

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Olga Mandić

Ispitivanje faktora rizika prisustva maligniteta i
pojave recidiva nakon endoskopske resekcije velikih
kolorektalnih polipa

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2023.

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY

Olga Mandić

Examination of risk factors for malignancy and
polyp recurrence after endoscopic resection of large
colorectal polyps Factors predicting malignant
occurrence and polyp recurrence after endoscopic
resection of large colorectal polyps

DOCTORAL DISERTATION

Belgrade, 2023.

MENTOR I ČLANOVI KOMISIJE ZA ODBRANU DOKTORSKE DISERTACIJE

Mentor 1:

Prof. dr Nataša Maksimović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju

Mentor 2:

Doc. dr Borislav Tošković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, KBC „Bežanijska kosa”

Članovi komisije:

1. Prof. dr Petar Svorcan, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, KBC „Zvezdara“
2. Prof. dr Darko Zdravković, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, KBC „Bežanijska kosa“
3. Prof. dr Nataša Milić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za medicinsku statistiku i informatiku
4. Doc. dr Tatjana Gazibara, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za epidemiologiju
5. Prof. dr Milan Radojković, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Klinika za opštu hirurgiju KC Niš

Mesto i datum odbrane: Beograd, 2023. godine

Izradi ove doktorske teze su svojim znanjem, zalaganjem, podrškom, razumevanjem, strpljenjem doprineli moji učitelji, saradnici, prijatelji i moja porodica.

Zahvaljujem se:

*Svojoj mentorki, **Prof. dr Nataši Maksimović**, na idvojenom vremenu, neizmernoj pomoći i podršci, tokom izrade disertacije.*

*Komentoru, **Doc. Borislavu Toškoviću**, na savetima i bezrezervnoj podršci tokom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada.*

Članovima komisije:

- **Prof. dr Petru Svorcanu,**
- **Prof. dr Darku Zdravkoviću,**
- **Prod. dr Nataši Milić,**
- **Doc. dr Tatjani Gazibari,**
- **Prof. dr Milanu Radojkoviću,**

koji su u završnoj fazi izrade pomogli i korisnim sugestijama i savetima značajno doprineli da teza dobije ovakav finalni oblik.

*Svim članovima kolektiva u KBC “Bežanijska kosa”, na pomoći prilikom izrade disertacije, kao i tokom zajedničkog rada. Posebnu zahvalnost dugujem svom **odeljenju gastroengterologije i hepatologije**, naročito **dr Goranu Nikoliću** koji je bio naš učitelj i veliki prijatelj.*

***Porodici**, na ljubavi, neizmernom strpljenju i podršci tokom svih ovih godina.*

Takođe se zahvaljujem koautorima radova koji su proizašli kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske teze:

- *Kreiranju koncepta teze: Prof. dr Nataši Maksimović, Doc. dr Borislavu Toškoviću,*
- *Prikupljanju podataka: drJasmini Maksimović, dr Tijani Radonjić,*
- *Izvođenju procedure, formalnoj analizi i praćenju pacijenata: dr Igoru Jovanoviću, dr Mirjani Cvetković, dr Maji Popović, dr Novici Nikoliću,*
- *Istraživanju: Prof. dr Nataši Maksimović, Doc. dr Borislavu Toškoviću,*
- *Metodologiji: Prof. dr Nataši Maksimović, Doc. dr Borislavu Toškoviću,*
- *Superviziji: Doc dr Mariji Branković,*
- *Obradi i tumačenju statističkih podataka: Prof. dr Nataši Milić,*
- *Pisanju-originalni nacrt: Prof. dr Nataši Maksimović, Doc. dr Borislavu Toškoviću,*
- *Pisanju-recenzija i ureživanje: Doc dr Mariji Branković*

Olga Mandić

ISPITIVANJE FAKTORA RIZIKA PRISUSTVA MALIGNITETA I POJAVE RECIDIVA NAKON ENDOSKOPSKE RESEKCIJE VELIKIH KOLOREKTALNIH POLIPA

REZIME

UVOD: Kolorektalni karcinom predstavlja treći najučestaliji karcinom u razvijenim regionima sveta, i drugi vodeći uzrok smrti od karcinoma. Kolorektalni polipi, najčešće adenomatozni, predstavljaju prekursorsku leziju za pojavu karcinoma. Razvoj polipa do stadijuma karcinoma obuhvata niz promena u kojima normalni epitel debelog creva prolazi kroz više genetskih mutacija, dovodeći do citološke displazije i nastanka karcinoma. Ova transformacija adenoma u stadijum karcinoma može se prekinuti postupkom endoskopske resekcije, za koju je utvrđeno da smanjuje incidenciju i mortalitet od nastanka kolorektalnog karcinoma. Iako svaka kolorektalna neoplazija ima maligni potencijal, polipi klasifikovani kao veliki kolorektalni polipi (≥ 20 mm u dijametru) nose još veći rizik za razvoj karcinoma.

CILJ: Ciljevi studije bili su: ispitati demografske i kliničke karakteristike osoba sa dijagnozom velikog kolorektalnog polipa; utvrditi prediktore prisustva maligniteta u velikim kolorektalnim polipima i prediktore pojave recidiva nakon endoskopske resekcije velikih kolorektalnih polipa tokom 2 godine praćenja.

METODE: Istraživanje je sprovedeno kao kohortna studija, koja je uključila ispitanike kojima je rađena endoskopska mukozna resekcija velikih kolorektalnih polipa u Kliničko bolničkom centru „Bežanijska kosa”, u periodu od 2014. do 2020. godine, a koji su zatim praćeni u dvogodišnjem vremenskom intervalu. Na osnovu endoskopske evaluacije i klasifikacije polipa, demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika, izvedena je jedna od sledećih procedura: endoskopska mukozna resekcija u bloku, endoskopska mukozna resekcija „parče po parče” ili operativno lečenje nakon prve kolonoskopije ili nakon nekompletne endoskopske mukozne resekcije. Tokom 2 godine nakon urađene endoskopske mukozne resekcije polipa ispitanici su bili pozivani na kontrolnu kolonoskopiju.

REZULTATI: U istraživanje je uključeno ukupno 472 pacijenta sa velikim kolorektalnim polipima, predominantno muškog pola (62,9%), i prosečne starosti od $65,7 \pm 10,8$ godina. Većina

pacijenata je imala jedan polip (73,7%), veličine < 40 mm (74,6%), sesilne morfologije (46,4%), IIA tip (88,2%), lokalizacije u silaznom delu kolona (52,5%). Pristup polipu bio je komplikovan kod 17,4% pacijenata. Resekcija u bloku je uspešno izvedena kod 61,0% pacijenata, dok je stopa urađenih resekcija „parče po parče” bila 26,1%. Zbog nepotpune endoskopske resekcije hiruška operacija je sprovedena kod 5,1% pacijenata, dok je 7,8% pacijenata direktno upućeno na operaciju. Veliki polip (veličine > 40 mm), LST-NG morfološki tip, tip IIB, prisustvo hematohezije i komplikovan pristup polipu tokom endoskopske procedure identifikovani su kao značajni prediktori prisustva maligniteta u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi. Hematohezija ($p=0,001$), IIB tip polipa ($p < 0,001$) i komplikovan pristup polipu ($p=0,002$) bili su značajni nezavisni prediktori prisustva karcinoma u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi. Nakon endoskopske resekcije kolorektalnih polipa, od ukupno 472 pacijenta uključenih u istraživanje, 392 pacijenta su bila praćena na pojavu recidiva. Recidiv bolesti nakon endoskopske resekcije imalo je 30 (7,7%) pacijenata. Rezultati multivarijantne logističke regresione analize pokazali su da je nekompletna resekcija kolorektalnih polipa ($p < 0,001$) predstavljala značajni faktor rizika za nastanak recidiva, dok je sesilni tip polipa prema morfologiji ($p = 0,011$) predstavljao protektivni faktor nastanka recidiva.

ZAKLJUČAK: Hematohezija, IIB tip polipa i komplikovan pristup polipu bili su značajni nezavisni prediktori prisustva karcinoma, dok je nekompletna resekcija kolorektalnih polipa predstavljala značajan prediktor za nastanak recidiva. Prediktori prisustva maligniteta i recidiva velikih kolorektalnih polipa nakon endoskopske resekcije, identifikovani u ovoj studiji, omogućavaju stratifikaciju pacijenata prema njihovom individualnom profilu rizika uz optimizaciju kliničkih ishoda i minimiziranje stope neželjenih događaja tokom i nakon endoskopske resekcije.

Ključne reči: kolorektalni polip, endoskopska resekcija sluzokože, malignitet, recidiv

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Epidemiologija

EXAMINATION OF RISK FACTORS FOR MALIGNANCY AND POLYP RECURRENCE AFTER ENDOSCOPIC RESECTION OF LARGE COLORECTAL POLYPS FACTORS PREDICTING MALIGNANT OCCURRENCE AND POLYP RECURRENCE AFTER ENDOSCOPIC RESECTION OF LARGE COLORECTAL POLYPS

ABSTRACT

BACKGROUND: Colorectal cancer is the third most common cancer in developed regions of the world, after breast and lung cancer, and the second leading cause of cancer related death. Colorectal polyps, usually adenomatous, represent precursor lesions of carcinoma development. The development of adenoma to the stage of carcinoma includes a series of changes in which the normal epithelium of the large intestine undergoes multiple genetic mutations, leading to cytological dysplasia and the formation of carcinoma. This transformation of the adenoma to the carcinoma can be interrupted by endoscopic resection, which has been found to reduce the incidence and mortality of colorectal cancer. Although every colorectal neoplasia has malignant potential, polyps classified as large colorectal polyps (≥ 20 mm in diameter) carry an even greater risk of developing cancer.

OBJECTIVE: The objectives of the study were: to examine the demographic and clinical characteristics of persons diagnosed with a large colorectal polyp; to determine predictors of the presence of malignancy in large colorectal polyps and predictors of recurrence after endoscopic resection of large colorectal polyps during 2 years of follow-up.

METHODS: The research was conducted as a cohort study, which included patients who underwent endoscopic mucosal resection of large colorectal polyps at the Clinical Hospital Center "Bežanijska kosa", from 2014 to 2020, and who were then followed up for 2 years. Based on the endoscopic evaluation and classification of polyps, demographic and clinical characteristics of the patients, one of the following procedures was performed: en bloc endoscopic mucosal resection, piece-by-piece endoscopic mucosal resection, or operative treatment after the first colonoscopy or after incomplete endoscopic mucosal resection. During 2 years after the endoscopic mucosal polyp resection, the subjects were invited to a control colonoscopy.

RESULTS: A total of 472 patients with large colorectal polyps, predominantly male (62.9%), and with an average age of 65.7 ± 10.8 years, were included in the study. Most patients had one polyp (73.7%), size < 40 mm (74.6%), sessile morphology (46.4%), IIA type (88.2%), localization in the

descending part of the colon (52, 5%). Access to the polyp was complicated in 17.4% of patients. En bloc resection was successfully performed in 61.0% of patients, while the rate of piecewise resections was 26.1%. Due to incomplete endoscopic resection, surgery was performed in 5.1% of patients, while 7.8% of patients were directly referred for surgery. Large polyp (size>40 mm), LST-NG morphological type, type IIB, presence of hematochezia and complicated access to the polyp during the endoscopic procedure were identified as significant predictors of the presence of malignancy in univariate logistic regression analysis. Hematochezia ($p=0.001$), type IIB polyp ($p<0.001$) and complicated polyp approach ($p=0.002$) were significant independent predictors of the presence of cancer in multivariate logistic regression analysis. Of the 472 patients included in the study, 364 patients were followed up for two years after endoscopic resection, and recurrence was observed in 30 patients (8.2%). Piecewise resection ($p=0.048$) and incomplete resection success ($p=0.013$) were significant independent predictors of polyp recurrence in multivariate logistic regression analysis.

CONCLUSION: Hematochezia, type IIB polyp and complicated polyp approach were significant independent predictors of the presence of cancer, while piecewise resection and incomplete resection success were significant independent predictors of polyp recurrence. Predictors of the presence of malignancy and recurrence of large colorectal polyps after endoscopic resection, identified in this study, allow stratification of patients according to their individual risk profile while optimizing clinical outcomes and minimizing the rate of adverse events during and after endoscopic resection.

Keywords: colorectal polyp, endoscopic mucose resection, malignancy, recurrence

Scientific area: Medicine

Narrow scientific field: Epidemiology

SADRŽAJ

1.	Uvod.....	10
1.1.	Epidemiološke karakteristike kolorektalnog karcinoma.....	11
1.2.	Patofiziologija.....	14
1.2.1.	Karcinom leve i desne strane kolona.....	15
1.2.2.	Molekularni podtipovi kolorektalnog karcinoma.....	15
1.3.	Simptomi i rano otkrivanje bolesti.....	15
1.4.	Faktori rizika	17
1.5.	Klasifikacija polipa.....	18
1.5.1.	Pariska klasifikacija.....	18
1.5.2.	Klasifikacija polipa sa bočnim širenjem.....	19
1.5.3.	Kudo pit-pattern klasifikacija polipa.....	19
1.6.	Veličina lezija, endoskopska mukozna resekcija i rizik od maligniteta.....	20
1.6.1.	Veliki kolorektalni polipi.....	20
1.7.	Lečenje.....	20
1.7.1.	Endoskopska mukozna resekcija.....	21
1.7.2.	Optička dijagnoza.....	21
1.7.3.	Tehnike endoskopske mukozne resekcije.....	24
1.7.2.1	Endoskopska mukozna resekcija vrućom omčom (HS-EMR)	24
1.7.2.2	Endoskopska mukozna resekcija hladnom omčom (CS-EMR)	25
1.7.2.3	Endoskopska mukozna resekcija pod vodom (U-EMR)	25
1.7.2.4	Ishodi endoskopske mukozne resekcije.....	26
1.8.	Prevenција.....	27
1.8.1.	Primarna prevencija.....	27
1.8.2.	Sekundarna prevencija.....	29
1.8.3.	Tercijarna prevencija.....	30
2.	Ciljevi.....	31
3.	Materijal i metode.....	32
3.1.	Tip studije i mesto istraživanja.....	32
3.2.	Selekcija ispitanika.....	32
3.3.	Instrumenti merenja i procedure za uklanjanje polipa.....	32

3.4.	Praćenje ispitanika.....	33
3.5.	Statistička analiza.....	33
4.	Rezultati.....	35
4.1.	Studijska populacija.....	35
4.2.	Prediktori prisustva maligniteta kod velikih kolorektalnih polipa.....	38
4.2.1.	Rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize sa malignitetom kao zavisnom varijablom.....	41
4.3.	Prediktori pojave recidiva nakon endoskopske resekcije velikih kolorektalnih polipa.....	43
4.3.1.	Rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize sa recidivom kao zavisnom varijablom.....	48
5.	Diskusija.....	52
6.	Zaključci.....	59
7.	Literatura.....	60

1. UVOD

Kolorektalni polipi, različite veličine i morfologije, predstavljaju jednu od najčešćih patoloških struktura koje se razvijaju na sluznici debelog creva, i smatraju se premalignim lezijama. Polipi se mogu razviti u kolorektalni karcinom ukoliko nisu otkriveni i uklonjeni na vreme, a endoskopska mukozna resekcija smatra se osnovnom procedurom za prevenciju i tretman kolorektalnog karcinoma (1). Prevalencija kolorektalnih polipa se povećava sa starošću, i procenjuje se da oko 30% osoba starijih od 50 godina ima kolorektalne polipe (2). Kolorektalni karcinom je do pre nekoliko decenija bio retko dijagnostikovano, međutim, danas kolorektalni karcinom zauzima vodeću ulogu po smrtnosti od malignih bolesti, sa preko 900.000 smrtnih slučajeva godišnje zabeleženih u svetu (3). Pored starenja stanovništva i rizičnih navika u ishrani u visokorazvijenim zemljama, kao nepovoljni faktori rizika navode se nedostatak fizičke aktivnosti, gojaznost i pušenje, jer oni povećavaju rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma (1).

Patogeneza genetske nestabilnosti u nastanku kolorektalnog karcinoma predstavlja spor proces, koji obično traje od 10 do 20 godina, što omogućava efikasno otkrivanje ovih polipa skriningom, odnosno kolonoskopijom (4). Transformacija adenomatoznog polipa u stadijum karcinoma može se prekinuti postupkom polipektomije i/ili mukozektomije, za koju je utvrđeno da smanjuje incidenciju i mortalitet kolorektalnog karcinoma (5,6).

Endoskopska mukozna resekcija je minimalno invazivna endoskopska procedura za uklanjanje tumora (benignih i malignih) digestivnog trakta. Navedena procedura podrazumeva ubrizgavanje tečnih rastvora, najčešće 0,9% rastvor natrijum-hlorida u submukozni sloj zida kolona, na taj način se proširuje submukozni prostor i odiže polip i tako obezbeđuje duboka i sigurna resekcija submukoze bez perforacije zida i nastanka transmuralne opekotine. Takođe, ubrizgavanje rastvora u submukozu olakšava sprovođenje intervencije jer tamponira arteriju koja hrani polip čime se smanjuje krvarenje nakon polipektomije, potpomaže se vazospazam, povećava se tkivni lividitet i elastična provodljivost na bazi polipa. Sa druge strane, pomaže u proceni resektabilnosti promene. Promena koja se odigne nakon ubrizgavanja rastvora adekvatna je za endoskopsku mukoznu resekciju, dok je promena koja se ne odigne nepodesna, a za takvu promenu postoji velika šansa da je zapravo i invazivni karcinom (7)

Sa uvođenjem endoskopske resekcije, došlo je do preusmeravanja uklanjanja velikih i složenih polipa sa radikalne hirurške intervencije, na tehnike koje za cilj imaju što veću poštedu creva i što manju invazivnost, čineći endoskopsku mukoznu resekciju najefektivnijom strategijom za prevenciju invazivnog kolorektalnog karcinoma, kao i za smanjenje mortaliteta, morbiditeta i troškova lečenja od kolorektalnog karcinoma (8).

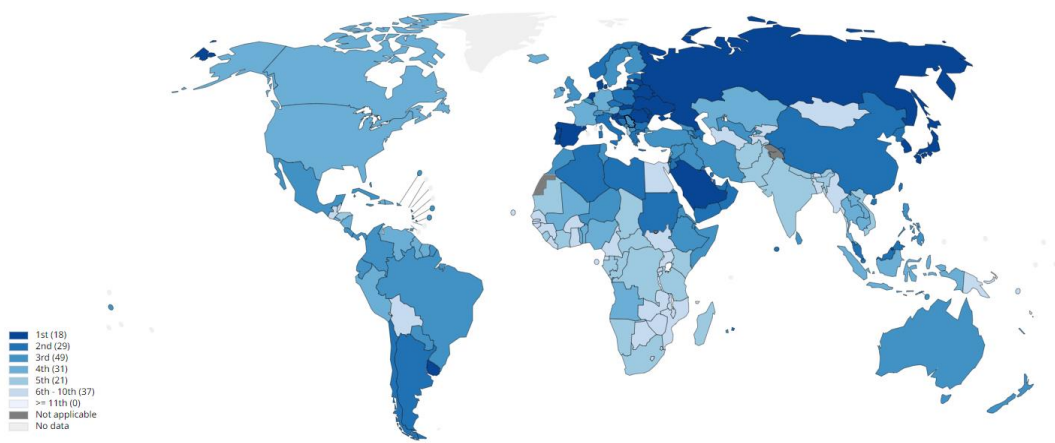
Iako svaka kolorektalna neoplazija ima maligni potencijal, polipi klasifikovani kao veliki kolorektalni polipi (≥ 20 mm u dijametru) nose još veći rizik za razvoj karcinoma (9,10). Oko 22% kolorektalnih karcinoma su metastatski pri početnoj dijagnozi, sa relativnom 5-godišnjom stopom preživljavanja od 14%.

Podaci iz literature pokazuju da je do 11% endoskopski uklonjenih kolorektalnih polipa već maligno (11). Pored toga, pokazano je da se 15% adenomatoznih lokalnih recidiva javlja nakon endoskopske resekcije, kao i da je oko 88% recidiva otkriveno nakon prve kontrolne kolonoskopije (12). U većini slučajeva, ovi lokalni recidivi se mogu lečiti endoskopski (13), međutim, neophodan je njihov kontinuirani nadzor u cilju ranog otkrivanja.

Prepoznavanje faktora koji doprinose nastanku maligniteta, kao i lokalnih prediktivnih faktora recidiva prethodno resekovanih polipa, može unaprediti prevenciju ove bolesti, prvenstveno kroz stratifikaciju pacijenata prema njihovom individualnom profilu rizika, kao i karakteristikama polipa.

1.1. Epidemiološke karakteristike kolorektalnog karcinoma

Kolorektalni karcinom čini oko 10% svih godišnje dijagnostikovanih karcinoma i smrtnih slučajeva povezanih sa malignitetom širom sveta (3). Kolorektalni karcinom predstavlja drugi najčešći karcinom koji se dijagnostikuje kod ženskog i treći kod muškog pola u svetu. Kod žena, incidencija i mortalitet su oko 25% niži nego kod muškaraca. Ove stope takođe variraju geografski, a najviše stope zabeležene su u najrazvijenijim zemljama. Na slici 1 prikazano je rangiranje i broj novodijagnostikovanih slučajeva kolorektalnog karcinoma u 2020. u svetu, kod osoba oba pola, svih uzrasnih grupa.



Slika 1. Rangiranje, broj novodijagnostikovanih slučajeva kolorektalnog karcinoma u 2020. u svetu, oba pola, svih uzrasnih grupa

Preuzeto iz: *World Health Organization, IARC* (<http://gco.iarc.fr/today>); *Data source: GLOBOCAN 2020 (3)*

U razvijenim regionima sveta, kolorektalni karcinom predstavlja treći najučestaliji karcinom, posle karcinoma dojke i pluća, sa skoro 2 miliona slučajeva dijagnostikovanih 2020. godine. U Aziji je najveći broj obolelih (1.009.400) i Evropi (519.820), a najmanji u Okeaniji (20.654) i Africi (66.198). Prema standardizovanim stopama incidencije koje iznose 19,5 na 100.000, kolorektalni karcinom je u svetu treći vodeći uzrok obolevanja, posle karcinoma pluća 22,4 na 100.000 i karcinoma dojke 47,8 na 100.000. Sveta stopa incidencije za kolorektalni karcinom u razvijenim zemljama je znatno veća (Evropa 30,4 na 100.000) u poređenju sa nerazvijenim zemljama (Afrika 8,4 na 100.000). U istočnoj i centralnoj Evropi standardizovana stopa incidencije za kolorektalni karcinom 25,5 na 100.000 je niža od zabeleženih stopa u zapadnoj

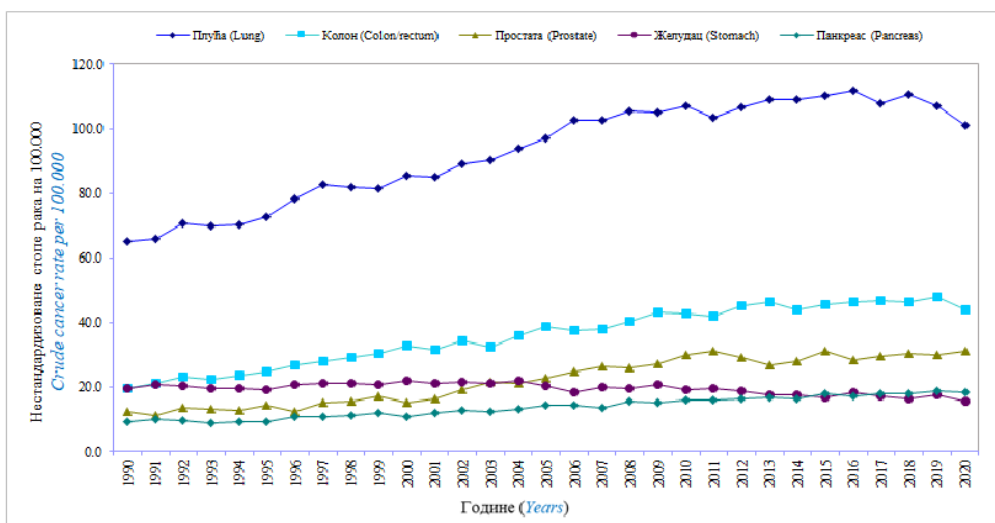
33,1 na 100.000, južnoj 31,1 na 100.000 i severnoj Evropi 30,5 na 100.000, dok osobe muškog pola obolevaju češće od ovog karcinoma, čak 1,1–1,6 puta (14). Procenjuje se da će se, uz kontinuirani napredak dijagnostike u zemljama u razvoju, nastaviti trend porasta incidencije kolorektalnog karcinoma u narednim godinama (3). Procenjuje se da će se globalno opterećenje od kolorektalnog karcinoma povećati za 56% između 2020. i 2040. godine, odnosno na više od 3 miliona novih slučajeva godišnje.

Prema podacima Međunarodne agencije za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer* – IARC) od kolorektalnog karcinoma godišnje umre skoro milion ljudi, čineći ga drugim vodećim uzrokom smrti od karcinoma u svetu (3). Takođe, procene za 2040. godinu pokazuju još veće povećanje broja smrtnih slučajeva od ove bolesti i to za 69%, odnosno na oko 1,6 miliona smrtnih slučajeva godišnje širom sveta (15). Usled ovako visokih stopa obolevanja i umiranja, kolorektalni karcinom predstavlja značajan javnozdravstveni problem u razvijenim zemljama sveta, ali i u Srbiji (3,15).

