

## مقاله پژوهشی

### فراوانی عوامل خطر سرطان رکتوم در ۱۰۰ بیمار مراجعه کننده به بخش رادیوتراپی مرکز آموزشی و درمانی امام رضا(ع) تبریز

محمد محمدزاده: بخش رادیوتراپی، بیمارستان امام رضا(ع)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
لیلی مقبولی: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، نویسنده رابط:

E-mail: mlt.med@gmail.com

رضا احمدی داش آتان: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۱/۱۰/۱۶ پذیرش: ۹۱/۱۰/۲۸

#### چکیده

**زمینه و اهداف:** به نظر می رسد عوامل محیطی و شیوه زندگی مردم نقش مهمی در شیوع سرطان کولورکتال دارند بطوریکه این بیماری سومین سرطان شایع در جهان بوده و میزان ابتلا به آن در سال ۲۰۰۲ بیش از ۱ میلیون بیمار بوده است. در ایران میزان فراوانی سرطان کولورکتال در دهه های اخیر افزایش چشمگیر داشته و میزان شیوع آن در حد بالایی در جهان قرار دارد. هدف از این مطالعه تعیین یافته های اپیدمیولوژیک در خصوص همراهی بین عوامل خطرها و سرطان رکتال ایرانی بوده است.

**مواد و روش ها:** جهت آزمون همراهی بین عوامل خطرهای مانند شیوه زندگی، سابقه فامیلی، دیابت، هایپرتانسیون و ... یک مطالعه مقطعی با ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان رکتوم که به بخش رادیوتراپی بیمارستان امام رضا مراجعه نموده اند، طراحی شد. داده ها در نرم افزار SPSS-۱۶ مورد آنالیز قرار گرفت.

**یافته ها:** این مطالعه شامل ۳۰ زن و ۷۰ مرد با میانگین سنی  $49/3 \pm 5/1$  سال بود. فعالیت فیزیکی کم، رژیم غذایی کم فیبر، چاقی و سیگار در ۹۶/۹٪، ۶۲/۲٪، ۴۱٪ و ۴۲٪ یافت شد. دیابت، هایپرتانسیون و دیس لیپیدمی در ۲۷٪، ۳۷٪ و ۲۷٪ بیماران وجود داشت.

**نتیجه گیری:** شیوه زندگی یک عامل خطر مهم در افزایش خطر ابتلا به سرطان کولورکتال می باشد. از بین عوامل محیطی و رژیم غذایی موثر در سرطان رکتوم، رژیم غذایی پرفیبر همراهی بیشتری با کاهش خطر بروز سرطان رکتوم دارد. فعالیت فیزیکی کم ارتباط معنی داری با سرطان رکتوم دارد. همچنین سندرم متابولیک (چاقی، دیابت، هایپرتانسیون و دیس لیپیدمی) با سرطان رکتوم همراهی معنی داری دارد.

**کلید واژه ها:** سرطان رکتوم، عوامل خطر، عوامل محیطی، شیوه زندگی

#### مقدمه

سالانه یک و نیم میلیون نفر در جهان دچار سرطان کولون و رکتوم می شوند و در آمریکا سالانه حدود ۶۰ هزار مرگ به دلیل سرطان کولورکتال اتفاق می افتد (۲). شیوع این بیماری در بین زنان و مردان تقریباً به طور مساوی و نزدیک به ۱۰٪ گزارش شده است (۳-۵). سن بعنوان یکی از عوامل خطرهای مهم در بروز و شیوع

سرطان کولورکتال یکی از علل اصلی مورتالیتته و موربیدیتته در جهان می باشد. این بیماری ۹٪ کل سرطانهای دنیا را به خود اختصاص داده است. سومین علت سرطان در دنیا و چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان در مطالعات مختلف به نام این بیماری ثبت شده است (۱).

## مواد و روش ها

این مطالعه، یک مطالعه توصیفی است که در آن تعداد ۱۰۰ بیماری که از سال ۱۳۸۱ لغایت ۱۳۸۹ با تشخیص سرطان رکتوم جهت انجام رادیوتراپی به مرکز رادیوتراپی مرکز آموزشی درمانی امام رضا(ع) مراجعه نمودند، مورد بررسی قرار گرفتند. ابزار انجام مطالعه، پرسشنامه ای با اقتباس از مطالعات قبلی بوده است.

