.
87. Sugimura T. Nutrition and dietary carcinogens. *Carcinogenesis* 2000. 21: 387-385.
88. Tricker AR, N-nitroso compounds and man: Source of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6: 226-68.
89. Sesnik ALA, Termont DSM, Kleibeuker JH, Van Der Meer RD. Red meat and colon cancer: the cytotoxic and hyperproliferative effects of dietary heme. *Cancer Res* 1999; 59: 5704-09.
90. Hughes R, Cross AJ, Pollock JRA, Bingham S. Dose-dependent effect of dietary meat on endogenous colonic N-nitrosatrimon. *Carcinogenesis* 2001; 22: 199-202.
91. Bos JL. Ras oncogenesis in human cancer: a review. *Cancer res* 1989; 49: 4682-89.
92. Miller JA. Research in chemical carcinogenesis with Elizabeth Miller – a trail of discovery with our associates *Drug Metab Rev* 1994; 26: 1-36.
93. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 1029-32.
94. Cassidy A, Bingham SA, Cummings SH. Starch intake and colorectal cancer: an international comparison. *Br J Cancer* 1994; 69: 937-42.
95. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut* 2013; 62: 933-47.
96. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 556-65.
97. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Spalnsky GL, Proctor MH, Elison RC and Kregar BE. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham study adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 559-67.
98. Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 836-42.
99. An W, Bai Y, Deng SX, Gao J, Ben QW, Cai QC et al. Adiponectin levels in patients with colorectal cancer and adenoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012; 21: 126-33.

100. Omata F, Deshpande GA, Ohde S, Mine T, Fukui T. The association between obesity and colorectal adenoma: Systematic review and meta analysis. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48:136-46.
101. Lattery MI, Curtin K, Ma K, Edwards S, Schaffer D, Anderson K et al. Diet, activity, and lifestyle association with p53 mutations in colon tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 541-48.
102. Larsson SC, Rutegard J, Berkvist L, Wolk A. Physical activity, obesity and risk of colon and rectal cancer in a cohort of Swedish men. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2590-7.
103. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001; 131: 3109-20.
104. Steenland K, Nowlin S, Palu S. Cancer incidence in the National Health and Nutrition Survey I. Follow-up data: Diabetes. Cholesterol, pulse and physical activity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 807-11.
105. Hopkins MH, Flanders WD, Bostick RM. Associations of circulating inflammatory biomarkers with risk factors for colorectal cancer in colorectal adenoma patients. *Biomark Insights* 2012; 7: 143-50.
106. Targher G, Alberiche M, Zenere MB, Bonadonna RC, Muggeo M, Bonora E. Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3619-24.
107. Attvall S, Fowelin J, Lager I, Von Schebeck H, Smith U. Smoking induces insulin resistance – a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993; 233: 327-32
108. Sandhu MS, Dunder DB, Giovannucci EL. Insulin, Insulin-like growth factor-1 (IGF-1), IGF binding proteins, their biologic interreactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 972-80.
109. Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH and Lyu LC. Association of sedentary life style, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 4787-94.
110. Giovannucci E. Obesity, gender, and colon cancer. *Gut* 2002; 51: 147.
111. Giovannucci E, Willett WC. Dietary factors and risk of colon cancer. *Ann Med* 1994; 26: 443-52.
112. Lasko CM, Bird RP. Modulation of aberrant crypt foci by dietary fat and caloric restriction: the effects of delayed intervention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 49-55.

113. Endo H, Hosono K, Fujisawa T, Takahashi H, Sugiyama M, Yoneda K et al. Involvement of JNK pathway in the promotion of the early stage of colorectal carcinogenesis under high-fat dietary conditions.
114. Koga S, Kaibara N, Takeda r. Effect of bile acids on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in rats, *Cancer* 1982; 50: 543-7.
115. Narisawa T, Magadia NE, Weisburger JH and Wynder EL. Promoting effect of bile acids on colon carcinogenesis after intrarectal instillation of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *J Natl Cancer Inst* 1974; 53: 1093-7.
116. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJY. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 105: 130-41.
117. Shao T and Yang YX. Cholecystectomy and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1813-20.
118. Brydon WG, Ross AH, Anderson JR et al. Diet and faecal lipids following cholecystectomy in men. *Digestion* 1982; 25:248-52.
119. Schmidt M, Smastuen MC, Sondenaa K. Increased cancer incidence in some gallstone diseases, and equivocal effect of cholecystectomy: a long-term analysis of cancer and mortality. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 1467-74.
120. The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, WHO, 2002.
121. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, Van Der Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 chort studies. *Ann Intern Med* 2004; 140: 603-613.
122. Ferrari P, Jenab M, Norat T et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2007; 121: 2065-72.
123. Pedersen A, Johansen C, Gronbaek M. Relations between amount and type of alcohol and colon and rectal cancer in a Danish population based cohort study. *Gut* 2003; 52: 861-7.
124. Lieberman D, Prindiville S, Weiss D et al. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA* 2003; 290: 2959-67.
125. Anderson JC, Alpern Z, Sethi G, Messina CR, Martin C, Hubbard PM et al. Prevalence and risk of colorectal neoplasia in consumers of alcohol in a screening population. *Am J Gastreterol* 2005; 100: 2049-55.
126. Brown SR, Cann PA, Read NW. Effect of coffee on distal colon function. *Gut* 1990; 31: 450-3.

127. Yu, X, Bao Z, Zpu J and Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2010; 11: 96.
128. Galeone C, Turati F, LaVeccia C et al. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of case-control studieas. *Cancer Causes Control* 2010; 21: 1949-59.
129. Scalbert A, Manach C, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005; 45: 287-306.
130. Rafter J, Bennett M, Caderni G, Clune Y, Hughes R, Karlsson PC et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 488-96.
131. De Boever P, Wouters R, Verschaeve L, Berkman P, Schoeters G, and Verstraete W. Protective effect of the bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* against bile salt cytotoxicity. *Appl Microbiol Biotechnol* 2000;53: 709-14.
132. Huycke MM, Gaskins HR. Commensal Bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229: 586-97.
133. Marteau P and Chaput U. Bacteria as trigger for chronic gastrointestinal disorders. *Dig Dis* 2011; 29: 166-171.
134. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65.
135. Newman JV, Kosaka T, Sheppard BJ, Fox JG, Schauer DB. Bacterial infection promotes colon tumorigenesis an *Apc(Min/+)* mice. *J Infect Dis* 2001; 184: 227-230.
136. Gupta A, Madani R, Mukhtar H. *Streptococcus bovis* endocarditis, a silent sign for colonic tumour, *Colorecatl Dis* 2010; 12: 164-71.
137. Abdulamir AS, Hafidh RR, Mahdi LK, Al-jeboori T, Abubaker F. Investigation into the controversial association of *Sreptococcus gallolyticus* with colorectal cancer and adenoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 403.
138. Boleij A, Hechenbleikner EM, Goodwin AC, Badani R, Stein EM, Lazarev MG, et al. The bacteroides fragilis toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 208-15.
139. Siddheshwar RK, Muhammad KB, Gray JC, Kelly SB. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in patients with colorectal polyps and colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 84-8.
140. Takeda H and Asaka M. *Helicobacter pylori* and colorectal neoplasm: a mysterious link? *J Gastroenterol* 2005; 40: 919-20.