U visokorazvijenim zemljama primećuju se stabilni ili opadajući trendovi incidencije kolorektalnog karcinoma, što se prvenstveno pripisuje široko rasprostranjenim programima skrininga i korišćenju kolonoskopije u ovim zemljama, iako izmene životnog stila i promene u ishrani takođe mogu doprineti ovom trendu (16). Nasuprot tome, zabrinjavajući porast incidencije kolorektalnog karcinoma primećen je kod osoba mlađih od 50 godina, posebno karcinoma rektuma i levostranog karcinoma debelog creva (17–20). Iako genetski faktori, način života, gojaznost i životna sredina mogu uticati, tačni razlozi za ovo povećanje nisu u potpunosti shvaćeni.

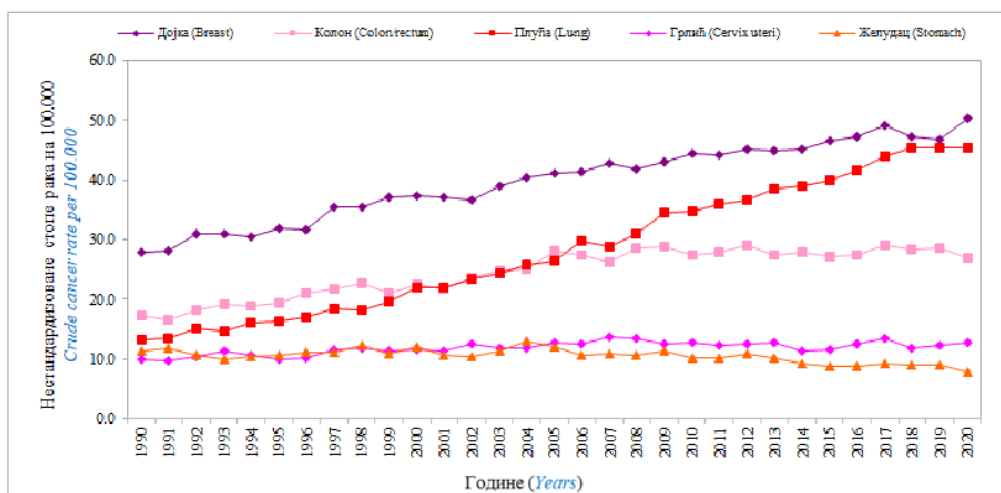
Prema podacima IARC-a u 2020. godini u Republici Srbiji je registrovano 5989 novoobolelih od kolorektalnog karcinoma, zbog čega se kolorektalni karcinom nalazi na trećem mestu najčešćih karcinoma u Srbiji i to na drugom mestu kod osoba muškog, a na trećem mestu kod osoba ženskog pola. Ukupni broj umrlih od kolorektalnog karcinoma u Srbiji u 2020. godini bio je 3356 što čini da bude drugi vodeći uzrok smrti od malignih bolesti u Srbiji (21). Ovo pokazuje da se u Srbiji kolorektalni karcinom otkriva kasno, u uznapredovalom stadijumu kada su znatno manje šanse za izlečenje. Na slikama 2 i 3 prikazane su nestandardizovane stope mortaliteta od vodećih lokalizacija raka, kod muškaraca i žena u Republici Srbiji, u periodu 1990–2020. godina.

Starosno standardizovana stopa incidencije za kolorektalni karcinom je 299,2 na 100.000 za celokupnu populaciju, a 326,0 na 100.000 za muškarce i 281,3 na 100.000 za žene (3). U Srbiji, kod oba pola, stope incidencije za kolorektalni karcinom rastu sa godinama starosti i najviše su kod muškaraca životne dobi 70–74 godina i kod žena sa 75 i više godina. Primećen je porast broja obolelih kod osoba koje su mlađe od 50 godina, kao u našoj zemlji, tako i u drugim zemljama. U Srbiji, kolorektalni karcinom je drugi vodeći uzrok smrti (posle karcinoma pluća) kod muške, a treći (posle karcinoma dojke i karcinoma grlića materice) kod ženske populacije. Standardizovana stopa mortaliteta za kolorektalni karcinom u Srbiji je 151,7 na 100.000 za celokupnu populaciju, 187,4 na 100.000 za muškarce i 123,5 na 100.000 za žene (3). Na osnovu stope mortaliteta, Srbija se ubraja u zemlje sa visokim mortalitetom. Stope mortaliteta za kolorektalni karcinom rastu kod oba pola sa godinama starosti i najviše su kod osoba sa 75 i više godina. Podaci iz 2000. godine pokazuju da je ukupno opterećenje društva ovim karcinomom u Srbiji procenjeno na 3,44 godine života korigovanih u odnosu na nesposobnost (engl. *disability-adjusted life years* – DALY) na 1.000 stanovnika dok je procentualno učešće izgubljenih godina života zbog onesposobljenosti (engl. *years of healthy life lost due to disability* – YLD) za kolorektalni karcinom iznosilo 7%, što je skoro duplo manje u poređenju sa Evropom (22).



Slika 2. Nestandardizovane stope mortaliteta od vodećih lokalizacija raka, muškarci, Republika Srbija, 1990–2020. godina

Izvor: *Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”*. *Maligni tumori u Republici Srbiji, 2020. Beograd, 2022.*



Slika 3. Nestandardizovane stope mortaliteta od vodećih lokalizacija raka, žene, Republika Srbija, 1990–2020. godina

Izvor: *Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”*. *Maligni tumori u Republici Srbiji, 2020. Beograd, 2022.*

1.2. Patofiziologija

Kolorektalni karcinom predstavlja maligni tumor koji se razvija iz ćelija sluznice debelog creva ili rektuma. Patofiziologija kolorektalnog karcinoma uključuje niz složenih procesa koji doprinose nekontrolisanom rastu i širenju malignih ćelija u okolno tkivo i organe. Jedan od glavnih faktora rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma je prisustvo prekanceroznih lezija, kao što su adenomatozni polipi, koji mogu da evoluiraju u karcinom (1).

Većina kolorektalnih karcinoma nastaje od polipa. Kolorektalni polipi različite veličine i morfologije, najčešće adenomatozni, predstavljaju jednu od najčešćih patoloških struktura uočenih tokom endoskopije gastrointestinalnog trakta. Razvoj adenoma do stadijuma karcinoma obuhvata niz promena u kojima normalni epitel debelog creva prolazi kroz više genetskih mutacija, dovodeći do citološke displazije i nastanka karcinoma (23, 24). Ovaj proces počinje sa aberantnom lezijom, koja se razvija u neoplastičnu prekursorsku leziju (polip), koji zatim napreduje u kolorektalni karcinom tokom perioda od 10-15 godina.

Trenutno se pretpostavlja da su ćelije porekla većine kolorektalnih karcinoma matične ćelije ili ćelije slične matičnim ćelijama. Ove karcinomske matične ćelije predstavljaju rezultat progresivne akumulacije genetskih i epigenetskih promena koji inaktiviraju tumor-supresorske gene a aktiviraju ih onkogeni. Karcinomske matične ćelije nalaze se u osnovi sluznice debelog creva i neophodne su za inicijaciju i održavanje rasta tumora (25, 26). Istraživanje regulatornih mehanizma koji kontrolišu rast ovih matičnih ćelija predstavljaju područje koje bi moglo obezbediti nove terapijske opcije i preventivne postupke (27, 28). Uopšteno, postoje dva glavna puta formiranja prekursorskih lezija: tradicionalni adenom-karcinom put (koji se takođe naziva sekvenca hromozomske nestabilnosti) koji dovodi do 70–90% slučajeva kolorektalnih karcinoma, i nazubljeni put neoplazije (koji dovodi do 10-20% kolorektalnih karcinoma). Pomenuti mehanizmi predstavljaju različite višestruke genetske i epigenetske događaje koji se odvijaju u prilično uređenom sekvencijalnom redu (29). Fenotipovi hromozomske nestabilnosti tipično se razvijaju nakon genomskih događaja koje je pokrenula APC mutacija, praćena aktivacijom RAS ili gubitkom funkcije TP53. Suprotno tome, nazubljeni put neoplazije je povezan sa RAS i RAF mutacijama, i epigenetskom nestabilnosti, koju karakteriše fenotip izazvan metilacijom CpG ostrva, koja dovodi do stabilnih i nestabilnih formi mikrosatelita karcinoma. Skorašnje studije, identifikovale su i novije markere i fenotipske podtipove karcinoma na osnovu prisutne mutacije.

Faktor rasta vaskularnog endotela (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor* – VEGF) predstavlja važan regulator angiogeneze, tj. formiranja novih krvnih sudova iz endotela već postojeće vaskulature. Angiogeneza je rani događaj u genezi tumora i igra važnu ulogu u omogućavanju rasta tumora snabdevanjem tumora hranljivim materijama, kiseonikom i faktorima rasta potrebnim za proliferaciju tumora. Postoji značajna povezanost ekspresije VEGF sa uznapredovalom fazom i lošom prognozom kod obolelih od kolorektalnog karcinoma. U studiji koja je ispitala ulogu VEGF-a, 56% kolorektalnih karcinoma je eksprimovalo VEGF u poređenju sa 17% normalnih ćelija sluzokože, sa značajno višim nivoima ekspresije u tumorskim ćelijama. Metastaze u jetri i limfnim čvorovima su takođe bile značajno povezane sa povišenom ekspresijom VEGF. Ukupno 5-godišnje preživljavanje pacijenata sa negativnom ekspresijom VEGF-a bilo je 84% , dok je sa pozitivnom ekspresijom bilo 40% (30,31).

Receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) je prekomerno izražen kod mnogih vrsta karcinoma, posebno kod kolorektalnog karcinoma, i povezan je sa agresivnijom bolešću. Aktiviranje mutacija u KRAS, malom G-proteinu, korelira sa lošim odgovorom na anti-EGFR antitela u kolorektalnom karcinomu (32). Procenjuje se da je do 80% svih kolorektalnih karcinoma posledica hromozomske nestabilnosti, koju karakteriše mutaciona aktivacija onkogeno (KRAS) i gubitak aktivnosti gena za supresor tumora (APC, p53, SMAD4).

Mutacije u BRAF genu mogu se naći kod do 18% pacijenata sa kolorektalnim karcinomom i povezane su sa kraćim preživljavanjem (33). Mutacija BRAF gena koji kodira serin/treonin specifičnu protein kinazu B-Raf, je dominantan događaj kod karcinoma sa lošom prognozom. BRAF mutacija dovodi do konstitutivne aktivacije puta protein kinaze aktivirane mitogenom (MAPK), što je neophodno za proliferaciju ćelija i progresiju tumora. Do 80% svih BRAF mutacija su V600E mutacije (33).

Status visoke mikrosatelitske nestabilnosti (MSI-H) se nalazi u 10–15% slučajeva kolorektalnog karcinoma i predstavlja snažan prognostički faktor povoljnih ishoda, kao npr. niži stadijum pri postavljanju dijagnoze (34,35). Međutim, njegova prognostička vrednost varira u zavisnosti od stadijuma tumora, lokacije tumora i statusa BRAF mutacije.

1.2.1. Karcinom leve i desne strane kolona

Molekularne karakteristike karcinoma desnog (proksimalnog) dela debelog creva razlikuju se od karcinoma sa levog (distalnog) debelog creva i karcinoma rektuma. Pored molekularnih, embrioloških i bioloških razlika, postoje i anatomske razlike između levostranih i desnostranih kolorektalnih karcinoma. Strana javljanja ima ključnu ulogu, posebno u metastatskom okruženju i sve je više prepoznata kao prediktivni marker odgovora na anti-EGFR lekove (36).

1.2.2. Molekularni podtipovi kolorektalnog karcinoma

Na osnovu ekspresije gena kolorektalni karcinom je klasifikovan u četiri molekularna podtipa (konsenzus molekularni podtipovi [CMS] 1–4) (37). Geni ili putevi umešani u njihov razvoj jedinstveni su za svaki CMS (MSI imuni [CMS1], kanonski [CMS2], metabolički [CMS3] i mezenhimski [CMS4]). Desnostrani kolorektalni karcinomi su češći MSI-imuni i metabolički tumori (38). Iako se bočnost i status mutacije (RAS ili RAF) tumora prepoznati kao faktori koji pomažu u odabiru sistemskih tretmana, CMS klasifikacija se još uvek istražuje u kliničkim ispitivanjima kao prognostički ili prediktivni marker.

1.3. Simptomi i rano otkrivanje bolesti

Kolorektalni karcinom se vrlo dugo razvija asimptomatski, a kada se pojave prvi simptomi, to su najčešće: rektalno krvarenje, anemija i bol u stomaku. Međutim, pri pojavi simptoma većina pacijenata je već u podmakloj fazi bolesti koja je agresivna, i često metastatska. U trenutku

postavljanja dijagnoze, oko 22% kolorektalnih karcinoma su metastatski, a relativna 5-godišnja stopa preživljavanja je 14%. Postavljanje dijagnoze u uznapredovalom stadijumu jedan je od ključnih razloga lošijeg preživljavanja velikog broja osoba sa kolorektalnim karcinoma širom sveta. Nasuprot ovim podacima, ukoliko se bolest otkrije u prekanceroznom stadijumu (dobročudni polip) ili dok je bolest lokalizovana, moguće je kompletno izlečenje kod čak 71–90% slučajeva. S obzirom da se rano otkrivanje i odstranjivanje premalignih i početnih malignih lezija, pokazalo kao veoma važno u prognozi kolorektalnog karcinoma, rana detekcija se može ostvariti uvođenjem skrining programa za rano otkrivanje bolesti u presimptomatskoj fazi (39).

Skrining po svojoj definiciji podrazumeva skup aktivnosti i mera usmerenih na rano otkrivanje bolesti kod naizgled zdravih osoba, tj. osoba koje nemaju simptome bolesti (40). Organizovani skrining predstavlja masovno pozivanje ciljane populacije na testiranje i tumačenje dobijenih rezultata uz strogu kontrolu kvaliteta i redovnog izveštavanja. Organizovani skrining se vrši u ciklusima od po nekoliko godina u zavisnosti od vrste skrininga i organizacionih i materijalnih mogućnosti (40). Preporuke Svetske zdravstvene organizacije (SZO), kao i brojne naučne studije, ukazuju da je sprovođenje organizovanog skrininga na čitavoj teritoriji države jedna od najboljih metoda u ranom otkrivanju raka (41).

Program skrininga za kolorektalni karcinom značajno doprinosi poboljšanju zdravlja stanovništva i važan je u postizanju efikasne prevencije i kontrole kolorektalnog karcinoma u zemljama sa visokim opterećenjem ovom bolešću, jer preventivne mere omogućavaju otkrivanje malignih tumora i polipa debelog creva u početnim stadijumima, čime se stvaraju uslovi za kompletno izlečenje (42).

Skrining programi za kolorektalni karcinom se sprovode već više od 10 godina u nekim visokorazvijenim zemljama sveta, u cilju otkrivanja kolorektalnog karcinoma u ranoj fazi i poboljšanja preživljavanja ovih pacijenata. Poslednjih godina registruje se stalni pad incidencije kolorektalnog karcinoma, usled implementacije skrining programa i podizanja svesti o zdravom načinu života. Preživljavanje se takođe produžilo, kako zbog rane dijagnoze, tako i zbog uvođenja personalizovane terapije i šireg znanja o biologiji tumora. Međutim, u zemljama u razvoju kolorektalni karcinom ostaje značajno opterećenje za javno zdravlje (43).

Skrining programom za kolorektalni karcinom predviđa se obuhvat stanovništva oba pola starosti od 50 do 74 godine, i sprovođenje u petogodišnjim intervalima. Kao skrining test koristi se test na okultno krvarenje u stolici (engl. *fecal occult blood test* – FOBT), a preporučuje se upotreba imunohistohemijskih testova za čiju upotrebu nije potrebna, tzv. bela dijeta, a njihova visoka senzitivnost omogućava da se test uradi samo u jednom uzorku. Procenjuje se da će od svih osoba koje urade FOBT pozitivnih biti 5-10%. Osobe pozitivne na FOBT se upućuju na kolonoskopiju koja predstavlja zlatni standard za postavljanje dijagnoze, kako bi se utvrdio razlog prisustva krvi u stolici. Ukoliko se otkriju prekancerozne lezije (polipi) neophodna je endoskopska resekcija, sem polipa male veličine u rektumu i sigmoidnom kolonu, promera ispod 5 mm, jer se oni sa velikom verovatnoćom mogu svrstati u hiperplastične polipe (22).

Otkrivanjem promena u ranom stadijumu bolesti, kada je ona izlečiva, postiže se smanjenje broja novoobolelih i umrlih od kolorektalnog karcinoma, mogućnost otkrivanja kolorektalnog karcinoma u ranom stadijumu, unapređenje dijagnostičkih procedura i modaliteta lečenja kolorektalnog karcinoma, poboljšanje kvaliteta života obolelih i njihovih porodica i stvaranje i održavanje neophodnog standarda usluga na primarnom, sekundarnom i tercijalnom nivou zdravstvene zaštite. Poseban akcenat pritom se stavlja na podizanje svesti o značaju

skrininga, poboljšanje kapaciteta zdravstvenih ustanova, uspostavljanje adekvatnog sistema prikupljanja i upravljanja podacima dobijenih skriningom i sprovođenje kontrole kvaliteta usluga za prevenciju malignih tumora (22).

1.4. Faktori rizika

Postoje brojni faktori rizika koji utiču na pojavu kolorektalnog karcinoma. U opštoj populaciji, apsolutni rizik za oboljevanje od kolorektalnog karcinoma iznosi 4,3% (44), a faktori rizika za kolorektalni karcinom mogu se podeliti na promenljive i nepromenljive faktore rizika. U nepromenljive faktore rizika spadaju: uzrast, pol, rasa, inflamatorne bolesti creva i nasledni faktori.

Više od 90% obolelih od kolorektalnog karcinoma ima preko 50 godina (45), a kolorektalni karcinom se češće javlja u muškoj populaciji (odnos polova 1,4:1). U opštoj populaciji, procenjeno je da jedan od 26 muškaraca i jedna od 40 žena oboli od kolorektalnog karcinoma (45). Kolorektalni karcinom se češće otkriva kod pripadnika crne rase (46).

Nakon postavljanja dijagnoze inflamatorne bolesti creva, rizik za nastajanje kolorektalnog karcinoma se povećava nakon 8-10 godina, tako što se povećava rizik obolavanja za 2% posle 10 godina, a i do 18% posle 30 godina od inicijalne dijagnoze (47). Pozitivnu porodičnu anamnezu ima oko 20% novoobolelih od kolorektalnog karcinoma. Kod hereditarnih oblika bolesti, karcinom nastaje kao posledica nasleđenih germinativnih mutacija određenih gena, međutim, mutacije se mogu razviti i kao spontane "de novo" mutacije. Hereditarni sindromi udruženi sa kolorektalnim karcinomom mogu biti hereditarni polipozni ili nepolipozni sindromi. U polipozne sindrome ubrajaju se: hamartomatozni polipozni sindromi (Cowden, Peutz-Jeghers i juvenilna polipoza), atenuirani FAP, familijarna adenomatozna polipoza (FAP) i MYTH povezana polipoza (engl. *MYTH associated polyposis*), dok se u nepolipozne sindrome ubrajaju: hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC), familijarni kolorektalni kancer X sindrom i Lynch-ov sindrom (46).

U promenljive faktore rizika za pojavu kolorektalnog karcinoma spadaju: gojaznost, fizička neaktivnost, ishrana u kojoj su u značajnoj meri zastupljene prerađevine od mesa, rafinirani ugljeni hidrati, crvena mesa i zasićene masne kiseline, pušenje, alkohol, lekovi, dijabetes melitus i insulinska rezistencija.

U odnosu na osobe sa normalnim indeksom telesne mase, gojazne osobe imaju za 50% veću šansu da obole od kolorektalnog karcinoma. Međutim, osobe koje se redovno bave fizičkom aktivnošću imaju za 25% manji rizik obolavanja od kolorektalnog karcinoma (46). Ishrana bogata prerađevinama od mesa, rafiniranim ugljenim hidratima, crvenim mesom i zasićenim masnim kiselinama dovodi do povećavanja rizika za nastanak kolorektalnog karcinoma. Osobe koje redovno konzumiraju prerađevine od mesa i crveno meso imaju 1,22 puta veći rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma u odnosu na osobe koje ih ne konzumiraju (48), dok korišćenje povrća i voća i drugih namirnica koje sadrže visok procenat dijetetskih vlakana, kao i redovna konzumacija vitamina D i kalcijuma smanjuje rizik obolavanja od kolorektalnog karcinoma (46).

Smatra se da pušači imaju 1,18 puta veći rizik da obole od kolorektalnog karcinoma u odnosu na nepušače, a pušenje češće dovodi do pojave karcinoma koji uključuju molekularne abnormalnosti, kao što je mikrosatelitna nestabilnost i uvećava rizik od razvoja prevashodno karcinoma rektuma (49).

Svakodnevna konzumacija 2-3 alkoholna pića povećava rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma, i to 20%, dok ukoliko se konzumira više od 3 alkoholna pića svaki dan uvećava ovaj rizik na 40%. Zbog razlike u metabolizmu alkohola koja zavisi od hormona, ova povezanost je jača kod muškaraca (50).

U lekove koji utiču na izmenjen rizik obolevanja od kolorektalnog karcinoma spadaju: nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), hormonski preparati, ACE-inhibitori i oralni bisfosfonati (46).

Dijabetes melitus je takođe poznat kao faktor rizika za razvoj različitih vrsta karcinoma, pogotovo u udruženom dejstvu sa drugim riziko faktorima kao što su sedentarni način života i gojaznost (46).

1.5. Klasifikacija polipa

Poznavanje klasifikacije kolorektalnih polipa je ključno za pravilan tretman, praćenje i sprečavanje razvoja kolorektalnog karcinoma.

1.5.1. Pariska klasifikacija

Pariska klasifikacija usvojena je 2005. godine, a nastala je modifikacijom Kudo klasifikacije za rani kolorektalni karcinom koja je objavljena 1993. godine. Ona omogućava predikciju uznapredovale histologije i invazivnog karcinoma (tip lezije IIc) i u vezi je sa sprovođenjem endoskopske resekcije u punom obimu (51).

Primena prihvaćenog sistema klasifikacije ima mnoge potencijalne prednosti, uključujući standardizaciju morfološkog opisa i poboljšanje kategorizacije lezija. Na ovaj način postiže se bolje razumevanje varijacija u karakteristikama lezija, procenjuje se morfologija lezija, kao i izbor specifičnog tretmana, što potom omogućava razvoj algoritama nadzora (52).

Evropsko udruženje gastrointestinalnih endoskopista (engl. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* – ESGE) morfologiju sesilnih i flet polipa opisuje prema Pariskoj klasifikaciji (53). Pariska klasifikacija površinskih lezija podeljena je u nekoliko grupa i polipi su označeni na sledeći način:

(Ip) Pedunkularni

(Isp) Semipedunkularni

(Is) Sesilni, viši od visine zatvorenog forcepsa (2,5 mm)

(IIa) Lako odignuti, ispod visine zatvorenog forcepsa (2,5 mm)

(IIb) Kompletno ravna promena, bez izbočenja preko površine mukoze

(IIc) Lako ulegnuta, ispod površine mukoze, ali ne više od 1,2 mm

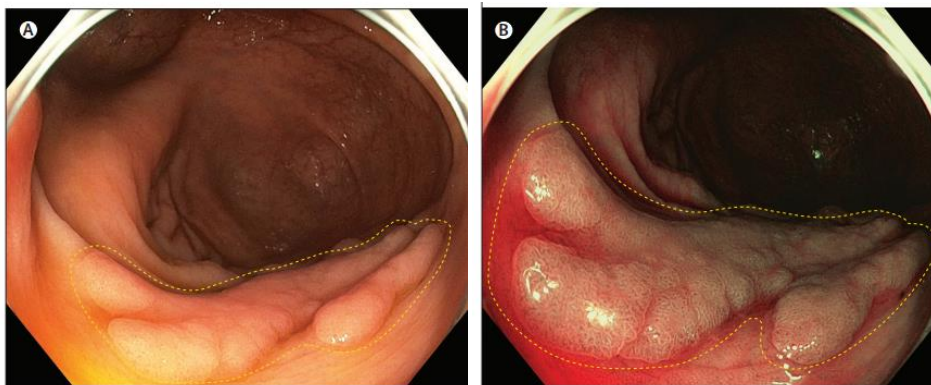
(III) Ekskavirana, ulcerisana promena, duboka ulceracija ispod površine mukoze više od 1,2 mm

U okviru Pariske klasifikacije, polipoidne lezije mogu biti sa pedunkularne (0-Ip), sesilne (0-Is) ili mešoviti tip (0-Isp). Nopolipoidne lezije su ili blago uzvišene, grupisane od 0-IIa

(elevacija 2,5 mm iznad nivoa sluzokože), ili neuobičajeno potpuno ravne (0-IIb) ili blago ispod nivoa sluzokože (0-IIc) (54).

1.5.2. Klasifikacija polipa sa bočnim širenjem

Pored već opisanih polipoidnih i nepolipoidnih lezija, lezije koje se klasifikuju kao 0-IIa i 0-IIb lezije od 10 mm u prečniku sa niskom vertikalnom osom, ali sa bočnim širenjem duž unutrašnjeg luminalnog zida nazivaju se tumori sa bočnim širenjem (engl. *laterally spreading tumors*). Tumori sa bočnim širenjem mogu biti ili adenomatozne ili seretidne (nazubljene) lezije. Adenomatozni tumori sa bočnim širenjem su dalje podeljeni prema njihovoj površinskoj morfologiji, na granularne i glatke ili negranularne. Ovaj sistem klasifikacije ima važne implikacije za rizik od submukozne invazije (53,55). Trenutno postoji tendencija u kliničkoj praksi da se lezije 0-Is, 0-Isp i 0-IIa grupišu zajedno, i opisuju kao sesilne (53).



Slika 4. Slika visoke rezolucije ravnog polipa sa bočnim širenjem (A) Slika visoke rezolucije sa belom svetlosti. (B) Bliži pogled, korišćenjem eng. *narrow band imaging* — endoskopske tehnike slikanja koja bliže prikazuje mukoznu površinu i pomaže u detekciji i diferencijalnoj dijagnozi lezija kolona. Žuta isprekidana linija prikazuje granice lezije.