این پرسشنامه حاوی سؤالاتی در خصوص موارد زیر بود:

• ویژگی های دموگرافیک (سن، جنس، محل زندگی ...)

### • عوامل خطر

❖ دیابت

❖ سابقه فامیلی

❖ سابقه سرطان در خود فرد

❖ کولیت اولسراتیو

❖ پولیپ

❖ چاقی (BMI بالای ۳۰)

❖ سیگار

❖ الکل

❖ کوله سیستمی

❖ دیابت

❖ هایپرتانسیون و ...

پژوهشگر با مراجعه به بایگانی و دفتر ثبت موارد بیماری اطلاعات مربوطه را استخراج و در چک لیست ها وارد نمود. در موارد لزوم با شماره تماس بیمار درج شده در پرونده جهت اخذ اطلاعات تماس گرفته شده است. مقررات مربوط به ملاحظات اخلاقی مربوط به دانشگاه علوم پزشکی تبریز مراعات گردیده و اطلاعات بیماران بصورت کاملاً محرمانه در اختیار پژوهشگر قرار گرفته است. در خصوص ارزیابی سبب غذایی بیمار، بر اساس هرم غذایی تعریف شده جهت زندگی سالم، تعداد سهم های غذایی مربوط به هر دسته غذایی در بیماران که قابل دسترسی بوده است مورد سوال قرار گرفت. مصرف فیبر، سبزیجات و میوه، همچنین میزان مصرف غذاهای سرخ کرده و پرچرب مورد توجه پژوهشگران بوده است. پس از جمع آوری اطلاعات، داده ها وارد برنامه آماری SPSS 16 شده و تحت آنالیز آماری توصیفی و تحلیلی قرار گرفت.

## یافته ها

در این مطالعه تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان رکتوم، کاندید رادیوتراپی مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران،  $49.3 \pm 5.1$  سال، پایین ترین سن بیماران ۳۹ سال، و بالاترین آن ۵۹ سال بوده است. ۳۰ مورد از بیماران تحت مطالعه (۳۰٪) زن و ۷۰ مورد (۷۰٪) مرد و ۳۲ مورد از ایشان ساکن تبریز بودند.

سرطان رکتوم می باشد. در مطالعات مختلف اوج سنی این سرطان نزدیک به ۵۰ سال ذکر شده است (۶).

اگرچه در بسیاری از مطالعات به وجود نقش ژنتیک و تفاوت های ژنتیکی در بروز سرطان کولورکتال تاکید شده است، با وجود این، همواره نقش عوامل محیطی بعنوان عوامل خطر پررنگ تر بوده است (۱۴-۶).

در مطالعات مختلفی که در نقاط مختلف دنیا صورت گرفته است نشان داده شده که توزیع جغرافیایی این بیماری بسیار متغیر است، بطوریکه در کشورهای پیشرفته با فرهنگ غربی شیوع بالاتری از این بیماری گزارش شده است. بعبارتی بیش از ۶۳٪ موارد بیماری در جهان از این مناطق می باشد (۶ و ۱۵).

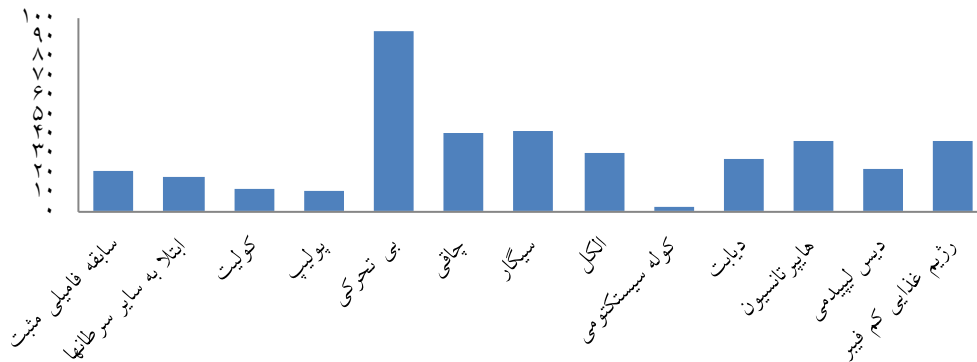
از لحاظ نژادی نیز میزان شیوع این بیماری در نژاد غرب بیش از آسیایی ها و کشورهای آمریکایی بوده است. میزان بقای ۵ ساله این بیماری در سیاهپوستان ۵۵٪ و در سفیدپوستان ۶۶٪ بوده است (۶). بیماری سندرم متابولیک بیماری است که با هایپرتانسیون، دیس لیپیدمی، هایپرگلیسمی و چاقی مشخص می شود. در مطالعات مختلف ارتباط این بیماری با انواع سرطانها مورد بررسی قرار گرفته است. بطوریکه Stocks, Russo, Giovannucci و همکاران همراه با چند مطالعه دیگر در مطالعات اپیدمیولوژیک خود به این ارتباط تاکید داشته اند (۶، ۱۹-۱۶). اگرچه مکانیسم های مختلفی در این ارتباط دخیل هستند، اما همواره باید مقاومت به انسولین را به خاطر داشت (۲۰).

