

Preprečevanje raka debelega črevesa in danke

Pavel Skok

*Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinični oddelek za interno medicino,
Splošna bolnišnica Maribor, Maribor, Slovenija*

Izhodišča. Pojavnost raka debelega črevesa in danke je v zadnjih desetletjih v razvitih deželah v porastu. V Sloveniji predstavlja drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka. Po podatkih Registra raka je bila leta 2002 incidenca pri moških 68,5/100.000 prebivalcev, pri ženskah 49,8/100.000. Kljub vzpodbudnemu dejstvu, da se relativno 5-letno preživetje bolnikov s to boleznijo v zadnjem obdobju daljša, odkrijemo še vedno mnogo bolnikov, ko je bolezen že v napredovalem stadiju, z lokalnimi ali oddaljenimi zasevki in je prognoza ter preživetje kljub kombiniranim oblikam zdravljenja slaba. Bolezen je ozdravljiva le, če jo ugotovimo in kirurško odstranimo v zgodnji razvojni stopnji.

Zaključki. Rak črevesa predstavlja ozdravljivo bolezen, če preprečimo njegovo preobrazbo iz premalignih adenomov ali ga odkrijemo in kirurško odstranimo v lokalno omejeni obliki. Za dolgoročen uspeh bo potrebna primerna ozaveščenost prebivalstva in udejanjanje priporočil.

Ključne besede: debelo črevo in danka, novotvorbe – preprečevanje in nadzor; dejavniki tveganja; pojavnost; kontrolirane raziskave

Uvod

Epidemiološke analize pojavnosti rakavih bolezni so v zadnjih 20 letih potrdile pomembne spremembe. Pogostnost nekaterih oblik se hitro povečuje, pri drugih pa so zaznali počasno, a vztrajno upadanje. Razlike so značilne tudi za različna zemljepisna področja^{1,2}. Med naraščajoče oblike malignih bolezni v razvitih deželah sodi tudi rak debelega črevesa in danke (DČD). Po podatkih Registra raka Slovenije je bil

leta 2001 s 14% drugi najpogostejši rak pri moških, za pljučnim rakom, in z 11% tretji najpogostejši rak pri ženskah, za rakom na dojki in kožnim rakom^{3,4}. V istem letu so zabeležili 1110 novih primerov tega raka, leta 2000 pa 989 novih bolnikov. Incidenca raka črevesa narašča od leta 1950, ko se je v slovenskem prostoru začela registracija. Od leta 1980 beležimo bolj strm porast predvsem pri moških. Ocenjena incidenčna stopnja leta 1980 je bila 25/100.000 pri obeh spolih, leta 2002 pa že 68,5/100.000 pri moških in 49,8/100.000 pri ženskah^{1,3}. Tudi v našem okolju je pogostnost bolezni zemljepisno različna, pomembno večja incidenca je na Dolenjskem, v Beli Krajini in na Štajerskem, pomembno nižja pa v zahodnem delu dežele.

Avtorjev naslov: doc. dr. Pavel Skok, dr. med., specialist internist, Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Klinični oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor, Slovenija; telefon: +386 321 2348; faks: +386 2; e-pošta: pavel.skok@sb-mb.si

Rak DČD je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni v razvitih deželah^{1,5-7}. Po ocenah strokovnjakov Mednarodne agencije za raziskave raka (*International Agency for Research on Cancer*) ugotovijo po svetu vsako leto okoli milijon novih primerov, posredno ali neposredno je vzrok okoli pol milijona smrti^{5,8}. Rak DČD je bolezen, ki se v 90% pojavlja po 50. letu, z vrhom zbolelosti v 60. letih. Žal je pogosto ugotovljena v napredovali obliki, z bližnjimi ali oddaljenimi zasevki, kar pomembno vpliva na preživetje, neodvisno od oblike zdravljenja. Po podatkih študije EURO-CARE-3, ki je obravnavala podatke 1.800.000 bolnikov, zbolelih v obdobju od 1990-1994 v 20 evropskih državah in regijah, je bilo relativno 5-letno preživetje v Sloveniji 38% za rak debelega črevesa in 34,5% za rak danke, kar je za 13% pod povprečjem⁷.