Preuzeto iz: Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467-1480. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0. (1)

1.5.3. Kudo pit-pattern klasifikacija polipa

Kudo pit-pattern takođe može biti korišćen za dalju karakterizaciju lezija. Danas su dostupni savremeni endoskopi sa poboljšanjem sistema slike (eng. *Narrow band imaging (NBI) HDTV (high definition television)*), koji se ne koriste rutinski. Pit-patern tip V identifikovan na ovaj način pouzdano predviđa submukoznu invaziju, dok tip III ukazuje na neinvazivnu bolest (56,57).

1.6. Veličina lezija, endoskopska mukozna resekcija i rizik od maligniteta

Veličina polipoidnih i nepolipoidnih lezija koje se prema preporukama ESGE-a izražavaju u milimetrima, predstavlja dodatni prediktivni faktor za procenu rizika od invazivnog karcinoma omogućavajući mnogo precizniju stratifikaciju rizika u zavisnosti od morfologije i veličine lezije. Prema ESGE preporukama savetuje se resekcija svih otkrivenih polipa osim diminutivnih (≤ 5 mm) polipa rektuma i rektosigme, jer se oni sa velikom verovatnoćom mogu svrstati u hiperplastične polipe (54).

1.6.1. Veliki kolorektalni polipi

Pokazano je da se rizik od nepotpunog uklanjanja polipa uvećava sa povećanjem veličine polipa (58). „Veliki polipi“ se generalno definišu kao polipi veličine ≥ 20 mm i predstavljaju polipe koji imaju veću verovatnoću za uznapredovalu displaziju i pojavu karcinoma (59). Zaista, termin „uznapredovali adenom“ (60) uveden je kako bi se naglasio klinički i histopatološki značaj polipa veličine ≥ 20 mm. Sa napretkom u razvoju tehnika uklanjanja polipa, lečenje velikih polipa se preusmerilo sa hiruške operacije na endoskopsku resekciju, koristeći nove metode kao što su endoskopska mukozna resekcija (EMR) i endoskopska submukozna disekcija (ESD).

Endoskopska polipektomija smanjuje očekivanu incidenciju kolorektalnog maligniteta kod pacijenata sa adenomima za približno 80%. Oko 90% adenomatoznih lezija su zapravo veličine ≤ 10 mm, pa je konvencijalna polipektomija omčom prihvaćeni tretman duže od tri decenije. Međutim, procena i izbor tretmana za lezije koje su veće od 20 mm u maksimalnom prečniku je oblast koja je u razvoju (8). Iako se mogu ukloniti različitim tehnikama, sa ciljem potpune resekcije i prevencije kolorektalnog karcinoma, lečenje velikih polipa može biti relativno složeno i izazovno.

1.7. Lečenje

Poslednjih godina, uloženi su veliki naponi i ostvaren je značajan napredak u razumevanju patofiziologije kolorektalnog karcinoma. Posledično su proširene i mogućnosti lečenja kolorektalnog karcinoma, koje uključuju endoskopsku resekciju, hiruršku lokalnu eksciziju, preoperativnu radioterapiju i sistemsku terapiju, zatim opsežnu hirušku intervenciju za uznapredovalu bolest, lokalnu ablativnu terapiju kod prisustva metastaza i palijativnu hemoterapiju, ciljanu terapiju i imunoterapiju. Primena navedenih procedura za lečenje efikasno je smanjila progresiju kolorektalnog karcinoma i produžila ukupno preživljavanje obolelih osoba (43). S obzirom da bolest postaje simptomatska tek u poodmakloj fazi, širom sveta sprovode se organizovani skrining programi koji imaju za cilj rano otkrivanje bolesti i smanjenje morbiditeta i mortaliteta od kolorektalnog karcinoma.

1.7.1. Endoskopska mukozna resekcija

Endoskopska mukozna resekcija (EMR) je endoskopska tehnika za uklanjanje ravnih i sesilnih lezija koje se nalaze na mukozi bilo kog dela gastrointestinalnog trakta (GIT-a) (61). Razvijena je prvobitno u Japanu, u cilju resekcije intramukoznih karcinoma želuca, ali je za kratko vreme svoju primenu našla i u terapijskoj resekciji skoro svih intramukoznih promena GIT-a (malignih ili premalignih) (62). Jedna od glavnih prednosti ove tehnike je ta što dozvoljava resekciju velikih polipa koji bi inače zahtevali radikalnu operaciju (63). U cilju rane detekcije neoplazmi GIT-a pokazano je da najvažniju ulogu ima sekundarna prevencija, tj. rano dijagnostikovanje i uklanjanje prekanceroznih ili početnih malignih lezija. Rano dijagnostikovanje može se postići masovnim skrining programima ili pri gastroenterološkim pregledima na koje pacijenti dolaze usled različitih simptoma (64). Trend opadanja stope incidencije i stope mortaliteta kolorektalnog karcinoma se uglavnom pripisuje širokom prihvatanju skrininga sa polipektomijom.

Tehnike EMR su se proširile paralelno sa napretkom endoskopske slike, tehnologije i alata. Optimalne tehnike treba da budu efektivne, bezbedne i efikasne. Karakteristike kolorektalnih lezija, uključujući lokalizaciju, veličinu, morfologiju i histologiju, utiču na izbor optimalne metode uklanjanja (65). EMR u bloku (engl. *en bloc*) se primenjuje za resekciju promena koje su u prečniku do 20 mm, a za resekciju većih promena koristi se metoda „parče po parče“ (engl. *piece meal*). U zavisnosti od morfologije i veličine preporučene su različite tehnike resekcije kolorektalnih polipa što je prikazano na šemi 1.

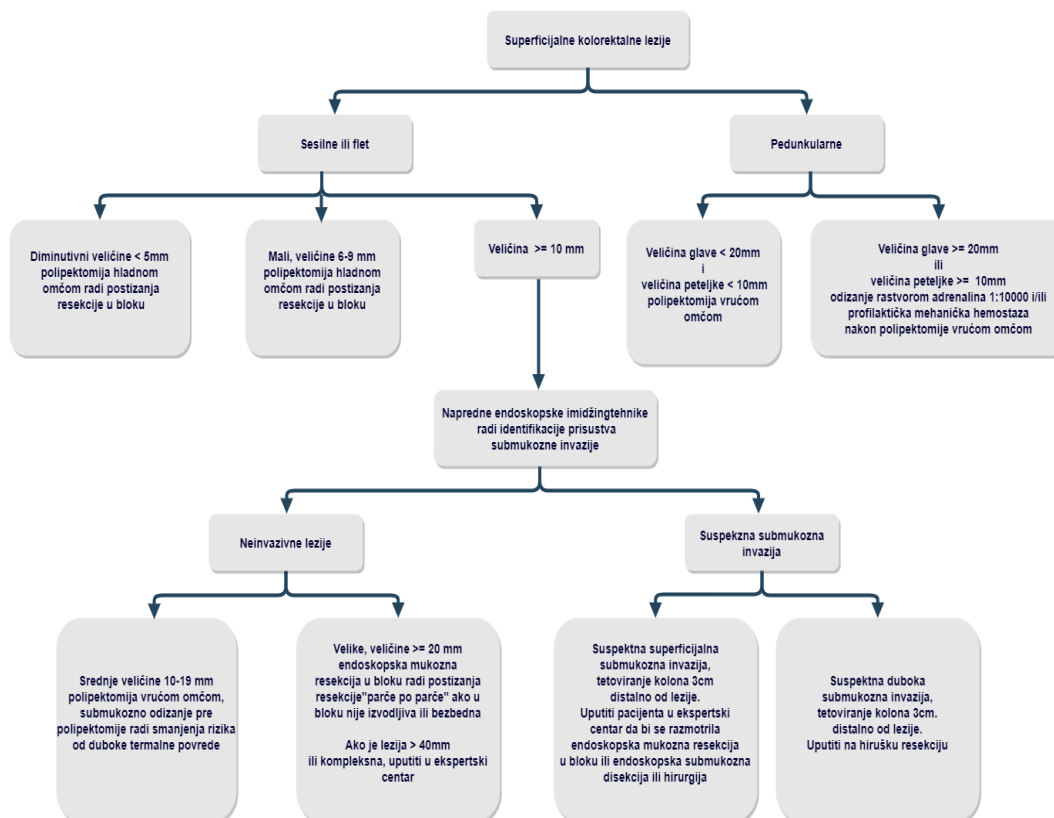
EMR-om se uklanja deo zida debelog creva u kome je sadržana mukoza, muscularis mukoza i potpuno ili delimično, submukozni sloj. Ovom tehnikom se uklanjaju dobroćudni adenomi sa različitim stepenom atipije, ali i rani kolorektalni karcinomi sa minimalnim rizikom od metastaza u limfne čvorove (67). Primarni cilj EMR je potpuno i bezbedno uklanjanje kolorektalne lezije i prevencija kolorektalnog karcinoma (65).

1.7.2. Optička dijagnoza

Pre nego što započne resekciju, endoskopista treba pažljivo i detaljno da pregleda leziju i napravi razliku između resektabilne lezije od onih koje su potencijalno zahvaćene submukoznom invazijom. Ovo je veoma važno jer može rezultirati drugačijim endoskopskim pristupom ili upućivanjem na hirurško lečenje, kako bi se osiguralo potpuno uklanjanje promene (68). Veliki broj studija, uključujući i nekoliko meta-analiza, pokazao je da je rutinska optička dijagnostika kolorektalnih lezija izvodljiva u kliničkoj praksi i uporediva sa trenutnim referentnim standardom, tj. sa histopatološkom dijagnostikom (69,70). Stepem poverenja endoskopiste u optičku dijagnostiku kolorektalnih lezija je važan faktor u primeni ove procedure u kliničkoj praksi (71).

Veličina polipa je jedan od najvažnijih faktora rizika za nastanak maligniteta. U velikoj prospektivnoj studiji, invazivni karcinom nije pronađen u adenomima od 5 mm ili manjim, dok su polipi 6-15 mm, 16-25 mm, 26-35 mm i veći od 35 mm imali redom 2%, 19%, 43% i 76% veći rizik od nastanka invazivnog karcinoma (72). Težina resekcije zavisi od lokalizacije lezije, tj. lezije desnog kolona su teže za resekciju zbog smanjenog opsega mobilnosti, veće učestalosti sesilne morfologije i relativno tankog zida desnog kolona (73).

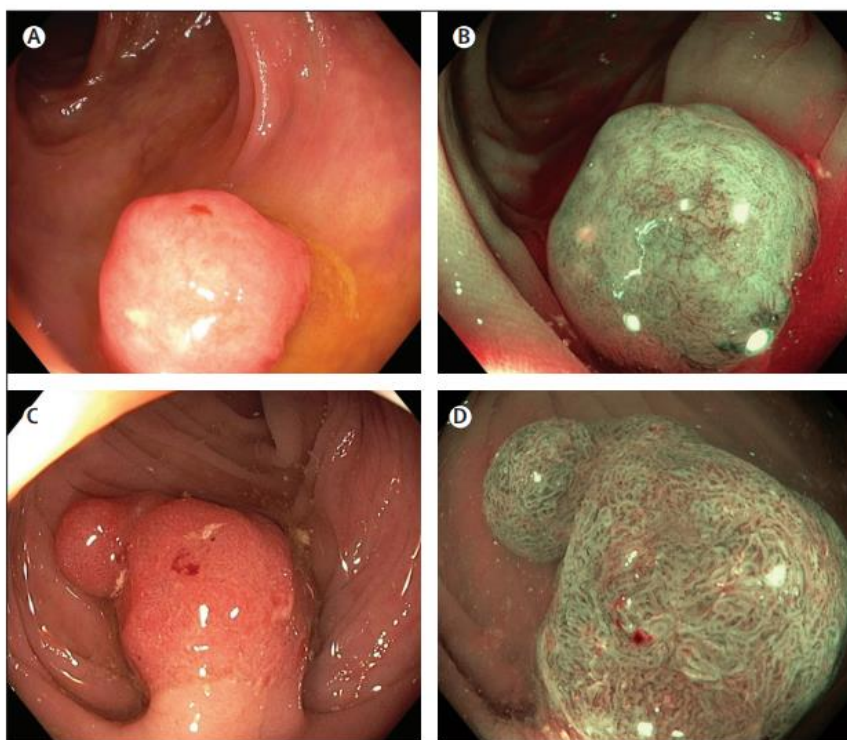
Morfologija polipa, koja se klasifikuje prema Pariskoj klasifikaciji, daje informacije u pogledu rizika od maligniteta i submukozne invazije. EMR-om se uklanjaju pedunkularne (Ip), sesilne (Is) i ravne neoplazme (O-II), tumori sa bočnim širenjem, rani karcinomi kolorektuma ograničeni na mukozni ili submukozni sloj. Polipi koji imaju depresivnu komponentu (O-IIc) ili su O-Is ili O-IIa+I su povezani sa većom stopom submukoznog invazivnog karcinoma (74).



Šema 1. Tehnike resekcije kolorektalnih polipa

Preuzeto iz: *Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline DOI: <https://dx.doi.org/10.1055/s-0043-102569> | Endoscopy 2017; 49(03):270-97. (53)*

Iskusni endoskopista, na osnovu gore navedene klasifikacije i u kombinaciji sa (virtuelnom) hromoendoskopijom, može da predvidi stepen agresivnosti karcinoma i identifikuje histološke podtipove, tj. da endoskopski ispita leziju. (75,76). Za predviđanje stepena displazije koriste se sistem klasifikacije prema *pit-pattern*-u koju je predložio Kudo, vaskularna šara prema Sano klasifikaciji ili u novije vreme *Narrow-Band Imaging Internacional Colorectal endoscopic* (NICE) kriterijumi (63). Godine 2014. objavljena je klasifikacija *Japan Narrow Band Imaging Expert Team* (JNET klasifikacija) kojom je dokazano da je korišćenje *Narrow Band Imaging* (NBI) tehnike sa uvećanjem imalo potencijala da poveća stopu poverenja i omogući endoskopistima da razlikuju maligne od benignih neoplazija (77,78). Multicentrična, prospektivna studija pokazala je da je NICE klasifikacija identifikovala lezije sa dubokom invazijom sa senzitivnošću i specifičnošću od 58% i 96% i imala je pozitivnu prediktivnu vrednost i negativnu prediktivnu vrednost od 42% i 98% (79).



Slika 5. Fotografija belim svetlom i *narrow band imaging* T1 kolorektalnog karcinoma

Fotografije T1 kolorektalnog karcinoma sa belim svetlom (A i C) i *narrow band imaging* (B i D). *Narrow band imaging* može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi različitih subtipova lezija kolona (adenomi, hiperplastični polipi), kao i u identifikaciji oblasti u okviru polipa koje su sumnjive na invazivni rast (npr. T1 karcinom).

Preuzeto iz: Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. Lancet. 2019;394(10207):1467-1480. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0. (1)

Size, Morphology, Site, Access (SMSA) sistem za skorovanje je kompozitni metod procene težine resekcije polipa. Prema SMSA polip se skoruje na osnovu veličine (1-9 poena), morfologije (1-3 poena), lokalizacije (1-2 poena) i pristupa (1-3 poena). Polipima se tada

dodeljuje ukupan skor, sa odgovarajućim nivoima složenosti: nivo 1 (4-5 poena), nivo 2 (6-9 poena), nivo 3 (10-12 poena) ili nivo 4 (> 12 poena). Koristeći ovaj skoring sistem i sopstveno iskustvo i veštinu, endoskopista može da proceni teškoće za izvođenje EMR, procenjujući koji polipi su pod povećanim rizikom za neuspešanu EMR i da uputi pacijenta iskusnijem endoskopisti ili hirurgu ako je to potrebno (80, 81).

1.7.3. Tehnike endoskopske mukozne resekcije

Tri najčešće tehnike za uklanjanje velikih polipa su EMR vrućom omčom (engl. *hot-snare*, HS-EMR), EMR hladnom omčom (engl. *cold-snare*, CS-EMR) i EMR pod vodom (engl. *underwater*, U-EMR). I HS-EMR i CS-EMR su varijacije EMR-a potpomognute ubrizgavanjem odgovarajućeg rastvora koji se koristi za odvajanje polipa od *muscularis propria-e*, nakon čega se polip uklanja omčom. Kod HS-EMR ovo se izvodi sa elektrohirurškim kauterom, dok se kauter ne koristi u CS-EMR. Kod U-EMR nije indikovana submukozna aplikacija rastvora. Umesto toga, uranjanjem u vodu sluzokoža “pluta” i na taj način je odvojena od *muscularis propriae*. Uobičajeno, lezija se zatim uklanja elektrohirurškim kauterom, iako bi se teoretski mogla koristiti i hladna omča (82).

Submukozna aplikacija rastvora se vrši pomoću uvlačenja igle za ubrizgavanje kroz radni kanal endoskopa. Za velike lezije potrebno je višestruko ubrizgavanje duž oboda lezije radi postizanja zadovoljavajućeg odizanja. Može se koristiti statička ili dinamička tehnika ubrizgavanja. U dinamičkoj tehnici ubrizgavanje se vrši dok se menja položaj igle (83). Postoje različite supstance koje se mogu koristiti za submukozno odizanje, a najčešće korišćena supstanca je fiziološki rastvor (84). U studiji koja je ispitivala korišćenje drugih rastvora (50% rastvor glukoze, natrijum hijaluronat, sukcinilovani želatin, hidroksietil skrob, itd.) nije dokazana prednost bilo koje pojedinačne supstance u smislu potpune resekcije polipa (73).

U praksi se koriste različiti rastvori, a jedan od najčešće korišćenih adjuvanasa u injekciji je razblažen epinefrin (1:10,000-200,000), koji zbog smanjenja intraproceduralnog krvarenja pomaže u održavanju čistog polja resekcije (85). Ove prednosti su prikazane u meta-analizi koja pokazuje da je razblaženi epinefrin smanjio rano postpolipektomno krvarenje tokom EMR kolorektalnih polipa od 20 mm ili većih (86). Štaviše, smanjeni vaskularni protok uzrokovan epinefrinom takođe može pomoći u odlaganju reapsorpcije tečnosti, čime se produžava trajanje submukoznog odizanja lezije (85).

1.7.3.1. Endoskopska mukozna resekcija vrućom omčom (HS-EMR)

U HS-EMR, submukozno odizanje praćeno je HS resekcijom, pri čemu električna struja pretvorena u toplotu presecajući tkivo gde je omča zatvorena. Ovo može omogućiti *en bloc* resekciju, ablaciju tkiva polipa na ivici i kauterizaciju manjih krvnih sudova za ublažavanje intraproceduralnog krvarenja (87).

Električnu struju napajaju elektrohirurške generatorske jedinice (*Electrosurgical generator units* – ESU). Dve glavne vrste struje su koagulaciona i resekciona struja (CUT), koje se razlikuju u zavisnosti od voltaže i ciklusa rada. Voltaža se odnosi na snagu za savladavanje otpora, a ciklus rada na procenat ukupnog vremena isporučivanja struje. Koagulacija daje veću snagu, ali manju, isprekidanu isporuku struje. Ovo rezultira sporijim povećanjem temperature, što dovodi do dehidracije ćelija bez pucanja, pomaže koagulaciji

krvnih sudova i sprečava krvarenje, ali može nenamerno da izazove dublje povrede tkiva. CUT isporučuje nižu voltažu i kontinuiran ciklus rada što dovodi do brzog zagrevanja ćelija koje pucaju i isparavaju, što rezultira cepanjem tkiva duž omče (88). CUT je povezan sa krvarenjem nakon polipektomije (89). Zato je kombinacija struja koagulacije i CUT-a sa srednjim ciklusom rada najčešći izbor (88).

Optimalni izbor struje tokom EMR je nepoznat. Retrospektivna studija koja je poredila korišćenje kombinacije struja koagulacije i CUT-a, naspram struje koagulacije nije utvrdila nikakvu razliku u komplikacijama ili stopama krvarenja. Međutim, korišćenjem kombinacije ove dve struje krvarenja su se dešavala odmah ili unutar 12 časova, dok kod korišćenja koagulacione struje krvarenje se javljalo 2 do 8 dana kasnije (90). Retrospektivna studija Pohl-a i saradnika ukazuje da ne postoji razlika u kompetetnosti resekcije ili recidiva pri upotrebi koagulacije i CUT-a. Stope teških neželjenih događaja su bile slične pri koagulaciji i CUT-u (7,9% naspram 7,2%). Postproceduralne stope krvarenja se takođe nisu razlikovale i bile su sa sličnim vremenom krvarenja u obe grupe (2,5 naspram 2 dana; $p = 0,984$). Treba napomenuti da je zapaženo da se u 11% slučajeva gde je rađena EMR koagulacija javilo neposredno postpolipektomno krvarenje, u poređenju sa 17% kod EMR sa CUT-om, a razlika je bila statistički značajna ($p = 0,006$) (91). Sa druge strane, nije data jasna preporuka za optimalnu struju tokom HS-EMR. Prema preporukama Evropskog društva gastroenterologa endoskopista (engl. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*, ESGE) ne savetuje se korišćenje koagulacije niske snage. Takođe, ne preporučuje se CUT za pedunkularne polipe zbog visokog rizika od intraproceduralnog krvarenja (66).

1.7.3.2. Endoskopska mukozna resekcija hladnom omčom (CS-EMR)

Iako elektrokauterizacija tokom HS-EMR pomaže kod uklanjanje polipa i ablaciju rezidualnog tkiva polipa, postoji rizik od dubokih povreda zida mukoze. Kao rezultat toga neki endoskopisti preferiraju CS-EMR u kojem se polip uklanja bez elektrokautera nakon submukoznog odizanja promene. Brojne studije analizirale su bezbednosti i efikasnosti CS-EMR, uključujući poređenja sa HS-EMR. Primenom obe metode postižu se visoke stope kompletne histološke (92, 93) kao i makroskopske resekcije (94). Pored toga, stope recidiva su slične. Chandrasekar i saradnici pokazali su meta-analizom na velikim, nepedunkularnim, sesil seratidnim polipima (SSL) uklonjanim EMR-om da je CS-EMR povezan sa nižim stopama recidiva pri kontrolnim kolonoskopijama od HS-EMR (0,9% vs. 5%), s tim da ova razlika nije bila značajna u multivarijantnoj analizi (95). Što se tiče neželjenih efekata, ne postoji prijavljena razlika u intraproceduralnom ili ranom postproceduralnom krvarenja (73). Za odloženo krvarenje, Van Hattem i saradnici su otkrili da veliki SSL u 5,1% slučajeva HS-EMR imaju odloženo krvarenje u poređenju sa nijednim kod CS-EMR grupa (30). Ipak, zvanične ESGE preporuke savetuju CS-EMR za sesilne i ravne veličine do 9 mm (66).

1.7.3.3. Endoskopska mukozna resekcija pod vodom (U-EMR)

U nekim slučajevima, submukozno odizanje može ometati hvatanje omčom ravnog polipa. Takođe, moglo bi da dođe do prodiranja neoplastičnih ćelija u dublje zidne slojeve (73). Zbog toga su Binmoeller i saradnici razvili U-EMR tehniku kojom se usisava vazduh i ubacuje voda. Ovo dovodi do plutanja sluznice i odaljavanja submukoze od mišićnog sloja, što omogućava hvatanje ciljane lezije bez odizanja. Iako postoji više studija koje porede ove

različite tehnike, podaci se ne poklapaju i potrebna su ispitivanja koja upoređuju ove tri EMR tehnike radi određivanja koja bi mogla biti idealna tehnika (82).

1.7.4. Ishodi endoskopske mukozne resekcije

Efikasna EMR podrazumeva kompletnu histološku i makroskopsku resekciju polipa. Potpuna histološka (R0) resekcija se odnosi na odsustvo mikroskopskog tumora na mestu resekcije polipa, dok potpuna makroskopska resekcija se odnosi na nedostatak rezidualnog polipa koji se vidi endoskopski. Bezbednost EMR procenjuje se na osnovu prisustva odnosno odsutvaintraproceduralnog, odloženog krvarenja i perforacije.

Krvarenje nakon EMR je najčešći neželjeni događaj koji se javlja kod 2-24% pacijenata. Intraproceduralno krvarenje se javlja tokom intervencije i traje duže od 60 sekundi ili zahteva endoskopsku intervenciju (66). Veća je verovatnoća da će se krvarenje pojaviti kod pacijenata koji su podvrgnuti resekciji velikih polipa (2,8% kod pacijenata sa standardnom polipektomijom i 11,3% kod lezija većih od 20mm) (96). Prema ESGE preporukama, intraproceduralno krvarenje može biti tretirano koagulacijom uz pomoć omče ili plasiranjem mehaničkog klipsa sa ili bez ubrizgavanjem rastvora epinefrina. Kod resekcije sesilnih polipa ne preporučuje se rutinsko plasiranje klipsa ili druga profilaksa za sprečavanje krvarenja.

Postproceduralno krvarenje je krvarenje koje se javlja do 30 dana nakon intervencije i zahteva hitan pregled, hospitalizaciju ili reintervenciju (ponovljenau endoskopiju, angiografiju ili hirurgiju). Faktori koji su povezani sa češćim postproceduralnim krvarenjem su karakteristike polipa (veći od 20 mm, u proksimalnom kolonu) i zdravstveni status pacijenta (hipertenzija, bubrežna bolset i upotreba antikoagulantne i antiagregacione terapije) (66).

Sama EMR tehnika takođe može uticati na rizik od postproceduralnog krvarenja. Smatra se da upotreba HS-EMR smanjuje intraproceduralno krvarenje, ali je takođe povezana sa većom stopom odloženog krvarenja (73).

