حنانه شهنوازی، ریحانه عبادی نژاد ، فاطمه کیخا، فرشته سعادت فر
دانشجویان کارشناسی عمران، عضو باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان
دانشگاه آزاد اسلامی- مرکز تحقیقات علوم بالینی سلامت، واحد زاهدان

اپیدمیولوژی و پیشگیری سرطان کولورکتال

زمینه و هدف؛ سرطان کولورکتال یکی شایع ترین سرطان ها در سراسر دنیا است که ۳۸درصد سرطان های دستگاه گوارش را تشکیل می دهد و سومین سرطان شایع بدخیم در جهان است. سرطان کولورکتال در مردان ایرانی رتبه سوم و در زنان رتبه چهارم را به خود اختصاص داده است. این بیماری حاصل مراحل مختلفی است که باعث انباشته شدن تعدیلات ژنتیک و اپی ژنتیک در ژن های سرکوب کننده سرطان و ژن های سرطان زا می شود. مطالعات گسترده ای نشان داده اند که مسیر سیگنالینگ فاکتور رشد فیبروبلاست از جمله مسیرهای موثر در تقویت رشد و متاساز سلول های توموری است. سرطان روده بزرگ حاصل دیسپلازی در زوائد اولیه روده که به نام پولیپ شناخته می شود، ایجاد شده، این زوائد اولیه از لحاظ مورفولوزیکی و مکانیسم های و مکانیسم های مولکولی و توانایی ایجاد سرطان روده ناشناخته و متفاوت است. هدف این پژوهش، بررسی اپیدمیولوژی و پیشگیری سرطان کولورکتال است.

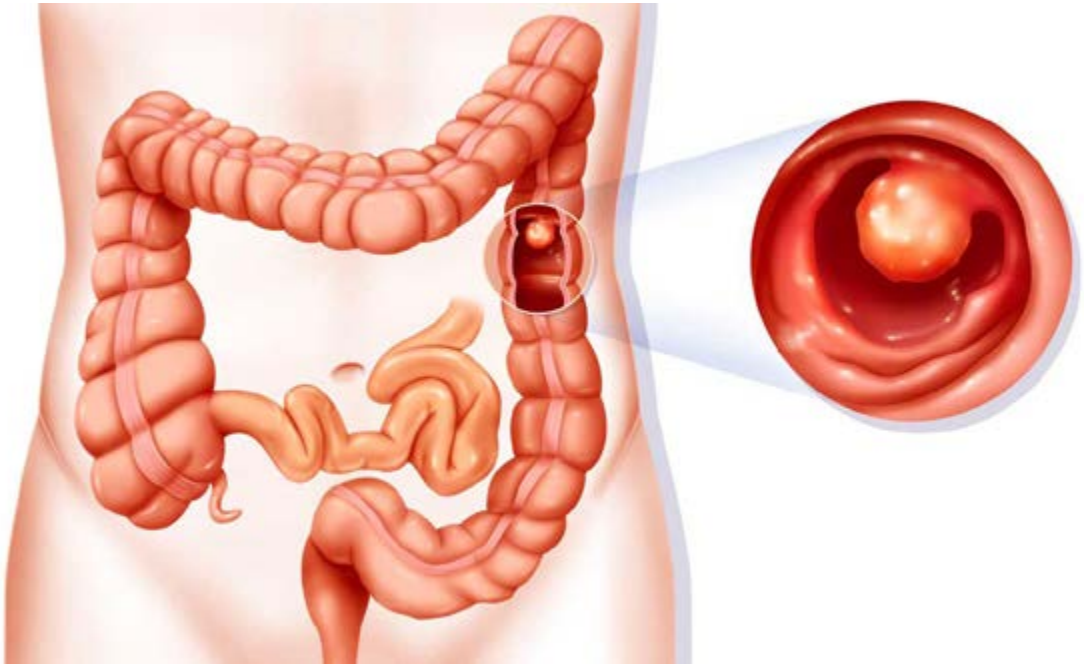
روش کار؛ مطالعه حاضر مروری، اطلاعات مربوطه ازپایگاه های Pub med، Scopus، Scholer Google و Magiran جستجو شد. تجزیه و تحلیل داده ها به صورت کیفی انجام شد.