طبق گزارش World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) چاقی به تنهایی یک عامل خطر در بروز سرطان کولورکتال دانسته شده است (۲۱). چاقی شکم و BMI (body mass index) بالا از جمله مهمترین شاخص ها در این ارزیابی بوده است.

همچنین در مطالعات مختلف، میزان شیوع سرطان کولورکتال در افراد سیگاری (بیش از ۵ نخ در روز) نسبت به غیر سیگاری بطور معنی داری بیشتر بوده است. این ارتباط ممکن است مربوط به ویژگی های مولکولی تومور و جهش ناشی از آن باشد (۲۲).

با توجه به موارد فوق، سن، رژیم غذایی، پولیپ های روده بزرگ، سابقه فامیلی سرطان کولورکتال، برخی بیماریهای زمینه ای مانند کولیت اولسراتیو، سابقه سرطان در خود فرد، بی تحرکی، چاقی، دیابت و سندرم متابولیک، سیگار و الکل از عوامل موثر در بروز سرطان کولورکتال می باشد. از سویی، علی رغم اقدامات صورت گرفته، گزارشهای مختلف حاکی از افزایش بروز سرطان کولورکتال در ایران می باشد.

در این مطالعه بر آن بودیم تا با ارزیابی عوامل خطر ساز سرطان کولون در بیماران مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی امام رضا(ع) تبریز با در نظر گرفتن شیوه زندگی، عادات غذایی و سایر موارد در استان آذربایجان شرقی، توصیه های لازم در خصوص تشخیص زودرس بیماری ارائه داده و در این راستا تشخیص و درمان زودرس بیماریها را بعمل آوریم.



فراوانی عوامل خطر در ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان رکتوم

سرطان رکتوم، کاندید رادیوتراپی از لحاظ عوامل خطر ساز بروز سرطان کولورکتال مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی این بیماران حدود ۴۹ سال بود. در مطالعات مختلف سن بعنوان یکی از عوامل خطر مهم در بروز و شیوع سرطان رکتوم می باشد. مشابه یافته های ما، در مطالعات مختلف اوج سنی این سرطان نزدیک به ۵۰ سال ذکر شده است. Giovannucci نیز در مطالعه خود آورده است شیوع سرطان کولورکتال از ۳۵ سالگی افزایش یافته و بالای ۵۰ سال رشد چشمگیری دارد. وی معتقد است بیش از ۹۰٪ موارد ابتلا به این سرطان در ۵۰ سالگی رخ می دهد، بطوریکه تشخیص موارد بیماری در کودکان و نوجوانان بصورت case report گزارش می شود (۶).

از لحاظ توزیع جنسی این بیماری، در مطالعه حاضر، نسبت ابتلا به سرطان در مردان بیش از زنان (با نسبت ۷۰ به ۳۰) بوده است. در مطالعات دیگر نتایج مختلفی در خصوص ارتباط جنسیت با بروز سرطان کولورکتال گزارش شده است. با این وجود اغلب مطالعات چنین نتیجه گرفته اند که شیوع بیماری در دو جنس تقریباً برابر بوده و از لحاظ آماری تفاوت معنی دار ندارد. البته باید توجه داشت علت شیوع بالاتر در مردان، احتمالاً به خاطر بالا بودن مواجهه با عوامل خطر ساز مانند سیگار در بین مردان است (۵-۳).

