

VARIJACIJE INCIDENCE KOLOREKTALNOG KARCINOMA U OKRUZIMA U SRBIJI

Vasilije Antić

Centar za gastroenterologiju, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

COLORECTAL CANCER INCIDENCE VARIATION IN SERBIAN DISTRICTS

Vasilije Antic

Center for Gastroenterology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Prethodne studije ukazuju na značajne varijacije u stopama kolorektalnog karcinoma u svetu između zemalja, ali i pojedinim regionima u okviru iste zemlje. Razlike u incidenci kolorektalnog karcinoma mogu da budu posledica poznatih faktora rizika i aktivnih mera jedne zemlje kroz programe skrininga. Cilj rada bio je da prikaže razlike u incidenci kolorektalnog karcinoma između različitih okruga u Srbiji. U ovom radu korišćeni su najnoviji podaci o incidenci i mortalitetu kolorektalnog karcinoma u svetu koji su dostupni Međunarodnoj agenciji za istraživanje kancera (IARC), kao i najnoviji objavljeni podaci Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. U radu su predstavljene standardizovane stope prema godinama incidence kolorektalnog karcinoma u okruzima u Srbiji u 2010. godini. Pokazano je da Srbija ima jednu od najviših stopa incidence kolorektalnog karcinoma u svetu kod muškaraca. Najviše stope incidence kolorektalnog karcinoma u Srbiji nađene su u okruzima koji su ekonomski razvijeniji od ostalih. Razlika u incidenci kolorektalnog karcinoma može da bude posledica poznatih faktora rizika koji idu sa tzv. vesternizacijom, kao što su ishrana bogata visokokalorijskom hranom, gojaznost, fizička neaktivnost, pušenje. Podaci ukazuju na to da je u Srbiji, posebno u okruzima sa visokom stopom incidence kolorektalnog karcinoma, potrebno primeniti neki od skrining programa za ranu detekciju, ali i javnozdravstvenih mera za promenu životnih navika koje su udružene sa pojavom kolorektalnog karcinoma.

Ključne reči: incidenca; kolorektalne neoplazije; Srbija.

UVOD

Karcinom kolorektuma je četvrti najčešći karcinom kod muškaraca i treći najčešći karcinom kod žena u svetu (1). Prema procenama Međunarodne agencije za istraživanje kancera (International Agency for Research on Cancer – IARC) u 2008. godini u svetu je dijagnostikovano 1.234.000 novih slučajeva kolorektalnog karcinoma, i to kod muškaraca 663.000 slučajeva ili 10% od ukupnog broja dijagnostikovanih karcinoma i kod žena 571.000 slučajeva ili 9,4% od ukupnog broja dijagnostikovanih karcinoma (2). Primećeno je da incidence kolorektalnog karcinoma

ABSTRACT

Previous studies indicate significant variations in the rates of colorectal cancer between countries in the world as well as between individual regions within the same country. Differences in the incidence of colorectal cancer may be due to known risk factors and active measures of a country through screening programs. The goal of this study was to show the difference in the incidence of colorectal cancer among different districts in Serbia. In this paper we used the most recent data on the incidence and mortality of colorectal cancer in the world that were available to the International Agency for Research on Cancer (IARC) as well as the latest published data of the Institute of Public Health of Serbia "Milan Jovanovic Batut". This paper presents the age-standardized incidence rates of colorectal cancer in the districts in Serbia in 2010. It is shown that Serbia has one of the highest incidences of colorectal cancer worldwide for men. The highest rates of incidence of colorectal carcinoma in Serbia are found in districts that are more economically developed than others. The difference in the incidence of colorectal cancer may be due to the known risk factors that go with the so-called "westernization", such as the diet rich in high-calorie foods, obesity, physical inactivity and smoking. The data indicate that in Serbia, especially in the districts with a high incidence rate of colorectal cancer, some of the screening programs for early detection should be applied, as well as a public health measures to change the habits that are associated with the appearance of colorectal cancer.

