

Rezultati pilotne faze presejalnega programa SVIT

Slovenian colorectal cancer screening programme SVIT—results of pilot phase

Bojan Tepeš,¹ Milan Stefanović,² Matej Bračko,³ Snežana Frkovič Grazio,³ Jožica Maučec Zakotnik,⁴ Dominika Novak Mlakar,⁴ Borut Štabuc⁵

¹ *Abakus medico d.o.o., Diagnostični center Rogaška, Prvomajska 29A, 3250 Rogaška Slatina*

² *Diagnostični center Bled, Pod skalo 4, 4000 Bled*

³ *Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

⁴ *Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, Zaloška 29, 1000 Ljubljana*

⁵ *KOGE, Japljeva 2, 1000 Ljubljana*

Korespondenca/ Correspondence:

Prof. dr. Tepeš Bojan, dr. med.,
Abakus medico d.o.o.,
Diagnostični center
Rogaška,
Prvomajska 29A,
3250 Rogaška Slatina
e-Pošta:
bojan.tepes@sioi.net

Ključne besede:

rak debelega črevesa in danke, presejalni program, pilotna faza, imunokemični test

Abstract

Background: Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in the USA. In Slovenia, CRC is the second most common cancer after skin cancers. Five-year survival depends on the clinical stage at presentation. Patients with earlier clinical stages can be found only by means of a national screening programme.

Results: In the pilot phase of the Slovenian National Screening Programme SVIT we invited 9091 patients aged 64 to 68 years from Ljubljana, Kranj and Celje region; 3807 persons responded to our invitation (41.9 %). Two samples for fecal immune tests were sent to 3117 study subjects who met inclusion criteria, and we received 2829 tests back. Among them 75 % of tests were possible. Until 11 February 2009, there were 193 colonoscopies performed in DC Bled, DC Lipa and AM DC Rogaška. Histology specimens were taken from 135 patients (70 %). Adenoma detection rate was 53.8 %, with the number of adenomas per patient ranging from 1 to 17 (2.4 on average). Advanced adenomas were detected in 60 (31 %) of patients. Invasive carcinomas were detected in 15 patients (7.6 %), 10 of them (73.3 %) were in clinical stages I and II.

Conclusions: We have proved that CRC screening programme can detect patients with CRC in early clinical stages. Adenomas and invasive cancers were detected in 61.7 % of patients. In almost all patients adenomas were removed at screening colonoscopy, thus reducing the possibility of later development of CRC in those pa-

tients. We have proved that CRC screening programme SVIT in Slovenia can be very effective. When SVIT will be launched in our country in full scale and compliance rate will exceed 60 %, we can expect to reduce CRC by 300 and CRC dependent deaths by 200 cases yearly.

Izveleček

Izhodišča: Rak debelega črevesja in danke (DČD) je v ZDA tretji najpogostejši rak, v Sloveniji pa je na drugem mestu za rakom kože. Pogostost še vedno narašča. Preživetje je odvisno od stadija bolezni ob diagnozi. Odkritje bolnikov z nižjim stadijem je možno le z uvedbo državnega programa presejanja.

Rezultati: V pilotski fazi državnega programa presejanja raka DČD je bilo iz centra Svit poslanih 9091 vabil prebivalcem ljubljanske, kranjske in celjske regije, starim med 64 in 68 let. Odgovorilo je 3807 povabljenih prebivalcev (41,9 %). Komplet za odvzem dveh vzorcev blata za imunokemično analizo prikrute krvavitve v blatu smo poslali 3117 preiskovancem, ki so vrnili 2829 za analizo primernih kompletov vzorcev blata (90,8 %). Med analiziranimi kompleti je bil pri 75 % test pozitiven. Do 11. 2. 2009 smo v Diagnostičnem centru Bled, Diagnostičnem centru Lipa in Abakus Medico Diagnostičnem centru Rogaška opravili 193 kolonoskopij. Pri 135 osebah (70,0 %) je bil odzvet material za histopatološko preiskavo tkiva. Adenome smo odkrili pri 104 osebah (53,8 %). Njihovo število je bilo med 1 in 17 (povprečje 2,4). Pri 60 osebah (31 %) je bil

Key words:

colorectal cancer,
screening programme,
pilot phase,
immunochemical test

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 403–11

Prispelo: 11. dec. 2009,
Sprejeto: 13. apr. 2010

odkrit vsaj en t.i. napredovali adenom. Invazivni rak DČD je bil odkrit pri 15 osebah (7,6 %), od teh je 10 bolnikov (73,3 %) imelo klinični stadij raka DČD I in II.

Zaključki: Dokazali smo, da je s presejanjem prebivalstva na raka DČD mogoče odkriti bolnike z rakom DČD v zgodnjem stadiju. Predrakave spremembe in rak DČD smo odkrili pri 61,7 % kolonoskopiranih bolnikih. Bolnikom smo

predrakave spremembe v veliki večini primerov odstranili pri presejalni kolonoskopiji, kar zmanjšuje možnost nastanka raka DČD pri teh bolnikih v prihodnje. Dokazali smo, da je sistem presejanja raka DČD v Sloveniji učinkovit. Ko bo Svit zaživel v polnem obsegu, bomo ob odzivnosti vsaj 60 % vabljenih lahko zmanjšali število primerov raka DČD za 300 letno in število smrti zaradi raka DČD za 200 bolnikov letno.