یافته ها؛ با توجه به قابل پیشگیری بودن سرطان کولورکتال و افزایش بروز جهانی بیماری، مداخله های آموزشی در خصوصیت اهمیت بیماری ، روش های غربالگری و تشخیص ، درمان و بازتوانی بیماران درمان شده ضروری است. به نظر می رسد در سرطان کولورکتال افزایش بیان زن OCI-Lnc با کاهش بیان زن SIRTI همراه می شود که در صورت تایید در مطالعات وسیع تر می تواند به عنوان یک هدف درمانی درسرطان کولورکتال مطرح باشد.

نتیجه گیری؛ براساس نتایج مطالعه ما هر چند در تحلیل تک متغیره فاکتورهای زیادی با ابتلا به بیماری در ارتباط بودند اما پس از کنترل فاکتورهای مخدوش کننده در تحلیل چند متغیره، مشخص شد که مصرف غذای پرکالری و چرب، تحصیلات بالا و سابقه خانوادگی مثبت از مهمترین پیشگوکننده های ابتلا به سرطان کولورکتال است.

سرطان یک اختلال ژنتیکی است که در آن کنترل نرمال رشد و تقسیم سلول از بین می رود و دربرگیرنده همه گونه تومورهای بدخیم می شود که با نئوپلاسم شناخته می شود و در اثر پخش شدن به سایر اندام ها و ایجاد متاستاز، از دلایل عمده ی مرگ است(۱). سرطان روده بزرگ یا کولورکتال (CRC یا Cancer Colorectal) که همچنین به نام های سرطان کولون وسرطان رکتوم نیز شناخته می شود، شایع ترین تومور بدخیم است که از سلول های اپی تلیال در روده بزرگ یا راست روده توسعه و شروع به پیشرفت می کند(۲). CRCسومین نوع معمول سرطان در سراسر جهان است. نرخ وقوع سرطان روده و کولون توسط موسسه ملی سرطان امریکا تا پایان سال ۲۰۱۴، ۱۳۶۸۳۰ مورد و میزان مرگ و میر ناشی از آن حدود ۵۰ هزار نفر، تخمین زده شده بود(۳). در ایران نیز بر اساس برآورد سالانه حدود ۵۰۰۰ مورد جدید از سرطان روده بزرگ در کشور تشخیص داده می‌شود(۴).

به طور دقیق تر، براساس آمار منتشر شده توسط وزارت بهداشت ایران، در سال ۱۳۸۴ میزان مرگ و میر به علت این نوع سرطان، ۱۱۳۰ نفر شامل ۴۵۰ زن و ۶۸۰ مرد بوده است (۱۶).خطرCRC درجمعیت عمومی حدود ۵درصد است که به تدریج با سن افزایش می‌یابد(۵). بر مبنای توسعه تکنولوژی های مبتنی بر ژنوم، مشخص شده است که CRCرا می‌توان به عنوان یک بیماری ناهمگن با نرخ بقای متفاوت شامل ۹۰ نرخ بقای پنج ساله برای بیماران در مرحله اولیه سرطان و ۱۰ درصد برای کسانی که مبتلا به سرطان متاستاتیک به نواحی دور دست هستند(۶). به توده های خوش خیم کولون پولیپ گفته می‌شود. پولیپ های کولون در واقع رشد فزاینده سلول های



سنگفرشی (مخاطی روده) هستند، که در جداره روده بزرگ یا راست روده اتفاق می افتد(۷). پولیپ های نئوپلاستیک می‌توانند به CRC ختم شود و رویدادی که باعث این تغییر شکل می‌شود، در ارتباط با توالی آدنوما به کارسینوما است(۸). سرطان کولون ناشی از تجمع تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی در سلول های اپی تلیالی کولون است که آنها را به کارسینوما تبدیل می کند(۹). اکثر تومور های کولورکتال را آدنوکارسینوما تشکیل می‌دهد با اشکال مختلفی از جمله موسینی و غیر موسینی دیده می شود(۱۰).