Key word: incidence; colorectal neoplasms; Serbia

variraju od zemlje do zemlje (3, 4). Oko 60% slučajeva dijagnostikovano je u razvijenim regionima sveta. Najviša stopa incidence je nađena u Australiji, na Novom Zelandu i u zapadnoj Evropi, a najniža u Africi (izuzev Južne Afrike) i južnoj i centralnoj Aziji, a intermedijama u Latinskoj Americi. Stopa incidence je umereno veća kod muškaraca nego kod žena (odnos između muškaraca i žena istih godina je 1,4 : 1) (5). Faktori rizika u vezi sa pojavom kolorektalnog karcinoma su gojaznost, ishrana bogata mesom i mastima sa nedovoljno voća i povrća, fizička neaktivnost i pušenje (6, 7). Smatralo se da je kolorektalni karcinom bolest razvijenih zemalja jer su ovi faktori rizika vezani za navike stanovnika ovih zemalja

(8). Međutim, u poslednjoj deceniji, visoka stopa kolorektalnog karcinoma beleži se i u zemljama u razvoju gde je rizik ranije bio nizak (9). Srbija je zemlja u razvoju. Cilj ovog rada je da opiše incidencu kolorektalnog karcinoma u Srbiji, kao i da predstavi postojeće varijacije u pojavi kolorektalnog karcinoma između okruga u Srbiji.

MATERIJAL I METODE

Standardizovane stope incidence prema godinama kolorektalnog karcinoma za upoređivanje Srbije i drugih zemalja sveta za određenu godinu uzete su iz baze podataka IARC-a „Globocan“ (Cancer Incidence in Five Continents, series CI5) (2). Serija CI5 sadrži podatke o incidenci karcinoma u zemljama u kojima postoje verodostojni podaci koji se nalaze ili u nacionalnim, regionalnim ili lokalnim registrima za rak. Najnoviji volumen CI5 sadrži podatke iz 225 registara iz 60 zemalja i obuhvata oko 11% svetske populacije. Za analizu stope incidence kolorektalnog karcinoma za područje Srbije i okruga u Srbiji uzeti su podaci nacionalnog registra za rak, i to iz odgovarajuće publikacije (10). Radi obezbeđenja kvalitetnog prikupljanja, unosa, čuvanja, obrade i analize podataka u Registru za kancer u Srbiji primenjena je metodologija međunarodnih asocijacija (IARC i ENCR) registara za kancer. Sve stope incidence iz ovog izvora standardizovane su prema godinama obolelih i prema svetskoj standardnoj populaciji iz 1960. godine s ciljem upoređivanja podataka između zemalja, okruga u Republici Srbiji, u različitim intervalima i sa različitom starosnom strukturom stanovništva.

Iako postoje razlike u etiologiji i epidemiologiji karcinoma rektuma i kolona, ova dva karcinoma su posmatrana zbirno da bi se izbegle greške u klasifikovanju koje mogu da nastanu kod tumora rektosigmoidnog prelaza. Karcinomi anusa su ovde, kao i u međunarodnoj statistici, posmatrani zbirno sa karcinomima rektuma i kolona. Karcinom anusa je retka bolest. U SAD, gde se za razliku od većine zemalja vodi u registrima posebno, 2006. godine stopa incidence (na 100.000 stanovnika) za

karcinom anusa bila je 1,5 u poređenju sa stopom incidence od 45.9 za karcinom kolona i rektuma (5). Podaci o incidenci kolorektalnog karcinoma označavani su u skladu sa desetom edicijom Međunarodne klasifikacije bolesti (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, ICD-10) i Međunarodne klasifikacije bolesti u onkologiji (International Classification of Diseases for Oncology, ICD-O) za odgovarajuće dijagnostičke kodove (C18–C21) koji obuhvata karcinome kolona, rektuma i anusa. Svi ovi karcinomi su kolektivno označeni kao kolorektalni karcinom, kako je označeno i u ovim bazama podataka.