Uvod

Rak debelega črevesa in danke (DČD) je zelo pogosta bolezen, za katero v ZDA zboli 148.810 ljudi letno, od tega 108.070 za rakom debelega črevesa, ostali pa za rakom danke. Letno za to boleznijo umre 49.960 obolelih (33,5 %), kar je 9 % vseh smrti zaradi raka. Rak DČD je tako v ZDA tretji rak po incidenci in tretji po vzroku smrti.¹ V Sloveniji je rak DČD drugi najpogostejši novoodkriti rak pri obeh spolih skupaj. Za rakom DČD je v letu 2006 zbolelo 1284 bolnikov, umrlo pa jih je 682, kar je predstavljalo 12,9 % vseh smrti zaradi raka.² Vzrok za razliko v preživetju med Slovenijo in ZDA je dejstvo, da imajo v ZDA že od leta 1980 sprejete smernice za presejanje raka DČD pri osebah brez posebnih dejavnikov tveganja.³ Samo tako se lahko odkrije bolezen v začetnem stadiju oziroma se z odstranjevanjem predrakavih sprememb zmanjša možnost za nastanek raka DČD.

V Sloveniji smo v letu 2008 sprejeli smernice državnega programa presejanja in zgodnjega odkrivanja raka DČD z imenom Svit (Tabela 1A in B).⁴ V presejalni program bomo vključili prebivalce Slovenije, stare med 50 in 69 let. V program ne bodo vključeni tisti bolniki, ki so že vključeni v redni program sledenja zaradi bolezni DČD ali večje družinske ogroženosti.^{5,6} Vsaki dve leti bodo prebivalci te starosti prejeli vabilo za sodelovanje. Tisti, ki se bodo odzvali, bodo dobili komplet za odvzem dveh vzorcev blata za imunokemično določanje človeškega globina v blatu. Osebe s pozitivnim testom bodo napotene na kolonoskopijo. Izračunali smo, da bi v primeru 60-odstotne odzivnosti z odstranitvijo polipov in odkritjem raka DČD v zgodnjem stadiju preprečili nastanek

raka DČD pri 300 bolnikih letno in tako 200 bolnikom letno lahko rešili življenje.

V Sloveniji smo se za razliko od ostalih držav v Evropi odločili za imunokemični test odkrivanja prikrite krvavitve v blatu (FIT). Test temelji na določanju specifičnih protiteles za humani globin, zato prehrana na izid testa ne vpliva kot pri testu gvaiaak. Imunokemični test je specifičen za krvavitev iz DČD, saj prebavni encimi lahko človeški globin, ki izvira iz zgornjih prebavil, razgradijo. Specifičnost imunokemičnega testa za odkritje raka DČD je 95 %, občutljivost pa od 70 %–90%.⁷ Na natančnost testa FIT ne vpliva vitamin C, ki zaradi svoje antiperoksidazne dejavnosti pri testu gvaiaak lahko povzroči lažno negativen izid.⁸

Da bi preizkusili sistem presejanja, smo v drugi polovici leta 2008 izvedli pilotno fazo programa SVIT. V pilotni fazi smo želeli ugotoviti, kako program deluje, kakšno odzivnost vabljenih oseb lahko pričakujemo, kolikšno je število pozitivnih imunskih testov za določanje globina v blatu in kakšen odstotek predrakavih sprememb ali raka lahko pričakujemo v programu. Poleg tega smo preverili merila kakovosti izvajalcev in odzivne čase za posamezne izvide. Za oceno endoskopskega dela smo ocenjevali izčiščenost kolona s priporočenim načinom čiščenja, stopnjo totalnih kolonoskopij in njihove morebitne zaplete, število odkritih polipov in rakov DČD. Za oceno histološkega dela smo preverjali poprej dogovorjeni diagnostični protokol.

Bolniki in metode

Od junija do decembra smo iz centra Svit poslali 9091 vabil prebivalcem ljubljanske, kranjske in celjske regije, starim med 64. in 68. letom, z vabilom, da se vključi-