Vztrajno naraščanje pojavnosti ter (pre)pogoste ugotovitve že napredovale bolezni nas opozarjajo na potrebo sistemskih ukrepov za zmanjševanje ogroženosti zaradi te vrste raka v našem okolju. Opozarjajo nas na potrebo po načrtnem, ustreznem in uspešnem seznanjanju prebivalstva s kliničnimi znaki in vzroki obolenja, na potrebo po udejanjanju ukrepov primarne preventive in zgodnjem odkrivanju med prebivalstvom na splošno in še zlasti v skupinah z visoko stopnjo ogroženosti⁶.

V prispevku so predstavljena sodobna spoznanja o pomenu nekaterih dejavnikov pri nastanku raka DČD. Povzeti so nekateri ukrepi primarne preventive in preprečevanja bolezni pri osebah ogroženih zaradi te oblike raka v našem okolju.

Preprečevanje raka debelega črevesa in danke s postopki primarne preventive

Ukrepi preprečevanja so pri vseh kroničnih nenalezljivih obolenjih, med katere sodijo

srčno-žilne bolezni, sladkorna bolezen tip 2, kronične pljučne bolezni in rakave bolezni, usmerjeni k odstranjevanju njihovih vzrokov ter dejavnikov tveganja.

Primarna preventiva vsebuje priporočila, postopke in ukrepe za preprečevanje nastanka kroničnih nenalezljivih bolezni. Te dejavnosti naj bi vplivale na zdravje posameznika in zdravstveno stanje prebivalstva. Pri uveljavljanju priporočil preventive se moramo zavedati, da se vložen trud in udejanjanje ukrepov epidemiološko izrazita šele v naslednjih desetletjih, zato kratkoročno ni moč pričakovati korenitih sprememb.

Vzročni dejavniki raka DČD so številni, med seboj se prepletajo. Naraščanje pojavnosti v razvitih, zlasti mestnih okoljih pojasnjujemo z okoljskimi dejavniki, spremembo življenjskih navad, zlasti spremembo prehrane prebivalcev po drugi svetovni vojni ter dednostnimi dejavniki, za katere ocenjujejo, da so udeleženi pri okoli 35 % primerov^{6,8}. Na splošno velja prepričanje, da je za nastanek raka črevesa potrebna vrsta genetskih sprememb, ki povzročijo preobrazbo normalne sluznice v adenomatozni polip in kasneje v raka. Sosledje teh dogodkov je časovno nepredvidljivo in pod vplivom različnih dejavnikov. V preteklosti so opravili številne raziskave, ki so ugotovljale pomen različnih dejavnikov tveganja za nastanek raka DČD⁹⁻¹¹. S primarno preventivo, predvsem s primernim ozaveščanjem prebivalstva o pomenu teh dejavnikov, bi lahko zmanjšali njihov neugoden vpliv in prispevali k znižanju pojavnosti obolenja.

Primarna preventiva pri raku črevesa so postopki in ukrepi, ki jih izvajamo pri osebah s povprečnim tveganjem za razvoj te oblike raka. Z njimi želimo prepreči ali upočasniti razvoj displastičnih/neoplastičnih sprememb sluznice, kar vpliva na potrebo in kasnejše izvajanje presejanja z endoskopsko preiskavo.

Prehrana

V preteklosti je bila obravnavana kot zelo pomemben dejavnik okolja, ki vpliva na razvoj raka črevesa. Izsledke številnih, v različnih obdobjih in okoljih sicer zelo nasprotujočih raziskav, je moč strniti v nekaj temeljnih zaključkov:

– *Uživanje mesa* in nasičenih živalskih maščobnih kislin je bilo dolgo časa povezano s pojavom raka DČD, vendar so izsledki zadnjih, kontroliranih študij te domneve ovrgli. Medtem ko zgodnje študije ugotavljajo pozitivno povezavo med uživanjem mesa in razvojem raka črevesa, zadnje raziskave tega ne potrjujejo¹²⁻¹⁵. Ključna pomankljivost vseh študij, ki so ugotavljale povezavo med uživanjem mesa in pojavom raka je, da niso mogle izključiti drugih dejavnikov, kot so priprava hrane, dodatki jedem (npr. zelišča, začimbe, sredstva za konzerviranje živil...) in način kuhanja, ki bi lahko vplival na karcinogenezo. V sedanjem trenutku je sklep raziskovalcev, da izsledki raziskav niso potrdili neposredne povezave in da uživanje mesa ni neodvisni dejavnik tveganja za rak DČD^{8,12,13}.