REZULTATI

U Evropi sa preko 432.000 novih slučajeva kolorektalni karcinom je bio na prvom mestu prema broju novoobolelih od malignih bolesti u 2008. godini, i to i kod muškaraca i kod žena. U Republici Srbiji je sa 4.555 novih slučajeva kolorektalni karcinom bio na drugom mestu prema broju novoobolelih od malignih bolesti kod oba pola, odmah iza karcinoma pluća. Standardizovana stope incidence na 100.000 stanovnika kolorektalnog karcinoma u 2008. godini je u Evropi prosečno bila 29,6, a u Srbiji 27 što su približno jednake stope incidence. Pet lokalizacija karcinoma: kolorektum, dojka, pluća, prostata i želudac, čine više od 50% obolelih od malignih bolesti i u Evropi i u Srbiji. Razlika postoji samo u jedan i po puta češćem pojavljivanju karcinoma pluća u Srbiji (stopa incidence 18,5) u odnosu na Evropu (stopa incidence 12,1) (tabela 1).

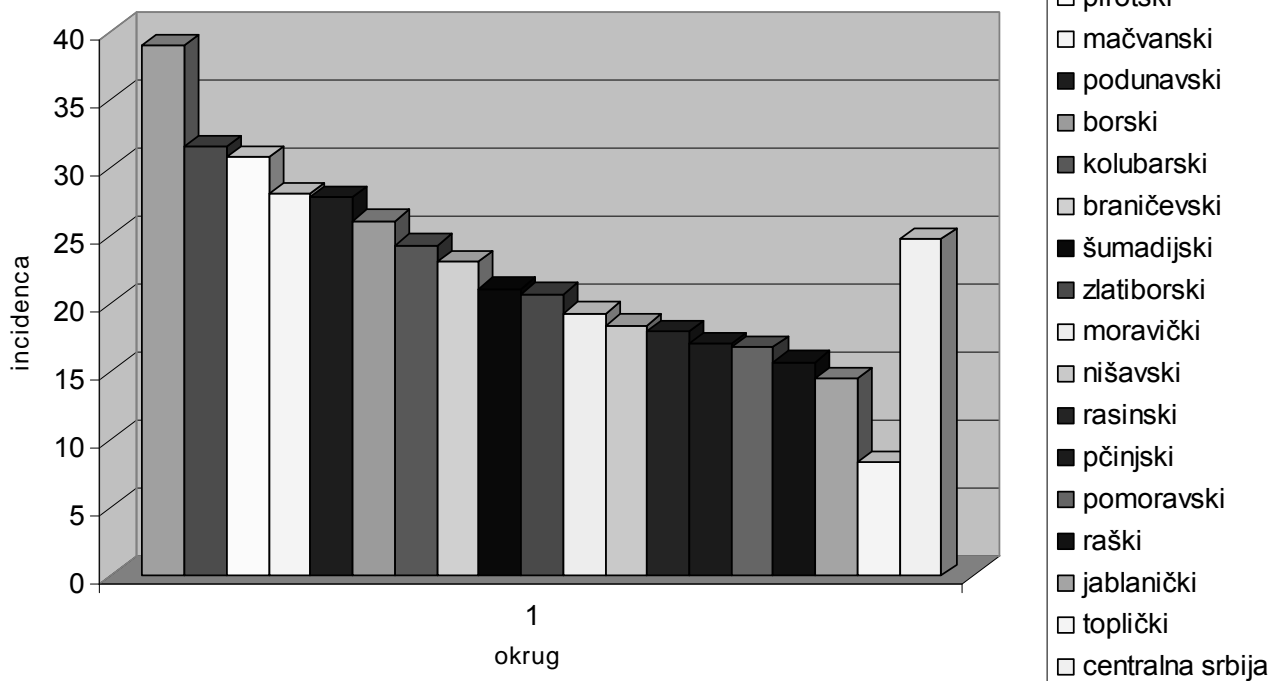
Kolorektalni karcinom se javlja češće kod muškaraca nego kod žena. U Evropi je 2008. godine od kolorektalnog karcinoma obolelo 229.229 muškaraca i 203.185 žena, tako da je odnos obolelih muškaraca i žena 1,12 : 1. U Srbiji je 2008. godine bilo 2.573 muškarca i 1.982 žena sa novootkrivenim kolorektalnim karcinomom, tako da je odnos između obolelih između muškaraca i žena bio 1,3 : 1, što je posledica manje incidence kolorektalnog