در سرطان کولورکتال عوامل متعددی نقش دارد ولی عادات غذایی و زمینه ی ژنتیکی، جزو مهمترین فاکتورهای خطر برای این سرطان به شمار می آید(۱۱). رژیم غذایی پرچرب از راه تولید هیدروکربن های هتروسیکلیک آروماتیک(۱۲) و مصرف گوشت قرمز زیاد با تولید N-nitroso-compound، نقش سرطان زایی را در روده بزرگ دارد. الکل از راه کاهش فولات، موجب خطر آدنومای کولون می شود و برعکس، سبزیجات و میوه جات حاوی مواد آنتی اکسیدان، به خاطر مهار رادیکال های آزاد از آسیب به DNA پیشگیری می‌کنند(۱۳). در سرطان کولورکتال ژن های مختلفی درگیر می‌شود که مهم ترین آنها ژن p53 است(۱۴). محصول این ژن یک فسفوپروتئین هسته ای است که از ۳۹۳ اسید آمینه تشکیل شده است(۱۵). حدود ۵۰ -۷۰ درصد سرطان کولورکتال از ضایعه خوش خیمی توسعه می یابد که تشخیص و حذف این ضایعه برای کاهش بروز و مرگ و میر این سرطان بسیار مهم است(۱۶). انتخاب گزینه های درمانی تا حد زیادی به مرحله سرطان بستگی دارد. طبق سیستم TNM،زمانی که سرطان در مراحل اولیه (مرحله۱و۲) تشخیص داده می شود، احتمال درمان بالاست اما در مراحل پیشرفته (مرحله۳و۴) که گسترش بیشتری در بدن یافته احتمال درمان کمتر خواهد شد(۱۷). بعلاوه با وجود پیشرفت های گسترده بالینی، پیش آگاهی سرطان کولورکتال به علت ماهیت تهاجمی و عود مجدد، هنوز بسیار ضعیف است(۱۸).

پیشرفت های ما در درک ژنتیک و اپی ژنتیک سرطان کولورکتال، منجر به ایجاد بینش جدیدی در پاتوژنز این سرطان شده است. اخیرا بیومارکرهای غیرتهاجمی با اختصاصیت بالایی شناسایی شده اند که می‌توانند در تشخیص و پیش آگاهی زود هنگام این سرطان به کار روند (۱۹). بررسی های تازه در باره فاکتور های رشد فیبروبلاست، نشان داده است که این فاکتورها در تهاجم و پیشرفت سرطان کولورکتال نقش دارد(۲۰). به طور کلی، فاکتورهای رشد فیبروبلاست با انتقال سیگنال از راه گیرنده هایشان در طیف وسیعی از وقایع فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی مانند بازسازی، رگ زایی، بقای سلولی، مهاجرت و ترمیم زخم نقش مهمی ایفا می‌کنند(۲۱). از علایم و نشانه های پیش آگهی دهنده این بیماری، می توان به موارد همچون خونریزی از رکتال، وجود درد شکمی، تغییرات عادات روده ای،کم خونی، خونریزی مقعد اشاره کرد(۵). با توجه به میزان شیوع بالای سرطان کولورکتال و روند رو به افزایش آن در سطح جهانی از یک طرف و همچنین اهمیت بالای تشخیص زودرس این بیماری در مراحل اولیه در افزایش میزان بقای آن و همچنین معایب روش های غربالگری، به کارگیری راهکاری مناسب، تکنیک های آماری برای داده کاوی حجم عظیم داده های مراقبتی و بهداشتی در جهت تشخیص سریع این بیماری مفید به نظر می رسد(۲۲). افرادی که نگران سرطان روده بزرگ هستند باید ورزش کنند و به درستی غذا بخورند. موسسه ملی سرطان یک رژیم کم چربی

