



**UNIVERZITET U NOVOM SADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**STUDIJE KLINIČKE MEDICINE**

**DETEKCIJA INTERVALNIH MALIGNIH I PREMALIGNIH  
LEZIJA DEBELOG CREVA KOD BOLESNIKA SA UREDNIM  
NALAZOM NA INICIJALNOJ KOLONOSKOPIJI**

**Doktorska disertacija**

MENTOR

Doc.dr sci med Zoran Radovanović

KANDIDAT

Biljana Kukić

**NOVI SAD, 2016**

UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET

## KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Biljana Kukić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Doc.dr sci med.Zoran Radovanović, docent
Naslov rada: NR	Detekcija intervalnih malignih i premalignih lezija debelog creva kod bolesnika sa urednim nalazom na inicijalnoj kolonoskopiji
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina

Godina: GO	2016
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	12 poglavlja, 132 stranica, 8 slika, 83 grafikona i tabele 246 referenci i 3 priloga )
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	onkologija, gastroenterologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	kolorektalne neoplazme; polipi debelog creva; kolonoskopija; kolorektalna hirurgija; dijagnoza; prekancerозна stanja; postoperativni period; incidenca
UDK	616.348/.351-006.03/.04-072
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog Fakulteta u Novom Sadu, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<b>UVOD:</b> Kolorektalni karcinom je na trećem mestu po učestalosti oboljevanja od svih karicnoma uz porast incidencije CRC u visokorazvijenim zemljama.70% obolelih od CRC je starije od 65 godina uz veću incidenciju proksimalnih karcinoma u odnosu na distalne u svim uzrasnim grupama I kod oba pola.Smatra se da bi 66-75% slučajeva CRCmoglobitiizbegnutozdravimnačinomživota. 75% CRC nastaje iz adenomatoznih preko polip kancer sekvence i da više od 90% adenoma neće progredirati u karcinom. U studijama skrining kolonoskopija prijavljeno je 6-12% neviđenih velikih polipa I ko 5% CRC na inicijalnom kolonoskopskom pregledu.Postoperativne periodične kolonoskopije nakon operacije kolorektalnog karicnoma imaju za cilj dotkrivanje metahronih carcinoma polipa kao pojavu bolesti na anastomozi ali nije dokazani benefit u preživljavanju bolesnika koji su imali učestalije

	<p>postoperativne kolonoskopije (na godinu dana) u odnosu na one koji su praćenina 3 ili 5 godina.</p> <p><b>CILJEVI ISTRAŽIVNJA:</b> Prospektivno ispitivanje pojave intervalni lezija kolona (malignih I premaligni) u priodu od 2-7 godine od prvenegativne kolonoskopije bez obzira na razlog pregleda. Ispitivanjerazlike u životnim navikama između uispitanika u zavisnosti od nalazan aponovljeno jkolonoskopiji. Retrospektivna analiza svih dijagnostičkih i kontrolnih kolonoskopija.</p> <p><b>MATERIJAL I METODE:</b>Ponavljana je kolonoskopija kod ispitanika koj su na dijagnostičkim kolonoskopijama rađenim na Institutu za onkologiju Vojvodine u periodu 2005-2011.imali uredan kolonoskopski nalaz. Od 160 pozvanih ispitanika n aponovnu kolonoskopiju se odazvalo 64 ispitanika a 151 ispitanik je popunio upitnik o životnim navikama.Urađena je i retospektivna analiza 2750 dijagnostičkih kolonoskopija.Analizirani su rezultati 1064 prvih postoperativnih kolonoskopija kao I nalazi sa 1147 ponovljenih kolonoskopija kod ispitanika operisanih od kolorektalnog carcinoma koji su imali uredan nalaz na prvoj kolonoskopiji</p> <p><b>REZULTATI:</b> Od 160 pozvanih ispitanika,njih 64 (42,3%) se odazvalo na ponovni pregled (45 žena i 19 muškaraca) prosečne starosti60,13 godina. Kod 15ispitanika(24.3%)nađeno je ukupno 22 polipa (10 ženai 5 muškaraca) bez statističkiznačajnerazlike u pozitivnostinalaza u odnosuna pol (<math>\chi^2</math>test; <math>\chi^2=0,014</math>; <math>p=0,904</math>)I pozitivnu porodičnu anamnezu(<math>\chi^2</math>test; <math>\chi^2=0,125</math>; <math>p=0,724</math>).12slucajeva (14,06%) su bili polipi visokog rizika: 5 (41.6%) lokalizovano u proksimalnom kolonui 7 (58.3% ) u distalnomkolonu.Nije dijagnostikovani jedan intervalnikarcinom.Nijedokazan astatistič kiznačajna razlika u pozitivnosti nalaza na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na razmak posmatran u grupama do 3 i do 5 godina od predhodne kolonoskpije (<math>\chi^2</math>test; <math>\chi^2=0,020</math>; <math>p=0,887</math>) niti ukoliko se posmatra po grupama do 5 i preko 5 godina od negative kolonoskopije (<math>\chi^2</math>test; <math>\chi^2=3,082</math>; <math>p=0,079</math>). Nema statistički značajne razlike u pozitivnosti nalaza na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na to da li su pacijenti konzumiraju alcohol ili ne (<math>\chi^2</math>test; <math>\chi^2=0,113</math>; <math>p=0,911</math>)kaoi u odnosu na to da li supacijenti imali redovnu fizicku aktivnost (<math>\chi^2</math>test; <math>\chi^2=0,476</math>; <math>p=0,490</math>).</p> <p>Na dijagnostičkim kolonoskopijamaje uočena statistički značajna razlika u uzrastu pacijenata u zavisnosti od razloga kolonoskopije (<math>F=7,111</math>; <math>p=0,000</math>) kod pacijenata kod kojih su dijagnostikovani polipi.Oni sa pozitivnom porodičnom anamnezom I polipima su</p>
--	--

statistički značajno mlađi u odnosu na ostale osim onihkojisu se na pregled javili zbog bola u truhu poremećaja ritma stolice. Nije bilo statistički značajne razlike po polu, uzrastu, u razlogu kolonoskopije kod osoba sa dijagnostikovanim polipima. Statistički je značajniji broj žena sa lokalizacijom polipa u distalnom delu debelog creva u odnosu na proksimalni ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=18,495$ ;  $p=0,000$ ). Kod mlađih uzrasnih grupa statistički značajnije su zastupljeni polipi u rektumu( $\chi^2$ test;  $\chi^2=79,963$ ;  $p=0,000$ ). Ispitanici sa proksimalnom lokalizacijom polipa imaju 1,724 puta veću šansu za adenome visokog rizika u odnosu na one sa distalnom lokalizacijom.Nema statistički značajne razlike u distribuciji karcinoma u odnosuna pol ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=3,2110$ ;  $p=0,201$ ).Na 1064 prvih postoperativnih kolonoskopija je bilo ukupno 346 (32,5%) pozitivnih nalaza. Dijagnostikovano je 60 karcinoma od kojih je 43,3 % lokalizovano na anastomozia kod 286 ispitanika nađeno je ukupno 546 polipa. Muškarci statistički značajnije češć eimaj upozitiva nnalaz ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=17,252$ ;  $p=0,000$ ). Bonferroni post hoc testom je utvrđeno da su polipi proksimaln elokalizacije statistički značajno veći od onih u rektumu ( $p=0,043$ ).Na kontrolnim kolonoskopijama rađenim u cilju praćenja nakon resekcije kolorektalnog karcinoma multivarijatnom analizom ( pol, uzrast i vreme od operacije) utvrđeno je da muškarci imaju 1,4 puta veću šansu (OR=1,457) od žena za pojavu promena (polipa I karcinoma).Ispitanici kod kojih je od operacije prošlo od 3 do 5 godin aimaju 1,6 puta veću šansu za pojavu promene u odnosuna one kod kojih je prošla 1 godina (OR=1,605).

**ZAKLJUČAK:** Kod24.3% pregledanih ispitanika dijagnostikovani su polipi(jedan hipeplastičnii 21 adenoma ). 14,06% svih polipa je imalo karakteristike polipa visokog rizika bez statistički značajne razlike u pojavi polipa kod ispitanika kod kojih je pregled rađen 3,5 ili nakon 5 godina od prve negativne kolonoskopije. Nije dijagnostikovani niti jedan karcinom što znači da nema potrebe za ponavljanjem kolonoskopija u kraćem vremenskom interval od unapred planirane kolonoskopije kod ispitanika koji su imali uredan inicijalni kolonoskopski nalaz što se odnos I naponavljane kolonoskopije kod ispitanik aoperisanih od CRC-a.Na dijagnostičkim kolonoskopijama statističk iznačajniji broj žena sa lokalizacijom polipa u distalnom delu debelog creva u odnosu na proksimalni i nije zapažena razlika u distribuciji karcinoma u odnosuna pol i uzrast ispitanika.

Key words documentation

---

Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	30.05.2013.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

University of Novi Sad  
Faculty  
Key word documentation

Accession number: ANO	
--------------------------	--

## Key words documentation

Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph. D. Thesis
Author: AU	Biljana Kukić
Mentor: MN	Zoran Radovanović MD, PhD, Associate Professor
Title: TI	Detection of malignant and premalignant colon lesions in patients with clear colon on first colonoscopy
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Medical Faculty, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad

## Key words documentation

Physical description: PD	12 chapters / 132 pages / 9 pictures / 20 graphs / 64 tables / 246 references / 3 appendices
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	oncology,gastroneterology
Subject, Key words SKW	Colorectal Neoplasms; Colonic Polyps; Colonoscopy; Colorectal Surgery; Diagnosis; Precancerous Conditions; Postoperative Period; Incidence
UC	616.348/.351-006.03/.04-072
Holding data: HD	Library of the Medical Faculty, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia
Note: N	
Abstract: AB	<p><b>INTRODUCTION:</b>Colorectal cancer is the third most frequent illness of all carcinomas with an increase in the incidence of CRC in highly developed countries. 70% of patients with CRC are older than 65 years with higher incidence of proximal cancers compared to distal in all age groups and in both sexes.It is believed that 66-75% of CRC could be avoided through healthy lifestyle.75% of CRC arise from adenomatous polyp cancer via sequences, and that more than 90% of adenoma will not progress to carcinoma. In studies of screening colonoscopy was reported 6-12% of unobserved large polyps and approximately 5% of the CRC on the initial colonoscopy.Postoperative periodic colonoscopy after colorectal cancer surgery aim to detect metachronous cancer and polyps and disease occurrence anastomoses but not proven survival benefit in subjects who had more frequent postoperative colonoscopy (per year) compared to those who were followed for 3 or 5 years.</p> <p><b>AIM:</b>Prospective study of interval colon lesions occurrence (malignant and pre-malignant) in the period from 2-7 years after initial negative colonoscopy regardless of the reason for the</p>



check. Test of differences in lifestyle between subjects depending on the findings of the repeated colonoscopy. A retrospective analysis of all the diagnostic and control colonoscopy.

**METHODOLOGY:** Repeated colonoscopy in subjects who are at-made diagnostic colonoscopy at the Oncology Institute of Vojvodina in the period 2005-2011 had normal colonoscopy findings. Of the 160 subjects invited to re colonoscopy for review responded 64 subjects and 151 subjects filled out a questionnaire about life habits. Retrospective analysis of 2750 and diagnostic colonoscopy has been done. Results of the 1064 first postoperative colonoscopy and results of the 1147 repeated colonoscopy in patients operated on for colorectal cancer that had normal findings on the first colonoscopy has been analyzed.

**RESULTS:** Of the 160 invited subjects, 64 of them (42.3%) responded to the repeated review (45 women and 19 men), mean age 60.13 years. In 15 subjects (24.3%) found a total of 22 polyps (10 women and 5 men) with no statistically significant differences in positivity findings in relation to sex ( $\chi^2$  test;  $\chi^2 = 0.014$ ;  $p = 0.904$ ) and a positive family anamnesis ( $\chi^2$  test;  $\chi^2 = 0.125$ ;  $p = 0.724$ ). 12 cases (14.06%) were high risk of polyps: 5 (41.6%) localized in the proximal colon, and 7 (58.3%) in the distal colon. Not a single interval cancer diagnosed. There was no statistically significant difference in positivity findings with repeated colonoscopy in relation to the distance observed in groups of 3 to 5 years from the previous colonoscopy ( $\chi^2$  test;  $\chi^2 = 0.020$ ;  $p = 0.887$ ) or when observed in groups up to 5 and over 5 years of negative colonoscopy ( $\chi^2$  test;  $\chi^2 = 3.082$ ;  $p = 0.079$ ). No statistically significant differences in positivity findings with repeated colonoscopy in relation to whether the patients consume alcohol or not ( $\chi^2$  test;  $\chi^2 = 0.113$ ;  $p = 0.911$ ) as well as in relation to whether patients are regularly exercising ( $\chi^2$  test;  $\chi^2 = 0.476$ ;  $p = 0.490$ ).

Statistically significant difference is confirmed in the age of patients at the diagnostic colonoscopy, depending on the reason for colonoscopy ( $F = 7.111$ ;  $p = 0.000$ ) in patients

who were diagnosed polyps. Those with a family anamnesis and polyps were statistically significant younger in comparison to others except those who have come forward for review because of abdominal pain and bowel movement rhythm disturbances. There were no statistically significant differences by sex, age, the reason for colonoscopy in patients diagnosed with polyps. Statistically is more significant number of women with the localization of polyps in the distal part of the colon comparing to the proximal ( $\chi^2$  test;  $\chi^2 = 18,495$ ;  $p = 0.000$ ). In younger age groups are represented statistically significant polyps in the rectum ( $\chi^2$  test;  $\chi^2 = 79.963$ ,  $p = 0.000$ ). Subjects with proximal localization of polyps are 1,724 times more likely for high-risk adenomas compared to those with distal localization. No statistically significant differences in the distribution of cancer in relation to sex ( $\chi^2$  test;  $\chi^2 = 3.2110$ ;  $p = 0.201$ ). On the first postoperative colonoscopy in 1064 subjects there were a total 346 (32.5%) positive findings. 60 carcinoma diagnosed of which 43.3% is localized on the anastomosis and in 286 of the subjects had a total of 546 of the polyps. Men statistically significantly more likely to have positive findings ( $\chi^2$  test;  $\chi^2 = 17,252$ ;  $p = 0.000$ ). Bonferroni post hoc test showed that polyps proximal localization significantly bigger than those in the rectum ( $p = 0.043$ ). On the control colonoscopy-made for the purpose of monitoring after resection of colorectal cancer by multivariate analysis (sex, age and time of surgery) it has been found that men are 1.4 times more likely (OR = 1.457) than women for the occurrence of changes (polyps and cancers). Subjects having passed since the operation of 3 to 5 years are 1.6 times more likely to develop a change with respect to those in which the more than one year elapsed (OR = 1.605).

**CONCLUSION:** In 24.3% subjects were diagnosed polyps (one hyperplastic and 21 adenomas). 14.06% of all polyps had the characteristics of high-risk polyps with no statistically significant difference in the occurrence of polyps in subjects where the examination was done after 3, 5 or 5 years since the first negative colonoscopy. No cancers

Key words documentation

---

	diagnosed, meaning there is no need to repeat colonoscopy in a shorter period of time than pre-planned colonoscopy in subjects who had normal initial colonoscopy findings which refers to the repeated colonoscopies in subjects operated on for CRC. For diagnostic colonoscopy statistically significant number of women with the localization of polyps in the distal part of the colon compared to proximal and was not observed differences in the distribution of carcinoma in relation to sex and age of the subject.
Accepted on Senate on: AS	30.05.2013.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: member: member:

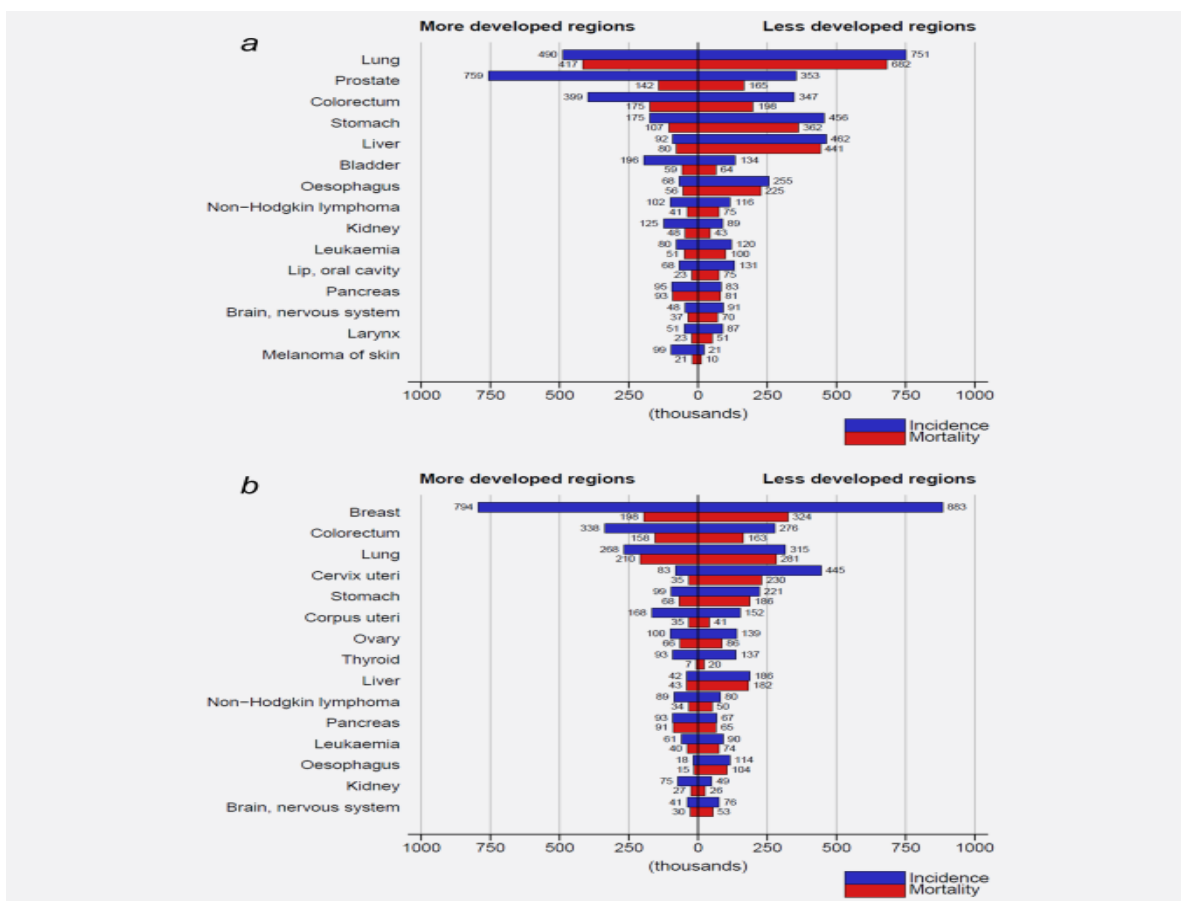
1. UVOD .....	1
1.1 Epidemiologija kolorektalnog karcinoma(CRC) u svetu .....	1
1.2 Epidemiologija kolorektalnog karcinoma u Srbiji .....	3
2. ETIOLOGIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA.....	4
2.1 Riziko faktori za nastanak kolorektalnog karcinoma .....	4
2.2 Indeks telesne mase (BMI – <i>Body Mass Index</i> ).....	5
2.3 Fizička aktivnost .....	6
2.4 Alkohol .....	7
2.5 Duvan (pušenje cigareta) .....	8
2.6 Porodična anamneza.....	8
2.7 Inflamatorne bolesti creva (IBD – <i>Inflammatory Bowel Disease</i> ) .....	9
2.8 Postmenopauzalna hormonska terapija .....	10
2.9 Potencijalni hemopreventabilni agensi.....	10
2.10 Meso .....	11
2.11 Voće i povrće .....	12
3. KOLOREKTALNI POLIPI.....	14
3.1 Adenomatozni polipi .....	14
Maligni polipi .....	15
3.2 Seratni adenomi.....	20
4. ADENOM- KARCINOM SEKVENCA.....	23
5. SKRINING KOLOREKTALNOG KARCINOMA .....	28
5.1 Testovi stolice .....	28
5.1.1 FOBT (eng. <i>Fecal Occult Blood Test</i> ).....	28
5.1.2 FIT (eng. <i>Faecal Immunochemical occult blood Test</i> ).....	29
5.1.3 Fekalni DNA i RNA i proteini u fecesu .....	30
5.2 Krv, plazma i urin .....	31
5.3 Strukturalni testovi/radiološke metode skrininga .....	32
5.3.1 Kolonografija .....	32
5.3.2 CT kolonografija .....	32
5.4 Sigmoidoskopija (FSIG).....	34
5.5 Kolonoskopija.....	35
5.5.1 Kolonoskopija u skriningu CRC .....	38
5.5.2 Ponavljanje kolonoskopije .....	39
5.5.3 Indikatori kvaliteta kolonoskopije.....	41
6. INTERVALNI KARCINOMI .....	46
7. CILJEVI RADA I RADNA HIPOTEZA .....	48
7.1 Osnovni ciljevi rada:.....	48
7.2 Radne hipoteze.....	48

8. MATERIJALI I METODE.....	49
8.1 Uzorak .....	50
8.2 Kriterijumi za uključivanje u studiju.....	50
8.3 Kriterijumi za isključivanje.....	51
8.4 Statistička obrada podataka .....	51
9. REZULTATI .....	52
9.1 Rezultati retrospektivne analize dijagnostičkih kolonoskopija.....	52
9.1.1 Starosna i polna struktura/dijagnostičke kolonoskopije .....	52
9.1.2. Indikacije za dijagnostičke kolonoskopije .....	53
9.1.3. Razlozi dijagnostičkih kolonoskopija po polu i starosti .....	53
9.1.4. Nalazi na dijagnostičkim kolonoskopijama po polu .....	55
9.1.5 Nalazi na dijagnostičkim kolonoskopijama po starosti .....	55
9.1.6. Analiza nalaza dijagnostičkih kolonoskopija u odnosu na razlog.....	56
9.1.7 Analiza razloga dijagnostičkih kolonoskopija u odnosu na pozitivan nalaz u smislu karcinoma .....	59
9.1.8 Analiza razloga dijagnostičkih kolonoskopija u odnosu na pozitivan nalaz u smislu polipa.....	60
9.1.9. Analiza polipa na dijagnostičkim kolonoskopijama.....	61
9.1.10 Analiza karcinoma na dijagnostičkim kolonoskopijama.....	67
9.2 ANALIZA NALAZA NA PONAHLJANIM KOLONOSKOPIJAMA .....	71
9.2.1 NALAZI NA PRVIM POSTOPERATIVNIM KOLONOSKOPIJAMA- .....	71
9.2.5 REZULTATI KONTROLNIH KOLONOSKOPIJA ( RETROSPEKTIVNA STUDIJA) U OKVIRU PRAĆENJA BOLESNIKA OPERISNANIH OD KOLOREKTATALNOG KARCINOMA.....	75
9.3 ISPITIVANA GRUPA –PROSPEKTIVNA STUDIJA.....	78
9.3.1. Analiza upitnika kod osoba koje nisu želele da urade kolonoskopiju.....	78
9.3.2. ANALIZA REZULTATA NA PONOVLJENIM KOLONOSKOPIJAMA .....	86
10. DISKUSIJA .....	94
10.1. DIJAGNOSTIČKE KOLONOSKOPIJE.....	94
12.PRILOZI .....	125

## 1. UVOD

### 1.1 Epidemiologija kolorektalnog karcinoma(CRC) u svetu

Prema podacima Globocana u 2012 od karcinoma svih lokalizacija je obolelo 14 miliona ljudi. Od ukupnog broja obolelih kod 10% ili 1 360 000 je dijagnostikovano kolorektalni karcinom (CRC) što ga stavlja na treće mesto po učestalosti oboljevanja od svih karcinoma. Postoji porast incidencije CRC u visokorazvijenim zemljama (koja se više nego uvostučila u odnosu na sredinu 70-ih godina prošlog veka) i sada je skoro 3x veća nego u srednje i slabo ekonomski razvijenim zemljama-incidencija CRC je 30/100. 000 u Severnoj Americi, Australiji, Novom Zelandu i Japanu u odnosu na manje od 5/100 000 u Africi i delovima Azije. CRC je na trećem mestu po učestalosti u muškoj populaciji ( 10%) i na drugom mestu kod žena ( 9.2%) a 55% svih slučajeva CRC se dijagnostikuje u razvijenim zemljama.<sup>1</sup>



Grafik 1 Učestalost karcinoma u svetu

Učestalost CRC je veća kod muške u odnosu na žensku populaciju. (7:5 tj. 1.4:1). CRC je odgovoran je za 8% smrti od svih karinoma, godišnje u svetu o ove bolesti umre 694 000 obolelih od kojih je 52% u nerazvijenom zemljama. Petogodišnje preživljavanje od CRC je oko 60% u razvijenim zemljama a oko 40% u Alžuru, Brazilu, i zemljama istočne Evrope.<sup>2</sup> Prosečan živorni rizik za nastanak CRC oko 5%.<sup>3</sup> CRC je bolest starije životne dobi i više od 90% obolelih je starije od 55 godina.<sup>4</sup>

Godine su značajan i nepromenljivim riziko faktor - 70% obolelih od CRC je starije od 65 godina, retko se javlja pre 40-te godine ali se prema podacima iz USA i zemalja zapadne Evrope povećava broj obolelih između 40 i 44 godina starosti i opada u starijim starosnim grupama<sup>5</sup>. Incidencija proksimalnih karcinoma veća od incidencije distalnih karinoma kolona i rektuma u svim dobnim grupama i kod oba pola.<sup>6</sup> U SAD je u periodu od 2001-2010 ukupna incidencija CRC smanjena za 3% a najveći pad je zabeležen kod osoba starijih od 65 godina. Incidencija distalnih tumora kolona u ovom periodu je je padala za više od 5% godišnje .dok je u istom period zabeležen je porast proksimalnih karinoma kod mlađih od 50 godina života. Zabeležene si i značajne varijacije u lokalizaciji CRC u odnosu na godine života. Oko 26% CRC kod žena mlađih od 50 godina je lokalizovano u proksimalnim delovima kolona u odnosu na 56% kod žena starijih od 80 godina. Veća prevalencija tipa 2 dijabetesa melitusa koji je poznati riziko faktor za CRC među afroamerikancima može objasniti veći broj oblielih u ovoj grupi u odnosu na belce što se posebno odnosi na proksimalne karcinome dok je incidencija distalnih karinoma veća u azijskoj populaciji.<sup>6</sup> Smrtnost od CRC 90- ih godina prošlog veka opadala za oko 2% godišnje a u proteklih 10 godina zabeležen je pad za oko 3% po godini što se direktno vezuje sa poboljšanjem kvaliteta skrininga i uvođenjem nove terapije u tretman ovog oboljenja.

Lokalizacija tumora zavisi od pola. Žene imaju niži procenat karcinoma rektuma u odnosu na muškarce 24%: 31% uz značan porast proksimalnih tumora i pad incidencije rektalnih karcinoma sa porastom godina života tako da je prosečna starost obolelih od rektalnog karcinoma ( 65 god, u muškoj i 63 godine u ženskoj populaciji ) i manja kod obolelih od karcinoma kolona ( 69 i 73 godine). Petogodišnje preživljavanje obolelih od CRC koji su dijagnostikovani u periodu 2003-2009 i praćeni tokom 2010 je bilo 64.9% sa padom na 58.1% 10 godina nakon postavljanja dijagnoze ali ovi rezultati su sigurno bolji jer se odnose na bolensike dijagnostikovane oko 1997-me godine i ne reflektuju efekte skrininga i novije terapije.

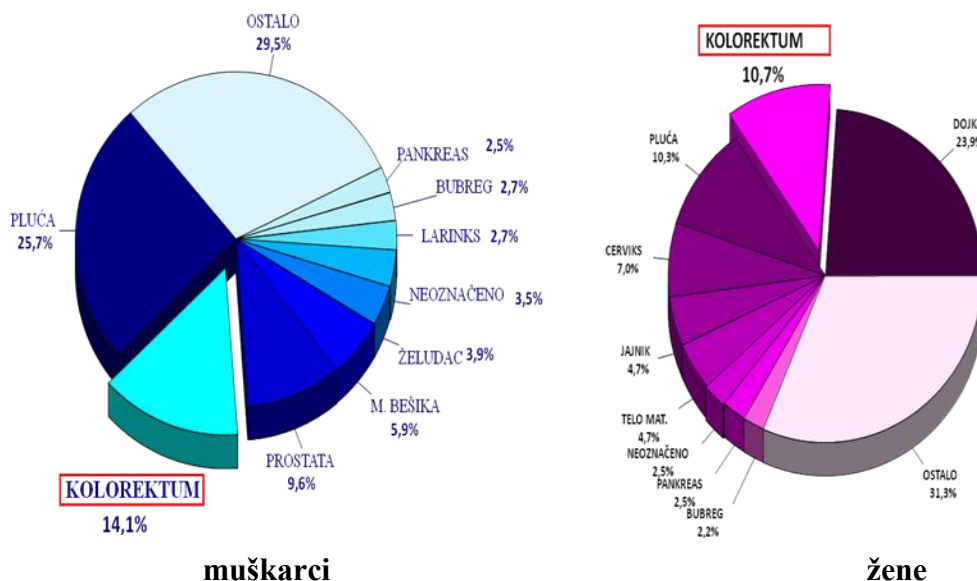
Petogodišnje preživljavanje obolelih od rektalnog karcinoma je bolje nego obolelih od karinoma kolona 66.5: 64.2% što je uzrokovano većim brojem obolelih od rektalnog karcinoma koji se otkriju u lokalizovanom stadijumu bolesti u odnosu na karcinom kolona ( 44% vs 38% ). Bolesnici oboleli od distalnih tumora kolona i rektuma stariji od 65 godina imaju niže 5 godišnje preživljavanje u odnosu na mlađe od 65 godina ( 62,0: 68,9%) dok je preživljavanje obolelih od proksimalnih tumora kolona identično bez obzira na godine. Samo 40% obolelih se se dijagnostikuje u lokalizovanom stadijumu bolesti kada je očekivano 5-godišnje preživljavanje 90.3%.

## 1.2 Epidemiologija kolorektalnog karcinoma u Srbiji

U 2010 godini je prema Registrima za Rak Vojvodine i Centralne Srbije ( bez Kosova) od CRC obolelo 5000 ljudi i umrlo 55% ili 2.700 obolelih a odnos između muškaraca i žena je bio 1:1.45.<sup>8</sup> U Vojvodini u strukturi obolelih od svim malignih neoplazmi CRC se nalazi na drugom mestu iza karcinoma pluća u muškoj populaciji sa 12.4% ili 59.1/100 000 (sirova stopa incidencije) do je stadarizovana stopa incidencije po uzrastu 38.1/100.000 a ova razlika se objašnjava starosnom stukturom stanivništva Vojvodine. Kumulativni rizik (verovatnoća pojave bolesti) u starosnoj grupi od 75 godina je 1:37 za karcinom kolona odnosno 1:64 za karcinom rektuma. U ženskoj populaciji je CRC u Vojvodini na drugom mestu iza karcinoma dojke sa 11.2% svih maligniteta i sirovom stopom incidencije 40.3/100000 žena, stardadizovanom stopom 22.4 i kumulativnim rizikom za uzrast do 75 godina od 1:80 za kolon i 1:112 za rektum - rizik za nastanak karcinoma kolona je veći od rizika za oboljevanje od karcinoma rektuma u Vojvodini.

Po strukturi umrlih od malignih neoplazmi u Vojvodini CRC se u muškoj populaciji nalazi na drugom mestu sa 11% odmah iza karcinoma pluća dok se u ženskoj polulaciji sa 8.4% nalazi na trećem mestu iza karincoma dojke i pluća. Incidencija i mortalitet od CRC praćeni u periodu do 1973- 2006 u Vojvodini pokazuju tendenciju rasta uz intenzivniji rast incidencije u odnosu na mortalitet. Prema podacima Pokrajinskog registra za rak do 50-te godine života oboli oko 10% svih dijagnostikovanih CRC i umre oko 7% u oba pola. Incidencija CRC pokazuje intezivan rast posle 50 godine života i maksimalnu vrednost dostiže izmedju 75-79 godine starosti.<sup>9</sup>

**GRAFIK 1** Procentualna stuktura novovobolelih od malignih neoplazmi u Vojvodini 2010 ( Pokrajinski registar za rak Vojvodine, ljubaznošću prof.dr M.Miladinov-Mikov)



**Grafik 2** Procentualna stuktura novovobolelih od malignih neoplazmi u Vojvodini 2010 (Pokrajinski registar za rak Vojvodine, ljubaznošću Prof. dr M. Miladinov-Mikov)



## 2. ETIOLOGIJA KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Kolorektalni karcinom je heterogena bolest uzrokovana interakcijom faktora okoline i genetskim i epigenetskim promjenama koje dovode do transformacije mukoze kolona u invazivni karcinom. 70-80% su sporadični CRC sa godinama kao najznačajnijim riziko faktorom, mali procenat obolelih ima nasledne syndrome: FAP (manje od 1%), nepolipozni nasledni CRC ili Lynch Sy (2-5%) i MYH-gen povezanu polipozu (manje od 1%).<sup>10</sup> Za preostalih 20-25% slučajeva smatra da imaju udruženu naslednu komponentu i poznati su kao familijarni CRC.<sup>11</sup> Najveći broj kolorektalnih karcinoma nastaje iz adenoma preko tzv. polip- kancer sekvence a.vreme potrebno za neoplastičnu transformaciju adenoma u karcinom je 10-15 godina što je dovoljno vremena za detekciju i odstranjenje adenoma pre razvoja invazivnog karcinoma.<sup>12</sup>

### 2.1 Riziko faktori za nastanak kolorektalnog karcinoma

S obzirom da je prosečni životni rizik za nastanak CRC u opštoj populaciji oko 5% kao i da je oko 70% CRC sporadično i povezano sa lošim životnim navikama smatra se da bi 66-75% slučajeva CRC moglo biti izbegnuto zdravim načinom života.<sup>12</sup>

U cilju redukcije incidencije CRC sprovode se mere primarne i sekundarne prevencije. Primarna prevencija podrazumeva primenu strategija na koje možemo delovati kao što je promena štetnih životnih navika-prestanak pušenja i unošenja alkohola,, regulacija telesne težine, promena načina ishrane, povećanje fizičke aktivnosti, i hemioprevencija a sekundarna prevencija podrazumeva skrining CRC. Nepromenljivi faktori koji su vezani sa povećanim rizikom za nastanak CRC su infamatorne bolesti creva ( IBD), godine života i pozitivna porodična anamneza u smislu CRC. Skrining CRC koji se sprovodi od 50 godine života sa jedne strane dovodi do smanjenja incidencije i mortaliteta eliminacijom prekanceroznih lezija ali je moguće i povećanje incidencije CRC uvođenjem skrining metoda što je pre svega uzrokovano ranom detekcijom CRC. Johanson i saradnici su identifikovali ukupno 12 riziko faktora za nastanak CRC koji nisu vezani za skrining i to su : pozitivna porodina anamneza, IBD, hormonska postmenopauzalna terapija ,upotreba salicilata i nesteroidnih anti inflamatornih lekova (NSAIL), pušenje, indeks telesne mase (BMI), upotreba alkohola,,ishrana bogata crvenim mesom i prerađevinama od mesa i unos voća i povrća (rezultati studija koje su ispitivale povezanost unošenja voća i povrća u ishrani i smanjenja rizika za nastanak CRC su nekonzistentne) , dok protektivno za dejstvo kalcijuma u redukciji rizika za CRC nema dovoljno dokaza.<sup>3,11,13</sup>

Moguće je da polna razlika u izlaganju nekim riziko faktorima modifikuje i rizik za nastanak CRC. Povećano konzumiranje crvenog mesa povećava rizik za nastanak distalnih karcinoma kolona i rekuma u odnosu na proksimalne. Rezultati studija su oprečni - dok neke ukazuju da muški pol koji konzumira veće količine crvenih mesa i prepađevina ima i veći rizik za nastanak CRC druge govore u prilog većeg rizika u ženskoj populaciji najnovije analize nisu pokazale značajnu razliku u riziku od CRC pri unošenja crvenog mesa i mesnih prerađevina po polu. Slični nekonkulzivni rezultati su dobijeni u studijama koje su ispitivale razlike u etiologiji CRC po polu u odnosu na unos D vitamina i kalcijuma i vlaknastih materija.<sup>6</sup> Konzumiranje alkohola je povezano sa povećanim rizikom za nastanak CRC u muškoj populaciji i verovatno povećava rizik za nastanak karcinoma rektuma više nego karcinoma kolona kao i pušenje. Dokazan je pozitivan efekat fizičke aktivnosti na prevenciju CRC a Švedska studija je ukazala da je protektivni efekat kod žena veći kod proksimalnih i karcinoma transverzalnog kolona a u muškoj populaciji na distalni kolon. Životne navike i ishrana koje se razlikuju među polovima imaju drugačiji efekat na sluznicu pojedinih delova kolona kao posledica razlike u morfologiji, enzimskoj ekspresiji, fermentaciji, vremenu tranzita kroz kolon kao i metabolizma žučnih kiselina.<sup>6</sup> Zanimljive su i meta analize koje su ispitivale uticaj konzumiranja kafe na nastanak CRC-a. Li I Galeone u svojim studijama su zaključili da kafa smanjuje rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma za 15 % i 21% za nastanak karcinoma kolona naročito u ženskoj populaciji. Ova inverzna povezanost nije bila statistički značajna u kohort studijama i nije dokazana u svim meta analizama ali kada se kao faktori rizika uključe i pušenje i alkohol dobija se statistička značajnost.<sup>14,15,16</sup> Što se tiče dozne zavisnosti kafe i CRC-a Galeone je zaključio da svaka šoljica kafe smanjuje rizik za 6% (5% za karcinome kolona i 3% za rektalne karcinome)<sup>14</sup>.

## 2.2 Indeks telesne mase (BMI – *Body Mass Index*)

Visok BMI, obim struka i telesna visina su poznati riziko faktori za nastanak CRC. Mada je CRC jedan od karcinoma sa dobro objašnjenim genetskim i epigenetskim događajima malo se zna o tome kako su antropometrijske mere i fizička aktivnost povezani sa različitim molekularnim tipovima ove bolesti.<sup>17</sup>

*Campbell* je u svojoj studiji pokazao da je porast telesne težine povezan sa rizikom od CRC kod muškaraca ali ne i kod žena i to samo kod onih koji su na težini dobili više od 21 kg nakon 20-te godine života.<sup>18</sup> Studija na ukupno 600 ispitanika prosečne starosti 56 godina (manje od 5% je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu u smislu CRC) i 185 gojaznih je u multivarijantnoj analizi zaključila da je BMI veći od 30 kg/m<sup>2</sup> statistički značajno povezan sa pojavom uznapredovalih adenoma i karcinoma.<sup>19</sup>

Velika meta analiza (2309 slučajeva CRC i 66199 bolesnika u 23 randomizovane kliničke studije) pokazala je značajnu povezanost između BMI i CRC koja je bila značajnija u muškoj nego u ženskoj populaciji. Ova meta analiza je pokazala 29% veći rizik za CRC za porast BMI od 8 kg/m<sup>2</sup> i 56% za isti porast BMI za karcinoma kolona kod muškaraca ali ne i kod žena. Uzrok ovih razlika nije dovoljno razjašnjen ali je sigurno da razlika u distribuciji masnog tkiva između polova i abdominalna gojaznost utiču na rizik.<sup>3</sup>

Smatra se da je obim struka bolje povezan sa metaboličkim promenama u odnosu na BMI a predloženo je nekoliko mehanizama za koje se smatra da su vezuju gojaznost i rizik od CRC :

insulinska reistencija, hiperinsulinemija, hiperglikemija, oksidativni stres, produkcija adipocitokina i produkcija insulin like faktora rasta koji utiču na karcinogenezu, tumorski rast, migraciju i metastaziranje što ukazuje da je gojaznost udružena sa lošijom prognozom CRC ( i što se tiče mortalizeta i relapsa bolesti).<sup>20</sup>

Visceralno masno tkivo je bolji prediktor morbiditeta i mortaliteta vezanih za gojaznost od subkutanog masnog tkiva zbog svoje jedinstvene hipercelularne arhitektonike, vaskularizacije, inervacije i kao i ćelija sa imunološkom i inflamatorom funkcijom. Topografski je bliže portnoj veni što dovodi do drenaže slobodnih masnih kiselina i medijatora inflamacije direkto u jetru izazivajući dugotrajnu niskostepenu hroničnu inflamaciju koja je rizikofaktor za tumorogenezu. Smatra se da je masno tkivo je važan i aktivan učesnik u inicijaciji imunog odgovora u kome je sekrecija citokina/adipokina odgovorna za prarakrinu vezu adipocita i makrofaga koja učestvuje u sistemsnoj niskostepenoj inflamaciji udruženoj sa visceralnom gojaznošću. Adipociti učestvuju i kao centralni medijator inflamacije kod gojaznih osoba sekrecijom hormona ( leptin, adiponektin..), faktora rasta ( IGF1, vaskularnog endorelijalnog faktora i proinflamatornih citokina ( TNF, IL-6.) koji imaju ulogu u karcinogenezi CRC izazivajući produženje života ćelije i delovanjem na njen rast što dovodi do hipeplazije, proliferacije i karicnogeneze u ćelijama debelog creva. Rezultati nekih meta analiza pokazuju da promene u nivou adipocitokina mogu biti indikator inicijacije i progresije adenoma i CRC. Snižene vrednosti adiponektina u plazmi kod ispitivanih bolesnika u Japanu pokazale su signifikantnu povezanost sa povećanjem broja i veličine adenoma kao i progresijom vilozne komponente. Nekoliko velikih prospektivnih studija potvrdilo je da muškarci sa niskim vrednostima adiponektina u plazmi imaju veći rizik za CRC nezavisno od BMI, obima struka i fizičke aktivnosti kao i da niske vrednosti adiponektina mogu biti prognostički parametar za relaps CRC. Hipotezu da adiponektin inhibiše rast CRC potvrđuje i obrnuta korelacija između T stadijuma CRC i ekspresije AdipoR1 i AdipoR2 receptora.<sup>20</sup> Obim struka kao indikator centralne gojaznosti je značajniji faktor nego BMI a visina se može smatrati odrazom ekpozicije nutritivnim faktorima u detinjstvu što utiče na hormonske i metaboličke puteve. Pokazano je da energetske restrikcije u detinjstvu i adolelescenciji smanjuju rizik od CRC u kasnijim godinama života ali smanjenje telesne težine u kasnijim godinama života ne smanjuje rizik što ukazuje na to da su metaboličke promene u masnom tkivu možda značajnije za modulaciju rizika od BMI.<sup>17</sup> Zaključak brojnih studija i meta analiza je da osobe sa BMI većm od 30 kg/m<sup>2</sup> relativni rizik za nastanak karicnoma debelog creva veći nego za karicnom rektuma i to veći kod muške nego ženske populacije kao i da abdominalna gojaznost ( obim struka) povećava relativni rizik za nastanak raka kolona u oba pola. što dovodi do zaključka da je kod žena lokalizacija masnog tkiva važniji rizikofaktor za nastanak karicnoma kolona nego telesna težina i BMI.<sup>20</sup>

### 2.3 Fizička aktivnost

Još 2004. godine objavljena je meta analiza 13 kliničkih studija koja je ukazala na povezanost fizičke aktivnosti i CRC. U ovoj analizi neke studije su pokazale povezanost fizičke aktivnosti i lokalizacije tumora i zaključile da je potrebno 3.5-4h fizičke aktivnosti nedeljno da bi se postigla optimalna zaštita.

Biološki mehanizmi koji objašnjavaju ovu povezanost uključuju povećanje aktivnosti debelog creva i imunološkog sistema, smanjenje nivoa insulina i *insulin like* faktora rasta, smanjenje gojaznosti, uticaj na slobodne radikale i nivo prostaglandina.<sup>21</sup> 2007-me. godine *World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research (WCRF/AIR)* je potvrdio da fizička aktivnosti smanjuje rizik od CRC ali su dokazi za redukciju rizika od karcinoma kolona jači nego za karcinom rektuma.<sup>22</sup> Kasnije objavljene meta analize ukazuju na da je uticaj fizičke aktivnosti na rektalne karicnome mali ili da ga uopšte nema. Što se tiče lokalizacije karinoma uočen je nešto veći uticaj fizičke aktivnosti na redukciju proksimalnih karicnoma u odnosu na distalne -12-14% za karicnome kolona ali ne i karicnome rektuma bi moglo biti povezano sa nedostatakom intenzivne fizičke aktivnosti. Postoji i veća povezanost fizike aktivnosti i redukcije rizika za nastanak karcinoma kolona u muškoj nego u ženskoj populaciji.<sup>21,23</sup> Uticaj fizičke aktivnosti na veću redukciju proksimalnih u odnosu na distalne karcinoma nije dokazan u svim studijama ali je jasno da je efekat fizičke aktivnosti na razvoj karicnoma rektuma minimalan što može da ukazuje na različite mehanizme nastanka i razvoja ovih karcinoma.<sup>24</sup>

## 2.4 Alkohol

Alkohol i njegovi metaboliti pre svega acetaldehid mogu izazvati DNA hipometilaciju kao rani korak u karicinogenezi preko antifolatnih efekata. Uticaj alkohola na se i preko produkcije prostaglandina, peroksidacije masti i stvaranja slobodnih radikala a u prisustvu alkohola olakšana je penetracija ostalih karcinogena u ćelije mukoze.<sup>2,25</sup> Etiličari su veoma često i pušači tako da je i reparacija DNA mutacija nastalih kao posledica pušenja manje efikasna.<sup>2</sup> Analize su pokazale da u zapadnoj populaciji manje od 45 gr alkohola na dan nije povezano za povećanim rizikom za nastanak CRC dok je Japanska studija pokazala da se relativni rizik za nastanak CRC u ovoj populaciji povećava već od 37 gr alkohola na dan i da ove osobe imaju 2.7x veći rizik za nastanak CRC u odnosu na one koje ne konzumiraju alkohol.<sup>25</sup> Postoji pozitivan trend u korelaciji između CRC i konzumiranja više od 5 alkoholnih pića nedeljno. Ovi rezultati ukazuju na doznu povezanost rizika ali nisu statistički značajni i nisu potvrdili vezu između lokalizacije CRC i konzumiranja alkohola. *Fedirko* u meta analizi 61 studije ukazao da je relativni rizik za nastanak CRC 1.07, 1.38 i 1.82 za konzumaciju 10, 50 i 100 gr alkohola dnevno dok je *Moskal* u svojoj meta analizi 14 studija pronašao da je rizik za nastanak CRC 19% veći ukoliko je uneta količina alkohola veća od 100 gr nedeljno.<sup>3</sup> 2011-te godine *World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research* je objavila meta analizu po kojoj 10 g alkohola na dan za 10% povećava rizik za CRC i 8% za nastanak karicnoma kolona. Takođe uočen je veći uticaj alkohola na nastanak CRC kod muškaca što se povezuje sa većom količinom unetog alkohola, razlikama u metabolizmu koje su uzrokovane hormonskim statusom kao i osetljivosti na alkohol. Zanimljivo analize pokazuju da je oni koji unose male količine alkohola imaju manji rizik za nastanak CRC u odnosu na one koji ga uopšte ne konzumiraju.<sup>2</sup>

## 2.5 Duvan (pušenje cigareta)

U dimu cigarete se nalazi više do 4000 toksičnih hemikalija od kojih mnoge mogu da izazovu oštećenje DNK. Dim cigarete i nikotin izazivaju metilaciju DNA koja se na laboratrijskim modelima zapaža već nakon 9 meseci od aplikacije kondenzata duvanskog dima na humane epitelijalne ćelije.<sup>26</sup>

Dugotrajno pušenje izaziva mutacije APC gena koji je odgovoran za očuvanje funkcije mukoze kolona. Smatra se da je nikotin iz duvana sa svojim metabolitom NNK najodgovorniji za nastanak CRC jer povećava migraciju malignih ćelija, rizik za nastanak BRAF ali ne i KRAS mutacija i nastanak MSI-H CRC ( 1/5 MSI-H CRC nastaje kao posledica pušenja)<sup>27</sup> Meta analize su pokazale da je pušači imaju veći rizik za nastanak kolorektalnih adenoma za 1.8 i CRC za 1.2 u odnosu na nepušače.<sup>29</sup> Rizik za nastanak CRC je za 16-20% veći kod pušača nego kod nepušača. Zavisí od dužine pušenja i broja cigareta i veći je za 11% kod onih koji popuše 10 kutija godišnje, 21% za 20 kutija godišnje a čak 50% za više od 60 kutija u odnosu na nepušače.<sup>3,29,30,31</sup> Uticaj vremenena od prestanka pušenja i brzine kojom se smanjuje rizik za nastanak CRC još uvek nije dovoljno jasan. Smatra se da je rizik za nastanak CRC kod bivših pušača povećan i 25 godina od prestanka pušenja, što se posebno odnosi na karicnome distalnog kolona dok se rizik za proksimalne i rektalne karicnome smanjuje brže. Ovo se objašnjava činjenicom da se kod pušača češće javljaju karicnoma specifičnog fenotipa- MSI-high sa prisutnim BRAF mutacijama koji su češći u proksimalnim delovima kolona i dokazuju zašto su pušači ili oni koji su prestali sa pušenjem pre manje od 20 godina manje zaštićeni ukoliko se skrining CRC sprovodi kolonoskopski na 10 godina.<sup>28,32</sup>

Takođe, je zabeležen granično veći rizik kod pušača koji imaju povećani BMI( prooksidantni i inflamatorni efekt i- hiperinsulinemija, povećan nivo insulin-like growth faktora (IGF) kao i ostalih faktora koji povećavaju akumulaciju pušenjem oštećenih DNA uz imunosupresvni efekat specifičnih slobodnih masnih kiselina iz adipocita) i granično statistički značajno smanjenje rizika kod pušača koji unose veće količine voća (modifikacija efekata pušenja preko redukcije mutacija i oštećenja DNA.<sup>32</sup>

## 2.6 Porodična anamneza

Porodična anamneza je zajedno sa godinama najpriznatiji riziko faktor za nastanak sporadičnog CRC-a. Osobe koje u prvom kolenu imaju obolelog od CRC (oko 10%-11% populacije starosti 30-70 godina) imaju 1.6-2x veći rizik za nastanak raka debelog creva u odnosu na one koji nemaju pozitivnu porodičnu anamezu u smislu ove bolesti. Rizik za nastanak CRC je 4x veći ukoliko je jedan rođak u prvom kolenu dijagnostikovao pre 45-te godine života. Povećan rizik imaju i oni sa CRC u drugom i trećem kolenu a rizik se povećava što su oboleli od CRC u bližem srodstvu i mlađih godina. Studije koje su ispitivale odnos pozitivne porodične anamenze i pola ukazale su veći rizik (1.9) u mešovitoj populaciji nego one koje su ispitivale samo žensku populaciju.(1.6) ali bez statističke značajnosti, *Butterworth* –ova studija pokazala da je u oba pola rizik za nastanak CRC veći za 2.24 x kod osoba koje imaju jednog obolelog od CRC u prvom kolenu. Smatra se da je rizik za nastanak CRC uslovljen delom genetskim a delom istim riziko faktorima kojima su izloženi članovi jedne porodice.