– V nedavni metaanalizi kohortnih študij in študij nadzorovanih primerov so ugotovili za 15% povečano relativno tveganje za nastanek raka DČD pri osebah s *povečano telesno težo* in za 33% *pri debelih ljudeh* v primerjavi z osebam z normalno telesno težo^{16,17}.

– *Vpliv uživanja zelenjave in sadja* na incidenco raka DČD so raziskovali v številnih študijah z velikimi pričakovanji in osnovno domnevo o zaščitni vlogi. Starejše retrospektivne raziskave (kohortne in študije nadzorovanih/kontroliranih primerov) so sicer ugotovile zaščitno vlogo, ki jo ima uživanje sadja in zelenjave pri pojavu te oblike raka, novejše prospektivne študije pa tega ugodnega učinka niso potrdile^{9,12,18,19}. Pri tem pa je potrebno poudariti, da so izsledki potrdili ugoden učinek uživanja več obrokov sadja in zelenjave na zmanjšanje tvega-

nja za razvoj možganske kapi. Sodobne raziskave so tudi dokazale, da vsebujeta sadje in zelenjava številne antioksidante. Med najpomembnejše, ki s svojimi sestavinami preprečevalno vplivajo na nastanek raka, sodijo: brokoli (sulfurafan), zelje (indol-3-karbinol), česen (dialil-sulfid), paradižnik (likopen), soja (genistein), grozdje (resveratrol), zeleni čaj (epigalokatehin-3-galat) in drugi.

– Nasprotujoči so tudi izsledki raziskav, ki so proučevale uživanje hrane, bogate z vlakninami in povezavo z rakom DČD. Izsledki nedavnih raziskav so ugotovili, da hrana, bogata z vlakninami, ni zaščitni dejavnik, kot so domnevali v preteklosti^{20,21}. Domneva je temeljila na dejstvu, da vlaknine vplivajo na količino in rednost iztrebljanja, kar naj bi imelo zaščitni vpliv na sluznico črevesa, saj bi bil skrajšan čas prehoda vsebine skozi svetlino črevesa in manjša možnost lokalnih poškodb/displazije sluznice.

– Raziskave o zaščitnih učinkih antioksidantnih snovi, ki »lovijo« toksične proste radikale (vitamini A, E in C, beta karoten), do sedaj niso pokazale statistično značilne povezave teh snovi za nastanek ali zmanjšanje raka črevesa ali adenomov¹². Obetavni pa so podatki o zaščitni vlogi teh snovi pri nekaterih drugih oblikah raka, za beta karoten (karotenoidni antioksidant) je tako dokazano, da ščiti pred UV-svetlobo induciranim rakom.

– Spodbudni so rezultati raziskav, ki poročajo o 25-35% zmanjšanja tveganja za nastanek adenomov v distalnem delu debelega črevesa ob uživanju folne kisline in metionina. Pri tem naj bi bila pomembna količina in čas jemanja folata in metionina. Študije, ki bodo ovrednotile vpliv folata na nastanek adenomov črevesja, še potekajo¹².

Sklepi raziskav, ki proučujejo vpliv prehrane na nastanek raka DČD, niso soglasni. Razlaga izsledkov je otežena, saj so v hrani raznolike sestavine in ni moč proučevati

vpliva specifične sestavine, ne da bi pri tem izločili druge, ki so hkrati prisotne in lahko imajo določen vpliv. Prav tako je običajno prehrana povezana z načinom življenja, ki lahko vpliva na ogroženost^{7,12,20}.

Alkohol

Povezava med rakom DČD in uživanjem alkohola ni jasna. Izsledki raziskav potrjujejo trikrat večjo ogroženost za nastanek raka DČD predvsem pri tistih alkoholikih, ki že več let uživajo alkohol in imajo ob tem pomanjkanje folata in metionina²⁰.

Kajenje

Študije, ki so bile narejene od konca osemdesetih let dalje, so soglasno potrdile, da je pri dolgotrajnih kadilcih (30-40 let) tveganje za nastanek adenomov in raka DČD večje kot pri nekadilcih¹². To velja predvsem za moške, saj ti v številnih državah začnejo kaditi zgodaj. Glede na sodobna gibanja in naraščanje pogostnosti kajenja med ženskami je pričakovati povečanje tveganja tudi med njimi. Ocenjujejo, da je petina primerov raka črevesa v ZDA lahko posledica uživanja tobaka^{12,21}.