در مطالعه ما، چنانچه در نمودار ۲-۴ نشان داده شده است، بیشترین فراوانی در بین عوامل خطر، مربوط به بی تحرکی می باشد. با توجه به محدوده سنی بیماران، و اینکه اغلب در کهنسنت سن قرار دارند، بی تحرکی به علل مختلف مانند ابتلا به استئوآرتریت و .. در این سن شایع بوده و یکی از عوامل اصلی آن می باشد. رژیم غذایی کم فیبر دومین فراوانی را در بین عوامل خطر ساز دارا می باشد. چنانچه در اغلب مطالعات نیز تایید شده است، رژیم غذایی چرب یکی از علل اصلی مستعد کننده ابتلا به سرطان رکتوم می باشد. بطوریکه شیوع این بیماری در کشورهای پیشرفته غربی نسبت به سایر جوامع بالاتر است (۶ و ۱۵).

از سویی باید توجه داشت سالمندان به علت مشکلات گوارشی از خوردن مواد غذایی پرفیبر اجتناب نموده و خطر بروز سرطان

در ۲۱ مورد از بیماران (۲۱٪) سابقه فامیلی مثبت ابتلا به سرطان وجود داشت که از این میان ۱۷ مورد مرد و ۴ مورد زن بودند (۱۴۳٪). در ۷۶ مورد (۷۸٪) سابقه فامیلی ابتلا به سرطان منفی بوده است. در ۱۲ مورد از بیماران (۱۲٪) سابقه ابتلا به کولیت و در ۱۱ مورد از بیماران (۱۱٪) سابقه ابتلا به پولیپ ذکر شده است. فقط ۳ مورد از بیماران مورد مطالعه (۳٪) فعالیت بدنی مناسب داشتند که از این میان ۲ مورد مرد و یک مورد زن بوده است. ۹۴ بیمار (۹۶٪) در زندگی روزمره خود فعالیت بدنی مناسب نداشتند. طبق تعریف چاقی در روش کار، ۴۱ مورد از بیماران مبتلا به چاقی بوده و ۵۹ مورد از آنها BMI زیر ۳۰ داشتند که از این میان ۳۰٪ وضعیت Over weight داشتند. در ۴۲ مورد از بیماران (۴۲٪) مصرف سیگار و در ۳۰ (۳۰٪) بیمار سابقه مصرف الکل وجود داشت. فقط در پرونده سه مورد از بیماران مورد مطالعه، سابقه کوله سیستکتومی ثبت شده است. ۲۷ مورد از بیماران مبتلا به دیابت بودند. در مابقی بیماران علاوه بر اینکه خود بیمار سابقه ابتلا به آنرا ذکر نمود، در آزمایشات انجام یافته نیز، FBS بالا مبنی بر ابتلا به دیابت یافت نشد. در ۳۷ مورد از بیماران مورد مطالعه (۳۷٪) سابقه ابتلا به هایپرتانسیون مثبت بود. سی و هفت مورد از بیماران در سبد غذایی روزمره خود از رژیم غذایی پر فیبر مصرف نموده و در مقابل ۶۲٪ ایشان به اندازه کافی از این مواد غذایی دریافت ننموده اند.

## بحث

سرطان کولون و رکتوم یکی از شایعترین سرطانهای سیستم گوارشی می باشد. در زنان سرطان کولورکتال پس از سرطان پستان دومین علت مرگ ناشی از سرطان می باشد. این در حالی است که در مردان نیز سومین علت مرگ ناشی از سرطان پس از کارسینوم ریه و پروستات، سرطان کولورکتال می باشد (۲۳). با توجه به زندگی صنعتی امروزه و افزایش شهرنشینی و تغییر رژیم غذایی عمده مردم در جهان، عامل محیط نقش بسزایی در بروز سرطان کولون و رکتوم دارد. در این مطالعه، تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به

سرطان کولورکتال در افراد سیگاری (بیش از ۵ نخ در روز) نسبت به غیر سیگاری بطور معنی داری بیشتر بوده است. وی در مطالعه خود نتیجه گیری کرده که این ارتباط ممکن است مربوط به ویژگی های مولکولی تومور و جهش ناشی از آن باشد (۲۲).

اگرچه در مطالعه ما فقط ۳۰٪ بیماران سابقه مصرف الکل را ذکر نمودند، اما به نظر می رسد به علت حساسیت موضوع و احتیاط بیماران از پاسخ مثبت، تعدادی از ایشان از پاسخ دهی صحیح به این سوال اجتناب نموده و احتمالاً فراوانی مصرف این ماده در بیماران بیش از آنچه که بدست آورده شده است، می باشد.