U pojedinim zemljama (Australija, Novi Zeland, UK, US, Canada) preporuke za skinning CRC se zasnivaju na kombinaciji godina života u porodične anamneze ali i među njima postoje razlike u preporukama za početak skininga (učestalost skrining kolonoskopija u odnosu na broj obolelih rođaka, godine u trenutku dijagnoze, da li su oboleli u prvom kolenu ili ne) što ukazuje na još nedovoljno razumevanje uloge porodične anameze u nastanku CRC.<sup>3,33,34</sup> 2–5% CRC se javlja kod bolesnika sa poznatim genetskim faktorima kao što su Familijarna adenomatozna polipoza (FAP) i nasledni nepolipozni kolon kancer sindrom (HNPCC) kod kojih se bez tretmana CRC javlja u 95 odnosno 50-80% .Oko 25% obolelih od CRC u porodičnoj anamezi ima bar jednu obolelu osobu od CRC.<sup>35</sup>

Riziko factor	Početak skininga	Kolonoskopija
Jedan rođak u prvom kolenu sa CRC ili uznapredovalim adenomom koji su dijagnostikovani < 60 godine života	40 godina ili 10 godina pre nego što je najmlađi član porodice dijagnostikovani	na 5 godina
Jedan rođak u prvom kolenu sa CRC ili uznapredovalim adenomom koji su dijagnostikovani ≥ 60 godine života	50 godina	na 10 godina
Dva rođaka u prvom kolenu sa CRC ili uznapredovalim adenomima dijagnostikovani u bilo kojoj godini života	40 godina ili 10 godina pre nego što je najmlađi član porodice dijagnostikovani	na 5 godina

**Tabela 1** Preporuke za skrining vezane za porodičnu anamnezu<sup>36</sup>-*American College of gastroenterology*

## 2.7 Inflammatorne bolesti creva (IBD – *Inflammatory Bowel Disease*)

IBD se nalaze na trećem mestu kao riziko factor za nastanak CRC odmah iza *FAP* i *HNPCC*. Oboleli od ulceroznog kolitisa imaju 6x veći rizik za nastanak CRC i veći broj sinhronih karcinoma u odnosu na opštu populaciju.<sup>37</sup> Smatra se da je kod obolelih od IBD-a hronična upala uzročnik karinogeneze a do neoplastičnih promena dolazi kao posledica genetskih nestabilnosti, epigenetskih alteracija, imunološkog odgovora preko inflamatornih medijatora u mokozi, oksidativnog stresa i uticanja intestinalne flore.<sup>37</sup> Incidencija IBD je veća kod mladih ljudi te se i CRC u ovoj grupi bolesnika najčešće javlja između 40 i 50-te godine života. Najčešća lokalizacija CRC kod obolelih od ulceroznog kolitisa su rektum i sigma a kod obolelih od Cronove bolesti podjednako u svim delovima debelog creva. Rizik za nastanak CRC u ovoj grupi bolesnika počinje da raste 7 godina nakon ekstenzivne bolesti kolona (levostrana bolest kolona ili pankolitis) i zavisi od proširenosti bolesti, dužine trajanja, prisustva skerozirajućeg holangitisa, porodične anameze sporadičnog CRC i po nekim studijama rizik je veći ukoliko se dijagnoza postavi u mladim godinama života. Kolonoskopija sa mutiplim biopsijama na 1-2 godine se smatra ključnim faktorom u ranoj detekciji CRC kod ovih bolnika.<sup>38</sup>

## 2.8 Postmenopauzalna hormonska terapija

U observacionim studijama dobijeni su oprečni rezultati uticaja postmenopauzalne hormonske terapije za rizik od nastanka CRC i njenog pozitivnog uticaja na smanjenje rizika od nastanka rektalnih karinoma i karcinoma kolona. Mogući mehanizmi delovanja ove terapije podrazumevaju uticaj estrogena na žučne kiseline, promene uzrokovne delovanjem estrogenskih receptora na intestinalni epitel i alteracije u nivou insulina i insulin faktora rasta. Brojna ispitivanja govore u prilog uticaja hiperinsulinemije i hiperglikemije na nastanak CRC i uticaja estrogena i progesterona na smanjenje nivoa serumske glikoze. Mogući uticaj postmenopauzalne hormonske terapije na CRC se može izvesti iz zaključaka *Heart and Estrogen/Progestin Replacement* studije u kojoj su ispitivane žene koje u imale koronarnu bolest i uzimale postmenopauzalnu hormonsku terapiju. U ispitivanoj grupi je bilo manje slučajeva CRC u odnosu na placebo (HR 0.69) ali bez statističke značajnosti. Zapaženo je i da upotreba postmenopauzalne hormonske terapije može odložiti dijagnozu i karinoma dojke i CRC jer su žene u ispitivanoj grupi dijagnosikovane u uznapredovalijim stadijumima bolest ( pozitivne Igl i metastatska bolest u trenutku dijagnoze) nego u placebo grupi te se ističe značaj skininga kod ovih žena.<sup>39</sup> Povezanost između postmenopauzalne hormonske terapije i CRC ispitivana je u odnosu na žene koje su trenutno na terapiji, one koje su je ranije koristile i one koje nikad nisu bile na ovoj terapiji. U odnosu na one žene koje nikada nisu bile na terapiji dobijeni rezultati su pokazali da je relativni rizik 0.89 za godinu dana, 0.80 za 2 godine i 0.61 kod onih koji su 10 godina na terapiji a nije dokazana statistički značajna korelacija u smanjenju relativnog rizika na nastanak CRC kod žena koje su nekada bile na terapiji u odnosu na one koje nikada nisu ( relativni rizik 0.96 za 5 godina i 0.84 za 10 godina upotrebe) . Svakako, smanjenje rizika za nastanak CRC je ograničeno na žene koje su trenutno na hormonskoj terapiji (u trajanju od 10 godina smanjuje rizik za 39% u odnosu na 16% kod žena koje su bile na terapiji isti vremenski period i više je ne uzimaju).<sup>3</sup>

## 2.9 Potencijalni hemopreventabilni agensi

Hemoprevancija podrazumeva redovnu dugogodišnju upotrebu leka u cilju prevencije ili odlaganja razvoja karinoma.<sup>40</sup> Aspirin pokazuje aktivnost modifikacijom prostaglandin endoperoxid sintetaze ili COX enzima odgovornim za konverziju arahidonske kiseline u prostaglandine i eikosanoide. COX-1 izoenzim je eksprimiran na mnogim tkivima dok je ekspresija COX-2 izoenzima indukovana faktorima rasta, onkogenima i inflamatornim citokinima. Mehanizam antineoplastičnog delovanja aspirina još uvek nije dovoljno razjašnjen, verovano je da je vezan za COX zavisne ali i za COX nezavisne mehanizme ali se najverovatnije zasniva na inhibiciji prostaglandina E2 koji promovise angiogenezu, odgovoran za ćelijsku proliferaciju, migraciju, invaziju, rezistenciju na apoptozu i utiče na ćelijski i humoralni imunitet.<sup>41</sup> Jasno je potvrđeno da aspirin u dozi od 75-1200 mg u trajanju od 5 i više godina redukuje rizik od CRC mortaliteta za 21% nakon 10 godina praćenja i za 40% nakon 20 godina.<sup>42</sup>

Meta analiza 52 dvostruko slepe randomizovane studije upotrebe aspirina u bilo kojoj dozi u hemoprevenciji kolorektalnih adenoma u odnosu na placebo je pokazala efikasnost upotrebe salicilata, dok druge nisu pokazale značajne razlike u smanjenju rizika između upotrebe NSAID i salicilata. Međutim, obzirom na postojeće još uvek otvorena pitanja u odnosu rizik/benefit nema zvaničnih preporuka za upotrebu NSAID i salicilata u prevenciji kolorektalnih adenoma i karinoma.<sup>3</sup> Rezultati 4 velike studije na oko 3000 ispitanika su utvrdili da aspirin u dozi 75–325 mg/dan u trajanju od 3 godine smanjuje rizik od svih rekturentnih adenoma za 17% i 28% za uznapredovale adenome.<sup>43</sup> CAPP2 studija je potvrdila skoro 60% redukcije rizika za pojavu novih karcinoma kod 1000 osoba sa *Lynch sy*, najbolji rezultati su postignuti 5 godina nakon uključivanja u studiju kod osoba koje su uzimale 600 mg aspirina na dan u trajanju od najmanje 2 godine.<sup>44</sup> Postoje snažni dokazi o uticaju nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAID) i salicilata u prevenciji CRC međutim dokazi o sigurnosnom i profilu ovih lekova si još uvek nedovoljni da bi se definitivno preporučila njihova upotreba u širokoj populaciji u cilju primarne prevencije CRC-a.<sup>40</sup> Zapažen je i manji broj slučajeva CRC kao i duže preživljavanje obolelih od CRC kod osoba koje uzimaju određene statine vremenskom periodu dužem od 3 godine. Ovi efekti su bolje vidljivi kod osoba sa većim rizikom za nastanak CRC kao što su one sa naslednim kolorektalnim kancer sindromom. Oboleli od dijabetesa imaju povećan rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma (povećan nivo insulina povećava rizik od CRC-a) a metformin koji se široko primenjuje u terapiji tipa 2 ove bolesti smanjujući novo intestinalne absorpcije glukoze, produkciju glukoze u jetri i povećava senzitivnost perifernih tkiva na insulin. Dve meta analize su potvrdile inverznu povezanost između upotrebe metformina i incidencije CRC što metformin čini veoma atraktivnim lekom. Bisfosfanati inhibicijom angiogeneze, ćelijske proliferacije, indukcijom apoptoze i aktivacijom imunog odgovora smanjuju rizik od nastanka CRC što je i pokazano u tri klinične studije su su potrebna dalja ispitivanja.<sup>40</sup> Kalicijum u dozi od 1200-2000 mg na dan statistički znatno smanjuje rizik od relapsa adenoma u praćenju od 3-4 godine ali za uznapredovale adenome nije pokazano statistički značajno smanjenje rizika kao ni za D vitamin (400-1100 IU/dan) u smislu smanjenja rizika za nastanak CRC što je najverovatnije uzrokovano kratkim vremenom praćenja (do 7 godina) koje je nedovoljno za detekciju uticaja na incidenciju CRC-a.<sup>45</sup>

## 2.10 Meso

Crvena mesa imaju visoki sadržaj bioraspoloživih proteina, različite količine masti (u zavisnosti od vrste, starosti životinje, pola, načina ishrane) i mikronutrijenata (B vitamin, gvožđe-u slobodnoj formi i u hemu, cink) i najčešće se konzumiraju kuvana. Obradena mesa se odnose na izlaganje crvenih mesa soljenju, fermentaciji, dimljenju i drugim procesima koji menjaju ukus i poboljšavaju prezervaciju.<sup>46</sup>

Uticaj konzumiranja crvenog mesa na nastanak CRC se objašnjava prisustvom hema koji utiče na formiranje potencijalno karcinogenih N-nitrozo jedinjenja i citotoksičnih formi alkena peroksidacijom masti. Izlaganje crvenog mesa obradi i visokim temperaturama (kuvanje, grilovanje, pečenje) dovodi do produkcije veće količina heterocikličnih amina (dokazana genotoksičnost posebno u muškoj populaciji) i policikličnih aromatičnih hidrogljenika (izazivaju oštećenje DNK) koji kod osoba sa genetskom predispozicijom mogu dovesti do razvoja karinoma debelog creva.<sup>2</sup>



U zavisnosti od države do države 5-100% stanovnika konzumira crvena mesa (2-65% u obradenoj formi) sa prosečnim unosom od 50-100 gr crevnog mesa na dan.<sup>46</sup> Meta analize ukazale su da se rizik za nastanak CRC povećava za 17% ukoliko se uzima 100 gr crvenog mesa po danu.<sup>40</sup> Konzumiranje više od 5 obroka crvenog mesa nedeljno pokazuje pozitivnu povezanost sa nastankom CRC i povećava rizik na nastanak ovog karinoma za 13%. Rezultati drugih studija pokazali korelaciju samo sa nastankom karinoma kolona ali ne i rektuma što se objašnjava razlikama u načinu skupljanja podataka o količini unetog mesa (gram/porcija, br.kalorija) kao i većem broju studija koje su uključivale i karinome kolona i karinome rektuma u odnosu na one koje su ispitivale samo karcinom kolona.<sup>3</sup> Rizik se povećava za 18- 24% ukoliko se se unosi 50 gr obrađenog mesa na dan, postoji pozitivna korelacija između konzumiranja obrađenog mesa i proksimalnih carcinoma kolona a smatra se da je u Evroskim zemljama za to na prvom mestu odgovorna ishrana u kojoj su zastupljene veće količine kobasica.<sup>40</sup> Na osnovu rezultata velikih kohort studija koje su pokazale pozitivnu korelaciju između količine crvenog mesa koje se konzumira i uticaja obrađenog mesa na nastanak CRC 2015. Radna grupa međunarodne agencija za istraživanje karinoma uvrstila je obrađeno meso u kategoriju karinogena –nivo dokaza 1 a crveno meso u kategoriju verovatno karcinogeno za humanu populaciju- nivo dokaza 2A.<sup>46</sup>

## 2.11 Voće i povrće

Voće je izvor vitamina C i antioksidanasa (karotenoidi, fenoli, flavonoidi...) i ostalih potencijalnih bioaktivni fitohemikalija koji kombinacijom svojih efekata utiču na puteve karinogeneze. Antioksidansi štite od oksidativnog stresa zarobljavanjem slobodnih radikala i reaktivnih molekula kiseonika a flavonoidi pomažu metabolisanje toksina inhibicijom ekspresije citohroma P450.<sup>2</sup> Upotreba 3 i više voćna obroka na dan pokazala je smanjenje rizika za nastanak CRC za 15% u meta analizi 2006 slučajeva CRC i studija sa 3504 obolelih sa najvećom statistički značajnom razlikom kod onih koji su imali 5 voćnih obroka na dan dok novije meta analize nisu potvrdile ovu povezanost što se može objasniti različitim primarnim ciljevima radova ( incidencija CRC ili mortalitet) tako da protektivni uticaj konzumiranja voća u prevenciji CRC smatra ograničenim.<sup>2,3</sup> Povrće predstavlja veoma široku kategoriju hrane koja u sebi ima i dijetetskih vlakana, katotenoide, folate, selen, indole, kumarine, askorbate, flavonoide, fitoestrogene i dr. tako da je veoma teško utvrditi značaj svake pojedinačne komponente tako da se i za povrće smatra da protektivni efekat nastaje kao rezultat kombinacije uticaja na različite puteve karinogeneze. Posebna ispitivanja uticaja belog luka na prevenciju CRC (inhibicija ćelijskog rasta na laboratorijskim modelima i efikasno zaustavljanje razvoja CRC) su ukazala na mogući protektivni efekat ove namirnice na nastanak CRC koji je dozno zavisian.<sup>2</sup> Meta analiza Johnson i saradnika je pokazala signifikantnu inverznu povezanost između 2 obroka na dan i CRC sa relativnim rizikom 0.94 i 0.86 za 5 obroka povrća dnevno ali se i dalje smatra da su dokazi protektivnog uticaja povrća u prevenciji CRC ograničeni.<sup>3</sup> Može se zaključiti da postoji statistički značajno povećanje rizika za nastanak CRC kod osoba sa IBD, onih sa pozitivnom porodičnom anamnezom u smislu u CRC u prvom kolenu, gojaznih, kod pušača i kod onih koji konzumiraju veće količine crvenog mesa dok fizička aktivnost i upotreba NSAID i salicilata ima pozitivan efekat, konzumiranje voća i povrća ima ograničen uticaj na smanjenje rizika a upotreba postmenopausalne hormonske terapije pokazuje trend ka pozitivnom efektu još uvek bez dokazane statističke značajnosti.<sup>3</sup>



### 3. KOLOREKTALNI POLIPI

Smatra se da 75% CRC nastaje iz adenomatoznih polipa (adenoma) preko polip kancer sekvence i da više od 90% adenoma neće progredirati u karcinom. Kolorektalni polipi su česti i nalaze se u više od 30% odbukovanih starijih od preko 60 godina. Osim adenoma polipodne lezije debelog creva spadaju hipeplastični polipi, serratni adenomi, flat adenomi (flat lezije koje se teško vide na rutinskoj endoskopiji a mogu posedovati maligni potencijal), hamartomatozni polipi i inflamatorni polipi.<sup>47,48,49</sup>

#### 3.1 Adenomatozni polipi

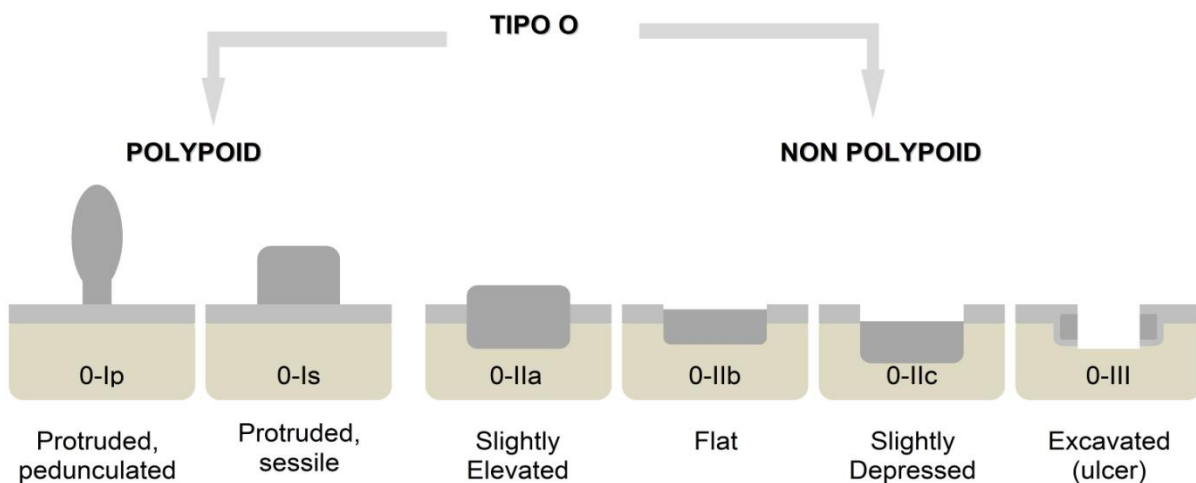
Adenomatozni polipi se definišu kao jasno ograničene mase epitelne displazije sa nekontrolisanom deobom ćelija kripti i smatraju malignim kada neoplastične ćelije probiju kroz muskularis mukozu i infiltrišu subukozu.<sup>50</sup> Polip kancer sekvence kao rani događaj uključuje APC mutaciju a slede akumulacije genskih mutacija koje aktiviraju onkogene i inhibišu tumor supresor gene što dovodi do razvoja adenokarcinoma.<sup>49</sup> Svetska Zdravstvena Organizacija (WHO) adenomatozne polipe deli na tubularne -koji imaju manje od 20% vilozne komponente kojih ima najviše tj. oko 87% svih adenomatoznih polipa, tubulovilozne (8%) i vilozne adenome (5%). Rizik od karcinoma u adenomatoznim polipima i zavisi od njegove veličine, stepena displazije i prisustva vilozne komponente i smatra se da samo 5% adenoma prelazi u karcinom. Veliki adenomi (dijametra  $\geq 10$ mm), oni sa više od 20% vilozne histološke komponente i sa visokim stepenom displazije imaju veći rizik za nastanak karcinoma i nazivaju se uzapredovali adenomi a više od 25% njih je lokalizovano proksimalno od lijenalne fleksure. Ovi polipi su indikatori visokog rizika te njihovo kompletno uklanjanje eliminiše rizik od razvoja karcinoma dok i sama njihova pojava ukazuje i na povećan rizik od metahronih adenoma i CRC i kod osoba sa adenomima i kod njihovih rođaka u prvom kolenu.<sup>49</sup> Prisustvo tri ili više malih tubularnih adenoma ili jednog ili više uznapredovalog adenoma povećava rizik za prisustvo metahronih adenoma za 2-3x. Jedan ili više uznapredovali adenom verifikovan na sigmoidoskopiji je udružen sa metahronim proksimalnim karcinomom kolona (iznad dosega sigmoidoskopa) 5x češće nego u opštoj poluplaciji dok jedan mali rektosigmoidni tubularni adenom nije udružen sa rizikom od CRC u proksimalnom delu kolona.<sup>50</sup> Veličina polipa je značajan faktor koji može ukazivati na prisustvo maligniteta. Polipi veći od 10 mm imaju oko 38.5% displazija. Rizik od visokostepenih displazija iznosi 4% za male flat lezije, 6% za male polipe, 16% se nalazi u većim polipima, 28% u dugim flat lezijama i čak 75% u ulegnutim lezijama.<sup>51,52</sup>

Najveći broj kolorektalnih adenoma je malo po veličini. 95% je manje od 20 mm uz postojanje korelacije između veličine adenoma i vilozne komponente. Samo 4-14% tubularnih adenoma ima veličinu iznad 2 cm dok 30-50% viloznih i tubuloviloznih adenoma dostiže više

od 20 mm u veličini. Tubularni adenomi su najčešće pendulatne lezije veličine ispod 10 mm u momentu dijagnoze dok su vilozni adenomi sesini i najređi. Senzitivnost kolonoskopije je 75% za male adenome (1-5 mm), 85% za adenome srednje veličine (6-9 mm) u kojima je rizik za CRC manji od 1% i 95% za velike adenome (veće od 10 mm) i karcinome.<sup>53,54,55</sup>

Polipi čija je veličina ispod 10 mm imaju rizik od CRC manji od 1% dok se kod polipa većih od 20 mm ovaj procenat penje na 50. Polipi su češći u levoj polovini kolona. Španska studija na 2200 bolesnika ukazala je da se oko 50% polipa nalazi u desnom kolonu nezavisno od polipa u levoj polovini debelog creva a Japanski autori su utvrdili da je oko 2/3 flat polipa većih od 10 mm u desnom kolonu imalo invazivnu komponentu.<sup>52,56</sup>

Studija koja je obuhvatila 44,065 kontrolnih kolonoskopija koje su rađene na ukupno 11 912 osoba u srednjem intervalu od 1.47 godina, sa praćenjem od 5.47 godina i prosečnim brojem od 4.71 pregleda po osobi pokazala je signifikatno povećanje malignih polipa kod osoba starijih od 60 godina života kod kojih je zapažen i veći procenat maligniteta u polipima koji su manji od 20 mm i zaključila da su jedino godine života statistički značajan faktor za maligni karakter polipa.<sup>55</sup> Morfološki polipi se po Pariskoj klasifikaciji dele na polipoidne (pendulatne i sesilne) i nepolipoidne (flat i ulcerativne lezije) koje su češće povezane sa submukoznim invazivnim karcinomom od pendulantnih bez obzira na veličinu.<sup>57</sup>



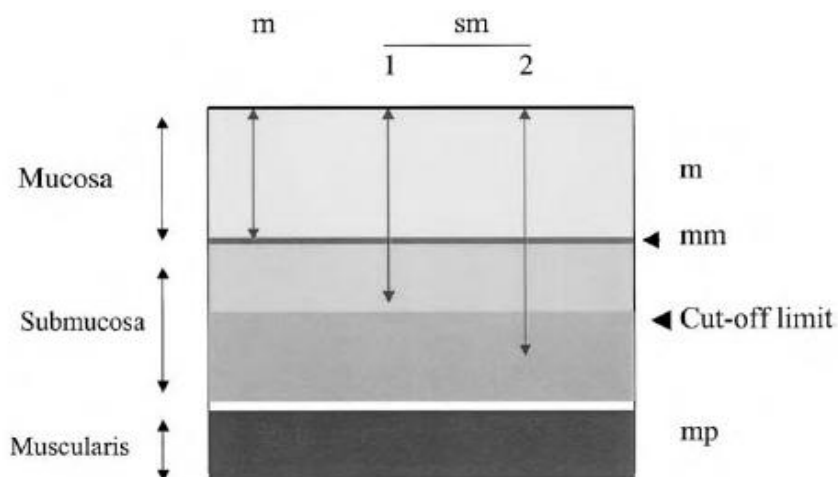
**Slika 1** Morfološka podela polipa

Endoskopska veličina polipa, prisustvo ulceracija, iregularne konture, deformacije, kratak i fiksiran stalk polipa kao i nemogućnost elevacije sesilnog polipa mogu ukazivati na njihov maligni karakter.<sup>58</sup>

## Maligni polipi

Poseban klinički problem predstavljaju maligni polipi. Maligni polip se definiše kao polip kod koga postoji proboj karcinoma kroz musularis mukoze i invazija u submukozu (pT1).<sup>58</sup>

Karcinom in situ, intramukozalni karcinom, intraepitelijalna neoplazija, visoki stepen displazije u polipu, neinvazivna neoplazija sa visokim stepenom displazije (NHGN) po Bečkoj ili stadijum 0 (pTis) po TNM klasifikaciji je stadijum u kome nema znakova infiltracije muskularis mukoze i ne postoji rizik od pojave metastaza. Karcinom in situ i visoki stepen displazije u polipu ukazuju da su promene ograničene na epitel i bez invazije lamine proprije dok se intramukozalni karcinom karakteriše invazijom ovog sloja. Kada se karcinom proširi u submukozu polip se smatra malignim sa mogućim širenjem u limfne čvorove i udaljene organe. Tumori koji infiltrišu submukozu se klasifikuju kao pT1, stadijum 1 po TNM ili submukozni karcinom po Bečkoj klasifikaciji. Ako se glandularni epitel u polipu nađe ispod muskularis mukoze taj fenomen se naziva pseudoinvazija, nalazi se najčešće u stalku pendulantnih polipa sigmoidnog kolona koji su veći od 10 mm i ovi polipi nemaju maligni potencijal.<sup>59</sup>



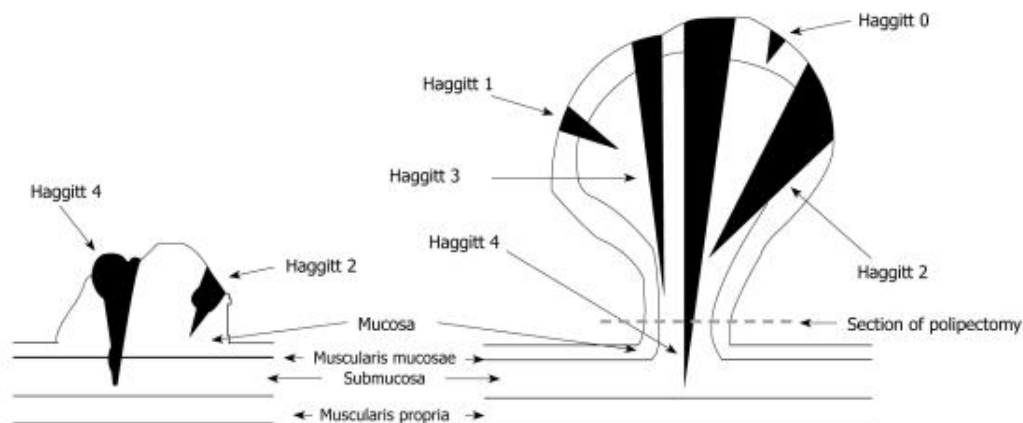
**Slika 2** The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon *Gastrointest Endosc* 2003; 58 (61): S3-4

Još uvek je kontaverza da li sesilni maligni polipi mogu biti uspešno tretirani samo endoskopskom resekcijom jer kod ovih polipa postoji veća verovatnoća recidiva, rezidualnog polipa, mortaliteta kao i hematogene ali ne limfogene diseminacije nego kod pendulantnih polipa. Ipak postoji stav je da sama konfiguracija polipa nije indikator loše prognoze i da je i za sesilne maligne polipe sa povoljnom histološkim karakteristikama tj. bez limfovaskularne invazije, sa niskim stepenom displazije sa kompletno negativnim resekcionim marginama endoskopska resekcija dovoljna. Preporuke *NCCN* za pendulante polipe sa invazivnim karcinomom koji su elekoresecirani u jednom aktu sa negativnim marginama i imaju povoljne histološke karakteristike su da je dovoljno redovno kolonoskopsko praćenje dok se kod onih koji su reseccirani metodom parče po parče, kod kojih se ne mogu odrediti resekcioni rubovi i oni sa nepovoljnim histološkim karakteristikama (visoki stepen displazije, limfovaskularna invazija, pozitivna margina) preporučuje kolektomija sa limfadenektomijom što se preporučuje i za sesilne polipe sa invazivnim karcinomom jer je procenat pozitivnosti Igl kod T1 karcinoma 10-15%.<sup>58</sup>

Rani CRC sa intramukozalnim ili submukoznim karcinomom koji samo sufuficijalno invadira submukozu mogu se takođe endoskopski reseccirati mukoznom resekcijom koja se smatra

dovoljnom ukoliko se na definitivnom patohistološkom materijalu utvrdi da je dubina invazije submukoze manja od 100 mikrona i da ne postoji limfovaskularna invazija.<sup>2</sup> Rani karcinomi sa dubljom invazijom ne tretiraju na ovaj način jer je prijavljena pozitivnost limfnih nodusa 6.9-22.2%.<sup>60</sup> Nakon endoskopske resekcije neophodno je da patolog bude u mogućnosti da indentifikuje peteljku polipa kao i dubinu opekotine od dijatermije (resekcionu marginu.) Rizik od relapsa nakon endoskopske resekcije malignih polipa je 0-2% ukoliko je resekciona margina veća od 1 mm a ovaj rizik se penje na 21-33% u slučaju da je sama margina involvirana ili manja od 1 mm. I dalje postoje debate koliko je sigurna udaljenost između karinoma i ruba resekcije (> 1, > 2 ili > 3 mm) ili je dovoljno da postoji negativan rub resekcije. Većina autora se slaže da je verovatnoća rezidualne bolesti ili karinoma vrlo mala ukoliko je resekciona margina na  $\geq 2$  mm. Prema stepenu diferencijacije karinomi se dele u 4 gradusa koji koreliraju sa prognozom. Gradus 1- dobro diferentovani intetinalni tip adenokarinoma, gradus 2-srednje diferentovan, gradus 3 loše diferentovani intestinalni tip, signet ring ili mucinozni i nediferentovani ili gradus 4. u koji spadaju i medularni karinomi sa visokom mikrosatelitskom nestabilnošću. Gradus 3 diferencijacije se nalazi u 5.7-9.2% polipa sa rizikom od 36-38% za relaps i rezidualnu bolest.<sup>58,61,62,63</sup>

*Haggitts* sa saradnicima je opisao anatomske nivoe invazije kod malignih polipa. Kod pendulatih polipa nivo 1-invazivni karinom ograničen na glavu polipa, nivo 2 uključuje invaziju vrata polipa, nivo 3 ukazuje na prisustvo ćelija adenokaricnoma u peteljci a novo 4 na infiltraciju submukoze zida kolona na kome se nalazi polip. Po ovom sistemu invazivni adnokaricnom u sesilnim polipima se deli takođe na 4 nivoe invazije za koji je potreban dobro obeležen i adekvatno orijantisan endoskopski resecirani sesilni polip zbog problema u tačnom određivanju novoa 1,2 i 3. Iz ovog razloga predložen je dodatni histopatološki sistem klasifikacije na osnovu stepena diferencijacije ćelija na marginama lezije, veličine i dubine invazije submukoze na 3 tipa. Invazija manje od 1/3 submukoze se obeležava kao sm1 (manje od  $\leq 1$  mm or 1000  $\mu$ m od muskularis mukoze), invazija više od 2/3 je sm3 dok sm2 ili srednji stepen podrazumeva invaziju karcinomskih ćelija u srednju trećinu. Invazija karcinomskih ćelija u dublje slojeve ( sm3) sesilnih polipa je udružen sa većim rizikom od limfatičnog širenja koji iznosi 23% u odnosu na sm1 kod kojih je rizik od metastaza u regionalnim limfnim žljezdama 1-3% a za sm2 iznosi oko 8%.<sup>64</sup>

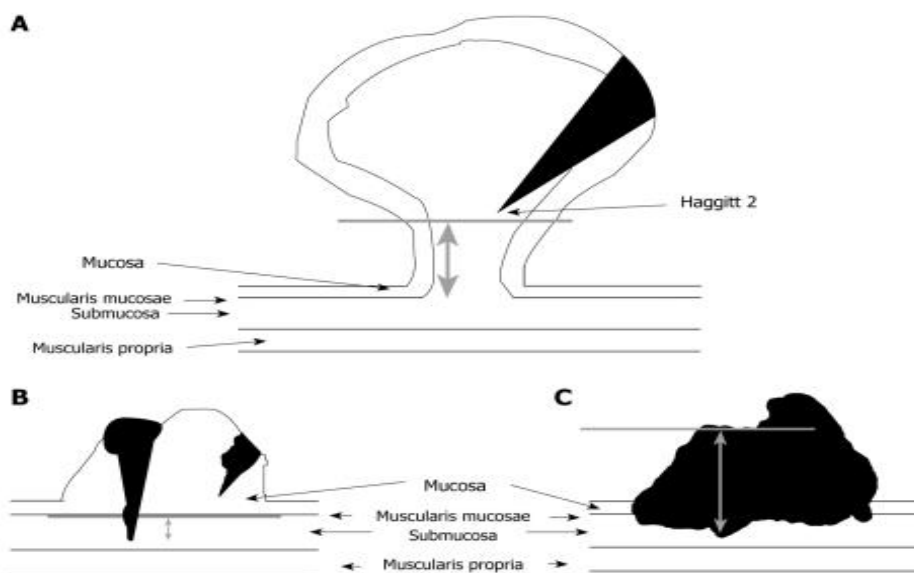


Slika 3 Haggitt klasifikacija polipa<sup>64</sup>

*Haggitt* klasifikacija polipa - *Haggitt* 0: promene u mukozi bez invazije submukoze; *Haggitt* 1: invazija submukoze ograničena na glavu polipa; *Haggitt* 2: submukozna invazija vrata polipa;

*Haggitt 3*: submukozna invazija bilo kod dela peteljke; *Haggitt 4*: invazija izvan peteljke ali iznad musularis proprije.<sup>64</sup>

Postoje dva problema u merenju submukozne invazije u polipu: kako je izmeriti ukoliko se ne može identifikovati muskularis mukoze i kako odrediti dubinu invazije u tumorima koji imaju različite morfološke karakteristike.<sup>58</sup> Japanska grupa je definisala submukozne invazije u zavisnosti od tipa polipa i mogućnosti da se u polipu identifikuje sloj musularis mukoze nakon polipektomije (*Kitajima* klasifikacija za merenje submukozne invazije). Kod pendulatnih lezija koje su imale submukoznu invaziju vrata adenoma ili zone između glave i peteljke manju od 3 mm a procenat pozitivnosti regionalnih lgl je 0% dok je nalaz indentičan i za nependulante lezije koje imaju manje od 1 mm invaziju submukoze. Za nependulante lezije i one kod kojih se ne može identifikovati muskularis mukoze dubina invazije submukoze manja od 1 mm je imaju isti rizik od invazije regionalnih limfnih čvorova.<sup>65</sup>



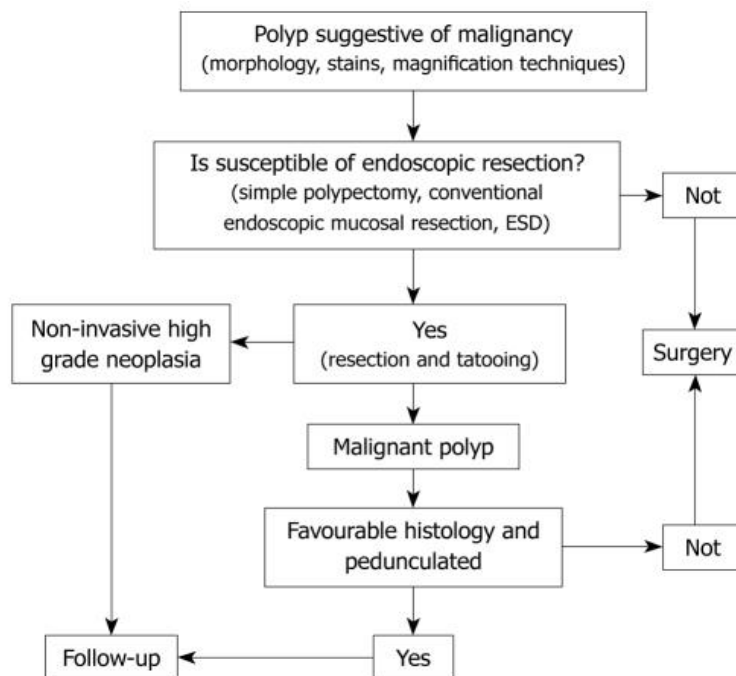
**Slika 4** *Kitajima* klasifikacija za merenje submukozne invazije

*Kitajima* klasifikacija za merenje submukozne invazije: A : pendulantni submukozni invazivni karicnom B.nependulantni -muskularis mukoze se može identifikovati i C: muskularis mukoze se ne može identifikovati

Limfni kanali se nalaze u superficijalnoj submukozi, muskularis mukoze a retko u lamini propriji mukoze su ograničeni su na bazu kripti i zato se smatra da polipi sa intramukozalnom infiltracijom nemaju maligni potencijal. Imunohistohemijska bojenja koja su koristila D2-40 antitela koja boje endotel limfnih ali ne i krvnih sudove su pokazala postoji limfatična proliferacija u peteljci polipa i mukozi adenoma i ranih karicnoma u polipu i da se u malignim polipima limfni sudovi često nalaze u bizini zona infiltracije. Iako je patolozima teško da detektuju limfatičnu invaziju svetlosnim mikroskopom na elekoreseciranim polipu koji se retrahuje smatra se da 12-16% svih polipa ima invaziju lumfnih sudova i da je rizik od relapsa ili rezidualne bolesti nakon endoskopske resekcije 17-39% te neki autori prisustvo limfne invazije u polipu smatraju indikacijom za kolektomiju.<sup>58,61</sup>

Meta analiza 17 studija na 3621 bolesniku koja je ispitala metastaze u limfnom nodusima nakon radikalne operacije T1 stadijuma CRC pokazala je da su najvažniji nezavisni prediktori

metastaza u lgl limfatična invazija, submukozna infiltracija  $\geq 1\text{mm}$ , pupljenje (eng. Budding) i loša diferencija ćelija.<sup>61</sup> Kao i limfnu i vaskularnu invaziju u polipu je teško prepoznati te se koriste dodatna bojenja antitelima (na CD31, CD 34 i faktor VIII) koji boje vaskularni i nešto manje limfni entotel. U zavisnosti od studija prijavljena vaskularna invazija u polipima se kreće od 3.5 i 39%, često je udružena sa limfatičnom invazijom i loše diferetovanim karicnomima ali po nekim rezultatima ne predstavlja loš prognostički faktor. Nepovoljni histološki fakroti malignog polipa su resekciona margina manja od 2 mm, resekcija sesilnog polipa parče po parče ili tumor u regiji katuerizacije ili na marginama resekata, loša diferencijacija tumora i prisustvo limfatične i vaskularne invazije.<sup>58</sup>



Slika 5 Dijagnostički i terapijski algoritam malignih polipa<sup>58</sup>

Maligni polipi sesilne morfologije (posebno kod osoba mlađih od 50 godina bez obzira na povoljnu histologiju) zatevaju hiruški tretman kao i maligni pendulantni polipi sa negativnom histologijom (delimična resekcija polipa, loša diferencijacija, vaskularna ili limfna invazija, resekcione margine manje od 2 mm ili dubina invazije veća od 3 mm u odnosu na muskularis mukoze). Maligni polipi rektuma bez obzira da li imaju sesilnu ili pendulantnu morfologiju predstavljaju terapijski problem jer kao i maligni polipi drugih lokalizacija u T1 stadijumu imaju rizik od pojave udaljenih metastaza od 10% u petogodišnjem periodu ali i rizik od 50% od pojave lokalnog recidiva nakon radikalne resekcije. T1 maligni polipi rektuma se dele na one sa niskim i visokim stepenom rizika.<sup>58,66</sup> Niskorizični T1 maligni polipi rektuma su manji od 30 mm ili oni kod kojih je dubina invazije manja od srednjeg sloja submukoze (sm1 ili sm2) dobro ili srednje diferetovani i bez limfovaskularne invazije i mogu se tretirati metodama loklane resekcije (konvencionalnom endoskopskom submukoznom resekcijom, endoskopskom submukoznom disekcijom ili transanalnom endoskopskom mikrohirurgijom) kao i visokorizični maligni polipi rektuma kod starijih od 80 godina i onih sa kontraindikacijama sa hiruško lečenje.<sup>67</sup>



Endoskopska submukozna disekcija je tehnika kojom se omogućava resekcija malignog polipa u bloku i indikovana je kod polipa većih od 2-3 cm, polipa koji zahvataju više od 1/3 cirkumferencije, onih koji zahvataju dve susedne haustre i onih sa flat/depresivnom morfologijom, omogućava dobru patohistološku analizu i izlečenje bolesnika i može biti alternativa hirurgiji kod bolesnika koji imaju kontraindikacije za hiruško lečenje, bolja je od konvencionalne kolonoskopije ali i komplikacije intervencije su češće. Transanalna endoskopska mikrohirurgija je tehnika kojom se ekcidiraju maligni polipi rektuma lokalizovani u srednjem ili gornjem rektumu (idealno 5-10 cm od analnog ruba) i kod ovih intervencija procenat lokalnih recidiva je manji od 10% kod niskorizičnih malignih polipa rektuma.<sup>67</sup> Kontrolna kolonoskopija nakon resekcije pendulantnih polipa sa visokim stepenom displazije i malignih pendulantnih polipa se preporučuje u roku od 3 meseca, ukoliko ovaj nalaz bude uredan sledeća kolonoskopija se preporučuje nakon godinu dana, tri i pet godina mada ima autora koji smatraju i da ukoliko kolonoskopski nalaz nakon tri meseca bude uredan bolesnika treba tretirati kao bolesnike sa nemalignim polipima. Prijavljeni su slučajevi pojave metastaza i nakon 5 godina nakon hirurgije pendulantnih polipa sa nepovojnim histološkim karakteristikama iako nije bilo znakova lokalnog relapsa bolesti niti pozitivnih Igl što ukazuje da bi kod ovih bolesnika trebalo pratiti i vrednosti tumorskih markera i periodično raditi CT pregedu u cilju ranije detekcije relapsa. Treba imati na umu da su neke endoskopske studije pokazale da će 11.8% bolesnika nakon polipektomije razviti metahrone uznapredovale adenome a 0.6% invazivne karcinome. Povećan rizik imaju starije osobe, kao i bolesnici sa 5 ili više polipa (rizik se povećava za 1.39 za 2 adenoma i progresivno na 3.87 za one sa 5 i više) ,polipima većim od 10 mm, viloznim polipima, polipima proksimalne lokalizacije i muškarci dok povezanost sa BMI, pušenjem, porodinom amamnezom i stepenom displazije nije dokazana.<sup>58,68</sup>

### 3.2 Seratni adenomi

Novija ispitivanja su ukazala na da osim uznapredovalih adenomatoznih polipa i drugi polipi debelog creva imaju značajnu ulogu i razvoju CRC . To se se pre svega odnosi na seratne polipe koji mogu biti prekursori CRC preko tzv. seratne polip sekvence . Oni se razlikuju od konvencionalnih adenoma, predstavljaju heterogenu grupu polipa sa različitom histologijom i malignim potencijalom i do skora su smatrani hiplastičnim polipima bez mogućnosti progresije u karcinom. Sada su razlike između hipeplastičnih i sesilnih seratnih polipa ( SSP ili sesilni seratni adenomi) jasne jer se oni karakterišu distorzijom bazalnih kripi i najčešće su lokalizovani u desnom kolonu. .Karcinomi nastali iz ovih polipa su češći u proksimalnom nego u distalnom kolonu ( 30.32 vs 3-5% u distanom kolonu i rektumu ) i smatra se da su SSP važni prekursori CRC proksimalnog kolona.SSP su uglavnom flat lezije i kolonoskopski se teže detektuju od uznapredovalih adenoma ali se efikasnost kolonoskopije u detekciji i jednih i drugih polipa ne razlikuje po lokalizaciji. Sa druge strane postoji obrnuta povezanost između ponovljenih kolonoskopije i detekcije uznapredovalih adenoma a sa SSP nema statistički značajne povezanosti.<sup>49,69</sup> Seratni polipi kolona uključuju hipeplastilne polipe ( HP), sesilne seratne adenome/polipe ( SSA/Ps) kojih ima oko 20% svih seratnih polipa i tradicionalne seratne adenome ( TSA) kojih ima oko 1.5% svih polipa i predominantno su u levom kolonu.<sup>69,70</sup>

Hiperplastični polipi su najčešći polipi debelog creva, obično si mali, lokalizovani u rektumu i sigmoidnom kolonu, imaju deo seratne stukture zbog različite količine prezrelog eritela i nemaju maligni potencijal. Seratni adenomi imaju karakteristike i hipeplastičnih polipa i adenoma. Endoskopski se detektuju najčešće u rektumu i sigmoidnom kolonu, konveksni su sa širokom bazom do lako uzdugnutih ili flat lezija u drugim delovima kolona, pojedinačni su ili multipli i najčešće veći od 1 cm. Smatra se da predstavljaju 10-40% svih polipa dijagnostikovanih na kolonoskopiji, imaju histološke karakteristike hiperplastičnog polipa sa citološkim znacima adenomatozne displazije od skora poznate kao endoepitelijalna neoplazija.<sup>71</sup> 1996 *Torlakovic and Snover* su ukazali na postojanje lezija koje podeljavaju na hipeplastične polipe a mogu biti prekursori nastanka adenokarcinoma, 2003 su definisani kao sesilni serated adenomi (SSA/Ps) a 2010. su kao entitet uvršteni u Međunarodnu klasifikaciju tumora digestivnog sistema.<sup>72</sup> Formiranje ektopičnih kripta i stvaranje kompartmana su karakteristike seratnog adenoma. SSA/P predstavljaju oko 20% svih seratnih polipa karakterišu se flat ili sesilnom morfologijom, glatkom površinom i najbolje se detektuju hromoendoskopijom i smatraju se prekursorima 15-20% sporadičnih CRC preko tzv. serrated sekvence koja se karakteriše ranim BRAF mutacijama, progresivnom DNA hipermetilacijom i kasnom pojavom mikrosatelitske nestabilnosti.<sup>70</sup>

Proporcija Ki-67 pozitivnih ćelija ( indikator proliferacije) je veća u SSA/Ps u odnosu na hipeplastične polipe čak i kod polipa koji su manji od 10 mm te imaju veću proliferativnu aktivnost sa izraženijom asimetričnom distribucijom Ki-67 pozitivnih ćelija nego hipeplastični polipi.<sup>72</sup> Novije studije su upozorile na činjenicu da su veliki nedisplastični sesilni polipi (uglavnom SSA/P) udruženi sa sinhronim uznapredovalim adenomima i desnostranim karcinomima kolona. SSA/P lokalizovani u proksimalnom kolonu su češće udruženi sa uznapredovalim neoplazijama nego oni lokalizovani distalno bez obzira na njihovu veličinu. Varijacije u učestalosti SSA/Ps su rezultat dugogodišnjeg neprepoznavanja ovog entiteta zbog velike sličnosti sa hipeplastičnim polipima kao i razlikama u ispitivanim populacijama i teškoj identifikaciji SP polipa na standardnoj kolonoskopiji. BRAF mutacije su prisutne u visokom procentu u malim SSA/P distalnog kolona a neke od studija su pokazale povezanost pušenja i pojave SSA/P bez obzira na lokalizaciju i veličinu što potvrđuje teoriju da u BRAF mutacije povezane sa pušenjem, da se javljaju u ranim prekursorskim lezijama i da pušenje ima ulogu u nastanku SSA/P ali se još uvek ne može utvrditi uloga pušenja u progresiji nedisplastičnih SP u uznapredovale lezije. Sve ovo govori u prilog činjenici da sve SSA/P i one manje od 10 mm treba endoskopski resekirati a nakon toga pratiti međutim trenutno ne postoje posebne preporuke za učestalost kolonoskopskog praćenja nakon elekoresekcije ovih polipa jer pre svega treba unaprediti kriterijume za procenu rizika.<sup>73</sup> Dokazano je da kolonoskopija smanjuje incidenciju i mortalitet kod distalnih karcinoma kolona i rektuma ali i da ima ograničenu efikasnost za proksimalne karcinome debelog creva. Uznapredovali adenomi i SSP su prekursorske lezije za različite puteve nastanka CRC, seratne lezije imaju sklonost ka proksimalnom kolonu te se smatra da razlike u biologiji i mikoanatomiji različitih delova kolona imaju uticaja na efikasnost skrining kolonoskopije u prevenciji proksimalnih karcinoma koji za razliku od karcinoma levog kolona nisu pokazali redukciju incidencije i mortaliteta poslednjih decenija. Dokazane su razlike u biologiji (češća mikrosatelitska nestabilnost, CIMP pozitivnost) i lokalizaciji ( češće u desnom kolonu) intervalnih karcinoma dijagnostikovanih 3-5 godina nakon skrining kolonoskopije i ostalih karcinoma što su sve karakteristike serated puta razvoja.<sup>49,69</sup>

2012. *United States Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* izdao je nove preporuke za kolonoskopsko praćenje seratnih polipa. Polipi veći od 10 mm, negativna

histologija ( SSA/P je signifikantnija lezija od hipeplastinog polipa i SSA/P sa displazijom vs bez displazije) i lokalizacija (proximalnija lokalizacija je signifikantnija od distalne) imaju veći rizik za nastanak CRC. SSA/P  $\geq 10$  mm sa displazijom se tretiraju kao uznapredovali adenoma, oni  $< 10$  mm bez displastičnih promena imaju niži rizik i tako ih treba i tretirati. Sve seradne polipe treba endokopski resekirati odim onih manjih od 5 mm lokalizovanih u sigma I rektumu.<sup>74</sup> Seradne lezije proksimalnog kolona se biološki razlikuju od distalnih lezija i brže progrediraju u karinome te u poređenju sa konvencionalnim adenomima verovatno zahtevaju kraći interval praćenja . Ove preporuke su zasnovane na niskom nivou dokaza i još nisu široko prihvaćene.<sup>69</sup>

Klasifikacija	Prevalencija	Distribucija	Maligni potencijal
Hiperplastični polip	česti	distalni kolon	veoma nizak
Sesilni seradni adenom	česti	80% u proksimalnom kolonu	
-bez displazije			nizak
-sa displazijom			značajan
Tradicionalni seradni adenom	ređi	u distalnom kolonu	značajan

**Tabela 2** Kliničke karakteristike seratnih lezija kolona<sup>69</sup>

Nalaz na inicijalnoj kolonoskopiji	Preporučeni interval ponavljanja kolonoskopije
Hipeplastični polip	
mali ( $< 10$ mm) u rektumu ili sigmi	10 godina
Sesilni seradni adenom	
$< 10$ mm bez displazije	5 godina
$\geq 10$ mm	3 godine
sa displazijom	3 godine
Tradicionalni seradni adenom	3 godine
Seratni polipozni sindrom	1 godina
Konvencionalni adenom	
1-2 mali ( $< 10$ mm) tubularni adenom	5-10 godine
3-10 tubularnih adenoma	3 godine
$> 10$ adenoma	$< 3$ godine

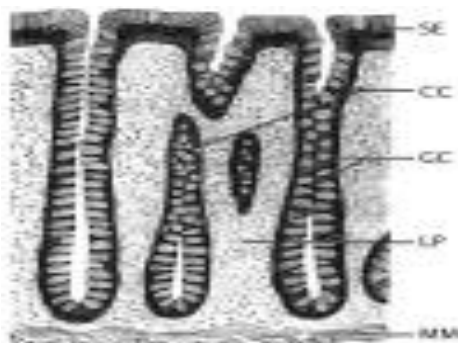
**Tabela 3** Preporučeni interval ponavljanja kolonoskopije

## 4. ADENOM- KARCINOM SEKVENCA

Adenokaricnomi debelog creva se više ne smatraju jednom bolešću već familijom bolesti sa različitim prekursorskim lezijama, molekularnim putevima i prognozom. Do 70 godine starosti 50% populacije ima jedan ili više adenoma kolona ali se iz svih njih neće razviti karcinom. Specifične mutacije gena odgovornih za regulaciju ćelijskog rasta i diferencijaciju dovode do transformacije ćelija u karcinom sa metastatskim potencijalom.<sup>70</sup>

U CRC dolazi do mutacija ili proto onkogeni ili tumor supresor gena Proto - onkogeni utiču na rast ćelija i njihova mutacija dovodi do visokog stepena proliferacije ćelija dok tumor supresor geni imaju regulatornu funkciju u ćelijskom ciklusu i u slučaju mutacija ovih gena poremećen je odnos apoptoze i proliferacije što dovodi do nekontrolisane deobe ćelija i gubitka programirane ćelijske smrti. Međutim, potrebno je još nekoliko događaja da bi ćelije karinoma nastavile da rastu, šire se i metastaziraju ( otkriveno je 70 mutacija u CRC od kojih je oko 10 odgovorno za pokretanje tumorogeneze. Trenutno se razmatraju tri moguća puta karcinogeneze CRC-hromozomska nestabilnost, mikrosatelitska nestabilnost i CpG hipermetilacioni put.<sup>70,75</sup> Prvi je koji predložen od strane Fearon-a , naziva se i supresorski put ili put hromozomske nestabilnosti poznat kao adenom-karcinom sekvenca. Genomska stabilnost je strogo kontrolisana u cilju održavanja ćelijske homeostaze i bilo koji poremećaj ovog mehanizma dovodi do mutacija ,selekcije ekspanzije mutiranih ćelija i do razvoja karcinoma. Ovaj put podrazumeva nagomilavanje mutacija koje dovode do aktivacije KRAS onkogeni i inaktivacije supresorskih gena (DCC, APC, SMAD4, TP53) koje su bez obzira na redosled javljanja odgovorne za neoplastičnu transformaciju<sup>70,75,76</sup> Drugi mehanizam podrazumeva nagomilavanje grešaka u toku replikacije DNK zbog prisustva mutacija u genima koji su odgovorni za njihovu reparaciju (MSH2, LHI, MSH6, PMS2, MLH3, MSH3, PMS1 i Exo1).<sup>77</sup> Greške se nagomilavaju predominantno u repetitivnim DNK fragmentima ( mikrosatelitima) raspoređenim u genomina što dovodi do mutacija u različitim genima. Ovaj mutacioni put ili put mikrosatelitke nestabilnosti se nalazi kod 20% sporadičnih CRC i kod Lynch sindroma.<sup>78</sup> Češći je kod starijih žena , tumora lokalizovanih u desnom kolonu i tranverzumu do lijenalne fleksure<sup>79</sup> , a histološki se karakteriše povećanom limfocitnom infiltracijom ( Crohn- like), ovi karinomi su mucinozni i loše diferentovani.<sup>80</sup> Treći put identifikovan na polju epigenetike i podrazumeva hipermetilaciju kao mehanizam kojim se gasi funkcija gena. Hipermetilacija u promotornim regionima mnogih gena se naziva CpG island methylator phenotype (eng)-CIMP i odgovorna je za 15-20% sporadičnih carcinoma kolona.<sup>81</sup> Ovaj put nastanka CRC je češći kod žena, starijih osoba i karinoma desnog kolona. Ovi karinomi su, loše su diferentovani sa mucinoznom diferencijacijom ili signet ring, ispoljavaju mikrosatelitsku nestabilnost i BRAF mutacije, prekursorske lezije su im sesilni seratni adenoma i ovi bolesnici nemaju benefit od terapije 5-fluorouracilom.<sup>11,82</sup> Oko 60% CRC nastaje iz adenoma preko supresorskog puta dovodeći do mikrosatelitski stabilnih karinoma i oni su meta skriniga koji se danas sprovodi. 35% CRC nastaje preko seratnog puta iz seratnih sesilnih polipa kao prekursorskih lezija, mogu potencijalno brzo progredirati u karinom i verovanto zahtevaju drugačiju skring strategiju u odnosu na konvencionalne adenoma.<sup>83</sup>

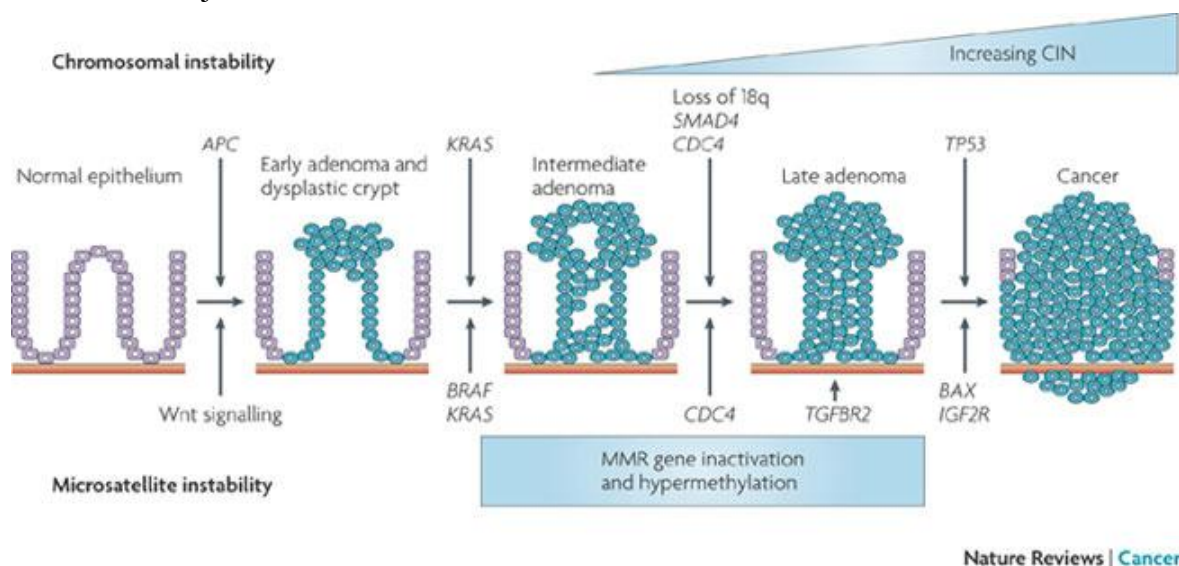
Epitel kolona ima  $10^7$  invaginacija koje se nazivaju kripte i otvaraju se ka površini epitela. Iz baza kripti ćelije migriraju ka površini epitela za 3-6 dana i normalne ćelije koje umiru na površini se kontinuirano zamenjuju novim.