Telesna dejavnost

Fizični napori in vadba naj bi pospešili prehod hrane skozi črevesje, zmanjšala hiperinsulinemijo in koncentracijo prostaglandina E2²². Izsledki raziskav soglasno nakazujejo obratnosorazmerno povezavo, ki se izraža tudi v do 50-odstotnem zmanjšanju tveganja pri osebah z najvišjo stopnjo telesne dejavnosti. Ta povezava je očitnejša pri moških, učinek pa je prisoten predvsem pri raku debelega črevesa, medtem ko je vpliv vadbe na raka danke tako pri moških kot pri ženskah majhen^{22,23}. Za zdaj ni ustrezne razlage za te razlike v posameznih delih debelega črevesa. Redna

telesna vadba sicer ugodno vpliva tudi na pojavnost raka endometrija, dojke (v povezavi z normalnim indeksom telesne mase – BMI) in prostate. Mehanizmi zaščitnega delovanja telesne dejavnosti pred razvojem nekaterih vrst raka niso povsem pojasnjeni. Raziskovalci so mnenja, da so pri različnih vrstah raka različni (npr. učinki presnove estrogena v maščevju, zmanjšanje serumske aktivnosti inzulinu podobnega rastnega dejavnika IGF-1 in povečana raven vezalne beljakovine IGFBT-1, vpliv na različne zaviralne beljakovine v tumorskih celicah in njihove efektorje ter na razmnoževanje in pospešitev apoptoze tumorskih celic).

Hormonsko zdravljenje

Estrogeni zmanjšujejo tok žolčnih kislin in tako zmanjšujejo koncentracijo sekundarnih dekonjugiranih žolčnih kislin, ki so potencialno karcinogene. Na rast tumorja naj bi vplivali preko receptorsko posredovanih mehanizmov ali preko zmanjšanja insulinu podobnega rastnega faktorja, ki stimulira proliferacijo sluznice. Izsledki raziskav so potrdili, da pomenopavzno hormonsko nadomestno zdravljenje zmanjša tveganje tako za rak DČD kot za nastanek adenomov. Relativno tveganje se zdi manjše za prejemnice tega zdravljenja kot za tiste, ki so v preteklosti prejemale ta zdravila. O vplivu tablet proti zanositvi je manj podatkov, vendar se zdi, da je uporaba povezana z zmanjšanjem tveganja. Izsledki raziskav in iz njih povzeti sklepi pa uporabo hormonskega nadomestnega zdravljenja za preprečevanje raka DČD ne priporočajo^{7,12}.

Preventivno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR)

V preteklosti so ugotovili, da so presnovki arahidonske kisline, med katere sodijo *pro-*

staglandini, tromboksani in prostaglandini, promotorji karcinogeneze²⁴. Izsledki raziskav so potrdili, da je pri 80-85% adenokarcinomov in 50% adenomov povišana izraznost ciklooksigenaze 2 (COX-2) v primerjavi z normalno sluznico debelega črevesa in danke²⁴. Izsledki raziskav so potrdili, da redno uživanje acetilsalicilne kisline pri bolnikih, ki so jim odstranili adenome v debelem črevesu in danki ali rak črevesa, zmanjša ponoven pojav adenomov in raka²⁵⁻²⁷. Uporaba NSAR je pri bolnikih z družinsko polipozo črevesa (FAP) značilno zmanjšala število in obseg polipov^{28,29}. Hkrati raziskovalci soglasno poudarjajo, da so potrebne še nadaljnje študije, ki bodo natančneje opredelile mesto NSAR v preventivi adenomov in raka črevesa. Potreben je tudi kritičen razmislek o stranskih učinkih jemanja NSAR (sistemskih in lokalnih učinkov v prebavni cevi, zastojnem srčnem popuščanju, motnjah delovanja ledvic in motnjah strjevanja krvi) in prednostih koloskopije kot sekundarne preventive³⁰⁻³². Nedvomno je na takšno zadržanje vplivalo dejstvo, da koksibi začetnih velikih pričakovani niso uresničili, saj so kritične analize kliničnih raziskav (APPROVe – Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx in VIGOR – Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) potrdile povečano tveganje za nastanek srčno-žilnih zapletov pri bolnikih, ki so več kot 18 mesecev jemali rofekoksib²⁸⁻³⁰.