و فیبر بالا که شامل حداقل پنج وعده میوه و سبزی در روز است را توصیه می‌کند. برای کاهش چربی در رژیم غذایی، می‌توانید عادات غذایی و پخت‌وپز خود را تغییر دهید. مصرف زیاد چربی، مقدار موادی به نام اسیدهای صفراوی که در دستگاه گوارش آزاد می‌شود را افزایش می‌دهد. اسیدهای صفراوی به شکستن چربی‌ها کمک می‌کند. وقتی‌که چربی‌ها به روده بزرگ می‌رسد، مقدار زیادی اسیدهای صفراوی ممکن است به اسیدهای ثانویه صفراوی تبدیل شود که می‌تواند رشد تومور به‌ویژه سلول‌هایی که روده بزرگ را می‌پوشانند افزایش دهد. آنتی‌اکسیدان‌ها با تقویت دفاع بدن در برابر مواد بالقوه خطرناک به نام رادیکال‌های آزاد کار می‌کنند. رادیکال‌های آزاد محصولاتی هستند که از مصرف اکسیژن توسط هر سلول در بدن تولید می‌شود. این مواد به سلول‌های بدن از راه اکسیداسیون آسیب می‌رساند، فرآیند مشابهی که به زنگ زدن فلزات منجر می‌شود بوی کره را تغییر می‌دهند و باعث بوی نا و ترشیدگی می‌شود. همچنین نشان داده است که اکسیداسیون باعث بیماری قلبی، آب مروارید، پیری و عفونت می‌شود. سلول‌های بدن یک استراتژی دفاع طبیعی علیه رادیکال‌های آزاد دارند و می‌توانند آسیب‌های ناشی از آن‌ها را بازسازی کنند. با این حال، آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند سلنیوم و بتاکاروتن، ممکن است به تقویت این حفاظت کمک کنند. گرچه در آزمایش‌های بالینی نشان ندادند که سرطان را کاهش می‌دهند. مطالعات نشان داد بهترین راه گرفتن آنتی‌اکسیدان‌ها، مواد غذایی بجای مصرف مکمل‌ها است. بعضی از نمونه‌های آنتی‌اکسیدان‌ها عبارت‌اند از کاروتن، بتا کاروتن و لوتئین. غذاهایی که منابع خوبی از آنتی‌اکسیدان‌ها هستند عبارت‌اند از میوه‌ها، سبزیجات و انواع خاصی از چای. این دو ماده ممکن است نه‌تنها استخوان‌ها را تقویت کند، بلکه ممکن است به مبارزه با سرطان روده بزرگ نیز کمک کنند.

منابع خوب کلسیم عبارتند از: شیر، پنیر، ماست، سالمون، ساردین‌ها و سبزیجات با برگ‌های سبز تیره مانند گل کلم، خردل و کولارد سبز.

منابع ویتامین: عبارت‌اند از: سالمون، ساردین، شیر گاو تقویت شده، زرده تخم مرغ و جگ مرغ. نورخورشید را فراموش نکنید. تابش نور خورشید ۲۰ دقیقه قبل از ساعت ۱۰ صبح و ۲۰ دقیقه بعد از ۳ بعدازظهر، بهترین منبع ویتامین D است.

فیبرها: به نظر می‌رسد فیبر یک سلاح قدرتمند علیه سرطان است. اگرچه تحقیقات متناقضی در مورد اینکه آیا فیبر دارای اثرات محافظتی علیه سرطان روده بزرگ هست یا نه، شواهدی وجود دارد که مصرف فیبر باعث بهبود سلامت کلی می‌شود. منابع خوب فیبر عبارتند از: غلات کامل و نان‌ها، آلو، توت، لوبیا قرمز و سایر حبوبات، میوه‌های تازه و سبزیجات و برنج قهوه‌ای(۶و۸).

فیتوکمیکال‌ها: به تازگی کشف شده است که فیتوکمیکال‌ها در مبارزه با سرطان مفید است، آن‌ها مواد غیرمغذی مانند فلاونوئیدها، پلی فنل‌ها و ترپن‌ها هستند که در انواع غذاهای گیاهی ازجمله گوجه فرنگی، مرکبات، توت، فلفل، هویج، کلم بروکلی، کلم و سویا وجود دارد.