**Slika 6** Normalna sluznica kolona

(SE: površni epitel, CC: kripta kolona, GC: goblet ćelije, LP: lamina proprija, MM: musklaris mukoza)

Put hormozomske nestabilnosti je poznat kao adenom karcinom sekvenca i on prati progresiju genetskih i histoloških promena. Genetske promene podrazumevaju aktivaciju proto onkogena (*KRAS*) i inaktivaicju najmanje 3 tumor suppressor gena: *APC* na hromozomu 5, *p53* na 17 hromozomu i gubitak heterozigotnosti na dugom kraku hromozoma 18 koje uz ostale mutacije čine adenom-karcinom model. I kod zdravih osoba dešavaju se mutacije tokom diferencijacije i replikacije ćelija međutim kako one dolaze sa površinu i kripte i nestaju u roku od nedelju dana nema uslova za nastanak karicnoma.<sup>75</sup> Većina CRC nastaje preko serije morfoloških stadijuma.



**Slika 7** Molekularni model razvoja karcinoma debelog creva kroz sekvenca adenom-karcinom<sup>84</sup>

U prvom stadijumu u jednoj ili više kripti dolazi do nagomilavanja histološki normalnih ćelija koje stvaraju hipeplastično tkivo koje može imati abnormalnu intra i intercelularnu organizaciju i formirati displastično tkivo. Kako broj nagomilanih ćelija raste razvija se vidljiv polip a sa rastom polipa displastične promene progrediraju.

Uzrok nagomilavanja ćelija je u mutaciji *APC* regulatornog puta. *APC* suprimira  $\beta$ -*katenin* koji kontoliše migratornu aktivnost (povećava adhezivnost ćelija na površini epitela i ima ulogu u ekspresiji drugih proteina koji stimulišu deobu ćelije). Kako ćelije migriraju ka površini *APC* ekspresija raste a povećava se apoptoza (gubitak površnih ćelija je neophodan za održavanje balansa u produkciji ćelija u bazama kripti). Ukoliko je *APC* regulatorni put oštećen nema adekvatne migracije ćelija ka površini dolazi do njihovog nakupljanja što može biti dovoljno za početak adenomatozog rasta i smatra se ranim i inicirajućim događajem u karcinogenezi. Ove mutacije su česte i kod u malih benignih polipa, nalaze se kod oko 80% CRC i prisutne su u ranim stadijumima što je potvrđuje hipotezu da su povećana adhezivnost i gubitak apoptoze uzrokovani oštećenjem *APC* puta.<sup>70,75,85</sup>

Sledeći genetski događaj u transformaciji ćelija je aktivacija *RAS* gena. *BRAF* mutacije se takođe nalaze u ranim fazama maligne transformacije i kao i *RAS* odgovorne su za povećanje ćelijske proliferacije. Adenomi djametra ispod 10 mm imaju manje od 10% *K RAS* ili *N RAS* mutacija koje su prisutne u više od 50% adenoma većih od 1 cm i CRC. Njihova pojava u kasnijim morfološkim stadijumima ukazuje da redosled mutacija ima značajnu ulogu u karcinogenezi kolorektalnog karicnoma. Sa rastom adenoma dolazi do gubitka dugog kraka 18 hromozoma (18q) što se nalazi kod 75% CRC, 50% uzapredovalih i samo 10% ranih adenoma i ukazuje da postoje još neki genetski događaji u morfološkoj progresiji uznapredovalih adenoma u rani karcinom. Postoje dokazi da *DCC* (*delete in colon cancer eng.*), *SMAD4*, and *SMAD2* geni na 18q imaju ulogu u karicnogenezi. *DCC* je površni protein koji deluje kao tumor supresor dok su *SMAD4* and *SMAD2* u interakciji sa *transforming growth factor beta* (*eng* TGF $\beta$ ) putem koji suprimira normalni ćelijski rast i učestvuju u tranformaciji u uznapredovale adenome. Mutacije na *p53* ili gubitak kratkog kraka 17 hromozoma je sledeći korak u progresiji u karcinom. On je tumor supresor gen koji dovodo do apoptoze kao odgovor na oštećenje ćelija. Javlja se u manje od 10% u ranim stadijumima adenoma, u 30% uznapredovalih adenoma i 75% karcinoma što ukazuje da je on stožer u malignoj transftmaciji ćelije.<sup>70,85</sup> 85%. CRC ima hromozomske aberacije. Često je deo hromozoma ili ceo hromozoma izgubljen i nadoknađuje se duplikacijama ostatka hromozoma iz origanalnog para stvaranjem dve kopije alela i gubitkom jednog originalnog (roditeljkog) alela. Ovo se naziva gubitkom heretozigotnosti (*eng. loss of heterozygosity – LOH*) jer je preostali udvojeni par homozigotan. *LOH* ubrzava genetske promene koji pokreću karcinogenezu. Mutacija jednog alela *p53* ostavlja drugu originalnu kopiju intaktnom i mutacija samo jednog alela ne dovodi do ozbiljnih problema, međutim ako ako dobra kopija nestane kao posledica gubitka hromozoma na kome se on nalazi ostaju dve kopije mutiranih gena koje se umnožavaju i ovi gubitci hromozoma se dešavaju češće nego tipične mutacije.<sup>85</sup> U CRC su poznata dva tipa genomske nestabilnosti: hromozomska nestabilnost (*eng. CIN*) i mikrosatelitska nestabilnost (*eng. MSI*). *CIN* nastaje kao posledica mutacija i ostalih genomskih promena koje dovode do gubitka kontrole pri hromozomskoj duplikaciji, poremećaja u mitozu i ubrzavanja sekvenci genetskih događaja koji pokreću karcinogenezu. CRC nastali na ovaj način su češći u distalnom nego u prksimalnom kolonu i imaju lošiju prognozu u bez obzira na stadijum i primenjenu terapiju.<sup>76</sup> I dalje ostaje nedoumica da li se *CIN* javlja u ranom stadijumu i pokreće dalje genetske promene ili se razvija kasnije u tumorogenezi kao posledica kasnih stadijuma karcinogeneze a najverovatnije je da ima puteva karicnogeneze koji su zavisni od *CIN*-a i onih koji to nisu. Oko 15% CRC nema *CIN* ili druge hormozomske abnormalnosti ali ovi tumori imaju mutacije u sistemu reparacije *DNA* sekvenci - *MMR* (*eng. mismatch repair*). Gubitak *MMR* dovodi do povećanja mutacija u ponavljanim *DNA* sekvencama i povećanja njihove dužine mnogo više nego tokom normalne replikacije *DNA*.

Ove fluktuacije u dužini se nazivaju mikrosatelitska nestabilnost (*eng. MSI*) i većina CRC ima ili *MSI* ili *CIN* ali ne obe forme.<sup>85</sup> Ovi tumori su čeće lokalizovani u proksimalnom delu kolona, mucinozne histologije i lošije diferencijacije i u odnosu na CRC bez *MSI* imaju nešto bolju prognozu ali i rezistenciju na alkilirajuće citostatike i cispatinu. derivate platine.<sup>76</sup> Smatra se da je oko 25% CRC uzrokovano familijarnim sindromima ali su kod samo oko 5% CRC identifikovani poznati genetski defekti. Najbolje opisani su *Lynch* sindrom ili nasledni nepolipozni kolorektalni kancer sindrom (*HNPCC*) koji nastaje na bazi nasleđenog defekta *DNA* reparacionog sistema dovodeći do mikrosatelitske nestabilnosti i *FAP*-familijarna adenomatozna polipoza uzrokovana mutacijama *APC* gena. *HNPCC* je udružen sa drugim karicinomima kao što su karcinom želuca i endometrijalni karcinom ali bez polipa kolona iako se karcinom debelog creva javlja u ranim godinama (ispod 50). Bolensici sa *FAP*-om imaju na stotine polipa u kolonu i njih je neophodna je totalna kolektomija pre 20-te godine života da bi se izbegla maligna transformacija. Osobe koje naslede defekt u *MMR* razvijaju nasledni nepolipozni kolon kancer sindrom (*eng. HNPCC*) kao i ostale karicnome koji zajedno čine *Linč* sindrom (*eng. Lynch's syndrome*). Nasleđuje se jedan izmenjeni alel na lokusu uključenom u *MMR* i heterozigotne ćelije imaju uredan reparacioni system, međutim somatske mutacije na drugom alelu ugroženog lokusa dovode do gubitka funkcije *MMR*, povećava se broj mutacija što dovodi do *MSI* i mutacije gena u ponavljanim sekvencama. U klasičnom putu karicnogeneze odnos adenom/karcinom je 30:1 za razliku od adenom/karcinom odnosa kod *HNPCC* koji je 1:1 što ukazuje na mnogo bržu progresiju adenoma u karcinom što je najverovatnije uzrokovano velikim procentom somatskih mutacija u *MSI* ćelijama.<sup>80</sup> Spektr kasnijih mutacija u ovom putu se razlikuje od klasičnog jer *HNPCC* imaju manje *LOH* i *p53* mutacija, frekvencija *K RAS* mutacija je ista, *BRAF* mutacije su češće i međusobno se isključuju uz više mutacija u genima.<sup>70,85</sup> Novija straživanja puteva karcinogeneze omogućila su drugačiji pogled na adjuvatnu hemioterapiju kod osoba operisanih od CRC. *MSI* pozitivni tumori imaju bolju prognozu, pokazuju rezistenciju na terapiju bazi fluorouracila koja može biti i potencijalno štetna, u odnosu na nam da i imaju bolji odgovor na terapiju na bazi irinotekana.<sup>76</sup> Sa gubitkom apoptoze ćelije se nagomilavaju u kriptama dovodeći do hiperplastičnog rasta i stvaranja polipa. Ovi polipi su mali, sporostući i nazivaju se i adenomi prve klase i za njihovu dalju progresiju i rast neophodna je mutacija *KRAS* gena.<sup>86</sup> U hiperplaziji aberantne kripe zadržavaju internu strukturu dok u displaziji dolazi do poremećaja ćelijske organizacije. 95% aberantnih kripti su hiperplastične i većina ne progredira ali u prekursorskim seriatnim i hiperplastičnim lezijama može doći do nagomilavanja displastičnih ćelija u nižim partijama i pokretanja mutacija *APC* gena alternativnim putem preko *KRAS* sa brojnim mutacijama koje dovode do brze progresije dok su ostalih 5% displastične promene koje mogu slediti klasični put karcinogeneze preko *APC* gena.<sup>70,85</sup> Nakon pojave *KRAS* mutacija dolazi do rasta polipa u adenom druge klase u kome dolazi do poremećaja na nivou ćelijskih adhezivnih molekula odgovornih za održavanje ćelijskog rasta, diferencijaciju, apoptozu i invaziju. na ovaj način omogućena je maligna alteracija ćelija polipa u adenoma treće klase na čijoj se površini pojavljuju neoplastične strukture koji još nema sposobnost invazivnog rasta do koga dolazi nakon gubitka alela na kratkom kraku 17 od hromozoma na kome se nalazi *p53* tumor supresor gen.<sup>87</sup> Inaktivacija predstavlja završetak maligne alteracije polipa jer se ćelije oštećenog genoma i dalje dele.<sup>88</sup> Da bi došlo do pojave metastaza potreban je još niz genetskih promena od kojih bitnu ulogu ima povećana ekspresija *c.myc* onkogen.<sup>89</sup> Treba imati u vidu da se opisani sled i skup genetskih promena ne pojavljuje univerzalno u svim tumorima i da postoje drugi mehanizmi maligne alteracije sa istim ishodom.





## 5. SKRINING KOLOREKTALNOG KARCINOMA

Skrining kolorektalnog karcinoma podrazumeva organizovanu primenu nekog pregleda ili testa kod asimptomatskih osoba u cilju što ranijeg otkrivanja ove bolesti. U prevenciji CRC sekundarna prevencija se smatra najboljom opcijom zbog mogućnosti detekcije prekursorskih lezija čime se redukuje incidencija i mortalitet i dijagnostikovanja CRC u ranim stadijumu bolesti čime se takođe redukuje mortalitet.<sup>90</sup> Brza detekcija CRC kada se pojave simptomi i znaci karcinoma što je uglavnom u uznapredovalim stadijumima bolesti ne osigurava i bolju prognozu, i zbog toga je implementacija populacionog skininga CRC veoma važna. Obzirom da nemaju svi benefit od skrininga ciljna populacija su osobe oba pola starije od 50 godina ( zbog učestalosti pojave CRC ) koje su asimptomatske i imaju negativnu porodičnu anamnezu u smislu CRC i oni se nazivaju populacijom uobičajnog rizika. 2000 godine *Advisory Committee on Cancer Prevention* je preporučio zemljama članicama Evropske unije uvođenje skrininga CRC kod asimptomatskih osoba starijih od 50 godina.<sup>91</sup> Skining testovi u populacionom skiningu treba da budu prihvatljive specifičnosti i senzitivnosti, da pokažu redukciju mortaliteta od CRC, budu prihvatljivi za opštu populaciju i jeftini. Metode skininga u populaciji sa uobičajenim rizikom za nastanak CRC se mogu podeliti u dve grupe: testovi stolice koji podrazumevaju pregled stolice na okultno krvarenje i DNA u stolici i čiji pozitivan rezultat zahteva dalju dijagnostiku i strukturalne testove: kolonografiju sa dvojnim kontrastom, CT kolonografiju (virtuelna kolonoskopija), fleksibilnu sigmoidoskopiju i kolonoskopiju.<sup>11,92,93,94</sup>

### 5.1 Testovi stolice

Testovi stolice su pre svega efikasni u dijagnostici CRC. Ovim neinvazivnim metodama se identifikuju a zatim na kolonoskopiji resekiraju premaligni polipi ali to nije njihov primarni cilj. Za razliku od invazivnih metoda skininga oni nisu efikasni u prevenciji CRC i da bi pokazali efikasnost moraju se ponavljati u regularnim vremenskim intervalima i ukoliko su pozitivni zahtevaju dalju dijagnostiku. Najveći broj CRC nastaje iz uznapredovalih adenoma koji se karakterišu pojavom intermitentnog, golim okom nevidljivog krvarenja koje se može detektovati u stolici pre pojave vidljive krvi u stolici.<sup>11</sup>

#### 5.1.1 FOBT (eng. Fecal Occult Blood Test)

FOBT je najrasprostranjeniji populacioni metod skrininga CRC u svetu i metoda izbora u skrining programima najvećeg broja zemalja u Evropi zahvaljući neinvazivnosti i niskim troškovima testiranja. Postoje dva osnovna tipa FOBT: gvajak (g FOBT- biohemijski kvalitativan) i imunološki bazirani testovi ( kvalitativni ili kvantitativni).

Na površini polipa i karcinoma se nalaze fragilni krvni sudovi, te već 2 ml krvi daje pozitivnost FOBT, oko 10 ml krvi u stolici daje pozitivnost od 50% a za 100% pozitivnost testa potrebno je 20 ml krvi u uzorku stolice.<sup>95</sup> Gvajak testom (gFOBT) otkriva krv u stolici detekcijom peroksidacije hemoglobina i mioglobina u slobodnoj formi ili vezanih za proteine i modifikovanih od crevnih bakterija. Uzimaju se po dva uzorka stolice iz tri uzastopna pražnjenja creva jer se senzitivnost testa povećava sa svakim uzorkom i obavlja se u kućnim uslovima. Pre testiranja se preporučuje sprovođenje je tzv. bele dijeta tj. ishrane bez crvenih mesa 3 dana, salicilata (samo ukoliko se uzimaju u primarnij prevenciji) i nesteroidnih antiinflamatornih lekova 7 dana- zbog rizika od lažno pozitivnih nalaza kao i voćnih sokova i C vitamina u dozama većim od 250 mg takođe tri dana (rizik od lažno negativnog nalaza).<sup>96</sup> gFOBT je najispitivaniji u kliničkim studijama i efikasnost je potvrđena u smanjenju incidencije i mortaliteta od CRC, nije specifičan za krvarenje iz donjih partija GIT-a te se pozitivnost može javiti i kao posledica krvarećih lezija u gornjim partijama. Test je kvalitativan i zasniva se na promeni boje stolice u kontaktu sa reagensom tako da je podložan i subjektivnoj proceni osobe koja ga uzvodi. Ispitivanje samo jednog uzorka daje 40-50% lažno negativnih nalaza,<sup>95</sup> a povećanjem broja uzoraka senzitivnost poboljšava sa svakom dodatnim uzorkom stolice.<sup>97</sup> Tri velike randomizovane studije koje su ispitivale efikasnost gFOBT u skiningu CRC kod osoba sa uobičajnim rizikom za CRC potvrdile su redukciju mortaliteta od CRC za 15-33% u praćenju od 8-13 godina dok je Minesota studija pokazala redukciju mortaliteta od ove bolesti za 20% u praćenju od 18 godina što se vezuje sa velikim odzivom osoba sa pozitivnim gFOBT (oko 38%) na kolonoskopski pregled.<sup>98,99</sup> Redukciju mortaliteta između 15 i 30% je pre svega postignuta na račun rane dijagnoze karcinoma kolorektuma i detekcijom i eliminacijom preneoplastičnih lezija (adenoma). Najbolji rezultati se postižu ponavljanjem testa 1x godišnje (redukcija mortaliteta za 33% u 13-godišnjem praćenju) dok ponavljanje testa jednom u dve godine redukuje mortalitet 15-21% u 8-godišnjem praćenju i 18-21% posle 10 godina praćenja ovih ispitanika.<sup>100,101,102,103,104</sup> Senzitivnost FOBT (% obolelih sa pozitivnim testom) u skriningu CRC je široka i kreće se 50-70% (6.2-83.3%) zavisno od vrste testa koja se koristi dok je specifičnost mnogo konstantnija i iznosi od 80-93%. Starije osobe su najugroženiji jer je senzitivnost FOBT u ovoj populaciji 30% u jednom testiranju. Studija na 1336 bolesnika pokazala je da superiornost FOBT u detekciji karcinoma levog kolona i kod muškog pola. Rehidracija gFOBT povećava senzitivnost ovog testa ali se ne preporučuje zbog povećanja broja lažno pozitivnih nalaza i teškoća u očitavanju. gFOBT u skiningu CRC treba sprovoditi jednom godišnje kod asimptomatskih osoba sa uobičajenim rizikom koje su starije od 50 godina a svaki pozitivan test zahteva dalju kolonoskopsku dijagnostiku.<sup>105,106,107,108,109,110</sup>

### 5.1.2 FIT (eng. *Faecal Immunochemical occult blood Test*)

Ovim testom se detektuje humani globin metodom aglutinacije. Koriste se pileći eritrociti koji su obloženi antihumanim hemoglobinom. Ne reaguje na peroksidazu prisutnu u mesu, povrću i nekom voću, ne daje lažno negativne nalaze u slučaju uzimanja visokih doza C vitamina i ne zahteva poseban dijetetski režim pre testiranja. FIT je specifičniji za krvarenje iz kolona a samim tim i CRC jer se globin porekla gornjih partija gastrointestinalnog trakta razgrađuje pod dejstvom digestivnih enzima. Ova metoda zahteva manje uzoraka stolice, izvodi se u laboratoriji ali je skuplja je od gFOBT.<sup>111,112</sup>

Test može biti kvantitativan ili semikvantitativan što zavisi od graničnih vrednosti koje su postavljene a koje opet zavise i od dostupnosti kolonoskopije u određenom području. Obzirom da ne zahteva posebne dijetetske restikcije i da je potrebno je manje uzoraka bolje je prihvaćen u opštoj populaciji međutim pošto visoka temperatura može utiče na rezultat i povećati broj lažno negativnih nalaza mora biti čuvan u frižideru.<sup>113</sup> U literaturi se navode različiti rezultati senzitivnosti FIT-a od 5.4-98% i specifičnosti 77-99%.<sup>111</sup> Značajne razlike su prijavljene i u odnosu na lokalizaciju lezija sa većom senzitivnošću ka neoplazmama distalnog kolona.<sup>114</sup> Studija koje je poredila senzitivnost gFOB i FIT za detekciju distalnih karcinoma i uznapredovalih adenoma kod 6000 osoba sa uobičajenim rizikom pokazala je senzitivnost FIT za CRC 81.8% a gFOBT 64.3%, međutim gFOBT je imao veću senzitivnost za detekciju uznapredovalih adenoma (41.3%) u odnosu na FIT (29.5%). Levi sa sardanicima je u studiju uključio 1000 ispitanika sa i bez simptoma koji su pre zakazane kolonoskopije davali uzorke 3 uzastopne stolice na FIT. Senzitivnost FIT-a za CRC za tri uzastopna uzorka je bio 94.1% a specifičnost 87.5%. U analzi Allisona i saradnika navodi se da je specifičnost FIT veća od visoko senzitivnih gFOBT i to 97.5% za sve distalne neoplazije, 96.9% za distalne karcinoma i 97.3% za distalne uznapredovale adenoma.<sup>110</sup> Test se ponavlja na godinu dana i smatra se da je jedan uzorak stolice dovoljan.<sup>107</sup> Svakako najveći problem kod gore navedenih testova stolice predstavljaju lažno pozitivni rezultati koji dovode do nepotrebnih dopunskih ispitivanja kao i lažno negativni koji dovode do lažnog smirenja bolesnika.<sup>115,116</sup>

### 5.1.3 Fekalni DNA i RNA i proteini u fecesu

Ćelije CRC imaju visoki mitotski index sa malom adherencijom za bazalnu membranu što dovodi do njihove stalne ekfolijacije u lumen debelog creva i može se iskoristiti za molekularnu analizu.<sup>117</sup> CRC je heterogena bolest a izuzev *APC, p53* i *KRAS* mutacija ostale su prisutne u malom procentu sa hipermetilacijom tumor supresor gena kao ranim događajem.<sup>118,119</sup> Ove mutacije su detektibilne u većem broju CRC mada nisu univerzalne i zato je dizajniranjem panela genetskih i epigenetskih markera za njihovu dijagnostiku u stolici moguće postići maksimum u dijagnostici ove bolesti.<sup>117,120</sup> Senzitivnost za adenome raste sa veličinom lezije i ovim testom mogu biti detektovane i seradne lezije. Za razliku od FOBT koji imaju manju senzitivnost ka proksimalnim lezijama sDNA testovi nisu pokazali razliku u senzitivnosti prema lokalizacijama lezija a studija *Ahlquist* sa saradnicima je pokazala da je ovim testom identifikovano 85% CRC i 54% uznapredovalih adenoma dok je najveći problem kod ovih testova svakako cena.<sup>111,121,122</sup> Novo ekspresije RNA u stolici se takođe može koristiti u identifikaciji bolesnika sa CRC. MicroRNA (miRNA) su mali molekuli od 12-18 nukleotida koji regulišu ekspresiju gena. CRC ima jedinstvenu miRNA ekspresiju koja može biti detektovana u stolici. Prvi rezultati koji su ispitivali miRNA ekspresioni profil su pokazale povećanu ekspresiju miR21 i miR106, senzitivnost 74.1% i specifičnost 79% koje nisu dokazane u kasnijim ispitivanjima a na malog grupi bolesnika ispitivanje prostaglandin-synthase 2 u stolici je imalo visoku specifičnost od 93% i senzitivnost 50-90% za CRC. mRNA analiza *COX-2* u stolici je pokazala senzitivnost 87% i specifičnost od 100% za CRC a mRNA *matrix-7* metaloproteinase detektivala 65% slučajeva CRC. Kombinacija ova dva markera je dostigla senzitivnost od 90% za CRC ali samo 4% senzitivnosti kod uznapredovalih adenoma.<sup>123</sup> Detekcija proteina iz CRC i uznapredovalih adenoma u stolici može biti od velike koristi u skiningu CRC-a.

Neki od serumskih proteinskih markera kao što su alumini, laktoferin, kalprotektin i haptoglobin su nađeni i u stolici iako su pokazali malu senzitivnost za uznapredovale adenome.<sup>124</sup> Fekalni kalprotektin je pokazao senzitivnost u dijagnostikovanju IBD i CRC ali ne i u diferencijaciji karcinoma od adenoma i adenoma u odnosu na kontrolni grupu.<sup>125</sup> Bolesnici sa CRC imaju povišene vrednosti fekalnog kalprotektina u stolici koji je statistički značajnije povećan u T3 i T4 nego u T1 i T2 stadijumu bolesti a vrednosti ovog fekalnog markera značajno padaju tri meseca nakon operacije primarnog tumora te se ispituje njegova uloga u praćenju lokalnih recidiva karcinoma kolorektalnog karcinoma.<sup>126</sup> Pilot studija koja je koristila magnetno rezonantnu spektroskopiju stolice bolesnika sa CRC je dostigla senzitivnost i specifičnost od 92%. Ispitivana je koncentracija izoenzima piruvat kinaze M2 koji je detektabilan u fecesu i ekspresuje se u svim proliferišućim ćelijama. Meta analiza 17 studija na 704 uzorka stolice bolesnika sa CRC i 11412 zdravih kontrola pokazala je specifičnost od 95%, senzitivnost za CRC 80% i adenome veće od 10 mm 44%. Obećavaju i rezultati detekcije S 100 (inhibitor metalopeptidaze i kalcijum vezujući protein) u stolici sa senzitivnošću za CRC od 85% i specifičnosti od 95% u odnosu na kontrolu.<sup>127</sup>

## 5.2 Krv, plazma i urin

Invazijom krvnih sudova ćelije tumora ulaze u sistemsku cirkulaciju u kojoj oslobađaju detektabilne markere. Ova invazija se dešava u uznapredovalim stadijumima bolesti i nije prisutna kod uznapredovalih adenoma tako da detekcija cirkulišućih tumorskih ćelija ima pre svega prognostički značaj i nije korisna u skriningu CRC. Izmenjene kopije DNA u plazmi u ranim stadijumima CRC i preneoplastičnim lezijama mogu biti ispod nivoa detekcije ili odsutne dok neki tumorski markeri mogu biti fagocitovani od strane inflamatornih ćelija i detektovani u bilo kom stadijumu bolesti. Dokazano je i prisustvo slobodnih nukleinskih kiselina porekla tumora u plazmi u niskoj koncentraciji tako da njihova uporeba kao biomarkera moguća.<sup>128</sup> Karcinoembrionalni antigen (CEA) je najispitivaniji protein u plazmi i se nije pokazao korisnim u skriningu CRC-a zbog male senzitivnosti u ranim stadijumima bolesti koja se kreće od 43-69%. što se odnosi i na CA 19.9 i CA 72.4. Pilot studije koje su ispitivale neke proteine kao pojedinačne markere u skriningu CRC (CD 26, kolon kancer specifični antigen 2,3 i 4, alfa defensin 1 i CD24 u cirkulišućim leukocitima) pokazuju obećavajuće rezultate ali zahtevaju dalju validaciju.<sup>129</sup> Dopunska ispitivanja rade se i na polju detekcije autoantitela vezanih za tumor (p53, p62, CEA, HER-2/neu, Ras itd) kao markera CRC. Ona se ne nalaze u plazmi zdravih osoba, veoma su stabilni molekuli i detektuju se tehnikama imunosejca što je obećavajuće polje za ispitivanje između ostalog zbog lake primene i niskih troškova. Tumorski markeri se metabolišu u male fragmente i glomerularnom filtracijom se izlučuju putem urina. Izolacija DNA iz urina je lakša nego iz stolice jer nema toliko stranih proteina, uzimanje uzoraka je lako i neinvazivno ali zbog stralne ekskrecije urina manja je osetljivost na intermitentno oslobađanje markera u cirkulaciju. Upoređivanjem mutirane KRAS sekvence u tumorskom tkivu i urinu obolelih od CRC dobijeno je poklapanje od 83% i smatra se da ove analize obećavaju i da poklapanja mogu biti veća nego što je zapaženo između plazme i tumorskog tkiva.

## 5.3 Strukturalni testovi/radiološke metode skrininga

### 5.3.1 Kolonografija

Kolonografija u dvojnog kontrastu je radiološka metoda koja omogućuje pregled celog kolona. Distenzija debelog creva se postiže ubacivanjem vazduha a barijumski kontrast koji se ubacuje kroz rektum i prekriva čitavu mukozu debelog creva. Intervencija traje između 20 i 40 minuta i ne zahteva sedaciju jer ispitanici imaju lakše do osrednje izražene simptome vezane za distenziju kolona. Najveći broj studija je pokazao senzitivnost kolonografije od 85-97% za detekciju CRC. Dve studije koje su uključile asimptomatske bolesnike koji su ranije imali resekciju adenoma pokazale su senzitivnosti od 48% za adenome veće do 10 mm i oko 73% za adenome veće od 7 mm retrospektivno.<sup>107,130,131,132</sup> Malo je studija koje su ispitivale ulogu kolonografije u skiningu CRC i one uglavnom nisu randomizovane. Rezultati nekih od njih ukazuju na redukciju mortaliteta od CRC za 33%<sup>133</sup> a u Nacionalnoj polip studiji ovom metodom je detektovano 32% polipa manjih od 6 mm, 53% veličine 6-10 mm i 48% polipa većih od 10 mm<sup>134</sup> dok je Rex sa saradnicima prijavio senzitivnost od 73% za detekciju adenoma većih od 7 mm i 85% za CRC u takođe nerandomizovanoj studiji zasnovanoj na rezultatima u kliničkoj praksi.<sup>135</sup>

Suboptimalna priprema kolona smanjuje senzitivnost i specifičnost ove metode a zbog nemogućnosti uzimanja biopsije i polipektomije kod svih kod kojih su na kolonografiji nađeni polipi od 6 mm i veći treba uraditi kolonoskopiju. Ova metoda je sigurna sa 1 perforacijom na 25.000 pregleda ali i subjektivna. Senzitivnost kolonografije zavisi od iskustva radiologa kao i tehničara koji ovaj pregled izvode a na kvalitet kolonografije utiču i sposobnost da se kompletno pregleda kolon zbog ostataka barijuma ili kolapsa dela debelog creva, neadekvatne pripreme creva i mogućnosti bolesnika da se adekvatno okrene u toku pregleda. Kolonografija može biti opcija kod bolesnika kod kojih je kolonoskopija kontraindikovana ili kod onih kod kojih se ne može uraditi totalna kolonoskopija. Pregled se u okviru skininga kolorektalnog karinoma ponavlja na 5 godina ali ova metoda nije prvi izbor u skiningu CRC-a.<sup>107,130,131,132</sup>

### 5.3.2 CT kolonografija

CT kolonografija (CTC) ili virtuelna kolonoskopija je minimalno invazivna metoda kojom se pregleda kolon. Integrirana upotreba 3D i 2D tehnika omogućila je laku detekciju polipa, njihove lokalizacije i karakteristika a 2D tehnologija omogućila ograničenu evaluaciju ekstrakoloničnih struktura. I za ovu metodu neophodna je adekvatna priprema debelog creva. Metoda se sprovodi insulacijom vazduha ili CO2 preko rektalnog katetera dok se intraveniski kontrast ne daje osim kod bolesnika sa simptomima. Kod osoba koje imaju problema sa pripremom kolona moguća je CT kolonografija bez pripreme kolona i ona je pokazala dobru senzitivnost i specifičnost za lezije veće od 10 mm. Obeležavanje rezidualne čvrste stolice i tečnosti barijumskim ili jodnim kontrastom se sve više koristi i njihova korist je potvrđena u kliničkim studijama. Procedura traje oko 10 minuta, ne zahteva sedaciju.<sup>136,137,138</sup>

*Pickhardt* je u svojoj studiji pokazao da je podudarnost u veličini promena između CRC i virtuelne kolonoskopije 97.4% za lezije veće od 10 mm ali ona pada na 84.5% kada se u analizu uvrste sve lezije veće od 6 mm.<sup>139</sup> 2 meta analize iz 2005 godine koje su uključile osobe sa uobičajenim i one sa povišenim rizikom pokazala je senzitivnost za polipa veće do 10 mm od 85% do 93% i 97% retrospektivno a za polipe veličine 6-9 mm 70%- 86% i 86% - 93% dok je senzitivnost za CRC bila 96%, dok je meta analiza objavljena 2011 a koja je obuhvatila 49 studija pokazala senzitivnost za virtuelne kolonoskopije za CRC od 96.1% a kolonoskopije 94,5. %<sup>107</sup> *Kim* je na oko 6000 pacijenata upoređivao nalaze CT kolonografije i optičke kolonoskopije i dobijeni su slični rezultati u procentu dijagnostikovanih karinoma kolona (3.2 na CTC vs 3.4 na kolonoskopiji).<sup>140</sup> Detekcija flat lezija se kreće do 80% ukoliko se koriste kombinovane tehnike.<sup>141</sup> I dalje ostaje kontradikcija oko potencijalnog štetnog dejstva zračenja tokom virtuelne kolonoskopije. Ovim pregledom se kod osobe stare 50 godina koja na kolon koji primi dozu od 7-13 mSv dodaje 0.044% na uobičajeni životni rizik od nastanka kolorektalnog karcinoma a dodatni rizik nakon jednog pregleda za nastanak karcinoma bilo koje lokalizacije iznosi 0.14%. za što se kod osobe stare 70 godina smanjuje na polovinu jer sa godinama radiosenzitivnost organa opada. Savremenije tehnike 4DCT dozu zračenja smanjuju na 5-8 mSv a sam tim i ovaj rizik opada za 5-10x.<sup>142</sup>

Rizik od perforacije kolona naročito u skiningu CRC je nizak ali prisutan te se smatra da je sigurnija insuflacija CO<sub>2</sub> nego vazduha. Na ukupno 22.000 i dijagnostičkih i skrining kolonoskopija prijavljena je samo jedna perforacija debelog creva dok je ovaj procenat nešto veći kod simptomatskih pacijenata i iznosi od 0.03-0.06%.<sup>143</sup> CTC se pregledaju osim kolona i delovi gornjeg i donjeg abdomena te je prijavljeno je 15-69% ekstrakoloničnih promena od kojih se smatra da je samo 4.5-11% od kliničke značajnosti. Incidencija asimptomatskih a potencijalno značajnih nalaza je oko 4,5% dok su ostali nalazi klinički minimalnog i osrednjeg značaja kao npr. nefrolitiza oko 8% ili holelitijaza oko 6%.<sup>144</sup>

Svi pacijenti sa jednim polipom većim od 10 mm, 3 ili više polipa većih od 6 mm treba nakon virtuelne kolonoskopije da budu upućeni na kolonoskopiju.<sup>145</sup> I dalje postoje nedoumice o tome kako postupati sa osobama koje imaju tri ili manje polipa od kojih je najveći 6-9 mm (rizik od uznapredovalih promena u ovim adenomima je 3.4-6.6%).) ali ipak se smatra da je kolonoskopija sa polipektomijom indikovana.<sup>146</sup> Optimalna strategija za polipe manje od 6mm je još nedovoljno jasna obzirom da je rizik od karcinoma kod osoba kod kojih je najveći polip 5 mm 1.7%.<sup>107</sup> Obzirom na visoku senzitivnosti virtuelne kolonoskopije za polipe od 6 mm i veće smatra se da je optimalno vreme za ponavljanje pregleda okviru skrininga CRC 5 godina i da kolonoskopiju treba uraditi svima kod kojih su nađeni polipi od 6 mm i veći.<sup>147</sup> Ova metoda skininga bi trebala biti ponuđena onima koji nisu (iz bilo kog razloga) kandidati za kolonoskopiju ili je odbijaju ali ukoliko je kolonoskopija kontraindikovana jer osoba neće imati benefit od skininga CRC zbog komorbiditeta koji mu značajno skraćuju životni vek ne treba raditi ni virtuelnu kolonoskopiju.

## 5.4 Sigmoidoskopija (FSIG)

FSIG je endoskopska procedura kojom se pregledaju niže partije levog kolona aparatom koji je minimalne dužine 60 cm. Izvodi se bez sedacije i zahteva manje agresivnu pripremu od kolonoskopije i mnogo je senzitivnija za detekciju prekusorskih lezija kolona nego testovi stolice. FSIG je pokazala senzitivnost od 60-70% za uznapredovale adenoma i karcinome što varira u odnosu na godine života jer su karinomi proksimalnog kolona češći nakon 65-te godine. Manje je senzitivna za ženski pol jer je i prevalencija uznapredovalih karinoma levog kolona manja kod žena nego kod muškaraca.

Osobe kod koji je sigmoidoskopijom verifikovano prisustvo adenoma bilo koje veličine imaju 2x veći rizik od postojanja karinoma u proksimalnim delovima kolona u odnosu na one bez polipa ili sa hiperplastičnim adenomima i zato se preporučuje totalna kolonoskopija svima koji imaju jedan ili više polipa većih od 5 mm. U dve velike studije FSIG je pokazala redukciju mortaliteta od CRC lokalizovanih u ovom delu kolona za 60-80%. i protektivni efekat u trajanju od 10 godina.<sup>148</sup> Tri Evropske studije su ispitivale efekat sigmoidoskopije u redukciji mortaliteta od CRC- Britanska studija na 110000 ispitanika (jedna sigmoidoskopija u toku života) pokazala je redukciju mortaliteta od CRC za 31% kod asimptomatskih osoba starosti 55-64 godine i smanjenje incidencije kolorektalnog karinoma za 23%; Italijanska sa 18% redukcije incidencije CRC i nesignifikantom redukcijom mortaliteta od 22% , samo 8.4% ispitanika je imalo totalnu kolonoskopiju i redukciju incidencije proksimalnog karinoma za 9% i mortaliteta za 15% što nije statistički značajno; i Norveška studija koja nije pokazala benefit u 7 godišnjem praćenju u odnosu na standardne metode skininga sa 26% redukcije mortaliteta i 21% redukcije incidencije CRC. Smrtnost od karinoma distalnog kolona je smanjena za 50% a incidencija za 29%. i za 14% je smanjena incidencija proksimalnih karinoma ali bez značajnog smanjenja smrtnosti od karcinoma desnog kolona. U SAD u PLCO studiji na preko 64.000 ispitanika koja je ispitivala fleksibilnu sigmoidoskopiju u odnosu na standardne metode i dve sigmoidoskopije u razmacima od 3-5 godina pokazala je smanjenje smrtnosti od CRC za 26%. Ova studija je pokazala smanjenje smrtnosti za 50% za karinome levog kolona. a zabeleženo je 37% nedetektovanih promena u proksimalnim delovima kolona. 21.9% onih koji su imali abnormalne rezultate na sigmoidoskopiji imali su totalnu kolonoskopiju te su rezultati ove studije ukazali i na signifikantnu redukciju incidencija proksimalnih karcinoma. Odluka da li nakon sigmoidoskopije na kojoj je dijagnostikovano karcinom treba raditi kolonoskopiju ostaje kontraverzna jer su vilozni adenom distalnog kolona, starost veća od 65 godina, multipli adenomi distalnog kolona ili jedan adenom veći od 1 cm kao i porodična anamneza u smislu CRC faktori koji povećavaju rizik od proksimalnih karcinoma. Rezultati studija ukazuju i da je rizik od proksimalnih neoplazija kod osoba sa multiplim hiperplastičnim polipima levog kolona isti kao kod onih koji nemaju polipe kao i da je oko 2-5% uznapredovalih adenoma nađeno kod osoba koji nisu imale promene na sigmoidoskopiji., *Schoen* sa suradnicima zaključuje da fleksibilna sigmoidoskopija u skiningu CRC ima veći efekat na mušku nego na žensku populaciju što je možda povezano i sa manjim brojem detektovanih karinoma u skiningu kod žena i većim brojem detektovanih proksimalnih karcinoma u ženskoj nego u muškoj populaciji dok nije primećena razlika u efektu skininga kod osoba između 55-64godina starosti i onih sa 65-74 godine. Prijavljeni broj perforacija je 0.0028% na prvom i skoro 40x više pri povoljenom pregledu (0,1075%).<sup>148</sup>

Sigmoidoskopija je udružena sa 62% redukcije rizika od proksimalnih uznapredovalih adenoma. Ovaj podatak je neobičan jer se sigmoidoskopijom ne pregledaju proksimalni delovi debelog creva. Postoje radovi koji pokazuju da oni sa urednom sigmoidoskopijom imaju manji rizik za nastanak CRC (distalnog i proksimalnog) nego opšta populacija dok druge smatraju da se ovo odnosi samo na distalne karicnome a kako distalni polipi ukazuju na prisustvo proksimalnih karicnoma osobe sa urednom sigmoidoskopijom mogu se svrstati u one sa malih rizikom za nastanak CRC.<sup>49</sup> Pregled u okviru skininga CRC se ponavlja na 5 godina pre svega jer se sigmoidoskopom stiče uvid u postojanje promena u rektumu, sigmi I decendentnom kolonu. Može se raditi sama ili u kombinaciji sa FOBT jednom godišnje ili jednom u dve godine. FSIG se identifikuje najveći broj CRC ukoliko se pregledom dosegne lijenalana fleksura a ispitanike treba informisati da ukoliko nalaz sigmoidoskopije bude pozitivan treba uraditi totalnu kolonoskopiju.

## 5.5 Kolonoskopija

Kolonoskopija je endoskopska metoda koja se radi od 1963 godine i brzo je postala primarna metoda dijagnostike i terapije nekih oboljenja kolona. Zahvaljujući biopsijama i polipektomijama omogućila je proširenje znanja o prirodi CRC jer veliki broj studija pokazao da resekcija benignih adenoma prevenira nastanak CRC prekidom polip-kancer sekvence. Kolonoskopija je zlatni standard za dijagnostiku oboljenja debelog creva i u rukama iskusnog endoskopičara u 90% se uradi kompletan pregled kolona – totalna kolonoskopija. Uspeh kolonoskopije zavisi i od pola, starosti, gojaznosti, pripreme debelog creva, ranijih operacija u maloj karlici, komplikovane divertikulozne bolesti i ranijeg peritonitisa kod osoba kog kojih se radi kolonoskopija.

Indikacije za kolonoskopiju se dele u dijagnostičke i terapijske. U dijagnostičke indikacije spadaju: skrining kod osoba sa prosečnim rizikom za CRC, praćenje operisanih od CRC kao i osoba sa koje su imale adenome, porodična anameza adenomatoznih polipa ili CRC, nasledni nepolizozni CRC sindrom, osobe sa endometrijalnim ili ovarijalnom karcinomom ispod 50 godina, dugotrajni neobjašnjeni prolivi i krvarenja iz digestivnog trakta, pozitivan test na okultno krvarenje, sideropenijska anemija, hematohezija ukoliko se anoskopijom i sigmoidoskopijom ne može naći uzrok krvarenja, melena ukoliko je isključen uzrok krvarenja iz gornjih partija gastrointestinalnog trakta, patološki nalaz na irigografiji ili drugoj dijagnostičkoj metodi koji ukazuje na defekt u punjenju, strukturi ili istanjenje zida creva, evaluacija ostatka kolonja nakon polipektomije u toku sigmoidoskopije, dijagnostika inflamatornih bolesti creva (IBD), određivanje proširenosti i praćenje dispazije kod dugotrajnog IBD-a, intraoperativna kolonoskopija - da bi se odredila lokalizacija predhodno odstranjenog polipa, verifikovalo mesto krvarenja ili nepalpabilna lezija koja zahteva hirušku resekciju kao i nemogućnost izvođenja preoperativne kolonoskopije.