Tabela 1. Incidenca najčešćih karcinoma u Evropi i Republici Srbiji u 2008. godini

Lokalizacija	Evropa			Srbija		
	Broj	(%)	ASR (W)*	Broj	(%)	ASR (W)*
Kolorektum	432414	13,5	29,6	4555	13,3	27
Dojka	425147	13,2	66,7	4384	12,8	57,2
Pluća	388753	12,1	28,9	6337	18,5	40,7
Prostata	370733	11,6	59,3	1715	5	18,9
Želudac	145889	4,5	10,3	1434	4,2	8,6
Ostali	1445946	45,1		17178	46,2	
Svi karcinomi	3208882	100	246,9	34183	100	218,9

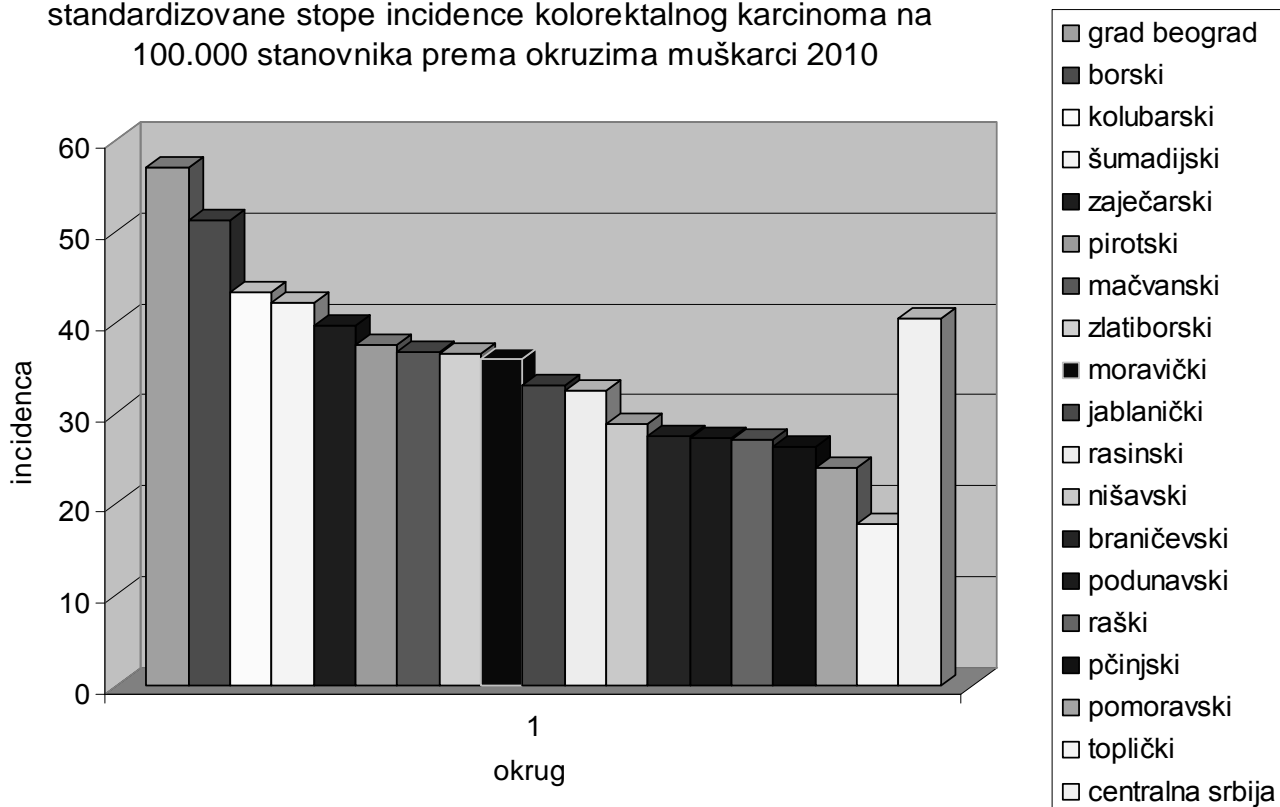
*ASR (W) standardizovana stopa prema godinama osim ne melanomskog karcinoma kože

standardizovana stopa incidence kolorektalnog karcinoma na 100.000 stanovnika prema okruzima u 2010. godini žene