Odstranitev žolčnika (holecistektomija)

Kirurška odstranitev žolčnika spremeni enterohepatični obtok žolčnih kislin. Po odstranitvi žolčnika se žolčne kisline neovirano in trajno izlivajo v dvanajstnik in tečejo po prebavni cevi, v tem okolju prisotne bakterije jih dekonjugirajo. Trajna izpostavljenost potencialno karcinogenim žolčnim kislinam lahko displastično/neo-plastično spremeni sluznico debelega čre-

vesa. Opazili so majhno povišano tveganje za razvoj malignoma predvsem v desnem delu debelega črevesa (cekum, ascendentni del črevesa, predel črevesa okoli jetrnega zavoja)¹².

Insulin in insulinu podoben rastni faktor (IGF-1)

Serumski insulin je lahko tudi iniciator tumorske rasti v debelem črevesu. Prospektivna raziskava je potrdila značilno povišanje incidence raka DČD za 30 % pri moških sladkornih bolnikih in neznačilno povišanje pri ženskih sladkornih bolnikih¹². Prav tako so v dveh obsežnih kohortnih študijah opazili dvakrat povišano tveganje za raka DCD pri tistih, ki so imeli povišane vrednosti IGF-1 in zmanjšane vrednosti vezalnega proteina za IGF-1 (IGFBP-3)¹².

Genetske metode

Pri preprečevanju raka DČD predstavljajo pomemben napredek sodobne genetske metode, ki jih uvajajo v diagnostične postopke (npr. testiranje blata na mutacije DNK, preiskava temelji na domnevi, da prekancerozne spremembe in rak črevesa izločajo v blato celice, ki imajo zaradi maligne preobrazbe spremenjeno DNK) Te metode bodo v prihodnosti omogočile boljše in zgodnejšo obravnavo oseb ogroženih zaradi raka črevesa, svojo uporabnost pa bodo nedvomno potrdile tudi pri preprečevanju te oblike raka pri osebah s povprečnim tveganjem^{31,32}.

Slovenske klinične smernice za obvladovanje raka debelega črevesa in danke

Sodobna spoznanja o pomenu naštetih dejavnikov in etiologiji raka DČD so vplivala na oblikovanje in sprejetje priporočil za

Tabela 1. Najpomembnejša priporočila Slovenskih kliničnih smernic za obvladovanje raka debelega črevesa in danke⁶

-
- Vzdrževanja telesne mase z indeksom telesne mase (BMI) med 18,5-25 vse življenje.
 - Pridobitev telesne mase v odraslem obdobju naj bo manjša od 5 kg.
 - Dnevno naj zaužijemo 5 ali več obrokov sadja in zelenjave.
 - Spodbujanje k zmerni telesni vadbi.
 - Spodbujanje k opustitvi kajenja.
 - Dodatki beta-karotena naj ne uporabljamo za preprečevanje raka DČD.
 - Odsvetujemo uporabo hormonskega nadomestnega zdravljenja za preprečevanje raka DČD.
-

obvladovanje bolezni v okoljih z visoko pojavnostjo^{31,33}. Tudi v slovenskem prostoru se zavedamo naraščajočega problema, zato smo v letu 2002 sprejeli *Slovenske klinične smernice za obvladovanje raka debelega črevesa in danke*^{6,32}. Najpomembnejša priporočila kliničnih smernic so zbrane v Tabeli 1. Nedvomno je nujno z navedenimi smernicami na primeren način seznaniti čimveč prebivalstva z željo doseči spremembo miselnosti in ravnanja ter zavedanja resnosti problema, kar bo vplivalo na motiviranost upoštevanja priporočil.

Zaključki

Rak debelega črevesa in danke sodi med najpogostejše oblike raka pri moških in ženskah v Sloveniji in je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni. Pojavnost v zadnjih dveh desetletjih vztrajno narašča. Pri mnogih boleznih ugotovimo v napredovali obliki z bližnjimi ali oddaljenimi zasevki, kar pomembno zmanjša uspešnost zdravljenja in preživetje.

Rak črevesa je ozdravljiva bolezen, če preprečimo njegovo preobrazbo iz premalignih adenomov ali ga odkrijemo in kirurško odstranimo v lokalno omejeni obliki.