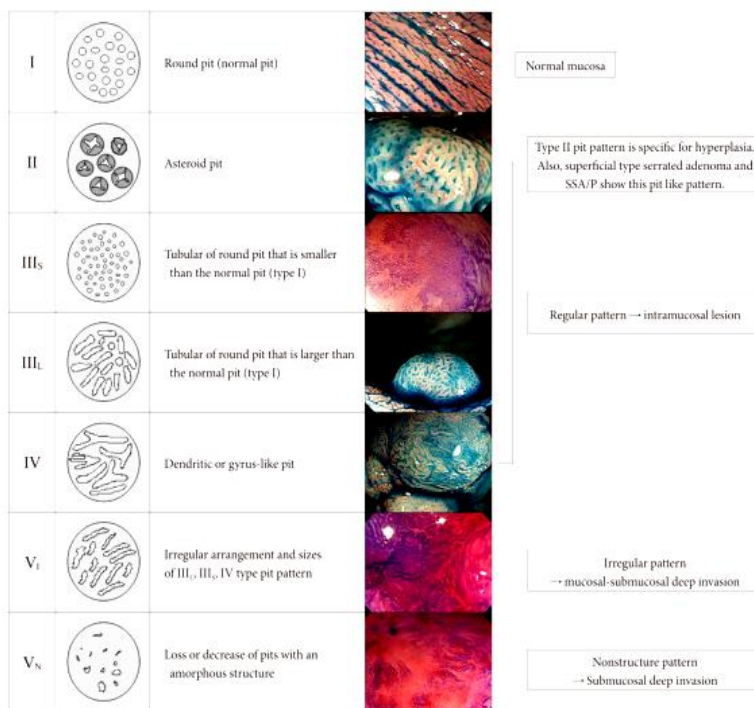
Posebno treba naglasiti da kolonoskopija nije indikovana kod bolesnika sa hroničnim, stabilim spastičnim kolonom, akutnom dijarejom, metastatskim adenokarcinomom nepoznatnog primarnog ishodišta u odsustvu simptoma vezanih za kolon i ukoliko intervencija neće uticati na terapijski plan kao i kod melene ako je dijagnostikovao uzrok krvarenje u gornjim partijama gastrointerstinalnog trakta.



U terapijske svrhe kolonoskopija se radi radi polipektomije, tretmana krvarećih lezija, ekstrakcije stranog tela, dekompresije kolona, balon dilatacije stenotičnih lezija ili plasiranja stenta kod stenozantnih neoplazmi ili parcijalno stenotičnih CRC. Kao i svaka invazivna metoda kolonoskopija ima kontraindikacije koje mogu biti relativne i absolutne. U absolutne spadaju akutni peritonitis, suspektna perforacija creva, akutni divertikulitis, fulminantni kolitis, toksični megakolon, suspektna obstrukcija creva i nekooperativni pacijent dok su relativne skorašnji akutni infarkt miokarda, ozbiljni poremećaji srčanog ritma, podmakla trudnoća, skorašnja operacija debelog creva i neadekvatna priprema bolesnika za pregled.<sup>53,54,149,150,151,152,153</sup>

Neki autori smatraju da ove smernice imaju suboptimalnu senzitivnost sa pojedine bolensike sa kacinomom kolorektuma. Ako je ukupna prevalencija ovog karicnoma 4.4% a kolonoskopija se uradi kod 26% osoba bez prave indikacije- sa prevalencijom CRC od 1.9% to bi značilo da postoji šansa 1:54 da se previdi malignitet debelog creva kod onih osoba koje ne spadaju u ni jednu od gore nevedenih indikacija za kolonoskopiju.<sup>154</sup> Pokušaj što bolje dijagnostike suspektne kao i flat i ulegnutnih lezija doveo je do ravoja hromoendoskopskih i uveličavajućih tehnika u cilju da se što bolje vide abnormalnosti u žljezdanoj citoarhitekturi i proceni dubina submukozne invazije. Hromoendoskopija podrazumeva bojenje površine mukoze debelog creva za vreme kolonoskopije za potvrdu i detaljni pregled lezija gastrointestinalnog trakta. Korisna za potvrdu malih lezija, određivanja granice lateralnog širenja i konfiguracije a posebno za određivanja odsustva ili prisutva depresije na njima. Koriste dve metode bojenja - kontrastni metod sa 70 ml 0,2% indigo karmina koji se zadržava u područjima depresije i omogućava lakšu vizualizaciju minimalno uzdignutih ili ulegnutnih lezija. Prema dosadašnim studijama bolja je za dijagnostiku flat lezija kolona polipa u odnosu na kontrolu - vidjeno je 4x više polipa sa visokim stepenom displazije nakon bojenje sluznice a samo vreme trajanja intervencije se statistički značajno ne produžuje i u proseku traje 17 minuta. Drugi metod je boljenje sa 0.05% kristal violet solucijom i zasniva se na sposobnosti ćelija da absorbuje tečnost. Bojenja se mogu koristiti za vreme rutinskih kolonoskopija ali su od posebne koristi kada se kombinuju sa zum endoskopijom<sup>53,54</sup> Narrow band imaging (NBI) je novija endoskopska tehnika koja omogućava bolju vizualizaciju sluznice i vaskularnog crteža upotrebom specijalnih filtera. Zasnovana je na optičkom principu crvenog svetla koje prodire u dublje slojeve i plavog svetla koji prodire u površne slojeve sluznice i omogućava dobru vizualizaciju površne vaskulature što je značajno jer su angiogeneza i neovaskularizacija značajni događaji u tumorogenezi. Chui sa saradnicima je evaluirao 900 endoskopskih slika ukupno 180 kolorektalnih lezija vidjenih konvencionalnom kolonoskopijom, NBI i hromoendoskopijom i dijagnostička preciznost NBI za diferencijaciju neoplastičnih od benignih lezija je bila statistički značajnija kod NBI nego kod konvencionalne kolonoskopije a komparabilna sa hromoendoskopijom. Osim toga NBI je dijagnostikovao 41% polipa koji nisu vidjeni konvencionalnom kolonoskopijom i detektovano je 40% više adenomatoznih polipa što se objašnjava boljim kontaktom koji se ovom metodom postiže između polipa i okolne sluznice. Što se tiče dijagnostike neoplastičnih lezija i hromoendoskopija i NBI su superiornije u odnosu na konvencionalnu kolonoskopiju. Kudo je razvio endoskopsku "pit patern" klasifikaciju polipa kolona na zum endoskopiji nakon bojenja sluznice indigo karminom. Otvori kripte kolona na hromoendoskopiji se opisuju kao "pits" a specifična organizacija otvora žljezda u normalnoj mukozi i raznim tipovima lezija se naziva "pit pattern", deli se u 6 grupa i koristi se za predikciju histološke strukture lezije.

Tipovi I i II se javljaju kod neneoplastičnih lezija- u normalnoj mukozi i hiperplastičnim polipima. Lezije tipa III s su depresivne lezije i mogu biti prekursori de novo karcinoma. U adenomima se najčešće javlja III L ili IV tip dok se tip V javlja u karcinomima.<sup>155</sup>



**Slika 8** Kudo endoskopska “pit pattern” klasifikacija

Ispitivanje endoskopskih faktora kao prediktora dubine invazije submukoze uključujući i visoko uveličanje “*pit patterna*” je pokazalo da su u supecijanom tipu invazije punoća i invazivni “*pit pattern*” nezavisni faktori koji ukazuju na dubinu invazije uz napomenu da je punoća podložna subjektivnoj proceni. U sesilnim polipima dubina invazije je povezana sa gubitkom lobulacije i takođe invazivnim “*pit patternom*” dok se dubina submukozne invazije u pendulnatim lezijama endoskopski teško može proceniti.<sup>60</sup>

Hewett i saradnici su na kolonoskopiji sa NBI i optičkim uveličanjem kod 235 distalnih polipa pokazali visoko endoskopsko i histološko poklapanje od 97,7%. Senzitivnost i specifičnost za adenomatozne polipe od 93,9% i 93,9% kao visoku specifičnost i senzitivnost za polipa manje od 5 mm od 96% i 99,4% i zaključuje da se mali hiperplastini polipi okarakterisani kao takvi na NBI mogu ostaviti na mestu bez polipektomije a manji adenomatozni polipi resekirati bez slanja na patohistološku analizu. Ovo je ipak studija samo jednog centra i jednog endoskopiste i svakako zahteva dalje ispitivanje.<sup>156</sup> Cochrane analiza koja je u 8 randomizovanih kliničkih studija na ukupno 3673 ispitanika upoređivala konvencionalnu kolonoskopiju i NBI u detekciji kolorektalnih polipa nije dokazala statistički značajnu razliku između dve metode u detekciji kolorektalnih adenoma niti hiperplastičnih polipa ukoliko se koristi tzv. high definition optička kolonoskopija.<sup>157</sup>

Polipi koji su manji od 2 cm u dijametri u najvećem broju slučajeva su lako endoskopski resektabilni, a ukoliko je i pored male veličine endoskopska resekcija nije moguća svakako treba potražiti drugo mišljenje a tek onda upućivati bolesnika na hirušku resekciju. Takođe, veliki broj sesilnih polipa koji su veći od 20 mm mogu se endoskopski resekirati u zavisnosti od lokalizacije u kolonu, veličine i mogućnosti da im se priđe kolonoskopom jer je ovaj način odstranjenja polipa sigurniji i jeftiniji [117,118]. [119]. Svaki polip koji se šalje na hirušku resekciju treba fotografisati a zatim nakon hirurije uporediti fotografiju, endoskopsko i patohistološko merenje kao bi se potvrdila potreba za hirurgijom.<sup>158</sup>

### 5.5.1 Kolonoskopija u skriningu CRC

Kolonoskopija se smatra najefikasnijom metodom skrininga CRC za osobe starije od 50 godina, međutim, sve više dokaza govori u prilog manje efikasnosti ove metode u prevenciji proksimalnih u odnosu na distalne karicnome. Smatra se da su uzrok ovih razlika biološke razlike između polipa i karicnoma levog i desnog kolona, neprepoznati ili nekompletno resekirani uznapredovali adenomi i druge prekancerozne ( flat lezije i seradni adnomi) , promene lokalizovane iza haustre , neadekvatna priprema kolona i iskustvo endokopičara.<sup>159</sup> Prospektivne i observacione studije su objavile signifikatnu redukciju incidencije i mortaliteta od CRC i do 67% a kao zlatni standard za detekciju promena u debelom crevu kolonoskopija ima senzitivnost od 98% i specifičnost 99% z lezije veće od 6 mm. Još uvek nema dovoljno dokaza koji ukazuju na povezanost između kolonoskopije i rizika od različitih tipova prekanceroznih lezija ( drugačiji biološki putevi nastanka CRC ) što se prvenstveno odnosi na seradne adenome kao važne prekursore karicnoma desnog kolona.<sup>49,158</sup> U tandem studijama skrining kolonoskopija prijavljeno je 6-12% nevidenih velikih polipa i oko 5% CRC na inicijalnom kolonoskopskom pregledu tako da je neophodno obezbediti dobar kvalitet kolonoskopije što podrazumeva dobru pripremu kolona i endoskopičara sa dovoljno iskustva. Veliki problem u upotrebi kolonoskopije u skiningu predstavlja manji odziv ispitanika na ovaj pregled ( potrebna je priprema, strah od anestezije, sramota...) tako da je u COLONPREV studiji odziv na FIT test bio 34.25% u odnosu na 24.6% koliko se odazvalo na kolonoskopiju, a slične rezultate je pokazala i Italijanska studija sa odzivom od 26.5% na kolonoskopiju i 32.3% na FIT test. Iako je poznata činjenica da muška populacija oboljeva ranije od CRC skrining tehnike se primenju za oba pola počevši od 50 godne života. U Bavarskoj sprovedena studija sa ciljem da utvrdi rizik od uznapredovalih adenoma ispod granice skininga. Analizirani su rezultati 625.918 ambulantnih kolonoskopija koje su rađene u periodu od 2006-2008 godine i pokazano je da muški pol ima veći rizik za uznapredovale adenome u godinama između 40-79 u odnosu na žene te postoje sugestije da se skining CRC u muškoj populaciji sprovodi ranije čime se može povećati detekcija asimptomatskih preneoplastičnih i neoplastičnih lezija debelog creva.<sup>160</sup>

U uslovima dobre pripreme kolona ( vidi se više od 90% mukoze) uz intubaciju cekuma ,po trenutnim preporukama, kolonoskopiju u okviru skininga kod osoba sa uobičajenim rizikom treba ponavljati na 10 godina. Mora se uzeti u obzir da redukcija incidencije CRC u okviru skininga ne mora korespondirati sa redukacijom mortaliteta. Karcinomi koji nastaju iz premalignih lezija koje se mogu detektovati i resekiratu mogu biti oni koji najsporije progrediraju naon što se u njima razvije malignitet i zato su nakurabilniji . Iz ovog razloga mortalitet vezan za skining može biti veći od incidencije ( što ukazuje na lošu protektivnu moć skrining metode).

Sa druge strane neki testovi mogu imati veću senzitivnost ka ranim karicinomima nego prema polipima tako da je njihov uticaj na incidenciju CRC manji nego uticaj na mortalitet od ove bolesti (npr.FOBT).<sup>161</sup> Studija koja je obuhvatila 35918 ispitanika kojima je rađena skrining kolonoskopija detektovala je 2544 uznapredovalih neoplazija (7.1%) i pokazala da su godine, pol, porodična anamneza u smisli CRC i, pušenje ( $p < 0.001$ ) kao i BMI ( $p = 0.033$ ) nezavisni riziko faktori za uznapredovale kolorektalne neoplazije što je od velike koristi u njihovoj dijagnostici kod asimptomatskih.<sup>162</sup> Rezultati prospektivnih i retrospektivnih studija su potvrdili da sigmoidoskopija i kolonoskopija koje su rađene iz bilo iz dijagnostičkih razloga u skiningu ili u praćenju statistički značajno smanjuju incidenciju i mortalitet od CRC-a,<sup>163</sup> a meta analize dokazale da u poređenju sa tzv.grupom bez intervencije kolonoskopija redukuje mortalitet od CRC za 57% ,sigmoidoskopija za 40% a gFOBT za 18%.<sup>164</sup>

### 5.5.2 Ponavljanje kolonoskopije

Postavlja se pitanje koliki je rizik na nastanak CRC nakon negativnog nalaza skrining kolonoskopije. Kanadska studija je pokazala 30-40% redukcije incidencije CRC nakon negativnog pregleda i smanjenje rizika za nastajanje ove bolesti trajanju od 10 godina što zavisi od bolesnika, endoskopičara i faktora vezanih za samu procedure, podložno je regionalnim varijacijama a samim tim i razlikama u incidenciji CRC nakon negativne kolonoskopije.<sup>165</sup> Po trenutnim preporukama u populaciji sa uobičajnom rizikom kolonoskopiju u skiningu treba ponavljati na 10 godina mada neke studije ukazuju da negativna skrining kolonoskopija ima protektivni rizik od CRC u trajanju od 20 godina. Ponavljanje kolonoskopije nakon 5 godina od negativne kolonoskopije pokazalo je da  $\leq 3\%$  ispitanika ima uznapredovale adenome a rezultati studija fleksibilne sigmoidoskopije i kolonoskopije sa eventualnom polipektomijom da ove metode imaju protektivno dejstvo u trajanju od 10-16 godina i više. Ponavljanje kolonoskopije u kraćim razmacima nije indikovano, povećava rizik od komplikacija intervencije i nepotrebno finansijski opterećuje zdravstveni sistem. Bolesnici sa negativnom kolonoskopijom i rektalnim krvarenjem mogu biti upućeni na ponovni pregled i u kraćem intervalu a sprovođenje FOBT u prvih 5 godina nakon negativne kolonoskopije se ne preporučuje zbog male pozitivne prediktivne vrednosti.<sup>158</sup>

70-ih godina prošlog veka bila je praksa da je redovne kontrolne kolonoskopije kod osoba sa endoskopski reseciranim adenomima redovno ponavljaju na godinu dana u cilju detekcije novih i ranije neotkivenih adenoma što je dovodilo do nepotrebnih ponavljanja pregleda kao i opterećenja službe. Nakon skrining kolonoskopije kod 20-30% ispitanika potrebno je ponavljanje pregleda u cilju kontrole kolorektalnih polipa i to na 3 godine kod uznapredovalih adenoma i na 5 godina kod adenoma niskog rizika osim u slučajevima nekompletne polipektomije ili pojave simptoma bolesti. U kliničkoj praksi zapaženo je ponavljanje pregleda u kraćim vremenskim intervalima a naročito je slučajevima adenoma sa niskim stepenom rizika iako je velika većina endoskopičara upoznata sa preporukama za praćenje. Najveći broj ponavljenih kolonoskopija u cilju praćenja adenoma niskog rizika je zabeležen u prve tri godine nakon skrining kolonoskopije u SAD zabeleženo je učestalo nepotrebno ponavljanje pregleda naročito u grupi osoba koje su imale hipeplatične polipa i male adenome.<sup>166</sup>

Trenutne preporuke za kolonoskopiju posle polipektomije su da osobe sa malim rizikom u koje spadaju one koje imaju 1-2 mala adenoma (manji od 10 mm) bez visokog stepena displazije kontrolnu kolonoskopiju treba da imaju za 5-10 godina dok osobe sa hiperplastičnim polipima kolonoskopiju treba da ponavljaju na 10 godina kao i kod osoba sa uobičajenom rizikom. Ukoliko postoji povećan rizik za nastanak CRC (tri ili više adenomatozna polipa, visoki stepen displazije u polipu, vilozna komponenta ili elektoreseciran adenom od 1 cm ili veći) kolonoskopiju u cilju praćenja treba da imaju na 3 godine pod uslovom da polipektomija nije radjena parče po parče i da je polip skinut u potpunosti. Ako kontrolna kolonoskopija ukazuje na uredan nalaz ili se nadju samo jedan ili dva (manja od 1 cm) tubularna adenoma sa niskim stepenom displazije interval sledeće kolonoskopije treba da bude produžen na 5 godina. One osobe sa 10 i više adenoma kontrolnu kolonoskopiju bi trebalo da imaju na tri godine ali ovaj interval može biti i kraći u zavisnosti od kliničke procene.

Poseban problem predstavljaju sesilni adenomi koji su elektroresecirani parče po parče i kod kojih bi kontrolna kolonoskopija trebala da se uradi u roku od 2-6 meseci da bi se endoskopski i patohistološki potvrdila kompetna resekcija a dalje kontole u zavisnosti od kliničke procene.<sup>55</sup>

Smatra se da će 30-40% bolesnika imati relaps kolorektalnog karinoma nakon kurativne resekcije te se kolonoskopije sprovode u cilju praćenja i detekcije relapsa u ranom stadijumu. Trenutne preporuke *American Cancer Society, American Gastroenterology Association (AGA) and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* preporučuju da se prva kolonoskopija uradi u prvoj godini nakon operacije i ukoliko je nalaz uredan sledeća bi trebalo da bude urađena nakon 3 a zatim na svakih 5 godina.<sup>167</sup> Samo 10-20% relapsa CRC se javlja lokoregionalno i na žalost nije vidljivo endoluminalno. Lokalni relaps nakon transanalne ekscizije tumora u T1 stadijumu je 10-20% a u T2 25-50% što je povezano sa stepenom diferencijacije tumora, prisustvom limfovaskularne invazije, udaljenosti od anokutane granice, neadekvatnim resekcijom marginama koje moraju biti najmanje 1 cm inače je relaps tumora gotovo zagaranovan.

Kolonoskopija koja je zlatni standard za detekciju i prevenciju karinoma ima 1-3% nedetektovanih karinoma u skiningu kao i u toku pregleda tokom kojih je primarni karinom otkriven i u praćenju nakon kurativne resekcije. 2-7% bolesnika sa CRC ima sinhroni tumor u trenutku dijagnoze koji se teško dijagnostikuju kod bolesnika koji imaju obstrukciju i neadekvatno pripremljen kolon te se u praćenju nakon operacije preporučuje prvi kolonoskopski pregled u roku od godinu dana od operativnog zahvata odnosno 6 meseci od operacije kod onih kod kojih preoperativno nije urađena totalna kolonoskopija.<sup>168</sup>

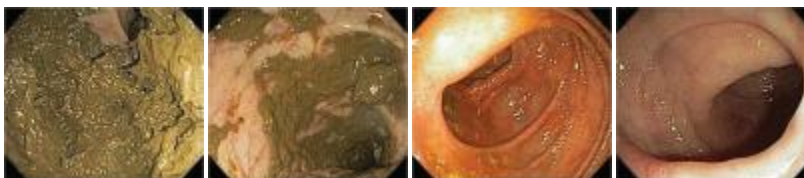
Prevalencija sinhronih karinoma se kreće od 1.1-81% u Evropi i Aziji i 1.2-7% u Americi. Tri velike studije sa preko 10.000 CRC su detektovale prevalenciju sinhronih karinoma od 3.1%-3.9% a najčešće lokalizacije sinhronih karinoma su sigmoidni kolon i rektum. Učestalost sinhronih i solitarnih CRC u raznim delovima debelog creva se razlikuje. Sinhroni karinomi debelog creva se izgleda češće javljaju u proksimalnom kolonu naročito u ascendensu što je povezano sa predominacijom genetskih predisponirajućih faktora dok su neki autori prijavili veliki broj sinhronih karinoma koji se javljaju u istom segmentu kolona ili onih koji su u neposrednoj blizini.<sup>169</sup>

### 5.5.3 Indikatori kvaliteta kolonoskopije

#### 5.5.3.1 Priprema kolona

Svaki kolonoskopski nalaz treba da sadrži opis pripreme kolona koji se zasniva na mogućnosti endoskopiste da vizualizuje mukoza nakon sukucije ostataka stolice i tečnosti i označava se sa odlično,dobro,osrednje, loše i nezadovoljavajuće..Ovakvi opisi nemaju standardizovane definicije među endoskopičarima mada se pojavlju u kliničkim studijama dok neki pripremu opisuju samo sa dobro i loše. Preporuka *ASGE/ACG Quality Indicator Task Force* je da se priprema kolona može smatrati adekvantom ukoliko se mogu videti polipi veći od 5 mm. Trenutno su u najširoj primeni Otava ( *Ottawa Bowel Preparation Scale-OBPS*) i Bostonska (*Boston Bowel Preparation Scale –BBPS*) i Aronchick(*Aronchick Bowel Preparation Scale -ABPS*)skale pripreme koje uključuju količinu sadržaja koji se može ukloniti sukucijom i sprati tokom pregleda i kvalitet pripreme bazira na vizualizaciji mukoze nakon aspiracije ostataka u lumenu kolona. Ukoliko je priprema neadekvatna pregled treba ponoviti u roku od godinu dana.<sup>158</sup> *Aronchick Bowel Preparation Scale (ABPS)* je najstarija i najsubjektivnija skala koja koristi bodovanje od 1-5 na ceo kolon: 1 – mala količina bistog tečnog sadržaja u lumenu,vidljivo više od 95% mukoze, 2- dobro: velika količina tečnog bistog sadržaja koji pokriva 5-25% površine ali je vidljivo više od 90% mukoze, 3-osrednje kašasto-tečna stolica koje se može aspirirati ili sprati i vidljivo 90% mukoze kolona, 4-loše kašasto tečna stolica koja se ne može sprati niti aspirirati i vidljivo je manje od 90% mukoze i 5-nezadovoljavajuće-formirana stolica u lumenu.<sup>170</sup> *OBPS (Ottawa Bowel Preparation Scale)* je razvijena u cilju evaluacije pripreme kolona po segmentima i uzima u obzir pripreme delova kolona ( desni, transversalni,levi kolon) kao i količinu sadržaja u lumenu celog kolona( mala količina-0,srednja-1, velika količina sadržaja -3 .priprema se boduje sa 0-odlično: jasno vidljiva mukoza,minimalni tečni sadržaj 1-dobro: dobra vidljivost,nešto tečnog sadržaja 2-osrednje: tečni lili kašasti sadržaj koji ne zahteva spiranje sa dosta dobrom vizualizacijom,3-loše: sadržaj koji zahteva spiranje ostataka sa smanjenom vidljivošću 4-neadekvatno:formirani sadržaj.<sup>171</sup>

U najširoj upotrebi je *BBPS (Boston Bowel Preparation Scale)* koja podrazumeva bodovni sistem ( 0-3) koji se primenjuje na 3 dela kolona: desni ( cekum i ascendentni kolon), transversum ( transversum,hepatična i lijenalna fleksura) i levi ( descendens, sigma, rekosigma i rekurva): 0 = nepripremljen kolon tako da se mukoza ne vizualizuje zbog formirane stolice koja se ne može ukloniti, 1 = deo mukoze je vidljiv ali delovi mukoze kolona se ne od rezidualne stolice ili tečnog sadržaja 2 = mala količina stolice ili tečnog sadržaja ali je mukoza kolona dobro vidljiva 3 = kompletna sluznica kolona se dobro vidi bez prisustva ostataka.



**Slika 9** *Boston Bowel Preparation Scale (BBPS)*. Bodovni skor 0-3

Svaki deo kolona (segmentni skor) se boduje od 0 do 3 i dobija se totalni skor od 0-9 tako da je minimalni skor kod nepripremljenog kolona 0 a kod idealne pripreme 9.<sup>172</sup> Neadekvatna priprema bolesnika statistički značajno produžava vreme pregleda i povećava mogućnost greške. U velikoj Evropskoj studiji na 5832 bolesnika intubacija cekuma je postignuta u 90% slučajeva kod osoba koje su bile dobro pripremljene i u samo 71% onih koji su bili loše pripremljeni za pregled. Takođe, loša priprema bolesnika utiče i na produženje vremena koje je potrebno da se intubira cekum i prosečno vreme potrebno da se dostigne cekum kod njih je bilo 11-16 minuta. Druga studija na 3196 osoba starosti 50-75 godina pokazala je da loša priprema nezavisan faktor koji je vezan sa nekompletnom kolonoskopijom.<sup>173,174</sup> Procenat nedijagnostikovanih adenoma svih veličina kod suboptimalne pripreme kolona je visok i kreće se 15-32% u ponovljenim tandem kolonoskopijama, posebno kod onih kod kojih je na prvoj kolonoskopiji dijagnostikovani bar jedan adenom (36% u odnosu na 20% kod onih koji su imali negativan nalaz). Za uznapredovale adenome veće od 10 mm i histološki uznapredovale lezije je 1-8% dok nije zabeležena razlika u broju nedijagnostikovanih polipa između levog i desnog kolona.<sup>175,176</sup>

Ako je priprema neadekvatna neophodno je ponavljanje pregleda a po preporukama za skining kolonoskopiju od 2012 neohodno je ponoviti pregled u roku od godinu dan. Ove preporuke takođe navode da u slučaju osrednje ali adekvane pripreme kada su verifikovani adenomi manji od 10 mm kolona pregled treba razmotriti ponavljanje pregleda u narednih 5 godina. Primećeno je najveći broj endoskopista u slučaju suboptimalne pripreme preporučuje ponavljanje pregleda u kraćem intervalu (3-5 godina) bez obzira na prisustvo ili odsustvo polipa kao i da se vremenski interval do sledeće kolonoskopije određuje na osnovu pripreme kolona na inicijalnom pregledu.<sup>158,177</sup>

*Lebwohl* i saradnici su na ponovljenim kolonoskopijama nakon 3 godine od inicijalne sa neadekvatnom pripremom prijavili 27% nedijagnostikovanih adenoma<sup>175</sup> a *Chokshi* sa saradnicima zaključio da kod se neadekvatne pripreme ne vidi bar jedan adenom u 33.8% slučajeva.<sup>178</sup> Neadekvatna priprema produžava vreme pregleda i smanjuje broj detektovanih polipa a smatra se da broj pregleda sa neadekvatnom pripremom koji zahtevaju ponavljanje pregleda ne bi trebao da prelazi 10% na godišnjem novou. Endoskopičari koji prelaze ovaj procenat trebalo bi da reevaluiraju protokol pripreme bolesnika, edukaciju pacijenata, izbor laksantiva i načina primene. Za dobru pripremu pacijenata od velike važnosti je interval između poslednje doze laksantiva i vremena početka endoskopije jer se kvalitete pripreme smanjuje sa produženjem ovog intervala što se posebno odnosi na desni kolon. Optimalno je da se doze laksantiva podele što znači da se druga doza uzima na dan pregleda a za procedure koje se rade u popodnevnim satima preporučuje uzimanje kompletne doze u ranim jutarnjim satima dan pregleda. Za intervencije koje se rade u analgesedaciji preporučuje se da bolesnici ne uzimaju ništa na usta 2 sata pre pregleda a količina sadržaja u želucu (<25 ml) ne zavisi od načina pripreme bolesnika.<sup>158,179</sup>

### **5.5.3.2 Intubacija cekuma**

Totalna kolonoskopija je pregled kompletnog kolona. Cekalna intubacija podrazumeva plasiranje vrha endoskopa proksimalno od ileocakalne valvule tako da se vidi medijalni zid cekuma između valvule i ušća apendiksa i obavezna je pri skrining kolonoskopijama.

Dokumentuje se slikanjem ušća apeniksa sa triagularnim naborima i cekuma ispod ileocekalne valvule tako da se vide i usne Bauhinijeve valvule.

U slučaju da endoskopičar nije siguran da je endoskop u cekumu treba uraditi intubaciju terminalnog ileuma i to verifikovati adekvatnom fotodokumentacijom. Iskusni endoskopisti bi trebali u 100% slučajeva da se orijentišu da li se endoskop nalazi u cekumu ili ne (ostali delovi kolona nemaju ova obeležja). i da imaju više od 90% cecalnih intubacija na ukupnom broju pregleda a skriningu ovaj procenat treba da prelazi od 95%.<sup>158</sup>

### 5.5.3.3 Detekcija adenoma (ADR)

U tandem studijama kolonoskopije i CT kolonografije pokazano je da endoskopičari u pojedinim slučajevima ne vide adenome kolona koji su prisutni i čija progresija u CRC može objasniti pojavu tzv. intervalnih karicnoma u prvim godinama nakon skrining kolonoskopije. U cilju poboljšanja kvaliteta endoskopije *ACG/ASGE Task Force* je 2006 godine predložio uvođenje *ADR (adenoma detection rate)* što podrazumeva grupu pacijenata na skrining kolonoskopiji kod kojih je detektovan jedan ili više adenoma, uz preporuku da endoskopičar u skiningu treba da identifikuje bar jedan polip kod 25% muškaraca i 15% žena. Poljska studija je dokazala da pacijenti u skiningu koji su pregledani od strane endokopičara koji imaju *ADR* ispod 20% imaju čak 10x veći rizik za CRC nakon kolonoskopije nego oni koji su pregledani od srtane kolonoskopičara čiji je *ADR* veći od 20%. Endoskopičari koji imaju visoki stepen polipektomija bolje štite bolensika od karcinoma desnog kolona nego oni koji imaju mali broj polipektomija. U kalkulaciju *ADR* su uključene samo godine i pol ispitanika ali na njega mogu uticati na pozitivna porodična anamneza u smislu CRC, pušenje, gojaznost i dijabetes tako da buduća istaživanja mogu uticati menjanje ovih preporuka. što se pre svega odnosi na procenat detekcije jer smatra da prevalencija adenoma prelazi 50%. Veći *ADR* je udružen sa boljom detekcijom velikih i multiplih adenoma ali se i dalje ne zna na kom procentu *ADR* počinje da pada i procenat viđenih uznapredovalih adenoma.

Primećeno je postojanje tzv. “*one and done*” pristupa kolonoskopiji tj. da nakon jednog viđenog polipa sa karakteristikama adnoma u toku kolonoskopije endoskopičar ostatak kolona ne pregleda dovoljno pažljivo i zato su stepen detekcije polipa (*polyp detection rate- PDR*) i broj adenoma po kolonoskopiji (*adenomas per colonoscopy-APC*) predloženi kao alternativni načini merenja kvaliteta endoskopije. *PDR* se definiše kao broj bolesnika sa jednim ili više polipa koji su uklonjeni na skining kolonoskopiji kod osoba od 50 godina i starijih i u nekim neprospektivnim studijama je pokazao korelaciju sa *ADR*. U *PDR* problem predstavljaju resecirani polipi koji nemaju tendenciju progresije u karcinom što se pre svega odnosi na hiperplastične polipe distalnog kolona. Na *APC* utiče inspekcija kompletnog kolona, prevazilazi “*one and done*” pristup i pravi se veća razika u kvalitetu kolonoskopije ali povećavaju i troškovi pre svega patoloških analiza kod multiplih adenoma jer se u cilju povećanja *APC* prijavljuje svaki polip u posebnoj flašici. Problem se mogu prevazići fotografisanjem multiplih polipa i stratifikacijom *ADR* u odnosu na veličinu adenoma (*ADR* za adenome  $\geq 1$  cm), lokalizaciju (*ADR* za adenome levog i desnog kolona) ili histologijom polipa. *ADR* se zasniva na studijama koje su isitivale konvencionalne adenome i zato se ne može direktno primeniti i na seratne lezije. Pokazana je i značajna razlika u detekciji seratnih adenoma kod kolonoskopičara koji su bili u



istoj *ADR* grupi, tako da bi verovatno trebalo kvantifikovati stepen detekcije seratnih lezija odvojeno od *ADR*.<sup>158,180</sup>

#### **5.5.3.4 Vreme izvlačenja aparata**

Vreme izvlačenja aparata bi trebalo biti dokumentovano u svim kolonoskopskim nalazima na skrining kolonoskopiji i kolonoskopijama koje se rade u cilju praćenja polipa. Dokazana je veća detekcija neoplastičnih lezija ukoliko je vreme izvlačenja aparata  $\geq 6$  minuta. 6 i više minuta je vreme izvlačenja aparata pri normalnim kolonoskopijama i smatra se sekundatnim faktorom u merenju kvaliteta kolonoskopije u odnosu na *ADR*. Svakako da svaka kolonoskopija ne zahteva 6 minuta izvlačenja aparata jer se kolon razlikuje u dužini i u uslovima dobre pripreme kolona i neprominentnih haustralnih markera može biti .kvaliteteno urađena i ukoliko je vreme izvlačenja aparata manje od šest minuta.<sup>158</sup>

#### **5.5.3.5 Komplikacije kolonoskopije kao indikator kvaliteta**

Po rezultatima *European Guidelines for quality assurance in CRC screening and diagnosis* veće komplikacije kolonoskopije se javljaju u 3‰ to 16‰ slučajeva u zavisnosti da li se pregledi rade u dijagnostičke svrhe ili u okviru skininga.<sup>160</sup> Perforacija debelog creva je nadramatičnija komplikacija kolonoskopije sa incidencijom od 0.04-0.9% za dijagnostičke i 0.06-0.7% za terapijske procedure. U poslednje vreme je broj perforacija manji što se povezuje se boljom endoskopskom tehnikom i opremom koja se koristi.

Perforacija najčešće nastaje zbog pritiska vrha instrumenta, stvaranja omče u toku pregleda, posle biopsije, nakon polipektomije ili dilatacije strikture kolona. Perforacije u toku dijagnostičke kolonoskopije su češće u sigmoidnom kolonu a nakon terapijskih procedura u desnom kolonu. Poseban rizik za perforaciju imaju nekooperabilni pacijenti, oni sa lošom pripremom creva, velikim brojem priraslica, divertikulozom creva, nakon sprovedene zračne terapije kao i oni sa ishemičnim kolitisom i obstrukcijom debelog creva. Mada godine života nisu nezavisni riziko faktor za perforaciju neke studije ukazuju da ženski pol jeste. Perforacija se javlja u toku intervencije ili neposredno nakon nje a oko 5% perforacija ima fatalan ishod. Populacione studije su pokazale da je rizik od perforacije za sve kolonoskopije bez obzira na indikaciju 1:500. Ukoliko se kolonoskopija radi u sklopu skrininga rizik od perforacije je 1 na 1000 pregleda jer su ispitanici u dobroj kondiciji i uglavnom nemaju druga oboljenja kolona (pesudoopstukciju, ozbiljne kolitise, ishemiiju, postiradijacione promene, stiktire, ozbiljnu divertikulozu...)<sup>158</sup> Incidencija perforacije u dijagnostičkim kolonoskopijama bi trebala da bude 0.04% a u terapijskim maksimalno 0.02% a prijavljeni procenti perforacija u individualnim serijama se kreće od 0-0.86%.<sup>181</sup>

Krvarenje je najčešća komplikacija kolonoskopije sa incidencijom od 0.02-0.03% da dijagnostičke i 0.31-2.7% za terapijske procedure. Krvarenje nakon polipektomije je najčešće zbog neadekvatnog balansa između termalnih i transsekcionijskih sila se najčešće javlja odmah nakon intervencije ali se može javiti i u roku od 2 nedelje nakon elektroresekcije polipa i biti masivno. Potencijalni riziko faktori za nastanak krvarenja nakon polipektomije su polipi iznad 2

cm posebno veliki sesilni ili pendikulantni sa tankom dobro vaskularizovanom peteljkom, starije životno doba i poremećaji koagulacije. Najveći broj krvarenja nakon polipektomije spontano prestaje i ne zahteva nikakvu intervenciju. Krvarenje kao komplikacija kolonoskopije je najčešća nakon polipektomije.

Samo sečenje polipa je udruženo sa već rizikom od neporednog krvarenja a izolovana koagulacija niskom snagom sa odloženim krvarenjem. Endoskopske serije sugerišu da učestalost krvaranja nakon polipektomije treba da bude manja od 1%. Rizik od krvarenja se povećava sa povećanjem veličine polipa ( za polipe veće od 20 mm čak u 10% slučajeva) ,nakon elektroresekcije polipa desnog kolona i pri upotrebi antikoagulatne i antiagregacione terapije. Neposredno krvarenje nakon polipektomije se u preko 90% slučajeva rešava konzervativno ( držanje stalka pendulantog polipa 10-15 minuta što uzrokuje spazam krvnog suda, injektiranje epinefrina i kauterizacija, stavljanje omče ili hemiklipsa) ne smatra komplikacijom ukoliko ne zahteva hospitalizaciju, transfuziju ili operaciju. Odloženo krvarenje prestaje sponatno u najvećem broju slučajeva. Ponavljanje kolonoskopije kod bolensika kod kojih je krvarenje prestalo je odluka endoskopiste a rektoragija nakon polipektomije može biti uzrokovana arterijskim krvarenjem i rešava se uglavnom hemoklipsom ili injektiranjem epinefrina u kombinaciji sa multipolarnim kauterom.<sup>158</sup>

## 6. INTERVALNI KARCINOMI

CRC je veoma česta bolest sa dugom onkogenezom i lako prepoznatljivim prekursorskim lezijama a rano otkrivanje je vezano sa dobrim preživljavanjem. Nacionalna Polip Studija (NPS) ukazala je da kolonoskopija sa polipektomijom dovodi do 90% smanjenja rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma. U ovoj studiji kolonoskopije su radili iskusni endoskopičari a kolonoskopija kod osoba nedaekvatno pripremljenih za preglede je ponavljana u intervalu od 3 meseca. Kasnije sprovedene studije nisu pokazale toliko visoku stopu redukcije rizika što je verovatno vezano sa većim brojem nedetektovanih adenoma i karcinoma na inicijalnom kolonoskopskom pregledu (po podacima nekih kliničkih ispitivanja oko 5% CRC ne bude vidjeno na prvoj kolonoskopiji). Takođe je zaključeno i da endoskopičari koji urade manje od 100 kolonoskopija godišnje imaju značajno manji broj totalnih kolonoskopija. U nekim serijama veći procenat nedijagnostikovanih karcinoma je veći ukoliko se kolonoskopija radila od strane lekara opšte medicine, neadekvatno opremljenim prostorima i ruralnim sredinama. I među gastroenterolozima postoji razlika u senzitivnosti za detekciju karcinoma što znači da je endoskopičar važan prediktor detekcije adenoma.<sup>95</sup>

Intervalni karcinomi su oni koji se dijagnostikuju nakon kolonoskopije a pre sledeće koja je planirana po važećim preporukama tj. oni koji su dijagnostikovani između dva unapred planirana pregleda a nakon urednog nalaza na prvom. Jedan od razloga su genetski faktori (rapidna polip kancer sekvenca) i najverovatnije nastaju kao posledica mutacija u mismatch reparacionim genima što je povezano sa činjenicom da 30% intervalnih karcinoma ima detektovane ove mutacije i da je 80% lokalizovano u desnom kolonu. Drugi potencijalni razlog je nekompletna polipektomija i to se najčešće dešava sa većim flat adenomima desnog kolona. Treći razlog su potencijalno nevidene lezije što se vezuje sa neadekvatnom pripremom kolona ili flat lezijama. Ovi faktori utiču na procenat detekcije adenoma u desnom kolonu i česti su kod seratnih seratnih polipa.<sup>158</sup> Zabrinjavajući je podatak je i da je 5.4% bolesnika kod kojih je dijagnostikovani kolorektalni karcinom imali kolonoskopski pregled unutar 3-5 godina pre dijagnoze. Kolonoskopijom koje rade iskusni endoskopičari ne vidi se do 24% polipa i to oko 27% adenoma manjih od 5 mm.<sup>173</sup> Postoje dve teorije (uticaj bioloških faktora i endoskopsko umeće) koje mogu da objasne varijacije u efikasnosti kolonoskopije u prevenciji CRC po lokalizaciji. Iako deluju nezavisno oni su komplementarni i međusobno se preklapaju. Za razliku od studija koje su isticale značaj bioloških faktora u efikasnosti kolonoskopije druge su potvrdile vezu između endoskopičara i rizika od CRC nakon skrining kolonoskopije. Studija na 110.000 ispitanika sa negativnom skrining kolonoskopijom u praćenju od 15 godina je utvrdila da je rizik od CRC za 27-39% veći ukoliko kolonoskopiju nisu radili gastroenterolozi, što se podudara sa rezultatima Manitoba Kancer Registra koji je utvrdio da je rizik od CRC 6-36 meseci nakon kolonoskopije veći za 38% (5) ukoliko pregled nije rađen od strane gastroenterologa.

Po rezultatima Poljske studije rizik od intervalnih CRC veći ukoliko su pregled radili endoskopičari sa niskim ADR (manjim od 11% u odnosu na one sa ADR većim od 20%).<sup>49</sup> Visoki

stepen displazije se nalazi u oko 0.9% adenoma manjih od 5 mm, 3,6-12,5% adenoma veličine 5 mm i od 6-10 mm i u oko 5,7-43,3% adenoma oko 10 mm dok se CRC nalazi u 1.5% adenoma manjih od 1 cm i oko 10.1% adenoma veličine 1 cm. Poseban problem za kolonoskopsku dijagnostiku predstavljaju flat (ravne) ili ulegnute neoplazme koje su česte u Japanu i u porastu u Zapadnoj populaciji. Njihova visina je upola manja od dijametra lezije, manje su od polipoidnih lezija i najčešće su lokalizovane u desnom kolonu. Učestalost ovakvih lezija kolona je manja od polipoidnih lezija ali se u njima češće nalazi invazivni karcinom i pri veličini od 6-9 mm a u oko 6% lezija veličine 10 mm. Osim iskustva endoskopičara za nedovoljnu detekciju lezija ovog tipa najčeći razlozi su neadekvatna priprema bolesnika za pregled što statistički značajno produžava vreme pregleda i povećava mogućnost greške (prema nekim studijama čak 25% bolesnika nije dobro pripremljeno za kolonoskopiju) i vreme izvlačenja aparata (optimalno vreme izvlačenja aparata koje omogućava kompetnu vizualizaciju mukoze kolona za prosečnog kolonoskopičara je 6-10 minuta).<sup>173,174,182</sup>

Prijavljeni broj intervalnih karcinoma u skrining studijama je 0,3-0,9% u 2-3 godine od kolonoskopije kod bolesnika sa adenomima a uzroci su osim toga što promena nije vidjena i nekompletna polipektomija ili de novo brzorastuće lezija. Prva dva uzroka su direktno vezana za kvalitet endoskopije i polipektomije. Problem sa tzv promašenim tj nevidjenim lezijama istaknut je u studijama CT kolonografije kojima je zaključeno da se pri standardnoj kolonoskopiji ne vidi 2%-12% polipa većih od 10 mm što je direktno vezano sa vremenom izvlačenja aparata. Smatra se da se 10-15% većih polipa i 5-40% flat polipa ne vidi na kolonoskopiji a greške u endoskopskoj lokalizaciji promene su i do 30%. *The Quality Assurance Task Group of the National Colorectal Cancer Roundtable* objavila je standardizovani sistem pisanja kolonoskopskih nalaza i načina vođenja dokumentacije koji omogućuje svakom endoskopičaru da proveri kvalitet svog rada jer je uočeno da su veoma često kolonoskopski izveštaji nekompletni. U 13.9% nema podataka o pripremljenosti creva za pregled dok dokumentacija o intubaciji cekuma nedostaje u oko 14.1% a bez ovih podataka se ne može proceniti da li je predhodna kolonoskopija bila adekvatna i kompletana a to može dovesti do nepotrebnog ponavljanja ovako zahtevnog pregleda. Nedostatak opisa polipa po veličini i morfologiji (u oko 5% nalaza) dovodi do češćih pregleda nego što je to potrebno a u oko 35% slučajeva nema podataka o duži trajanja intervencije (kada je vreme mereno samo u 1,6% kolonoskopija je bila kraća od 10 minuta).<sup>183</sup>

## 7. CILJEVI RADA I RADNA HIPOTEZA

Cilj istraživanja je da se ponavljanjem kolonoskopije kod asimptomatskih osoba koje su na inicijalnoj kolonoskopiji imale negativan nalaz u smislu polipa i karinoma nalaz utvrdi procenat pojave intervalnih polipa i karcinoma 2-7 godina nakon prve kolonoskopije koja je rađena bez obzira na indikaciju, da se utvrdi da li je nakon inicijalne kolonoskopije došlo do promene životnih navika I stavova prema ranom otkrivanju CRC i utvrdi povezanost sa pokazateljima povećanog rizika od CRC (indeksom telesne mase-BMI, pozitivnom porodičnom anamnezom, pušenjem, dijetetskim navikama, fizičkom aktivnosti i konzumiranem alkohola).

### 7.1 Osnovni ciljevi rada:

- ✓ ispitivanje pojave intervalnih karinoma i adenoma ponavljanjem kolonoskopije kod osoba koje su na prvom kolonoskopskom pregledu imale negativan nalaz u smislu kolorektalnog karinoma i adenoma
- ✓ ispitivanje da li su se stavovi o ranom otkrivanju raka debelog creva ,faktorima rizika za nastanak CRC I životne navike ispitanika (način ishrane, prestanak pušenja i unošenja alkohola, povećanje fizičke aktivnosti) promenili nakon prve kolonoskopije
- ✓ utvrđivanje stepena odziva na ponovljenu kolonoskopiju (u zavisnosti od načina pozivanja na pregled i mogućnost pregleda u analgesedaciji)

### 7.2 Radne hipoteze

- detekcija manje od 10% intervalnih karinoma i adenoma na ponovljenoj kolonoskopiji
- manje od 50% ispitanika se nakon inicijalne kolonoskopije informisalo o značaju ranog otkrivanja raka debelog creva ,rizikofaktorima za nastanak CRC i promenilo životne navike
- odziv na ponovljenu kolonoskopiju je preko 50% ukoliko se pozivaju direktno od strane endoskopičara i ukoliko se ponudi kolonoskopiju u analgesedaciji

## 8. MATERIJALI I METODE

Istraživanje je sprovedeno u endoskopskom kabinetu Klinike za internu onkologiju Instituta za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici u periodu 2012-2015 godine kao klinička prospektivna studija.

Prvo je napravljena baza podataka svih kolonoskopija koje su rađene na Institutu za onkologiju Vojvodine u periodu od 2005-2011 godine u koju su ubačeni datum pregleda, pol, godine, razlog kolonoskopije ( prva - tj dijagnostička sa razlogom upućivanja na pregled ili kontrolna), vreme od operacije i kolonoskopski nalaz sa prve kao i svake ponovljene kolonoskopije.

U kreiranje baze podataka i analizu uvrštene su sve dijagnostičke kolonoskopije (osim onih kod kojih je uzeta biopsija čiji se PH nalaz nije mogao dokumentovati), kontrolne totalne kolonoskopije kod kojih je bila adekvatna priprema kolona i koje nisu zahtevale ponavljanje pregleda bez obzira da li je predhodni pregled rađen u našoj ustanovi i rektoskopije kod operisanih od karinoma rektuma ukoliko je preoperativno ili u roku od 6 meseci od operacije urađena totalna kolonoskopija.

Pročitano je ukupno 9419 endoskopskih nalaza (2005.-te je urađeno 1209 kolonoskopija; 2006.-te 1237; 2007.-me 1262; 2008.-me manje tj. 1054 pregleda zbog kvara aparata kada su u periodu od oktobar-decembar rađene samo rektoskopije; 2009.-te urađeno je 1440; 2010.-te 1385 a 2011.-te ukupno 1832 kolonoskopskih pregleda) i izdvojeno 4357 osoba koje su u gore navedenom periodu na našoj Klinici uradile dijagnostičku ili kontrolnu kolonoskopiju.

Kolonoskopije su radila 4 endoskopičara sa iskustvom u endoskopiji od minimalno 3-25 godina na optičkom videosistemu *Olympus* ili *Fuji*.

Nakon kreiranja baze podataka urađena je statistička analiza svih urađenih kolonoskopija u odnosu na starosnu dob, razlog pregleda, vreme od operacije i kolonoskopski nalaz na prvoj pregledu rađenom kod nas kao i na ponovljenim kolonoskopijama. Izdvojene su osobe koje su male uredan kolonoskopski nalaz na prvoj totalnoj dijagnostičkoj kolonoskopiji bez obzira na indikaciju i njihovi podatci su ubačeni u bolnički informacioni sistem IOV u cilju provere da li su se u periodu od kolonoskopije javljali na Onkološku Komisiju za tumore debelog creva na IOV ( tj. da li je u međuvremenu kod nekog dijagnostikovan kolorektalni karcinom) pod prepostavkom da svi bolesnici operisani od karcinoma kolorektuma sa teritorije Vojvodine treba da budu prikazani na ovoj Komisiji radi odluke o daljem tretmanu.

## 8.1 Uzorak

Telefonskim putem od strane lekara su kontaktirani oni koji su imali uredan nalaz na dijagnostičkoj kolonoskopiji i predloženo im je da učestvuju u ispitivanju uz detaljno objašnjenje cilja ispitivanja. Predočena je mogućnost da se ukoliko prihvate učešće u studiji kontrolna kolonoskopija uradi u analgosedaciji, detaljno im je objašnjena priprema za pregled (*Fortrans* pulvis po jedna kesica na 20 kg telesne mase rastopljena u litri vode, popiti 2 litre pre podne i 2 litre u večernjim satima na dan pripreme, što više tečnosti per os i na dan pripreme ne uzimati čvrstu hranu-dozvoljeni su samo čajevi, voda, bistri sokovi i procedena supa od povrća).

Svima je pre pregleda urađena kompletna krvna slika i INR a oni koji su rađeni u analgosedaciji imali su urađeni i EKG i ŠUK. Kolonoskopije urađene su u endoskopskom kabinetu Klinike za internu onkologiju IOV na video sistemu *Olympus*. Sve lezije videne na kolonoskopiji su bioptirane ili elekoresecirane i poslate na patohistološki pregled. Svaki kolonoskopski nalaz sadrži vreme trajanja intervencije (vreme potrebno za intubaciju cekuma, vreme izvlačenja aparata), pripremljenost kolona za pregled, opis lezija po lokalizaciji i veličini-u odnosu na veličinu otvorenog bioptičkog forcepsa koji je 8 mm kao i intenzitet bola pri pregledu na skali od 0-10 ukoliko i svi ispitanici su popunjavali anketni upitnik..

Oni koji nisu prihvatili da urade kontrolnu kolonoskopiju su zamoljeni sa telefonski odgovore na pitanja iz anketnog upitnika o znanjima i stavovima o CRC i promenama životnih navika u periodu od predhodne kolonoskopije do momenta kontakta (navike u ishrani, unos alkohola, pušenje, stavovi prema skriningu, saznanja o kolorektalnom karcinomu, iskustva sa sadašnjem i predhodnom kolonoskopijom), telesna težina i visina.