سبک زندگی سالم: افراد سیگاری بیشتر از غیرسیگاری‌ها به سرطان کولون یا رکتوم دچار می‌شوند

میزان همبستگی	ویژگی	P Value	نوع متغیر	نام متغیر
-۰/۲۸۷	۲> ۳-۲ ۴-۳ ۴<	۰/۰۰۱>	چندحالتی	مصرف میوه و سبزیجات (تعداد سرو شده در روز)
۰/۲۲۲	۱> ۲-۱ ۳-۲ ۳<	۰/۰۰۱>	چندحالتی	مصرف چربی حیوانی (تعداد سرو شده در روز) (هر وعده معادل ۸۰ گرم میوه و سبزیجات مصرف‌شده در روز می‌باشد)
۰/۲۴۵	۱> ۲-۱ ۳-۲ ۳<	۰/۰۰۱>	چندحالتی	مصرف گوشت قرمز و فرآوری شده (تعداد سرو شده در روز) (هر وعده معادل ۸۰ گرم میوه و سبزیجات مصرف‌شده در روز می‌باشد)
-۰/۲۸۹	۱> ۲-۱ ۲<	۰/۰۰۱>	چندحالتی	ورزش (برحسب ساعت)
۰/۰۹۵	۴۵> ۶۵-۴۵ ۶۵<	۰/۰۰۸	چندحالتی	سن (بر حسب سال)
۰/۱۹۹	۱۸/۵> ۲۴/۹-۱۸/۵ ۲۹/۹-۲۵ ۳۴/۹-۳۰ ۳۹/۹-۳۵ ۴۰-۴۰ ۵۰<	۰/۰۰۱	چندحالتی	شاخص توده بدنی (نسبت وزن (بر حسب کیلوگرم) به قد (بر حسب متر)۲)
-۰/۲۰۶	۲> ۳-۲ ۴-۳ ۴<	۰/۰۰۱	چندحالتی	مصرف قرص آسپرین (نیم واحد قرص در روز)
-۰/۱۹۸	۱> ۲-۱ ۳-۲ ۳<	۰/۰۰۱>	چندحالتی	مصرف قرص آسپرین (برحسب سال)
۰/۲۰۸	۱> ۲-۱ ۳-۲ ۳<	۰/۰۰۱>	چندحالتی	مصرف سیگار (تعداد پاکت در روز)
۰/۲۷۸	۱> ۵-۱ ۱۰-۵ ۱۰<	۰/۰۰۱>	چندحالتی	مصرف سیگار (برحسب سال)
۰/۱۹۹	ندارد درجه ۲	۰/۰۰۲	چندحالتی	سوابق خانوادگی

جدول۱- فاکتورهای موثر در تعیین خطر سرطان کلورکتال در سطح آماری

و می میرند. همچنین مصرف الکل ریسک ابتلا به بسیاری از سرطان ها را بالا می برد. شما می‌توانید با تکیه بر یک رژیم غذایی سالم و رعایت دستورالعمل انجمن سرطان آمریکا، با سرطان مبارزه کنید. این دستورالعمل عبارتست از: بیشتر غذایی که می خورید را از منابع گیاهی تامین کنید.هر وقت که می توانید از دانه های کامل به جای دانه های تصفیه شده تغذیه کنید.مصرف گوشت های قرمز و فرآوری شده را محدود کنید. ازنظر فیزیکی فعال باشید؛ خود را به وزن سالم