141. Fujimori S, Kishida T, Kobayashi T, Sekita Y, Seo T, Nagata K, et al. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of colorectal adenoma and adenocarcinoma, especially in women. *J Gastroenterol* 2005; 40: 887-93.
142. Thorburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, Vogelman JH, Orentreich N, Parsonnet J. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. *Gastroenterology* 1998; 115: 275-80.
143. Hino S. TTV, a new human virus with single stranded circular DNA genome. *Rev Med Virol* 2002; 12: 151-8.
144. Laghi L, Randolph AE, Chauhan DP, et al. JC virus DNA is present in the mucosa of the human colon and in colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7484-9.
145. Wallon C, Yang PC, Keita AV, Ericson AC, McKay DM, Sherman PM, et al. Corticotropin-releasing hormone regulates macromolecular permeability via mast cells in normal human colonic biopsies in vitro. *Gut* 2008; 57: 50-58.
146. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007; 132: 26-37.
147. Buhner S, Li Q, Vignali S, Barbara G, De GR, Stanghellini V, et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsies from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009; 137: 1425- 34.
148. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenkov T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480-84.
149. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 313-23.
150. Collins SM, Berick P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 2003-14.
151. Wu M, Pastor-Pareja JC, and Xu T. Interreaction between Ras-v12 and scribble clones induced tumour growth and invasion. *Nature* 2010; 463: 545-8.
152. Lazarus R. Stress and emotion. A new synthesis. London. Free Association Books 1999.
153. Wardle J, Gibson EL. Impact of stress on diet: processes and implications. In: Stansfeld S, Marmot M, Eds. Stress and the heart. Psychosocial pathways to coronary heart disease. London. BMJ Books 2002; 124-49.

154. Nielsen NR, Kristensen TS, Strandberg-Larsen K, Zhang ZF, Schnohr P and Gronbaek M. Perceived stress and risk of colorectal cancer in men and women: a prospective cohort study. *J Intern Med* 2007; 263: 192-202.
155. Courtney JG, Longnecker MP, Peters RK. Psychosocial aspects of work and the risk of colon cancer. *Epidemiology* 1996; 7: 175-81.
156. Courtney JG, Longnecker MP, Theorell T, Gerhardsson V. Stressful life events and the risk of colorectal cancer. *Epidemiology* 1993; 4: 407-14.
157. Kvikstad A, Vatten LJ, Tretli S, Kvinnsland S. Widowhood and divorce related to cancer risk in middle-aged women. A nested case-control study among Norwegian women born between 1935 and 1954. *Int J Cancer* 1994; 58: 512-6.
158. Kvikstad A, Vatten LJ. Risk and prognosis of cancer in middle-aged women who have experienced the death of a child. *Int J Cancer* 1996; 67: 165-9.
159. Levav I, Kohn R, Iscovich J, Abramson JH, Tsai WY, Vigdorovich D. Cancer incidence and survival following bereavement. *A J Public Health* 2000; 90: 1601-7.
160. Kojima M, Wakai K, Tokudome S, Tamakoshi K, Toyoshima H, Watanabe Y, et al. Perceived psychologic stress and colorectal cancer mortality: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Psychosom Med* 2005; 67: 72-7.
161. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 617-25.
162. Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol* 2005; 69: 113-32.
163. Boyd DB. Insulin and cancer. *Integr Cancer Ther* 2003; 2: 315-29.
164. Fu L, Pelicano H, Liu J, Huang P, Lee C. The circadian gene *Period2* plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. *Cell* 2002; 111: 41-50.
165. Jovanović S, Lotrić N. Deskriptivna i topografska anatomija čoveka. Naučna Knjiga, Beograd, 1989.
166. Ganong WF. Pregled medicinske fiziologije. Savremena administracija, Beograd, 1993.
167. Jančić-Zguricas M, Spužić I. Osnovi onkologije. Elit-Medika, Beograd, 1995.
168. Mundade R, Imperiale TF, Prabhu L, Loehrer PJ and Lu T. Genetic pathways, prevention, and treatment of sporadic colorectal cancer. *Oncoscience* 2014; 1: 400-6.

169. Schlemper RJ, Ridell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawswy SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47: 251-255.
170. Eddy DM, Nugent FW, Eddy JF, Collier J, Gilbertsen V, Gottlieb LS et al. Screening for colorectal cancer in high-risk population. Results of a mathematical model. *Gastroenterology* 1987; 92: 682-92.
171. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wrublle LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas; implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328.
172. Eide TJ. Prevalence and morphological features of adenomas of the large intestine in individuals with and without colorectal carcinoma. *Histopathology* 1986; 348: 433-5.
173. Morson BC. Evolution of the cancer of the colon and rectum. *Proc Inst Med Chic* 1974; 30: 145-8.
174. Goldman H. Significance and detection of dysplasia in chronic colitis. *Cancer* 1996; 78: 2261-3.
175. Hill MJ, Morson BC, Bussay HJR. Aetiology of adenoma-carcinoma sequence in large bowel. *Lancet* 1978; 2: 245-7.
176. Ahnen D. Lessons from the genetics of colon cancer. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 166-76.
177. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-66.
178. Ilyas M, Tomlinson IP. Genetic pathways in colorectal cancer. *Histopathology* 1996; 28: 389-99.
179. Counts J, Goodman X. Alterations in DNA methylation may play a variety of roles in carcinogenesis. *Cell* 1995; 83: 13-5.
180. Andersen SN, Breivik J, Lovig T, Meling GI, Gaudernack G, Clausen OP et al. K-ras mutations and HLA-DR expression in large bowel adenomas. *Br J Cancer* 1996; 74: 99-108.
181. Zhu D, Keohavong P, Finkelstein S, Svalski P, Bakker A, Weissfeld et al. K-ras mutations in normal colorectal tissues from K-ras mutation-positive colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1997; 57: 2485-92
182. Howe J, Guillem J. New and controversial issues in the management of colorectal tumorigenesis. *Nature* 1991; 253: 49-53.