Perforacija nakon EMR je retka, javlja se u manje od 1% slučajeva (87). ESGE preporučuje pažljivu inspekciju post-resekcionog mukoznog defekta, da bi se identifikovale karakteristike ili faktori rizika za perforaciju. Endoskopske karakteristike koje mogu ukazati na visok rizik od perforacije su vidljivost muskularis propria-e, submukozne fibrose ili submukozne masti. Faktori rizika za perforaciju su EMR “u bloku” lezija većih od 25 mm, displazija visokog stepena ili rani karcinom i polipi u transversalnom kolonu. Povredu muscularis propria-e treba identifikovati pre nego što dođe do prave perforacije, gde je obavezno hiruško lečenje. Kada su perforacije male, mogu biti zatvorene endoskopski. U slučaju većih perforacija može biti potrebna hitna operacija (66). U prospektivnoj studiji Svana i saradnika praćeno je 445 pacijenata sa polipima sa bočnim širenjem (engl. *lateral spreading tumor* – LST) dijametra 20 mm ili veće. Deset pacijenata je imalo lezije sa histološki potvrđenim perforacijama i svi su lećeni neoperativno endoskopski plasiranom klipsom (97). Na osnovu rezultata meta-analiza, nije primećena razlika u stopi perforacije između HS-EMR, CS-EMR i U-EMR (82).

Kontrolne kolonoskopije su od suštinskog znaćaja za otkrivanje recidiva bolesti i metahronih kolorektalnih polipa. Studije koje procenjuju stopu recidiva konvencionalnih adenoma i sesil seratidnih polipa (SSL) su zabeležile stope recidiva od 9% do 28% (98,99). Kao rezultat toga, za adenome ili SSL od 10 mm ili veće uklonjene *en bloc* tehnikom, preporučuje se kontrolna kolonoskopija za 3 godine (100). Međutim, polipi uklonjeni tehnikom „parće po parće” zahtevaju kraći interval praćenja. Sistematski pregled i meta-analiza otkrili

su da je stopa recidiva polipa nakon EMR-a bila značajno viša sa resekcijom „parče po parče” nego sa resekcijom u bloku (20% naspram 3%; $p < .0001$) (101). Takođe, u prospektivnim studijama, 76 % recidiva je otkriveno nakon 3 meseca i 96% nakon 6 meseci, što ukazuje na visok doprinos ranih kontrola u slučajevima resekcije „parče po parče”. Zbog toga se kontrolna kolonoskopija preporučuje nakon 6 meseci od resekcije po komadima adenoma ili SSL od 20 mm ili većih. Takođe se preporučuje druga kontrolna kolonoskopija koja se izvodi godinu dana nakon prve kontrole, a potom i treća kontrolna kolonoskopija tri godine od druge kontrole (100).

U slučajevima karcinoma pronađenog u EMR uzorku, preporučuje se kolonoskopija godinu dana nakon kurativne resekcije, sa naknadnim kolonoskopijama za tri i pet godina od početne resekcije, pod uslovom da su prethodne kontrolne kolonoskopije uredne (102). Ove preporuke su takođe podržane od strane ESGE i Evropskog društva za digestivnu onkologiju (103). Naknadne kontrolne kolonoskopije se preporučuju u intervalima od 5 godina (102). Međutim, ako je lezija uklonjena resekcijom „parče po parče”, ponovljena kolonoskopija treba da se uradi 3 do 6 meseci nakon početnog EMR-a (104).

EMR je, dakle, važna tehnika za uklanjanje premalignih ili početnih malignih lezija u celom GIT-u, a najčešća indikacija su lezije kolorektuma. Pre započinjanja procedure, endoskopista mora pažljivo da proceni leziju, napravi razliku između resektabilne lezije od onih koje su potencijalno zahvaćene submukoznom invazijom i odabere adekvatnu proceduru koja će osigurati potpuno uklanjanje promene. HS-EMR, CS-EMR i U-EMR su dostupne tehnike koje imaju određene prednosti i nedostatke, a koje su predmet tekućih studija. Bez obzira na odabranu tehniku EMR-a, pažnju treba obratiti na neželjene događaje, pre svega na krvarenje i perforaciju. Takođe, kontrolne kolonoskopije su važne, posebno nakon resekcije „parče po parče”, s obzirom na to da je rizik od rezidualnih ili rekurentnih polipa posle takve resekcije veći.

1.8. Prevencija

Prevencija kolorektalnog karcinoma uključuje primarnu, sekundarnu i tercijarnu prevenciju.

1.8.1. Primarna prevencija

Primarna prevencija kolorektalnog karcinoma uključuje niz mera koje se mogu preduzeti u cilju smanjenja rizika od razvoja ove vrste karcinoma. Iz perspektive javnog zdravlja, prevencija kolorektalnog karcinoma je veoma važna. Naučni dokazi sugerišu da zdrava ishrana, redovna fizička aktivnost i prestanak pušenja, mogu sprečiti razvoj kolorektalnog karcinoma. Ove preporuke uključuju svakodnevnu fizičku aktivnost od najmanje 30 min, konzumaciju mleka, žitarica u punom zrnju, svežeg voća, orašastih plodova i povrća i unos kalcijuma i biljnih vlakana (105). Mera koje se preporučuju za primarnu prevenciju kolorektalnog karcinoma su sledeće:

- Ishrana: Ishrana bogata vlaknima, voćem i povrćem može smanjiti rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma. S druge strane, konzumacija prerađene hrane, crvenog mesa i alkohola povećava rizik od razvoja ove vrste karcinoma.

- Fizička aktivnost: Svakodnevne fizičke aktivnosti smanjuju rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma.
- Održavanje zdrave telesne težine: Gojaznost je u vezi sa povećanim rizikom za nastanak kolorektalnog karcinoma. Održavanje zdrave telesne težine može smanjiti rizik od razvoja ove vrste karcinoma.
- Prestanak pušenja: Pušenje povećava rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma.

Važno je, dakle, naglasiti da primarna prevencija kolorektalnog karcinoma uključuje usvajanje zdravog načina života koji uključuje ishranu, fizičku aktivnost i izbegavanje štetnih navika.

I neki hemopreventivni agensi mogu smanjiti rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma. Redovna upotreba vitaminskih suplemenata (105) i hormonska supstituciona terapija (106) su povezani sa smanjenim rizikom od kolorektalnog karcinoma. Međutim, za neke od ispitivanih hemopreventivnih agenasa, opservacione studije i kasnije sprovedene randomizovane studije imale su različite rezultate. Na primer, epidemiološki i pretklinički podaci sugerišu da veći unos i veće koncentracije vitamina D u serumu (107), kao i veći unos kalcijuma (105) smanjuju rizik od kolorektalne neoplazije. Međutim, u randomizovanom ispitivanju kod pacijenata koji su bili podvrgnuti uklanjanju adenoma, svakodnevni unos vitamina D i suplemenata kalcijuma nije značajno smanjio rizik od razvoja kolorektalnog karcinoma u periodu od 3–5 godina (108).

Redovno uzimanje nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) i aspirina takođe je bilo povezano sa smanjenim rizikom od kolorektalnog karcinoma (109). U 2016. američka radna grupa za prevenciju (110) (eng. *US Preventive Task Force*) je preporučila upotrebu niskih doza aspirina za primarnu prevenciju kardiovaskularnih bolesti i kolorektalnog karcinoma kod odraslih od 50 do 69 godina. Međutim, ovu preporuku nisu sledile druge zemlje, zbog čega je treba posmatrati na individualnoj osnovi, balansirajući protektivno delovanje na razvoj kardiovaskularne bolesti i kolorektalnog karcinoma i potencijalnu štetu, odnosno rizik, posebno za gastrointestinalno krvarenje. Verovatno je da postoji uloga aspirina ili NSAIL u primarnoj prevenciji kod osoba sa jasnom naslednom predispozicijom (npr. Lynch sindrom i polipoza) (111).

Glavni problem jasnog definisanja strategije primarne prevencije za razvoj kolorektalnog karcinoma nalazi se u usklađivanju intervencija koje se odnose na one pojedince koji bi imali najviše koristi od nje. Verovatno bi, individualni modeli za proračun rizika koji uključuju genetske i faktore okruženja zajedno sa porodičnom istorijom pojave kolorektalnog karcinoma mogli biti korisni za utvrđivanje rizika od razvoja kolorektalnog karcinoma i početne dobi za skrining (112). Ovi modeli mogli bi poslužiti kao prvi korak ka razvoju individualizovane strategije za prevenciju kolorektalnog karcinoma.

Redovni pregledi i testiranja su takođe ključni za otkrivanje ove vrste karcinoma u ranoj fazi, kada je lečenje najdelotvornije. Redovni pregledi i testiranja mogu otkriti rani stadijum kolorektalnog karcinoma, što povećava izgleda za uspešno lečenje. Preporučuju se redovni pregledi nakon navršene 50. godine života, a pre tog doba ako postoji povećani rizik zbog naslednih činilaca ili drugih rizika.

1.8.2. Sekundarna prevencija

Najefektivniji metod za sekundarnu prevenciju kolorektalnog karcinoma je kolonoskopija. Iako invazivna metoda, ima visoku senzitivnost i specifičnost, kao i mogućnost za direktno uklanjanje prekursorskih lezija i karcinoma u ranom stadijumu. Osobama sa povišenim rizikom, kao što su osobe sa naslednim rizikom, sa dugotrajnim ulceroznim kolitisom, sa prethodno lečenim adenomima ili kolorektalnim karcinomom, preporučuje se redovno praćenje kolonoskopijom. Za skrining kolorektalnog karcinoma, koji je namenjen za opštu populaciju određenog uzrasta, dostupne su, međutim, i druge metode (113). Idealna alternativa za kolonoskopiju trebala bi da ima takođe visoku senzitivnost i specifičnost za kolorektalni karcinom i prekursorske lezije. Efikasnost skrininga međutim, u mnogome zavisi i od učešća populacije u kojoj se sprovodi. Među mnogim faktorima, na učešće u skriningu utiče i rizik od komplikacija, troškovi, socioekonomski status, kao i kulturološka uverenja pojedinca, kao i logistika samog programa (114).

Testovi na prisustvo krvi u stolici imaju za cilj da otkriju potencijalne markere koji mogu biti indikativni za kolorektalni karcinom (npr. krv ili molekularni markeri u stolici). Osobe sa pozitivnim testom treba da se podvrgnu kolonoskopiji. Skrining na prisustvo mikroskopske količine krvi sa gvajak testom (ili okultne krvi na bazi gvajak testova) smanjio je smrtnost od kolorektalnog karcinoma za približno 16% pre više od jedne decenije (115). Kvantitativni automatizovani fekalni imunohemijski test (FIT) izgleda uspešniji od testa gvajaka. Tri kohortne studije su pokazale da su rizici za smrtnost od kolorektalnog karcinoma bili 10–40% niži među ispitanicima koji su bili podvrgnuti FIT skriningu (116–118). Jedna opservaciona studija je pokazala smanjenje smrtnosti od kolorektalnog karcinoma za 22% FIT skriningom u poređenju sa vremenskim periodom pre skrininga (119). FIT je preporučeni i najčešće korišćeni metod organizovanog skrining programa u Evropi sa relativno visokim učešćem do 73% u Holandiji (120). U nastojanju da se uvede još senzitivniji i specifičniji test, razvijeni su i DNK testovi za stolicu. Cologuard (Exat Sciences, Madison, WI, USA) kombinuje i DNK i FIT u multicentričnom ispitivanju, i ovaj test je imao nešto veću senzitivnost za kolorektalni karcinom i uznapredovali adenom u odnosu na korišćenje samo FIT-a (121). Međutim, za sada je cena testa relativno visoka, a logistika komplikovana (potrebna je cela stolica), što ograničava njegovu upotrebu u organizovanom skrining programu.

Neinvazivne alternative za skrining kolorektalnog karcinoma obuhvataju testove iz krvi. Iako su ovakvi testovi dostupni, njihova upotreba za skrining populacije zahteva poboljšanje senzitivnosti koja je trenutno 48,2% za otkrivanje karcinoma i uznapredovalih adenoma (122).

Endoskopske metode uključuju sigmoidoskopiju i kolonoskopiju. Sprovedene su četiri velike randomizovane kontrolisane studije za skrining korišćenjem sigmoidoskopije: jedna u SAD i tri u Evropi (123–126). Sve studije su pokazale smanjenu incidenciju kolorektalnog karcinoma (18–26%) kod ispitanika koji su učestvovali u poređenju sa onima koji nisu. Štaviše, tri od četiri studije su takođe pokazale i smanjen relativni rizik od smrti od kolorektalnog karcinoma (22–31%) među učesnicima. Međutim, u ovom skrining programu, učešće je bilo relativno malo i logistika je bila zahtevna, što jasno smanjuje isplativost programa. Što se tiče kolonoskopije, koja je dostupna već decenijama, i koja se smatra referentnim standardom za detekciju kolorektalnog karcinoma i prekursora karcinoma, njen preventivni efekat kao primarnog metoda skrininga, iako je to moguće, još uvek nije prikazan.

CT kolonografija je još jedna strategija skrininga u dva koraka. Randomizovana kontrolisana studija koja upoređuje CT kolonografiju i kolonoskopiju pokazala je slične stope detekcije kolorektalnog karcinoma, ali niže stope otkrivanja uznapredovalog adenoma (127). Nakon korekcije za stopu učešća (koja je relativno niska, ali veći nego kod kolonoskopije (33% naspram 22%), ova razlike se izgubila (127).

1.8.3. Tercijarna prevencija

Nakon lečenja kolorektalnog karcinoma, identifikovano je nekoliko faktora povezanih sa boljim ishodima i smanjenjem rizika od smrtnog ishoda zbog kolorektalnog karcinoma. Ovi faktori su u velikoj meri isti kao i faktori primarne prevencije. U velikoj multicentričnoj studiji, pacijenti koji su vodili zdrav način života imali su veću verovatnoću da prežive stadijum III kolorektalnog karcinoma (128). Štaviše, pacijenti koji su se prilagodili zdravijem načinu života nakon dijagnoze kolorektalnog karcinoma imali su za 33% manji rizik od smrti tokom praćenja, u odnosu na pacijente koji nisu promenili način života. Prednosti redovne upotrebe aspirina i drugih NSAID, iako povezanih sa poboljšanim preživljavanjem, treba odmeriti u odnosu na povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja i drugih potencijalnih komplikacija (129). S obzirom na to da je većina ovih zaključaka izvedena iz opservacione studije, potrebna su dalja randomizovana ispitivanja pre nego što se preporuči njihova rutinska upotreba.

2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja bili su:

1. Ispitati demografske i kliničke karakteristike osoba sa dijagnozom velikog kolorektalnog polipa
2. Utvrditi prediktore prisustva maligniteta u velikim kolorektalnim polipima.
3. Utvrditi prediktore pojave recidiva nakon endoskopske resekcije velikih kolorektalnih polipa tokom 2 godine praćenja.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Tip studije i mesto istraživanja

Istraživanje je sprovedeno kao kohortna studija, u koju su uključeni ispitanici kojima je rađena endoskopska mukozna resekcija velikih kolorektalnih polipa u Kliničko bolničkom centru „Bežanijska kosa”, u periodu od 2014. do 2020. godine, a koji su praćeni u dvogodišnjem vremenskom intervalu nakon endoskopske mukozne resekcije. Istraživanje je sprovedeno prema principima dobre istraživačke prakse, uz informisani pristanak ispitanika i potpuno očuvanje poverljivosti podataka.

3.2. Selekcija ispitanika

Ciljnu populaciju u ovom istraživanju predstavljaju ispitanici koji su u okviru nacionalnog skrining programa imali pozitivan test FOBT, kao i oni koji su pregledani u gastroenetrološkoj ambulanti zbog simptoma i znakova koji bi mogli odgovarati karcinomu debelog creva, i kojima je potvrđeno prisustvo velikog kolorektalnog polipa (≥ 20 mm u dijametru). Dovoljan broj ispitanika za uključenje u studiju iznosio je 400 ispitanika, i izračunat je na osnovu pretpostavke da je zastupljenost maligniteta prilikom endoskopske resekcije velikih kolorektalnih polipa 10%, uz preciznost od 3%, kao i nivo poverenja od 0,95. S obzirom na očekivano osipanje ispitanika u dugoročnom praćenju od 10%, u studiju je uključeno 440 ispitanika.

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su starosna dob preko 18 godina i registrovan jedan ili više polipa dijametra preko 20 mm. Kriterijumi za isključivanje bili su odsustvo patohistološke verifikacije polipa i odbijanje učešća u istraživanju.

3.3. Instrumenti merenja i procedure za resekciju polipa

Za sve ispitanike, prilikom regrutovanja u studiju, bili su prikupljeni osnovni demografski (starost, pol) i klinički podaci na osnovu medicinske dokumentacije. Klinički podaci uključuju prisustvo pridruženih hroničnih bolesti, indikacije za kolonoskopiju i ranije operisan karcinom kolona. Takođe, prikupljeni su i klinički podaci vezani za karakteristike polipa, kao što su broj polipa, veličina polipa, morfologija, *pit pattern* klasifikacija, lokalizacija i pristup polipu. Pristup polipu definisan je kao komplikovan, ukoliko su polipi lokalizovani na mestima kao što su ušće apendiksa, ileocekalna valvula, anorektalni spoj ili na mestima iza nabora haustre. Morfologija polipa određivana je na osnovu Pariske klasifikacije i klasifikacije za LST (130), a za opisivanje karakteristika površine sluznice korišćena je *The Japan NBI Expert Team* (JNET) klasifikacija (77).

Kod svih ispitanika kod kojih postoje indikacije urađena je kolonoskopija videokolonoskopima marke *Olympus CF-H170L*.

Na osnovu endoskopske evaluacije i klasifikacije polipa, kao i prethodno navedenih demografskih i kliničkih karakteristika ispitanika, izvedena je jedna od sledećih procedura: endoskopska mukozna resekcija u bloku, endoskopska mukozna resekcija „parče po parče” ili

operativno lečenje nakon prve kolonoskopije ili nakon nekompletne endoskopske mukozne resekcije.

Ukoliko je odlučeno da se pacijentima uradi endoskopska mukozna resekcija ubrizgavan je rastvor adrenalina u fiziološkom rastvoru u odnosu 1:10.000 u bazu polipoidne promene, dok ne bude postignuto adekvatno izdizanje promene. Nakon toga, polipoidna promena je uklanjana heksagonalnom omčom, u bloku ili „parče po parče” pomoću elektrokoagulacione jedinice. Na osnovu postojanju znaka „odizanja“ (lifting-a) nakon submukozne injekcije procenjuje se endoskopska resektabilnost. Registrovano je i prisustvo intraproceduralnih i postproceduralnih komplikacija.

3.4. Praćenje ispitanika

Tokom 2 godine nakon urađene endoskopske mukozne resekcije polipa ispitanici su bili pozivani na kontrolnu kolonoskopiju. Vreme kontrolne kolonoskopije (posle 3, 6, 12 ili 24 meseca) određivano je na osnovu prethodno navedenih kliničkih parametara, lične ekspertize lekara (endoskopiste) i podataka iz literature, a imajući u vidu potencijalni rizik od pojave recidiva polipa.

3.5. Statistička analiza

U analizi su korišćene metode deskriptivne i analitičke statistike. Numeričke varijable predstavljene su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom ili medijanom sa interkvartilnim opsegom. Atributivni podaci predstavljeni su apsolutnim brojevima i procentima. Razlike u distribuciji nezavisnih varijabli između različitih kategorija zavise varijable testirane su pomoću Pearson Hi - kvadrat testa i Fišerovog testa tačne verovatnoće (za kategorijalne varijable) i Studentovog t-testa (za numeričke varijable). Procena normalnosti raspodele numeričkih varijabli izvršena je primenom Kolmogorov–Smirnovljevog testa.

Univarijantna i multivarijantna logistička regresiona analiza korišćene su kako bi se odredili prediktori prisustva maligniteta i pojave recidiva nakon endoskopske resekcije velikih kolorektalnih polipa.

Nezavisne varijable u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi sa prisustvom maligniteta kao zavisnom varijablom bile su: demografske i kliničke karakteristike ispitanika (pol, starost, pridružena bolest, prethodna anamneza karcinoma), indikacije za resekciju kolorektalnih polipa (prisustvo simptoma, pozitivan FOBT, hematohezija, pozitivna porodična anamneza, kontrola nakon operacije, anemija, kombinacija dve ili više indikacija), karakteristike polipa (broj, veličina), morfološki tip polipa (sesilni, LST-NG, LST-G, pedunkularni, flet, hiperplastični), tip polipa prema *pit patern*-u, pristup polipu (komplikovani i nekomplikovani), lokalizacija polipa (cekum, ascedentni kolon, transverzalni kolon, descedentni kolon, rektum), tip lečenja (endoskopija u bloku, endoskopija parče po parče, hirurgija usled nekompletne resekcije, direktna hirurgija), i uspešnost resekcije kolorektalnih polipa (kompletna, nekompletna).

Nezavisne varijable u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi sa pojavom recidiva kao zavisnom varijablom bile su: karakteristike polipa (broj, veličina), morfološki tip polipa (sesilni, LST-NG, LST-G, pedunkularni, flet, hiperplastični), pristup polipu (komplikovani i nekomplikovani), lokalizacija polipa (cekum, ascedentni kolon, transverzalni kolon,

descendentni kolon, rektum), tip lečenja (endoskopija u bloku, endoskopija parče po parče, hirurgija usled nekompletne resekcije, direktna hirurgija), uspešnost resekcije kolorektalnih polipa (kompletna, nekompletna) i patohistološki tip kolorektalnih polipa (tubularni adenom, tubulovilozni adenom, hiperplastični, vilozni adenom, Peut-Jeghertz, intramukozni karcinom (Tis), submukozni karcinom (T1), karcinom >T2). Varijable koje su bile statistički značajne u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi uključene su u multivarijantni model.

U svim analizama nivo statističke značajnosti postavljen je na $p < 0,05$. Statistička analiza urađena je korišćenjem softvera SPSS 25 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA, 2012).

4. REZULTATI

4.1. Studijska populacija

Ukupno 472 pacijenata sa dijagnostikovanim velikim kolorektalnim polipima je uključeno u istraživanje. Skoro dve trećine (62,9%) pacijenata bilo je muškog pola, dok je 37,1% bilo ženskog pola. Prosečna starost ispitanika iznosila je $65,7 \pm 10,8$ godina, pri čemu je najmlađi pacijent imao je 22 godine, a najstariji 97 godina. Više od dve trećine osoba sa dijagnozom velikog kolorektalnog polipa uključenih u istraživanje imalo je pridruženu bolest (68,9%), dok je pozitivnu anamnezu na karcinom imalo 28 ispitanika (5,9%). Demografske i kliničke karakteristike osoba uključenih u studiju prikazane su u tabeli 1.

Tabela 1. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Varijabla	N (%)
Pol	
Muški	297 (62,9)
Ženski	175 (37,1)
Starost, srednja vrednost\pmSD	65,7 \pm 10,8
Pridružena bolest	
Ne	147 (31,1)
Da	325 (68,9)
Prethodna anamneza karcinoma	
Ne	443 (94,1)
Da	28 (5,9)

Najčešće indikacije za resekciju kolorektalnih polipa u studijskoj populaciji predstavljali su: pojava simptoma (27,9%), pozitivan FOBT (24,0%) i hematohezija (20,9%). U tabeli 2 prikazana je učestalost najčešćih indikacija za resekciju kolorektalnih polipa kod pacijenata uključenih u studiju.

Tabela 2. Učestalost najčešćih indikacija za resekciju kolorektalnih polipa kod pacijenata uključenih u studiju

Varijabla	N (%)
Prisustvo simptoma	131 (27,9)
Pozitivan FOBT	113 (24,0)
Hematohezija	98 (20,9)
Pozitivna porodična anamneza	45 (9,6)
Kontrola nakon operacije	33 (7,0)
Anemija	28 (6,0)
Kombinacija dve ili više indikacija	22 (4,7)

Karakteristike polipa dijagnostikovanih u studijskoj populaciji prikazane su u tabeli 3. Jedan polip dijagnostikovao je kod 50,8% pacijenata, dok je više od jednog kolorektalnog polipa dijagnostikovano kod 232 (49,2%) ispitanika. Više od jedne četvrtine (25,4%) pacijenata imalo je polipe veličine preko 40 mm, dok je 74,6% ispitanika imalo kolorektalne polipe veličine do 40 mm.

Tabela 3. Karakteristike polipa dijagnostikovanih u studijskoj populaciji

Varijabla	N (%)
Broj polipa	
Jedan	240 (50,8)
Više od jednog	232 (49,2)
Veličina polipa	
< 40 mm	352 (74,6)
≥ 40 mm	120 (25,4)

Učestalost kolorektalnih polipa prema morfološkom tipu prikazana je u tabeli 4. Skoro polovina ispitanika (46,4%) imala je sesilni tip polipa prema morfologiji, LST-NG tip polipa imalo je njih 21,2%, LST-G morfološki tip polipa imalo je 14,6% ispitanika, pedunkularni tip polipa imalo je 44 (9,3%) ispitanika, flet polipe imalo je 8,3% ispitanika, dok je samo jedan pacijent imao hiperplastični tip polipa prema morfologiji.

Tabela 4. Učestalost kolorektalnih polipa prema morfološkom tipu

Varijabla	N (%)
Sesilni	219 (46,4)
LST-NG	100 (21,2)
LST-G	69 (14,6)
Pedunkularni	44 (9,3)
Flet	39 (8,3)
Hiperplastični	1 (0,2)

Polip sa površnom sluznicom tipa IIA prema pit paternu bio je prisutan kod većine ispitanika (88,2%), dok je 11,8% pacijenata uključenih u studiju imalo polip sa površnom sluznicom tipa IIB polipa prema pit paternu. U tabeli 5 prikazana je učestalost polipa prema pit paternu u studijskoj populaciji.