Slika 2. Standardizovana stopa incidence kolorektalnog karcinoma na 100.000 stanovnika u okruzima centralne Srbije 2010. godine – žene

standardizovane stope incidence kolorektalnog karcinoma na 100.000 stanovnika prema okruzima muškarci 2010



Slika 3. Standardizovana stopa incidence kolorektalnog karcinoma na 100.000 stanovnika u okruzima centralne Srbije 2010. godine – muškarci

karcinoma kod žena u Srbiji u odnosu na Evropu. Kolorektalni karcinom je bolest starije dobi i kod muškaraca i kod žena. Samo oko 5% obolelih je mlađe od 50 godina. U Evropi je 55% obolelih, dok je u Srbiji oko 46% obolelih od kolorektalnog karcinoma otkriveno kod osoba starijih od 70 godina.

Stopa incidence kolorektalnog karcinoma uočljivo varira u centralnoj Srbiji. Kod muškaraca najviša standardizovana stopa incidence na 100.000 stanovnika kolorektalnog karcinoma u 2010. godini zabeležena je u Beogradu (stopa 57), a najniža u Topličkom okrugu (17,8), što je 3,2 puta manje. Standardizovana stopa incidence na 100.000 stanovnika kolorektalnog karcinoma u centralnoj Srbiji je 40,4, što je stopa koja se nalazi u zemljama sa visokom stopom incidence kolorektalnog karcinoma. Stopa incidence viša od proseka za centralnu Srbiju zabeležena je u Borskom okrugu (stopa 51,2), Kolubarskom okrugu (43,3) i Šumadijskom okrugu (42,1) (slika 1).

Standardizovana stopa incidence na 100.000 stanovnika varira između okruga još uočljivije kod žena. Najviša stopa incidence kolorektalnog karcinoma u 2010. godini zabeležena je u Zaječarskom okrugu (stopa 39), a najniža u Topličkom okrugu (8,3), što je 4,7 puta manje nego u Zaječarskom okrugu. Prosečna standardizovana stopa incidence na 100.000 stanovnika kolorektalnog karcinoma u centralnoj Srbiji iznosila je 24,7 u 2010. godini. Stopa incidence iznad proseka centralne Srbije beleži se u Beogradu (31,6), Pirotskom okrugu (30,8), Mačvanskom okrugu (28,1), Podunavskom okrugu (27,8) i Borskom okrugu (26,1). Šumadijski okrug sa stopom incidence od 21,1 nalazi se na 9. mestu, od 18 okruga (slika 2).

DISKUSIJA

U svetu se od 1998. do 2002. godine standardizovana stopa incidence kolorektalnog karcinoma na 100.000 stanovnika razlikovala kod muškaraca od najniže u okrugu Karunagappally u Indiji gde je iznosila 4,1 do najviše u Češkoj gde je iznosila 59,1 ili 14 puta veća (5). U istom periodu kod žena najniža standardizovana stopa incidence na 100.000 stanovnika zabeležena je u istom okrugu Karunagappally u Indiji – 3,6, do najviše na Novom Zelandu – 39,5 ili 11 puta veća. Visoka stopa incidence kolorektalnog karcinoma postoji u registrima za kancer u zemljama Evrope, Severne Amerike i Okeanije. Najniže su stope incidence u zemljama Azije, Afrike i Južne Amerike (5).