183. Rozenblum E, Shutte D, Goggins M. Tumor-suppressive pathways in pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 1997; 57: 1731-4.
184. Kim YJ, Ngoi SS, Godwin TAQ. Ploidy in invasive colorectal cancer: implications for metastatic disease. *Cancer* 1991; 68: 638-41.
185. McMahon, Woods D. Regulation of the p53 pathway by Ras, plot thicknes. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1471; 63-71.
186. Pearson M, Carbone R, Sebastiani C, Cioce M, Fagioli M, Saito S at al. PML regulates p53 acetylation and premature senescence induced by oncogenic Ras. *Nature* 2000; 406: 207-10.
187. Scott N, Sager P, Stewart J, Blair GE, Dixon MP, Quirke P. p53 in colorectal cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 883-5.
188. Palmieri B, Sblendorio V. Oxidative stress detection: What for?Part II. *Eur Rec Med Pharmacol Sci* 2007; 11: 27-54.
189. Deschoolmeester V, Boeckx C, Baay M, Weyler J, Wuyts W, Van Marck E et al. KRAS mutation detection and prognostic potential in sporadic colorectal cancer using high-resolution melting analysis. *Br J Cancer* 2010; 103: 1627-36.
190. Perea J, Lomas M, Hidalgo M. Molecular basis of colorectal cancer: towards an individualized management. *Rev Esp Enferm Dig* 2011; 103: 29-35.
191. Soreide K, Nedrebo B, Knapp JC. Evolving molecular classification by genomic and proteomic biomarkers in colorectal cancer. Potential implication for the surgical oncologist. *Surg Oncol* 2009; 18: 31-50.
192. Lesile A, Pratt NR, Gillespie K, Sales M. Kernohan NM, Simth G, et al. Mutations of APC, K-ras, and p-53 are associated with specific chromosomal aberrations in colorectal adenocarcinomas. *Cancer Res* 2003; 63: 4656-61.
193. Armaghany T, Wilson JD, Chu Q, Mills G. Genetic alterations in colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2012; 5: 19-27.
194. Liefers GJ and Tolleaner RA. Cancer genetics and their application to individualized medicine. *Eur J Cancer* 2002; 38: 872-9.
195. Grady WM. Epigenetic events in the colorectum and in colon cancer. *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 684-8.
196. Fatemi M, Pao MM, Jeong S, Gal-Yam EN, Egger G, Weisenberger DJ, Jones PA. Footprinting of mammalian promoters: use of CpG DNA methyltransferase revealing nucleosome positions at a single molecule level. *Nicleic Acids Res* 2005; 33: 176.

197. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8681-6.
198. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011; 42: 1-10.
199. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 260: 812-19.
200. Grady W and Markowitz S. Genomic instability and colorectal cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16: 62-7.
201. Aaltonen L, Peltomaki P, Leach T, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260: 812-6.
202. Knežević-Ušaj S. Prognostički značaj prisustva mutacije K-ras onkogena I p53 tumor supresorskog gena u kolorektalnom karcinomu. Doktorska disertacija. Vojno medicinska akademija, Beograd 2001: 15.
203. Moskaluk CA, Kern SE. Cancer gets mad. DPC4 and other TFG-b pathway genes in human cancer. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288: 31-3.
204. Miyaki M, Iijima T, Konishi M, Sakai K, Ishii A, Yasuno M, et al. Higher frequency of Smad-4 gene mutation in human colorectal cancer with distant metastasis. *Oncogene* 1999; 18: 3098-103.
205. Attisano A, Wrana JL. Mads and Smads in TGF beta signaling. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 188-94.
206. Kawamata S, Matsuzaki K, Murata M, Seki T, Matsuoka K, Iwao Y, et al. Oncogenic Smad 3 signaling induced by chronic inflammation is an early event in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 683-95.
207. Beere HM. "The stress of dying": the role of heat shock proteins in the regulation of apoptosis. *J Cell Sci* 2004; 117: 2641-51.
208. Mayer MP, Bukau B. Hsp70 chaperone systems: diversity of cellular functions and mechanism of action. *Biol Chem* 1998; 379: 261-8.
209. Jaervinen HJ. Genetic testing for polyposis: practical et ethical aspects. *Gut* 2003; 52: 19-22
210. Kinzler kW, Vogelstein B. Lessons form hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87: 159-70.
211. Matsumoto T, Iida M, Kobori Y, Mizuno M, Nakamura S, Hizawa K, et al. Serrated adenoma in familial adenomatous polyposis: relation to germline APC gene mutation. *Gut* 2002; 50: 402-4.

212. Giardinello FM, Brensinger JD, Petersen JM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 198-213.
213. Lynch HT, Lynch JF. Lynch syndrome: history and current status. *Dis Markers* 2004; 20: 181-98.
214. Lynch HT, Watson P, Lanspa SJ et al. Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch I and II) *Dis Col Rect* 1988; 31: 429-44.
215. Peltomaki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1174-9.
216. El-Deiry WS, Nelkin BD, Celano P, Yen RW, Falco JP, Hamilton SR, and Baylin SB. High expression of the DNA methyltransferase gene characterizes human neoplastic cells and progression stages of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 3470-74.
217. Morotomi M, Guillem J, LoGerfo P, Weinstein IB. Production of diacylglycerol, an activator of protein kinase C, by human intestinal microflora. *Cancer Res* 1990; 50: 3595-99.
218. Van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ross MM et al. Fruit, vegetables and colorectal cancer risk: The European Prospective Investigation Into Cancer and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1441-52.
219. Morson BC, Bussey HJR. Magnitude of risk for cancer patients with colorectal adenomas. *Br J Surg* 1985; 72: 23-9.
220. Hermanek P. Pathology of colorectal cancer. In: Bleiberg H, Rougier PH, Wilke HJ eds. *Management of colorectal cancer*. Martin Dunitz Ltd. 1988, London: 35-65.
221. Yukihide K, Tomoyuki K, Takashi H et al. Survival after curative resection for mucinous adenocarcinoma of the colorectum. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 160-7.
222. Dukes C. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bact* 1932; 35: 323-32.
223. Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 139: 846-52.
224. Alexiusdottir KK, Moller PH, Snaebjornsson P, Jonasson L, Olafsdottir EJ, Bjornsson ES et al. Association of symptoms of colon cancer patients with tumor location and TNM tumor stage. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 795-801.
225. Corman M. *Colon and rectal surgery*. J. B. Lippincott company, Philadelphia, 1993.

226. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med* 2002; 113: 275-80.
227. Jonsson PE, Bengtsson G, Carlsson G, Jonson G, Truding N. Value of serum 5-nucleotidase, alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transferase for prediction of liver metastases preoperatively in colorectal cancer. *Acta Chir Scand* 1984; 150: 419-23.
228. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986; 104: 66-73.
229. Sikorska H, Fuks A, Gold P. Clinical applications of carcinoembryonic antigens. in: A. Ballata, G. Torre, E. Bombardieri, et al., editor. *Updating on Tumor Markers in Tissues and in Biological Fluids. Basic Aspects and Clinical Applications*. Torino, Italy: Edizioni Minerva Medica S.P.A., 1993: 46-66.
230. Gold P, Goldenberg N. The Carcinoembryonic Antigen (CEA): Past, Present and Future. *McGill Journal of Medicine* 1997; 3: 46-66.
231. Goldberg EM, Simunovic LM, Drake SL, Mueller WF, Jr., Verrill HL. Comparison of serum CA 19-9 and CEA levels in a population at high risk for colorectal cancer. *Hybridoma* 1989; 8: 569-75.
232. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5313-27.
233. Sturgeon CM, Hoffman BR, Chan DW, Ch'ng SL, Hammond E, Hayes DF, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in clinical practice: quality requirements. *Clin Chem* 2008; 54: e1-e10.
234. Li M, Li JY, Zhao AL, He JS, Zhou LX, Li YA, et al. Comparison of carcinoembryonic antigen prognostic value in serum and tumour tissue of patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2009; 11: 276-81.
235. Nielsen HJ, Brunner N, Jorgensen LN, Olsen J, Rahr HB, Thygesen K, et al. Plasma TIMP-1 and CEA in detection of primary colorectal cancer: a prospective, population based study of 4509 high-risk individuals. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 60-9.
236. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001; 47: 624-30.
237. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224: 748-56.

238. Harewood GC, Wiersema MJ, Nelson H, MacCarty RL, Olson JE, Clain JE et al. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging of the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 2002; 123: 24-32.
239. Kamar M, Portnoy O, Bar-Dayana A, Amitai M, Munz Y, Ayalon a, et al. Actual colonic perforation in virtual colonoscopy: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1242-6.
240. Hara AK, Jonhson CD, MacCarty RL, Welch TJ. Incidental extracolonic findings on CT colography. *Radiology* 2000; 215:353-7.
241. Yee J, Akerkar GA, Hung RK, Steinauer-Gebauer AM, Wall SD, McQuaid KR. Colorectal neoplasia: performance characteristics on CT colography for detection in 300 patients. *Radiology* 20012; 219: 685-92.
242. Ahlquist DA, Shuber AP. Stool screening fol colorectal cancer: evolution from occult blood to molecular markers. *Clin Chim Acta* 2002; 315: 157-68.
243. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000; 119: 1219-27.
244. Gocke CD, Benko FA, Kopreski MS, McGarrity TJ. P53 and APC mutations are detectable in the plasma and serum of patients with colorectal cancer (CRC) or adenomas. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 906: 44-50.
245. Frieden TR, Myers JE, Krauskorp MP, Farley TA. A public health approach to winning the war against cancer. *The oncologist* 2008; 13: 1306-1313.
246. Dube C, Rostom A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, Samson M, Moher D. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine* 2007; 146: 365-75.
247. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 88-105.
248. Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J, Frederiksen K,, Overvad K, Tjonneland A. Association o adherence to life style recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. *BMJ* 2010; 341: c5504
249. Bussey HJ, DeCosse JJ, Deschner EE, Eyers AA, Lesser ML, Morson BC, et al. A randomized trial of ascorbic acid in polyposis coli. *Cancer* 1982; 50: 1434-9.

250. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, et al Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1149-55.
251. MacLennan R, Macrae F, Bain C, Battistutta D, Chapuis P, Gratten H, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. The Australian Polyp Prevention Project. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1760-6.
252. Giovannucci E, Goldin B. The role of fat, fatty acids, and total energy intake in the etiology of human colon cancer. *Am J Clin Nutr* 1997; 66(suppl6): 1546s-71s.
253. Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Naile RW, Sandler RS, et al. calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 101-7.
254. Baron JA, Cole BF, Mott LA. Group FtPPS: aspirin chemoprevention of colorectal adenomas. *Proc AACR* 2002; 43: 669.
255. Borgelt L, Umland E. Benefits and challenges of hormone replacement therapy. *Am J Pharm Assoc (Wash)* 2000; 40(5 Suppl 1): S30-1.
256. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998; 128: 705-12.
257. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in randomized trial. *J Natl cancer Inst* 1993; 85: 1220-4.
258. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas, *N Engl J Med* 2003; 348: 891-9.
259. Hawk ET, Viner JL, Umar A, Anderson WF, Sigman CC, Guyton KZ. Cancer and the cyclooxygenase enzyme: implication for the treatment and prevention. *Am J Cancer* 2003; 2: 27-55.
260. Marnett LJ, Du Bois RN. COX2: a target for colon cancer prevention. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2002; 42: 55-80.
261. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK. Effect of flexible sigmoidoscopy-based screening on incidence and mortality of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012; 9: e1001352.
262. Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 1179-87.

263. American Cancer Society. Cancer facts and figures, 1996. Atlanta: American Cancer Society Publication No 5008-96., 1996.
264. Republička stručna komisija za izradu i implementaciji vodiča u kliničkoj praksi. Prevencija malignih bolesti 2005. www.zdravlje.gov.rs
265. Winawer SJ, Fletcher BA. Colorectal Cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997; 112: 594-642.
266. Bauer WM, Lashner BA. Inflammatory bowel disease an intestinal cancer. *Practical Gastroenterol*, 1998; 22: 20-7.
267. Winawer SJ, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124: 544-60.
268. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2008; 149: 627-37.
269. Van Rossum LG, Van Rijn AF, Lahij RJ, Van Oijen MG, Fockens P, Van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135:82-90.
270. Auge JM, Pellise M, Escudero JM, Hernandez C, Andreu M, Grau J, et al. Risk stratification for advanced colorectal neoplasia according to fecal hemoglobin concentration in a colorectal cancer screening program. *Gastroenterology* 2014; 147: 628-36.
271. Itzkowitz SH, Brand R, Jandorf L, Durkee K, Millholland J, Rabeneck L, et al. A simplified, noninvasive stool DNA test for colorectal cancer detection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2862-70.
272. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med* 2008; 149: 441-50.
273. Li J Shi J, Satz D. Modelling and analysis of disease and risk factors through learning Bayesian networks from observational data. *Qualityliability Engineering International* 2007; 24: 291-302.
274. Pearl J. Causality: models, reasoning, and inference. Cambridge, England: Cambridge University Press; 2000.
275. Yu J, Smith S, Wang P, Hartemink A, Jarvis EA. Advances to Bayesian network inference for generating causal networks from observational biological data. *Bioinformatics* 2004; 20: 359-603.