در بسیاری از مطالعات قبلی از جمله مطالعات کوهورت نیز، ارتباط بین مصرف الکل و بروز سرطان کولورکتال به تایید رسیده است. در مطالعات جوامع غربی نیز به تاثیر شیوه زندگی در بروز سرطان کولورکتال تاکید شده است. در این میان ارتباط بین رژیم غذایی بیماران و میزان فعالیت بدنی، همچنین مصرف سیگار و الکل بیشتر مورد توجه بوده است. به عنوان نمونه، Correa در مقاله مروری خود (که شامل اکثر مقالات چاپ شده در ژورنالهای معتبر علمی در بین سالهای ۱۹۹۴ تا ۲۰۰۴ بوده است) مصرف گوشت قرمز، مصرف بالای کربوهیدرات و غذاهای چرب را با افزایش چشمگیر سرطان کولورکتال همراه دانسته است. همچنین مصرف غذاهای کم چرب، فیبر، سبزیجات و میوه ها، نیز فعالیت بدنی مناسب را از عوامل موثر در پیشگیری این بیماری ذکر نموده است.

### نتیجه گیری

کم تحرکی، رژیم غذایی نامناسب، مصرف سیگار، ابتلا به سندرم متابولیک همراه با سابقه فامیلی مثبت ابتلا به سرطان، ابتلا به سرطان در خود بیمار و پولیپ از عوامل موثر در بروز سرطان رکتوم می باشد. یافته های این مطالعه پیشنهاد می کند با شیوه زندگی مناسب شامل رژیم غذایی غنی از فیبر و سبزیجات و میوه ها و تعدیل غذاهای پرچرب و گوشت قرمز، همچنین فعالیت بدنی مناسب و اجتناب از مصرف مواد مضر مانند سیگار و الکل، بطور چشمگیری می توان از بروز سرطان کولورکتال پیشگیری نمود.

کولورکتال در این جمعیت خطر، مضاعف می گردد. اگرچه اتیلوژی سرطان کولون بطور دقیقی مشخص نیست اما نقش توام ژنتیک و عوامل محیطی در ایجاد این بیماری همواره مورد توجه پژوهشگران بوده است که از آن میان رژیم غذایی مخصوصا پرچرب نقش موثرتری دارد. با این وجود نزدیک به ۷۵٪ از موارد این بیماری بطور اسپورادیک و بدون هیچ عوامل خطری رخ می دهد (۲۶-۲۴).

در ۲۵٪ باقی مانده، وجود عوامل خطر، بطور عمده وجود سابقه مثبت پولیپ ها و یا سرطان مانند nonpolyposis colorectal (HNPCC) (cancer)، familial adenomatous polyposis (FAP) و inflammatory bowel disease (IBD) در خود فرد و یا افراد فامیل از جمله عوامل بسیار مهم می باشد (۶).

مشابه یافته های این مطالعات، در مطالعه ما نیز، سابقه مثبت ابتلا به سرطانهای دیگر، و یا سابقه فامیلی مثبت ابتلا به سرطانها، همچنین ابتلا به پولیپ در تعدادی از بیماران یافت شد. اگرچه درصد این موارد نسبت به سایر موارد کمتر می باشد، اما قابل توجه بوده و نیاز به بررسی دارد. یکی دیگر از عوامل مهم در بررسی عوامل خطر، سندرم متابولیک می باشد. در این مطالعه، چاقی، دیس لیپیدی، هایپر تانسین و هایپر گلیسمی بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت. چاقی (۴۱٪)، دیابت (۲۷٪)، و دیس لیپیدی (۲۷٪) در تعداد قابل توجهی از بیماران یافت شد. در واقع بیشترین فراوانی عوامل خطر پس از بی تحرکی و رژیم غذایی کم فیبر، مربوط به این دسته بوده است. Inoue و Sturmer بر خلاف سایر مطالعات و مطالعه ما، در مطالعه خود ارتباطی بین سندرم متابولیک و سرطان کولورکتال نیافته و معتقدند در این ارتباط جنسیت بیمار و محل درگیری روده بزرگ تاثیرگذار است (۲۷ و ۲۸).