Kod muškaraca je u istom periodu zabeležen najviši nivo stope incidence kolorektalnog karcinoma u Češkoj, Slovačkoj i Japanu, koji je viši od najvišeg nivoa stope incidence koja je zabeležena u stabilnim razvijenim zemljama kao što su Novi Zeland, Australija i Sjedinjene

Američke Države. Ove zemlje su u prethodnom periodu imale najvišu stopu incidence kolorektalnog karcinoma u svetu (5). Podaci stope incidence kolorektalnog karcinoma u Srbiji pokazuju da se ona približava piku kakav je zabeležen i u drugim zemljama u razvoju u Istočnoj Evropi (Češka, Slovačka). Centralna Srbija je po stopi incidence koja je zabeležena kod muškaraca – 40,4 u 2010. godini na 20. mestu od zemalja sa najvišom incidencijom kolorektalnog karcinoma u svetu (2). U centralnoj Srbiji je u 2010. kod muškaraca zabeležena i velika razlika u stopi incidence kolorektalnog karcinoma između okruga. Pri tome visoku stopu incidence imaju okruzi koji su ekonomski razvijeniji (grad Beograd, Borski, Kolubarski, Šumadijski okrug). Stopa incidence od 57 koja je zabeležena u Beogradu, skoro da je ista kao najviša u svetu (Češka 59,1). Niske standardizovane stope incidence imaju tradicionalno slabije razvijeni delovi centralne Srbije – jugozapadna Srbija (Toplički, Pčinjski okrug). Najniža stopa incidence kakva je u Topličkom okrugu – 17,8 spada u najniže izmerene u registrima za kancer u svetu (2).

Podaci o etiološki i epidemiološki poznatim faktorima rizika za kolorektalni karcinom nedostaju u mnogim zemljama sveta, uključujući i Srbiju. U prethodnim radovima je zaključeno da je visoka stopa incidence kolorektalnog karcinoma u zemljama u razvoju (ekonomskoj tranziciji) kao što su Češka, Slovačka i druge zemlje Istočne Evrope posledica promene načina života koji sve više liče na zapadni stil života, tzv. vesternizacija (11). U Češkoj i Slovačkoj je zabeležena visoka prevalenca gojaznosti, kao posledica veće dostupnosti hrane bogate mastima (11). Pod vesternizacijom se podrazumeva uzimanje hrane bogate kalorijama, zasićenim mastima, prženog mesa, kao i nedovoljna fizička aktivnost, što dovodi do gojaznosti. U Aziji gde je tradicionalno niska stopa kolorektalnog karcinoma, visoka stopa incidence se beleži u tri zemlje: Japanu, Singapuru i Izraelu. Ova visoka stopa objašnjava se takođe naglim ekonomskim razvojem ovih zemalja i promenom načina ishrane, koja sve više liči na zapadni tip ishrane (5). U Japanu je zabeležena i povećana prevalenca gojaznosti (12).

U faktore rizika za kolorektalni karcinom ubraja se i pušenje cigareta (7). U mnogim zemljama ne postoje dugoročni podaci o prevalenci pušenja. Kako je pušenje cigareta faktor rizika i za karcinom pluća podaci o mortalitetu od karcinoma pluća koriste se kao indirektni pokazatelj prevalencije pušenja. U Češkoj i Slovačkoj postoji vrh mortaliteta od karcinoma pluća istovremeno sa povećanom incidencijom kolorektalnog karcinoma (5). Stopa mortaliteta karcinoma pluća u Češkoj i Slovačkoj viša je nego u razvijenim zemljama Zapadne Evrope i Sjedinjenim Američkim Državama, tako da pušenje cigareta može da ima ulogu u većoj incidenciji

kolorektalnog karcinoma u ovim zemljama. U Srbiji se takođe beleži visoka stopa mortaliteta od karcinoma pluća, istovremeno sa visokom stopom incidence kolorektalnog karcinoma.

Kod žena je od 1998. do 2002. godine najviša stopa incidence zabeležena u zemljama Okeanije (Novi Zeland i Australija), Zapadne Evrope i u pojedinim zemljama Azije (Izraelu, Japanu i Singapuru) (5). Smatra se da je tradicionalno visoka stopa incidence u zemljama Okeanije i Zapadne Evrope povezana sa brзом urbanizacijom.