Upitnik sadrži i deo koji se odnosi na demografske podatke (pol, uzrast, stručna sprema, bračno stanje, porodična anamneza u smislu karcinoma). Pre ponovljene kolonoskopije bolesnici su usmeno i pismeno obavešteni o ciljevima istraživanja i potpisali informisani pristanak za učešće u ispitivanju kao i saglasnost za analgosedaciju nakon razgovora sa anesteziologom ukoliko je intervencija rađena u analgosedaciji.

## 8.2 Kriterijumi za uključivanje u studiju

- ❖ osobe starije od 40 godina koje su u periodu 2005-2011. uradile totalnu kolonoskopiju na IOV bez obzira na indikaciju i imale negativan nalaz u smislu adenoma i CRC
- ❖ potpisan informisani pristanak

### 8.3 Kriterijumi za isključivanje

- ❖ ispitanici kod kojih su nakon primarne kolonoskopije dijagnostikovani CRC ili adenomi
- ❖ oni kod kojih na prvom ili ponovljenom pregledu nije urađena totalna kolonoskopija
- ❖ oni koji nisu postpisali informisani pristanak

### 8.4 Statistička obrada podataka

Za statističku obradu podataka korišćen je programski paket *Statistical Package for Social Sciences* - SPSS 21. Numerička obeležja su prikazana putem srednjih vrednosti (aritmetička sredina) i mera varijabiliteta (opseg vrednosti, standardna devijacija), a atributivna obeležja korišćenjem frekvencija i procenata.

Komparacija vrednosti numeričkih obeležja između dve grupe vršena je primenom Studentovog t-testa, odnosno neparametrijskog *Mann-Whitney* testa. Testiranje razlike frekvencija atributivnih obeležja vršeno je primenom  $\chi^2$  testa. Ispitivanje povezanosti dva obeležja vršeno je primenom *Pirsonovog* koeficijenta korelacije.

U cilju ispitivanja povezanosti dva ili više obeležja, odnosno generisanja adekvatnih statističkih modela, korišćena je multivarijantna regresiona analiza. Statistički značajnim se smatraju vrednosti nivoa značajnosti  $p < 0.05$ . Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.



## 9. REZULTATI

### 9.1 Rezultati retrospektivne analize dijagnostičkih kolonoskopija

Od ukupno 2750 dijagnostičkih pregleda urađenih u periodu od 7 godina 1417 ( 51.5%) bolesnika je imao pozitivne nalaze u smislu polipa ili karicnoma dok je 1333 (48.5%) imalo uredne nalaze u tom smislu.

#### 9.1.1 Starosna i polna struktura/dijagnostičke kolonoskopije

Od ukupno 2750 dijagnostičkih pregleda urađenih u periodu od 7 godina 1417 ( 51.5%) bolesnika je imao pozitivne nalaze u smislu polipa ili karicnoma dok je 1333 (48.5%) imalo uredne nalaze u smislu karinoma i polipa. Prosečna starost je bila 58.67 godina ( 17-97) Pregledano je ukupno 1447 žena prosečne starosti 57.64 godine i 1303 muškarca prosečne starosti 59.92 godine

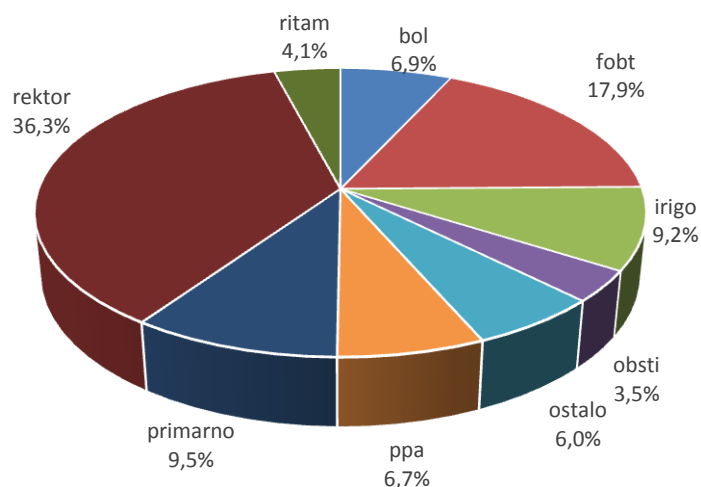
TABELA br.4 starosna i polna stuktura na dijagnostičkim kolonoskopijama

	N (%)	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
muskarci ( godine)	1303 (52,7%)	18	97	59.82	13.063
žene (godine)	1447( 47.3%)	17	87	57.64	13.120
ukupno (godine)	2750 ( 100%)	17	97	58.67	13.136
Valid N (listwise)	1303				

### 9.1.2. Indikacije za dijagnostičke kolonoskopije

Najčešća indikacija za pregled na ukupnom broju bolesnika je bila rektoragija kod 997 (36.3%) bolesnika a zatim pozitivan test na okultno krvarenje ( FOBT) kod 493 ili 17.9%.

GFRAFIKON br 2: indikacije za kolonoskopije



### 9.1.3. Razlozi dijagnostičkih kolonoskopija po polu i starosti

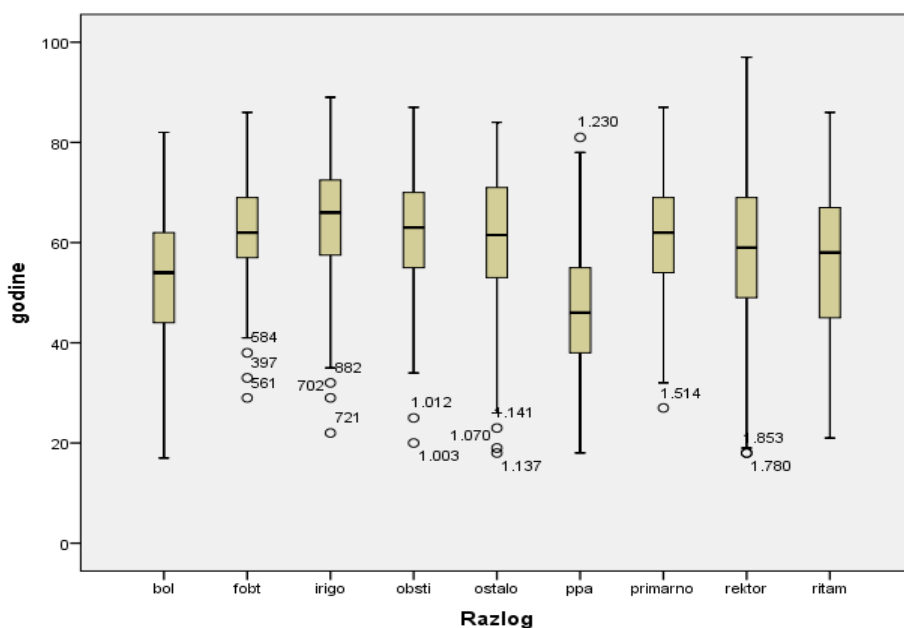
U odnosu na razlog pregleda postoji statistički značajna razlika u distribuciji razloga dijagnostičkih kolonoskopija u odnosu na pol ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=64,864$ ;  $p=0,000$ ).

Kod žena je statistički značajnije kao razlog kolonoskopije bio zastupljen bol u trbuhu kao i poremećaj ritma stolice dok je na ukupnom broju muškaraca najčešći razlog kolonoskopije bilo ispitivanje u smisli traženja primarnog ishodišta predhodno dijagnostikovanih sekundarnih depozita.

TABELA br.5. Razlozi dijagnostičkih kolonoskopija po polu

		Razlog																			
		Bol		fobt		irigo		Obsti		ostalo		ppa		primarno		rektor		ritam		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Po I	žene	121	63,7%	267	54,2%	116	46,0%	53	55,2%	114	68,7%	98	53,6%	95	36,5%	512	51,4%	72	63,7%	1.448	52,7%
	muškarci	69	36,3%	226	45,8%	136	54,0%	43	44,8%	52	31,3%	85	46,4%	165	63,5%	485	48,6%	41	36,3%	1.302	47,3%
	Ukupno	190	100,0%	493	100,0%	252	100,0%	96	100,0%	166	100,0%	183	100,0%	260	100,0%	997	100,0%	113	100,0%	2.750	100,0%

GRAFIKON br 5 :razlozi kolonoskopije po godinama starosti:



Analizom razloga kolonoskopije u odnosi na starosnu dob postoji statistički značajna razlika u starosti pacijenata u odnosu na razlog pregleda (ANOVA test,  $F=42,484$ ;  $p=0,000$ )

Bonferroni post hoc testom utvrdili smo da su bolesnici koji su kao razlog kolonoskopije imali pozitivnu porodičnu anamezu statistički značajno mlađi -prosečne starosti 46.57 godina u odnosu na bolesnike sa svim ostalim razlozima ( $p=0,000$ ). Takođe, utvrđeno je da su bolesnici kojima je indikacija za kolonoskopiju bila bol u truhu statistički značajno mlađi od svih ostalih pacijenata ( $p=0,000$ ) osim onih sa pozitivnom porodinom anamezom ( ppa) i poremećajem ritma stolice.

Pacijenti koji su kao razlog kolonoskopije imali pozitivan test na okultno krvarenje ( fobt) su statistički značajno stariji od pacijenata koji su kao razlog pregleda imali bol u truhu, rektoragiju, pozitivnu porodičnu anamnezu i poremećaj ritma stolice. ( $p=0,000$ ).

### 9.1.4. Nalazi na dijagnostičkim kolonoskopijama po polu

Na ukupnom broju ispitanika bez obzira na razlog pregleda dijagnostikovano je ukupno 699 karicnoma debelog creva, polipi su dijagnostikovani kod 686 kolonoskopiranih a ukupno 405 osoba je na endoksoksom pregledu imalo uredan nalaz.

Analizom nalaza po polu zabeležena je statistički značajna razlika u distribuciji nalaza u odnosu na pol ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=115,136$ ;  $p=0,000$ ).

Kod žena je statistički značajnije zastupljena dijagnoza iritabilnog kolona (ibs) i divertikuloze u odnosu na ostale a kod muškaraca je dominantni nalaz bio u pravcu karicnoma debelog creva.

TABELA br.6 nalaz na dijagnostičkim kolonoskopijama u odnosu na pol

	Nalaz																			
	Bo		ca		divert		FAP		hemor		lbs		idb		ostalo		polipi		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
p ženski	242	59,8	298	42,6	79	67,5	7	46,7	232	54,3	169	72,5	45	58,4	66	72,5	310	45,2	1.448	52,7
o muški	163	40,2	401	57,4	38	32,5	8	53,3	195	45,7	64	27,5	32	41,6	25	27,5	376	54,8	1.302	47,3
l Ukupno	405	100,0	699	100,0	117	100,0	15	100,0	427	100,0	233	100,0	77	100,0	91	100,0	686	100,0	2.750	100,0

### 9.1.5 Nalazi na dijagnostičkim kolonoskopijama po starosti

Analazom kolonoskopskih nalaza u zavisnosti od starosti ispitanika utvrđena je statistički značajna razlika u starosti pacijenata u odnosu na nalaz. (ANOVA test,  $F=60,825$ ;  $p=0,000$ )

Bonferronim post hoc testom utvrđeno je da su bolesnici kod kojih je dijagnostikovano kolorektalni karicnom (ca) statistički značajno stariji (prosečna starost 64.7 godina) od svih ostalih pacijenata osim onih kod kojih je vodeći nalaz nakon kolonoskopije bila divertikuloza kolona (prosečna starost 67.06 godina) ( $p=0,000$ ). Starost bolesnika sa polipima je 59.9 godina a onih koji su imali uredan nalaz 57.15 dok su bolesnici koji su imali hemoroide prosečne starosti 52.7 godina a iritabilni kolon 50.83.

TABELA BR 7 Kolonoskopski nalaz u odnosu na godine

	N	Prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
Bo	405	57,15	12,434	55,93	58,36	19	84
Ca	699	64,70	10,902	63,89	65,51	27	97
Divert	117	67,06	8,156	65,57	68,55	49	89
FAP	15	54,53	17,108	45,06	64,01	24	78
Hemor	427	52,74	13,105	51,50	53,99	17	87
Ibs	233	50,83	13,091	49,14	52,52	18	81
Idb	77	51,36	17,380	47,42	55,31	18	82
Ostalo	91	53,76	11,991	51,26	56,26	29	81
Polipi	686	59,90	11,883	59,01	60,79	19	86
Ukupno	2.750	58,67	13,135	58,18	59,16	17	97

Bolesnici sa divetrikulozom su statistički značajno stariji od svih ostalih pacijenata osim onih sa karicnomom ( $p=0,000$ ) a pacijenti sa hemoroidima, iritabilnim kolonom i inflamatornim bolestima creva su statsitički značajno mlađi od pacijenata sa karicnomom, polipima, divetrtikulozom i urednim nalazom. ( $p=0,000$ )

#### 9.1.6. Analiza nalaza dijagnostičkih kolonoskopija u odnosu na razlog

Najveći broj ispitanika (29.4%) bolesnika koji su imali uredne nalaze su na kolonoskopiju upućivani zbog pozitivnog testa na okultno krvarenje, u cilju traženja primarnog ishodišta sekundarnih depozita (21%) a zatim zbog pozitivne porodične anameze (10.6) u smislu kolorektalnog karcinoma, polipi su u najvišem broju dijagnostikovani kod osoba koje su imale pozitivan FOBT 28.0% ili rektoragiju 38.8% . Kod 43.3% osoba sa rektoragijom i 21.3% onih sa pozitivnim nalazom na kolonografiji je dijagnostikovao karcinom debelog creva.

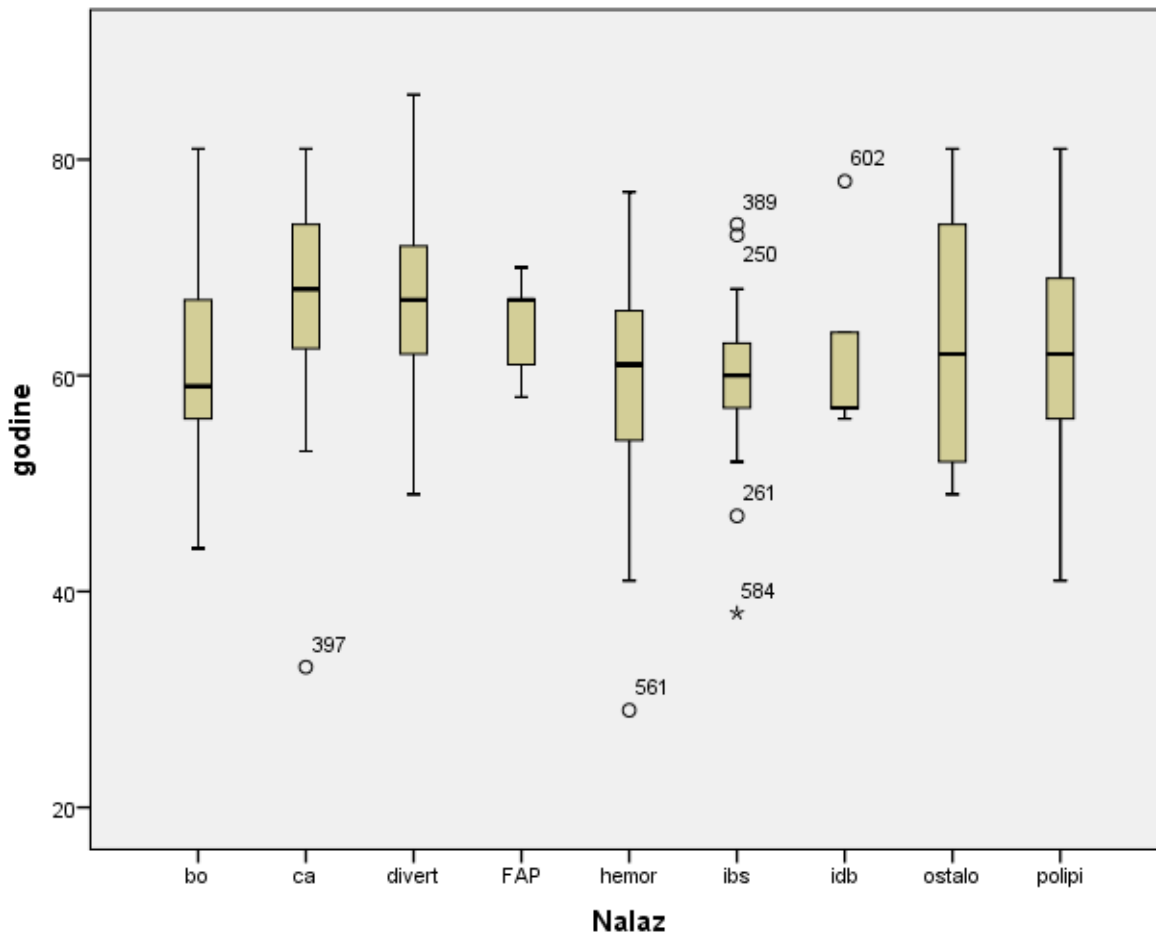
TABELA br 8:nalazi na kolonoskopijma u odnosu na razlog pregleda

	Nalaz																				
	uredan		karicnom		divert		FAP		hemor		ibs		idb		ostalo		polipi		Ukupno		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
bol	25	6,2	11	1,6	8	6,8	1	6,7	26	6,1	68	29,2	2	2,6	13	14,3	36	5,2	190	6,9	
fobt	119	29,4	27	3,9	46	39,3	5	33,3	73	17,1	21	9,0	5	6,5	5	5,5	192	28,0	493	17,9	
R a z l o g	irigo	15	3,7	149	21,3	7	6,0	0	0,0	5	1,2	12	5,2	2	2,6	3	3,3	59	8,6	252	9,2
obsti	24	5,9	20	2,9	1	0,9	0	0,0	6	1,4	12	5,2	1	1,3	10	11,0	22	3,2	96	3,5	
ostalo	39	9,6	58	8,3	5	4,3	1	6,7	17	4,0	4	1,7	4	5,2	19	20,9	19	2,8	166	6,0	
ppa	43	10,6	4	0,6	1	0,9	5	33,3	47	11,0	33	14,2	1	1,3	5	5,5	44	6,4	183	6,7	
primarno	85	21,0	99	14,2	5	4,3	1	6,7	23	5,4	9	3,9	3	3,9	3	3,3	32	4,7	260	9,5	
rektor	41	10,1	306	43,8	39	33,3	2	13,3	225	52,7	37	15,9	55	71,4	26	28,6	266	38,8	997	36,3	
ritam	14	3,5	25	3,6	5	4,3	0	0,0	5	1,2	37	15,9	4	5,2	7	7,7	16	2,3	113	4,1	
Ukupno	405	100,0	699	100,0	117	100,0	15	100,0	427	100,0	233	100,0	77	100,0	91	100,0	686	100,0	2.750	100,0	

### 9.1.6.1 Analiza nalaza dijagnostičkih kolonoskopija u odnosu na FOBT

U okviru skrininga kolorektalnih karinoma nakon pozitivnog testa stolice na okultno krvarenje urađeno je 493 kolonoskopija, polipi su nađeni kod 192 ( 39.1% ) osobe prosečne starosti 62.37 godina, 27 karinoma debelog creva kod osoba prosečne starosti 66.89 godina a nakon pozitivnog FOBT kod 199 osoba starosti 61.36 nalaz je bio uredan. 32,2% žena koje su upućene na pregled zbog FOBT je imao uredan nalaz a polipi su nađeni kod 28.4% kolonoskopiranih bolesnika. U muškoj populaciji najzastupljeni su polipi koji su dijagnostikovani kod 51.8% što je i najčešći nalaz na kolonoskopiji kod muškaraca u okviru skrininga kolorektalnog carcinoma FOBT. Analizom kolonoskopskih nalaza nakon urađenog FOBT nije bilo statistički značajne razlike u nalazima po dobnim grupama između muškaraca i žena.

GRAFIKON br 6: analiza nalaza po godinama i kolonoskopskom nalazu kod FOBT



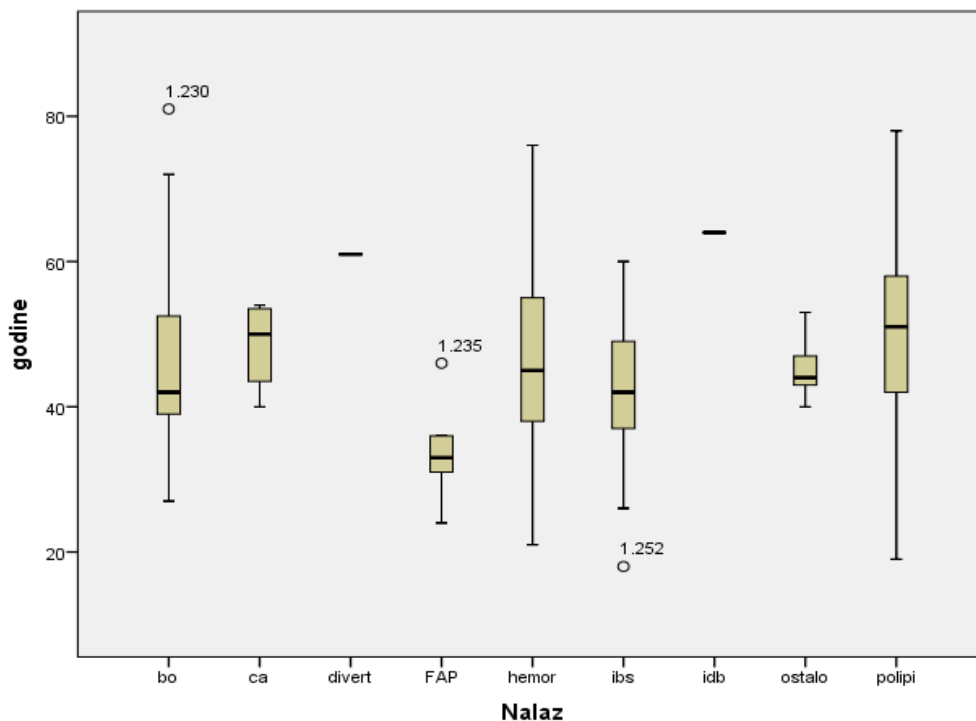
Dvofaktorskom analizom varijanse utvrdili smo statistički značajnu razliku u starosti pacijenata u zavisnosti od vrste nalaza ( $F=2,835$ ;  $p=0,004$ ) kod pacijenata sa FOBT. Bolesnici koji su upućeni na pregled zbog pozitivnog FOBT i kod kojih je dijagnostikovana kolorektalna karcinom su statistički značajno stariji u odnosu na bolesnike koji su upućeni iz istog razloga i imali kao konačan nalaz na kolonoskopiji hemoroidalnu bolest. ( 66.89 vs 60.15 godina  $p=0,023$ ). Osobe sa pozitivnim FOBT kod kojih su dijagnostikovani polipi su statistički značajni mlađi u odnosu na osobe sa istom uputnom dijagnozom kod kojih je dijagnostikovana divetrikuloza. ( 62.37 godina vs 67.11 godina  $p=0,035$ ).

#### 9.1.6.2 Analiza nalaza dijagnostičkih kolonoskopija u odnosu na pozitivnu porodičnu anamnezu

U periodu 2005-2011. urađeno je 183 kolonoskopije kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamezom u smislu kolorektalnog karcinoma. Prosečna starost ove grupe pacijenata je bila 46,57 godina, dijagnostikovano je 44 osobe sa polipima (prosečne starosti 51.02 godine) i 4 karcinoma ( prosečna starost 48.5 godina) kao i 5 osoba sa familijarom adenomatoznom polipozom koji su

statistički značajno mlađi u odnosu na ostale ( prosečna starost 34 godine, žene 31 a muškarci 38.5 godina)

GRAFIKON br 7: analiza nalaza po godinama i kolonoskopskom nalazu kod osoba sa pozitivnom potodičnom anamnezom



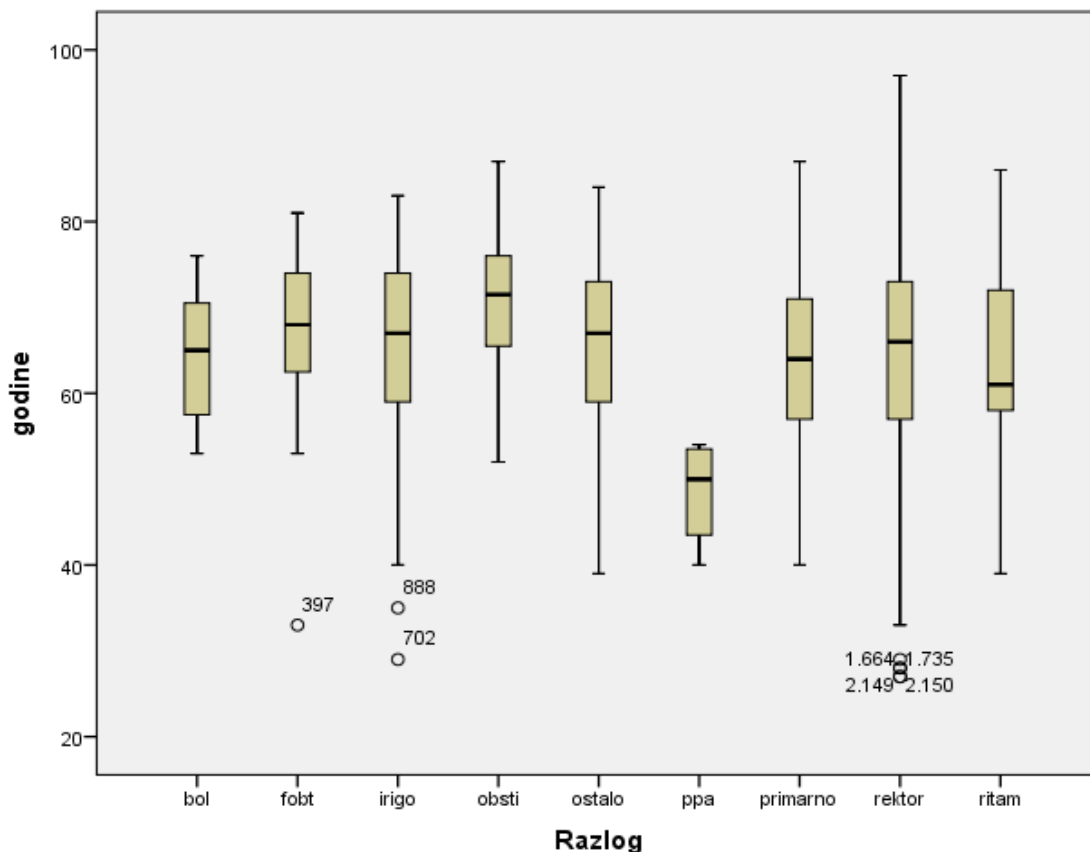
Dvofaktorskom analizom varijanse utvrdili smo statistički značajnu razliku u starosti pacijenata u zavisnosti od vrste nalaza ( $F=2,605$ ;  $p=0,010$ ) kod pacijenata sa PPA, dok statistički značajne razlike u nalazima po starosti nije bilo između muškaraca i žena.

### 9.1.7 Analiza razloga dijagnostičkih kolonoskopija u odnosu na pozitivan nalaz u smislu karcinoma

U periodu od 7 godina kod 699 preglednih ( 298 žena prosečne starosti 63,72 godine i 401 muškarca prosečne starosti 65.43) je dijagnostikovano karcinom. Kod 11 ( 3.4%) žena i 27 ( 3.9%) muškaraca karcinom je dijagnostikovano u skiningu kolorektalnog karcinoma a najčešći razlog javljanja na kolonoskopiju nakon koje je dijagnostikovano karcinom debelog creva u muškoj populaciji su rektoragija (44,1%) i patološki nalaz na kolonografiji (22.1%) a kod žena takođe rektoragija kao vodeći simptom kod 44% i patološki nalaz na irigografiji u 19.7%.



GRAFIKON br 8 : analiza razloga kolonoskopije kod dijagnostikovanog karcinoma

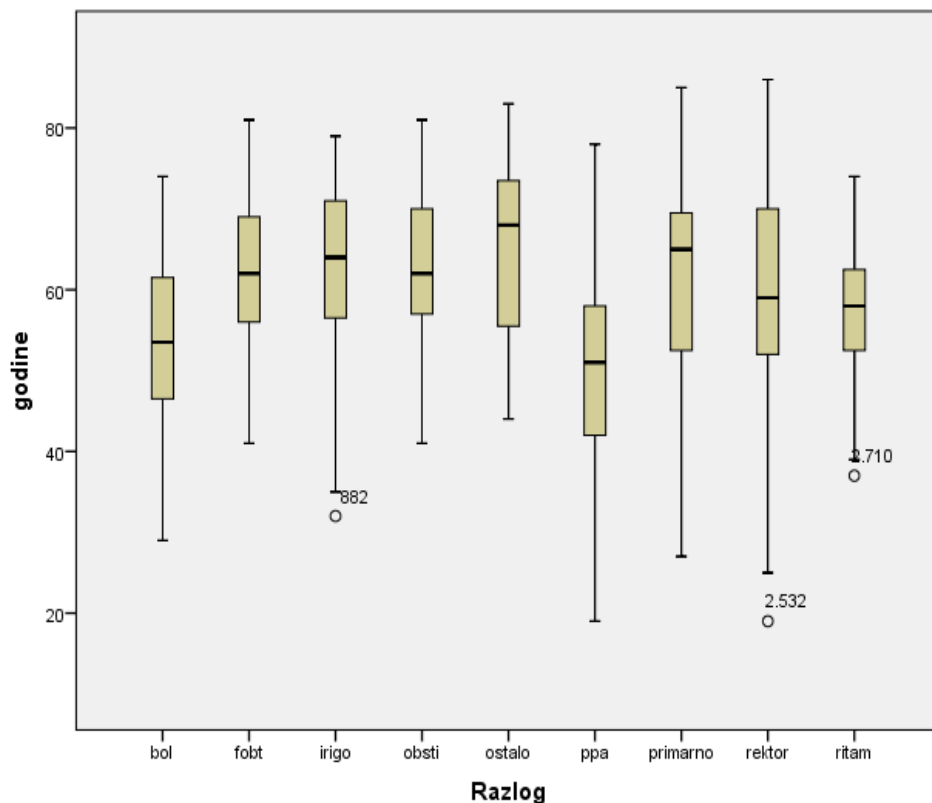


Dvofaktorskom analizom varijanse utvrdili smo statistički značajnu razliku u starosti pacijenata u zavisnosti od razloga. Pacijenti sa pozitivnom porodičnom anamezom i dijagnostikovanim karcinomom kolorektuma su statistički značajno mlađi u odnosu na ostale ( $F=2,212$ ;  $p=0,032$ ). Statistički značajne razlike u starosti bolesnika sa karcinomom u odnosu na razlog javljanja na pregled nije bilo između muškaraca i žena.

### 9.1.8 Analiza razloga dijagnostičkih kolonoskopija u odnosu na pozitivan nalaz u smislu polipa

Dijagnostikovano je ukupno 686 osoba sa polipima prosečne starosti 59.9 godina u okviru dijagnostičkih kolonoskopija. Polipi su nađeni kod 310 žena (prosečne starosti 58.51 godinu) i 376 muškaraca (prosečne starosti 61.05 godina). Najčeći razlog javljanja na kolonoskopiju kod osoba ženskog pola kod kojih su nađeni polipi su rektoragija (41.6%) i pozitivan FOBT (26.2%) a u muškoj populaciji najčešći razlog je rektoragija (34.9%) i pozitivan FOBT kod 32.4%.

GRAFIKON br 9: razlozi kolonoskopije i godine kod kojih su dijagnostikovani polipi



Dvofaktorskom analizom varijanse utvrdili smo statistički značajnu razliku u starosti pacijenata u zavisnosti od razloga ( $F=7,111$ ;  $p=0,000$ ) kod pacijenata sa polipima. Oni sa pozitivnom porodičnom anamezom i polipima su statistički značajno mlađi u odnosu na ostale osim onih koji su se na pregled javili zbog bola u truhu i poremećaja ritma stolice. Statistički značajne razlike u starosti u razlogu javljanja kod osoba sa dijagnostikovanim polipima nije bilo između muškaraca i žena.

### 9.1.9. Analiza polipa na dijagnostičkim kolonoskopijama

Kod 686 kolonoskopiranih u periodu od 7 godina dijagnostikovano je ukupno 1776 polipa i to 681 (38.3%) u ženskoj i 1095 (61.7%) u muškoj populaciji. Morfološki najzastupljeniji su sesilni polipi 69,7% (n.1238), pedunatnih je bilo 19,7% (n.350) a flat lezija 10,6% (n.188). Najveći broj polipa dijagnostikovano je u životnoj dobi između 60-69 godina (30,9%), 50-59 godina (27,3%) i 70-79 godina života (26,3%).

GRAFIK br 10: distribucija polipa po godinama

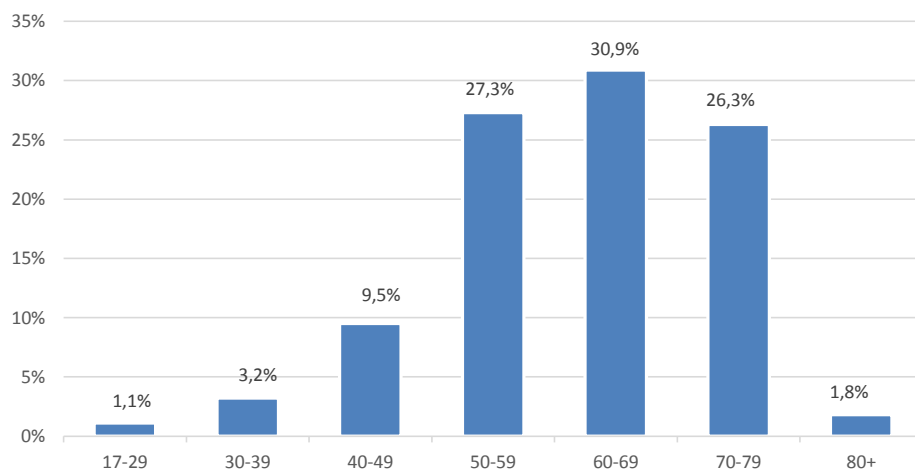


TABELA br,9 lokalizacija polipa

lokalizacija	broj	%
ascend	239	13,5
cekum	82	4,6
descen	96	5,4
hep.fl.	44	2,5
lij.fl,	29	1,6
reksigma	70	3,9
rectum	492	27,7
sigma	634	35,7
transv	90	5,1
ukupno	1.776	100,0

TABELA br. 10 distrubucija polipa polu i loklizaciji

	Pol					
	ženski		Muški		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Distalni	545	80,0%	776	70,9%	1.321	74,4%
prox	136	20,0%	319	29,1%	455	25,6%
Ukupno	681	100,0%	1.095	100,0%	1.776	100,0%

Ukoliko se lokalizacija polipa podeli samo na proksimalne u koje spadaju desni kolon i distalne koji pod druzumevaju levi kolon i rektum dobija se statistički značajniji broj žena sa lokalizacijom polipa u distalnom delu debelog creva u odnosu na proksimalni ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=18,495$ ;  $p=0,000$ ).

TABELA br. 11 lokalizacija polipa po polu u odnosu na levi,desni kolon i rektum

	Pol					
	ženski		Muški		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
LEVI	310	45,5%	519	47,4%	829	46,7%
DESNI	136	20,0%	319	29,1%	455	25,6%
REKTUM	235	34,5%	257	23,5%	492	27,7%
Ukupno	681	100,0%	1.095	100,0%	1.776	100,0%

Ukoliko se svi polip grupišu u odnosu na lokalizaciju na desni kolon ( cekum,ascendens, hepaticna fleksura i transverzum), levi kolon ( lijenana fleskura,descendentni kolon i sigma) i rektum ( rekotosigmoidni prelaz i rektum) i analiziraju u odnosu na pol dobija se statistički značajniji broj žena u odnosu na muškarce koje imaju polipe u rektumu u odnosu na muškarce ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=32,538$ ;  $p=0,000$ ).

TABELA br. 12 distribucija polipa po godinama lokalizaciji

	Godine														Ukupno	
	17-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70-79		80+			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
distalni	7	36,8%	24	42,1%	70	41,7%	226	46,7%	254	46,3%	230	49,3%	18	56,3%	829	46,7%
proximalni	2	10,5%	7	12,3%	23	13,7%	108	22,3%	161	29,3%	147	31,5%	7	21,9%	455	25,6%
rektum	10	52,6%	26	45,6%	75	44,6%	150	31,0%	134	24,4%	90	19,3%	7	21,9%	492	27,7%
Ukupno	19	100,0%	57	100,0%	168	100,0%	484	100,0%	549	100,0%	467	100,0%	32	100,0%	1.776	100,0%

Analiza distribucije polipa po dobnim grupama ukazuje da postoji statistički značajna razlika u distribuciji (distalni-proksimalni-rektum) u odnosu na dobne grupe. ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=79,963$ ;  $p=0,000$ ). Kod mlađih dobnih grupa statistički značajnije su zastupljeni polipi u rektumu.

TABELA br. 13 patohistološki (PH) nalaz polipa

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
at	777	43.8	43.8	43.8
atv	405	22.8	22.8	66.6
av	141	7.9	7.9	74.5
ca	60	3.4	3.4	77.9
hip	188	10.6	10.6	88.5
ostalo	180	10.1	10.1	98.6
seratni	25	1.4	1.4	100.0
Total	1776	100.0	100.0	

Ukoliko se pacijenti po karakteristikama polipa : veličini ( 10 mm i više), PH nalaz (vilozna komponenta, visoki stepen displazije) i tri ili više adenoma kod jednog bolesnika podele u grupu visokog i niskog rizika na našem material se dobija podjednaka distribucija bolesnika sa visoko (n. 532-51%) i nisko rizičnim polipima (n.512.- 49%)

TABELA br .14. Podela polipa po stepenu rizika u odnosu na pol

	Pol					
	Ženski		muški		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Low	242	55,5%	270	44,4%	512	49,0%
Rizik High	194	44,5%	338	55,6%	532	51,0%
Ukupno	436	100,0%	608	100,0%	1.044	100,0%

Statistički je značajno više muškaraca sa visokim rizikom u odnosu na žene ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=12,511$ ;  $p=0,000$ ).

TABELA br .15 rizik u odnosu na starosne grupe

	Godine															
	17-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70-79		80+		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
R Low	11	64,7%	24	49,0%	62	61,4%	144	50,0%	128	42,4%	132	50,2%	11	45,8%	512	49,0%
i High	6	35,3%	25	51,0%	39	38,6%	144	50,0%	174	57,6%	131	49,8%	13	54,2%	532	51,0%
z																
i Ukupno	17	100,0%	49	100,0%	101	100,0%	288	100,0%	302	100,0%	263	100,0%	24	100,0%	1.044	100,0%
k																

Postoji statistički značajan razlika između dobnih grupa u odnosu na nivo rizika ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=13,528$ ;  $p=0,035$ ). Pacijenti u dobi 60-69 statistički značajno češće imaju visoki rizik u odnosu na ostale dobne grupe.

TABELA br. 16. multivarijantna analiza rizika za uznapredovale adneoma u odnosu na godine, pol i lokalizaciju

		p	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
<b>Pol</b>	<b>Muški</b>	<b>0,001</b>	<b>1,00<sup>a</sup></b>		
	<b>Ženski</b>		<b>1,537</b>	<b>1,191</b>	<b>1,982</b>
Godine	17-29		1,00 <sup>a</sup>		
	30-39	0,325	1,782	0,564	5,628
	40-49	0,910	1,064	0,361	3,134
	50-59	0,360	1,617	0,578	4,524
	60-69	0,144	2,152	0,769	6,017
	70-79	0,475	1,458	0,519	4,098
	80+	0,217	2,249	0,620	8,156
	<b>Prox</b>	<b>0,000</b>	<b>1,724</b>	<b>1,295</b>	<b>2,295</b>
	<b>Distalni</b>		<b>1,00<sup>a</sup></b>		

<sup>a</sup>Referentnavrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI - Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

Multivarijantnom analizom kao statistički značajan prediktor za pojavu polipa visokog nivoa rizika dobili smo pol i lokalizaciju polipa ( proksimalni/distalni). Statistički značajan prediktor za pojavu visokog nivoa rizika dobili smo pol sa OR=1,573, što znači da muškarci imaju 1,573 puta veću šansu da imaju visoki rizik u odnosu na žene. Najjači prediktor je prox-distalni, pacijeni sa proksimalnom lokalizacijom imaju 1,724 puta veću šansu za visoki rizik u odnosu na one sa distalnom lokalizacijom.

TABELA br. 17 veličina polipa u odnosu na PH nalaz

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
At	234	10,49	8,291	9,42	11,56	5	40
Ath	27	12,96	9,015	9,40	16,53	5	35
Atl	517	9,39	5,150	8,95	9,84	0	50
Atv	46	9,57	4,574	8,21	10,92	5	25
Atvh	51	19,80	15,619	15,41	24,20	5	55
Atvl	307	13,03	9,648	11,95	14,11	5	55
Av	17	17,94	10,761	12,41	23,47	10	55
Avh	18	18,06	12,735	11,72	24,39	5	55
Avl	106	15,57	11,325	13,39	17,75	5	55
Ca	60	22,75	11,215	19,85	25,65	10	55
hiperpl	187	15,46	3,480	7,07	8,37	5	25
Nb	131	6,56	3,287	6,00	7,13	5	20
seratni	25	10,40	4,983	8,34	12,46	5	20
Ukupno	1726	11,18	8,585	10,78	11,59	0	55

At tubularni adenom, atl tubularni adenom sa niskim stepenom displazije, ath tubularni adenoma sa visokim stepenom displazije, av- vilozni adenom, avl sa niskim stepenom displazije, atvh sa visokim stepenom displazije, atv tubulovilozni adenom, atvl sa niskim, atvh sa visokim stepenom displazijeca- karcinom

Postoji statistički značajna razlika u veličini polipa u odnosu na PH nalaz (ANOVA,  $F=30,162$ ,  $p=0,000$ )

Bonferroni post hoc testom je utvrđeno da su polipi vilozni adenoma (av) statistički značajno veći od tubularnih adenoma (at) ( $p=0,013$ ), tubularnih adenoma sa niskim stepenom displazije ( $p=0,001$ ), tubuloviloznih adenoma ( $p=0,014$ ) i hiperplastičnih polipa ( $p=0,000$ ) a vilozni adenomi sa visokim stepenom displazije su značajno veći od tubularnih adenoma ( $p=0,007$ ), tubularnih adenoma sa niskim stepenom displazije ( $p=0,000$ ), tubuloviloznih adenoma ( $p=0,014$ ) i hiperplastičnih polipa ( $p=0,000$ ), što se odnosi i na vilozne adenome sa niskim stepenom displazije u odnosu na tubularne adenome ( $p=0,000$ ), tubularne adenome sa niskim stepenom displazije, tubulovilozne adenome i hiperplastične polipe. Karcinomi u polipu su statistički značajno veći od tubularnih adenoma, tubuloviloznih adenoma, viloznih adenoma, seratnih polipa i hiperplastičnih polipa ( $p=0,000$ ).

### 9.1.10 Analiza karcinoma na dijagnostičkim kolonoskopijama

TABELA br. 18 lokalizacija karcinoma



	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
ascen	77	11.0	11.0	11.0
cekum	30	4.3	4.3	15.3
desce	32	4.6	4.6	19.9
hepfl	18	2.6	2.6	22.5
lijfl	13	1.9	1.9	24.3
Valid ostal	13	1.9	1.9	26.2
rekto	56	8.0	8.0	34.2
rektu	301	43.1	43.1	77.3
sigma	130	18.6	18.6	95.9
trans	29	4.1	4.1	100.0
Total	699	100.0	100.0	

U periodu na kolonoskopijama rađenim u cilju dijagnostike verifikovano je ukupno 699 maligniteta i to 686 karcinoma kolorektuma ( kod 298 žena prosečne starosti 64.7 god i 401 muškarca prosečne starosti 65.51 godinu,) i 13 ostalih: 6 ginekoloških karcinoma, 4 karcinoma prostate, po jedna metastaza karcinoma dojke i melanoma i jedan slučaj non *Hodgkin* limfoma.

Ukoliko se svi karcinomi grupišu u odnosu na lokalizaciju na desni kolon ( cekum,ascendens, hepatična fleksura i transverzum), levi kolon ( lijenana fleskura,descendentni kolon i sigma) i rektum ( rekotosigmoidni prelaz i rektum) i analiziraju nema statistički značajnerazlike distribuciji karcinoma u odnosu na pol ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=4,470$ ;  $p=0,215$ ).

TABELA br 19 lokalizacija karcinoma u odnosu na na pol

---



---

Pol

---

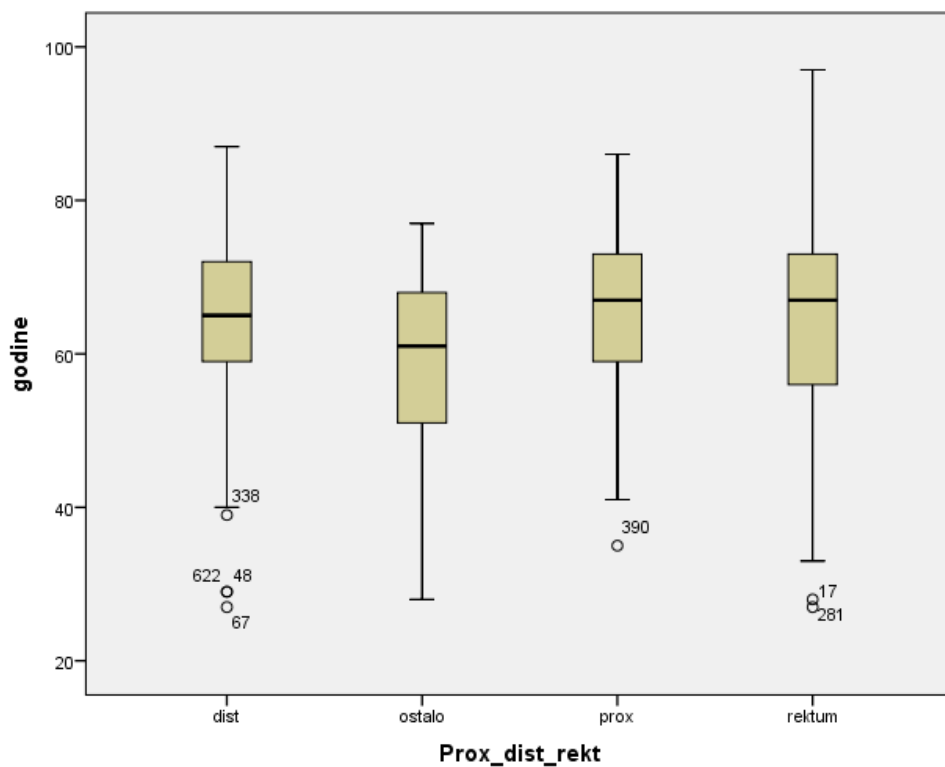
	ženski		muški		Ukupno		
	N	%	N	%	N	%	
	dist	82	27,5%	93	23,2%	175	25,0%
ostalo	8	2,7%	5	1,2%	13	1,9%	
prox_dist_rek	prox	59	19,8%	95	23,7%	154	22,0%
	rektum	149	50,0%	208	51,9%	357	51,1%
	Ukupno	298	100,0%	401	100,0%	699	100,0%

TABELA br 20 lokalizacija karcinoma ( proksimalni/distalni)

	Pol						
	ženski		Muški		Ukupno		
	N	%	N	%	N	%	
dist	231	77,5%	301	75,1%	532	76,1%	
ostalo	8	2,7%	5	1,2%	13	1,9%	
Prox_dist	prox	59	19,8%	95	23,7%	154	22,0%
	Ukupno	298	100,0%	401	100,0%	699	100,0%

Ukoliko se lokalizacija karcinoma podeli samo na proksimalne u koje spadaju desni kolon i distalne koji podrazumevaju levi kolon i rektum takodje nema statistički značajne razlike u distribuciji karcinoma u odnosu na pol ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=3,2110$ ;  $p=0,201$ ).

GRAFIK br 11 lokalizacija karcinoma u odnosu na starosnu dob



Ne postoji statistički značajna razlika u starosti pacijenata u odnosu na lokalizaciju karinoma debelog creva (ANOVA,  $F=2,295$ ,  $p=0,077$ )

## 9.2 ANALIZA NALAZA NA PONAVLJANIM KOLONOSKOPIJAMA

### 9.2.1 NALAZI NA PRVIM POSTOPERATIVNIM KOLONOSKOPIJAMA- REZULTATI KONTROLNIH KOLONOSKOPIJA ( RETROSPEKTIVNA STUDIJA)

#### 9.2.2 Uticaj pola i starosti na nalaz na prvoj postoperativnoj kolonoskopiji

GRAFIK br 12: lokalizacija primarnog tumora kod bolesnika na prvoj postoperativnoj kolonoskopiji

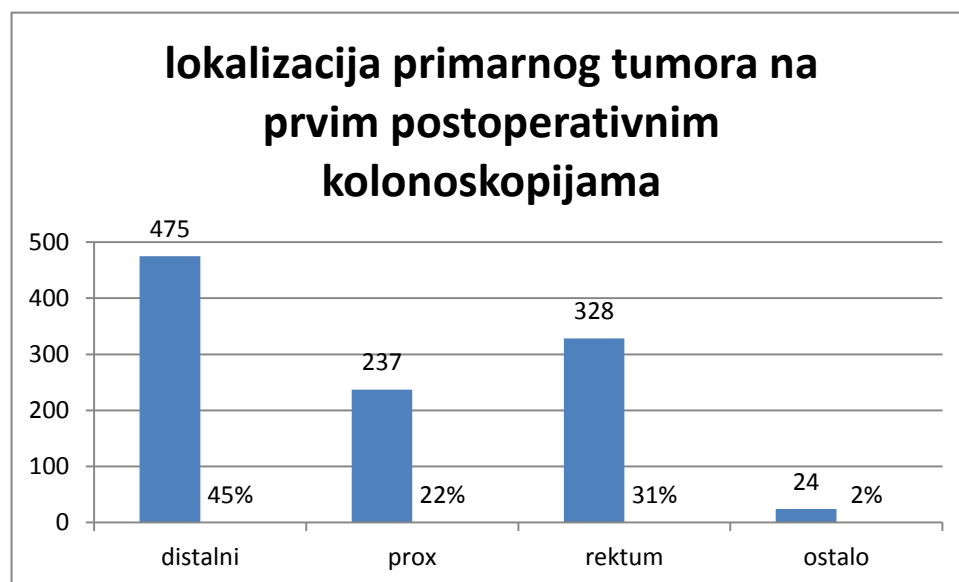


TABELA br 21: pozitivnost nalaza u odnosu na pol na prvoj postoperativnoj kolonoskopiji

		Pol					
		ženski		muški		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
	neg	322	74,7%	396	62,6%	718	67,5%
poz_neg1	poz	109	25,3%	237	37,4%	346	32,5%
	<b>Ukupno</b>	<b>431</b>	<b>100,0%</b>	<b>633</b>	<b>100,0%</b>	<b>1064</b>	<b>100,0%</b>

Muškarci statistički značajnije češće imaju pozitivan nalaz ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=17,252$ ;  $p=0,000$ ).