مصرف سیگار یکی دیگر از عوامل خطر مورد بررسی بوده است که در تعداد قابل توجهی از بیماران (۴۲٪) که همگی مرد بودند یافت شد.

Lichtenborg مانند مطالعه حاضر، در مطالعه خود میزان بروز سرطان کولورکتال را در افراد سیگاری و غیر سیگاری مورد بررسی قرار داده است. در این مطالعه کوهورت، میزان شیوع

### References

1. Fatima A, Robin P. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; **22**(4): 191-197.
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. *IARC Cancer Base* 2001; **5**(2): 238-260.
3. Boyle P, Ferlay J. Mortality and survival in breast and colorectal cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; **2**(9):424-425.
4. Parkin D, Bray F, Ferlay J. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2006; **55**: 74-108.
5. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. *BMJ* 2000; **321**(7264): 805-808.
6. Giovannucci E, Wu K. Cancers of the colon and rectum. *Epidemiology and Prevention* 2006; **34**(3): 356.
7. Aaltonen L, Johns L, Jarvinen H, Mecklin JP, Houlston R. Explaining the familial colorectal cancer risk associated with mismatch repair (MMR)-deficient and MMR-stable tumors. *Clin Cancer Res* 2007; **13**(1): 356-361.
8. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; **18**(3): 581-592.
9. Yiu HY, Whittemore AS, Shibata A. Increasing colorectal cancer incidence rates in Japan. *Int J Cancer* 2004; **109**(5): 777-781.

10. Flood DM, Weiss NS, Cook LS, Emerson JC, Schwartz SM, Potter JD. Colorectal cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control* 2000; **11**(5): 403-411.
11. Christina C, Ruth H, Elizabeth A, Darren C, Tim J, Ian S. Dietary Fiber and Colorectal Cancer Risk: A Nested Case-Control Study Using Food Diaries. *Journal of the National Cancer Institute* 2010; **147**: 162.
12. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of colon and rectum. *Cancer* 1971; **28**(1): 3-13.
13. Robert G, Stephen J, Janusz A. ABC of colorectal cancer. Molecular basis for risk factors. *BMJ* 2000; **321**: 886-889.
14. Trock B, Lanza E, Greenwald P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst* 1990; **82**(8): 650-661.
15. Janout V, Kollárová H. Epidemiology of colorectal cancer. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacku Olomouc Czech Repub* 2001; **145**: 5-10.
16. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer* 2008; **44**: 293-297.
17. Stocks T, Lukanova A, Johansson M. Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk; a prospective study. *Int J Obes (Lond)* 2008; **32**: 304-314.
18. Jaggars JR, Sui X, Hooke SP. Metabolic syndrome and risk of cancer mortality in men. *Eur J Cancer* 2009; **45**: 1831-1838.
19. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom AR. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 2006; **107**: 28-36.
20. McKeown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; **3**: 687-695.
21. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). *Cancers. Colon and rectum. In: Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective.* (2007). World Cancer Research Fund International, 280-8.
22. Lüchtenborg M, Weijenberg MP, Kampman E. Cigarette smoking and colorectal cancer: APC mutations, hMLH1 expression, and GSTM1 and GSTT1 polymorphisms. *Am J Epidemiol* 2005; **161**(9): 806-815.
23. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Lars O, Dragsted. Micronutrient intake and risk of colon and rectal cancer in a Danish cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; **34**(1): 40-46.
24. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Rath U, Faivre J. Calcium and fiber supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group. *Lancet* 2000; **356**(9238): 1300-1366.
25. Ubar AF, Kipnis V, Troiano RP. Using intake biomarkers to evaluate the extent of dietary misreporting in a large sample of adults: the OPEN Study. *Am J Epidemiol* 2003; **158**(1): 1-13.
26. Overvad K, Tjønneland A, Haraldsdottir J, Ewertz M, Jensen Om. Development of a semiquantitative food frequency questionnaire to assess food, energy and nutrient intake in Denmark. *Int J Epidemiol* 1991; **20**: 900-905.
27. Inoue M, Noda M, Kurahashi N. Impact of metabolic factors on subsequent cancer risk: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2009; **18**: 240-247.
28. Sturmer T, Buring JE, Lee IM, Gaziano JM, Glynn RJ. Metabolic abnormalities and risk for colorectal cancer in the physicians' health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15**: 2391-2397.

Archiv