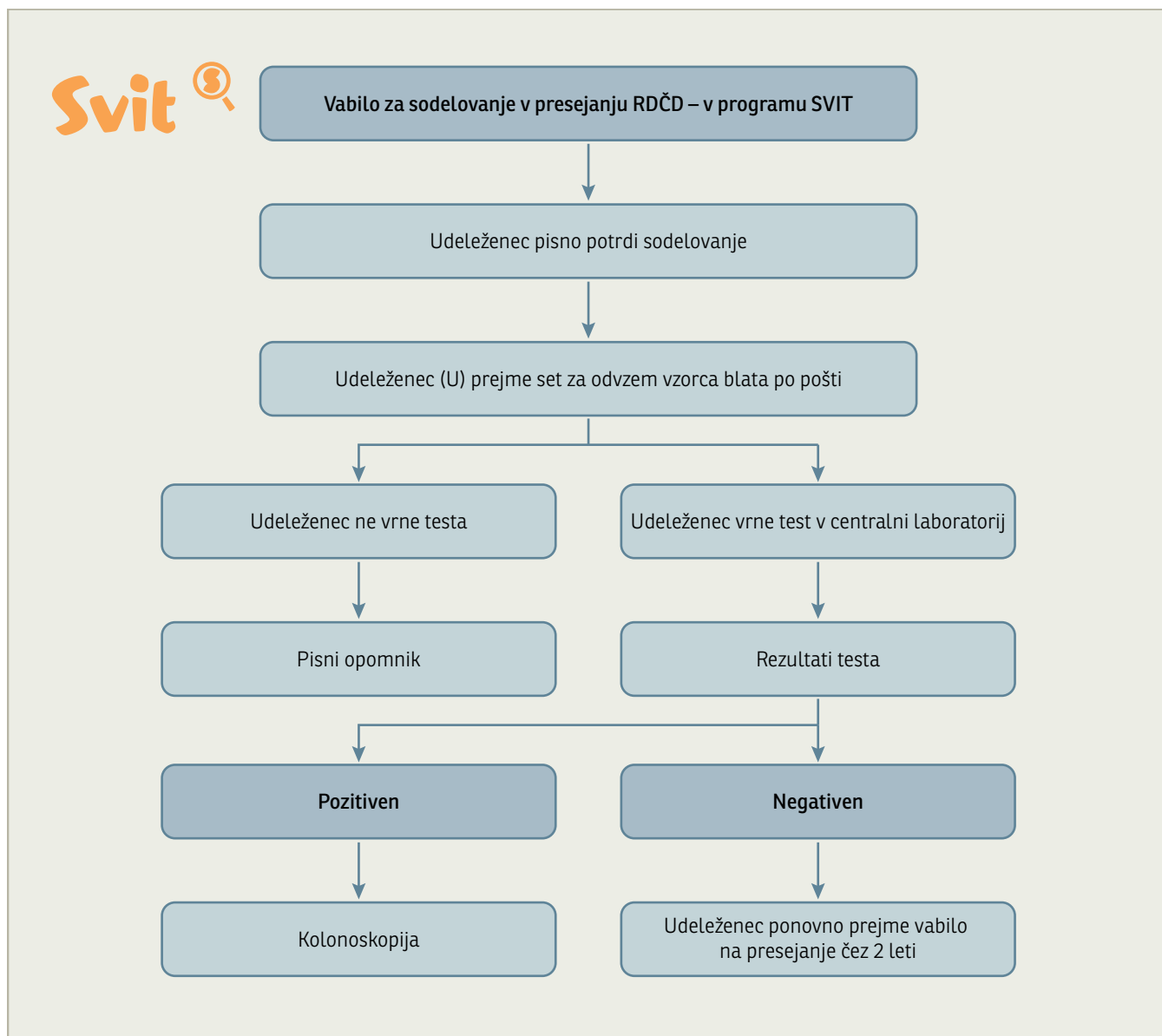


Tabela 1A: Algoritem Programa Svit – 1. del.

jo v pilotno fazo programa Svit (Tabela 2). Odgovorilo je 3807 povabljenih prebivalcev (41,9 %). Zaradi medicinskih meril smo izključili 496 (13 %) oseb, od tega je 51 bolnikov že imelo postavljeno diagnozo rak DČD in so bili tako že vključeni v redno sledenje. V zadnjih treh letih je že opravilo koloskopijo 395 (10,3 %) bolnikov, ki so odgovorili na povabilo, med njimi je imelo 34 bolnikov (0,9 %) kronično vnetno črevesno bolezen. Petnajst vabljenih ljudi (0,4 %) je odklonilo sodelovanje v pilotni fazi.

Komplet za odvzem dveh vzorcev blata za imunokemično analizo prikrite krvavitve v blatu smo poslali 3117 preiskovancem, ki so vrnili 2829 testov (90,8 %). Med vrnjenimi testi je bilo 7,5 % testov pozitivnih,

89,5 % testov negativnih; 3,2 % kompletov vzorcev blata pa za analizo ni bilo primer- nih. 217 preiskovancev, pri katerih je bil test na prikrto krvavitev v blatu pozitiven, smo napotili na kolonoskopski pregled. Do 11. 2. 2009 smo v Diagnostičnem centru Bled, Diagnostičnem centru Lipa in Abakus Medico Diagnostičnem centru Rogaška opravili 193 koloskopij. Kot sredstvo za čiščenje črevesja smo uporabili sredstvo Moviprep.⁷

Rezultati

Med 193 preiskovanci, ki smo jim opravili kolonoskopijo, je bilo 97 žensk in 96 moških. Zadovoljiva čistost črevesja je bila dosežena pri 88 % bolnikov.