276. Darwiche A. Modeling and reasoning with Bayesian networks. New York: Cambridge University Press; 2009.
277. Neapolitan RE. Learning Bayesian networks. Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice Hall; 2004.
278. Stuart J. Russell and Peter Norvig, Artificial Intelligence: a Modern Approach, England: Edinburgh Gate, Harlow, 2014;
279. Daphne Koller, Nir Friedman, Probabilistic Graphical Models Principles and Techniques, England: Cambridge MIT Press, 2009;
280. Arandelović I, Mitrović Z i Stojanović V. Verovatnoća i statistika. Zavod za udžbenike Beograd, 2011;
281. United States Department of Agriculture. Dietary guidelines for Americans 2015-2020. www.ChooseMyPlate.com
282. SEER Stat Fact Sheets: colon and rectum (2010). Vol 2011. National Cancer Institute, Bethesda.
283. Abotchie PN, Vernon SW, Du XL. Gender differences in colorectal cancer incidence in the United States, 1975-2006. J Womens Health (Larchmt) 2012; 21: 393-400.
284. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. Epidemiol Rev 1993; 15: 499-545.
285. Aykan NF, Yalcin S, Turhal NS, Ozdogan M, Demir G, Ozkan M, et al. Epidemiology of colorectal cancer in Turkey: A cross-sectional disease registry study (A Turkish Oncology Group trial). Turk J Gastroenterol 2015; 26: 145-53.
286. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, Wiener C, Gal O, Bannert C, et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. JAMA 2011; 306: 1352-8.
287. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2004; 350: 991-1004.
288. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701-12.
289. Weyant MJ, Carothers AM, Mahmoud MM, Bradlow HL, Remotti H, Bilinski RT and Bertagnolli MM. Reciprocal expression of ERalpha and ERbeta is associated with estrogen-mediated modulation of intestinal tumorigenesis. Cancer Rs 2001; 61: 2547-51.

290. Moon Rc, Fricks CM. Influence of gonadal hormones and age on 1, 2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis. *Cancer* 1977; 40: 2502-8.
291. Chuang KH et al. Neutropenia with impaired host defense against microbial infection in mice lacking androgen receptor
292. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22: 191-7.
293. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clin Colon Rectal Surg* 2005; 18: 133- 40.
294. Australia Institute of Health and Welfare: Cancer in Australia: An Overview, 2012. Cancer series. Canberra: Australian Institute of health and Welfare, 2012.
295. 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; 18: 1695-8.
296. Myers EA, Feingold DL, Forde KA, Arnell T, Jang JH and Whelan RL. Colorectal cancer in patients under 50 years of age: a retrospective analysis of two institutions experience. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5651-7.
297. Hubbard JM, Grothey A. Adolescent and young adult colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11: 1219-25.
298. Li Q, Gan L, Liang L, Li X and Cai S. The influence of marital status on stage at diagnosis and survival of patients with colorectal cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 7339-47.
299. Garssen B, Goodkin K. On the role of immunological factors as mediators between psychosocial factors and cancer progression. *Psychiatry research* 1999; 85: 51-61.
300. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews*. 2007; 87: 873-904.
301. Miller GE, Cohen S, Ritchey AK. Chronic psychological stress and the regulation od pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. *Health psycho* 2002; 21: 531-41.
302. Jaremka LM, Glaser R, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK. Marital distress prospectively predicts poorer cellular immune function. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 2713-19.
303. Samadder NJ, Smith KR, Mineau GP, Pimentel R, Wong J, Boucher K et al. Familial colorectal cancer risk by subsite of primary cancer: a population-based study in Utah. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 573-80.

304. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speitzer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1669-74.
305. Chen WQ, Zheng RS, Zheng SW, Li N, Zhao P, Li GL, et al. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2008. *Chin J Cancer Res* 2012; 24: (171-80)
306. Qin M, Ma LQ, Tan J, Chen YR, Zhu LR, Lin R, et al. Risk factors for colorectal neoplasms based on colonoscopy and pathological diagnoses of Chinese citizens: a multicenter, case-control study. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 353-61.
307. Nishihara R, Lochhead P, Kuchiba A, Jung S, Yamauchi M, Liao X, et al. Aspirin use and risk of colorectal cancer according to BRAF mutation status. *JAMA* 2013; 209: 2563-71.
308. Rothwell PM, Wilson M, Elvin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP and Meade TW. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials. *Lancet* 2010; 376: 1741-50.
309. Song M, Garrett WS and Chan AT. Nutrients foods and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology* 2015; 148: 1244-1260.
310. Kobayashi M, Otani T, Iwasaki M, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y et al. Association between dietary heterocyclic amine levels, genetic polymorphism of NAT2, CYP1A1, and CYP1A2, and risk of colorectal cancer: A hospital-based case- control study in Japan. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 952-9.
311. Fung T, HU FB, Fuchs C, Giovannucci E, Hunter GJ, Stampfer MJ, et al. Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. *Arch Intern Med* 2003; 163: 309-14.
312. Slattery ML, Boucher KM, Potter JD, Ma KN. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 4-16.
313. Randall E, Marshall JR, Brasure J, Graham S. Dietary patterns and colon cancer in western New York. *Nutr Cancer* 1992; 18: 265-76.
314. Miller PE, Lesko SM, Muscat JE, Lazarus P, Hartman TJ. Dietary patterns and colorectal adenoma and cancer risk: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 2010; 62: 413-24.
315. Randi G, Edefonti V, Ferraroni M, La Vecchia C, Decarli A. Dietary patterns and the risk of colorectal cancer and adenomas. *Nutr Rev* 2010; 68: 389-408.
316. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thormond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2004; 350: 579-91.