Za preprečevanje in dolgoročno zmanjšanje pojavnosti te bolezni v našem okolju bi morali udejanjiti:

1. ustrezno ozaveščanje prebivalstva o tej bolezni in njenih vzrokih,

2. upoštevanje sprejetih priporočil in ukrepov primarne preventive,

3. zagotoviti programe presejanja s testom na prikrito kravitev (hematest) enkrat letno po 50. letu in koloskopijo v primeru pozitivnega testa,

4. dosledno (skrbno) spremljanje ogroženih skupin.

Za uspeh pri obvladovanju in preprečevanju te bolezni na nacionalni ravni bodo morale s strateškimi usmeritvami sodelovati vse strokovne in druge institucije, ki lahko odločilno pripomorejo k oblikovanju in sprejemanju prioritet, udejanjanju priporočil in uresničitvi zastavljenih ciljev.

Literatura

1. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 1995.
2. Pompe-Kirn V. Epidemiološke značilnosti raka širokega črevesa in danke v Sloveniji. In: Repše S, editor. *Kirurgija širokega črevesa in danke*. Zbornik simpozija. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola; 1996. p. 79-85.
3. *Incidenca raka v Sloveniji 2001*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2004.
4. *Incidenca raka v Sloveniji 2000*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
5. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from twenty-five cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; **83**: 18-29.

6. Markovič S, Repše S, Heijnen S. *Obvladovanje kolorektalnega karcinoma*. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja sistema upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2002.
7. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H, et al. Eurocare-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003; **14**(Suppl 5): 128-49.
8. Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin MD. *Eucan 1998: Cancer incidence, mortality and prevalence in European Union 1998*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, IARC press; 1999. Dosegljivo na: <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>
9. Crespi M, Stigliano V, Assisi D. Current trends in screening and secondary prevention of colorectal cancer. *Hepatology* 2001; **48**: 1635-40.
10. Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. *Surg Clin N Am* 2002; **82**: 905-42.
11. Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; **10**: 439-46.
12. Kim YI. AGA technical review: Impact of dietary fiber on colon cancer occurrence. *Gastroenterology* 2000; **118**: 1235-57.
13. Michels KB, Giovannucci E, Joshipura KJ, Rosner B. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**: 1740-52.
14. Alberts DS, Martínez ME, Roe DJ, Guillén-Rodríguez JM, Marshall JR, Leeuwen van JB, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N Eng J Med* 2000; **342**: 1156-62.
15. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N Eng J Med* 2000; **342**: 1149-55.
16. Byers T. Diet, colorectal adenomas and colorectal cancer. *N Eng J Med* 2000; **342**: 1206-7.
17. Bergström A, Pisani P, Tenet P, Wolk A, Adamo HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; **91**: 421-30.
18. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; **93**: 525-33.
19. Reddy BS. Novel approaches to the prevention of colon cancer by nutritional manipulation and chemoprevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; **9**: 239-47.
20. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A. Alcohol, low-methionine, low-folates diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Inst* 1995; **87**: 265-73.
21. Stampfer MJ, Fuchs CS, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; **10**: 725-31.
22. Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes Control* 1997; **8**: 649-67.
23. Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: From observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; **10**: 287-301.
24. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase - 2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Eng J Med* 2000; **342**: 1946-52.
25. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, et al. A randomized trial of Aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003; **348**: 883-90.
26. Baron JA, Cole FB, Sandler RS, Halile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of Aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Eng J Med* 2003; **348**: 891-9.
27. Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003; **348**: 879-80.
28. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet* 2004; **364**: 1995-6.
29. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; **364**: 2021-9.
30. Skok P. Poškodbe želodčne sluznice z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili. *Gastroenterolog* 2005; **9**(20): 71-6.
31. Potočnik U, Cerar A, Jeruc J, et al. Molekularno diagnostični in napovedni označevalci pri kroničnih vnetjih črevesa. In: Luzar B, et al, editors. *Molekularna diagnostika v medicini – Zbornik predavanj*. Ljubljana: Littera Picta; 2005. p. 221-30.

32. Žerdin M, Koželj M, Skok P. Rak debelega črevesa in danke – preprečevanje in presejanje. *Zdrav Vestn* 2006; **75**: 29-37.
33. Skok P. Zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke. In: Štabuc B, editor. *Zgodnje odkrivanje raka – izzivi za prihodnosti*. 13. seminar "In memoriam dr. Dušana Reje", 2005, Ljubljana. Ljubljana: Zveza slovenskih društev za boj proti raku; 2005. p. 65-74.