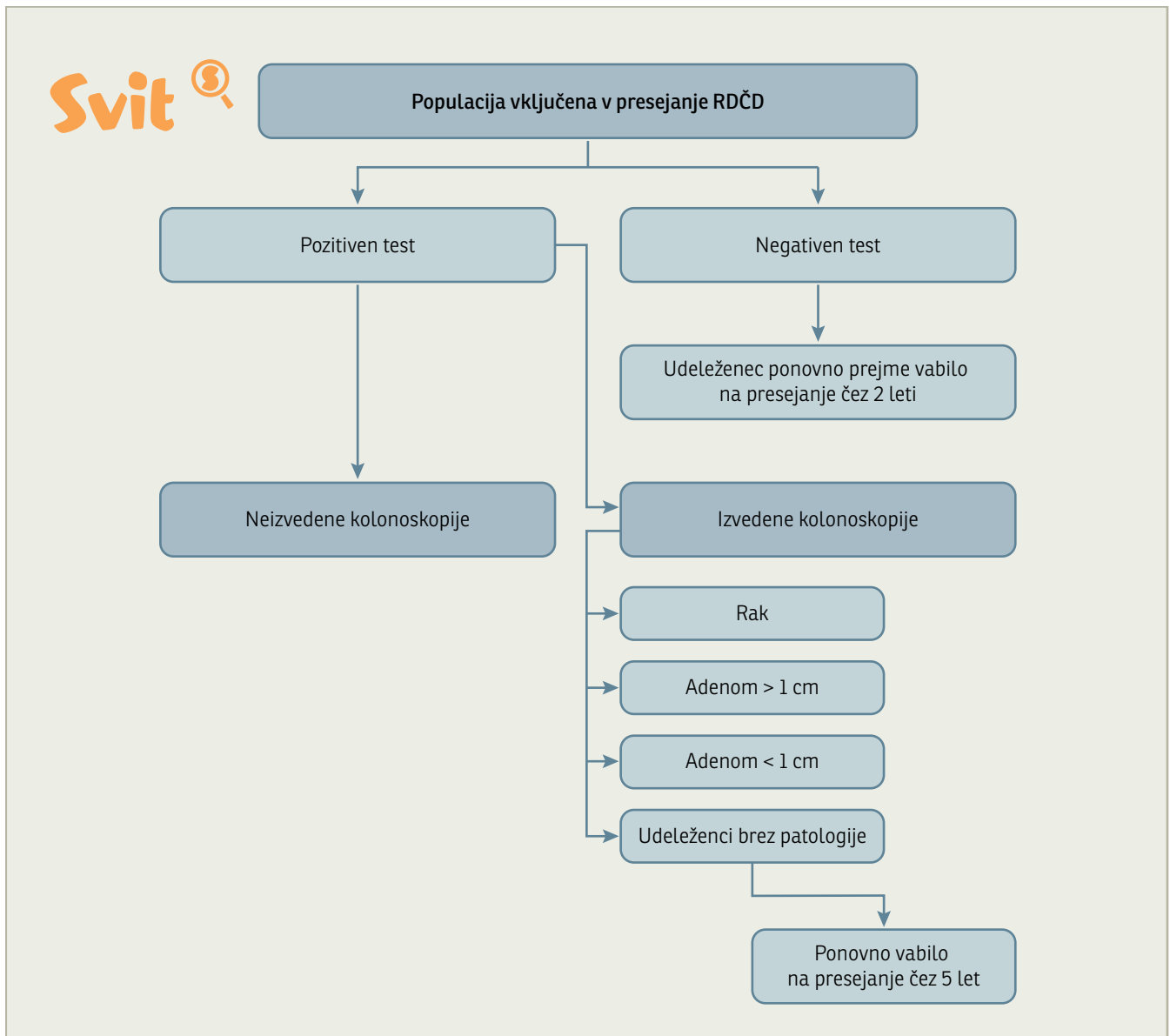


Tabela 1B: Algoritem Programa Svit – 2. del.

Pri 99,4 % bolnikov je bila narejena totalna kolonoskopija, ki smo jo pri vseh bolnikih opravili brez zapletov. Pri 135 osebah (70,0 %) je bil odvzet material za histopatološko preiskavo tkiva. Velika večina vzorcev (vzorci pri 130 kolonoskopijah, 92,9 %) je bila pregledana na Oddelku za patologijo Onkološkega inštituta, ostali pa na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete (vzorci, odvzeti pri 4 kolonoskopijah) in na Oddelku za patologijo Diagnostičnega centra Bled (vzorci, odvzeti pri 6 kolonoskopijah).

Vsaka patološka sprememba, odvzeta za histološki pregled, je bila poslana v svojem vsebniku. Število vzorcev/ vsebnikov je bilo med 1 in 17, v povprečju 2,2. Število parafin-

skih blokov je bilo med 1 in 21, v povprečju je znašalo 4,9.

Čas od kolonoskopije do prejema odvzete materiala v laboratoriju za histopatologijo je znašal v povprečju 1,7 delovnih dni. Čas od prejema materiala do opravljenega histološkega izvida pa je bil 2,4 delovnih dni.