Tabela 5. Učestalost polipa prema pit paternu

Varijabla	N (%)
Pit patern	
IIA	411 (88,2)
IIB	55 (11,8)

Kod 82,6% pacijenata uključenih u studiju pristup za resekciju kolorektalnog polipa bio je nekomplikovan, dok je kod 77 ispitanika bio komplikovan. Najčešća lokalizacija kolorektalnog polipa bila je descendentni kolon (52,5%), 19,1% polipa nalazilo se u rektumu, dok je 12,1% polipa bilo lokalizovano u ascendentnom kolonu. Pristup polipu i učestalost lokalizacije polipa prilazani su u tabeli 6.

Tabela 6. Pristup polipu i učestalost lokalizacije polipa u studijskoj populaciji

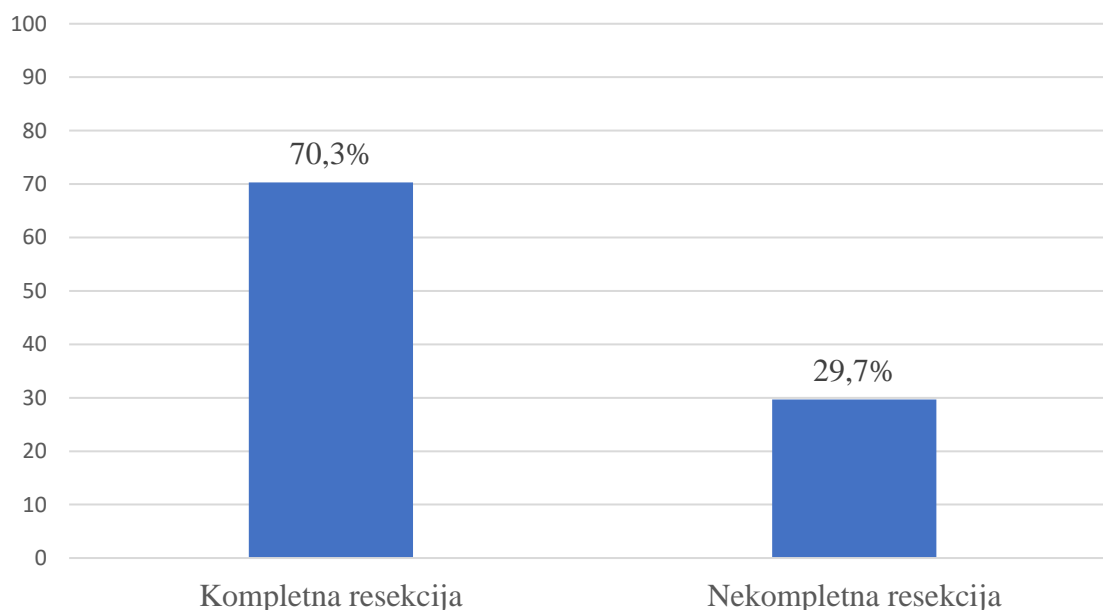
Varijabla	N (%)
Pristup polipu	
Nekomplikovan	366 (82,6)
Komplikovan	77 (17,4)
Lokalizacija polipa	
Cekum	40 (8,5)
Ascedentni kolon	57 (12,1)
Transverzalni kolon	37 (7,8)
Descendentni kolon	248 (52,5)
Rektum	90 (19,1)

Kod 288 ispitanika (61,0%) bila je primenjena endoskopija u bloku, dok je kod 123 ispitanika bila primenjena endoskopija parče po parče. Usled nekompletne endoskopske resekcije, hirurgija je bila primenjena kod 24 ispitanika, dok je 37 ispitanika uključenih u istraživanje bilo direktno upućeno na hirurgiju. U tabeli 7 prikazan je tip lečenja studijske populacije.

Tabela 7. Tip lečenja studijske populacije

Varijabla	N (%)
Endoskopija u bloku	288 (61,0)
Endoskopija parče po parče	123 (26,1)
Hirurgija usled nekompletne resekcije	24 (5,1)
Pacijenti direktno upućeni na hirurgiju	37 (7,8)

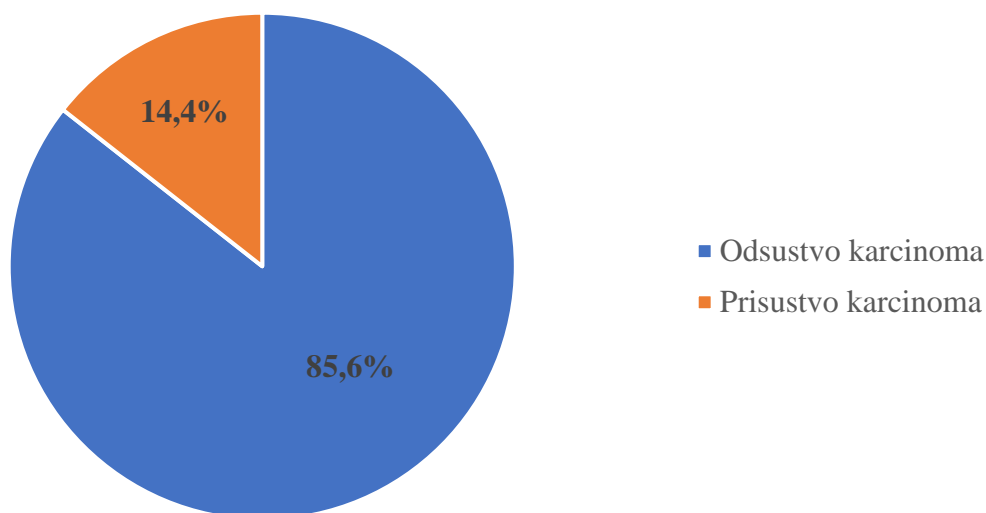
Na grafikonu 1 prikazana je uspešnost resekcije kolorektalnih polipa u studijskoj populaciji. Kod većine pacijenata (70,3%) resekcija je bila kompletna, dok je kod 29,7% resekcija polipa bila nekompletna usled nemogućnosti određivanja ivica resekcije.



Grafikon 1. Učestalost uspešnosti resekcije kolorektalnih polipa u studijskoj populaciji

4.2. Prediktori prisustva maligniteta kod velikih kolorektalnih polipa

Većina pacijenata (85,6%) uključenih u istraživanje nije imala karcinom na endoskopskoj resekciji kolorektalnih polipa, dok je kod 14,4% pacijenata bio prisutan karcinom. Na grafikonu 2 prikazana je učestalost pojave karcinoma nakon endoskopske resekcije kolorektalnih polipa.



Grafikon 2. Učestalost pojave karcinoma nakon endoskopske resekcije kolorektalnih polipa

U tabeli 8 prikazane su demografske i kliničke karakteristike pacijenata uključenih u studiju prema prisustvu karcinoma. Nije pronađena statistički značajna razlika u polu ($p = 0,304$), starosti ($p = 0,357$) i prisustvu komorbiditeta ($p = 0,143$) između ispitivanih grupa.

Tabela 8. Demografske i kliničke karakteristike ispitanika prema prisustvu karcinoma

Varijabla	Karcinom		P
	Ne (N = 404)	Da (N = 68)	
Pol, n (%)			
Muški	258 (63,9)	39 (57,4)	0,304
Ženski	146 (36,1)	29 (42,6)	
Starost, srednja vrednost\pmsd	65,5 \pm 10,8	66,8 \pm 10,6	0,357
Prisustvo komorbiditeta, n (%)			
Ne	131 (32,4)	16 (23,5)	0,143
Da	273 (67,6)	52 (76,5)	

Najčešće indikacije za resekciju kolorektalnih polipa prema prisustvu karcinoma prikazane su u tabeli 9. Nije pronađena statistički značajna razlika u prisustvu simptoma kao indikacije za resekciju kolorektalnih polipa između ispitivanih grupa ($p = 0,584$). Pacijenti sa pozitivnim FOBT-om kao indikacijom za resekciju kolorektalnih polipa značajno ređe su imali karcinom ($p = 0,025$). Pronađena je statistički značajna razlika u učestalosti hematohezije

između ispitivanih grupa, pri čemu su pacijenti sa karcinomom značajno češće imali hematoheziju u odnosu na pacijente koji nisu imali karcinom ($p < 0,001$). Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti pozitivne porodične anamneze ($p = 0,120$), kontrole nakon operacije ($p = 0,689$), anemije ($p = 0,985$), kao i kombinacije dve ili više indikacija za resekciju kolorektalnih polipa ($p = 0,078$) između ispitivanih grupa (tabela 9).

Tabela 9. Najčešće indikacije za resekciju kolorektalnih polipa prema prisustvu karcinoma

Varijabla	Karcinom		P
	Ne	Da	
	N = 404 n (%)	N = 68 n (%)	
Prisustvo simptoma	114 (28,2)	17 (25,0)	0,584
Pozitivan FOBT	104 (25,7)	9 (13,2)	0,025
Hematohezija	73 (18,1)	25 (36,8)	< 0,001
Pozitivna porodična anamneza	42 (10,4)	3 (4,4)	0,120
Kontrola nakon operacije	29 (7,2)	4 (5,9)	0,698
Anemija	24 (5,9)	4 (5,9)	0,985
Kombinacija dve ili više indikacija	16 (4,0)	6 (8,8)	0,078

U tabeli 10 prikazane su karakteristike polipa dijagnostikovanih u studijskoj populaciji prema prisustvu karcinoma. Nije pronađena statistički značajna razlika u broju polipa između ispitivanih grupa ($p = 0,880$). Pacijenti sa karcinomom imali su značajno češće polipe veličine ≥ 40 mm u odnosu na pacijente bez karcinoma ($p < 0,001$) (tabela 10).

Tabela 10. Karakteristike polipa dijagnostikovanih u studijskoj populaciji prema prisustvu karcinoma

Varijabla	Karcinom		P
	Ne	Da	
	N = 404 n (%)	N = 68 n (%)	
Broj polipa			
Jedan	206 (51,0)	34 (50,0)	0,880
Više od jednog	198 (49,0)	34 (50,0)	
Veličina polipa			
< 40 mm	321 (79,5)	31 (45,6)	< 0,001
≥ 40 mm	83 (20,5)	37 (54,4)	

Učestalost kolorektalnih polipa prema morfološkom tipu u studijskoj populaciji u odnosu na prisustvo karcinoma prilazana je u tabeli 11. Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti sesilnog tipa polipa prema morfologiji između ispitivanih grupa ($p = 0,503$). Pacijenti sa karcinomom imali su statistički značajno češće LST-NG tip kolorektalnog polipa u odnosu na pacijente bez karcinoma ($p = 0,034$). Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti LST-G morfološkog tipa kolorektalnog polipa između ispitivanih grupa ($p = 0,445$). Pacijenti sa potvrđenim karcinomom imali su statistički značajno ređe pedunkularni morfološki tip kolorektalnog polipa u odnosu na pacijente bez karcinoma ($p = 0,004$). Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti flet ($p = 0,856$) i hiperplastičnog ($p = 0,681$) morfološkog tipa kolorektalnog polipa između ispitivanih grupa (tabela 11).

Tabela 11. Učestalost kolorektalnih polipa prema morfološkom tipu u odnosu na prisustvo karcinoma

Varijabla	Karcinom		P
	Ne N = 404 n (%)	Da N = 68 n (%)	
Sesilni	190 (47,0)	29 (42,6)	0,503
LST-NG	79 (19,6)	21 (30,9)	0,034
LST-G	57 (14,1)	12 (17,6)	0,445
Pedunkularni	44 (10,9)	0 (0,0)	0,004
Flet	33 (8,2)	6 (8,8)	0,856
Hiperplastični	1 (0,2)	0 (0,0)	0,681

U tabeli 12 prikazana je pit patern klasifikacija polipa u studijskoj populaciji prema prisustvu karcinoma. Pronađena je statistički značajna razlika u učestalosti tipa polipa prema pit patern klasifikaciji, pri čemu su pacijenti sa karcinomom značajno češće imali IIB tip u odnosu na pacijente bez karcinoma ($p < 0,001$).

Tabela 12. Pit patern klasifikacija polipa u studijskoj populaciji prema prisustvu karcinoma

Varijabla	Karcinom		P
	Ne N = 404 n (%)	Da N = 68 n (%)	
Pit patern			
IIB	379 (95,2)	32 (47,1)	< 0,001
IIB	19 (4,8)	36 (52,9)	

Pristup polipu i učestalost lokalizacije polipa u studijskoj populaciji prema prisustvu karcinoma prikazani su u tabeli 13. Pronađena je statistički značajna razlika u pristupu polipa između ispitivanih grupa, pri čemu je kod pacijenata sa karcinomom pristup polipu bio značajno češće komplikovan u odnosu na pacijente bez karcinoma ($p < 0,001$). Pacijenti sa karcinomom značajno češće su imali polipe lokalizovane u cekumu ($p = 0,046$) u odnosu na pacijente bez karcinoma. Nije pronadna statistički značajna razlika u učestalosti polipa lokalizovanih u ascendentnom kolonu između ispitivanih grupa ($p = 0,090$). Pacijenti sa karcinomom značajno su ređe imali kolorektalne polipe lokalizovane u transverzalnom kolonu ($p = 0,035$) u odnosu na pacijente bez karcinoma. Nije pronadna statistički značajna razlika u učestalosti polipa lokalizovanih u descendentnom kolonu ($p = 0,739$) i rektumu ($p = 0,311$) između ispitivanih grupa (tabela 13).

Tabela 13. Pristup polipu i učestalost lokalizacije polipa prema prisustvu karcinoma

Varijabla	Karcinom		P
	Ne	Da	
	N = 404 n (%)	N = 68 n (%)	
Pristup polipu			
Nekomplikovan	334 (85,9)	32 (59,3)	< 0,001
Komplikovan	55 (14,1)	22 (40,7)	
Lokalizacija polipa			
Cekum	30 (7,4)	10 (14,7)	0,046
Ascedentni kolon	53 (13,1)	4 (5,9)	0,090
Transverzalni kolon	36 (8,9)	1 (1,5)	0,035
Descendentni kolon	211 (52,2)	37 (54,4)	0,739
Rektum	74 (18,3)	16 (23,5)	0,311

4.2.1. Rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize sa karcinomom kao zavisnom varijablom

Rezultati univarijantne logističke regresione analize sa indikacijama za resekciju kolorektalnih polipa (prisustvo simptoma, pozitivan FOBT, hematohezija, pozitivna porodična anamneza, kontrola nakon operacije, anemija, kombinacija dve ili više indikacija) kao nezavisnom i prisustvom karcinoma kao zavisnom varijablom, prikazani su u tabeli 14. Od indikacija za resekciju kolorektalnih polipa, hematohezija je predstavljala značajan prediktor pojave karcinoma ($p = 0,001$; unakrsni odnos – UO: 2,64; 95% interval poverenja – IP: 1,51-4,59).

Tabela 14. Univarijantna logistička regresiona analiza sa indikacijama za resekciju kolorektalnih polipa kao nezavisnom i prisustvom karcinoma kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95% P
Hematohezija	0,001	2,64	1,51-4,59

Legenda: UO – unakrsni odnos; IP – interval poverenja.

Rezultati univarijantne logističke regresione analize sa karakteristikama kolorektalnih polipa (broj, veličina) kao nezavisnom i prisustvom karcinoma kao zavisnom varijablom, prikazani su u tabeli 15. Od karakteristika polipa, veličina polipa preko ≥ 40 mm predstavljala je značajan prediktor pojave karcinoma ($p < 0,001$; UO: 4,62; 95% IP: 2,70-7,88).

Tabela 15. Univarijantna logistička regresiona analiza sa karakteristikama kolorektalnih polipa kao nezavisnom i prisustvom karcinoma kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95% IP
Veličina polipa preko ≥ 40 mm	<0,001	4,62	2,70-7,88

Legenda: UO – unakrsni odnos; IP – interval poverenja.

U tabeli 16 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresione analize sa morfološkim tipom kolorektalnih polipa (sesilni, LST-NG, LST-G, pedunkularni, flet, hiperplastični) kao nezavisnom i prisustvom karcinoma kao zavisnom varijablom. LST-NG morfološki tip kolorektalnih polipa predstavljao je značajan prediktor pojave karcinoma ($p = 0,036$; UO: 1,84; 95% IP: 1,04-3,25).

Tabela 16. Univarijantna logistička regresiona analiza sa morfološkim tipom kolorektalnih polipa kao nezavisnom i prisustvom karcinoma kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95% IP
LST-NG	0,036	1,84	1,04-3,25

Legenda: UO – unakrsni odnos; IP – interval poverenja.

Rezultatu univarijantne logističke regresione analize sa pit patern klasifikacijom kolorektalnih polipa (IIA, IIIB) kao nezavisnom i prisustvom karcinoma kao zavisnom varijablom prikazani su u tabeli 17. Polipi tipa IIIB prema pit patern klasifikaciji predstavljali su značajne prediktore pojave karcinoma ($p < 0,001$; UO: 22,44; 95% IP: 11,57-43,53).

Tabela 17. Univarijantna logistička regresiona analiza sa pit patern klasifikacijom kolorektalnih polipa kao nezavisnom i prisustvom karcinoma kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95% IP
IIIB tip prema pit paternu	< 0,001	22,44	11,57-43,53

Legenda: UO – unakrsni odnos; IP – interval poverenja.

U tabeli 18 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresione analize sa pristupom za resekciju kolorektalnih polipa (komplikovani i nekomplikovani) kao nezavisnom i prisustvom karcinoma kao zavisnom varijablom. Komplikovani pristup polipu predstavljao je značajan prediktor pojave karcinoma ($p < 0,001$; UO: 4,17; 95% IP: 2,26-7,71).

Tabela 18. Univarijantna logistička regresiona analiza sa pristupom za resekciju kolorektalnih polipa kao nezavisnom i prisustvom karcinoma kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95% IP
Komplikovani pristup	<0,001	4,17	2,26-7,71

Legenda: UO – unakrsni odnos; IP – interval poverenja.

Varijable koje su bile statistički značajne u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi uključene su u multivarijantni model. Hematohezija ($p = 0,001$), IIB tip polipa prema pit paternu ($p < 0,001$) i komplikovani pristup polipu ($p = 0,002$) predstavljali su statistički značajne nezavisne prediktore pojave karcinoma. U tabeli 19 prikazani su rezultati multivarijantne logističke regresione analize sa prisustvom karcinoma kao zavisnom varijablom.

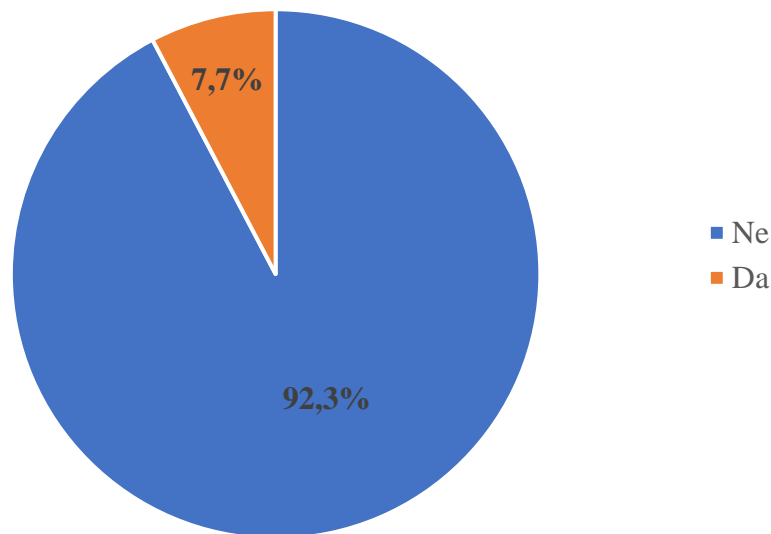
Tabela 19. Multivarijantna logistička regresiona analiza sa prisustvom karcinoma kao zavisnom varijablom

Varijabla	Multivarijantna logistička regresiona analiza		
	P	UO	95% IP
Hematohezija	0,001	3,17	1,58-6,38
IIB tip prema pit paternu	< 0,001	12,50	5,71-27,39
Komplikovani pristup	0,002	3,02	1,48-6,17

Legenda: UO – unakrsni odnos; IP – interval poverenja.

4.3. Prediktori pojave recidiva nakon endoskopske resekcije velikih kolorektalnih polipa sa recidivom kao zavisnom varijablom

Ispitanici u našoj studiji praćeni su 2 godine nakon endoskopske mukozne resekcije polipa pozivanjem na kontrolne kolonoskopije u cilju utvrđivanja pojave recidiva polipa. Nakon endoskopske resekcije kolorektalnih polipa, od ukupno 472 pacijenta uključenih u istraživanje, 392 njih je bilo praćeno na pojavu recidiva. Recidiv bolesti nakon endoskopske resekcije imalo je 30 (7,7%) ispitanika. Na grafikonu 3 prikazana je učestalost pojave recidiva u studijskoj populaciji.



Grafikon 3. Učestalost pojave recidiva u studijskoj populaciji

U Tabeli 20 prikazane su demografske i kliničke karakteristike ispitanika u odnosu na pojavu recidiva. Nije pronađena statistički značajna razlika u polu ($p = 0,967$), starosti ($p = 0,086$) i prisustvu pridruženih bolesti između ispitivanih grupa.

Tabela 20. Demografske karakteristike i klinička anamneza pacijenata uključenih u studiju u odnosu na recidiv

Varijabla	Recidiv		P
	Ne N = 362 (n%)	Da N = 30 (n%)	
Pol, n (%)			
Muški	240 (66,3)	20 (66,7)	0,967
Ženski	122 (33,7)	10 (33,3)	
Starost, mean±sd	65,24±10,32	68,60±9,82	0,086
Prisustvo komorbiditeta, n (%)			
Ne	116 (32,0)	10 (33,3)	0,884
Da	246 (68,0)	20 (66,7)	

Najčešće indikacije za resekciju kolorektalnih polipa u odnosu na recidiv prikazane su u tabeli 21. Nije pronađena statistički značajna razlika u prisustvu simptoma ($p = 0,630$), učestalosti pozitivnog FOBT-a ($p = 0,300$), hematohezije i pozitivne porodične anamneze ($p = 0,120$) kao indikacija za resekciju kolorektalnih polipa između ispitivanih grupa. Pronađena je statistički značajna razlika u kontroli nakon operacije između ispitivanih grupa ($p = 0,023$), pri čemu su pacijenti sa recidivom bolesti značajno češće imali kontrolu nakon operacije. Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti anemije ($p = 1,000$), kao i učestalosti

kombinacije dve ili više indikacija za resekciju kolorektalnih polipa ($p = 1,000$) između ispitivanih grupa.

Tabela 21. Najčešće indikacije za resekciju kolorektalnih polipa pacijenata uključenih u studiju u odnosu na pojavu recidiva

Varijabla	Recidiv		P
	Ne N = 362 (n%)	Da N = 30 (n%)	
Prisustvo simptoma	94 (26,0)	9 (30,0)	0,630
Pozitivan FOBT	91 (25,1)	5 (16,7)	0,300
Hematohezija	73 (20,2)	5 (16,7)	0,645
Pozitivna porodična anamneza	35 (9,7)	3 (10,0)	1,000
Kontrola nakon operacije	25 (6,9)	6 (20,0)	0,023
Anemija	23 (6,4)	1 (3,3)	1,000
Kombinacija dve ili više indikacija	19 (5,2)	1 (1,3)	1,000

U tabeli 22 prikazane su karakteristike polipa dijagnostikovanih u studijskoj populaciji u odnosu na pojavu recidiva. Pronađena je statistički značajna razlika u broju polipa između ispitivanih grupa ($p = 0,033$), pri čemu su pacijenti sa recidivom značajno češće imali jedan polip u odnosu na pacijente bez recidiva bolesti. Pacijenti sa recidivom imali su značajno češće polipe veličine ≥ 40 mm u odnosu na pacijente bez recidiva ($p < 0,001$).

Tabela 22. Karakteristike polipa dijagnostikovanih u studijskoj populaciji u odnosu na pojavu recidiva

Varijabla	Recidiv		P
	Ne N = 362 (n%)	Da N = 30 (n%)	
Broj polipa			
Jedan	258 (71,3)	26 (89,7)	0,033
Više od jednog	104 (28,7)	3 (10,3)	
Veličina polipa			
< 40 mm	271 (74,9)	12 (40,0)	< 0,001
≥ 40 mm	91 (25,1)	18 (60,0)	

Učestalost kolorektalnih polipa prema morfološkom tipu u studijskoj populaciji u odnosu na recidiv prikazana je u tabeli 23. Pronađena je statistički značajna razlika u učestalosti sesilnog tipa polipa prema morfologiji između ispitivanih grupa ($p < 0,001$), pri čemu su pacijenti sa recidivom bolesti značajno ređe imali sesilni tip polipa u odnosu na pacijente bez recidiva. Pacijenti sa recidivom imali su statistički značajno češće LST-NG ($p < 0,001$) i LST-G ($p = 0,004$) morfološke tipove kolorektalnih polipa u odnosu na pacijente bez recidiva bolesti. Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti pedunkularnog ($p = 0,339$), flet ($p = 0,717$) i hiperplastičnog ($p = 0,777$) morfološkog tipa kolorektalnog polipa između ispitivanih grupa.

Tabela 23. Učestalost kolorektalnih polipa prema morfološkom tipu u odnosu na pojavu recidiva

Varijabla	Recidiv		P
	Ne N = 362 (n%)	Da N = 30 (n%)	
Sesilni	177 (48,9)	2 (6,7)	< 0,001
LST-NG	68 (18,8)	15 (50,0)	< 0,001
LST-G	52 (14,4)	11 (36,7)	0,004
Pedunkularni	36 (9,9)	1 (3,3)	0,339
Flet	29 (8,0)	1 (3,3)	0,717
Hiperplastični	1 (0,2)	0 (0,0)	0,777

U tabeli 24 prikazana je pit patern klasifikacija polipa u studijskoj populaciji u odnosu na recidiv bolesti. Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti tipa polipa prema pit patern klasifikaciji u odnosu na pojavu recidiva ($p = 0,272$).