U Srbiji su najviše standardizovane stope incidence zabeležene u Zaječarskom okrugu (39), gradu Beogradu (31,6) i Pirotskom okrugu (30,8). Ove stope incidence spadaju među prvih 10 nađenih u registrima za kancer u svetu (u nivou 4. do 7. mesta u svetu 1998–2002. godine). Te stope incidence kod žena slične su onim u ekonomski razvijenim zemljama (Sarlandu u Nemačkoj, Hirošimi u Japanu, Norveškoj i pokrajini Ferari u Italiji) (2). Najniže stope incidence kod žena su, kao i kod muškaraca, zabeležene u jugozapadnoj Srbiji u: Topličkom (8,3), Jablaničkom (14,5) i Raškom okrugu (15,7). Prosečna stopa incidence u centralnoj Srbiji kod žena nije u rangu prvih 20 zemalja u svetu sa najvišom stopom incidence kolorektalnog karcinoma u svetu, kao što je to slučaj sa muškarcima u Srbiji.

U celom svetu je stopa incidence kolorektalnog karcinoma niža kod žena nego kod muškaraca. Smatra se da je ovo u vezi sa razlikom među polovima koja se odnosi na faktore rizika, kao što je na primer pušenje (13). U većini zemalja prevalenca pušenja manja je kod žena nego kod muškaraca. Takođe, gojaznost ima različit efekat na muškarce i žene. Metabolički put koji je uključen kod kolorektalnog karcinoma mnogo više ide preko uticaja visceralne abdominalne masti, koja se češće taloži kod muškaraca nego kod žena, kod kojih je češće potkožno nakupljanje masti (14, 15). I u Srbiji se beleži značajna razlika u stopi incidence kolorektalnog karcinoma između polova, incidence je kod muškaraca za 25% veća nego kod žena. Takođe, podaci ukazuju i na to da stopa incidence kod žena u Srbiji nije dostigla svoj pik (najviši nivo). Epidemiološke studije trebalo bi da pokažu da li postoji razlika u rizičnom ponašanju između žena i muškaraca u Srbiji (pušenje, fizička aktivnost, gojaznost). Podaci iz literature pokazuju da kod žena prevalenca pušenja cigareta dostiže svoj pik decenijama kasnije nego kod muškaraca, ali i da je prevalenca znatno niža nego kod muškaraca (13).

Iz podataka se vidi da je stopa incidence kolorektalnog karcinoma u Topličkom okrugu niska i spada među 20 najnižih stopa u svetu kod oba pola. Inače najniže stope incidence kod oba pola nađene su u registrima za rak u Indiji (Nagpur, Poona, i Karunagappally), Omanu, Egiptu (Gharbiah), Alžiru (Setif) i Pakistanu (Južni Karači). U ovim zemljama u razvoju, niska stopa incidence

kolorektalnog karcinoma može da bude posledica niže prevalencije poznatih faktora rizika (5).

Faktori koji mogu da utiču na varijacije u incidence kolorektalnog karcinoma uključuju razlike u prevalenci faktora rizika i skrining programima između zemalja. Faktori rizika za kolorektalni karcinom, koji su postavljeni i potencijalno promenljivi, jesu: gojaznost, fizička neaktivnost, pušenje cigareta, redovno konzumiranje alkohola, ishrana bogata crvenim i prženim mesom, nedovoljna upotreba voća i povrća (16), što je u vezi sa ekonomskim razvojem ili vesternizacijom (17).

Uopšteno, incidenca kolorektalnog karcinoma nastavlja trend rasta u zemljama u tranziciji, dok je u razvijenim zemljama stabilizovana ili opada. Ovaj porast je posledica zapadnog načina života i ponašanja, kao što su upotreba hrane bogate mastima, fizička neaktivnost i pušenje, koji prate ekonomsku tranziciju. U evropskim zemljama u tranziciji kao što su Češka i Slovačka stopa incidence ne samo da je viša nego ikad zabeležena u zapadnim zemljama nego nastavlja da raste (18). U Srbiji se takođe beleži stalni rast stope incidence iz godine u godinu i postaje sve bliži najvišim stopama u svetu. Ciljana prevencija i programi ranog otkrivanja mogu da pomognu da se ovaj trend zaustavi.