TABELA br.22 starost pacijenata na prvoj postoperativnoj kolonoskopiji u odnosu na pozitivnost nalaza

	N	Prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
neg	718	61,32	10,426	60,56	62,08	23	86
poz	346	64,21	8,845	63,27	65,14	36	89
Ukupno	1064	62,26	10,027	61,66	62,86	23	89

Pacijenti sa pozitivni rezultatima su statistički značajno stariji (T test,  $t=4,439$ ,  $p=0,000$ )

TABELA br.23 Multivarijantna analiza: uticaj pola i starost na doprinos pojavu pozitivnog nalaza na kontroli

	p	OR	95% CI	
			donja granica	gornja granica
<b>Pol</b>				
ženski		<b>1,00<sup>a</sup></b>		
muški	<b>0,000</b>	<b>1,646</b>	<b>1,252</b>	<b>2,166</b>
<b>Starost</b>	<b>0,000</b>	<b>1,027</b>	<b>1,013</b>	<b>1,041</b>

<sup>a</sup>Referentnavrednost; OR – Odds Ratio (unakrsni odnos šansi); CI – Confidence Interval - (interval poverenja), p – verovatnoća

U ovom modelu statistički značajan doprinos pojavi pozitivnog nalaza dala su oba posmatrana prediktora. Najjači prediktor je pol. Muškarci imaju 1,6 puta veću šansu (OR=1,646) od žena za pozitivan nalaz

**9.2.3 uticaj pola i starosti na nalaz polipa na prvoj postoperativnoj kolonoskopiji**

TABELA br.24 lokalizacija i veličina polipa na prvoj postoperativnoj kolonoskopiji

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
distaln	234	9,27	5,433	8,57	9,97	5	50
proksim	172	10,67	8,092	9,45	11,89	5	55
rektum	140	8,93	4,598	8,16	9,70	5	25
Ukupno	546	9,62	6,251	9,10	10,15	5	55

Postoji statistički značajna razlika u veličina polipa u odnosu na lokalizaciju (ANOVA,  $F=3,671$ ;  $p=0,026$ ) Bonferroni post hoc testom je utvrđeno da su polipi proksimalne lokalizacije statistički značajno veći od onih u rektumu ( $p=0,043$ )

TABELA br. 25 PH nalaz polipa na prvoj postoperativnoj kolonoskopiji

	N	%
(high grade dislazija)		
at	232(11)	42,5 (2)
atv	122(10)	22,3(1,8)
av	64(12)	11,7(2.2)
ser	8	1,5
hip	51	9,3
nb	58	10,6
ca	11	2.0
Ukupno	546	100,0

**9.2.4 analiza lokalizacije karcinoma i uticaj pola i starosti na njihovu pojavu na prvoj postoperativnoj kolonoskopiji**

TABELA br 26 lokalizacija karcinoma prema polu na prvoj postoperativnoj kolonoskopiji

	N	%
Anast	26	43,3
Distal	19	31,7
Prox	15	25,0
Ukupno	60	100,0

Anast-anastomoza, proksimalni, dist-distalni

TABELA br 27 karcinomi na prvoj postoperativnoj kolonoskopiji po lokalizaciji i godinama

	caprox_dist							
	Anast		distal		Proksi		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%	N	%
muški	19	73,1%	12	63,2%	8	53,3%	39	65,0%
Pol ženski	7	26,9%	7	36,8%	7	46,7%	21	35,0%
Ukupno	26	100,0%	19	100,0%	15	100,0%	60	100,0%

Ne postoji statistički značajna razlika u lokalizaciji karcinoma na prvoj postoperativnoj kolonoskopiji u odnosu na pol ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=1,671$ ;  $p=0,434$ ). Gledajući ukupno po polu statistički značajno više muškaraca (65%) ima ca u odnosu na žene (35%) ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=5,400$ ;  $p=0,020$ ).

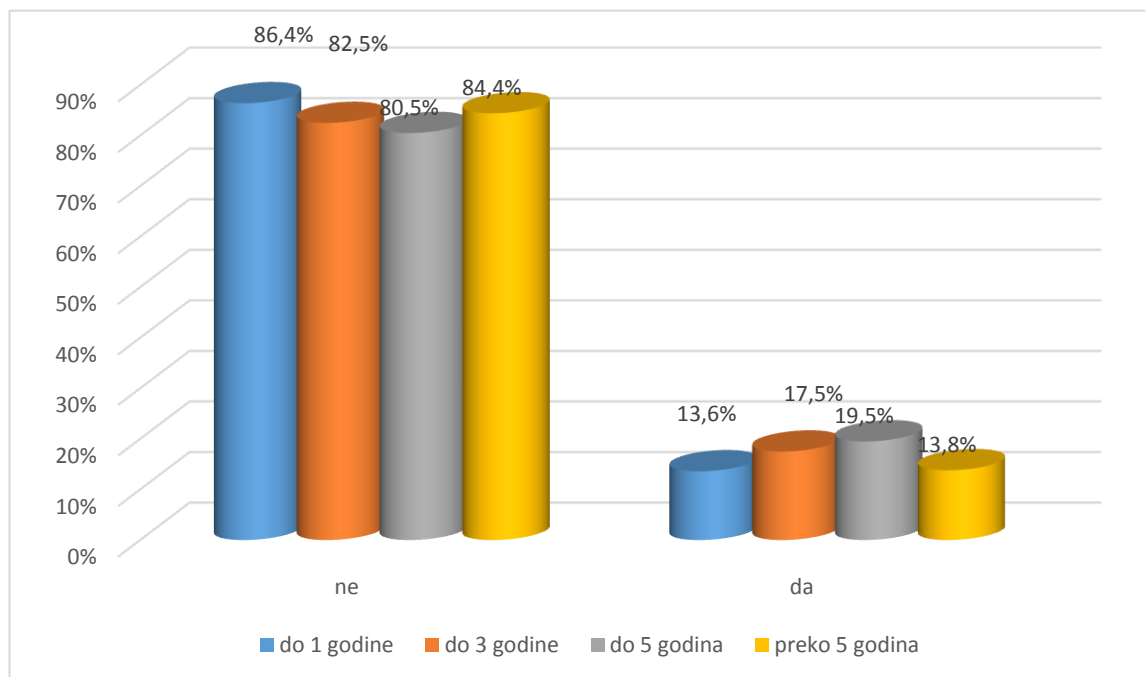
## 9.2.5 REZULTATI KONTROLNIH KOLONOSKOPIJA ( RETROSPEKTIVNA STUDIJA) U OKVIRU PRAĆENJA BOLESNIKA OPERISANIH OD KOLOREKTATALNOG KARCINOMA

### 9.2.6 analiza pojave polipa i karinoma na kontrolnim kolonoskopijama u odnosu na vreme od operacije

TABELA br 28. pozitivnost nalaza na kolonoskopiji u odnosu na vreme od operacije

		Vreme od prve postperativne kolonoskopije									
		do1 godine		do 3 godine		do 5 godina		preko 5 godina		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Ne		450	86,4%	259	82,5%	140	80,5%	119	86,2%	968	84,4%
Promene	Da	71	13,6%	55	17,5%	34	19,5%	19	13,8%	179	15,6%
	Ukupno	521	100,0%	314	100,0%	174	100,0%	138	100,0%	1147	100,0%

GRAFIKON br.13 pojava karcinoma u odnosu na vreme od operacije



Statistički je značajno više pacijenata sa karcinomom u periodu do 1 godine u odnosu na ostale posmatrane periode ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=36,115$ ;  $p=0,000$ ).



Ne postoji statistički značajna razlika u pojavi novih karcinoma promena u zavisnosti od prošlog vremena od operacije posmatranog po vremenskim grupama ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=4,817$ ;  $p=0,168$ )

TABELA br .29 pojava novih polipa u odnosu na vreme proteklo od operacije

	N	Prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
				do 1 godine	25		
do 3 godine	41	1,51	1,028	1,19	1,84	1	5
do 5 godina	30	1,33	0,606	1,11	1,56	1	3
preko 5 godina	13	1,23	0,439	0,97	1,50	1	2
Ukupno	109	1,40	,806	1,25	1,56	1	5

Nema statistički značajne razlike u broju polipa u odnosu na vreme proteklo od operacije posmatrano kroz vremenske periode (ANOVA,  $F=0,516$ ;  $p=0,672$ )

TABELA br. 30 lokalizacija karcinoma u odnosu na vreme proteklo od operacije

		Vreme od operacije									
		do 1 godine		do 3 godine		do 5 godina		preko 5 godina		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Karcinom lok	Anast	32	69,6%	10	71,4%	3	75,0%	0	0,0%	45	65,2%
	Dista	8	17,4%	2	14,3%	0	0,0%	5	100,0%	15	21,7%
	Prox	6	13,0%	2	14,3%	1	25,0%	0	0,0%	9	13,0%
	Ukupno	46	100,0%	14	100,0%	4	100,0%	5	100,0%	69	100,0%

Statistički je značajno više pacijenata sa karcinomima u periodu do 1 godine u odnosu na ostale posmatrane periode ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=36,115$ ;  $p=0,000$ ).

TABELA br. 31 Multivarijantna analiza uticaja promenljivih: pol, starost i vreme od operacije (kao grupe) na doprinos pojavi promene

		P	OR	95% CI	
				donja granica	gornja granica
<b>Pol</b>	<b>Ženski</b>	<b>0,025</b>	<b>1,00<sup>a</sup></b>		
	<b>Muški</b>		<b>1,457</b>	<b>1,048</b>	<b>2,026</b>
starost		0,475	1,006	0,990	1,022
do 1 godine			<b>1,00<sup>a</sup></b>		
vreme od operacije	do 3 godine	0,110	1,369	0,931	2,012
	<b>do 5 godina</b>	<b>0,041</b>	<b>1,605</b>	<b>1,020</b>	<b>2,525</b>
	preko 5 godina	0,949	1,018	0,589	1,760

U ovom modelu jedini statistički značajan doprinos pojavi promene dao je prediktor pol i prediktor vreme od operacije. Muškarci imaju 1,4 puta veću šansu (OR=1,457) od žena za pojavu promene. Pacijenti kod kojih je od operacije prošlo od 3 do 5 godina imaju 1,6 puta veću šansu za pojavu promene u odnosu na one kod kojih je prošla 1 godina (OR=1,605).

## 9.3 ISPITIVANA GRUPA –PROSPEKTIVNA STUDIJA

### 9.3.1. Analiza upitnika kod osoba koje nisu želele da urade kolonoskopiju

GRAFIK br.14 polna struktura pozvanih na kolonoskopiju koji su popunili upitnik

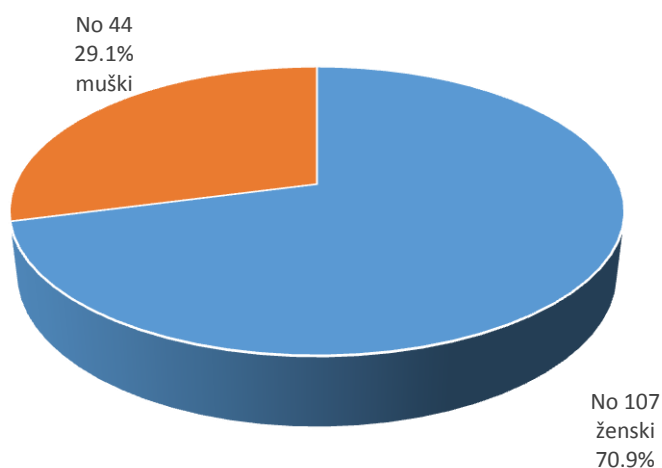


TABELA br.32 stepen obrazovanja u odnosu na odziv na kolonoskopiju

	Ponavljana kolonoskopija						
	ne		Da		Ukupno		
	N	%	N	%	N	%	
spremagr	niža i srednja	37	42,5%	30	46,9%	67	44,4%
	Viša	18	20,7%	4	6,3%	22	14,6%
	Visoka	32	36,8%	30	46,9%	62	41,1%
	Ukupno	87	100,0%	64	100,0%	151	100,0%

Statistički je značajno manje pacijenata sa višim obrazovanjme koji su radili ponovljenu kolonoskopiju u odnosu na one sa srednjim i nižim odnosno visokim ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=6,349$ ;  $p=0,042$ ).

TABELA br. 33 odziv na kolonoskopiju u odnosu na pozitivnu porodičnu anamezu

		Ponavljana kolonoskopija					
		ne		da		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
Porodična anamneza	Ne	38	43,7%	29	45,3%	67	44,4%
	Da	49	56,3%	35	54,7%	84	55,6%
	Ukupno	87	100,0%	64	100,0%	151	100,0%

Nema statistički značajne razlike u distribuciji pacijenata sa porodičnom anamnezom u odnosu na ponavljanje kolonoskopije ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=6,349$ ;  $p=0,042$ ).

TABELA br. 34 način informisanja o kolonoskopskom pregledu

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
				lekar	43		
drugi način	42	57,12	8,061	54,61	59,63	35	73
internet	66	52,27	5,880	50,83	53,72	45	68
Ukupno	151	54,87	7,238	53,70	56,03	35	73

Postoji statistički značajna razlika u starosti na prvoj kolonoskopiji u odnosu na način informisanja (ANOVA;  $F=8,317$ ;  $p=0,000$ )

Bonferroni post hoc testom je utvrđeno da u pacijenti sa koji su se sami informisali preko interneta statistički značajno mlađi od onih koje je informisao lekar ( $p=0,005$ ) i one koji su se informisali na drugi način ( $p=0,002$ )

TABELA br 35. informisanost o skiningu kolorektalnog karcinoma

	Pol						
	ženski		Muški		Ukupno		
	N	%	N	%	N	%	
Skining	iternet	41	66,1%	16	59,3%	57	<b>64,0%</b>
	lekar	16	25,8%	10	37,0%	26	29,2%
	mediji	5	8,1%	1	3,7%	6	6,7%
	Ukupno	62	100,0%	27	100,0%	89	100,0%

TABELA br.36 promena u životnim navikama nakon kolonoskopije u odnosu na pol

	Pol						
	Ženski		Muški		Ukupno		
	N	%	N	%	N	%	
Navike	ne	79	73,8%	35	79,5%	114	75,5%
	da	28	26,2%	9	20,5%	37	24,5%
	Ukupno	107	100,0%	44	100,0%	151	100,0%

Ne postoji statistički značajna razlika u promeni životnih navika između polova ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=0,550$ ;  $p=0,458$ ).

TABELA br.37 promena u životnim navikama nakon kolonoskopije u odnosu na starost

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
				ne	114		
da	37	53,97	6,423	51,83	56,11	46	70
Ukupno	151	54,87	7,238	53,70	56,03	35	73

Ne postoji statistički značajna razlika u starosti na prvoj kolonoskopiji u odnosu na promenu životnih navika (T test;  $t=0,864$ ;  $p=0,389$ )

TABELA br 38 način promene životnih navika

		Pol					
		Ženski		Muški		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
	FA	4	16,0%	1	12,5%	5	15,2%
	MESO	2	8,0%	1	12,5%	3	9,1%
	PUS	1	4,0%	0	0,0%	1	3,0%
Kako	TT	0	0,0%	1	12,5%	1	3,0%
	VIP	5	20,0%	0	0,0%	5	15,2%
	VIŠE	13	52,0%	5	62,5%	18	54,5%
	Ukupno	25	100,0%	8	100,0%	33	100,0%

FA fizička aktivnost, pus-pušenje, TT gubitak na tel. težini, VIP voće i povrće, više: više od jednog faktora

TABELA br 39 konzumiranje alkohola

		Pol					
		ženski		muški		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
	ne	70	65,4%	12	27,9%	82	54,7%
Alkohol	da	37	34,6%	31	72,1%	68	45,3%
	Ukupno	107	100,0%	43	100,0%	150	100,0%

Muškarci statistički značajno češće konzumiraju alkohol ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=17,418$ ;  $p=0,000$ ).

	Ženski		muški		Ukupno		
	N	%	N	%	N	%	
Da	23	21,5%	5	11,6%	28	18,7%	
Ne	73	68,2%	32	74,4%	105	70,0%	
Pušenje	Povremeno	1	0,9%	1	2,3%	2	1,3%
	Prestao	10	9,3%	5	11,6%	15	10,0%
Ukupno	107	100,0%	43	100,0%	150	100,0%	

TABELA br.40 pušački staž

TABELA br 41 fizička aktivnost

	Pol						
	Ženski		Muški		Ukupno		
	N	%	N	%	N	%	
Da	49	45,8%	27	61,4%	76	50,3%	
Vežba	Ne	58	54,2%	17	38,6%	75	49,7%
Ukupno	107	100,0%	44	100,0%	151	100,0%	

Muškarci češće vežbaju od žena, ali ne statistički značajno ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=3,023$ ;  $p=0,082$ ).

TABELA br. 41 strah od kolonoskopije

	Pol						
	Ženski		muški		Ukupno		
	N	%	N	%	N	%	
ne	26	24,3%	18	40,9%	44	29,1%	
Uplašeni	da	81	75,7%	26	59,1%	107	70,9%
Ukupno	107	100,0%	44	100,0%	151	100,0%	

Žene su statistički značajno češće uplašene od muškaraca ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=4,166$ ;  $p=0,041$ ).

GRAFIKON br.15 razlog straha od kolonoskopije

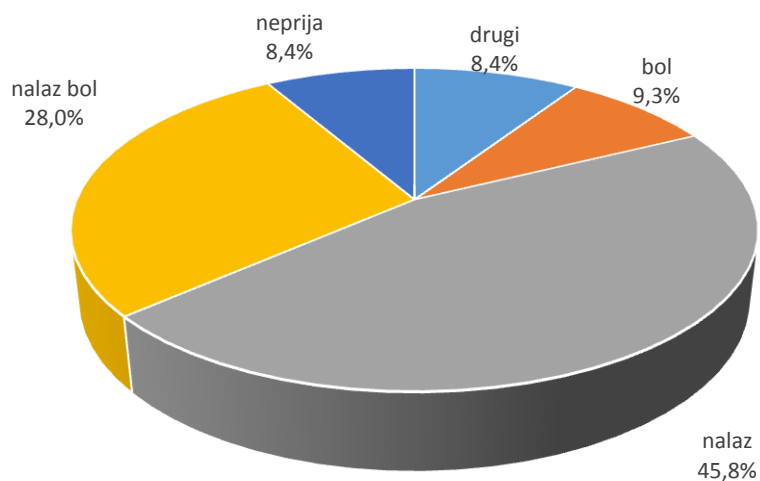


TABELA br 42 podnošenje pripreme za pregled

		Pol					
		ženski		muški		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
Lako		52	48,6%	28	63,6%	80	53,0%
Priprema	Loše	55	51,4%	16	36,4%	71	47,0%
Ukupno		107	100,0%	44	100,0%	151	100,0%

Ne postoji statistički značajna razlika u podnošenju pripreme za pregled između polova ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=2,830$ ;  $p=0,092$ ).



TABELA br 43.podnošenje pripreme za pregled u odnosu na starosnu dob

	N	Prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gronja granica		
Lako	80	53,29	6,775	51,78	54,80	35	70
Loše	71	56,65	7,376	54,90	58,39	45	73
Ukupno	151	54,87	7,238	53,70	56,03	35	73

Pacijenti koji lakše podnose pripremu su statistički značajno mlađi (T test;  $t=2,918$ ;  $p=0,004$ )

TABELA br.44 intenzitet bola na prvoj kolonoskopiji u odnosu na pol

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gronja granica		
Ženski	59	6,12	2,937	5,35	6,88	1	10
Muški	26	4,58	2,595	3,53	5,63	1	10
Ukupno	85	5,65	2,910	5,02	6,27	1	10

Muškarci su imali statistički znajano manju prosečnu ocenu bola na prvoj kolonoskopiji (Mann-Whitney test;  $U=530,500$ ;  $p=0,023$ ) Ne postoji statistički značajna korelacija između starosti pacijenata i ocene bola na prvoj kolonoskopiji (Pearsonova korelacija,  $r=0,025$ ;  $p=0,820$ )

TABELA br 45. odziv na ponovnu kolonoskopiju u odnosu na bol

	N	Prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gronja granica		
nisu ponavljali	45	5,13	2,920	4,26	6,01	1	10
Ponavljali	40	6,23	2,824	5,32	7,13	1	10
Ukupno	85	5,65	2,910	5,02	6,27	1	10

Nema statistički značajne razlike u nivou bola na prvoj kolonoskopiji između onih koji su ponavljali i onih koji nisu (Mann Whitney test;  $U=707,500$ ;  $p=0,088$ )

TABELA br. 46 kolonoskoski nalaz na prvoj kolonoskopiji u odnosu na pol

	Pol					
	ženski		muški		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Bo	9	8,4%	8	18,2%	17	11,3%
CS	30	28,0%	8	18,2%	38	25,2%
nalaz1 Divert	10	9,3%	4	9,1%	14	9,3%
Hemoro	58	54,2%	24	54,5%	82	54,3%
Ukupno	107	100,0%	44	100,0%	151	100,0%

ne postoji statistički značajna razlika u distribuciji nalaza u odnosu na pol ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=3,850$ ;  $p=0,278$ ).

TABELA br.47 kolonoskoski nalaz na prvoj kolonoskopiji u odnosu na starost

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gronja granica		
				Bo	17		
CS	38	54,34	7,556	51,86	56,83	45	73
Divert	14	57,14	6,212	53,56	60,73	46	69
Hemoro	82	55,05	7,168	53,47	56,62	35	71
Ukupno	151	54,87	7,238	53,70	56,03	35	73

Ne postoji statistički značajna razlika u starosti na prvoj kolonoskopiji u odnosu na nalaz (ANOVA;  $F=0,810$ ;  $p=0,490$ )

### 9.3.2. ANALIZA REZULTATA NA PONOVLJENIM KOLONOSKOPIJAMA

GRAFIKON 16 odziv na kolonoskopiju po polu

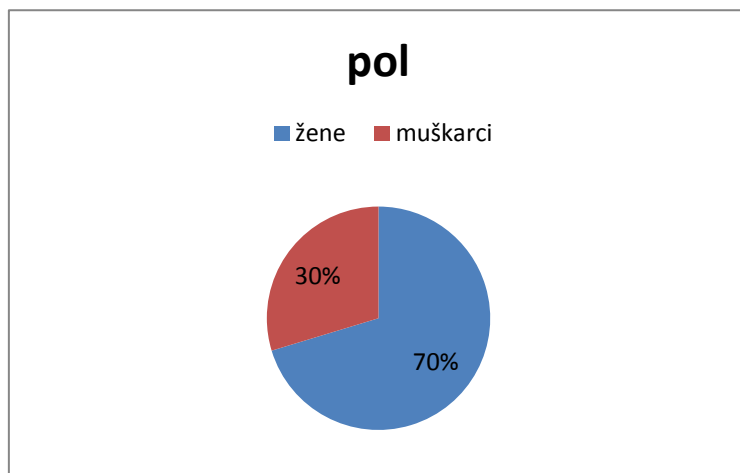


TABELA br, 48 vremenski interval između dve kolonoskopije

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
Ženski	45	5,38	1,542	4,91	5,84	3	7
Muški	19	5,37	1,383	4,70	6,03	3	7
Ukupno	64	5,38	1,485	5,00	5,75	3	7

TABELA br 49 intenzitet bola na drugoj kolonoskopiji

N	Minimum	Maximum	prosek	SD
33	1	10	4,52	2,917

TABELA br 50 prosečno vreme intubacije cekuma

N	Minimum	Maximum	prosek	SD
64	4	18	7,64	2,663

TABELA br.51 prosečno vreme izvlačenja aparata

N	Minimum	Maximum	prosek	SD
64	4	15	6,06	2,130

TABELA br 52.priprema kolona

	N	%
Dobra	31	48,4
odlicna	33	51,6
Ukupno	64	100,0

TABELA br. 53 razlog dolaska na ponoljenu kolonoskopiju

	N	%
poziv	7	10,9
strah	57	89,1
Ukupno	64	100,0

TABELA br.54 nalaz na ponovljenoj kolonoskopiji

	N	%
bo	49	76,6
polip	15	23,4
Ukupno	64	100,0

TABELA br. 55 karakteristike i lokalizacija polipa na ponovljenoj kolonoskopiji

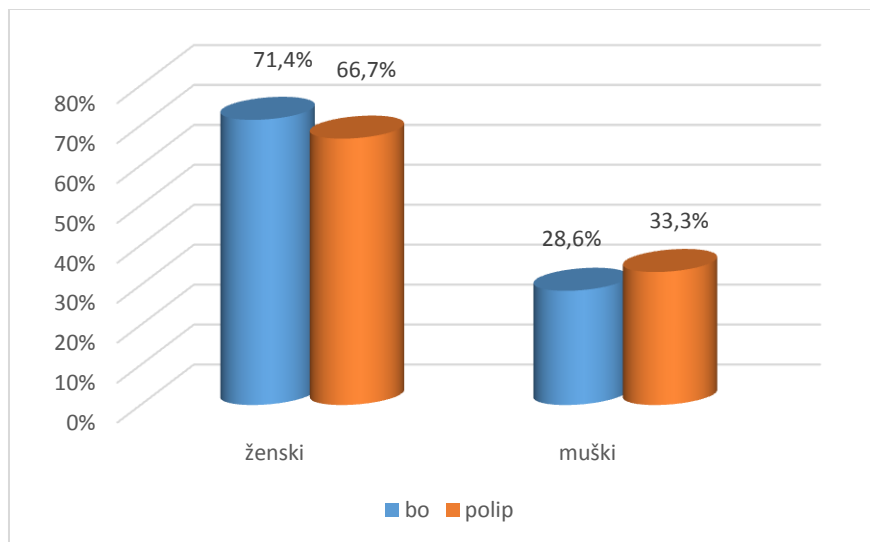
Pol	godine	morf	Loka	Vel mm	Ph	Br po osobi
Z	58	sesilni	ascen	5	serrat	2

		sesilni	rektu	5	Atvl	
Z	51	sesilni	rektu	3	Atvl	1
Z	58	flat	cekum	3	Atvl	1
M	53	sesilni	rektu	10	Atl	1
Z	56	sesilni	hepfl	2	Atl	2
		sesilni	transv	3	Atl	
Z	76	pendul	sigma	7	Atvl	2
		pendul	sigma	7	Ath	
M	71	sesilni	hepfl	3	Atl	3
		sesilni	hepfl	5	Atl	
		sesilni	rektu	5	Avl	
Z	67	pendul	hepfl	10	Ath	2
		pendul	hepfl	15	Ath	
Z	63	sesilni	sigma	3	hiper	2
		sesilni	rektu	3	Atl	
M	64	sesilni	rektu	3	Atl	1
Z	68	sesilni	ascen	3	Atl	1
M	48	sesilni	sigma	5	Atvl	1
Z	65	sesilni	sigma	4	Atl	1
Z	56	sesilni	sigma	3	Atl	1
M	57	sesilni	sigma	5	Atvl	1

Atl-tubulovilozni adenoma sa *low grade* displazijom, atvl-tubulovilozni adenom sa *low grade* displazijom, ath-tubularni adenoma sa *high grade* displazijom, avl vilozn adneom sa *low*.

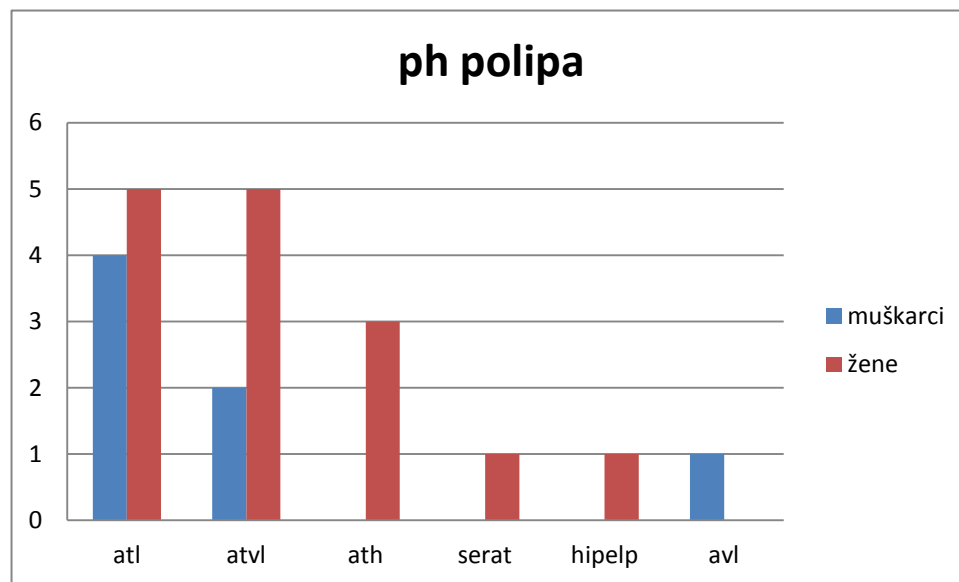
GRAFIKON br. 17 nalaz na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na pol

Detekcija intervalnih malignih i premalignih lezija debelog creva kod bolesnika sa urednim nalazom na inicijalnoj kolonoskopiji



Nema statistički značajnerazlike u pozitivnosti nalaza na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na pol ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=0,125$ ;  $p=0,724$ ).

GRAFIKON br.18 distribucija patohistoloških nalaza po polu



GRAFIKON br.19 loklazacija polipa po polu

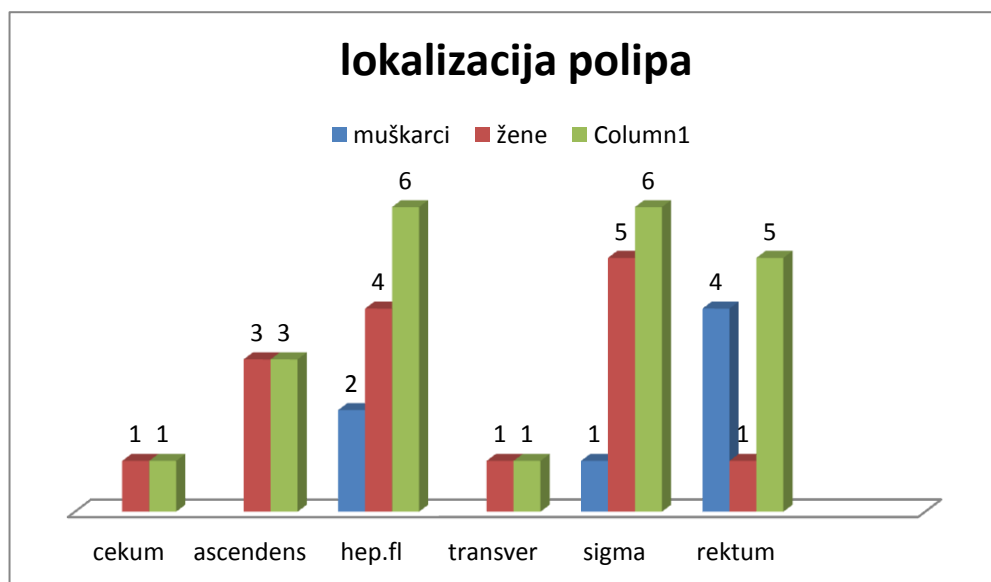


TABELA br. 56 nalaz na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na promenu životnih navika

		Nalaz 2					
		Bo		polip		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
Navike	ne	31	63,3%	10	66,7%	41	64,1%
	da	18	36,7%	5	33,3%	23	35,9%
Ukupno		49	100,0%	15	100,0%	64	100,0%

Nema statistički značajne razlike u pozitivnosti nalaza na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na to da li su pacijenti menjali životne navike ili ne ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=0,058$ ;  $p=0,810$ )

TABELA br.57 nalaz na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na dužinu pušačkog staža

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
				Bo	13		
Polip	6	25,33	8,042	16,89	33,77	15	35
Ukupno	19	23,53	9,430	18,98	28,07	5	40

pacijenti sa polipima na drugoj kolonoskopiji u proseku duže puše, ali ne statistički značajno (T test,  $t=0,556$ ;  $p=0,585$ )

**TABELA br. 58 nalaz na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na konzumiranje alkohola**

		Nalaz 2					
		Bo		polip		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
Alkohol	ne	28	58,3%	9	60,0%	37	58,7%
	da	20	41,7%	6	40,0%	26	41,3%
	Ukupno	48	100,0%	15	100,0%	63	100,0%

Nema statistički značajnerazlike u pozitivnosti nalaza na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na to da li su pacijenti konzumiraju alkohol ili ne ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=0,113$ ;  $p=0,911$ ).

**TABELA br 59. BMI i pozitivnost nalaza**

		Nalaz 2					
		Bo		polip		Ukupno	
		N	%	N	%	N	%
BMI	extrem	1	2,0%	0	0,0%	1	1,6%
	norm	20	<b>40,8%</b>	6	40,0%	26	40,6%
	obese	7	14,3%	0	0,0%	7	10,9%
	ow	18	36,7%	9	<b>60,0%</b>	27	42,2%
	under	3	6,1%	0	0,0%	3	4,7%
	Ukupno	49	100,0%	15	100,0%	64	100,0%



TABELA br.60 vreme intubacije cekuma

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
Bo	49	7,65	2,773	6,86	8,45	4	18
Polip	15	7,60	2,354	6,30	8,90	5	12
Ukupno	64	7,64	2,663	6,98	8,31	4	18

Ne postoji statistički značajna razlika u ulazu kod pacijenata sa i bez polipa (T test,  $t=0,067$ ;  $p=0,947$ )

TABELA br 61 vreme izvlačenja aparata

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
bo	49	5,76	1,820	5,23	6,28	4	12
polip	15	7,07	2,764	5,54	8,60	4	15
Ukupno	64	6,06	2,130	5,53	6,59	4	15

Pacijenti sa polipima imaju statistički značajno duže vreme izlaza (T test,  $t=2,146$ ;  $p=0,036$ )

TABELA br.62 pozitivnost nalaza na kolonoskopiji u odnosu sa vreme između dve kolonoskopije

	N	prosek	SD	95% CI		Minimum	Maximum
				donja granica	gornja granica		
				bo	49		
polip	15	4,87	1,356	4,12	5,62	3	7
Ukupno	64	5,38	1,485	5,00	5,75	3	7

Ne postoji statistički značajna razlika u razmaku između dve kolonoskopije kod pacijenata sa i bez polipa (T test,  $t=1,531$ ;  $p=0,131$ )

TABELA br.63 pozitivnost nalaza u odnosu na vremenski razmak između dve kolonoskopije u odnosu na (vreme računat na 3 I do 5 godina od intervencije)

	Nalaz 2					
	bo		polip		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
3	9	18,4%	3	20,0%	12	18,8%
5	40	81,6%	12	80,0%	52	81,3%
Ukupno	49	100,0%	15	100,0%	64	100,0%

Nema statistički značajnerazlike u pozitivnosti nalaza na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na razmak posmatran u grupama do 3 i do 5 ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=0,020$ ;  $p=0,887$ ).

TABELA br.64 pozitivnost nalaza u odnosu na vremenski razmak između dve kolonoskopije u odnosu na (vreme računat na 5 i preko 5 godina)

	Nalaz 2					
	Bo		polip		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
do 5	20	40,8%	10	66,7%	30	46,9%
razmak preko 5	29	59,2%	5	33,3%	34	53,1%
Ukupno	49	100,0%	15	100,0%	64	100,0%

Nema statistički značajne razlike u pozitivnosti nalaza na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na razmak posmatran u grupama do 5 i preko 5 ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=3,082$ ;  $p=0,079$ ).

## 10. DISKUSIJA

Kolorektalni karcinom se nalazi trećem mestu po učestalosti oboljevanja od svih karcinoma i na trećem mestu po učestalosti u muškoj populaciji ( 10%) i na drugom mestu kod žena ( 9.2%). Zabeležen je porast incidencije CRC u odnosu na 70-te godine prošlog veka u visokorazvojenim zemljama uz nešto veću učestalost u muškoj polpulaciji u odnosu na žensku (1,4:1)<sup>1</sup>. Godine života su značajan i nepromenljiv riziko faktor za razvoj CRC - 70% obolelih od CRC je starije od 65 godina, retko se javlja pre 40-te godine. ali se prema podacima iz USA i zemalja zapadne Evrope povećava broj obolelih između 40 i 44 godina starosti i opada u starijim starosnim grupama.<sup>5</sup> Incidencija proksimalnih karcinoma veća od incidencije distalnih karcinoma kolona i rektuma u svim dobnim grupama i kod oba pola<sup>6</sup> Lokalizacija tumora zavisi od pola. Žene imaju niži procenat karcinoma rektuma u odnosu na muškarce 24%: 31% uz značan porast proksimalnih tumora i pad incidencije rektalnih karcinoma sa porastom godina života tako da je prosečna starost obolelih od rektalnog karcinoma ( 65 god, u muškoj i 63 godine u ženskoj populaciji ) i manja kod obolelih od karcinoma kolona ( 69 i 73 godine)<sup>7</sup>

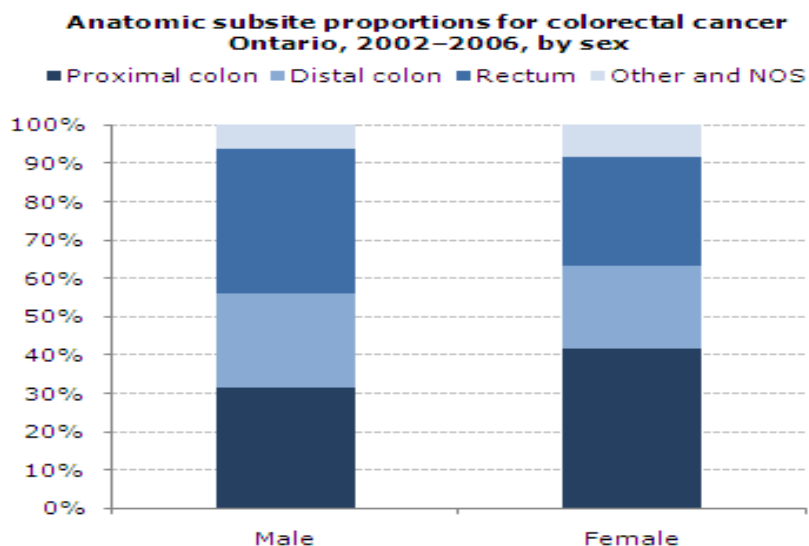
### 10.1. DIJAGNOSTIČKE KOLONOSKOPIJE

Analizom baze podataka na našem materijalu u periodu od 2005-2011 urađeno je ukupno 2750 dijagnostičkih kolonoskopija kod 1447 žena i 1303 muškarca kod kojih je dijagnostikovano ukupno 686 karcinoma- 401 kod muškaraca i 298 u ženskoj populaciji. Prosečna starost obolelih od CRC na našem materijalu je 64.7 godina. Žene kod kojih je dijagnostikovan karcinom su bile prosečne starosti 64.7 god a muškarci prosečne starosti 65.51 godinu. U retrospektivnoj analizi našeg materijala osobe starosti 50 godina i više u obe populacije su imale statistički značajnije veći broj pozitivnih nalaza u smislu karcinoma i bez statističke značajnosti između polova. Analizom broja obolelih po starosnim grupama na našem materijalu do 50 i preko 50 godina starosti u odnosu na pol nije bilo statistički značajne razlike u incidenciji karcinoma rektuma u odnosu na karcinome kolona niti je primećena statistički značajna razlika u broju dijagnostikovanih karcinoma levog ( distalnog ) u odnosu na desni ( proksimalni) kolon prema godinama i polu. Prosečna starost za distalne karcinome je 64,30 godine , za proksimalne 65,77 i rektum 64,69 godine. Distalni karcinomi su dijagnostikovani u 76,1% ispitanika ( 77,5% žena i 75,1% muškaraca) a ,proksimalni kod 22,0% ( 19.8% žena I 23,7% muškaraca) što se može objasniti nedostatkom organizovanog skininga kolorakalnog karcinom na našim prostorima i njegovim uticajem na pomeranje lokalizacije CRC ka proksimalnim delovima kolona u visokorazvijenim zemljama sa organizovanim skiningom.<sup>184</sup>

I na našem materijalu broj dijagnostikovanih karcinoma u muškoj populaciji je bio veći u odnosu na žene. Odnos muškaraca i žena je bio 1,34: što je kompatibilno sa ranije objavljenim podacima. Oko 26% CRC kod žena mlađih od 50 godina je lokalizovano u proksimalnim delovima kolona u odnosu na 56% kod žena starijih od 80 godina<sup>6</sup>. Naši rezultati ne pokazuju ovu tendenciju, nema statistički značajne razlike u distribuciji karcinoma kod žena i muškaraca

starijih od 80 i mlađjih od 50 godina što se može objasniti malim brojem novootkrivenih karinoma na našem materijalu.

GRAFIKON br 20 anatomska distribucija karinoma



Source: Cancer Care Ontario (Ontario Cancer Registry, 2009, incorporating special data review by Surveillance, Population Studies & Surveillance)

**Proximal (right) colon:** cecum, ascending colon, hepatic flexure, transverse colon, splenic flexure.

**Distal (left) colon:** descending colon, sigmoid colon.

**Rectum:** rectosigmoid junction, rectum.

**Other and NOS:** overlapping lesion of the colon, colon not otherwise specified (NOS), large intestine NOS, appendix

Kolorektalni polipi se histološki dele na neoplastične i neneoplastične: hipeplastične, hamartomazone i inflamatorne. Svakako su najvažniji neoplastični polipi zbog mogućnosti maligne transformacije koja predstavlja stadijum u razvoju kolorektalnog karinoma. Iz tog razloga potrebna je rana dijagnostika ovih polipa kada polipektomija može sprečiti razvoj karinoma. Prema endoskopskom izgledu polipi se dele na sesilne i flat koji se uzdižu direktno iz mukoze i pendulantne koji su za mukožu vezani peteljkom.<sup>185</sup> Adenomatozni polipi se nalaze kod 20-40% osoba na skrining kolonoskopijama, 34.3% ispitanih asimptomatskih osoba u skiningu CRC ima bar jedan polip a adenomi se nalaze i kod 12% žena i 24% muškaraca mlađih od 50 godina i 27% žena i 40% muškaraca starijih od 80 godina.<sup>186</sup>

Na našem materijalu polipi ( neoplastični i ne neoplastični) su nadjeni na 28% pregleda na 192 kolonoskopije rađene u okviru skininga CRC zbog pozitivnog FOBT kod osoba prosečne starosti 62,37 godine.

Endoskopski se kao flat ili nepolipoidna lezija prezentuje 6-37% adenoma koje ukoliko ostanu nedetektovane u roku od par godina mogu dovesti do razvoja kolorektalnog karinoma. U nepolipoidnim adenomima su češći karinomi nego u polipoidnim lezijama bez obzira na veličinu promene a adenomi veći od 10 mm, sa visokim stepenom displazije kao i oni sa više od 25% vilozne komponentne imaju najveći maligni potencijal i nazivaju se uznapredovali adenomi i 25% njih je lokalizovano proksimalno od lijenalne fleksure.<sup>187-188</sup>

Od ukupnog proja dijagnostičkih kolonoskopija bez obzira na razlog kod 669 pregledanih ( 37,6%) u periodu od 7 godina dijagnostikovano je ukupno 1776 polipa i to 681 ( 38.3%) u

ženskoj i 1095 ( 61.7%) u muškoj populaciji. Morfološki najzastupljeniji su sesilni polipi 69,7% ( n.1238), pendulatih je bilo 19.7% ( n.350) a flat lezija 10.6% ( n.188) . najveći broj polipa dijagnostikovano je u životnoj dobi između 60-69 godina (30.9%), 50-59 godina ( 27.3%) i 70-79 godina života (26.3). Analiza polipa po morfologiji ( flat, sesilni, pendulati) pokazao je da postoji statistički značajna razlika između žena i muškaraca u pogledu lokalizacije sesilnih polipa, i to u ascendentnom kolonu i transverzumu ( p 0.0427 i 0.0112- .T test sa jednakom i nejednakom varijansom) dok nema statističke značajne razlike u lokalizaciji tri vrste polipa kod muškaraca. Ima statistički značajno više pacijenata sa pendulatnim polipima koji su lokalizovani u distalnom kolonu u odnosu na one sa proksimalnom lokalizacijom i u rektumu.

**Prema rezultatima *Patela i Hoffmana* iz 2001 godine najveći broj polipa je lokalizovan u levom kolonu 51%,( 44% adenoma ) a 29% u desnom ( 24.5% adenoma) dok je 29% ispitanika imalo sinhrono polipe sa povećanom prevalencijom adenoma desnog kolona sa godinama. a prema rezultatima CORI projekta muškarci imaju veći rizik za polipe ( OR 1.5) u odnosu na žene. Rizik za nalaženje polipa raste sa godinama života i najveći rizik je zabeležen kod osoba starijih od 69 godina. U ovoj studiji rizik za polipe desnog kolona ( transverzumu nije uvršten niti u levu niti u desnu lokalizaciju) je veći u odnosu na levi kolon kod osoba starijih od 60 godina i u ženskog populaciji nego u muškoj ( OR 1.2).<sup>189</sup> prosečna veličina polipa sa high grade displazijom je veća u levom nego u desnom kolonu u odnosu na high grade displaziju ( 7.6 vs 12.4 mm) i karcinome u polipu ( 7.6 vs 11.1 mm) a polipi sa visokim stepenom displazije imaju veću verovatnoću da su veličine ispod 6 mm u desnom nego u levom kolonu<sup>190</sup>**

Na našem materijalu najveći broj polipa je lokalizovan u levom kolonu (829/46.7%) sa podjednakom distribucijom u proksimalnom kolonu i rektumu (455/25.6% i 492/27.7%) , (%). A 20.7% bolesnika sa dijagnostikovanim polipima je imalo je dva ili više polipa. Ukoliko se svi polipi grupišu u odnosu na lokalizaciju na desni kolon ( cekum,ascendens, hepatična fleksura i transverzumu), levi kolon ( lijenana fleksura,descendentni kolon i sigma) i rektum ( rekotosigmoidni prelaz i rektum) i analiziraju u odnosu na pol dobija se statistički značajniji broj žena u odnosu na muškarce koje imaju polipe u rektumu u odnosu na muškarce ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=32,538$ ; p=0,000). Postoji statistički značajna razlika u raspodeli distalni-proksimalne lokalizacije u odnosu na dobne grupe.( $\chi^2$ test;  $\chi^2=35,518$ ; p=0,000). Kod mlađih je značajnije prisutan distalna lokalizacija polipa u odnosu na najstarije dobne grupe i kod njih su statistički značajnije su zastupljeni polipi u rektumu.

U studiji *Lowenfelsa* i saradnika zaključeno je da veličina polipa raste sa godinama života i 91.9% polipa manjih od 5 mm su sesilne morfologije<sup>191</sup>Što se tiče veličine polipa procenjena veličina polipa na endoskopiji se u 80.1% slučajeva podudara sa veličinom na definitivnom PH nalazu nakon polipektomije a *Schoen* sa saradnicima je pokazao da u 20% slučajeva endoskopičari preuveličavaju veličinu polipa.<sup>192</sup>Dok drugi autori zaključuju da endoskopičari imaju običaj da potcene stvarnu veličinu polipa.<sup>193</sup> Na našem materijalu je utvrđeno da su polipi u rektumu statistički značajno manji od distalnih (p=0,007) i prox (p=0,005). Na oko 33% kolonoskopija se dijagnostikuju polipi.<sup>194</sup> 75% svih dijagnostikovanih polipa su adenomi koji su po definiciji displastični,imaju maligni potencijal ali samo mali broj adenoma progredira u karcinom.<sup>195</sup> Na obdukcijom materijalu nađe se do 30% adenoma čija incidencija raste sa godinama života<sup>196</sup> . a na prvoj skrining kolonoskopiji adenomi se detektuju kod 25% asimptomatskih muškaraca i 15% žena preko 50-te godine života i zavisi od karakteristika

ispitanika ( starost, pol,porodična anameza u smislu CRC), pripreme kolona, endoskopske tehnike, iskustva endoskopičara kao i vremena izvlačenja aparata<sup>194,197</sup>.i raste sa godinama starosti sa incidencijom od 21-28% između 50-59 godina,41-45% od 60-69 godina i 53-58% kod bolesnika starijih od 70 godina.<sup>198</sup>. Histološki nalaz i veličina polipa su najvažnije determinante njegovog malignog potencijala. Prema glandularnoj strukturi polipi se dele na tubularne, vilozne i tubulovilozne i preko 80% adenoma debelog creva su tubularni adenoma<sup>199</sup>. Vilozni adenomi se maligno transformišu u 29-70% slučajeva i prisustvo vilozne komponente i resekcijom adnomima je prediktor uznapredovalih lezija na sledećim kolonoskopijama<sup>200</sup>. Liberman je u svojoj seriji prijavio da je najveći broj adenoma lokalizovan sa leve strane kolona, veličine ispod 10 mm i po PH nalazu tubularni adenom ali i da su adenomi kod osoba starijih od 50 godina češće lokalizovani u proksimalnim delovima kolona. U ovoj studiji je 30.6% polipa većih od 10 mm imalo uznapredovalu histologiju a visoki stepen displazije u polipima veličine 6-9 mm samo 0.92%. Neki autori nisu našli razliku u distribuciji adenoma u odnosu na godine života- postoji povećana incidencija adenoma i displazija kod starijih od 50 godina ali bez statističke značajnosti<sup>201</sup> ali se prijavljuje povećana incidencija svih adenoma i uznapredovalih adenoma posle 50-te godine života.<sup>202</sup> Mi smo dijagnostikovali ukupno 1536 (87.7%) adenoma od 1776 polipa, ( tubularnih adenoma 57.1%, tubuloviloznih 30,4% viloznih 10.1% ) seratnih adenoma je bilo 2.1% a od neneoplastičnih polipa najčešći su hiperplastičnih polipi 10.4%. Tubulovilozni i vilozni adenomi karakterišu sa najmanje 20% vilozne komponentne a deo PH nalaza polipa je iz malih biopsijskih uzoraka koji otežavaju interpretaciju može objasniti veći broj tubuloviloznih i viloznih adenoma na našem materijalu u odnosu na literaturne podatke ( viloznih oko 1.6% i tubuloviloznih 3,52%)<sup>203</sup>

Analizom našeg materijala uočena je statistički značajna razlika u lokalizaciji polipa u odnosu na PH nalaz ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=126,982$ ;  $p=0,000$ ). Statistički je značajno više pacijenata koji imaju tubularne adenome proksimalne lokalizacije u odnosu na distalnu lokalizaciju tubularnih adenoma i tubularne adenome u rektumu. Ukoliko se pacijenti po karakteristikama polipa : veličini ( 10 mm i više), PH nalaz (vilozna komponenta, visoki stepen displazije) i tri ili više adenoma kod jednog bolesnika podele u grupu visokog i niskog rizika na našem materijalu se dobija podjednaka distribucija bolesnika sa visoko (n. 532-51%) i nisko rizičnim polipima (n.512.- 49%) . Statistički je značajno više muškaraca sa visokim rizikom u odnosu na žene ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=12,511$ ;  $p=0,000$ ).a postoji statistički značajan razlika između dobnih grupa u odnosu na nivo rizika ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=13,528$ ;  $p=0,035$ ). Pacijenti u dobi 60-69 statistički značajno češće imaju visoki rizik u odnosu na ostale dobne grupe. Multivarijantnom analizom kao statistički značajan prediktor za pojavu polipa visokog nivoa rizika dobili smo pol i lokalizaciju polipa ( proksimalni/distalni). Statistički značajan prediktor za pojavu visokog nivoa rizika dobili smo pol sa OR=1,573, što znači da muškarci imaju 1,573 puta veću šansu da imaju visoki rizik u odnosu na žene. Najjači prediktor je lokalizacija pacijenti sa proksimalnom lokalizacijom imaju 1,724 puta veću šansu da imaju polipe visokog rizika u odnosu na one sa distalnom lokalizacijom. Hassan sa saradnicima je u sistematičnoj analizi uznapredovale histologije polipa u odnosu na veličinu našao uznapredovalu histologiju kod 5.6% polipa do i 5 mm veličine , kod 7.9% malih polipa 6-9 mm i 87.5% polipa 1 cm i većim te smatra da polipektomija polipa većih od 6 mm otkriva 95% uznapredovalih adenoma kao i da se resekcijom polipa 10 mm i većim dijagnostikuje samo 88% uznapredovalih adenoma.<sup>204</sup> Rex na studiji od 5079 bolesnika dijagnostikovao uznapredovalu histologiju kod 0.87% polipa manjih od  $\leq 5$  mm i 5.3% polipa veličine 6-9 mm<sup>205</sup>. a Chaput prijavio 4.7% uznapredovale histološke slike kod polipa manjih od 5 mm i 35.2% polipa 6-9 mm veličine pre svega zbog prisustva vilozne komponente.<sup>206</sup>

*Winawer* je u analizi polipa veličine 10 mm i većim zabeležio kod 86% polipa blagi stepen displazije, 8% polipa je imalo srednji stepen u 6% slučajeva je dijagnostikovano karincom *in situ*. *Silva* sa saradnicima je na polipima iste veličine 54.7% polipa sa niskim stepenom displazije, 22.6% sa srednjim stepenom displastičnih promena i 3.3% polipa je imalo visoki stepen displazije. Ova studija je analizom polipa do 5 mm i 5-9 mm takođe pokazala se da rastom veličine polipa povećava i verovatnoća adenoma, vilozne komponentne i displazije i zaključuje da se polipi 6-9 mm ne smeju zanemarivati<sup>206</sup>. Kim sa saradnicima je prijavio samo 3% polipa veličine 5-9 mm sa uznapredovalom histologijom<sup>207</sup> a ostale studije visoki stepen displazije u 4.3-5.8% adenoma ove veličine i viloznu komponentu 4-15% ovih polipa.<sup>206</sup> Na našem materijalu polipi sa visokim stepenom displazije su veličine prosečne veličine 12.96-19.8 mm (5-55 mm) a karincomi u proseku 22,75 mm (od 10- 55 mm). postoji statistički značajna razlika u veličini polipa u odnosu na PH nalaz (ANOVA, F=30,162, p=0,000), polipi vilozni adenoma (av) statistički značajno veći od tubularnih adenoma (at) (p=0,013), tubularnih adenoma sa niskim stepenom displazije (p=0,001), tubuloviloznih adenoma (p=0,014) i hiperplastičnih polipa (p=0,000) a vilozni adenomi sa visokim stepenom displazije su značajno veći od tubularnih adenoma (p=0,007), tubularnih adenoma sa niskim stepenom displazije (p=0,000), tubuloviloznih adenoma (p=0,014) i hiperplastičnih polipa (p=0,000), što se odnosi i na vilozne adenome sa niskim stepenom displazije u odnosu na tubularne adenome (p=0,000), tubularne adenome sa niskim stepenom displazije, tubulovilozne adenome i hiperplastične polipe. Karincomi u polipu su statistički značajno veći od tubularnih adenoma, tubuloviloznih adenoma, viloznih adenoma, seratnih polipa i hiperplastičnih polipa (p=0,000).