Tabela 24. Pit patern klasifikacija polipa u studijskoj populaciji u odnosu na pojavu recidiva

Varijabla	Recidiv		P
	Ne N = 362 (n%)	Da N = 30 (n%)	
Pit patern			
IIA	311 (87,1)	24 (80,0)	0,272
IIB	46 (12,9)	6 (20,0)	

Pristup polipu i učestalost lokalizacije polipa u studijskoj populaciji u odnosu na recidiv bolesti prikazani su u tabeli 25. Pronađena je statistički značajna razlika u pristupu polipa između ispitivanih grupa, pri čemu je kod pacijenata sa recidivom bolesti pristup polipu bio značajno češće komplikovan u odnosu na pacijenate bez recidiva ($p < 0,001$). Pacijenti sa recidivom bolesti značajno češće su imali polipe lokalizovane u ascendentnom kolonu ($p = 0,020$), descendentnom kolonu ($p < 0,001$) i rektumu ($p = 0,003$), u odnosu na pacijente bez recidiva bolesti. Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti polipa lokalizovanih u cekumu ($p = 0,302$) i transverzalnom kolonu ($p = 0,494$) između pacijenata sa i bez recidiva bolesti.

Tabela 25. Pristup polipu i učestalost lokalizacije polipa u studijskoj populaciji u odnosu na pojavu recidiva

Varijabla	Recidiv		P
	Ne N = 362 (n%)	Da N = 30 (n%)	
Pristup polipu			
Nekomplikovan	282 (83,7)	16 (55,2)	< 0,001
Komplikovan	55 (16,3)	13 (44,8)	
Lokalizacija polipa			
Cekum	29 (8,0)	4 (13,3)	0,302
Ascendentni kolon	40 (11,0)	8 (26,7)	0,020

Transverzalni kolon	31 (8,6)	1 (3,3)	0,494
Descendentni kolon	198 (54,7)	5 (16,7)	< 0,001
Rektum	64 (17,7)	12 (40,0)	0,003

U tabeli 26 prikazan je tip lečenja u odnosu na recidiv bolesti. Pronađena je statistički značajna razlika u tipu lečenja između ispitivanih grupa, pri čemu su pacijenti sa recidivom bolesti značajno češće bili lečeni endoskopijom parče po parče u odnosu na pacijente bez recidiva bolesti ($p < 0,001$).

Tabela 26. Tip lečenja studijske populacije u odnosu na pojavu recidiva

Varijabla	Recidiv		P
	Ne N = 362 (n%)	Da N = 30 (n%)	
Endoskopija u bloku	226 (62,4)	2 (6,7)	< 0,001
Endoskopija parče po parče	84 (23,2)	25 (83,3)	
Hirurgija usled nekompletne resekcije	20 (5,5)	2 (6,7)	
Pacijenti direktno upućeni na hirurgiju	32 (8,8)	1 (3,3)	

U tabeli 27 prikazan je uspeh resekcije u studijskoj populaciji u odnosu na recidiv. Pronađena je statistički značajna razlika u uspehu resekcije kolorektalnih polipa između ispitivanih grupa grupa, pri čemu su pacijenti sa recidivom bolesti značajno češće imali nekompletnu resekciju u odnosu na pacijente bez recidiva bolesti ($p < 0,001$).

Tabela 27. Uspeh resekcije u studijskoj populaciji u odnosu na pojavu recidiva

Varijabla	Recidiv		P
	Ne N = 362 (n%)	Da N = 30 (n%)	
Kompletna resekcija	266 (73,5)	4 (13,3)	< 0,001
Nekompletna resekcija	96 (26,5)	26 (86,7)	

Patohistološki nalaz polipa u studijskoj populaciji u odnosu na pojavu recidiva prikazan je u tabeli 28. Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti tubularnog adenoma kod pacijenata sa i bez recidiva bolesti ($p = 0,257$). Pronađena je statistički značajna razlika u učestalosti tubulovilloznog adenoma između grupa, pri čemu su pacijenti sa recidivom bolesti imali značajno češće tubulovillozni adenom u odnosu na pacijente bez recidiva ($p = 0,019$). Nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti hiperplastičnog ($p = 1,000$), viloznog adenoma ($p = 1,000$), Peut-Jeghertz ($p = 1,000$), intramukoznog karcinoma ($p = 1,000$), submukoznog karcinoma ($p = 0,094$) i učestalosti karcinoma stadijuma T2 i viših ($p = 0,474$) između ispitivanih grupa (Tabela 28).

Tabela 28. Patohistološki nalaz polipa u studijskoj populaciji u odnosu na recidiv

Varijabla	Recidiv		P
	Ne	Da	
	N = 362 (n%)	N = 30 (n%)	
Tubularni adenom	121 (33,4)	7 (23,3)	0,257
Tubulovillozni adenom	173 (47,8)	21 (70,0)	0,019
Hiperplastični	8 (2,2)	0 (0,0)	1,000
Villozni adenom	2 (0,6)	0 (0,0)	1,000
Peutz-Jeghers	1 (0,3)	0 (0,0)	1,000
Intramukozni karcinom (Tis)	16 (4,4)	1 (3,3)	1,000
Submukozni karcinom (T1)	36 (9,9)	0 (0,0)	0,094
Karcinom >T2	7 (1,9)	1 (3,3)	0,474

U tabeli 29 prikazana je učestalost plasiranog klipsa u studijskoj populaciji u odnosu na recidiv. Pronađena je statistički značajna razlika u učestalosti plasiranog klipsa između ispitivanih grupa, pri čemu su pacijenti sa recidivom bolesti značajno češće nisu imali plasiran klips u odnosu na pacijente bez recidiva bolesti ($p = 0,001$).

Tabela 29. Plasiran klips u studijskoj populaciji u odnosu na recidiv

Varijabla	Recidiv		P
	Ne	Da	
	N = 362 (n%)	N = 30 (n%)	
Plasiran klips	230 (63,5)	10 (33,3)	0,001
Nije plasiran klips	132 (36,5)	20 (66,7)	

4.3.1. Rezultati univarijantne i multivarijantne logističke regresione analize sa recidivom kao zavisnom varijablom

U tabeli 30 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresione analize sa karakteristikama kolorektalnih polipa (broj, veličina) kao nezavisnom i recidivom bolesti kao zavisnom varijablom. Prisustvo jednog polipa predstavljalo je značajan prediktor pojave recidiva bolesti ($p = 0,044$; IP: 0,29; 95% IP: 0,09-0,97). Takođe, prisustvo polipa veličine ≥ 40 mm predstavljalo je značajan prediktor pojave recidiva bolesti ($p < 0,001$; UO: 4,47; 95% IP: 2,07-9,63)

Tabela 30. Univarijantna logistička regresiona analiza sa karakteristikama kolorektalnih polipa kao nezavisnom i recidivom bolesti kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95% IP
Broj polipa (jedan)	0,044	0,29	0,09-0,97
Veličina polipa ≥ 40 mm	$< 0,001$	4,47	2,07-9,63

Legenda: UO – unakrsni odnos; IP – interval poverenja.

U tabeli 31 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresione analize sa morfološkim tipom kolorektalnih polipa (sesilni, LST-NG, LST-G, pedunkularni, flet, hiperplastični) kao nezavisnom i recidivom bolesti kao zavisnom varijablom. Postojanje sesilnog morfološkog tipa kolorektalnih polipa predstavljalo je protektivni faktor za nastanak recidiva bolesti ($p < 0,001$; UO: 0,07; 95% IP: 0,02-0,32), dok je postojanje LST-G morfološkog tipa kolorektalnih polipa i LST-NG morfološkog tipa kolorektalnih polipa predstavljalo je značajan prediktor za nastanak recidiva bolesti prema univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi ($p < 0,001$; UO: 4,32; 95% IP: 2,02-9,27).

Tabela 31. Univarijantna logistička regresiona analiza sa morfološkim tipom kolorektalnih polipa kao nezavisnom i recidivom bolesti kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95% IP
Sesilni morfološki tip polipa	< 0,001	0,07	0,02-0,32
LST-G	0,002	3,45	1,55-7,67
LST-NG	< 0,001	4,324	2,02-9,27

Legenda: UO – unakrsni odnos; IP – interval poverenja.

Rezultati univarijantne logističke regresione analize sa pristupom za resekciju kolorektalnih polipa (komplikovani i nekomplikovani) kao nezavisnom i recidivom bolesti kao zavisnom varijablom prikazani su u tabeli 32. Komplikovani pristup resekcije kolorektalnih polipa predstavljao je značajan prediktor za nastanak recidiva bolesti ($p < 0,001$; UO: 4,17; 95% IP: 1,90-9,15).

Tabela 32. Univarijantna logistička regresiona analiza sa pristupom za resekciju kolorektalnih polipa kao nezavisnom i recidivom bolesti kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95% IP
Komplikovani pristup	< 0,001	4,17	1,90-9,15

Legenda: UO – unakrsni odnos; IP – interval poverenja.

U tabeli 33 prikazani su rezultati univarijantne logističke regresione analize sa lokalizacijom kolorektalnih polipa (cekum, ascendentni kolon, transversalni kolon, descedentni kolon, rektum) kao nezavisnom i recidivom bolesti kao zavisnom varijablom. Lokalizacija kolorektalnih polipa u ascendentnom kolonu ($p = 0,016$; UO: 2,93; 95% IP: 1,22-7,01) i u rektumu predstavljala je značajan prediktor za nastanak recidiva bolesti u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi ($p=0,004$; OR: 3,10; 95% IP: 1,42-6,76) (Tabela 38), dok je lokalizacija kolorektalnih polipa u descedentnom kolonu predstavljala je značajan protektivni faktor za nastanak recidiva bolesti u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi ($p < 0,001$; OR: 0,17; 95% IP: 0,06-0,44)

Tabela 33. Univarijantna logistička regresiona analiza sa lokalizacijom kolorektalnih polipa kao nezavisnom i recidivom bolesti kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95% IP
Ascedentni kolon	0,016	2,93	1,22-7,01
Descendentni kolon	<0,001	0,17	0,06-0,44
Rektum	0,004	3,10	1,42-6,76

Legenda: UO – unakrsni odnos; IP – interval poverenja.

Rezultati univarijantne logističke regresione analize sa tipom lečenja kolorektalnih polipa (endoskopija u bloku, endoskopija parče po parče, hirurgija usled nekompletne resekcije, direktna hirurgija) kao nezavisnom i recidivom bolesti kao zavisnom varijablom prikazani su u tabeli 34. Lečenje kolorektalnih polipa endoskopijom parče po parče predstavljalo je značajan prediktor za nastanak recidiva bolesti ($p = 0,011$; UO: 1,55; 95% IP: 1,12-2,18).

Tabela 34. Univarijantna logistička regresiona analiza sa tipom lečenja kolorektalnih polipa kao nezavisnom i recidivom bolesti kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	P	UO	95% IP
Endoskopija parče po parče	0,011	1,55	1,12-2,18

Legenda: UO – unakrsni odnos; IP – interval poverenja.

Rezultati univarijantne logističke regresione analize sa uspehom resekcije kolorektalnih polipa (kompletna, nekompletna) kao nezavisnom i recidivom bolesti kao zavisnom varijablom prikazani su u tabeli 35. Nekompletna resekcija kolorektalnih polipa predstavljala je značajan prediktor za nastanak recidiva bolesti ($p < 0,001$; UO: 18,01; 95% IP: 6,13-52,94).

Tabela 35. Univarijantna logistička regresiona analiza sa uspehom resekcije kolorektalnih polipa kao nezavisnom i recidivom bolesti kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	P	UO	95% IP
Nekompletna resekcija	< 0,001	18,01	6,13-52,94

Legenda: UO – unakrsni odnos; IP – interval poverenja.

Rezultati univarijantne logističke regresione analize sa sa patohistološkim tipom kolorektalnih polipa (tubularni adenom, tubulovilozni adenom, hiperplastični, vilozni adenom, Peutz-Jeghers, intramukozni karcinom (Tis), submukozni karcinom (T1), karcinom >T2) kao nezavisnom i recidivom bolesti kao zavisnom varijablom prikazani su u tabeli 36. Tubulovilozni adenom kao patohistološki tip kolorektalnih polipa predstavljao je značajan prediktor za nastanak recidiva bolesti ($p = 0,023$; UO: 2,55; 95% IP: 1,14-5,72).

Tabela 36. Univarijantna logistička regresiona analiza sa patohistološkim tipom kolorektalnih polipa kao nezavisnom i recidivom bolesti kao zavisnom varijablom

Varijabla	Univarijantna logistička regresiona analiza		
	P	UO	95% IP
Tubulovilozni adenom	0,023	2,55	1,14-5,72

Legenda: UO – unakrsni odnos; IP – interval poverenja.

Varijable koje su bile statistički značajne u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi uključene su u multivarijantni model. Sesilni tip polipa ($p = 0,011$) i nekompletna resekcija polipa ($p < 0,001$) predstavljali su statistički značajne nezavisne prediktore pojave recidiva u studijskoj populaciji. U tabeli 37 prikazani su rezultati multivarijantne logističke regresione analize sa pojavom recidiva bolesti kao zavisnom varijablom.

Tabela 37. Multivarijantna logistička regresiona analiza sa pojavom recidiva bolesti kao zavisnom varijablom

Varijabla	Multivarijantna logistička regresiona analiza		
	p	UO	95% IP
Sesilni tip	0,011	0,15	0,033-0,65
Nekompletna resekcija	< 0,001	15,48	4,510-53,14

Legenda: UO – unakrsni odnos; IP – interval poverenja.

5. DISKUSIJA

Operativno lečenje velikih kolorektalnih polipa intenzivno se unapređuje poslednjih nekoliko decenija usled boljeg razumevanja patofiziologije velikih polipa, napretka u tehnologiji i razvoja novih endoskopskih alata i tehnika, ali i efikasnijeg saniranja komplikacija. Različiti faktori specifični za pacijenta, kao i faktori specifični za sam polip identifikovani prilikom endoskopije velikih kolorektalnih lezija u ovoj studiji mogu doprineti smanjenju morbiditeta, mortaliteta i troškova zdravstvene nege kroz smanjenje potreba za hirurškim intervencijama, odnosno sprečavanjem nepotrebnih hirurških procedura benignih lezija. U lezijama bez očiglednih dokaza postojanja kolorektalnog karcinoma, pristup proceni rizika za recidiv zasnovan na dokazima prikupljenim u ovom istraživanju moći će da se koristi za odabir ispravnog modaliteta resekcije velikih kolorektalnih polipa. Identifikacija prediktora za pojavu recidiva i maligniteta kolorektalnih polipa omogućiće bolju prevenciju stratifikacijom pacijenata prema njihovom individualnom profilu rizika, uz optimizaciju kliničkih ishoda i minimiziranje stope neželjenih događaja endoskopske resekcije.

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su značajni faktori rizika za nastanak karcinoma kod pacijenata sa velikim kolorektalnim polipima prisustvo hematohezije ($p = 0,001$), IIB tip kolorektalnih polipa prema pit paternu ($p < 0,001$) i komplikovani pristup polipu ($p = 0,002$). Nakon dvogodišnjeg praćenja pacijenata, pokazano je da je nekompletna resekcija kolorektalnih polipa ($p < 0,001$) predstavljala značajni faktor rizika za nastanak recidiva, dok je sesilni tip polipa prema morfologiji ($p = 0,011$) predstavljao protektivni faktor za nastanak recidiva.

U Rumuniji 2021. godine sprovedena je retrospektivna studija u koju su uključeni pacijenti kod kojih je rađena polipektomija u periodu od 2006. do 2018. godine i ispitivani su faktori povezani sa nastankom malignih polipa (131). Kod 905 pacijenata uključenih u studiju, resecirano je 2033 polipa i na svim reseciranim uzorcima izvršena je histopatološka analiza, a malignitet je potvrđen kod 109 pacijenata. Rezultati studije sprovedene od strane Kazacu i saradnika (131) pokazali su da je učestalost muških pacijenata sa malignim polipima bila slična grupi pacijenata sa benignim polipima (62,4% vs 60,28%). Rezultati ove studije odgovaraju rezultatima našeg istraživanja, gde je 57,4% pacijenata muškog pola imalo maligne polipe, međutim, statistički značajna razlika u prisustvu maligniteta između muškog i ženskog pola nije pronađena u našoj studijskoj populaciji. Pregledom literature utvrđeno je da je većina pacijenata sa malignim polipima bila muškog pola, sa prevalencijom koja varira od 51% do 88% (132-138).

Prosečna starost kod pacijenata sa malignim polipima u studiji Kazacu i saradnika (131) iznosila je 62,6 godine, i bila je neznatno viša u odnosu na ispitanike koji su imali benigne polipe (60,8 godina). Veliki broj studija sugerise slične nalaze; u većini studija prosečna starost ispitanika sa potvrđenim malignim kolorektalnim polipima kretala se u rasponu od 60 do 73 godina (3,21). Rezultati Kazacu i saradnika (131), kao i različitih sprovedenih studija slični su rezultatima našeg istraživanja, pri čemu je prosečna starost naše studijske populacije iznosila 66,8 godina. Međutim, statistički značajna razlika u starosti između pacijenata sa i bez malignih polipa nije pronađena u našem istraživanju, suprotno rezultatima studije sprovedene u Rumuniji (131).

Prosečni dijametar malignih polipa u studiji sprovedenoj u Rumuniji (131) iznosio je 22,33 mm, pri čemu je najmanji polip imao 4 mm, a najveći 90 mm u dijametri. U grupi benignih polipa, prosečni dijametar iznosio je 9,63 mm, sa opsegom od 3 mm do 70 mm i pronađena je statistički značajna razlika u dijametri između benignih i malignih polipa. Rezultati ove studije slični su rezultatima našeg istraživanja; u našoj studijskoj populaciji

pronađena je statistički značajna razlika u dijametri polipa između ispitivanih grupa i pokazano je da su pacijenti sa karcinomom imali značajno češće polipe veličine ≥ 40 mm u odnosu na pacijente sa benignim polipima ($p < 0,001$). Pregledom literature pokazano je da veličina kolorektalnih malignih polipa varira; u studiji sprovedenoj u Portugaliji 2013.-te godine, prečnik malignih polipa iznosio je 23,4 mm (139), dok je u studiji sprovedenoj od strane Brauna i saradnika (134) prosečni dijametar kolorektalnih polipa bio manji i iznosio je 18 mm. Veći dijametar kolorektalnih polipa pronađen je u studiji sprovedenoj od strane Seitz-a i saradnika (140), gde rezultati studije pokazuju da je prosečna veličina polipa iznosila 25 mm, sa opsegom od 4 mm do 100 mm, kao i u studiji Kawachi-a i saradnika (138) koja je pokazala prečnik kolorektalnih malignih polipa od $20,6 \pm 13,1$ mm kod pacijenata koji nisu imali metastaze u limfnim čvorovima i $19,6 \pm 9,9$ mm kod pacijenata koji su imali metastaze u limfnim čvorovima. Takođe, pokazano je da rizik od maligniteta raste sa porastom veličine polipa: za 0,81% kod polipa dijametra ispod 10 mm, za 14,1% kod polipa veličine iznad 10 mm, za 25,8% kod polipa veličine iznad 20 mm i za 30% kod polipa veličine preko 30 mm (133, 141, 142). Rizik za nastanak maligniteta kod kolorektalnih polipa prečnika većeg od 2 cm je u studiji Hala i saradnika procenjen na 46%, dok je kod polipa manjih od 1 cm rizik od nastanka maligniteta bio manji od 2% (143).

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je većina patohistološki verifikovanih polipa u grupi pacijenata sa karcinomom bila sesilna, LST-NG i LST-G. Međutim statistički značajna razlika pronađena je jedino u učestalosti LST-NG morfološkog tipa kolorektalnih polipa između grupa, pri čemu su pacijenti sa karcinomom značajno češće imali imali LST-NG morfološki tip polipa u odnosu na pacijente sa benignim polipima. U studiji Kazacu i saradnika (131), utvrđeno je da je 26,23% malignih kolorektalnih polipa bilo sesilnog morfološkog tipa, 44,26% polipa bilo je pedunkularnog i 16,39% kolorektalnih polipa bilo je semipedukuliranog morfološkog tipa. Rezultati meta-analize sprovedene od strane Hasan-a i saradnika (144) pokazali su predominaciju pedunkularnih polipa kod pacijenata sa malignim kolorektalnim polipima, pri čemu su maligni pedunkularni polipi bili prisutni kod 753 (65,7%) a sesilni kod 392 (34,3%) slučajeva. U našoj studiji, svega 9,3% pacijenata imalo pedunkularne polipe, i pronađena je statistički značajna razlika u učestalosti pedunkularnih polipa između grupe pacijenata sa i bez karcinoma, pri čemu su pacijenti sa pedunkularnim kolorektalnim polipima značano ređe imali dijagnostikovani karcinom. Tradicionalno se smatra da maligno verifikovani pedunkularni kolorektalni polipi sprečavaju recidiviranje bolesti i da imaju bolju prognozu preživljavanja u poređenju sa sesilnim lezijama (145, 146).

Lokalizacija malignih kolorektalnih polipa bila je slična u različitim studijama; u studiji sprovedenoj u Rumuniji (131), najčešća lokalizacija malignih kolorektalnih polipa bila je u levom (descendentnom) kolonu (56,56%), 27,87% polipa bilo je lokalizovano u rektumu, dok je 15,57% malignih kolorektalnih polipa bilo lokalizovano u desnom (ascendentnom) kolonu. Rezultati naše studije pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti polipa lokalizovanih u ascendentnom i descendentnom kolonu između ispitivanih grupa, međutim pacijenti sa karcinomom značajno češće su imali polipe lokalizovane u cekumu i transverzalnom kolonu u odnosu na pacijente bez karcinoma. Slično rezultatima studije sprovedene od strane Kazacu i saradnika (131), i druge studije su potvrdile da je neučestalija lokalizacija malignih kolorektalnih polipa bio levi (descendentni) kolon (135, 147, 148). U studiji koja je ispitivala trendove, obrasce i ishode u lečenju malignih kolorektalnih polipa u opštoj populaciji SAD-a (142), 19.743 pacijenata je uključeno u istraživanje i pokazano je da je 55% malignih kolorektalnih polipa bilo lokalizovano u levom (descendentnom) kolonu, praćeno sa 31% polipa sa lokalizacijom u desnom (ascendentnom) kolonu i sa 13% kolorektalnih malignih polipa lokalizovanih u transverzalnom kolonu i fleksurama. Rezultati meta-analize sprovedene od strane Hasan-a i saradnika (144) potvrđuju nalaze prethodno navedenih studija;

u 17 studija, identifikovano je 1461 polipa čija je najčešća lokalizacija bila u levom kolonu (71%) i u rektumu (19,6%). Ovi rezultati slični su rezultatima studije sprovedene u Portugaliji (139), čiji je cilj bio ispitivanje onkoloških ishoda nakon endoskopskog uklanjanja malignih kolorektalnih polipa i u kojoj je utvrđeno da je lokalizacija kolorektalnih polipa bila najčešća u levom kolonu (55%) i u rektumu (30%), dok je učestalost lokalizacije polipa u desnom kolonu bila manja i iznosila 15%.

Rezultati studije sprovedene u Rumuniji (131) pokazali su da je stopa maligniteta kolorektalnih polipa veća kod pacijenata sa dva ili više polipa, pacijenata sa polipima većim od 10 mm, kod tipova polipa 0-Ip i 0-Isp prema Pariskoj klasifikaciji, kod pacijenata kod kojih polipi imaju tendenciju lateralnog širenja (u poređenju sa flet i sesilnim lezijama) i kod pacijenata sa polipima lokalizovani na levoj strani kolona, kao i u rektumu. Rezultati našeg istraživanja bili su slični, pri čemu su prisustvo hematohezije, polipi veličine preko 40 mm, morfološki tip polipa LST-NG, IIB tip polipa prema Pariskoj klasifikaciji i komplikovani pristup polipu bili značajni prediktori pojave karcinoma. Pored toga, hematohezija, IIB tip polipa prema Pariskoj klasifikaciji i komplikovani pristup polipu bili su značajni nezavisni prediktori razvoja karcinoma. U studiji Hagen i saradnika (149) pokazano je da loši prognostički faktori za nastanak malignih kolorektalnih polipa uključuju visok gradus tumora, prisustvo limfovaskularne invazije, prisustvo tumorskih ćelija na manje od 1 mm od margina resekcije, i submukoznu invaziju dublju od 1 mm.

Arons i saradnici (150) u svom mini preglednom radu opisuju da polipe sa visokim rizikom za malignu alteraciju karakterišu loša diferencijacija, prisustvo limfovaskularne invazije, duboka submukozna invazija (> 1 mm), margine resekcije < 1 mm i resekcija parče po parče (usled nemogućnosti da se u potpunosti proceni margina resekcije).

Konsenzus o različitim faktorima rizika koji doprinose nastanku maligniteta kolorektalnih polipa postignut je u naučnoj zajednici, međutim ostaje nejasno da li su ti isti faktori koji izazivaju karcinogenezu slični onima koji izazivaju recidiv polipa. Shodno tome, neophodno je analizirati faktore rizika za pojavu recidiva kolorektalnih polipa. Pregledom literature pokazani su potencijalni faktori koji doprinose pojavi recidiva kolorektalnih polipa, kao što su starost pacijenta, pol, stil života (pušenje, navike u ishrani, konzumiranje alkohola), kao i broj kolorektalnih polipa, lokalizacija, veličina (dijametar) polipa i patohistološki nalaz polipa (151).