Pri 104 osebah (53,8 %) smo odkrili adenome. Njihovo število je bilo med 1 in 17 (povprečje 2,4). Pri 60 osebah (31 %) je bil odkrit vsaj en t.i. napredovali adenom (adenom z vsaj eno od naštetih treh značilnosti: velikost 1 cm ali več, vilozni ali tubulovilozni tip, displazija visoke stopnje).¹⁰ V vseh 60 primerih je šlo za adenome velikosti 1 cm ali več; 27 jih je bilo opredeljenih kot tubulni, 26 kot tubulovilozni, 7 pa kot vilozni.

Tabela 2: Podatki o vabljenih bolnikih v pilotni fazi programa Svit.

Poslana prva vabila (starost 65–69 let)	9189
Vročena prva vabila	9091
Vrnjeni podpisani pisni pristanki	3807
Odzivnost (%)	41,9 %
Poslani kompleti za odvzem vzorcev blata	3117
Vrnjeni kompleti za odvzem vzorcev blata	2829
Odzivnost (%)	90,8 %
Makroskopsko neuporabni vzorci blata pred analizo	2,8 %
Neuporabni vzorci blata med analizo	0,5 %
Pozitivni imunokemični testi	271 (7,4 %)

zni adenom; displazija visoke stopnje je bila prisotna v 18 primerih. Prisotnost displazije visoke stopnje je bila značilno povezana z velikostjo adenomov in s prisotnostjo vilozne komponente.

Pri 70 osebah smo ugotovili vsaj en napredovali adenom ali več kot dva adenoma (t.i. osebe z višjim tveganjem, pri katerih je indicirana kontrolna biopsija po krajšem presledku), pri 34 pa 1 ali 2 adenoma brez značilnosti napredovalega adenoma (t.i. osebe z nizkim tveganjem).¹¹

Pri 16 osebah v odvzetem materialu ni bilo najti neoplastičnih sprememb (hiperplastični polip/i 5; kronična vnetna črevesna bolezen 1; drugo 10).

Prikaz histopatoloških najdb in njihov delež med vsemi osebami s pozitivnim testom na prikrito krvavitev in opravljeno kolonoskopijo oziroma med osebami, pri katerih so bili odvzeti tkivni vzorci, je podan v Tabeli 3 in na Sliki 1. Tabela 4 in Slika 2 prikazujeta delež različnih najdb pri moških

in ženskah. Razlika med spoloma je bila statistično značilna, več adenomov je bilo najdenih pri moških ($p = 0,013$).

Kot je razvidno iz Tabele 3 in s Slike 1, je bila pozitivna napovedna vrednost kolonoskopije po pozitivnem testu na prikrito krvavitev (za napoved napredovalega adenoma ali invazivnega karcinoma) 37,9 %; pri moških je bila 47,8 %, pri ženskah pa 27,7 %, razlika je bila statistično značilna ($p = 0,005$; Tabela 3, Slika 2).

Invazivni karcinom je bil odkrit pri 15 bolnikih, pri 14 je bila diagnoza karcinoma postavljena že na vzorcu, odvzetem pri kolonoskopiji, v enem primeru pa je bila diagnoza postavljena pri patološkem pregledu kirurškega resektata. V tem primeru je bila resekcija potrebna zaradi velikega adenoma, ki ga kolonoskopsko ni bilo mogoče odstraniti.

V treh primerih je šlo za karcinom v adenomu, ki je bil v celoti odstranjen, zato dodatna operacija ni bila potrebna. Vseh 12 bolnikov z invazivnim karcinomom je bilo operiranih – kirurški resektati so bili pregledani na Oddelku za patologijo Onkološkega inštituta⁹ in na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete.³ Povprečno število izoliranih bezgavk je znašalo 19,6. Stadij bolezni pri 15 bolnikih s karcinomom je prikazan v Tabeli 5.

V statistični analizi smo uporabili Studentov test, vrednost $p < 0,05$ je bila meja statistične značilnosti.