317. Dellavalle CT, Xiao Q, Shu XO, Aschenbrook-Kilfoy B, Zheng W et al. Dietary nitrate and nitrite intake and risk of colorectal cancer in the Shanghai Women's health Study. *Int J Cancer* 2014; 134: 2917-26.
318. Gilsing AM, Fransen F, de Kok TM, Goldbohm AR, Schouten LJ, de Bruine AP et al. Dietary heme iron and the risk of colorectal cancer with specific mutations in KRAS and APC. *Carcinogenesis* 2013; 34: 2757-66.
319. Jacobs JrDR, Steffen LM. Wheat bran, whole grain, and food synergy. *Diabetes care* 200; 25: 1652-3.
320. Magalhaes B, Bastos J, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: a case – control study from Portugal. *Eur J Cancer Prev* 2011; 20: 389-95.
321. Mizoue T, Yamaji T, Tabata S, Yamaguchi K, Shimizu E, Mineshita M, et al. Dietary patterns and colorectal adenomas in Japanese men: the Self-Defense Forces Health Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 338-45.
322. Yang EJ, Kerver JM, Song WO. Dietary patterns of Korean Americans described by factor analysis. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 115-21.
323. Kashino I, Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Tamakoshi A, Matsuo K, et al. Vegetable consumption and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systemic review and meta-analysis among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 973-9.
324. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B and Berry DA. Meta-analysis of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 1207-22.
325. Vogtman E, Xiang YB, Li HL, Levitan EB, Yang G, Waterbor JW, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of colorectal cancer: results from the Shanghai Men's Health Study. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 1935-45.
326. Wu QJ, Yang Y, Vogtman E, Wang J, Han LH, Li HL and Xiang YB. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta analysis of observational studies. *Ann Oncol* 2013; 24: 1079-87.
327. Lee JE, Chan AT. Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention. *Gastroenterology* 2011; 141: 16-20.
328. Lin MC, Wang FY, Kuo YH, Tang FY. Cancer chemopreventive effects on lycopene: suppression of MMP-7 expression and cell invasion in human colon cancer cells. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 11304-18.
329. Leenders M, Siersema PD, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Boutron-Ruault MC, et al. Subtypes of fruit and vegetables, variety in consumption and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective into cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2015; 137: 2705-14.

330. Higdon JV, Delage B, Williams DE, et al. Cruciferous vegetables and human cancer risk.: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacol Res* 2007; 55: 224-36
331. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007.
332. Liu RH. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combination of phytochemicals. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 517-20.
333. Orlich MJ, Singh PN, Sabate J, Fan J, Sreen L, Bennett H, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 767-76.
334. Tsai CJ, Giovannucci EL. Hyperinsulinemia, insulin resistance, vitamin D, and colorectal cancer among whites and African Americans. *Dig Dis Sci* 2012;57: 2497-503.
335. Orlich MJ, Jaceldo-Siegl K, Sabate J, Fan J, Singh PN, Fraser GE. Patterns of food consumption among vegetarians and non-vegetarians. *Br J Nutr* 2014; 112: 1644-53.
336. Key TJ, Appleby PN, Spencer EA, Travis RC, Roddam AW, Allen NE. Cancer incidence in vegetarians: results from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC-Oxford). *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1620-6.
337. Orlich MJ, Singh PN, Sabate J, Jaceldo-Siegl K, Fan J, Knutsen S, et al. Vegetarian dietary patterns and mortality in Adventist Health Study 2. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1230-8.
338. Fraser GE, Katuli S, Anousheh R, Knutsen SF, Herring P, Fan J. Vegetarian diets and cardiovascular risk factors in black members of the Adventist Health Study-2. *Public Health Nutr* 2015; 18: 537-45.
339. Rizzo NS, Sabate J, Jaceldo-Siegl K, Fraser GE. Vegetarian dietary patterns are associated with lower risk of metabolic syndrome: the Adventist Health Study 2. *Diabetes Care* 2011; 34: 1225-7.
340. Tonstad S, Butler T, Yan R, Fraser GE. Type of vegetarian diet, body mass index and prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 791-6.
341. Tantamango-Bartley Y, Jaceldo-Siegl K, Fan J, Fraser G. Vegetarian diets and the incidence of cancer in a low-risk population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 286-94.

342. Moradi T, Gridley G, Bjork J, Dosemeci M, Ji BT, Berkel HJ and Lemeshow S. Occupational physical activity and risk for cancer of the colon and rectum in Swedish among men and women by anatomic subsite. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17: 201-8.
343. Friedenreich C, Norat T, Steindorf K, Boutron-Ruault MC, Pischon T, Mazuir M, et al. Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2398-407.
344. The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, WHO, 2002.
345. Limburg JL, Vierkant RA, Fredericksen ZS, Leibson CL, Rizza RA, Gupta AK, et al. Clinically confirmed type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer risk. A population-based retrospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1872-9
346. Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Weisenberger DJ, Laird PW et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1012-22.
347. Gong J, Huttler C, Baron JA, Berndt S, Caan B, Campbell PT, et al. A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: Timing of exposure and interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1974-85.
348. Zhivotovskiy AS, Kutikhin AG, Azanov AZ, Yuzhalin AE, Magarill YA and Brusina AB. Colorectal cancer risk factors among the population of South-East Siberia: A case-control study. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012; 13: 5183-8.
349. Cucina A, Dinicola S, Coluccia P, Proietti S, D'Anselmi F, Pasqualato A, and Bizzarri M. Nicotine stimulates proliferation and inhibits apoptosis in colon cancer cell lines through activation of survival pathways. *J Surg Res* 2012; 178: 233-41.
350. Ye YN, Liu ES, Shin VYS, Wu WK, Luo JC and Cho CH. Nicotine promoted colon cancer growth via epidermal growth factor receptor, c-src, and 5-lipoxygenase-mediated signal pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 66-72.
351. Goldbohm R, Van Der Brandt P, Van't Veer P, Dorant E, Surmans F and Hermus RJ. Prospective study on alcohol consumption and the risk of the cancer of the colon and rectum in the Netherlands. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 95-104.
352. Adami HO, McLaughlin JK, Hsing AW, Wilk A, Ekblom A, Holmberg L, and Persson I. Alcoholism and cancer risk: A population-based cohort study. *Cancer Causes Control* 1992; 3: 419-25.