Pre odluke o kolonoskopiji u obzir treba uzeti indikacije, kontraindikacije za pregled, rizik od intervencije i troškove procedure. Ključna mera kvaliteta kolonoskopije je indikacija za ovaj pregled jer se 25-50% pregleda uradi bez adekvatne indikacije i tako se bolesnik nepotrebno izlaže mogućim komplikacijama (perforacija, krvarenje, infekcija, kardiovaskularni događaji).<sup>208</sup> 14,72% pregledanih osoba na našem materijalu je imalo apsolutno uredan nalaz, kod 26% pregledanih je verifikovano prisustvo polipa a kod ukupno 19% PH je dokazan karincom kolona. Kod 9% ispitanika kao krajnja dijagnoza je iritabilni kolon što ukazuje to da u ovoj grupi ispitanika kao i kod dela onih sa apsolutno urednim nalazom (osim pozitivnog FOBT koji je rašen samo u jednom uzorku i bez predhodne dijete) pregled možda nije ni trebao da bude urađen da su se preduzele sve predhodno potrebne i preporučene dg procedure jer kolonoskopija nije indikovana kod bolesnika sa hroničnim, stabilnim spastičnim kolonom, akutnom dijarejom, metastatskim adenokarcinomom nepoznatnog primarnog ishodišta u odsustvu simptoma vezanih za kolon i ukoliko intervencija neće uticati na terapijski plan kao i kod melene ako je dijagnostikovano uzrok krvarenje u gornjim partijama gastrointestinalnog trakta<sup>209-210</sup>.

Tegobe vezane za debelo crevo su veoma česte u ukupnoj populaciji i ograničene samo na kolon pa se i kolonoskopije u cilju isključivanja kolorektalnog karcinoma rade zbog velikog broja različitih simptoma vezanih za debelo crevo. Simptomi koji se smatraju bitnim za dijagnostiku kolorektalnog karcinoma su rektagija, promena u ritmu pražnjenja, bol u truhu, gubitak na težini, prilivi i zatvor. Meta analiza koja je ispitala povezanost simptoma i kolorektalnog karcinoma pokazala je da su samo rektagija i gubitak na težini vezani za karcinoma kolorektuma dok za ostale simptome nije bilo dovoljno dokaza. Problem sa gubitkom telesne težine za koji je u analizama pokazano da su vezane sa 3x većim rizikom rizik da osoba ima CRC je to što je to

veoma čest simptom i drugih bolesti.<sup>211</sup> Cox sa saradnicima je analizirao rizik os CRC u odnosu na simptome. Rizik od CRC je povišen kod muškaraca sa pozitivnom porodičnom anamezom za gastrointestinalne karincoma (1.5xX) anemijom ( 3.3x), rektoragijom ( 27x povišen u srednjim godinama), bolom u trbuhu ( 6.8x), gubitkom apetitia (2.2x), gubitkomna težini (4.1x) ili promenom u ritmu pražnjenja. (2.3x). Mladji muškarci sa rektalnim krvarenjem I bolom u trbuhu imaju visok rizik da imaju CRC. Simptomi vezani za CRC u ženskoj populaciji su slični I kod njih je nadjena signifikantna povezanost između tri faktora: gubitka na težini, bola u trbuhu i rektalnog krvarenja i CRC-a I ova asocijacija je izraženija u mladjem životnom dobu.<sup>212</sup> Rezultati Prostate , Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) skining ispitivanja ukazali su da je je od 4853 kolonoskopija kod 3627 ispitanika samo 353 (7.3%) rađeno zbog simptoma vezanih za debelo crevo dok je 81.1% kolonoskopija rađeno u sklopu praćenja polipa, 1.2% zbog pozitivne porodične anameze, 5.5% u cilju ponavljanja skininga i 4.8% iz ostalih razloga.<sup>213</sup>

Na našem materijalu od ukupno 4961 analizirane totalne kolonoskopije u dijangostičke svehe urađeno je 2750 a ostale kolonoskopije ukupno 2211 je rađeno u sklopu praćenja operisanih od CRC i polipektomije.

Retospektovno su analizirani razlozi dijagnostičkih kolonoskopija po polu i starosti. Na ukupnom uzorku najveći broj kolonoskopija je urađen zbog rektoragije 997 (36.3%) bolensika a zatim pozitivnog testa na okultno krvarenje ( FOBT) kod 493 ili 17.9%., 252 (9.2%) zbog patološkog nalaza na kolonografiji, 96 (3.5%) zbog obstipacije a 183 ( 6,7%) zbog pozitivne porodične anameze u smisli kolorektalnog karincoma bez prehodnog FOBT, 260 ( 9,5) u cilju pronalaženja primarnog ishodišta udaljenih metastaza, 190 ( 6.9) bolensika je pregledano zbog bolova u trbuhu dok su 166 bolensika (6.0%) kolonoskopirani zbog anemije ( 3%) dok su ostali razlozi kolonoskopija bili specifično vezani za komplikacije onkološkog lečenja pre svega radioterapije nakon ozračivanja male kalrice, najasnih nalaza na CT ili MRI pregledu male kalrice i preoperativne pripreme za ginekološke-onkološke intervencije što se slaže sa preporučenim indikacijama za kolonoskopske preglede.

Naša retrospektivna analiza kod žena je statistički značajnije kao razlog kolonoskopije bio zastupljen bol u trbuhu kao i poremećaj ritma stolice dok je na ukupnom broju muškaraca najčešći razlog kolonoskopije bilo ispitivanje u smisli traženja primarnog ishodišta predhodno dijagnostikovanih sekundarnih depozita. Takođe, utvrđeno je da su bolensici kojima je indikacija za kolonoskopiju bila bol u trbuhu statistički značajno mlađi od svi ostalih pacijenata ( $p=0,000$ ) osim onih sa pozitivnom porodinom anamezom ( ppa) ii poremećajem ritma stolice. Pacijenti koji su kao razlog kolonoskopije imali pozitivan test na okultno krvarenje ( fobt) su statistički značajno stariji od pacijenata koji su kao razlog pregleda imali bol u trbuhu, rektoragiju, pozitivnu porodičnu anamnezu i poremećaj ritma stolice. ( $p=0,000$ ).

Indikacije za kolonoskopiji se dele na terapijske i dijagnostičke u koje spadaju krvarenje iz donjih partija gastrointestinalnog trakta, skining i praćenje kolorektalnih karincoma i polipa, akutna i hronična dijareja, ostale indikacije ( patološki nalaz na radiološkom pregledu, neobjašnjivi bol u trbuhu, hronilna obstipacija i preoperativna i intraoperativna lokalizacije promena u kolonu<sup>214</sup>

Krvarenje iz debelog creva se može javiti u formi okultnog krvarenja, melene, i obilne i oskudne intermitentne hematohezije. Kolonoskopija u cilju isključivanja karincoma kolona i adenomatoznih polipa je indikovana kod obilne hematohezije, pozitivnog FOBT, melene nakon isključivanja uzroka krvarenja iz gornjih partija digestivne cevi, oskudnog intermitentnog



krvarenja kod mlađjih od 40 godina nakon negative anoskopije/sigmoidoskopije i intermitentne hematohezije kod osoba starijih od 50 godina, pozitivnu porodičnu anamezu u smislu CRC-a ili alarmantne simptome kao što je gubitak na težini, anemija i promena u ritmu pražnjenja.<sup>211</sup> Analizom našeg materijala na 2750 dijagnostičkih kolonoskopija kod 997 (36.3%) osnovni razlog upućivanja na pregled je bila rektoragija i na osnovu ove indikacije kod 306 (43.8%) bolesnika je dijagnostikovano kolorektalni karcinoma a kod 266 (38.8%) nađeni su polipi debelog creva.

Kolorektalni karcinom je bolest sa dugom onkoogenezom i prekancerozima lezijama čiji se mortalitet može redukovati skininom. U najvećem broju zemalja sa organizovanim skininom kao osnovna metoda skininga se koriste testovi stolice. Senzitivnost gvajak FOBT se kreće u je u širokom opsegu i po literaturnim podacima je 21-81% tako da nedostatak preciznijih podataka o senzitivnosti dovodi do konfuzije u primeni skininga u kliničkoj praksi.<sup>215</sup> Razlozi za velike razlike u prijavljenoj senzitivnosti i specifičnosti FOBT mogu biti i različite vrste testova koji se koriste u praksi, način uzimanja uzoraka, broj uzoraka po testu, da li je korištena tehnika rehidracije (dodatak kapi vode na test pločicu pre očitavanja nalaza), razlika u interpretaciji pozitivnosti testa kao I interval skininga.<sup>107</sup>

Jedan od razloga heterogenosti rezultata senzitivnosti može biti i prevalencija benignih lezija gastrointestinalnog trakta kao što su gastritis i hemoroidalna bolest tako da FOBT može imati visoku senzitivnost ali nisku specifičnost u populacijama sa u kojima je veća konzumacija alkohola i salicilata<sup>215</sup>. Godišnji ili gvajak FOBT u okviru skininga kolorektalnog karcinoma redukuje mortalitet od CRC za 16-33% neinvazivan i jeftin ali I male senzitivnosti za kolorektalni karcinom i uznapredovale adenoma i nije specifičan za humani hemoglobin. Zahteva periodično testiranje, restriktivna dijeta ne smanjuje pozitivnost nalaza kod starijih osoba, manje senzitivnih gvajak testova i smanjuje odziv na testiranje a one osobe sa lažno pozitivnim testovima se izlažu nepotrebnom kolonoskopskom pregledu<sup>215-216</sup>. Zbog pozitivnog FOBT pregledano je 493 (17.9%) osoba. Polipi su nađeni kod 192 (39.1%) osobe prosečne starosti 62.37 godina, 27 karcinoma debelog creva kod osoba prosečne starosti 66.89 godina a nakon pozitivnog FOBT kod 199 osoba starosti 61.36 nalaz je bio uredan. 32,2% žena koje su upućene na pregled zbog FOBT je imao uredan nalaz a polipi su nađeni kod 28.4% kolonoskopiranih bolesnika. U muškoj populaciji najzastupljeni su polipi koji su dijagnostikovani kod 51.8% što je i najčešći nalaz na kolonoskopiji kod muškaraca u okviru skininga kolorektalnog karcinoma, analizom kolonoskopskih nalaza nakon urađenog FOBT nije bilo statistički značajne razlike u nalazima po dobnim grupama između muškaraca i žena.

Porodična anameza je značajan riziko faktor za nastanak CRC. Osobe koje u prvom kolenu imaju obolelog od CRC imaju 2-3x veći rizik sa CRC koji je obrnuto srazmeran godinama kada je rođak oboleo.<sup>217</sup> Oni koji u prvom kolenu imaju jednog obolelog od karcinoma kolorektuma ili sa uznapredovalim adenomom (10 i više mm sa viloznom komponentom ili visokim stepenom displazije), koji je dijagnostikovano ispod 60-te godine života ili 2 rođaka u prvom kolenu zahtevaju početak skrining kolonoskopija od 40-te godine života (ili 10 godina pre nego što je najmlađi rođak dijagnostikovano) u intervalima od 5 godina. Ukoliko je rođak u prvom kolenu sa gore navedenim karakteristikama dijagnostikovano sa 60 i više godina rođaci se smatraju osobama uobičajenog rizika i sa skining kolonoskopijama se počinje sa 50 godina u intervalima od 10 godina<sup>197</sup>. Neki autori smatraju da je početak kolonoskopije sa 45-50 godina života u 5 godišnjim razmacima dovoljan dok drugi autori predlažu da osobe sa jednim CRC u

porodici ispod 50 godina ili sa 2 obolela bez obzira na godine budu u sklopu skrininga kolonoskopirani u kraćim vremenskim intervalima u odnosu na osobe uobičajenog rizika tj na 3-4 godina sa početkom u 45-oj godini života.<sup>35</sup> Gutiérrez sa saradnicima je ispitivao kolonoskopske nalaze kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamezom starosti 25-75 godina i našao 7.6% adenoma niskog rizika, uznapredovale adenoma kod 21.3% od kojih je invazivni karcinom nađen 1.9% ( kod 5 ispitanika). Zaključak ove studije je da u muški pol i blizina rođičke veza su bili nezavisni faktori rizika za unapredovale neoplazije i preporučuje raniji početak skrininga kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamezom u odnosu na osobe prosečnog rizika.<sup>218</sup>

Kolonoskopija u cilju skrininga bez predhodnog FOBT na našem materijalu je rađena kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamezom u smislu kolorektalnog karcinoma ( na nalazima je označeno da osobe imaju pozitivnu porodičnu anamezu ali bez bližih odrednica tako da se analiza prvo/drugo koleno sa CRC nije mogla uraditi) U periodu 2005-2011. urađeno je 183 kolonoskopije kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamezom u smislu kolorektalnog karcinoma. Bolesnici koji su kao razlog kolonoskopije imali pozitivnu porodičnu anamezu su statistički značajno mlađi -prosečne starosti 46.57 godina u odnosu na bolesnike sa svim ostalim razlozima (p=0,000). Dijagnostikovano je 44 osobe sa polipima (prosečne starosti 51.02 godine) i 4 karcinoma ( prosečna starost 48.5 godina) kao i 5 osoba sa familijarom adenomatoznom polipozom koji su statistički značajno mlađi u odnosu na ostale ( prosečna starost 34 godine, žene 31 a muškarci 38.5 godina). Kod 55 osoba mlađih od 50 godina sa pozitivnom porodičnom anamezom još dve osobe ( 3.9%) dijagnostikovane su 2 sporadična karcinoma (kod jedne žena i jednog muškaraca).

## 10.2 KONTOLNE KOLONOSKOPIJE

Postoperativne periodične kolonoskopije nakon operacije kolorektalnog karcinoma imaju za cilj otkrivanje metahronih karcinoma i polipa kao i pojavu bolesti na anastomozi u cilju rane dijagnostike i eventualnog kurativnog hiruškog Korist od postoperativnih kolonoskopija kao i njihova učestalost je još uvek pod znakom pitanja jer iako je zabeležen pad ukupnog mortaliteta kod ovih bolesnika. nije dokazan uticaj postoperativnih kolonoskopija na smanjenje mortaliteta vezanog za bolest ( disease-specific mortality) što je verovatno vezano sa činjenicom da veliki je broj endoskopski dijagnostikovanih relapse na anastomozi inoperabilan kod velikog broja bolesnika. Nije dokazan ni benefit u preživljavanju bolesnika koji su imali učestalije postoperativne kolonoskopije ( na godinu dana) u odnosu na one koji su praćeni na 3 ili 5 godina.<sup>220</sup> . Iako je uticaj periodičnih kolonoskopija u okviru praćenja operisanih od CRC na ukupno preživljavanje nedovoljno jasan preporučuje se u svim vodičima ( NCCN, ESMO, Joint American Cancer Society/US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer) Trenutne preporuke *American Cancer Society, American Gastroenterology Association (AGA) and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* preporučuju da se prva kolonoskopija nakon operacije kolorektalnog karcinoma uradi u prvoj godini nakon operacije i ukoliko je nalaz uredan sledeća bi trebalo da bude urađena nakon 3 a zatim na svakih 5 godina.<sup>221</sup>

Pod sinhronim karcinomima kolona se podrazumevaju dva ili više karcinoma debelog creva odvojena normalnom sluznicom i javljaju se u 2-5% bolesnika sa kolorektalnim karcinomom.<sup>222</sup> Bolesnici koji su operisani kao hitni zbog ileusa ili perforacije kao i oni sa stenozom kolona koja se nije mogla endoskopski proći na preoperativnoj kolonoskopiji zahtevaju postoperativnu kolonoskopiju u cilju detekcije sinhronih karcinoma ili uznapredovalih adenoma i trebalo bi je uraditi u prvih 6 meseci nakon operacije. Dodatni razlog za postoperativnu kolonoskopiju je loša

priprema velikog broja bolesnika na preoperativnim kolonoskopijama izazvana lošim opštim stanjem, i stenozantnim lezijama<sup>223</sup>. Urađena je analiza nalaza na prvim postoperativnim kolonoskopijama koje si urađene u prvoj godini od operacije U našem endoskopskom kabinetu urađeno je ukupno 1064 prvih postoperativnih kolonoskopija kod 431 žene i 633 muškarca kod kojih je bilo ukupno 346 (32,5%) pozitivnih nalaza. Dijagnostikivano je ukupno 60 karinoma (5.6%) od kojih je 26 (43,3 %) lokalizovano na anasomozi i dijagnostikivano je ukupno 34 sinhrona karinoma (3,1%) -19 distalnih i 15 proksimalnih što se uklapa u literaturne podatke. Kod 286 bolesnika nađeno je ukupno 546 polipa. Multivarijantna analiza je pokazala da u muškarci imaju veći rizik zapozitivne nalaze u smislu karinoma i polipa na prvoj postorativnoj kolonoskopiji koja je rađena u roku od godinu dana od operacije, najveći broj promena se javljao na samoj anastomozi, polipi prosečne veličine 8-11 mm su dijagnostikovani u najvećem procentu u distalnom kolonu a polipi lokalizovani u proksimalnom kolonu su statistički značajno veći od onih u rektumu sa samo 6% dijagnostikovanih polipa su imali karakteristike polipa visokog rizika.

Metahrone lezije su one koje se javljaju 6 i više meseci nakon inicijalne dijagnoze kolorektalnog karinoma (de novo karinomi debelog creva i ne podrazumevaju pojavu bolesti na hiruškoj anasomtozi<sup>222</sup> Periodične postoperativne kolonoskopije u imaju benefit u cilju prevencije metahronih karinoma identifikacijom i polipektomijom adenomatoznih polipa kao i rane detekcije novonastalih karinoma. *Mulder* sa saradnicima je u velikoj studiji 10- godišnjeg praćenja nakon resekcije primarnog kolorektalnog karinoma zabeležio godišnji rizik od 0,3% za nastanak metahronog karinoma kolona, odnosno incidenciju od 1,1% u tri, 2,0% za 6 godina i 3,1% za 10 godina od operacije CRC-a. Najveći rizik je u prve 3 godine nakon inicijalne dijagnoze a kao jedini prediktivni faktor rizika su identifikovani sinhroni karcinomi kolona u trenutku prve dijagnoze.<sup>224</sup> Po rezultatima Australijskog registra za rak metahrone lezije kolona se javljaju kod 1.5-3% operisanih u prvih 3-5 godina od operacije primarnog tumora po stopi od (0.35-0.5% godišnje) a rizik ostale povišen do 10 godina nakon operacije.<sup>222</sup> Najveći broj metahronih lezija se dijangostikuje u prve dve godine od operacije i smatra se da su to u netetektovane sinhronne lezije na inicijalnoj kolonoskopiji<sup>223</sup>.. Relapsi na anasomtozi se javljaju u 80% slučajeva u prve 2.5 godine od operacije Učestalost kod bolesnika sa karcinomom kolona je 2-4% dok su relapsi na anasomtozi nakon rekecije karinoma rektuma znatno veći naročito kod kojih nije urađena totalna mezorektalna ekcizija kod njih koji i/ili zračna terapija male kalrice. Meta analizom 23 randomizovane studije ACS/Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer na 9029 bolesnika dijagnostikivano je samo 137 jasnih metahronih karinoma<sup>223</sup> dok *Winawer* zaključuje da je procenat metahronih karinoma kod operisanih od CRC sličan procentu karinoma detektovanim u okviru skinning kolonoskopija. Svi bolesnici operisani od CRC imaju rizik za nastanak adenomatoznih polipa kao prekursora invazivnog karinoma te njihova resekcija redukuje incidenciju CRC a smatra se da je kolonoskopija u cilju praćenja pojave novih polipa u intervalu od 3 godine podjednako efikasna kao i kolonoskopija koja se ponavlja na godinu dana.<sup>225</sup> Godine starosti do kojih treba pratiti bolesnike nakon operacije kolorektalnog karcinoma zavise od procenjene dužine života kao i da li verovatnoća za detekciju metahronih karinoma (0.24/1000 bolesnika /godišnje kod starijih od 75 godina) i adenoma opravdava rizik od intervncije.<sup>226</sup> Niti na jednom kolonoskopskom nalazu nije zabeleženo vreme trajanja intervncije (niti vreme intubacije cekuma niti vreme izvlačenja aparata), a pročišćenost kolona za pregled je navedena samo ukoliko je priprema bila izuzetno loša te je zahtevala ponovnu kolonoskopiju koja je zakazivana u intervalu od 3-6 meseci. Praćenjem bolesnika koji su a prvoj postoperativnoj kolonoskopiji imali negativan nalaz u smislu polipa i karinoma (

ukupno je analizirano 1147 kolonoskopija kod 718 bolesnika prosečno 1.6 kolonoskopa po bolesniku) nije zapažena statistički značajna razlika u pojavi novih promena na kolonu u zavisnosti od prošlog vremena od operacije ukoliko se posmatra vreme od 1,3,5 i više od 5 godina od operacije Muškarci imaju 1,4 puta veću šansu (OR=1,457) od žena za pojavu promene. Pacijenti kod kojih je od operacije prošlo od 3 do 5 godina imaju 1,6 puta veću šansu za pojavu promene u odnosu na one kod kojih je prošla 1 godina. U našoj analizi primećen je veliki broj ponavljanih kolonoskopskih kod bolesnika sa uradnim nalazima nalaza u intervalima koji nisu preporučeni, naročito na 18 meseci od predhodne u oba pola (ponovljeno 137 pregleda) Najveći broj relapsa na anasotmozi se javljao u prve tri godine od operacije (42 recidiva od ukupno 45 relapsa tj.93.3%) Statistički je značajno više pacijenta sa dijagnostivnim karicinomima na drugoj ponovljenoj kolonoskopiji koja je rađena u roku od godinu dana od operacije u odnosu na ostale posmatrane periode ( $\chi^2$  test;  $\chi^2=36,115$ ;  $p=0,000$ ) što je najverovantije uzrokovano promenama na anasotomozi kao i razlozima za ponavljanje kolonoskopije u tako kratkom vremenskom period koji nisu navedeni u endoskopskom nalazu. Ovo još jendom potvrđuje potrebu za prvom postoperativnom kolonoskopijom u roku od godinu dana od operacije u uslovima adekvatne pripreme kolona.

### 10.3 ISPITIVANA GRUPA

Većina kolorektalnih karcinoma nastaje iz adenomatoznih polipa sekvencom za koju se veruje da traje 10 i više godina (tačno se ne može odrediti jer većima polipa bude resecirana)..Za detekciju adneomatoznih polipa kolonoskopija je svakako zlatni standard međutim rezultati kliničkih ispitivanja pokazuju da se deo polipa ne vidi na kolonoskopskom pregledu što za posledicu ima razvoj kolorektalnog karcinoma. Razlozi za pojavu ovih intervalnih promena nakon negativne kolonoskopije su neadekvatna priprema debelog creva, nekompletna kolonoskopija, kratko vreme izvlačenja aparata, nekompletna resekcija polipa, brza tumorska progresija (. KRAS mutacije su inverzno povezane sa intervalnim karcinomima i MSI kao markerom hromozomske nestabilnosti udružen sa sporim tumorskim rastom). sesilni seretni adenomi i, sam endoskopičar.<sup>227-228</sup>. Ne postoji univerzalno prihvaćena definicija intervalnih promena ali s eu najvećem broju kolonoskopskih studija smatra da su to promene nastale u periodu 3-5 godina nakon negativne skinning kolonoskopije<sup>115</sup>.

Najveći izazov u sprovođenju našeg ispitivanja je bilo pozivanje osoba koje su imale negativan nalaz na predhodnoj kolonoskopiji na ponovni kolonoskopski pregled od strane lekara. Ono što se moglo primetiti u telefonskom kontaktu sa ispitanicima je bilo nepoverenje koje se izražavalo u sumnji na validnost predhodnog kolonoskopskog nalaza ( ..“zašto da ponavljam pregled ako ste mi rekli da je sve u redu a ja nemam nikakve tegobe..”) kao u zadržka u odgovorima na pitanje o konzumiranju alkohola. 151 (94.3%) osoba od 160 telefonski kontaktiranih je odgovorilo na pitanja iz uputnika. 9 (5.9% ) pozvanih nije želelo nikavu komunikaciju (“ nisam zainteresovan-a”, ” imam posla”...) a 64 (42,3%) osobe (45 žena I 19 muškaraca) su se odazvale i na ponovni kolonoskopski pregled. U vojvodjanskoj skrining studiji Gudurić je prijavio odziv na prvi FOBT od 53.8% tek nakon direktnog kontakta sa ispitanicima<sup>229</sup> a Štabuc sa saradnicima odziv u Sloveniji na prvi FOBT od 41.9%<sup>230</sup>. Odziv na skinning preglede je problem ne samo kod nas nego i u svetu pre svega jer se radi o zdravim ljudima bez ikakvih tegoba. Problem sa malim odzivom postoji u odnosu i na prve ali i ponovne skrining preglede .U Velikoj Britaniji poziv na ponovni FOBT prihvatilo je samo nešto više od 1/3 pozvanih. Najmanji odziv je zabeležen kod

osoba sa lošim socioekonomskim statusom, u ruralnim područjima, kod mlađih osoba, mušakaca i onih sa lošijim zdravstvenim osiguranjem. Takođe, zabeležen je direktan pozitivan uticaj izabranog porodičnog lekara na odziv ispitanika.<sup>231</sup> Na našem materijalu Statistički je značajno manje pacijenata sa višim obrazovanjem koji su radili ponovljenu kolonoskopiju u odnosu na one sa srednjim i nižim odnosno visokim ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=6,349$ ;  $p=0,042$ ). Obzirom na povećan rizik od CRC kod osoba sa pozitivnom porodičnom anamezom očekuje se njihov bolji odziv na skrining pregede što je potvrđeno u SUN projektu.<sup>232</sup> Nije zapažen veći odziv onih sa pozitivnom porodičnom anamezom u odnosu na one bez nje ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=6,349$ ;  $p=0,042$ ). ali su bolesnici sa pozitivnom porodičnom anamezom znatno mlađi na prvoj negativnoj kolonoskopiji.  $t=2,919$ ;  $p=0,004$ .

Najčešći razlog za odbijanje kolonoskopskog pregleda u populacionoj studiji *Bynum*-a su strah od nelagodnosti i stramota, strah da ne dobiju AIDS i strah da je pregled bolan dok su nepoverenje u medicinu i strah od karinoma udruženi sa boljim odzivom na kolonoskopski pregled.<sup>233</sup> Po rezultatima PLCO studije na ponovnu skinining sigmoidoskopiju se najčešće ne odazivaju žene (18.3%), pušači (21.8%) i osobe koje su imale tehnički neadekvatnu prvu sigmoidoskopiju (26.8%). Nije pokazana povezanost između nedolaska na pregled i godina kao i stepena edukacije.<sup>234</sup> Na našem materijalu razlog ponovne kolonoskopije od strane ispitanika je u 89.1% slučajeva je strah (57 bolesnika od kojih 33 ima pozitivnu porodičnu anamnezu) a 7 bolesnika se odazvalo pozivu

Na pitanje zašto odbijaju ponovni pregled svi ispitanici su odgovorili da nemaju tegobe i da bi se držali ranije preporučenog termina ponovnog pregleda. Kako su naši ispitanici već uradili kolonoskopiju pitali smo ih da li su pre pregleda bili uplašeni. Negativno je odgovorilo 44 (29.1%) a 107 (70.8%) ispitanika je imalo strah i to najviše od bola (9.3%), nalaza (45.8) i kombinacije ova dva razloga (28%) dok je samo 8.4% imalo zadržku prema kolonoskopiji zbog zbog neprijatnosti pri pregledu. Žene su statistički značajno češće uplašene od muškaraca ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=4,166$ ;  $p=0,041$ ) čime se može objasniti manji odziv žena na ponovnu sigmoidoskopiju u ranijim studijama a najčešće ih brine nalaz.

Na pitanje da li će se odazvati na sledeću kolonoskopiju 59 (39.3%) razmišlja i uradilo bi kontrolni pregled samo ukoliko se radi u sedaciji dok je 85 (56.7%) spremno da uradi pregled bez sedacije a 6 ispitanika (4%) će uraditi ponovnu kolonoskopiju samo ukoliko bude imale tegobe.

Takođe smo pokušali da saznamo na koji način su bolesnici informisano o kolonoskopiji i skiningu kolorektalnog karinoma. Postoji statistički značajna razlika u starosti na prvoj kolonoskopiji u odnosu na način informisanja o tome šta je kolonoskopija i kako se radi (ANOVA;  $F=8,317$ ;  $p=0,000$ ) Bonferroni post hoc testom je utvrđeno da u pacijenti sa koji su se sami informisali preko interneta statistički značajno mlađi od onih koje je informisao lekar ( $p=0,005$ ) i one koji su se informisali na drugi način-pre svega od iskustava drugih ljudi i neposredno pre pregleda od strane endoskopičara ( $p=0,002$ ). O skiningu kolorektalnog karcinoma i faktorima rizika nakon kolonoskopije se informisalo 89 (58.9%) od kojih je 64% informacije dobilo putem interneta, oko 30% od izabranog lekara a samo 6.7 iz medija to ukazuje na potrebu za boljom edukacijom ispitanika od strane lekara opšte medicine kao i sprovođenjem agresivnije i organizovanije kampanje preko medija jer se putem internet mogu dobiti validne ali i veliki broj poluinformacija. Pokušaj da se agresivnijom pristupom poveća broj ispitanika koji se odazivaju na ponovni FOBT (telefonskim putem unapred obaštavaju ispitanici o potrebi ponovnih skininga, slanje propratnog pisma sa instrukcijama i popunjene koverta za vraćenje testa, kontaktiranje ispitanika i podsećanje da treba da urade test kao i povratna informacija o

nalazu) su doveli do povećanja odziva na kontrolni FOBT na 82.2% u odnosu na 37.3% kod onih kod kojih nisu preduzeti gore navedeni koraci.<sup>235</sup> Sve ovo ukazuje na potrebu za boljom edukacijom, povećanjem poverenja i otklanjanjem zabluda u vezi skinning programa koji pre svega treba usmeriti na stariju populaciju koja se i najmanje odaziva na skinning preglede.

Kako je 70% CRC sporadično i povezano sa lošim životnim navikama smatra se da bi 66-75% slučajeva kolorektalnog karcinoma moglo biti izbegnuto zdravim načinom života<sup>12</sup>.

Analizom životnih navika kod bolesnika kojih su dijagnostikovani polipi i onih sa urednim nalazom Fu sa saradnicima je zaključio da su pušenje, gojaznost, neredovno uzimanje nesteroidnih antiinflamatornih lekova i kalcijuma, često konzumiranje crvenog mesa, smanjeno konzumiranje vlaknastih namirnica nezavisni faktori koji povećavaju rizik za nastanak polipa. Ovak rizik se povećava sa povećanjem broja riziko faktora tako da oni koji imaju 5-6 riziko faktora imaju veći rizik za adenome 2.72x, za hipeplastične polipe 4,12x i ukupno 9.03 povećan rizika za adenome i hipeplastične polipe u odnosu na pacijente koji imaju jedna riziko faktor ili ih uopšte nemaju što ukazuje na značaj promena u životnim navikama u cilju prevencije kolorektalnih polipa.<sup>236</sup> Oni sa pozitivnom porodičnom anamnezom imaju veći odziv na skrining i ponovljene ponovljene preglede ali ne i značajno manji broj riziko faktora u smislu životnih navika niti sklonost da životne promene u odnosu na one koji imaju negativnu porodičnu anamezu. Nakon prve kolonoskopije samo ¼ bolesnika je promenilo dosadašnje životne navike i to uglavnom povećanjem fizičke aktivnosti i unosa voća i povrća ili korekcijom više faktora rizika. 75,5% ispitanika nakon kolonoskopije nije promenilo životne navike a nije pronađena statistički značajna razlika u promeni životnih navika u odnosu na pol ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=0,550$ ;  $p=0,458$ ). i starost (T test;  $t=0,864$ ;  $p=0,389$ ) nakon prve kolonoskopije. Od 151 osoba koje su popunile upitnik nakon negativne kolonoskopije 45,3% ispitanika konzumira alkohol i to 71,4% povremeno a oko 20% do 3x nedeljno dok a muškarci statistički značajno češće konzumiraju alkohol ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=17,418$ ;  $p=0,000$ ). ali i češće vežbaju od žena mada ne statistički značajno ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=3,023$ ;  $p=0,082$ ). Pacijenti koji ne vežbaju su statistički značajno stariji (T test;  $t=2,974$ ;  $p=0,003$ ). a 51% onih koji imaju uredan nalaz na prvoj negativnoj kolonoskopiji je i dalje gojazno (BMI 25 - 29.9 -39.7%, BMI  $\geq$  30- 11,3). Pušenje je faktor rizika za veliki broj karcinoma uključujući i kolorektalni karcinom i predstavlja veliki svetski zdravstveni problem. Iako je poznat karcinogeni uticaj pušenja na nastanak CRC –a, još uvek nije jasan odnos u padu rizika za nastanak CRC i dužine prestanka pušenja. Jedan broj epidemioloških pokazuje skromnu asocijaciju između dužine prestanka pušenja i redukcije rizika u odnosu na one koji su nastavili da puše dok druge nisu potvrdile ovu povezanost<sup>26</sup> 105 (70%) osoba koje su imale negativan nalaz na inicijalnoj kolonoskopiji su nepušači, 15 ispitanika (10%) je prestalo nakon kolonoskopije a 28 (18.7%) osoba i dalje puši i to više žena (21.6%) u odnosu na muškarce (11.6%) Ne postoji statistički značajna razlika u dužini pušačkog staža u odnosu na pol (T test;  $t=0,613$ ;  $p=0,543$ ). Nema statistički značajne razlike u pozitivnosti nalaza na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na to da li su pacijenti konzumiraju alkohol ili ne ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=0,113$ ;  $p=0,911$ ). Pacijenti sa polipima na drugoj kolonoskopiji u proseku duže puše, ali ne statistički značajno (T test,  $t=0,556$ ;  $p=0,585$ ), pacijenti bez polipa u proseku puše više cigareta, ali ne statistički značajno (T test,  $t=1,413$ ;  $p=0,176$ ). Kod 60% ispitanika kod kojih su nadjeni polipi su imali BMI veći od 25. Nema statistički značajne razlike u pozitivnosti nalaza na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na porodičnu anamnezu ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=0,014$ ;  $p=0,904$ ). Nema statistički značajne razlike u pozitivnosti nalaza na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na to da li su pacijenti vežbali ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=0,476$ ;  $p=0,490$ ).

U zemljama Evrope i Azije za razliku od SAD-a kolonoskopija bez sedacije se još uvek radi. Bol koji je bolnik imao na predhodnoj kolonoskopiji može uticati na odziv na ponovni pregled. Po nekim podacima u SAD samo 1% kolonoskopija se uradi bez sedacije a White sa saradnicima je objavio da 72% ispitanika kojima se sedacija ponudi istu i prihvate.<sup>237</sup> Najveći riziko faktor za pojavu bolova pri koonoskopiji je nervoza ispitanika.  $\frac{3}{4}$  ispitanika koji su imali kolonoskopiju bez sedacije pijavio je da nije imao bolove ili da si bolovi bili osrednjeg inziteta. Upoređenjem intenziteta bola koji imaju ispitanici i koje endoskopska ekipa misli da bolesnik ima zapaženo je da se od strane endoskičara I endoskopskih sestara često zanemari intenzitet bolova.<sup>238</sup> Prosečan nivo bola na skali 0-5 kod 416 ispitanika nakon kolonoskopija je bio 3.2 , endoskopske sestre su nivo bola kod istih bolensika ocenile sa 3.1 a endokopičari sa 2.8. Endoskopske sestre imaju bolji uvid u stepen bolnosti kolonoskopije jer fokusirane na pacijente za razliku od endoskopičara koji gleda u monitor te se smatra da aktivnija upotreba sestrinske procene bola može dovesti do njegovog smanjenja na minimum.<sup>239</sup>

.Prosečna oscena bolnosti na prvoj kolonoskopiji u oba pola je bila 5,65 ( na skali 0-10.) kod 89 bolensika koji su je na prvom pregledu radili bez sedacijw . Muškarci su na prvoj kolonoskopiji imali statistički znajano manju prosečnu ocenu bola (Mann-Whitney test;  $U=530,500$ ;  $p=0,023$ ) i ne postoji statistički značajna korelacija izmedju starosti bolesnika na prvoj kolonoskopiji I intenziteta bola. (Pearsonova korelacija,  $r=0,025$ ;  $p=0,820$ ) I nema statistički značajne razlike u nivou bola na prvoj kolonoskopiji između onih koji su se odazvali na ponovni pregled pregled i onih koji nisu (Mann Whitney test;  $U=707,500$ ;  $p=0,088$ ). Na drugoj kolonoskopiji 26 (40.6%) ispitanika je imalo analgosedaicju a 38 (59.4%) bolensika jer radilo pregled bez sedacije. Prosečna osena bola na drugojnkoonoskopiji kod onih koji suje radili bez sedacoje je bila 4.52.

Iako je rizik od pojave kolorektalnog karcinoma nakon negativne kolonoskopije veoma mali on je ipak prisutan zbog nedetektovanih premalignih lezija. . *Sinhg* sa sradnicima je analizi preko 200,000 pacijenata prosečne starosti 74 godine sa negaitvnom kolonoskopijom utvrdio incidenciju od 1.8 intervalnih kacinoma na 1000 pacinenata godišnje. Najveći rizik su male osobe starije od 85 godina, , muškarci i oni kojima je kolonoskopiju nije radio gastroneolog.<sup>240</sup>

Ranije tandem studije su prijavljivale 12-24% nevidjenih polipa i zamerljiv procenat ( 0-6%) nedetektovanih adenoma čije je veličina 10 mm I više, međutim ,u studijama CT kolonograifje ovaj procenat je znanto veći I iznosi 12-17% . *Brenner* sa saradnicima je pokazao da su ženski pol lokalizacija u cekumu i ascendentnom kolonu povezani sa najvećim rizikom za intervalni karicnom što je izrokovano nekompletnim kolonoskopijama .U ovoj studiji najveći broj negativnih kolonoskopija nakon kojih je bilo intervalnih lezija su u muškom polu rađene zbog pozitivnog FOBT. <sup>241</sup> Smatra se da je procenat nedetektovanih polipa 22-28% a adenoma 20-24%..Pokušaj da se utvdi koji faktori vezani za sam polip I za pacijenta mogu uticati na porocenat nedetektovanih lezija kolona pokazao je da procenat detekcije veći ukoliko postoji treća osoba koja nadgleda endoskopski pregled, da procenat detekcije polipa opada sa povećanjem broja detektovanih polipa ( $\leq 2 >$  ) i da se češće ne vide polipi u levom u odnosi na desni kolon.

Ponavljanje kolonoskopije nakon 5 godina od negativne kolonoskopije pokazalo je da  $\leq 3\%$  ispitanika ima uznapredovale adenome a rezultati studija fleksibilne sigmoidoskopije i kolonoskopije sa eventualnom polipektomijom da ove metode imaju protektivno dejstvo u trajanju

od 10-16 godina i više. Na našem materijalu prosečno vreme povaljanja kolonoskopije je bilo 5,38 (3-7 god.) godina. Kod 15 (23.4 %) ispitanika dijagnostikovano je ukupno 22 polipa (jedan neneoplastički hipeplastični polip i 21 adenom). 9 polipa (40.9%) je lokalizovano u proksimalnom i 13 (59.%) u distalnom kolonu. Prosečna veličina polipa je bila 5.09 mm (2-15 mm). Nije nađen niti jedan intervalni karcinom. 12 (14,06%) polipa je imalo jedan od faktora visokog rizika (10 i više mm, vilozna komponentna, visoki stepen displazije) od kojih je 5 (41.6%) lokalizovano u proksimalnom kolonu (cekum, ascendens, hepatična flaksura i transversumu) i 7 (58.3%) u distalnom kolonu. Nađeno je 3 polipa sa visokim stepenom displazije, svi pendulatne morfologije, jedna u sigma i dva na hepatičnoj fleksuri čija je prosečna veličina bila 10.6 mm (7-15 mm) kod dve osobe ženskog pola starosti 65 i 76 na kolonoskopijama koje su rađene 5 godina od predhodne. i to su (po stepenu displazije i PH nalazu) najverovatnije lezije koje nisu viđene na predhodnoj kolonoskopiji. Jedan seratni adenom u ascensu veličine 5 mm nastao takodje 5 godina od predhodne kolonoskopije se može smatrati novonastalom lezijom. Nema statistički značajnerazlike u pozitivnosti nalaza na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na pol ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=0,125$ ;  $p=0,724$ ). Nema statistički značajnerazlike u pozitivnosti nalaza na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na to da li su pacijenti menjali životne navike ili ne ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=0,058$ ;  $p=0,810$ ). Nam sa sradnicima je utvrdio da je broj intervalnih karcinoma značajno veći ukoliko se skringing sprovodi na 4-5 godina u odnosu na jendogodišnje ponavljanje pregleda i preložio da se skringing interval sktrati na 3 ili manje godina dok je *Brenner* u svojoj analizi 533 osoba sa prvom negativnom kolonoskopijom u praćenju od 11.9 godina predložio skringing interval od 5 godina.<sup>241</sup>

Ne postoji statistički značajna razlika detekciji polipa prema vremenu proteklom između između dve kolonoskopije ukoliko se posmatra period pre i posle 5 godina od inicijalne negativne kolonoskopije (T test,  $t=1,531$ ;  $p=0,131$ ). Nema statistički značajnerazlike u pozitivnosti nalaza na ponovljenoj kolonoskopiji u odnosu na razmak posmatran u grupama na 3 godine i do 5 godina ( $\chi^2$ test;  $\chi^2=0,020$ ;  $p=0,887$ ).

U cilju obezbeđenja adekvatnog kvaliteta kolonoskopskog preporučeno je da se u skiningu kolorektalnog karcinoma intubacija cekuma postigne kod 95% pregleda i detektuje 15% polipa u ženkoj i 25% polipa u muškoj popululaciji što je zasnovano na ranije navedenim studijama detekcije polipa i njihove distubucije.<sup>115</sup> Niži stepen detekcije polipa je udružen sa većim brojem intervalnih karcinoma. Rogal sa saradnicima je dokaza da endoskopičari koji čiji je procena detecije distalnih polipa 2-7.2% imaju 9 intervalnih distaknih karcinoma na 10.000 pregleda u odnosu na one sa većim procetom kod kojih se broj intervalnih karcinoma kreće od 3-5.4 na 10.000 pregleda.<sup>242</sup> Poljka studija je pokazala da je u predikciji adenoma na kolonoskopiji mnogo bitnije ko radi kolonoskopiju nego godine i pol ispitanika. Adneoma detection rate ADR kod starijih od 50 godina je stistički znatano različit i kreće se (u zavisnosti od endoskopičara) 15.5% to 41.1% ( $P < 0.001$ ).<sup>243</sup> U većini studija koje primarno nisu dizajnirane za određivanje stepena detekcije adenoma iz analize se isključuju endoskopičari čiji je procenat detekcije 20% i manje ali je nemoguće odrediti univerzalna pravila za procenat detekcije adenoma zbog geografskih razlika u epidemiologiji kolorektalnog karcinoma i njegovih prekursora. Lezija<sup>115</sup> Polipi su ponovljenim kolonoskopijama u ispitivanoj grupi nadjeni kod 10 od 45 žena (22,2%) i 5 od 19 (26.31%) muškaraca. 5 žena je imalo po 2 polipa a jedna muškarac ukupno 3 dok su ostali imali po jedan polip. Kod 15 bolensika nadjeno ukupno 22 polipa (jedna neneoplastički tj, hipeplastilni polip 21 adenom) tako da je na našem materijalu procenat detekcije polipa 34.3% a procenat detekcije adenoma 32.8%, distalnu lokalizaciju imalo je 13 polipa (1



hipoplastini I 12 adenoma) što za distalne polipe iznosi 20.31% a za adenome 18.75% čime je potvrđen jedan od inikatora kvaliteta kolonoskopije.

Neadekvatna priprema kolona se prijavljuje do 20% svih kolonoskopskih pregleda dovodi do produžena vremena intervencije i redukcije procenta detekcije polipa što se odnosi i na veće I na manje polipe, povećava rizik od intervencije kao i potrebu za ponavljanjem kolonoskopskog pregleda<sup>244</sup> .. Kod 28% - 42% bolesnika sa neadekvatnom pripremom kolona dijagnostikuju se adenoma ukoliko se pregled ponovi unutar 3 godine, Smatra se da je u oko 20% razlog neadekvatne pripreme to što pacienti ne prate uputstva za pripremu a nezavisni faktori neadekvatne pripreme predhodna neadekvatna priprema kolona, kasno vreme intervencije, zatvor, muški pol, triciklični antidepresivi, citoza jetre, šlog, demencija i gojaznost. ( BMI  $\geq$  25) .<sup>245</sup>The U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer definisalan je adekvatnu pripremu kao onu koja dozvoljava da se vide promene kojensu manje od 5 mm tj. takvu vidljivost kolona da možemo da kažemo da nema lezija od 5 mm I manje koje su pkrivene ostacima stolice. U kliničkoj praksi priprema kolona se određuje nakon otklanjanja sadržaja kolona. Postoje tri skale trenutno u upotrebi Aronchik koja je je najbolja za upoređivanje različitih načina pripreme jer određuje kvalitete pripreme kolona za vreme inicijalne inspekcije, Ottawa Bowel Preparation Scale koristi 3 segmenta creva koji se ocenjuju od 0-4 i Boston Bowel Preparation skala koja koristi sumacioni skor u tri segmenta kolona posle svim manevara čišćenja kolona.<sup>246</sup> Mi smo koristili Aronchik skalu pripreme kolona ( odlična, dobra, osrednja, loša). Na našem materijalu 51,6% ispitanika je imao odlučnu pripremu kolona a 48.4 dobru što je omogućilo adekvatno izvođenje intervencija. Iako je 35 ( 54.68%) ispitanika imalo BMI iznad 25 nije primećena razlika u pripremi kolona u odnosu na BMI.

Intubacija cekuma je obavezna u skining kolonoskopijama jer je niži stepen intubacije cekuma vezan sa većim rizikom od intervalnih proksimalnih carcinoma. Iskusni endoskopisti bi trebali da urade totalnu kolonoskopiju sa intubacijom cekuma u  $\geq 90\%$  slučajeva I u  $\geq 95\%$  od skinning kolonoskopija<sup>158</sup>. Kaminski sa suradnicima nije dokazao povezanost između stepena intubacije cekuma i intervalnih carcinoma što se objašnjava uticajem procenta intubacije cekuma sa intervalnim promenama u desnom kolonu dok je procenat detekcije adenoma kao riziko faktor vezan za ceo kolon i naglašava veći značaj procenta detekcije adenoma u odnosu na cecalnu intubaciju I kao drugi faktor rizika navodi starost ispitanika ( rizik povećan kod osoba starosti 60 godina I više) .U ovoj studiji nije dokazan uticaj karakteristika endoskopičara ( pol, godine, specijalnost-gastroenterolozi u odnosu na ostale) na pojavu intervalnih lezija<sup>115</sup> U našem ispitivanju kod svih 64 ispitanika uradjena totalna kolonoskopija sa intubacijom cekuma.