Skrining testovi uključujući test na krv u stolici i strukturni skrining testovi (fleksibilna sigmoidoskopija ili kolonoskopija) mogu da povećaju stopu incidence kolorektalnog karcinoma na početku programa, jer se otkrivaju do tada nedijagnostikovani slučajevi. Ali, ciljani kolonoskopski pregledi kasnije dovode do smanjenja stope incidence, jer se na vreme otklanjaju prekancerozni polipi u kolonu i rektumu.

U Sjedinjenim Američkim Državama skrining program koji je obuhvatio oko 45% populacije, pre svega ciljane kolonoskopije, smanjio je incidencu kolorektalnog karcinoma u ovoj zemlji (5). U Sjedinjenim Američkim Državama skrining preporuke za otkrivanje adenomskih polipa i kolorektalnog karcinoma kod odraslih sa srednjim rizikom (starijih od 50 godina) uključuju ili godišnji pregled stolice na krv (visokosenzitivnim testovima), periodični DNA test stolice, fleksibilnu sigmoidoskopiju svake pete godine, kolonoskopiju svakih 10 godina, rendgenski pregled barijumom sa dvostrukim kontrastom svakih pet godina ili kompjuterizovanu tomografsku (CT) kolonografiju svakih pet godina (19). U Srbiji je uveden skrining program za kolorektalni karcinom koji podrazumeva test na krv u stolici kod pacijenata koji imaju simptome, a zatim kolonoskopiju kod pacijenata kod kojih je ovaj test pozitivan.

Na osnovu rezultata ovog rada u okruzima u Srbiji gde postoji visoka incidenca kolorektalnog karcinoma skrining program treba da obuhvati što više stanovništva. Takođe, ciljana prevencija programima edukacije o zdravom stilu života mogla bi dugoročno da smanji incidencu kolorektalnog karcinoma u Srbiji.

SKRAĆENICE

CT – kompjuterizovana tomografija
 DNA – dezoksiribonukleinska kiselina
 ENCR – Evropska mreža registara kancera (The European Network of Cancer Registries)
 IARC – Međunarodna agencija za istraživanje kancera
 ICD-O – Međunarodna klasifikacija bolesti u onkologiji
 ICD-O-3 – Međunarodna klasifikacija bolesti u onkologiji, III izdanje (International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition)
 SAD – Sjedinjene Američke Države

LITERATURA

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 15/November/2013.
- Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004; 23: 6329–40.
- Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1688–94.
- Center MM, Jemal A, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 366–78.
- Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 925–43.
- Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta analysis. *JAMA* 2008; 300: 2765–78.
- Popkin BM. The nutrition transition: an overview of world patterns of change. *Nutr Rev* 2004; 62: S140–3.
- Popkin BM. The nutrition transition in low-income countries: an emerging crisis. *Nutr Rev* 1994; 52: 285–98.
- Miljus D, Zivkovic S, Plavsic S, et al. Cancer incidence and mortality in central Serbia 2010. In *Cancer registry of central Serbia. REPORT No. 12*. Beograd Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut” – Department for Prevention and Control of Non communicable Diseases, 2012.
- Knai C, Suhreke M, Lobstein T. Obesity in Eastern Europe: an overview of its health and economic implications. *Econ Hum Biol* 2007; 5: 392–408.
- Kono S. Secular trend of colon cancer incidence and mortality in relation to fat and meat intake in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13: 127–32.
- Mackay J, Amos A. Women and tobacco. *Respirology* 2003; 8: 123–30.
- Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut* 2006; 55: 285–91.
- Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008; 359: 2105–20.
- Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 925–43.
- Popkin BM. The nutrition transition in low-income countries: an emerging crisis. *Nutr Rev* 1994; 52: 285–98.
- Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1688–94.
- Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. 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 Cancer J Clin* 2008; 58: 130–60.