U studiji sprovedenoj od strane Huang-a i saradnika (152) pokazano da je recidiviranje kolorektalnih polipa povezano sa polom i starosti pacijenata. Stopa recidiva kolorektalnih adenomatoznih polipa kod pacijenata muškog pola bila je viša nego kod pacijenata ženskog pola. Randomizovane kontrolisane studije pokazale su hemopreventivnu sposobnost estrogena/progestagena kod pacijenata sa kolorektalnim neoplazijama, potencijalno posredovano tumor supresorskom ulogom receptora estrogena (153). U našoj studiji nije pronađena statistički značajna razlika u pojavi recidiva kolorektalnog karcinoma u odnosu na pol. Huang i saradnici (152) pokazali su da je starost jedan od važnih faktora za pojavu recidiva kolorektalnog polipa, pri čemu su pacijenti stariji od 60 godina imali značajno češće recidiv kolorektalnog adenoma u odnosu na mlađe pacijente (152). S obzirom na visoku učestalost kolorektalne disfunkcije i zatvora kod starijih pacijenata, hronična upala kolorektalnog trakta može dovesti do veće učestalosti recidiva kolorektalnih polipa. U studiji sprovedenoj 2021. godine u Kini, pokazano je da su pol i starost bili značajni faktori rizika za nastanak recidiva kolorektalnog polipa, pri čemu su muški pol i starost preko 50 godina bili značajni faktori rizika u univarijantnoj i multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi (154). Rezultati naše studije pokazuju da nije pronađena statistički značajna razlika u pojavi recidiva kolorektalnih polipa u odnosu na starost pacijenata.

Pokazano je da je pojava recidiva kolorektalnih polipa povezana sa njihovom lokalizacijom (155). Lokalizacija kolorektalnih polipa u ascendentnom i proksimalnom (desnom) kolonu, predstavljaju značajne faktore rizika za nastanak recidiva od polipa lokalizovanih levostrano (156). Pronađena je statistički značajna razlika u učestalosti recidiva u odnosu na njihovu lokalizaciju, pri čemu su pacijenti koji su imali recidiv bolesti značajno češće imali polipe lokalizovane u ascendentnom kolonu, descendentnom kolonu i rektumu, u odnosu na pacijente koji nisu imali recidiv bolesti. U studiji sprovedenoj od strane Chi-a i saradnika, lokalizacija polipa nije predstavljala značajan prognostički faktor rizika za nastanak recidiva kod pacijenata sa kolorektalnim polipima (154). Suprotno rezultatima prethodno navedene studije, rezultati naše studije pokazuju da su značajne prediktore za nastanak recidiva kod pacijenata sa velikim kolorektalnim polipima predstavljali lokalizacija polipa u ascendentnom kolonu i rektumu, i sigmo-ascendensu. Takođe, lokalizacija kolorektalnih polipa u descendentnom kolonu predstavljala je značajan protektivni faktor za nastanak recidiva bolesti.

Iako su sprovedene različite studije o uticaju karakteristika kolorektalnih polipa na nastanak recidiva bolesti, zaključci izvedeni na osnovu rezultata studija su različiti, što može biti posledica kratkog vremena praćenja, kao i male veličine uzorka (157-161). Pregledom literature pokazano je da je kod pacijenata sa više od tri kolorektalnih polipa stopa recidiva visoka (158). U studiji sprovedenoj od strane Chi-a i saradnika (154), rezultati pokazuju da pacijenti sa recidivom kolorektalnih polipa značajno češće imaju više od tri polipa u odnosu na pacijente bez recidiva bolesti. Rezultati iste studije pokazali su da prisustvo više od tri polipa predstavlja značajan faktor rizika za pojavu recidiva kolorektalnih polipa u univarijantnoj i multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi. Rezultati naše studije suprotni su rezultatima studije sprovedene u Kini; u našoj studiji pronadna je statistički značajna razlika u broju polipa između ispitivanih grupa, pri čemu su pacijenti sa recidivom bolesti značajno češće imali jedan polip u odnosu na pacijente bez recidiva bolesti. Takođe, rezultati našeg istraživanja pokazali su da je prisustvo jednog polipa predstavljalo značajan prediktor pojave recidiva bolesti.

Smatra se da bržem rastu i povećanju veličine polipa može doprineti postojanje većeg broja kolorektalnih polipa (155). Kao još jedan potencijalni faktor rizika za pojavu recidiva adenoma u studiji Backles-a i saradnika (158) opisana je veličina kolorektalnih polipa. Pokazano je da su sa visokom stopom pojave recidiva povezani brži rast adenoma dijametrom preko 1 cm, kao i vilozni patohistološki tip, koji sa svojom velikom površinom i visokim nivoom hiperplazije utiče na recidiviranje kolorektalnih polipa (158, 159). U studiji sprovedenoj od strane Chi-a i saradnika, veličina polipa nije predstavljala značajan faktor rizika za nastanak recidiva u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi. Međutim, rezultati različitih studija dovode do drugih zaključaka; uznapredovali kolorektalni adenomi, odnosno kolorektalni adenomi dijametrom preko 10 mm i/ili sa viloznom komponentom i/ili sa visokim stepenom displazije, imaju veći rizik od pojave recidiva adenoma i razvoja u adenokarcinom (155, 162, 163). U studiji sprovedenoj od strane Winawer-a i saradnika (155) dobijeni su isti rezultati i pokazano je da je recidiv kolorektalnih polipa najčešći kod polipa prečnika sa dijametrom od 10 mm i više, dok je u studiji sprovedenoj od strane Aniwana-a i saradnika (161) pokazano da je najmanja stopa recidiviranja kod pacijenata sa kolorektalnim polipima prečnika ≤ 5 mm. U studiji sprovedenoj u Turskoj 2017. godine, cilj je bila procena faktora rizika za pojavu recidiva kolorektalnih polipa i nastanak maligniteta (164). Rezultati ove studije pokazali su da se broj i veličina kolorektalnih polipa nisu značajno razlikovali u grupi pacijenata sa i bez recidiva bolesti. Rezultati naše studije pokazali su da su pacijenti sa recidivom bolesti imali značajno češće polipe veličine ≥ 40 mm u odnosu na pacijente bez recidiva bolesti, kao i da je prisustvo polipa veličine ≥ 40 mm predstavljalo značajan prediktor pojave recidiva bolesti. Rezultati studije sprovedene od strane van Stolk-a i saradnika (165)

pokazali su da su broj, veličina i patološke karakteristike polipa definisani kao faktori rizika za nastanak recidiva kolorektalnih polipa. Nedavna studija sprovedena od strane Emmanuel-a i saradnika (166) iz 2019. godine ispitala je faktore rizika za nastanak ranog i kasnog recidiva adenoma nakon kolorektalne endoskopske resekcije. Rezultati univarijantne regresione analize pokazali su da je rani recidiv kolorektalnog polipa bio značajno učestaliji kod pacijenata koji imaju polipe većeg dijametra (preko 60 mm), morfološkog tipa LST-G, kod pacijenata kod kojih je prethodno već rađena endoskopska resekcija, kod kojih je rađena resekcija parče po parče, kod lezija koje zauzimaju više od 75% luminalnog obima i u slučajevima kada je defekt sluzokože zatvoren endoskopskim klipovima. Ista studija pokazala je da su nezavisni faktori rizika za nastanak ranog recidivnog adenoma predstavljali endoskopija parče po parče, kao i lezije koje zauzimaju više od 75% luminalnog obima, dok veličina polipa nije predstavljala nezavisni faktor rizika od pojave recidiva bolesti (166). Dve stotine šezdeset i dva pacijenta bez rezidualnog/recidivnog adenoma bila su praćena 12 meseci ili duže. Kasni recidiv je bio značajno češći kod većih polipa, kod pacijenata kod kojih je prethodno već rađena endoskopska resekcija, kod lezija koje zauzimaju više od 75% luminalnog obima, kod pacijenata kod kojih je rađena resekcija parče po parče, u slučajevima kada je defekt sluzokože zatvoren endoskopskim klipovima, i kod pacijenata sa neželjenim postproceduralnim događajima. Rezultati multivarijantne regresione analize u studiji Emmanuel-a i saradnika (166) pokazali su da su nezavisni prediktori pojave kasnog recidiva bolesti bili veličina polipa preko 60 mm u dijametri i endoskopska resekcija parče po parče. Emmanuel i saradnici (166) su u svojoj studiji istakli da se recidiv bolesti konzistentno otkriva u svakom sledećem periodu kontrolnog praćenja nakon inicijalne resekcije, kod pacijenata koji nisu imali dokaze o recidivu na prethodnim kontrolnim pregledima, a korišćenjem mikroskopa pri ispitivanju ožiljnog tkiva. Recidiv bolesti se u njihovoj studiji prvi put razvio između 24-og i 35-og meseca nakon endoskopske resekcije kod 6,4% pacijenata. Možda je još interesantniji nalaz da se kod 5 od 37 pacijenata (13,5%) razvio recidiv kolorektalnih polipa više od 3 godine nakon endoskopske resekcije, naglašavajući činjenicu da se može očekivati značajna incidencija recidiva bolesti čak i nekoliko godina nakon endoskopske resekcije (166).

Radikalna hirurška intervencija je ranije bila izbor lečenja velikih i složenih polipa, međutim, u cilju što veće pošteđe creva, nedavno je došlo do preusmeravanja ka tehnikama endoskopske resekcije. Jednostavnom polipektomijom uz pomoć omče se tradicionalno uklanjaju polipi, međutim usled nedostatka efikasnosti u lečenju ravnih polipa, pokazano je da ova tehnika može dovesti do većeg rizika od perforacije. Endoskopska mukozna resekcija (EMS) predstavlja tehniku koja odvaja leziju od mišića ubrizgavanjem tečnosti u submukozni prostor, omogućavajući jednostavnu resekciju ravnog polipa u jedan ili više delova, pomoću omče za elektrokauterizaciju. Tehnika EMS, koja je brza za učenje, kratko traje i omogućava resekciju komplikovanih i velikih polipa koji bi inače zahtevali radikalnu operaciju, pokazala je kroz dugi niz godina napredak u odnosu na već praktikovanu proceduru polipektomije (167-169). Takođe, pokazano je da tehnika EMS ima prihvatljivu stopu komplikacija, sa rizikom od perforacije između 0,4% i 1,3% i odloženim krvarenjem u 0,9% slučajeva, u zavisnosti od lokalizacije i veličine resecirane lezije. Potencijalni problem se javlja kada se veće lezije ne mogu resecirati u bloku, shodno tome moraju biti uklonjene u fragmentima (endoskopija parče po parče). Ovo, međutim, dalje implicira nemogućnost histopatološke potvrde prisutnih lezija. Nedavno sprovedene retrospektivne studije pokazale su da je stopa recidiva kod pacijenata kod kojih je urađena EMR parče po parče približno 15%-20%, dok u nedavno sprovedenoj prospektivnoj studiji koja je obuhvatila pacijente koji su imali potvrđenih 252 adenoma veličine > 20 mm i kod kojih je rađena EMR parče po parče, stopa recidiva kolorektalnih polipa iznosila je više od 30% (12, 170, 171). Ograničen broj studija sugerise da se veće lezije mogu ukloniti endoskopijom u bloku sa niskom stopom komplikacija i kratkim vremenom procedure (172). U našoj studijskoj populaciji, endoskopija u bloku predstavljala je najzastupljeniji tip

lečenja (61,0%), dok je endoskopija parče po parče predstavljala tip lečenja kod 26,1% pacijenata. Pregledom literature utvrđeno je da je upućivanje pacijenata na hiruršku intervenciju usled prisustva kolorektalnih polipa povezano sa povećanim morbiditetom, ali i mortalitetom, posebno kod starijih pacijenata sa više pridruženih bolesti. Pokazano je da se mnoge hirurške intervencije rade nepotrebno i da su praćene ozbiljnim postoperativnim komplikacijama, najčešće usled nepovoljnih histoloških kriterijuma za odabir pacijenata za operaciju (135). U našoj studiji, hirurgija je bila primenjena kod 5,1% pacijenata, dok je 7,8% pacijenata uključenih u istraživanje bilo direktno upućeno na hirurgiju. Multicentrična prospektivna studija sprovedena Australiji, u koju su bili uključeni pacijenti sa kolorektalnim tumorima dijametra preko 20 mm, i koji su bili podvrgnuti EMR-u, i pokazala je ukupnu stopu uspeha od 89,2%. Rezultati prethodno navedenog istraživanja pokazali su da je ukupna stopa recidiva bolesti iznosila 20,4%, i da su kolorektalni polipi dijametra većeg od 40 mm imali veću stopu recidiva (41% prema 13%) (173). Rezultati naše studije pokazuju da je pronađena statistički značajna razlika u tipu lečenja između pacijenata sa i bez recidiva bolesti, pri čemu su pacijenti sa recidivom bolesti značajno češće bili lečeni endoskopijom parče po parče u odnosu na pacijente bez recidiva bolesti.

Rezultati studije sprovedene od strane Nusko i saradnika (174) u kojima su bili ispitivane karakteristike kolorektalnih adenomatoznih polipa i njihova povezanost sa recidivom bolesti, pokazuju da tubulovilozni i vilozni adenom imaju visoku stopu pojave recidiva bolesti, pri čemu najveću stopu recidiva pokazuju polipi viloznog patohistološkog tipa. Rezultati istraživanja Martineza i saradnika (175) pokazuju da iako je prilikom kolonoskopije najveća učestalost patohistološkog tubularnog adenoma, njegova stopa recidiva je najniža. Suprotno rezultatima Martineza, rezultati studije sprovedene od strane Facciorusso i saradnika (157) pokazuju da postoji visok udeo displastične hiperplazije u žlezdama i epitelu viloznih adenoma, i dalje impliciraju da pacijenti kod kojih je utvrđena visoka učestalost viloznog tkiva imaju mnogo veći rizik od nastanka recidiva kolorektalnog polipa. Osim tubuloviloznog patohistološkog nalaza i nalaza intraepitelne neoplazije visokog stepena, rezultati studije sprovedene od strane Briedigkeit i saradnika (170), kao i Tate i saradnika (176), pokazuju da su identifikovani mnogi faktori rizika za nastanak recidiva kolorektalnih polipa, koji uključuju: broj reseciranih fragmenata i veličinu kolorektalnih polipa. U našoj studiji, nije pronađena statistički značajna razlika u učestalosti tubularnog adenoma, hiperplastičnog, viloznog adenoma, Peutz-Jeghers, intramukoznog karcinoma, submukoznog karcinoma i učestalosti karcinoma stadijuma T2 i preko kod pacijenata sa i bez recidiva bolesti. Takođe, rezultati našeg istraživanja pokazuju da je pronađena statistički značajna razlika u učestalosti tubuloviloznog adenoma između grupa, pri čemu su pacijenti sa recidivom bolesti imali značajno češće tubulovilozni adenom u odnosu na pacijente bez recidiva bolesti.

Rezultati istraživanja sprovedenog od strane Hennink-a i saradnika (177) pokazuju da bi na odloženo praćenje pacijenata mogla uticati nekompletna resekcija polipa, a posledična propuštena dijagnoza bi mogla značajno povećati stopu recidiva kod pacijenata sa kolorektalnim polipima. Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa istraživanjem Hennink-a i saradnika, pri čemu je nekompletna resekcija polipa predstavljala statistički značajan nezavisan prediktor pojave recidiva u našoj studijskoj populaciji.

Prediktori prisustva maligniteta i recidiva velikih kolorektalnih polipa nakon endoskopske resekcije, identifikovani u ovoj studiji, doprineće stratifikaciji pacijenata prema njihovom individualnom profilu rizika uz optimizaciju kliničkih ishoda i minimiziranje stope neželjenih događaja tokom i nakon endoskopske resekcije. Većina velikih (prečnika ≥ 20 mm) kolorektalnih polipa može se ukloniti naprednim endoskopskim tehnikama, međutim ove procedure zahtevaju specijalizovano osoblje u oblasti endoskopije, kao i centre sa odgovarajućom opremom. Lečenje složenih polipa naprednim endoskopskim tehnikama kao

što je endoskopska mukozna resekcija mogu uticati na smanjenje stope incidencije, mortaliteta, kao i troškova zdravstvene nege kroz smanjenje potreba za hirurškim intervencijama, odnosno sprečavanjem nepotrebnih hirurških procedura benignih lezija.

Ovo istraživanje imalo je i određena ograničenja. Uprkos prospektivnom praćenju pacijenata, podaci su inicijalno retrospektivno prikupljeni i analizirani. Endoskopske procedure su izvožene od strane visoko specijalizovanog zdravstvenog osoblja u oblasti endoskopije, tako da se rezultati ne mogu generalizovati na centre u kojima endoskopske procedure obavlja osoblje sa manje iskustva u oblasti endoskopije. Zatim, s obzirom na mali broj pacijenata sa malignitetom i recidivom bolesti, neki od faktora rizika možda nisu otkriveni zbog nedovoljne snage studije. Zbog svega navedenog potrebno je sprovesti multicentrične prospektivne studije sa većim brojem pacijenata, kao i duže praćenje ispitanika u cilju potvrde rezultata ovog istraživanja.

6. ZAKLJUČCI

- Većina ispitanika je imala jedan polip (73,7%) veličine < 40 mm (74,6%), sesilne morfologije (46,4%), IIA tip (88,2%), lokalizacije u silaznom delu kolona (52,5%).
- Pristup polipu bio je komplikovan kod 17,4% ispitanika.
- Resekcija u bloku je uspešno izvedena kod 61,0% ispitanika, dok je stopa urađenih resekcija parče po parče bila 26,1%.
- Zbog nepotpune endoskopske resekcije hiruška operacija je sprovedena kod 5,1% ispitanika, dok je 7,8% ispitanika direktno upućeno na operaciju.
- 14,4% ispitanika imalo je potvrđen karcinom na patohistološkom nalazu nakon endoskopske resekcije kolorektalnih polipa.
- Veliki polip (veličine > 40 mm), LST-NG morfološki tip, tip IIB, prisustvo hematohezije i komplikovan pristup polipu tokom endoskopske procedure identifikovani su kao značajni prediktori prisustva maligniteta u univarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.
- Hematohezija ($p=0,001$), IIB tip polipa ($p<0,001$) i komplikovan pristup polipu ($p = 0,002$) bili su značajni nezavisni prediktori prisustva karcinoma u multivarijantnoj logističkoj regresionoj analizi.
- Recidiv bolesti tokom dve godine nakon endoskopske resekcije imalo je 30 (7,7%) pacijenata.
- Broj polipa (jedan), veličina polipa ≥ 40 mm, tubulovilozni adenoma, LST-G, LST-NG, komplikovani pristup, lokalizacija polipa u ascendentnom kolonu ili rektumu, endoskopija parče po parče i nekompletna resekcija bili su značajni prediktori recidiva bolesti nakon endoskopske mukozne resekcije u dvogodišnjem praćenju, dok su sesilni tip polipa i lokalizacija u descendentnom kolonu predstavljali protektivni faktor za nastanak recidiva.
- Rezultati multivarijantne logističke regresione analize pokazali su da je nekompletna resekcija kolorektalnih polipa ($p < 0,001$) predstavljala značajni faktor rizika za nastanak recidiva, dok je sesilni tip polipa prema morfologiji ($p = 0,011$) predstavljao protektivni faktor za nastanak recidiva.
- Prediktori prisustva maligniteta i recidiva velikih kolorektalnih polipa nakon endoskopske resekcije, identifikovani u ovoj studiji, omogućavaju stratifikaciju ispitanika prema njihovom individualnom profilu rizika uz optimizaciju kliničkih ishoda i minimiziranje stope neželjenih događaja tokom i nakon endoskopske resekcije.

7. LITERATURA

1. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019;394(10207):1467-1480.
2. Loke SS, Chuah SK. Factors Associated with Colorectal Polyps in Middle-Aged and Elderly Populations. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(12):7543.
3. International Agency for Research on Cancer. Colorectal cancer. Dostupno na: [https://https://gco.iarc.fr/today/home](https://gco.iarc.fr/today/home) (Accessed: 1/4/2023)
4. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 2008; 134(5):1570-95.
5. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, Shi W, Bond JH, Schapiro M, Panish JF, Stewart ET, Wayne JD. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012; 366(8):687-96.
6. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:145–164.
7. Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y, Soehendra N. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003; 57(4): 567–79.
8. Worland T, Cronin O, Harrison B, Alexander L, Ding N, Ting A, Dimopoulos S, Sykes R, Alexander S. Clinical and financial impacts of introducing an endoscopic mucosal resection service for treatment of patients with large colonic polyps into a regional tertiary hospital. *Endosc Int Open*. 2019; 7(11):E1386-E1392.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019; 69(1):7-34.
10. Mlynarsky L, Zelber-Sagi S, Miller E, Kariv R. Endoscopic resection of large colorectal adenomas - clinical experience of a tertiary referral centre. *Colorectal Dis*. 2018;20(5):391-398.
11. Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JI. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol*. 2010;16(25):3103-11.
12. Belderbos TD, Leenders M, Moons LM, Siersema PD. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2014;46(5):388-402.

13. Moss A, Williams SJ, Hourigan LF, Brown G, Tam W, Singh R, Zanati S, Burgess NG, Sonson R, Byth K, Bourke MJ. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut*. 2015; 64(1):57-65.
14. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
15. International Agency for Research on Cancer. Colorectal Cancer Awareness Month 2022. Dostupno na: <https://www.iarc.who.int/featured-news/colorectal-cancer-awareness-month-2022/> (Accessed: 1/4/2023)
16. Ait Ouakrim D, Pizot C, Boniol M, et al. Trends in colorectal cancer mortality in Europe: retrospective analysis of the WHO mortality database. *BMJ*. 2015; 351: h4970.
17. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal cancer incidence patterns in the United States, 1974–2013. *J Nat Cancer Inst*. 2017; 109: djw322.
18. Bailey CE, Hu CY, You YN, et al. Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975–2010. *JAMA Surgery*. 2015; 150: 17–22.
19. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68: 250–81.
20. Kasi PM, Shahjehan F, Cochuyt JJ, Li Z, Colibaseanu DT, Merchea A. Rising proportion of young individuals with rectal and colon cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2019; 18: e87–95.
21. World Cancer Research Fund International. Dostupno na: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/colorectal-cancer-statistics/>
22. Podaci Registra za rak Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“
23. Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ, Schnell TG, Chejfec G, Campbell DR, Kidao J, Bond JH, Nelson DB, Triadafilopoulos G, Ramirez FC, Collins JF, Johnston TK, McQuaid KR, Garewal H, Sampliner RE, Esquivel R, Robertson D. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology*. 2007; 133(4):1077-85.
24. Winawer SJ, Zauber AG. The advanced adenoma as the primary target of screening. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002; 12(1):1-9.
25. Medema JP. Cancer stem cells: the challenges ahead. *Nat Cell Biol*. 2013; 15: 338–44.
26. Nassar D, Blanpain C. Cancer stem cells: basic concepts and therapeutic implications. *Ann Rev Pathol*. 2016; 11: 47–76.
27. de Sousa e Melo F, Kurtova AV, Harnoss JM, et al. A distinct role for Lgr5(+) stem cells in primary and metastatic colon cancer. *Nature*. 2017; 543: 676–80.
28. Shimokawa M, Ohta Y, Nishikori S, et al. Visualization and targeting of LGR5(+) human colon cancer stem cells. *Nature*. 2017; 545: 187–92.

29. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012; 487: 330–37.
30. Cao D, Hou M, Guan YS, et al. Expression of HIF-1 alpha and VEGF in colorectal cancer: association with clinical outcomes and prognostic implications. *BMC Cancer*. 2009;9:432.
31. Ishigami SI, Aii S, Furutani M, et al. Predictive value of vascular endothelial growth factor (VEGF) in metastasis and prognosis of human colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1998;78:1379-1384.
32. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:1626-1634.
33. Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, et al. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7:e47054.
34. Dietel M, Jöhrens K, Laffert MV, et al. A 2015 update on predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focussing on clinical relevance. *Cancer Gene Ther*. 2015;22:417-430.
35. Goldstein J, Tran B, Ensor J, et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability (MSI-H). *Ann Oncol*. 2014;25:1032-1038.
36. Loree JM, Pereira AAL, Lam M, et al. Classifying colorectal cancer by tumor location rather than sidedness highlights a continuum in mutation profiles and consensus molecular subtypes. *Clin Cancer Res*. 2018; 24: 1062–72.
37. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015; 21: 1350–56.
38. Lee MS, Menter DG, Kopetz S. Right versus left colon cancer biology: integrating the consensus molecular subtypes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15: 411–19.
39. Inoue H, Fukami N, Yoshida T i sur. Endoscopic resection of esophageal and gastric cancers. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:382–8.
40. UK National Screening Committee. Population screening: national summary information. resource. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1130017/Population_screening_factsheet_NATIONAL_Jan2023.pdf
41. Barzi A, Lenz HJ, Quinn DI, Sadeghi S. Comparative effectiveness of screening strategies for colorectal cancer. *Cancer*. 2017;123(9):1516-1527.
42. Andrew MD, Wolf MD, Elizabeth TH, Fontham MPH. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *Ca Cancer J Clin*. 2018; 68: 250–281.
43. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol*. 2021;14(10):101174.

