

Pregledni prispevek/Review article

RAK DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE – PREPREČEVANJE IN PRESEJANJE

COLORECTAL CANCER – PREVENTION AND SCREENING

Mojca Žerdin, Miran Koželj, Pavel Skok

Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor

Prispelo 2005-09-05, sprejeto 2005-12-19; ZDRAV VESTN 2006; 75: 29-37

Ključne besede rak debelega črevesa in danke; umrljivost; preprečevanje; presejanje

Izvleček

Izhodišča Rak debelega črevesa in danke je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v Sloveniji, njegova incidenca je v zadnjih desetletjih v porastu. Po epidemioloških podatkih iz leta 2001 je incidenca pri moških 64/100.000 prebivalcev, pri ženskah 48/100.000. Kljub temu da se relativno 5-letno preživetje bolnikov s to boleznijo daljša, jih še vedno največ odkrijemo, ko je bolezen že v napredovalem stadiju in je prognoza slabša.

Zaključki Rak debelega črevesa in danke je ozdravljiva bolezen, če ga ugotovimo in kirurško odstranimo v zgodnji razvojni stopnji. S presejalnimi testi: preiskavo blata na prikrito krvavitev (hematest) in endoskopijo spodnje prebavne cevi lahko zaznamo in zdravimo premaligne spremembe sluznice in zgodnje oblike raka. Ta oblika maligne bolezni bi lahko bila tretja v Sloveniji, za rakom materničnega vratu in dojke, pri kateri bi bilo smiselno uvesti sekundarno preventivo in tako zmanjšati pojavnost in smrtnost. V prispevku avtorji predstavljajo in razpravljajo o izsledkih študij o preprečevanju raka debelega črevesa in danke, o najpogosteje uporabljenih presejalnih metodah, a tudi o nekaterih, ki jih še razvijajo. Predlagajo nekatere možnosti ukrepanja v Sloveniji, ki naj bi jih udeležili.

Key words colorectal cancer; mortality; prevention; screening

Abstract

Background Colorectal cancer is the second most common cause of cancer death in Slovenia and its incidence in the last decades is rising. According to the epidemiological data from 2001, the incidence in male is 64/100,000 in female 48/100,000. Even though the relative five-year survival of the patients with this disease is rising, the majority of them are discovered in the advanced stage of the disease with poor prognosis.

Conclusions If diagnosed and surgically removed in its early stage, colorectal cancer is a curable disease. Using screening tests, such as fecal occult blood test and endoscopy of the lower gastrointestinal tract, we can detect and treat premalignant lesions and early stages of colorectal cancer. In Slovenia, colorectal cancer could be the third malignant disease, after uterine cervix and breast cancer where secondary prevention should be introduced in order to reduce its incidence and mortality. In the following article the authors present and discuss the results of studies made on the prevention of colorectal cancer and the most commonly used screening methods, as well as some of the methods that are still being evaluated. They suggest measures that should be taken in Slovenia against this disease.

Avtor za dopisovanje / Correspondence to:

Mojca Žerdin, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska ul. 5, 2000 Maribor

Rak debelega črevesa in danke v Sloveniji

Rak debelega črevesa in danke (DČD) je bil leta 2001 po podatkih Registra raka Slovenije 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 (1). Istega leta so zabeležili 1110 novih primerov tega raka, leto poprej pa 989 novih bolnikov z rakom DČD (1, 2).

Incidenca raka DČD narašča že od leta 1950, ko se je začela registracija tega raka, od leta 1980 beležimo bolj strm porast predvsem pri moških, tako je bila ocenjena incidenčna stopnja leta 1980 25/100.000 pri obeh spolih, leta 2001 pa kar 64/100.000 pri moških in 48/100.000 pri ženskah (1, 3). V svetu in pri nas je rak DČD drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni (1, 4). Relativno 5-letno preživetje je bilo po podatkih študije EUROCCARE - 3, ki je obravnavala podatke 1.800.000 bolnikov, zbolelih v obdobju od 1990-1994 v 20 evropskih državah in regijah, v Sloveniji 38% za raka debelega črevesa in 34,5% za raka danke, kar je za 13% pod evropskim povprečjem (5).