U cilju merenja kvaliteta kolonoskopije meri se i vreme izvlačenja aparata. Prosečno vreme od 6 minuta i više je uduženo sa statistički većim stepenom detekcije adenoma u odnosu na one koji aparat izlače za manje od 6 minuta ( 28,3%:11,8%) što se odnosi i na detekciju uznapredovalih neoplazija (6,4%:2,6%)..Endoskopičari koji imaju ADR manji od 21% imaju statistički značajnije kraće vreme izvlačenja kolonoskopija u odnosu na one sa srednjim ( 21-42%) I visokim ( $> 42\%$ ) ADR-om.<sup>243</sup> Prosečno vreme izvlačenja aparata kod naših ispitanika je bilo 6.06 min I to 5.76 ( 4-12 minuta) kod pacijenata bez polipa i 7,07 min ( 4-15 min) kod onih kod kojih su polipi dijagnostikovani. Pacijenti sa polipima imaju statistički značajno duže vreme izlaza (T test,  $t=2,146$ ;  $p=0,036$ ). Sa prosečnim vremenom izvlačenja aparata iznad 6 minuta I ovom analizom je zadovoljen kvalitet endoskopije.

# ZAKLJUČCI

- 1 Ne postoji statistički značajna razlika u pojavi malignih i premalignih lezija kolorektuma u odnosu na vreme između dve kolonoskopije ukoliko se posmatra period pre i posle 5 godina od inicijalne negativne kolonoskopije te nema potrebe za ponavljanjem kolonoskopije u kraćem vremenskom intervalu od unapreg planiranog u okviru skrining programa
2. Ne postoji statistički značajna razlika u pojavi malignih i premalignih lezija kolorektuma u odnosu na vreme između dve kolonoskopije ukoliko se posmatra period 3 i 5 godina od inicijalne negativne kolonoskopije
- 3.. Odziv na kolonoskopiju je ispod 50% iako se pozivi vrše od strane endoskopičara
- 4..Potrebna bolja edukacija o značaju skininga kolorektalnog karinoma i riziko faktorima za nastanak ove bolesti od strane edukovanog kadra i sredstava javnog informisanja
- 5.. 75,5% ispitanika nakon kolonoskopije nije promenilo životne navike, nije primećana statistički značajna razlika u promeni životnih navika u odnosu na pol. i starost 60% ispitanika je bilo gojazno.
- 6.. Nema statistički značajne razlike u pozitivnosti nalaza na ponovljenoj kolonoskopiji nakon prve negativne kolonoskopije u odnosu na to da li su pacijenti konzumiraju alkohol ili vežbaju
7. Nije primećana statistički značajna razlika u promeni životnih navika u odnosu na pol i starost nakon prve negativne kolonoskopije
- 8.. Ispitanici sa pozitivnim nalazom na kontrolnoj kolonoskopiji imaju duži pušački staž ali ne statistiki značajno
9. Na dijagnostičkim kolonoskopijama statistički je značajnija pojava polipa kod mlađjih osoba sa pozitivnom porodičnom anamezom u smislu kolorektalnog karcinoma
10. Na dijagnostičkim kolonoskopijama statistički je značajniji broj žena sa lokalizacijom polipa u distalnom delu debelog creva u odnosu na proksimalni kolon
- 11.. Na dijagnostičkim kolonoskopijama statistički je značajno više pacijenata koji imaju tubularne adenome proksimalne lokalizacije
12. Na dijagnostičkim kolonoskopijama pacijenti sa proksimalnom lokalizacijom polipa imaju 1,724 puta veću šansu za adenome visokog rizika u odnosu na one sa distalnom lokalizacijom
13. Na dijagnostičkim kolonoskopijama nema statistički značajne razlike u distribuciji karcinoma u odnosu na pol
14. Na dijagnostičkim kolonoskopijama nije zapažena statistički značajna razlika u distribuciji karinoma u odnosu na pol bolesnika i starost ,
15. Muškarci statistički značajnije češće imaju pozitivan nalaz na prvim postoperativnim kolonoskopijama rađenim u roku od godinu dana od operacije kolorektalnog karinoma
16. Na kontrolnim kolonoskopijama rađenim u cilju praćenja nakon resekcije kolorektalnog karcinoma muškarci imaju 1,4 puta veću šansu od žena za pojavu promena (polipa i karcinoma)
- 17.. Pacijenti kod kojih je od operacije prošlo od 3 do 5 godina imaju 1,6 puta veću šansu za pojavu promene u odnosu na one kod kojih je prošla 1 godina .

## 12. LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. **Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.** *Int J Cancer.* 2015;136 (5):359-386
2. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Interim Report Summary. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2011
3. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI et al. Meta-analyses of Colorectal Cancer Risk Factors.. *Cancer Causes Control.* 2013; 24(6): 1207–22.
4. Ghane M, Ameli M and Khasraghi SM. Epidemiological Characteristics of Colorectal Cancer and Polyp. *Advanced Studies in Biology,* 2014, 6 ( 1): 19 - 25
5. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC et al. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am Coll Surg* 2011; 213: 352–61
6. Murphy G, SDevesa SS, Cross AJ, Inskip PD, McGlynn KA, and Michael, Cook MB. Sex Disparities in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Subsite, Race and Age. *Int J Cancer.* 2011; 128(7): 1668–75.
7. Siegel R, DeSantis C, Jemal A, Colorectal Cancer Statistics. 2014. *Cancer J Clin* 2014;64:104-117.
8. Mihajlović J, Pechlivanoglou P, Miladinov-Mikov M, Živković S and Postmal MJ. Cancer incidence and mortality in Serbia 1999–2009 *BMC Cancer* 2013,13:18
9. Mikov Miladinov M., Gudurić B. Desriptivna epidemiologija u Gudurić B, Breberina M, Jovanović D. Rak debelog Creva u Vojvodini, Vojvođanska akademija nauka i umetnosti, 2009: 9-18 ,
10. Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Wiltshire A, Prendergast J, Porteous M, Campbell H, Dunlop MG. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. *Am J Hum Genet.* 2005;77:112–19.
11. Binefa G, Rodríguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine. *Am J Epidemiol.* 2013; 178(1): 84–100
12. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31:925–43
13. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer.* 2010;46:2555–62
14. Galeone C, Turati F, La Vecchia C, Tavani A. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2010;21(11):1949-59
15. Je Y, Liu W, Giovannucci E. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer.* 2009;124(7):1662-8
16. Li G, Ma D, Zhang Y, Zheng W, Wang P. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr.* 2013;16(2):346-57

17. Laura A. E. Hughes, Colinda C. J. M. Simons, Piet A. van den Brandt, R. Alexandra Goldbohm et al. Body Size, Physical Activity and Risk of Colorectal Cancer with or without the CpG Island Methylator Phenotype (CIMP) PLoS One. 2011; 6(4): e18571
18. Campbell PT, Jacobs ET, Ulrich CM, Figueiredo JC, Poynter JN, et al. Case-control study of overweight, obesity, and colorectal cancer risk, overall and by tumor microsatellite instability status. JNCI.2010;102:391–400
19. Stein B, Anderson JC, Rajapakse R, Alpern ZA, Messina CR, Walker G. Body mass index as a predictor of colorectal neoplasia in ethnically diverse screening population. Dig Dis Sci. 2010 Oct;55(10):2945-52
20. Roselli M, Palmirotta R, Della-Morte D, Ferroni P et al. Obesity and colorectal cancer: Role of adipokines in tumor initiation and progression. World J Gastroenterol. 2014 ; 20(18): 5177–90
21. Slattery ML. Physical activity and colorectal cancer. Sports Med. 2004;34(4):239-52
22. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
23. Pham NM1, Mizoue T, Tanaka K, Ichiro Tsuji, Tamakoshi A et al. Physical Activity and Colorectal Cancer Risk: An Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence Among the Japanese Population. Jpn. J. Clin. Oncol. (2012) 42 (1):2-13.
24. Røsbjerg TE1, Aagnes B, Hjartåker A, Langseth H, Bray FI, Larsen IK. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer Prev. 2013;22(6):492-505.
25. Tetsuya Mizoue, Keitaro Tanaka, Ichiro Tsuji, Kenji Wakai, Chisato Nagata. Alcohol Drinking and Colorectal Cancer Risk: an Evaluation Based on a Systematic Review of Epidemiologic Evidence among the Japanese Population, Jpn J Clin Oncol 2006;36(9)582–59
26. Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Lochhead P, Yamauchi M, Liao X, et al. A Prospective Study of Duration of Smoking Cessation and Colorectal Cancer Risk by Epigenetics-related Tumor Classification Am J Epidemiol. 2013 Jul 1; 178(1): 84–100
27. Wei, P. L., Lin, S. Y., & Chang, Y. J. Cigarette smoking and colorectal cancer: From epidemiology to bench. Journal of Experimental and Clinical Medicine (Taiwan), 2011;3(6), 257-61
28. Hoffmeister M, Jansen L, Stock C, Chang-Claude J. and Brenner H. Smoking, Lower Gastrointestinal Endoscopy, and Risk for Colorectal Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev;2014; 23(3):525-33
29. Tsoi KK, Pau YY, Wu WK, Chan FKL, Griffiths SM, Sung JJ. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:682–8
30. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. Int J Cancer. 2009;125:171–80
31. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2009;124:2406–15

32. Gong J, Hutter C, Baron JA, Berndt S, Caan B at all. A Pooled Analysis of Smoking and Colorectal Cancer: Timing of Exposure and Interactions with Environmental Factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*;2012: 21(11); 1974–85
33. Win AK, Ouakrim DA, Jenkins MA. Risk profiling:Familial colorectal cancer. *CancerForum* 2014; 38(1):15-25
34. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2992–03
35. Wilschut JA, Steyerberg EW, van Leerdam ME, Lansdorp-Vogelaar I, Habbema JD, van Ballegooijen M. How much colonoscopy screening should be recommended to individuals with a varying degree of family history of colorectal cancer? *Cancer.* 2011 ; 117(18): 4166–74
36. Short MW, Layton MC, Teer BN, Domamalski JE. Colorectal Cancer Screening and Surveillance, *Am Fam Physician.* 2015 ;91(2):93-100
37. Kim ER and Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(29): 9872–81
38. Mattar MC, Lough D, Pishvaian MJ,3 and Charabaty A. Current Management of Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer *Gastrointest Cancer Res.* 2011; 4(2): 53–61
39. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell A, Ascensao J., Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women *N Engl J Med* 2004;350: 991-04
40. Clarke JM, Lockett T Primary prevention od colorectal cancer. *CancerForum* .2014; 38(1):6-10
41. Chan AT, Arber N, Burn J, Chia JWK, Elwood P, Hull, MA et al. Aspirin in the Chemoprevention of Colorectal Neoplasia: An Overview. *Cancer Prev Res (Phila).* 2012 ; 5(2): 164–78
42. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011;377:31–41
43. Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ, et al. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:256–66
44. Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S et al. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;378(9809):2081-87
45. Cooper K, Squires H, Carroll C, Papaioannou D, Booth A, Logan, RF, et al. Chemoprevention of colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(32):1-8
46. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse ,El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N at all. on behalf of the International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet* 2015;16:1599-00
47. Ponz de Leon M, Di Gregorio C. Pathology of colorectal cancer. *Digestive and Liver Disease.* 2001. Vol.33(4):372-88

48. Yamaji Y, Mitsushima T, Yoshida H, Watabe H, Okamoto M et al. Proportion of malignancy of colorectal polyps according to age groups. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* . 2006; 15: 2418-21
49. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Phipps AI, Passarelli MN, M. Grady WM, Upton MP et al. Colorectal endoscopy, advanced adenomas, and sessile serrated polyps: implications for proximal colon cancer. *Am J Gastroenterol*. Aug 2012; 107(8): 1213–19
- 50. Holt PR, Kozuch P, Mewar S. Colon Cancer and the Elderly: From Screening to Treatment in Management of GI Disease in the Elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009 ; 23(6): 889–07.**
51. Soetikno RM. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* 2008;299: 1027-35
52. Bampton PA, Sandford JJ, Cole SR, Smith A, Morcom J Interval faecal occult blood testing in a colonoscopy based screening programme detects additional pathology. *Gut* 2005;54:803-6
53. Jerome D. Wayne, Douglas K. Rex, Christopher B. Williams. *Colonoscopy: principles and practice*. Blackwell Publishing , Victoria 2005
54. Steven D. Wexner and Neil Stollman. *Diseases of the Colon*. Informa Healthcare, New York 2007
55. Winawer SJ, Yauber AG, Fletcher RH et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 2006 May;130(6):1865-71.
56. Byrne MF. Primary screening with colonoscopy for colorectal cancer: a targeted algorithm? *The American Journal of Gastroenterology* 2003; 98(12) , 2587-89
57. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon. 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58 (6): S3-4
58. Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JI. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(25): 3103–11
59. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, Fenoglio-Preiser CM, Fléjou JF, Geboes K, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000;47:251–55
60. Ikehara H, Saito Y, Matsuda T, Uraoka T and Murakami Y. Diagnosis of depth of invasion for early colorectal cancer using magnifying colonoscopy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010;25: 905–12
61. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunningham C, Nagtegaal ID. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy*. 2013;45(10):827-34
62. Mou S, Soetikno R, Shimoda T, Rouse R, Kaltenbach T. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2013; 27(8):2692-703

- 63.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):1588-96
- 64.Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD.Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985 ;89(2):328-36
- 65.Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol*. 2004;39:534–43
- 66.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):388-02
- 67.Baatrup G, Endreseth BH, Isaksen V, Kjellmo A, Tveit KM, Nesbakken A. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. *Acta Oncol*. 2009;48:328–42
68. Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, et all. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 2009;136:832–41
- 69.Xiangsheng Fu, Ye Qiu,, Yali Zhang. Screening, management and surveillance for the sessile serrated adenomas/polyps. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(4):1275-85
70. Berg M, Søreide K. Genetic and Epigenetic Traits as Biomarkers in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2011; 12(12): 9426–39
- 71.Świątkowski M, Meder A, Sobczyński L, Koza J, Szamocka M et al. Serrated polyps detected during screening colonoscopies. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2014; 18(1): 54–9
72. Fujimori Y, Fujimori T, Imura J, Sugai T et al. An assessment of the diagnostic criteria for sessile serrated adenoma/polyps: SSA/Ps using image processing software analysis for Ki67 immunohistochemistry. *Diagn Pathol*. 2012; 7: 59-63
- 73 .Buda A, De Bona M, Dotti I, Piselli P, Zabeo E et al. Prevalence of Different Subtypes of Serrated Polyps and Risk of Synchronous Advanced Colorectal Neoplasia in Average-Risk Population Undergoing First-Time Colonoscopy. *Clin Transl Gastroenterol*. 2012; 3(1):1-8
- 74.Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA at all. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel.*Am J Gastroenterol*. 2012 Sep; 107(9):1315-29
- 75.Armaghany T , Wilson JD, Quyen Chu Q, Mills G Genetic Alterations in Colorectal Cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2012; 5(1): 19–27
- 76.Kim ER and Kim YH.Clinical Application of Genetics in Management of Colorectal Cancer. *Gastrontestinal Res*. 2014 ; 12(3): 184–93
- 77.Boland CR, Sinicrope FA, Brenner DE, Carethers JM. Colorectal cancer prevention and treatment.*Gastroenterology*. 2000;118:115–28
- 78.Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *NEngl/Med* 1994;331:1694–02.

79. Lacopetta B, Grieu F, Amanuel B. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2010;6:260–69
80. Jass JR. HNPCC and sporadic MSI-H colorectal cancer: a review of the morphological similarities and differences. *Fam Cancer*. 2004;3:93–100
81. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet*. 2006;38:787–93
82. Nosho K, Irahara N, Shima K, Kure S, Kirkner GJ, Schernhammer ES, Hazra A, Hunter DJ, Quackenbush J, Spiegelman D, et al. Comprehensive biostatistical analysis of CpG island methylator phenotype in colorectal cancer using a large population-based sample. *PLoS One*. 2008;3:e3698
83. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol*. 2011 Jan;42(1):1-10 .84Walther A, Johnstone E, Swanton C, Midgley R, Tomlinson I, Kerr D. Genetic prognostic and predictive markers in colorectal cancer. *Nature Reviews Cancer* 2009;9; 489-99
85. Frank SA. *Dynamics of Cancer: Incidence, Inheritance, and Evolution*. Multistage Progression P. rinceton (NJ): Princeton University Press; 2007..
86. Anderesen SN, Breivik J, Lovig T et al. K-Ras mutations and HLA-DR expression in large bowel adenomas. *Br J Cancer*. 1996;74:99-08
87. Howe J , Guillem J. New and controversial issues in the management of colorectal tumorigenesis. *Nature* 1992;359:235-64
88. Dunlop M. Science, medicine and future: Colorectal cancer. *BMJ*. 1997;314:1882-91
89. Scott N, Sager P, Stewart J, Blair GE, Dixon MP, Quirke P. p53 in colorectal cancer. *Ann Oncol*. 1996;7:883-95
90. Strong K, Wald N, Miller A, Alwan A. Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen*. 2005;12:12–19
91. Advisory Committee on Cancer Prevention .Recommendations on cancer screening in the European union.. *Eur J Cancer*. 2000;36:1473–78
92. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, Dusek L, Muzik J, Seifert B, Fric P. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol*. 2009;15:5907–15
93. Swan H, Siddiqui AA, Myers RE. International Colorectal Cancer Screening Programs: Population Contact Strategies, Testing Methods and Screening Rates. *Pract Gastroenterol*. 2012;36:8-15
94. Segnan N, Patnick J, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis - First edition. Luxembourg: European Commission, Publications Office of the European Union; 2010
95. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348;1472–77
96. Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract*. 2001;4:150–56
97. Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 345: 555–60



- 98.Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603–07
- 99.Kaz AM, Brentanal AT. Genetic testing for colorectal cancer. *ClinPractGastroent.* 2006;3(12):680-88
- 100.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
- 101.Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, Church TR. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:1106–14
- 102.Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut.* 2002;50:840–44
- 103.Kewenter J, Brevinge H, Engarås B, Haglund E, Ahrén C. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29:468–73
- 104.Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1674–80
- 105.Gill MD, Bramble MG, Rees CJ, Lee TJ, Bradburn DM, Mills SJ. Comparison of screen-detected and interval colorectal cancers in the Bowel Cancer Screening Programme. *Br J Cancer.* 2012, 24;107(3):417-21
- 106.Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Ransohoff DF. Tailoring colorectal cancer screening by considering risk of advanced proximal neoplasia. *Am J Med.* 2012;125(12):1181-87
- 107.Levin B., Lieberman D. A., McFarland, B., Smith, R. A., Brooks, D., Andrews, K. S. 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. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2008;58: 130–160.
- 108.Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ, Duffy S, Smith S, Kleijnen J, Westwood M. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J Med Screen.* 2007;14:132–37
- 109.Young GP, St John DJ, Winawer SJ, Rozen P. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2499–07
- 110.Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, Pauly MP, Shlager L, Palitz AM, Zhao WK, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1462–70
- 111.Vilkin A, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, Niv Y. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2519–25

- 112 .van Dam L, Kuipers EJ, van Leerdam ME. Performance improvements of stool-based screening tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:479–92
113. Grazzini G, Ventura L, Zappa M, Ciatto S, Confortini M, Rapi S, Rubeca T, Visioli CB, Halloran SP. Influence of seasonal variations in ambient temperatures on performance of immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening: observational study from the Florence district. *Gut.* 2010;59:1511–15
114. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratori Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology.* 2005;129:422–28
115. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:1795–03
116. Garcia M, Milà N, Binefa G, Borràs JM, Espinàs JA, Moreno V. False-positive results from colorectal cancer screening in Catalonia (Spain), 2000-2010. *J Med Screen.* 2012;19:77–2
117. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med.* 2004;351:2704–14
118. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjöblom T, Leary RJ, Shen D, Boca SM, Barber T, Ptak J, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science.* 2007;318:1108–13
119. Shen L, Toyota M, Kondo Y, Lin E, Zhang L, Guo Y, Hernandez NS, Chen X, Ahmed S, Konishi K, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:18654–59
120. Ostwald C, Linnebacher M, Weirich V, Prall F. Chromosomally and microsatellite stable colorectal carcinomas without the CpG island methylator phenotype in a molecular classification. *Int J Oncol.* 2009;35:321–27
121. Brenner H, Hoffmeister M, Arndt V, Stegmaier C, Altenhofen L, Haug U. Protection from right- and left-sided colorectal neoplasms after colonoscopy: population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:89–95
122. Ahlquist DA, Zou H, Domanico M, Mahoney DW, Yab TC, Taylor WR et al. Next-generation stool DNA test accurately detects colorectal cancer and large adenomas. *Gastroenterology.* 2012;142:248–56
- 123 Itzkowitz S, Brand R, Jandorf L, Durkee K, Millholland J, Rabeneck L et al. A simplified, noninvasive stool DNA test for colorectal cancer detection. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2862–70
124. Bezabeh T, Somorjai R, Dolenko B, Bryskina N, Levin B, Bernstein CN, Jeyarajah E, Steinhart AH, Rubin DT, Smith IC. Detecting colorectal cancer by 1H magnetic resonance spectroscopy of fecal extracts. *NMR Biomed.* 2009;22:593–600
125. Damms A, Bischoff SC. Validation and clinical significance of a new calprotectin rapid test for the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Int J Colorectal Dis.* 2008 ;23(10):985-92

126. Lehmann FS, Trapani F, Fueglistaler I, Terracciano LM, Markus von Flüe M et al. Clinical and histopathological correlations of fecal calprotectin release in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014 ; 20(17): 4994–99
127. Karl J, Wild N, Tacke M, Andres H, Garczarek U, Rollinger W, Zolg W. Improved diagnosis of colorectal cancer using a combination of fecal occult blood and novel fecal protein markers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:1122–28
128. Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2011;11:426–37
129. Kraus S, Galazan L, Naumov I, Shmueli E, Shapira S, Kazanov D, Geva R, Figer A, Arber N. Identification of CD24, a Novel Biomarker for the Early Detection of Colorectal Cancer (CRC), Using Peripheral Blood Mononuclear Cells. *Gastroenterology*. 2008;134: [http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085\(08\)60850-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0016-5085(08)60850-1)
130. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594–42
131. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 27–43
132. Glick SN, Ralls PW, Balfe DM, et al. Screening for colorectal cancer. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 2000; 215(suppl): 231–37
133. Scheitel SM, Ahlquist DA, Wollan PC, Hagen PT, Silverstein MD. Colorectal cancer screening: a community case-control study of proctosigmoidoscopy, barium enema radiography, and fecal occult blood test efficacy. *Mayo Clin Proc*. 1999;74:1207–13
134. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Waye JD, Hall D, Hamlin JA, Schapiro M, O'Brien MJ, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1766–72
135. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology*. 1997;112:17–23
136. Zalis ME, Perumpillichira J, Del Frate C, Hahn PF. CT colonography: digital subtraction bowel cleansing with mucosal reconstruction initial observations. *Radiology* 2003; 226: 911–917
137. Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, et al. Computed tomographic colonography without cathartic preparation for the detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2004; 127: 1300–11
138. Lefere P, Gryspeerdt S, Marrannes J, et al. CT colonography after fecal tagging with a reduced cathartic cleansing and a reduced volume of barium. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 1836–42
139. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349: 2191–00
140. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1403–12
141. Park SH, Lee SS, Choi EK, et al. Flat colorectal neoplasms: definition, importance, and visualization on CT colonography. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 953–59

142. Macari M, Bini EJ, Xue X, et al. Colorectal neoplasms: prospective comparison of thin-section low-dose multi-detector row CT colonography and conventional colonoscopy for detection. *Radiology* 2002; 224: 383–92
143. Pickhardt PJ. Incidence of colonic perforation at CT colonography: review of existing data and implications for screening of asymptomatic adults. *Radiology* 2006; 239: 313–16
144. Pickhardt PJ, Taylor AJ. Extracolonic findings identified in asymptomatic adults at screening CT colonography. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 718–28
145. Kim DH, Pickhardt PJ, Hoff G, Kay CL. Computed tomographic colonography for colorectal screening. *Endoscopy* 2007; 39: 545–49
146. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ. Characteristics of advanced adenomas detected at CT colonographic screening: implications for appropriate polyp size thresholds for polypectomy versus surveillance. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 940–44
147. Kim DH, Pooler BD, Weiss JM, Pickhardt PJ. Five year colorectal cancer outcomes in a large negative CT colonography screening cohort. *Eur Radiol.* 2012 ;22(7):1488-94
148. Robert E. Schoen, M.D., M.P.H., Paul F. Pinsky, Ph.D., Joel L. Weissfeld, M.D., M.P.H., Lance A. Yokochi, M.D., M.P.H., Timothy Church, Ph.D., Adeyinka O. Laiyemo, M.D. et al. for the PLCO Project Team. Colorectal-Cancer Incidence and Mortality with Screening Flexible Sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012; 366:2345-57
149. Rizk MK, Sawhney MS, Cohen J, Pike IM, Adler DG et al. on behalf of American Society for Gastrointestinal Endoscopy and American College of Gastroenterology. Quality indicators for GI endoscopic procedures. *Gastrointestinal endoscopy* 2015 ;81(1): 3-16
150. Harewood GC, Lawlor GO, Larson MV. Incident rates of colonic neoplasia in older patients: When should we stop screening? *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006;21 (6):1021–57
151. Lieberman D, Nadel R., Smith A, W. Atkin W. Standardized colonoscopy reporting and data system: report of the Quality Assurance Task Group of the National Colorectal Cancer Roundtable. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007;.65 ( 6 ) : 757-66
152. C. J. Kahi, F. Azzouz, B.E. Juliar, T. F. Imperiale, Survival of elderly persons undergoing colonoscopy: implications for colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2007;66:544-50
153. Jigar Bhagatwala, Arpit Singhal, Summer Aldrugh, Muhammed Sherid, Humberto Sifuentes, Subbaramiah Sridhar. Colonoscopy — Indications and Contraindications in Screening for Colorectal Cancer with Colonoscopy. *Intech* 2015;35-59
154. Hassan C, Di Giulio E, Marmo R, Zullo A, Annibale B. Appropriateness of the Indication for Colonoscopy: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011;20(3):279-86
155. Kudo S. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest. Endosc* 1996;44: 8-14
156. Hewett DG, Huffman ME, Rex DK. Leaving distal colorectal hyperplastic polyps in place can be achieved with high accuracy by using narrow-band imaging: an observational study. *Gastrointest Endosc.* 2012,76(2):374-80

157. Nagorni A, Bjelakovic G, Petrovic B. Narrow band imaging versus conventional white light colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 ;18;1:CD008361
158. Philip S. Schoenfeld, MD, MSE(Epi)a,\* and Jonathan Cohen, MD. Quality indicators for colorectal cancer screening for colonoscopy *Tech Gastrointest Endosc.* Apr 2013; 15(2): 59–8.
159. Early DS, Ben-Menachem T, Decker GA, et al. Appropriate use of GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:1127–31
160. Kolligs FT, Crispin A, Munte A, Wagner A, et al. Risk of Advanced Colorectal Neoplasia According to Age and Gender *PLoS One.* 2011; 6(5): e20076
161. Weiss NS. Case-control studies of screening for colorectal cancer: Tailoring the design and analysis to the specific research question. *Epidemiology.* 2013 ; 24(6): 894–97
162. Michal F Kaminski, Marcin Polkowski, Ewa Kraszewska, Maciej Rupinski, Eugeniusz Butruk, Jaroslaw Regula A Score to Estimate the Likelihood of Detecting Advanced Colorectal Neoplasia at Colonoscopy. *Gut.* 2014;63(7):1112-19
163. Lin OS, Kozarek RA, Cha JM. Impact of sigmoidoscopy and colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: an evidence-based review of published prospective and retrospective studies. *Intest Res.* 2014;12(4):268-74
164. Elmunzer BJ, Singal AG, Sussman JB, Deshpande AR, Sussman DA, Conte ML et al. Comparing the effectiveness of competing tests for reducing colorectal cancer mortality: a network meta-analysis *Gastrointest Endosc.* 2015 ;81(3):700-09
165. Singh A, Kuo YF, Riall TS, Raju GS, Goodwin JS. Predictors of Colorectal Cancer Following a Negative Colonoscopy in the Medicare Population. *Dig Dis Sci.* 2011; 56(11): 3122–28
166. Stock C, Hoffmeister M, Birkner B, Brenner H. Inter-Physician Variation in Follow-Up Colonoscopies after Screening Colonoscopy. *PLoS One.* 2013; 8(7): e69312
167. Singh A, Yong-Fang Kuo, Goodwin JS. Many Patients who Undergo Surgery for Colorectal Cancer Receive Surveillance Colonoscopies Earlier than Recommended by Guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11(1): 65–72
168. Young PE, Womeldorph CM, Johnson EK, Justin A. Maykel JA, Bjorn Brucher B, Stojadinovic A, Avital I, Nissan A, Steele SR. Early Detection of Colorectal Cancer Recurrence in Patients Undergoing Surgery with Curative Intent: Current Status and Challenges. *J Cancer.* 2014; 5(4): 262–71
169. King-Yin Lam A, Sze-Yan Chan S, Leung M. Synchronous colorectal cancer: Clinical, pathological and molecular implications. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(22): 6815–20
170. Aronchick CA. Bowel preparation scale. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60:1037-8
171. Rostom A, Jolicoeur E. Validation of a new scale for the assessment of bowel preparation quality. *Gastrointest Endosc* 2004;59:482-86
172. La EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, and Jacobson BC. The Boston Bowel Preparation Scale: A valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc.* 2009 ; 69(2): 620–25
173. Enhancing the quality of colonoscopy: the importance of bowel purgatives. *Gastrointestinal endoscopy* 2007; Vol.66 (3): 565-573.

174. Y. Harada, D. Hirasawa, N. Fujita, Y. Noda, G. Kobayashi, K. Ishida, et al. Impact of a transparent hood on the performance of total colonoscopy: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2009;69:637-44
175. Lebowitz B, Kastrinos F, Glick M, MD, Rosenbaum JA, Wang T, MD, Neugut AI. The Impact of Suboptimal Preparation on Adenoma Miss Rates and the Factors Associated with Early Repeat Colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2011; 73(6): 1207–14
176. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:343–50
177. Menees SB, Kim HM, Elliott EE, Mickevicius JL,<sup>1</sup> Graustein BB and Schoenfeld PS. The impact of fair colonoscopy preparation on colonoscopy use and adenoma miss rates in patients undergoing outpatient colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2013 Sep; 78(3): 10.1016/j.gie.2013.03.1334
178. Chokshi RV, Hovis CE, Holland T, et al. Prevalence of missed adenomas in patients with inadequate bowel preparation on screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:119-203
179. Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, Potier P et al. Prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy*. 2008;40:284-90
180. Raju, G. S., Vadyala, V., Slack, R., Krishna, S. G., Ross, W. A., Lynch, P. M., ... Stroehlein, J. R. (2013). Adenoma detection in patients undergoing a comprehensive colonoscopy screening. *Cancer Medicine*, 2(3), 391–402.
181. Mariusz Madalinski Continuous quality improvement of colorectal cancer screening. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2013; 4(1): 1–3
182. Singh H, Singh G. Inequities in colonoscopy: variation in performance and outcomes of colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2009; 69 (7): 1296-8. 21
183. Lieberman DA, Faigel DO, Logan JR, Mattek N. Assessment of the quality of colonoscopy reports: results from a multicenter consortium. *Gastrointest Endosc* 2009;69:645-53
184. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Phipps AI, Passarelli MN, Grady et al. Colorectal endoscopy, advanced adenomas, and sessile serrated polyps: implications for proximal colon cancer. *Am J Gastroenterol*. Aug 2012; 107(8): 1213–19.
185. Shussman N and Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterology Report* ;2014: 1–15
186. Diamond SJ, Enestvedt BK, Jiang Z et al. Adenoma detection rate increases with each decade of life after 50 years of age. *Gastrointest Endosc* 2011;74:135–40.
187. Melissa P. Upton, Lee-Ching Zhu, and John D. Potter. Colorectal endoscopy, advanced adenomas, and sessile serrated polyps: implications for proximal colon cancer. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(8): 1213–19,
188. Arditi C et al. EPAGE II: Surveillance after polypectomy and after resection of CRC. *Endoscopy* 2009; 41: 209–17
189. McCashland TM, Brand R, Lyden E, de Garmo P; CORI Research Project. Gender differences in colorectal polyps and tumors. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):882-86
190. Gupta S, Balasubramanian BA, Fu T, Genta RM, Rockey DC, Lash R. Polyps with advanced neoplasia are smaller in the right than in the left colon: implications for colorectal cancer screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(12):1395-01

- 191. Lowenfels, A. B., Williams, J. L., Holub, J. L., Maisonneuve, P., & Lieberman, D. A. (2011). Determinants of polyp Size in patients undergoing screening colonoscopy. *BMC Gastroenterology*, 11, 101. <http://doi.org/10.1186/1471-230X-11-101>**
- 192. Schoen RE, Gerber LD, Margulies C. The pathologic measurement of polyp size is preferable to the endoscopic estimate. *Gastrointest Endosc.* 1997 ;46(6):492–96.**
193. Moug SJ, Vernall N, Saldanha J, McGregor JR, Balsitis M, Diamant RH. Endoscopists' estimation of size should not determine surveillance of colonic polyps. *Colorectal Dis.* 2010;12(7):646–50.
194. Lieberman DA, Faigel DO, Logan JR, Mattek N, Holub J, Eisen G, et al. Assessment of the quality of colonoscopy reports: results from a multicenter consortium. Pt 2 *Gastrointest Endosc.* 2009 Mar;69(3):645–53
195. Hodadoostan MK, Reza F, Elham M, Mohammad Alizade AH, Molaie M, Mashaiekhly R, et al. Clinical and pathology characteristics of colorectal polyps in Iranian population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(2):557–60
196. Pezzoli A, Matarese V, Rubini M, Simoni M, Caravelli GC, Stockbrugger R, et al. Colorectal cancer screening: results of a 5-year program in asymptomatic subjects at increased risk. *Dig Liver Dis.* 2007 ;39(1):33–9
197. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected] *Am J Gastroenterol.* 2009;104(3):739–50
198. Markowitz AJ, Winawer SJ. Management of colorectal polyps. *CA Cancer J Clin.* 1997;47(2):93–112.
199. Lieberman DA, Prindiville S, Weiss DG, Willett W. Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals. *JAMA.* 2003 10;290(22):2959–296
- 200. Loy TS, Kaplan PA. Villous adenocarcinoma of the colon and rectum: a clinicopathologic study of 36 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004 ;28(11):1460–65**
- 201. Petroianu A, Alberti LR, de Lima DC, Hauter HL, Rodrigues KC, Mendes JC. Colonoscopic findings in asymptomatic people. *Arq Gastroenterol.* 2009 ;46(3):173–78**
- 202. Rundle AG, Lebwohl B, Vogel R, Levine S, Neugut AI. Colonoscopic screening in average-risk individuals ages 40 to 49 vs 50 to 59 years. *Gastroenterology.* 2008 ;134(5):1311–15**
203. Solkogy T, Atalay R, Koseoglu H, Ozer San S, Demirezer B et al. Analysis of 2222 colorectal polypus in 896 patients: A tertiary referral hospital study. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:175-79
- 204. Hassan C, Pickhardt PJ, Kim DH, Di Giulio E, Zullo A, Laghi A, et al. Systematic review: distribution of advanced neoplasia according to polyp size at screening colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 ;31(2):210–17**
- 205. Rex DK, Overhiser AJ, Chen SC, Cummings OW, Ulbright TM. Estimation of impact of American College of Radiology recommendations on CT colonography reporting for resection of high-risk adenoma findings. *Am J Gastroenterol.* 2009 ;104(1):149–53**

**206. Silva SM, Rosa VF, Santos AC, Almeida RM, Oliveira PG, Sousa JB Influence of patient age and colorectal polyp size on histopathology findings. Arq Bras Cir Dig. 2014;27(2):109-13.**

207. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ. Characteristics of advanced adenomas detected at CT colonographic screening: implications for appropriate polyp size thresholds for polypectomy versus surveillance. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 ;188(4):940–44

208. Telford JJ. Inappropriate uses of colonoscopy. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;8(5):342-4.

209. American Society for Gastrointestinal Endoscopy and American College of Gastroenterology. Quality indicators for GI endoscopic procedures. *Gastrointestinal Endoscop* 2015; 81 (1):1-80

210. von Karsa L et al. Overview: European guidelines for quality assurance in CRC screening and diagnosis... *Endoscopy* 2013; 45: 51–9

211. Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, Katelaris PH, Irwig L. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. *BMC Gastroenterology* 2011; 11:65-75

212. Cox JH, Coupland C Identifying patients with suspected colorectal cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. *Br J Gen Pract.* 2012;62(594): 29–37.

213.. Schoen RE , Pinsky PF , Weissfeld JL , Yokochi LA , . Reding, DJ. Utilization of Surveillance Colonoscopy in Community Practice. *Gastroenterology.* 2010; 138(1): 73/81

214. Bhagatwala J, Singhal A, Aldrugh S, Sherid M, Sifuentes H et all. Colonoscopy — Indications and Contraindications in Screening for Colorectal Cancer with Colonoscopy. *InTech.* 2015. DOI: 10.5772/61097

215. Rosman AS.. Korsten MA. Effect of Verification Bias on the Sensitivity of Fecal Occult Blood Testing: a Meta-Analysis. *Gen Intern Med.* 2010; 25(11): 1211–21.

216. Gordon PH. Screening for colorectal carcinoma. *Curr Oncol.* 2010; 17(2): 34–9.

217. Johns LE, Kee F, Collins BJ, Patterson CC, Houlston RS. Colorectal cancer mortality in first-degree relatives of early-onset colorectal cancer cases. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(5):681-86

218. Gutiérrez PJJ, Moreno MMA, Jiménez DJL, Blanco BE, Iglesias DJM. Effectiveness of a colonoscopic screening programme in first-degree relatives of patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2011;13(6):145-53

219. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, Petrelli NJ, Ryan K, Schrag DH, Wong SL, Benson AB 3rd, American Society of Clinical Oncology. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4465-70

220. Pita-Fernández S, Alhayek-AíM, González-Martín C, López-Calviño B, Seoane-Pillado T, Pértega-Díaz S. Intensive follow-up strategies improve outcomes in nonmetastatic colorectal cancer patients after curative surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015;26(4):644-56



221. Singh A, \_Yong-Fang Kuo, Goodwin JS. Many Patients who Undergo Surgery for Colorectal Cancer Receive Surveillance Colonoscopies Earlier than Recommended by Guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(1): 65–72.
222. Ringland CL, Arkenau HT, O'Connell DL, Ward RL Second primary colorectal cancers (SPCRCs): experiences from a large Australian Cancer Registry. *Ann Oncol*. 2010;21(1):92-97
223. Kahi CJ, Boland CR, Dornitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Lieberman D, Levin TR, Robertson DJ, Rex DK. Colonoscopy Surveillance After Colorectal Cancer Resection: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2016 ;150(3):758-68
224. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, Ouwendijk RJ, Kuipers EJ, van Leerdam ME The incidence and risk factors of metachronous colorectal cancer: an indication for follow-up. *Dis Colon Rectum*. 2012 May;55(5):522-31
- 225. Winawer SJ, St.Jnh DJ, Bond H, Rosen P, Burt RW et al. Prevention of colorectal cancer: guidelines based on new data. WHO Collaborating Center for the Prevention of Colorectal Cancer.. Bull World Health Organ. 1995; 73(1): 7–10**
- 226 Tran AH, Man Ngor EW, Wu BU. Surveillance colonoscopy in elderly patients: a retrospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2014;174(10):1675-82.
227. Faiss S. The missed colorectal cancer problem. *Dig Dis*. 2011;29(1):60-3
228. Shaukat A, Arain M, Anway R, Manaktala S, Pohlman L, Thyagarajan B. Is KRAS mutation associated with interval colorectal cancers? *Dig Dis Sci*. 2012;57(4):913-17
229. Gudurić B. Skrining raka debelog creva i rekuma. Opšti principi i vojvođanska iskustva. U Gudurić B, Breberina M, Jovanović D. Rak debelog creva u Vojvodini. Vojvođanska akademija nauka, Novi Sad 2009
230. Štabuc B, Tepeš B, Stefanović M. Skining raka debelog creva i rektuma Sloveniji. U Gudurić B, Breberina M, Jovanović D. Rak debelog creva u Vojvodini. Vojvođanska akademija nauka, Novi Sad 2009
231. Pornet C, Denis B, Perrin P, Gendre I, Launoy G Predictors of adherence to repeat fecal occult blood test in a population-based colorectal cancer screening program. *British Journal of Cancer* 2014; 111, 2152–55
232. Martínez-Ochoa E, Gómez-Acebo I, Beunza JJ, Rodríguez-Cundín P, Dierssen-Sotos T, Llorca J; SUN Project Investigators Influence of family history of colorectal cancer on health behavior and performance of early detection procedures: the SUN Project. *Ann Epidemiol*. 2012 ;22(7):511-19.
233. Bynum SA, Davis JL, Green BL, Katz RV Unwillingness to participate in colorectal cancer screening: examining fears, attitudes, and medical mistrust in an ethnically diverse sample of adults 50 years and older. *Am J Health Promot*;26(5):295-00
234. Weissfeld JL, Bruce S, Ling, Schoen RE, Bresalier RS, Riley T, Prorok PC, for the PLCO Project Team Adherence to Repeat Screening Flexible Sigmoidoscopy in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial *Cancer* 2002;94:2569 –76
235. Baker DW, Brown T, Buchanan DR, et al. Comparative effectiveness of a multifaceted intervention to improve adherence to annual colorectal cancer screening in community health centers: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(8):1235-41

236. Fu Z, Shrubsole MJ, Smalley WE, Wu H, Chen Z, Shyr Y, Ness RM, Zheng W Lifestyle factors and their combined impact on the risk of colorectal polyps. *Am J Epidemiol.* 2012;176(9):766-76
237. Johannes L. The patient's perspective — patients should be made aware of the options of sedation or no sedation and have a choice in screening colonoscopy. *Interv Gastroenterol.* 2011; 1(1): 42–4
238. Ylinen ER, Vehviläinen-Julkunen K, Pietilä AM, Hannila ML, Heikkinen M Medication-free colonoscopy--factors related to pain and its assessment *J Adv Nurs.* 2009 ;65(12):2597-607
239. Ramakrishnan S, Yiannakou JY, Ellis WR, Bain IM. Assessment of patient pain at colonoscopy: are nurses better than endoscopists? *J R Soc Med.* 2004 ;97(9):432-3
240. Singh A, Kuo YF, Riall TS, Raju GS, Goodwin JS. Predictors of Colorectal Cancer Following a Negative Colonoscopy in the Medicare Population *Dig Dis Sci.* 2011 ; 56(11): 3122–28.
241. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Hoffmeister M. Interval cancers after negative colonoscopy: population-based case-control study. *Gut.* 2012;61(11):1576-82
242. Rogal SS, Pinsky PF, Schoen RE Relationship between detection of adenomas by flexible sigmoidoscopy and interval distal colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(1):73-8.
243. Horiuchi A, Tanaka N. Improving quality measures in colonoscopy and its therapeutic intervention *World J Gastroenterol.* 2014; 20(36): 13027–34.
244. Hong NH, Sung IK, Kim JH, Choe WH, Kim BK, Ko SJ. The Effect of the Bowel Preparation Status on the Risk of Missing Polyp and Adenoma during Screening Colonoscopy: A Tandem Colonoscopic Study *Clin Endosc.* 2012; 45(4): 404–11
245. Borg BB, Gupta NK, Zukerman GR, Banerjee B, Gyawali CP Impact of Obesity on Bowel Preparation for Colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Jun 2009; 7(6): 670–75.
246. ASGE standards of practice committee. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy;* 2015: 81.( 4) :-781-94

## 12. PRILOZI

ИНСТИТУТ ЗА ОНКОЛОГИЈУ ВОЈВОДИНЕ СРЕМСКА КАМЕНИЦА

УПИТНИК

ЛИЧНИ ПОДАТЦИ О ИСПИТАНИКУ

**Име и презиме**

**1. пол**      **М**      **Ж**

**2. година рођења** \_\_\_\_\_

**3. стручна спрема    висока    виша    средња**

**4. занимање** \_\_\_\_\_

**5. брачни статус** \_\_\_\_\_

**6. да ли имате деце**    **ДА**    **НЕ**

**7. да ли сте религиозни**    **ДА**    **НЕ**

**8. да ли имате или сте имали у породици (отац, мајка, браћа, сестре, стичеви, ујаци, тетке, бабе или деде) неког оболелог од рака**    **ДА**    **НЕ**

**9. уколико је предхони одговор ДА ко је у породици имао рак, са колико година је откривен и ког органа (уколико имате податак о томе)**

### **ИНФОРМАЦИЈЕ О ПРЕДХОДНОЈ КОЛОНОСКОПИЈИ**

**1.) Које године Вам је рађена предходна колonosкопија и колико сте тада имали година** \_\_\_\_\_

**2.) Који је био разлог предходног прегледа**

**а.) програм раног откривања рака дебелог црева ( позитиван тест столице на скивено крварење)**

**б) појава видљиве крви у столици**

**ц) позитивна породична анамнеза ( неко у породици је имао карцином дебелог црева или неког другог органа-ког \_\_\_\_\_)**

**д.)бол у стомаку**

**е.) не знам/ не сећам се**

**3.) да ли сте пре предходне колonosкопије били информисани о томе шта је то колonosкопија и како се ради**

**а.) да -од стране изабраног лекара**

**б.) да-информисао/ла сам се самостално**

**ц.) не- добио сам информације пре самог прегледа**

4.) да ли сте били уплашени пре интервенције ( уколико се сећате)

ДА НЕ

5.) уколико је предходни одговор ДА шта Вас је највише плашило

---

6.) Да ли је страх од саме интервенције био оправдан

ДА због \_\_\_\_\_ НЕ

7.) Да ли сте након прегледа осећали психичко олакшање

а.) ДА

б.) НЕ

ц.) не сећам се

7.) да ли сте се након колonosкопије више информисали о програму раног откривања рака дебелог црева, његовим узроцима и самом раку дебелог црева  
ДА НЕ и ако је одговор да на који начин

8.) да ли сте након колonosкопије променили животне навике ДА НЕ

9.) Уколико је предходни одговор ДА на који начин

а) престао/ла сам да пушим

б.) престао/ла сам да конзумирам алкохол

ц.) смањио/ла сам количину црвеног меса и месних прерађевина

- д.) повећао/ла сам унос воћа и поврћа
- е.) повећао/ла сам физичку активност
- ф.) смањило/ла сам телесну тежину

**10.) ДА ЛИ СТЕ НЕКОМ КОМЕ ЈЕ ПРЕПОРУЧЕНА КОЛОНОСКОПИЈА А БИО ЈЕ НЕОДЛУЧАН ПРЕПОРУЧИЛИ КОЛОНОСКОПИЈУ**

- а.) ДА    б.) НЕ    ц.) НЕ ПОЗНАЈЕМ ТАКВЕ ОСОБЕ

**11.) ДА ЛИ ПУШИТЕ И КОЛИКО ГОДИНА/ ЦИГАРЕТА НА ДАН**

- а.) НЕ никад нисам пушио
- б.) НЕ престао сам пре \_\_\_\_\_ година а пушио сам \_\_\_\_\_ година по \_\_\_\_\_ цигарета
- ц.) ДА \_\_\_\_\_ година по \_\_\_\_\_ цигарета

**12.) ДА ЛИ КОНЗУМИРАТЕ АЛКОХОЛНА ПИЋА**

- а.) НЕ
- б.) ДА

**13.) УКОЛИКО ЈЕ ПРЕДХОДНИ ОДГОВОР ДА КОЛИКО ЧЕСТО И КОЈА ПИВО, ВИНО, РАКИЈА- подвците**

- а.) само повремено ( до 1х недељно)
- б.) 1-3х недељно по \_\_\_\_\_ чашицу/чашу/флашу
- ц.) 3-5х недељно по \_\_\_\_\_ чашицу/чашу/флашу
- д.) свакодневно по \_\_\_\_\_ чашицу/чашу/флашу

**14.) КОЛИКО ЧЕСТО ЈЕДЕТЕ ЦРВЕНО МЕСО И МЕСНЕ ПРЕРАЂЕВИНЕ**

- а.) 1-2х недељно
- б.) 3-5 х недељно
- ц.) свакодневно

**д.) не једем месо**

**15.) ДА ЛИ ВЕЖБАТЕ/ РЕКРЕИРАТЕ СЕ** **ДА НЕ~**

- а.) 1-2 сата недељно**
- б.) 2-4 сата недељно**
- ц.) више од 4 сата недељно**

**ВАША ТЕЛЕСНА ВИСИНА** **цм**

**ВАША ТЕЛЕСНА ТЕЖИНА** **кг**

**МОЛИМ, ОВАЈ ДЕО УПИТНИКА ПОПУНИТИ НАКОН КОЛОНОСКОПИЈЕ**

**16.) ЗАШТО СТЕ СЕ ОДЛУЧИЛИ НА ПОНОВНУ КОЛОНОСКОПИЈУ**

---

**17.) КАКО СТЕ ПОДНЕЛИ ПРИПРЕМУ ЗА ПРЕГЛЕД**

- а.) није ми било тешко**
- б.) повраћао/ла сам**
- ц.) лоше, нисам могао/ла да попијем целу количину течности**

**18.) УКОЛИКО ЈЕ ПРЕГЛЕД БИО БОЛАН МОЛИМ ОДРЕДИТЕ СТЕПЕН БОЛНОСТИ НА СКАЛИ ОД 0-10 ( 0- није било бола, 10 најјачи могући бол )**

**0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10**

**19.) ДА ЛИ БИ ПОНОВО ДОШЛИ НА ПРЕГЛЕД ДА НЕ**

**20.) УКОЛИКОКО ЈЕ ОДГОВОР НЕ ЗАШТО**

---

---

---

**ХВАЛА ВАМ ШТО СТЕ УЧЕСТВОВАЛИ У НАШЕМ ИСТРАЖИВАЊУ**

## ИНФОРМИСАНИ ПРИСТАНАК ИСПИТАНИКА

Прочитао/ла сам текст о циљу и начину испитивања које се спроводи на Институту за Онкологију Војводине у оквиру истраживања под насловом **«Детекција интервалних премалигних и малигних лезија дебелог црева код болесника са инцијално уредним колоноскопским налазом.»**

др Биљана Кукић ми је одговорила на сва питања и упознала ме са начином испитивања и могућим компликацијама које могу да се јаве.

Слажем се да учествујем у испитивању и обавештен/а сам да је испитивање добровољно, тајност података загарантована и да се из испитивања могу повући у сваком тренутку без икаквих последица.

лекар

ПОТПИС ИСПИТАНИКА



место и датум

## ИНФОРМАЦИЈА ЗА ИСПИТАНИКА

На Институту за Онкологију Војводине у Сремској Каменици се спроводи испитивање код особа које су на првој колonosкопији ( преглед дебелог црева под контролом ока на видеоендоскопском апарату) имале урадан налаз.

Циљ испитивања је да се понављањем колonosкопије провери да ли су се у дебелом цреву од предходне колonosкопије појавиле нове промене у смислу полипа или тумора као и да се провери квалитет предходне колonosкопије.

У току испитивања попуљава се анкенти листић о предходној колonosкопији и животним навикама. Припрему за преглед обављате код куће а имате могућност да преглед радите са или без аналгоседације ( успављиваља). Уколико се у току прегледа нађе било каква промена са ње ће бити узет исечак који се шаље на анализу.

Позивамо Вас да се придружите овом испитивању и да нам у научне сврхе дозволите употребу налаза који се добију приликом прегледа као и података из упитника.

Тајност података је загарантована, учествовање добровољно и из испитивања се можете повучи у било ком тренутку без икаквих последица.

XBAJIA BAM