353. Simanowski UA, Haman N, Knuhl M, Arce L, Waldherr R, Conradt C, et al. Increased rectal cell proliferation following alcohol abuse. *Gut* 2001; 49: 418-22.
354. Hakkak R, Korourian S, Ronis M, Ingelman-Sundberg M and Badger TM. Effects of diet and ethanol on the expression and localization of cytochromes P450 2E1 and P450 2C7 in the colon of male rats. *Biochem Pharm* 1996; 51: 61-9.
355. Salaspuro M. Bacterocolonic pathway for ethanol oxidation: Characteristic and implication. *Ann Med* 1996; 28: 195-200.
356. Azizi H, Esmaeili ED. Stressful life events and risk of colorectal cancer: a case control study of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 2403-7.
357. Tas F, Karalar U, Aliustaoglu M, Keskin S, Can G, Cinar FE. The major stressful life events and cancer: stress history and cancer. *Med Oncol* 2012; 29: 1371-77.
358. Ponz de Leon M, Rossi G, di Gregorio C, De Gaetani C, Rossi F, Ponti G, et al. Epidemiology of colorectal cancer: the 21-year experience of a specialized registry. *Intern Emerg Med* 2007; 2: 269-79.
359. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum *Gut* 2012; 61: 847-54.
360. Winawer SJ, Flehinger BJ, Buchalter J, Herbert E, and Shike M. Declining serum cholesterol levels prior to diagnosis of colon cancer. *JAMA* 1990; 263: 2083-5.
361. Bodmer WF, Baily CJ, Bodmer J, Bussey HJ, Ellis A, Gorman P, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987; 328: 614-6.
362. Hundt S, Haug U, Brenner H. Blood markers for early detection of colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 1935-53.
363. Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Sofic A, Bijedic N, Bjelogrljic I, Gogov B, et al. Cancer Antigens (CEA and CA 19-9) as Markers of Advanced Stage of Colorectal Carcinoma. *Med Arch* 2013; 67: 397-401.
364. Yamashita K, Watanabe M. Clinical significance of tumor markers and an emerging perspective on colorectal cancer. *Cancer Sci* 2009; 100: 195-9.
365. Reiter W, Stieber P, Reuter C, Nagel D, Lau-Werner U, Lamerz R. Multivariate analysis of the prognostic value of CEA and CA 19-9 serum levels in colorectal cancer. *Anti Cancer Res.* 2000; 20: 5195-8.

366. Liang JT, Huang KC, Cheng AL, Jeng YM, Wu MS, Wang SM. Clinicopathological and molecular biological features of colorectal cancer in patients less than 40 years of age. *Br J Surg* 2003; 90: 205-14.
367. Zhang SY, Lin M, Zhang HB. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen and carcinoma antigen 19-9 for colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 9404-9.
- Wilson AP, Van Dalen A, Sibley PE, Kasper LA, Durham AP, el Shami AS. Multicentre tumour marker reference range study. *Anticancer Res* 1999; 19: 2749-52.
368. Sugarbaker PH. Carcinoembryonic antigen (CEA) assays in obstructive colorectal cancer. *Ann Surg* 1976; 184: 752-7.
369. Li M, Li JY, Zhao AL, He JS, Zhou LX, Li YA, et al. Comparison of carcinoembryonic antigen prognostic value in serum and tumour tissue of patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2009; 11: 276-81.
370. Sugarbaker PH. Carcinoembryonic antigen (CEA) assays in obstructive colorectal cancer. *Ann Surg* 1976; 184: 752-7.
371. Imamura Y, Yasutake K, Yoshimura Y, Oya M, Matsushita K, Tokisue M, Sashikata T. Contents of tissue CEA and CA 19-9 in colonic polyp and colorectal cancer, and their clinical significance. *Gastroenterol Jpn* 1990; 25: 186-92.
372. Levin TR, Jamieson L, Burley DA, Reyes J, Oehrli M, Caldwell C. Organized colorectal cancer screening in integrated health care systems. *Epidemiol Rev* 2011; 33: 101-10.
373. Al-Shuneigat JM, Mahgoub SS, Huq F. Colorectal carcinoma: nucleosomes, carcinoembryonic antigen and ca 19-9 as apoptotic markers; a comparative study. *J Biomed Sci* 2011; 18: 50.
374. Tulubas F, Mete R, Oznur M, Topcu B. The role of adipocytokines in colon cancer and adenomas. *J Med Biochem* 2014; 33: 135-42.
375. Ellidag H, Eren E, Aydin O, Neselioglu S, Yilmaz N. The phenotype distribution of paraoxonase-1 in patients with multiple myeloma, bladder, and colorectal cancer. *J Med Biochem* 2014; 33: 252-8.
376. Thomas DS, Fourkala EO, Apostolidou S, Gunu R, Ryan A, Jacobs I, et al. Evaluation of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples. *Br J Cancer* 2015; 113: 268-74.

Prilog

KBC ZEMUN-BEOGRAD

Klinika za internu medicinu - Gastroenterologija

UPITNIK: „Procena individualnih prediktivnih faktora za nastanak karcinoma kolona“

BROJ:

Datum:

Pol M Ž

Starost _____

Zanimanje _____

BRAČNI STATUS	1) oženjen/udata	2) neoženjen/neudata	3) razveden/razvedena	4) udovac/udovica
--------------------------	---------------------	-------------------------	--------------------------	----------------------

PREBIVALIŠTE I SMEŠTAJ	1) selo	1) kuća
	2) grad	2) stan

DECA	1) da (koliko)	2) ne
-------------	----------------	-------

POJAVA KARCINOMA KOLONA U PORODICI	* KO
1) DA 2) NE	

DRUGI KARCINOMI U PORODICI	* VRSTA TUMORA I KO
1) DA 2) NE	

DRUGE BOLESTI	1) kardiovaskularne	4) endokrinološke
	2) pulmoloske	5) nefroloske
	3) gastroenterološke	6) reumatološke

UZIMANJE LEKOVA	KOJE LEKOVE?	KOLIKO DUGO?	LEKOVE UZIMA
1) DA 2) NE			1) stalno 2) povremeno

ALERGIJE	1) DA 2) NE	* NA ŠTA
-----------------	----------------	----------

TRAJANJE TEGOBA DO DIJAGNOZE	1) do 3 meseca	2) do 6 meseci	3) preko 6 meseci
-------------------------------------	----------------	----------------	-------------------

TEGOBE	1) proliv	4) krv u stolici	7) gubitak apetita
	2) zatvor	5) sluz u stolici	8) gubitak u težini
	3) neured. stolica	6) bolovi u trbuhu	9) temperatura

STOLICA PRE BOLESTI	1) meka	3) zatvor	5) patoloske primese
	2) tvrda	4) neuredna	6) uredna

DRUGE OPERACIJE	1) DA 2) NE	* KOJE
------------------------	----------------	--------

HOLECISTEKTOMIJA	1) DA	2) NE
-------------------------	-------	-------

UHRANJENOST	1) pothranjenost BMI<20 kg/m ²	2) normalna BMI 20-30 kg/m ²	3) prekomerna BMI>30kg/m ²
--------------------	--	--	--