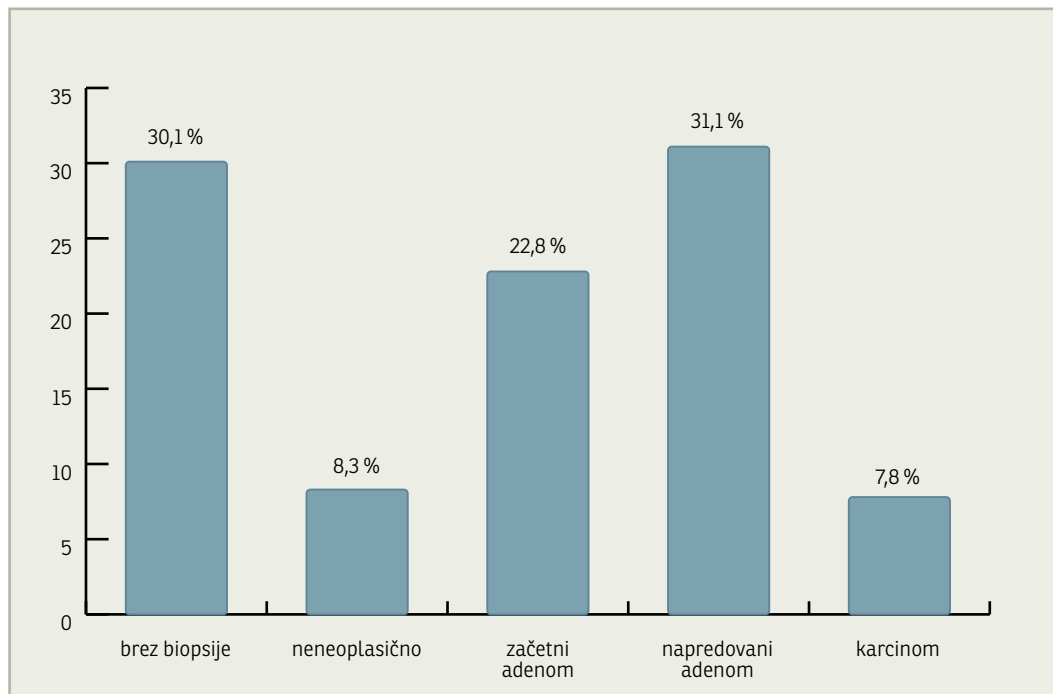
Razpravljanje

Večina držav, ki že imajo uveden državni program presejanja raka DČD, uporablja test guaiac za odkrivanje prikrite krvavitve

Tabela 3: Delež najdb med kolonoskopiranimi osebami.

Najdba	Število	Delež med vsemi kolonoskopiranimi osebami (n = 193)	Delež med osebami z odvzemom tkiva (n = 135)
Brez histologije	58	30,1 %	
Neneoplastično	16	8,3 %	11,9 %
Začetni adenom	44	22,8 %	32,6 %
Napredovali adenom	60	31,1 %	44,4 %
Karcinom	15	7,8 %	11,1 %

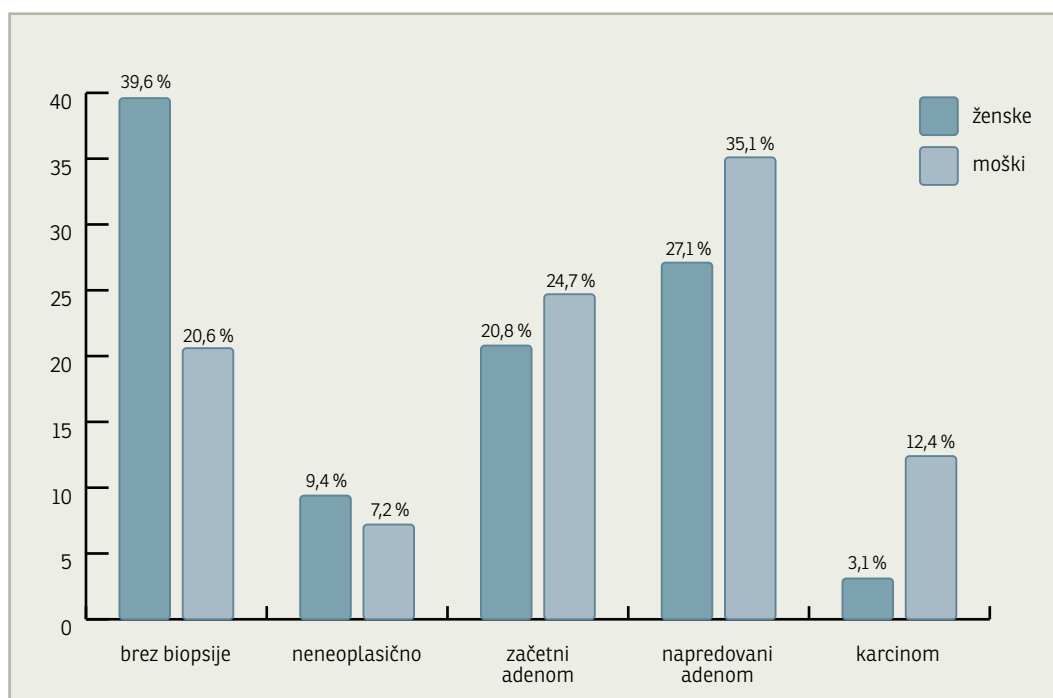
Slika 1: Delež najdb med vsemi kolonoskopiranimi osebami.



v blatu. Raziskave, v katerih so uporabljali test guaiac, so dokazale, da se je ob rednih presejanjih zmanjšala umrljivost zaradi raka DČD v 8 do 13 letih po začetku sledenja za 15 % do 33 %. Takšno zmanjšanje umrljivost je možno, ker je bil rak DČD odkrit v bolj zgodnjem stadiju.¹²⁻¹⁴ Petletno preživetje bolnikov z rakom DČD, ki je omejen na steno črevesja brez zasevkov v bezgavkah (stadija I in II), je 90 %. Če je bolezen področno

zamejena (stadij III), je petletno preživetje 68 %, pri bolnikih z razsejeno obliko bolezni pa je le 10 %.^{15,16}

V Franciji so v pilotni fazi presejanja za raka DČD s testom guaiac na prikrito krvavitev v blatu imeli pozitiven rezultat testa pri 3,4 % (90.706 preiskovancev).¹⁴ Na povabilo za udeležbo v programu se je odzvalo 55,5 % povabljenih. Naredili so 2724 koloskopij. Pri 206 (7 %) bolnikov so odkrili rak DČD, pri



Slika 2: Delež najdb med vsemi kolonoskopiranimi osebami glede na spol.