متغیر	P-value	نسبت شانس	نسبت شانس با اطمینان ٪۹۵
مصرف میوه و سبزیجات	۰۰۰/۱	۱/۲۳۳	۰/۸۰-۴/۶۶۰
مصرف گوشت قرمز	<۰/۰۰۱	۱/۱۱۷	۰/۸۸۹- ۳/۲۴۷
مصرف چربی حیوانی	<۰/۰۰۱	۱/۱۹۶	۰/۹۱۲-۴/۲۰۶
فعالیت بدنی (ساعت)	۰/۰۱	۰/۹۹۵	۰/۵۸۵-۱/۴۴۱
شاخص توده بدنی	۰/۱۵	۰/۲۴	۰/۱۲-۰/۵۸۷
سن	۰/۰۸	۱/۰۶۶	۰/۵۴۱-۱/۰۷۴
مصرف آسپرین (قرص در روز/۲)	۰/۱۳	۰/۵۲	۰/۲۱۴-۰/۷۴۸
آسپرین (سالیانه)	۰/۲۲	۰/۲۱	۰/۲۷۹-۰/۸۰۷
مصرف دخانیات (بسته در روز)	<۰/۰۰۱	۱/۷۸	۱/۲۲۳-۵/۲۷۴
مصرف دخانیات (در سال)	<۰/۰۰۱	۱/۵۴۴	۱/۱۱۵-۴/۰۱
سابقه ژنتیکی	۰/۰۲	۱/۱۶	۰/۸۷۱-۲/۲۲۱

جدول ۲- نسبت شانس شاخص های مهم تعیین کننده CRC

برسانید و آن را حفظ کنید.مصرف نوشیدنی های الکلی را محدود کنید. هدف این پژوهش بررسی اپیدمیولوژی و پیشگیری سرطان کولورکتال است.

روش کار

مطالعه حاضر مروری، اطلاعات مربوطه از پایگاه های Pub med، Scopus، Google Scholer و Magiran جستجو شد. تجزیه و تحلیل داده ها به صورت کیفی انجام شد.

یافته ها

پژوهشگران در پی روش های بهتری برای درمان سرطان روده بزرگ بوده اند. از موثرترین روش ها می توان به روش هایی امیدبخش که احتمالا در آینده نقش مهمی در درمان سرطان ایفا می کند اشاره می شود: عمل جراحی، شیمی درمانی، درمان هدفمند (توسط داروهایی که بر قسمت خاص سلول های سرطانی تاثیر می گذارد)، ایمنی درمانی و واکسن های سرطان (جدول۱و۲).

بحث و نتیجه گیری

براساس نتایج مطالعه ما، هر چند در تحلیل تک متغیره فاکتورهای زیادی با ابتلا به بیماری در ارتباط بودند، اما پس از کنترل فاکتورهای مخدوش کننده در تحلیل چندمتغیره، مشخص شد که مصرف غذای پرکالری و چرب، تحصیلات بالا و سابقه خانوادگی مثبت از مهمترین پیشگوکننده های ابتلا به سرطان کولورکتال است.

منابع

1.Jemal A., Center M.M., DeSantis C., Ward E.M. 2010. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. Cancer Epidemiology and Preventio n Biomarkers, 19(8):1893-1907.

2.Riihimaki M., Hemminki A., Sundquist J., Hemminki K. 2016. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer Scientific Reports, 6:29765

3.Cancer M.M., Jamal A, Smith R.A., Ward E. 2009. Worldwide variations in colorectal cancer. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 59(6):366-378.

4.Safaee A., Fatemi Seyed R., Ashtari S., Vahedi M., Moghimi-Dehkordi B., Zali R. 2012. Four years incidence rate of colorectal cancer in Iran: a survey of national cancer registry data-implications for screening. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 13(6):2695-2698.

5.Montazer Haghighi M., Vahedi M., Mohebbi S.R., Pourhoseingholi M.A., Fatemi SR, Zali M.R. 2010. Evaluation of 4-years survival in familial and non familial colorectal cancer . Journal of Islamic Azad University-Tehran Medical Branch, 20 (1):40-44

6.Parker S.L., Tong T.,Bolden S., Wingo PA,1997. Cancer statistics, 1997 . CA: A Cancer Journal for Clinicians,47(1):5-27.

7.Santero M., Lee D., 2007. Colon polyp symptoms, diagnosis and treatment. MedicineNet. Com

8.Bazensky I., Shoobridge-Moran C., Yoder L.H. 2007. Colorectal cancer., an overview of the epidemiology, risk factors symptoms. and

17. Benson A.B., Venook A.P.,Cederquist L., Chan E., Chen Y.-y., Cooper H.S., et al.2017, Colon cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National.