OBJEKTIVNI NALAZ	1) normalan nalaz
	2) meteorizam
	3) palpatorna rezistencija
	4) ascites
	5) hepatomegalija
	6) ostalo

DIJAGNOZA	1) Endoskopska
	2) RTG
	3) Klinička
	4) Drugo

LOKALIZACIJA	1) rektum	3) proksimalni kolon
	2) distalni kolon	Precizno:
HISTOLOŠKI NALAZ	PH NALAZ:	1) slabo diferentovan 2) srednje diferentovan 3) dobro diferentovan
ENDOSKOPSKI IZGLED TUMORA	1) stenozaantni tip	
	2) proliferativni	
	3) ulcerativni	

POLIPI 1) DA 2) NE	* lokalizacija
	* veličina
	* histologija
	* broj

TU STAGING	1) invazija zida
	2) limfni nodusi
	3) meta promene

META PROMENE (EHO i CT pregledi) 1) DA 2) NE	1) jetra
	2) pluća
	3) žlezde
	4) kosti

LABORATORIJSKI NALAZI	Eritrociti	AST
	Hemoglobin	ALT
	Hematokrit	Alk. fosfataza
	Trombociti	bilirubin
	Gvoždje	SE

TU MARKERI	CEA	CA 19.9	CRP
-------------------	-----	---------	-----

HEMOKULT TEST	1) Pozitivan	2) Negativan
----------------------	--------------	--------------

PREGLED STOLICE	* KOPROKULTURA	* PARAZITOLOSKI NALAZ
	1) negativna	1) negativan
	2) pozitivna _____	2) pozitivan _____

GASTROSKOPIJA	1) Erozije
	2) Ulkus
	3) Hr. gastritis
	4) Helicobacter pylori
	5) Uredan nalaz

ISHRANA	MESO	
	MESNE PRERAĐEVINE	
	RIBA	
	1) ne konzumira	MLEKO
	2) retko	MLEČNI PROIZVODI (jogurt, pavlaka,sir)
		JAJA
	3) umereno	ZELENO POVRĆE (kupus, kelj, spanać, zelena salata)
	4) u većim količinama	MAHUNASTO POVRĆE (grašak, pasulj, boranija)
		OSTALO POVRĆE (paradajz, krastavac,luk...)
		SKROBNE NAMIRNICE (pirinač,krompir)
		TESTA
		HLEB
		ZAČINJENO
		SLANIJE
		SLATKIŠI
		VOĆE(CITRUSNO)
		OSTALO VOĆE

MASNOĆE ZA PRIPREMU HRANE	1) mast	3) buter
	2) ulje	4) maslinovo ulje

PUŠENJE 1) pušač 2) bivši pušač 3) nepušač	Od kada? _____ Koliko dugo? _____ Br. cigareta na dan _____	Ako ste bivši pušač koliko dugo ne pušite?
--	---	--

ALKOHOL 1) DA 2) NE	1) svaki dan 2) nedeljno 3) mesečno 4) retko	U kojim količinama? Br. čašica žrstokih pića _____ Br. čaša vina _____ Br. flaša piva _____
----------------------------------	---	--

KAFA 1) DA 2) NE	Prosečno šoljica dnevno _____	Koliko dugo? _____
-------------------------------	-------------------------------	--------------------

STRES (unazad godinu dana ili više pre početka bolesti)	* problemi unutar porodice (bračni, finansijski, drugi) 1) DA 2) NE	* problemi na radnom mestu 1) DA 2) NE	* gubici (smrt dece, roditelja, upružnika) 1) DA 2) NE
---	--	---	---

POSAO 1) voli 2) ne voli	1) sedeći 2) aktivan	ZARADA 1) slaba 2) dovoljna 3) dobra
---------------------------------------	-------------------------	--

SPORT 1) DA 2) NE	KOJI SPORT?	KOLIKO DUGO?
--------------------------------	-------------	--------------

NARAV	1) OPTIMISTA	2) PESIMISTA
--------------	--------------	--------------

OPERACIJA	1) radjena
	2) odustao/la
	3) inoperabilan

DUKES KLASIFIKACIJA	1) A	3) C
	2) B	4) D

BIOGRAFIJA

Dr Ratko Tomašević je rođen 30. marta 1967. godine u Valjevu gde je završio osnovnu i srednju školu sa odličnim uspehom i Vukovom diplomom. Medicinski fakultet u Beogradu je završio 1992. godine sa srednjom ocenom 9.43. Specijalizaciju iz Interne medicine je započeo 1995. godine a specijalistički ispit položio 1999. godine sa odličnim uspehom. Magistarsku tezu "Diferencijacija fenotipa gastritisa kod ulkusa želuca i karcinoma želuca i njen klinički značaj" je odbranio 2003. godine i stekao zvanje magistra medicinskih nauka. U stalnom je radnom odnosu u Kliničko bolničkom centru Zemun, u Službi gastroenterologije sa hepatologijom Klinike za internu medicinu od 1995. godine. U zvanje kliničkog asistenta na Medicinskom fakultetu u Beogradu za predmet Interna medicina – gastroenterologija je izabran 2011. a reizabran 2014. godine. Do sada je kao autor ili koautor objavio preko 50 stručnih radova i publikacija. Uže oblasti interesovanja su mu pored gastroenterohepatologije, digestivna endoskopija, ultrazvučna dijagnostika i interventni ultrazvuk.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Ratko Tomašević

broj upisa _____

Izjavljujem

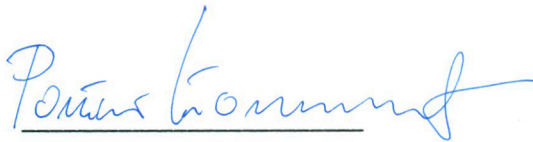
da je doktorska disertacija pod naslovom

„PROCENA INDIVIDUALNIH PREDIKTIVNIH FAKTORA ZA NASTANAK KARCINOMA KOLONA“

- ☐ rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- ☐ da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- ☐ da su rezultati korektno navedeni i
- ☐ da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 02.04.2016.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Ratko Tomašević

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „**PROCENA INDIVIDUALNIH PREDIKTIVNIH FAKTORA ZA NASTANAK KARCINOMA KOLONA**“

Mentor Prof. Dr Tomica Milosavljević

Potpisani Ratko Tomašević

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu, 02.04.2016

Potpis doktoranda

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„PROCENA INDIVIDUALNIH PREDIKTIVNIH FAKTORA ZA NASTANAK KARCINOMA KOLONA“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo

- 2. Autorstvo - nekomercijalno
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
- 4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
- 5. Autorstvo – bez prerade
- 6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 02.04.2016.