Tabela 4: Delež najdb glede na spol.

Najdba	Delež med vsemi kolonoskopiranimi moškimi (n = 97)	Delež med vsemi kolonoskopiranimi ženskami (n = 96)
Brez histologije	20,6 %	39,6 %
Neneoplastično	7,2 %	9,4 %
Začetni adenom	24,7 %	20,8 %
Napredovali adenom	35,1 %	27,1 %
Karcinom	12,4 %	3,1 %

958 (34,3 %) pa adenome črevesja. V evropskih programih presejanja za raka DČD je udeležba povabljenih prebivalcev med 52,8 % in 67,2 %.^{12,13}

V članku o rezultatih presejanja raka DČD v Italiji v letu 2005¹⁵ se je 47,1 % povabljenih prebivalcev odzvalo na testiranje. Test guaiak na prikrito krvavitev v blatu je bil pozitiven pri 5,8 % udeležencev. Osebam s pozitivnim testom so predlagali kolonoskopijo, kar je 82 % ljudi tudi storilo. Pri 91 % preiskovalcev so uspeli narediti totalno kolonoskopijo. Pri 1.000 pregledanih so odkrili raka DČD (3,7 %), napredovale adenome pa pri 16,8 %. Pozitivna napovedna vrednost pozitivnega testa guaiak je bila 7,4 % za raka DČD in 32,9 % za napredovali adenom.

Ko primerjamo svoje rezultate z rezultati, ki so objavljeni v literaturi, ugotavljamo, da smo lahko z 41,9-odstotno odzivnostjo vabljenih v programu Svit zadovoljni. Posebej še zato, ker bolnikov v pilotni fazi, za razliko od algoritma Svit, v primeru neodzivnosti nismo ponovno vabili.

Glede pozitivnih najdb pri kolonoskopiji pa ugotavljamo, da smo pri ugotavljanju raka DČD odkrili primerljivo število bolnikov z rakom DČD (7,8 %) kot v drugih državah. Ugotovili smo višje število adenomov (22,8 %) in predvsem napredovalih adenomov (31,3 %) kot v drugih presejalnih programih raka DČD v Evropi. Razlog za to je verjetno v višji povprečni starosti bolnikov, vključenih v pilotno fazo programa Svit. Znano je, da število polipov DČD z leti narašča.¹⁹ Posebno pomemben je visok odstotek bolnikov z rakom DČD, ki so ob odkritju imeli stadij I in II (73,3 %), kar omogoča boljše preživetje bolnikov po operativnem zdravljenju.¹²⁻¹⁴

Našli smo statistično značilno večje število rakov DČD moških kot pri ženskah. Podobne rezultate imajo tudi v nekaterih drugih raziskavah, ne pa v vseh.^{20,21}

Razloga za višje število najdenih adenomov sta predvsem dva: višja povprečna starost bolnikov v naši pilotni populaciji in izkušnost kolonoskopistov, ki so v študiji sodelovali.

Kolonoskopija je najboljša metoda ugotavljanja raka DČD in omogoča odstranitev adenomov, ki so predstopnja raka. V raziskavi National Polip Study so v ZDA ugotovili, da se možnost za nastanek raka DČD zmanjša za 76 % do 90 % v primerjavi z referenčno populacijo.²² Rezultati nekaterih drugih raziskav pa niso pokazali tako velike vrednosti kolonoskopije pri zmanjšanju pogostosti adenomov po prvi kolonoskopiji, pri kateri naj bi odstranili vse polipe.^{23,24} Kontrolirane raziskave so pokazale, da kolonoskopija lahko zgreši adenome, večje kot 1 cm, v 6 % do 12 %.^{25,26} Možnost, da pri koloskopiji spregledajo raka DČD, pa je približno 5 %.²⁷ Za izboljšanje rezultatov kolonoskopije je pomembno, da imamo ob izvleku kolonoskopa dovolj časa za pazljivo analizo sluzničnih gub in zavojev. Priporočeni čas izvleka kolonoskopa naj bo več kot 6 minut.²⁸

Za zmanjšanje možnosti, da spregledamo spremembe, je potrebno, da kolonoskopije v presejalnem programu izvajajo izkušeni gastroenterologi, ki letno naredijo vsaj 200 kolonoskopij. Kolonoskopisti morajo biti sposobni odstraniti napredovale adenome in imeti možnost po potrebi po posegu bolnike tudi iz varnosti hospitalizirati.

Zelo pomembna je tudi ustrezna čistost črevesja bolnikov pred kolonoskopijo, saj je

Tabela 5: Stadij boleznih pri 15 bolnikih s karcinomom.