18. Nedaeinia R., Sharifi M., Aven A., Kazrmi M., Nabinejad A., Ferns G.A., et al. 2017 , Inhibition of microRNA-21 via locked nucleic acid-anti-miR suppressed metastatic features of colorectal cancer cells through modulation of programmed cell death 4. Tumor Biology 39 (3):1010428317692261

19. Siravegna G.and Bardelli A. 2016, Blood circulating tumor DNA for non-invasive genotyping of colon cancer patients. Molecular oncology. 10(3):475-480.

20.Liu R., Huang S., Lei Y., Zhang T ., Wang K., Liu B., et al.2015. FGF8 promotes colorectal cancer growth and metastasis by activating YAPI.

21. Nakayama F., Muller K., Hagiwara A., Ridi R., Akashi M., and Meineke V. 2008, Involvement of intracellular expression of FGF12 in radiation-induced apoptosis in mast cells . Journal of radiation research.49(5):491-501.

22. Sabouri S, Esmaily H, Shahidsales S, Emadi M. Survival prediction in patients with olorectal cancer using artificial neural network and cox regression. Int J Cancer Manag. 2020; 13(1): e81161. DOI: 10.5812/ijcm.81161 Xie W, Xie L, Song X. The diagnostic accuracy of circulating free DNA for the detection of KRAS mutation status in colorectal cancer: A meta-analysis. Cancer Med. 2019; 8(3):1218- 31. DOI: 10.1002/cam4.1989

American Cancer Society May 30,2018

http://cnin.ir/Indexnewsforooshgah.aspx?id=10165

http://cnin.ir/Cancer-Prevention-and-Screening.aspx?10799

http://cnin.ir/Cancer-Prevention-and-Screening.aspx?10333

screening guidelines Medsurg Nursing , 16(1):46

9.Lao V.V., Grady W.M. 2011. Epigenetics and colorectal cancer . Nature reviews Gastroenterology and Hepatology , 8(12):686

10.Smith G, Carey FA, Beattie J, Wilkie MJ, Lightfoot TJ, Coxhead J, et al. Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53--alternative netic pathways to colorectal cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002; 99(14): 9433-8.

11.Tang R, Wang PF, Wang HC, Wang JY, Hsieh LL. Mutations of p53 gene in human colorectal cancer: distinct frameshifts among populations. Int J Cancer. 2001; 91(6): 863-8. Soussi T. The p53 tumour suppressor gene: a model for molecular epidemiology of human cancer. Mol Med Today. 1996; 2(1): 32-7.

12.Steinmetz KA, Kushi LH, Bostick RM, Folsom AR, Potter JD. Vegetables, fruit, and colon cancer in the Iowa Women's Health Study. Am J Epidemiol. 1994; 139(1): 1-15..Wargovich MJ, Baer AR, Hu PJ, Sumiyoshi H. Dietary factors and colorectal cancer. Gastroenterol Clin North Am.1988; 17(4): 727-45.

13.Turesky RJ, Lang NP, Butler MA, Teitel CH, Kadlubar FF. Metabolic activation of carcinogenic heterocyclic aromatic amines by human liver and colon. Carcinogenesis. 1991; 12(10): 1839-45. Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellers TA, Steinmetz KA, McKenzie DR, et al. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). Cancer Causes Control. 1994; 5(1): 38-52.

14.Hamelin R, Laurent-Puig P, Olschwang S, Jego N, Asselain B, Remvikos Y, et al. Association of p53 mutations with short survival in colorectal cancer. Gastroenterology. 1994; 107(5): 1571-2.

15. Hofseth LJ, Hussain SP, Harris CC. p53: 25 years after its discovery. Trends Pharmacol Sci. 2004; 25(4): 177-81.

16. Zhou W., Chu Y., andAn G. 2017, Significant difference of neutrophil-lymphocyte ratio between colorectal cancer, adenomatous polyp and healthy people. Eur Rev Med Pharmacol Sci.21(23):5386-5391.