44. Howlader N, Noone A.M, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M. (2020). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2016; National Cancer Institute: Bethesda, MD, USA.
45. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology*. 2019; 5(12):1749–1768.
46. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*. 2019; 14 (2): 89-103.
47. Keller DS, Windsor A, Cohen R, et al. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Review of the evidence. *Tech Coloproctol*. 2019; 23: 3-13.
48. Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011; 6 (6): e20456.
49. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a metaanalysis. *JAMA*. 2008; 300: 2765–78.
50. Bagnardi V, Rota M, Botteri E et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015; 112: 580–93.
51. Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endoscopy*. 2005;37(6):570-578.
52. Swan MP, Bourke MJ, Alexander S, et al: Large refractory colonic polyps: is it timeto change our practice? A prospective study of the clinical and economic impact of a tertiary referral colonic mucosal resection and polypectomy service (with videos). *GastrointestEndosc*. 2009; 70:1128-1136.26.
53. Monika Ferlitsch et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline, *Endoscopy* 2017;49.
54. Michael Bourke, MBBS, FRACP, Endoscopic mucosal resection in the colon: A practical guide, *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. 2011: 13, 35-49.
55. Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y, Soehendra N. Endoscopic mucosal resection.*Gastrointest Endosc*. 2003; 57(4): 567–79.
56. Kanao H, Tanaka S, Oka S, et al: Narrow-band imaging magnification predicts thehistology and invasion depth of colorectal tumors. *Gastrointest Endosc*. 69:631-636, 200929.
57. Matsuda T, Fujii T, Saito Y, et al: Efficacy of the invasive/noninvasive pattern bymagnifying chromoendoscopy to estimate the depth of invasion of early colorectalneoplasms. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2700-2706.
58. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, Levy LC, Toor A, Mackenzie TA, Rosch T, Robertson DJ. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology*. 2013;144:74–80.
59. De Ceglie A, Hassan C, Mangiavillano B, Matsuda T, Saito Y, Ridola L, Bhandari P, Boeri F, Conio M. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal

- dissection for colorectal lesions: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:138–155.
60. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman D, Robertson DJ. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017;153:307–323.
 61. ASGE technology committee. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*. 2008;68:11–8.
 62. Jameel JK, Pillinger SH, Moncur P, Tsai HH, Duthie GS. Endoscopic mucosal resection (EMR) in the management of large colo-rectal polyps. *Colorectal Dis*. 2006;8:497–500.
 63. Hoffman A, Atreya R, Rath T, Neurath M, F: Current Endoscopic Resection Techniques for Gastrointestinal Lesions: Endoscopic Mucosal Resection, Submucosal Dissection, and Full-Thickness Resection. *Visc Med*. 2021;37:358-71.
 64. Inoue H, Fukami N, Yoshida T et al. Endoscopic resection of esophageal and gastric cancers. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:382–8.
 65. Kaltenbach T, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gupta S, Lieberman D, Robertson DJ, Shaikat A, Syngal S, Rex DK. Endoscopic Removal of Colorectal Lesions: Recommendations by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115(3):435-464.
 66. Monika Ferlitsch et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49.
 67. Keller DS, Windsor A, Cohen R, et al. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Review of the evidence. *Tech Coloproctol*. 2019; 23:3-13.
 68. Kato H, Haga S, Endo S, Hashimoto M, Katsube T, Oi I, et al. Lifting of lesions during endoscopic mucosal resection (EMR) of early colorectal cancer: implications for the assessment of resectability. *Endoscopy*. 2001; 33(7):568–73.
 69. McGill SK, Evangelou E, Ioannidis JP, et al. Narrow band imaging to differentiate neoplastic and non-neoplastic colorectal polyps in real time: a meta-analysis of diagnostic operating characteristics. *Gut*. 2013; 62:1704–1713.
 70. ASGE Technology Committee; Abu Dayyeh BK, Thosani N, et al. ASGE Technology Committee systematic review and meta-analysis assessing the ASGE PIVI thresholds for adopting real-time endoscopic assessment of the histology of diminutive colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*. 2015;81:502.e1–e16.
 71. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, et al. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology*. 2012;143: 599–607.
 72. Nusko G, Mansmann U, Partzsch U, et al. Invasive carcinoma in colorectal adenomas: multivariate analysis of patient and adenoma characteristics. *Endoscopy*. 1997;29(7):626-31.
 73. Thiruvengadam SS, Fung BM, Barakat MT, Tabibian JH. Endoscopic Mucosal Resection: Best Practices for Gastrointestinal Endoscopists. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2022;18(3):133-144.

74. Burgess NG, Hourigan LF, Zanati SA, et al. Risk stratification for covert invasive cancer among patients referred for colonic endoscopic mucosal resection: a large multicenter cohort. *Gastroenterology*. 2017;153(3):732-42.
75. Sano Y, Ikematsu H, Fu KI, Emura F, Katagiri A, Horimatsu T, et al. Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*. 2009;69(2):278–83.
76. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, Kaltenbach, Sano Y, Ponchon T, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc*. 2013; 78(4):625–32.
77. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, Wada Y, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc*. 2016;28(5): 526–33.
78. Iwatate M, Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, et al.; Japan NBI Expert Team (JNET). Validation study for development of the Japan NBI Expert Team classification of colorectal lesions. *Dig Endosc*. 2018; 30:642–51.
79. Puig I, López-Cerón M, Arnau A, et al; EndoCAR group, Spanish Gastroenterological Association and the Spanish Digestive Endoscopy Society. Accuracy of the Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic classification system in identification of deep invasion in colorectal polyps. *Gastroenterology*. 2019;156(1):75-87.
80. Sidhu M, Tate DJ, Desomer L, et al. The size, morphology, site, and access score predicts critical outcomes of endoscopic mucosal resection in the colon. *Endoscopy*. 2018;50(7):684-92.
81. Sansone S, Ragunath K, Bianco MA, et al. Clinical utility of the SMSA grading tool for the management of colonic neoplastic lesions. *Dig Liver Dis*. 2017;49(5):518-22.
82. Binmoeller KF, Weilert F, Shah J, Bhat Y, Kane S. “Underwater” EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc*. 2012;75(5):1086-91.
83. Soetikno R, Kaltenbach T. Dynamic submucosal injection technique. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2010;20(3):497-502.
84. Yoshida N, Naito Y, Kugai M, et al. Efficacy of hyaluronic acid in endoscopic mucosal resection of colorectal tumors. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(2):286-91.
85. Castro R, Libânio D, Pita I, Dinis-Ribeiro M. Solutions for submucosal injection: what to choose and how to do it. *World J Gastroenterol*. 2019;25(7):777-88.
86. Tullavardhana T, Akranurakkul P, Ungkitphaiboon W, Songtish D. Efficacy of submucosal epinephrine injection for the prevention of postpolypectomy bleeding: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;19:65-73.
87. Hwang JH, Konda V, Abu Dayyeh BK, et al; ASGE Technology Committee. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(2):215-26.
88. Tokar JL, Barth BA, Banerjee S, et al; ASGE Technology Committee. Electrosurgical generators. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(2):197-208.
89. Kim HS, Kim TI, Kim WH, et al. Risk factors for immediate postpolypectomy bleeding of the colon: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(6):1333- 41.

90. Van Gossum A, Cozzoli A, Adler M, Taton G, Cremer M. Colonoscopic snare polypectomy: analysis of 1485 resections comparing two types of current. *Gastrointest Endosc.* 1992;38(4):472-5.
91. Pohl H, Grimm IS, Moyer MT, et al. Effects of blended (yellow) vs forced coagulation (blue) currents on adverse events, complete resection, or polyp recurrence after polypectomy in a large randomized trial. *Gastroenterology.* 2020;159(1):119-28.
92. Papastergiou V, Paraskeva KD, Fragaki M, et al. Cold versus hot endoscopic mucosal resection for nonpedunculated colorectal polyps sized 6-10 mm: a randomized trial. *Endoscopy.* 2018;50(4):403-11.
93. Li D, Wang W, Xie J, et al. Efficacy and safety of three different endoscopic methods in treatment of 6-20mm colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol.* 2020;55(3):362-70.
94. Van Hattem WA, Shahidi N, Vosko S, et al. Piecemeal cold snare polypectomy versus conventional endoscopic mucosal resection for large sessile serrated lesions: a retrospective comparison across two successive periods. *Gut.* 2021;70(9):1691- 97.
95. Thoguluva Chandrasekar V, Aziz M, Patel HK, et al. Efficacy and safety of endoscopic resection of sessile serrated polyps 10 mm or larger: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(11):2448-55.e3.
96. Pohl H, Grimm IS, Moyer MT, et al. Clip closure prevents bleeding after endoscopic resection of large colon polyps in a randomized trial. *Gastroenterology.* 2019;157(4):977-84.
97. Swan MP, Bourke MJ, Moss A, Williams SJ, Hopper A, Metz A. The target sign: an endoscopic marker for the resection of the muscularis propria and potential perforation during colonic endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(1):79-85.
98. Pellise M, Burgess NG, Tutticci N et al. Endoscopic mucosal resection for large serrated lesions in comparison with adenomas: a prospective multicentre study of 2000 lesions. *Gut.* 2017;66(4):644–53.
99. Rex KD, Vemulapalli KC, Rex DK. Recurrence rates after EMR of large sessile serrated polyps. *Gastrointest Endosc.* 2015;82(3):538–41.
100. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2020;158(4):1131–53.e5.
101. Belderbos TDG, Leenders M, Moons LMG, Siersema PD. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy.* 2014;46(5):388–402.
102. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA et al. United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2016;150(3):758–68.
103. Hassan C, Wysocki PT, Fuccio L et al. Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline. *Endoscopy.* 2019;51(3):C1.

104. Rex DK, Kahi CJ, Levin B et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2006;56(3):160–7.
105. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology.* 2015; 148: 1244–60.
106. Lin KJ, Cheung WY, Lai JY, Giovannucci EL. The effect of estrogen vs. combined estrogen-progestogen therapy on the risk of colorectal cancer. *IntJ Cancer.* 2012; 130: 419–30.
107. Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, Albanes D. Vitamin D and cancer risk and mortality: state of the science, gaps, and challenges. *Epidemiol Rev.* 2017; 39: 28–48.
108. Baron JA, Barry EL, Mott LA, et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1519–30.
109. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 518–27.
110. Bibbins-Domingo K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2016; 164: 836–45.
111. Ricciardiello L, Ahnen DJ, Lynch PM. Chemoprevention of hereditary colon cancers: time for new strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016; 13: 352–61.
112. Jeon J, Du M, Schoen RE, et al. Determining risk of colorectal cancer and starting age of screening based on lifestyle, environmental, and genetic factors. *Gastroenterology.* 2018; 154: 2152–64.
113. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, Guha N, Straif K. The IARC perspective on colorectal cancer screening. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1734–40.
114. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* 2015; 64: 1637–49.
115. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 1541–49.
116. Chiu HM, Chen SL, Yen AM, et al. Effectiveness of fecal immunochemical testing in reducing colorectal cancer mortality from the One Million Taiwanese Screening Program. *Cancer.* 2015; 121: 3221–29.
117. Giorgi Rossi P, Vicentini M, Sacchetti C, et al. Impact of screening program on incidence of colorectal cancer: a cohort study in Italy. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110: 1359–66.
118. Ventura L, Mantellini P, Grazzini G, et al. The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence. *Dig Liver Dis.* 2014; 46: 82–86.
119. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut.* 2015; 64: 784–90.

120. von Karsa L, Patnick J, Segnan N, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy*. 2013; 45: 51–59.
121. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1287–97.
122. Church TR, Wandell M, Lofton-Day C, et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut*. 2014; 63: 317–25.
123. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; 375: 1624–33.
124. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian randomized controlled trial—SCORE. *J Nat Cancer Inst*. 2011; 103: 1310–22.
125. Holme O, Loberg M, Kalager M, et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312: 606–15.
126. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med*. 2012; 366: 2345–57.
127. Stoop EM, de Haan MC, de Wijkerslooth TR, et al. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 55–64.
128. Van Blarigan EL, Fuchs CS, Niedzwiecki D, et al. Association of survival with adherence to the American Cancer Society nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors after colon cancer diagnosis: the CALGB 89803/alliance trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4: 783–90.
129. Li P, Wu H, Zhang H, et al. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Gut*. 2015; 64: 1419–25.
130. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy*. 1993; 25: 455–61.
131. Cazacu SM, Săftoiu A, Iordache S, Ghiluși MC, Georgescu CV, Iovănescu VF, Neagoe CD, Streba L, Calița M, Burtea ED, Cârțu D, Leru PM. Factors predicting occurrence and therapeutic choice in malignant colorectal polyps: a study of 13 years of colonoscopic polypectomy. *Rom J Morphol Embryol*. 2021;62(4):917-928.
132. Naqvi S, Burroughs S, Chave HS, Branagan G. Management of colorectal polyp cancers. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012;94(8):574-8.
133. Backes Y, Moons LM, Novelli MR, van Bergeijk JD, Groen JN, Seerden TC, Schwartz MP, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Spanier BW, Geesing JM, Kessels K, Kerkhof M, Siersema PD, Offerhaus GJ, Milne AN, Lacle MM. Diagnosis of T1 colorectal cancer in pedunculated polyps in daily clinical practice: a multicenter study. *Mod Pathol*. 2017; 30(1):104–112.

134. Brown IS, Bettington ML, Bettington A, Miller G, Rosty C. Adverse histological features in malignant colorectal polyps: a contemporary series of 239 cases. *J Clin Pathol.* 2016; 69(4):292–299.
135. Cooper GS, Xu F, Barnholtz Sloan JS, Koroukian SM, Schluchter MD. Management of malignant colonic polyps: a population-based analysis of colonoscopic polypectomy versus surgery. *Cancer.* 2012; 118(3):651–659.
136. Jang EJ, Kim DD, Cho CH. Value and interpretation of resection margin after a colonoscopic polypectomy for malignant polyps. *J Korean Soc Coloproctol.* 2011; 27(4):194–201.
137. Butte JM, Tang P, Gonen M, Shia J, Schattner M, Nash GM, Temple LKF, Weiser MR. Rate of residual disease after complete endoscopic resection of malignant colonic polyp. *Dis Colon Rectum.* 2012; 55(2):122–127.
138. Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, Nemoto T, Fujimori T, Iwashita A, Ajioka Y, Ochiai A, Ishiguro S, Shimoda T, Mochizuki H, Kato Y, Watanabe H, Koike M, Sugihara K. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Mod Pathol.* 2015;28(6):872–879.
139. Gonçalves BM, Fontainhas V, Caetano AC, Ferreira A, Gonçalves R, Bastos P, Rolanda C. Oncological outcomes after endoscopic removal of malignant colorectal polyps. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013; 105(8):454–461.
140. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S, Thonke F, Brand B, Bräutigam T, Soehendra N. Is endoscopic polypectomy an adequate therapy for malignant colorectal adenomas? Presentation of 114 patients and review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 2004; 47(11):1789–1796.
141. Fragaki M, Voudoukis E, Chliara E, Dimas I, Mpitouli A, Velegraki M, Vardas E, Theodoropoulou A, Karmiris K, Giannikaki L, Paspatis G. Complete endoscopic mucosal resection of malignant colonic sessile polyps and clinical outcome of 51 cases. *Ann Gastroenterol.* 2019; 32(2):174– 177.
142. Wasif N, Etzioni D, Maggard MA, Tomlinson JS, Ko CY. Trends, patterns, and outcomes in the management of malignant colonic polyps in the general population of the United States. *Cancer.* 2011; 117(5):931–937.
143. Hall JF. Management of malignant adenomas. *Clin Colon Rectal Surg.*2015; 28(4):215–219.
144. Hassan, C.; Zullo, A.; Risio, M.; Rossini, FP.; Morini, S. Histologic risk factors and clinical outcome in colorectal malignant polyp: a pooled-data analysis. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48(8): 1588– 1596.
145. Freeman, HJ. Long-term follow-up of patients with malignant pedunculated colon polyps after colonoscopic polypectomy. *Can J Gastroenterol.* 2013; 27(1): 20–24.
146. Lopez, A.; Bouvier, AM.; Jooste, V.; Cottet, V.; Romain, G.; Faivre, J.; Manfredi, S.; Lepage, C. Outcomes following polypectomy for malignant colorectal polyps are

- similar to those following surgery in the general population. *Gut*. 2019; 68(1): 111–117.
147. Pizarro-Moreno A, Cordero-Fernández C, Garzón-Benavides M, Cayuela A, Bozada-García JM, Sobrino-Rodríguez S, LópezRuiz T, Caballero-Gómez J, Zulueta T, Márquez-Galán JL. Malignant colonic adenomas. Therapeutic criteria. Long-term results of therapy in a series of 42 patients in our healthcare area. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009; 101(12):830–836.
 148. Di Gregorio C, Bonetti LR, de Gaetani C, Pedroni M, Kaleci S, Ponz de Leon M. Clinical outcome of low- and high-risk malignant colorectal polyps: results of a population-based study and meta-analysis of the available literature. *Intern Emerg Med*. 2014; 9(2):151–160.
 149. Hagen CE, Farooq A. Histologic Evaluation of Malignant Polyps and Low-Stage Colorectal Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2019;143(12):1450-1454.
 150. Aarons CB, Shanmugan S, Bleier JI. Management of malignant colon polyps: current status and controversies. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16178-83.
 151. Hao Y, Wang Y, Qi M, He X, Zhu Y, Hong J. Risk Factors for Recurrent Colorectal Polyps. *Gut Liver*. 2020;14(4):399-411.
 152. Huang Y, Gong W, Su B, Zhi F, Liu S, Bai Y, Jiang B. Recurrence and surveillance of colorectal adenoma after polypectomy in a southern Chinese population. *J Gastroenterol*. 2010;45(8):838-45.
 153. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough RJ, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350:991–1004.
 154. Chi Z, Lin Y, Huang J, Lv MY, Chen J, Chen X, Zhang B, Chen Y, Hu J, He X, Lan P. Risk factors for recurrence of colorectal conventional adenoma and serrated polyp. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2021;10:goab038.
 155. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329:1977-1981.
 156. Barry EL, Poole EM, Baron JA, et al. CYP2C9 variants increase risk of colorectal adenoma recurrence and modify associations with smoking but not aspirin treatment. *Cancer Causes Control*. 2013;24:47-54.
 157. Facciorusso A, Di Maso M, Serviddio G et al. Factors associated with recurrence of advanced colorectal adenoma after endoscopic resection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1148–54.
 158. Backes Y, Moons LM, van Bergeijk JD et al. Endoscopic mucosal resection (EMR) versus endoscopic submucosal dissection (ESD) for resection of large distal non-pedunculated colorectal adenomas (MATILDA-trial): rationale and design of a multicenter randomized clinical trial. *BMC Gastroenterol*. 2016;16: 56.

159. Yamaji Y, Mitsushima T, Ikuma H et al. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese. *Gut*. 2004; 53:568–72.
160. Laiyemo AO, Murphy G, Sansbury LB et al. Hyperplastic polyps and the risk of adenoma recurrence in the polyp prevention trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:192–7.
161. Aniwan S, Orkoonsawat P, Viriyautsahakul V et al. The secondary quality indicator to improve prediction of adenoma miss rate apart from adenoma detection rate. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:723–9
162. Saini SD, Kim HM, Schoenfeld P. Incidence of advanced adenomas at surveillance colonoscopy in patients with a personal history of colon adenomas: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2006;64:614-626.
163. Martínez ME, Sampliner R, Marshall JR, et al. Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas. *Gastroenterology*. 2001;120(5):1077-1083.
164. Ateş Ö, Sivri B, Kılıçkap S. Evaluation of risk factors for the recurrence of colorectal polyps and colorectal cancer. *Turk J Med Sci*. 2017;47(5):1370-1376.
165. van Stolk RU, Beck GJ, Baron JA, Haile R, Summers R, Group PPS. Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. *Gastroenterology*. 1998; 115: 13-18.
166. Emmanuel A, Lapa C, Ghosh A, Gulati S, Burt M, Hayee B, Haji A. Risk factors for early and late adenoma recurrence after advanced colorectal endoscopic resection at an expert Western center. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(1):127-136.
167. Iishi H, Tatsuta M, Kitamura S et al. Endoscopic resection of large sessile colorectal polyps using a submucosal saline injection technique. *Hepatogastroenterology*. 1997; 44: 698–702.
168. Kudo S, Tamegai Y, Yamano H et al. Endoscopic mucosal resection of the colon: the Japanese technique. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2001; 11: 519–35.
169. Kudo S, Kashida H, Nakajima T et al. Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer. *World J. Surg.* 1997;21: 694–701.
170. Briedigkeit A, Sultanie O, Sido B, Dumoulin FL. Endoscopic mucosal resection of colorectal adenomas > 20 mm: Risk factors for recurrence. *World J Gastrointest Endosc*. 2016; 8: 276-281.
171. Knabe M, Pohl J, Gerges C, Ell C, Neuhaus H, Schumacher B. Standardized long-term follow-up after endoscopic resection of large, nonpedunculated colorectal lesions: a prospective two-center study. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109: 183-189.
172. Gaglia A, Sarkar S. Evaluation and long-term outcomes of the different modalities used in colonic endoscopic mucosal resection. *Ann Gastroenterol*. 2017; 30: 145-151.
173. Moss A, Bourke MJ, Williams SJ et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology*. 2011;140(7): 1909–18.

174. Nusko G, Hahn EG, Mansmann U. Characteristics of metachronous colorectal adenomas found during long-term follow-up: analysis of four subsequent generations of adenoma recurrence. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44:736-744.
175. Martinez ME, Baron JA, Lieberman DA, et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology.* 2009; 136:832-841.
176. Tate DJ, Desomer L, Klein A, Brown G, Hourigan LF, Lee EY, Moss A, Ormonde D, Raftopoulos S, Singh R, Williams SJ, Zanati S, Byth K, Bourke MJ. Adenoma recurrence after piecemeal colonic EMR is predictable: the Sydney EMR recurrence tool. *Gastrointest Endosc.* 2017; 85: 647-656.
177. Hennink SD, van der Meulen-de Jong AE, Wolterbeek R, Crobach AS, Bex MC, Crobach WF, et al. Randomized Comparison of Surveillance Intervals in Familial Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4188-9.

SKRAĆENICE

CS-EMR: EMR hladnom omčom (engl. cold-snare EMR)
CSM: konsenzus molekularni podtipovi
CT: kompjuterizovana tomografija
CUT: resekciona struja
DALY: godine života prilagođene invaliditetu (engl. disability-adjusted life years)
DNK: dezoksiribonukleinska kiselina
EGFR: receptor epidermalnog faktora rasta
EMR: endoskopska mukozna resekcija
ESD: endoskopska submukozna disekcija
ESGE: Evropskog udruženja gastrointestinalnih endoskopista (engl. European Society of Gastrointestinal Endoscopy)
ESU: elektrohirurške generatorske jedinice (engl. Electrosurgical generator units)
FAP: familijarna adenomatozna polipoza
FIT: fekalni imunohemijski test
FOBT: test na okultno krvarenje u stolici (engl. fecal occult blood test)
GIT: gastrointestinalni trakt
HDTV: high definition television
HNPC: hereditarni nepolipozni kolorektalni karcinom
HS-EMR: EMR vrućom omčom (engl. hot-snare EMR)
IARC: Međunarodne agencije za istraživanje raka (engl. International Agency for Research on Cancer)
JNET: Japan Narrow Band Imaging Expert Team
LST: tumori sa bočnim širenjem (engl. laterally spreading tumors)
MAPK: protein kinaze aktivirane mitogenom
MSI-H: status visoke mikrosatelitske nestabilnosti
NBI: Narrow band imaging
NICE: Narrow-Band Imaging Internacional Colorectal endoscopic
NSAID: nesteroidni antiinflamatorni lekovi
SSL: sesilne seratične lezije
SZO: Svetska zdravstvena organizacija
U-EMR: EMR pod vodom (engl. Underwater EMR)
VEGF: faktor rasta vaskularnog endotela (engl. Vascular Endothelial Growth Factor)
YLD: učešće izgubljenih godina života zbog invaliditeta (engl. years of healthy life lost due to disability)

PUBLIKOVANI RADOVI IZ TEZE

1. Mandic O, Jovanovic I, Cvetkovic M, Maksimovic J, Radonjic T, Popovic M, Nikolic N, Brankovic M. Factors Predicting Malignant Occurrence and Polyp Recurrence after the Endoscopic Resection of Large Colorectal Polyps: A Single Center Experience. Medicina (Kaunas). 2022 Oct 13; 58(10):1440.
doi: [10.3390/medicina58101440](https://doi.org/10.3390/medicina58101440)
2. Mandić O, Tošković B, Maksimović N. Tehnike endoskopske mukozne resekcije. MedPodml 2024; 75(1).
doi: 10.5937/mp75-43751

BIOGRAFIJA

Olga Mandić rođena je 1980. godine u Čačku. Osnovnu školu završila je u Guči, a gimnaziju u Čačku kao Vukovac.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1999.godine, a februara 2006. u apsolventskom roku, diplomirala sa prosečnom ocenom 8,51. Iste godine upisala je specijalističke akademske studije iz digestivnog trakta, a završni rad pod nazivom “Rano otkivanje hepatocelularnog karcinoma“ odbranila je 2010. godine i stekla zvanje akademskog specijaliste za digestivni trakt. Doktorske studije iz epidemiologije upisala je 2012. godine.

Klinički rad započela je u martu 2006. godine u Kliničko bolničkom centru „Bežanijska kosa“ na odeljenju gastroenterologije i hepatologije kao volonter, a radni odnos zasnovala je u aprilu 2007. godine. Specijalizaciju iz interne medicine upisala je u oktobru 2011. godine a u aprilu 2017. godine položila specijalistički ispit i stekla je zvanje specijaliste interne medicine. Subspecijalizaciju iz gastroenterologije i hepatopankreatologije upisala je 2019. godine, a u novembru 2022. godine stekla je zvanje specijaliste uže specijalizacije gastroenterohepatologije.

Tokom 2012./2013. godine pohađala je Nacionalni program edukacije za skrining kolonoskopije. Iste godine kao stipendista francuske vlade obavila je jednomesečni staž kod Prof Yoram Bouhnik, Chef du service de Gastroentérologie, MICI & Assistance nutritive, Hôpital Beaujon u Parizu, a 2017. godine osvoila je Travel Award od strane Evropskog udruženja za Kronovu bolest i ulcerozni kolitis (ECCO) i obavila jednomesečni staž kod Prof Matthieu Allez. Hopital Saint-Louis Dpt. Gastroenterology & Hepatology u Parizu.

Glavni je istraživač i podistraživač u brojnim kliničkim studijama koje su odobrene od strane Etičkog odbora i sprovode se u KBC „Bežanijska Kosa“ .

Tokom 2020. godine učestovala je kao predavač i edukator „Škole abdominalne ultrasonografije“.

Autor/koautor je u više radova.