Stadij	Število	%
I	7	46,6 %
II	4	26,6 %
III	4	26,6 %
IV	0	0 %
Skupaj	15	100 %

od tega odvisna tudi uspešnost odkrivanja in odstranjevanja polipov. Potrebno je spremljati delež totalnih koloskopij, število in delež najdenih patoloških sprememb, število zapletov po kolonoskopiji in polipektomiji ter delež intervalnih sprememb za vsakega posameznega preiskovalca. Za zagotovitev tega pa je potrebno ustrezno izobraževanje in stalni nadzor centrov in izvajalcev presejalnih kolonoskopij.

V pilotni fazi nacionalnega programa presejanja raka DČD smo ugotovili, da je algoritem programa Svit dober in uporaben v praksi. Kakovost dela in ažurnost endoskopistov in patologov je bila dobra, rezultati pa so primerljivi ali boljši, kot so rezultati drugih raziskav. Potrebno pa bo trajno spremljanje rezultatov in kakovosti dela v vseh fazah algoritma Svit. Posebno pozornost bo potrebno posvetiti odnosom z javnostjo in zagotavljanju čim boljše odzivnosti ljudi na povabilo za vključitev v program Svit. Samo tako bomo lahko izpolnili cilje programa, kot so navedeni v uvodu.

Literatura

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*, 58: 71–96.
- Incidenca raka v Sloveniji 2006. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka Republike Slovenije, 2009.
- Eddy D. ACS report on the cancer-related health checkup. *CA Cancer J Clin* 1980; 30: 193–240.
- Štern B, Tepeš B, Stefanovič M, Mlakar Novak D, Zakotnik Maučec J, Vrtovec Zaletel J, Medvešček M. Program Svit: slovenski program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesju in danki: priročnik za družinske zdravnike. Ljubljana; Zdravstveni dom, Enota preventivne CINDI, 2008.
- Dajcman D. The role of colonoscopy in inflammatory bowel disease (IBD). *Zdrav vestn* 2008; 9: 623–7.

- Zhou YL, Boardman LA, Miller RC. Genetic testing for young-onset colorectal cancer: case report and evidence-based clinical guidelines. *Radiol Oncol* 2010; 44: 57–61.
- Désirée L. Colorectal Cancer Screening Improved With Immunochemical Fecal Occult Blood Test. *Ann Intern Med*. 2007;146:244–255, 309–11.
- Caligiore P, Macrae FA, St John DJ. Peroxidase levels in food: relevance to colorectal cancer screening. *Am J Clin Nutr* 1982; 35: 1487–9.
- Bitoun A, Ponchon T, Barthet M, Coffin B, Dugue C, Halphen M. Results of a prospective randomised multicentre controlled trial comparing a new 2-L ascorbic acid plus polyethylene glycol and electrolyte solution vs. sodium phosphate solution in patients undergoing elective colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1631–42.
- Tominaga K, Fujinuma S, Endo T, Saida Y, Takahashi K, Maetani I. Efficacy of the revised Vienna Classification for diagnosing colorectal epithelial neoplasias. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2351–6.
- Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, Smith RA, 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; 130: 1872–85.
- Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sandergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood. *Lancet* 1996; 348: 1467–71.
- Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472–7.
- Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1968.
- Ries L, Melbert D, Krapcho M (eds). SEER Cancer Statistic Review 1975 – 2004, Bethesda MD: National Cancer Institute.
- Ocvirk J. Advances in the treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Radiol Oncol* 2009; 43: 1–8.
- Denis B, Ruetsch M, Strentz P, Vogel JY, Guth F, Boyaval JM, Pagnon X, et al. Short term outcomes of the first round of a pilot colorectal cancer screening programme with guaiac based faecal occult blood test. *BMJ* 2004; 329: 133–5.
- Zorzi M, Barca A, Falcini F, Grazzini G, Pizzuti R, Ravaioli A, Sassoli de Bianchi P, et al. Screening for colorectal cancer in Italy: 2005 survey. *Epidemiol Prev*. 2007; 31 (2–3 Suppl 2): 49–60.
- Williams AR, Balasooriya BA, Day DW. Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool. *Gut* 1982; 23: 835–42.
- Martinez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, et al. A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 2009; 136: 832–41.
- Yamai Y, Mitsushima T, Ikuma H, Watanabe H, Okamoto M, Wada R, et al. Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas estimated by annually repeated colonoscopies on asymptomatic Japanese. *Gut* 2004; 53: 568–72.

22. Cittarda F, Tomaselli G, Capocaccia R. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001; 48: 812–5.
23. Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ. Lack of effect of a high –fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phonix Colorectal Cancer Prevention Physicians' Network. *N Engl J Med* 2000; 342: 1156–62.
24. Schatzkin A, Lanza E, Corle d. Lack of effect of low – fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group *N Engl J Med* 2000; 342: 1149–55.
25. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT. Colonoscopic miss rate of adenomas determined by back to back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112: 24–8.
26. Pickhardt PJ, Nugent PA, Mysliwiec PA. Location of adenomas missed by optical colonoscopy. *Ann Intern Med* 2004; 141: 352–9.
27. Bressler B, Paszat LF, Vinden C. Colonoscopic miss rates for right sided colon cancer : a population based analysis *Gastroenterology* 2004; 127: 452–6.
28. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 2006; 355: 2533–41.