Klinični znaki, ki opozarjajo na raka DČD, so neznani. Odvisni so od mesta tumorja, njegove velikosti, razširjenosti ter zapletov, ki jih tumor povzroča. Med najpogostejše znake sodijo bolečine v trebuhu, spremembe ritma odvajanja blata (pogostost odvajanja, konsistenca blata), krvavitev iz črevesa, slabokrvnost. Žal so številni bolniki brez težav, zato bolezen odkrijemo šele, ko je že v napredovalem stadiju (6). Podatki iz leta 2001 potrjujejo, da je okrog 86% bolnikov z rakom debelega črevesa in 74% bolnikov z rakom danke odkritih, ko se je rak razširil iz črevesne stene v bezgavke (regionalni stadij) ali pa so bili prisotni že zasevki (napredovali stadij) (1). Odstotek relativnega 5-letnega preživetja pri takšnih bolnikih je bistveno slabši (za obdobje 1993-1999: 55% v regionalnem stadiju razširjenosti in 10% pri napredovalem stadiju) v primerjavi z relativnim 5-letnim preživetjem pri tistih bolnikih, kjer je rak DČD odkrit v lokalno omejeni obliki, ki je 75% za isto obdobje (7). Leta 2001 so v lokalno omejeni obliki odkrili samo 11% raka debelega črevesa in 19,5% raka danke (1). Podatki sicer potrjujejo, da se relativno 5-letno preživetje bolnikov z rakom DČD postopoma izboljšuje na račun večjega odstotka zdravljenih bolnikov, izboljšanja operacijske tehnike in pooperativne nege ter zdravljenja, stadij ob diagnozi pa ostaja nespremenjen, prav tako umrljivost, ki v Evropi sodi v sam vrh (8-10).

Natančen vzrok nastanka te oblike raka še ni znan, najverjetneje pa je posledica medsebojnega delovanja podedovanih dejavnikov, vplivov okolja, v katerem živimo, ter neprimernih prehranjevalnih navad, ki vodijo v debelost ob nezadostni telesni dejavnosti (6, 8). Na pomen načina življenja v etiologiji raka DČD nas opozarja geografska porazdelitev, saj se pojavlja predvsem v deželah blagostanja, medtem ko je pojavnost v Afriki in Aziji nizka (7). Znano je tudi, da se v 90% primerov rak DČD razvije iz prej nastalih adenomatoznih polipov, ki jih lahko z endoskopskimi tehnikami odkrijemo in odstranimo (11). Adenom debe-

lega črevesa je prekanceroza, ki vznikne iz neoplastično spremenjene črevesne sluznice po določenem številu nakopičenih genetskih mutacij. Rak DČD je bolezen, ki se v 90% pojavlja po 50. letu, z vrhom zbolevnosti v 60. letih (1).

Za Slovenijo je moč navedene podatke strniti v naslednja dejstva:

- rak DČD sodi med najpogostejše oblike raka pri nas (1);
- je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka (1);
- incidenca bolezni še vedno narašča (1);
- relativno 5-letno preživetje bolnikov z rakom DČD je pod evropskim povprečjem (5);
- samo 11-15% tega raka odkrijemo v lokalno omejeni obliki, ko je prognoza preživetja najbolj ugodna (1);
- bolezen je verjetno povezana z načinom življenja (8);
- v 90% vznikne iz prej nastalih adenomov (11), ki bi jih lahko ob endoskopski preiskavi, koloskopiji, odkrili in odstranili.

Visoka pojavnost bolezni v našem okolju in ugotovitev bolezni v že napredovali obliki nas usmerjajo v sistemske ukrepe za zmanjševanje ogroženosti za razvoj raka DČD in zgodnjega odkrivanja (presejanja) med prebivalstvom na splošno in v skupinah z visoko stopnjo ogroženosti.

Namen prispevka je opozoriti na sodobna spoznanja o raku DČD, možnostih preprečevanja in presejanja ter o ukrepih, ki bi jih bilo smiselno sprejeti v našem okolju.

Preprečevanje bolezni

Rak DČD je v številnih deželah v porastu. Vzrok naraščanja incidence te bolezni lahko tudi v Sloveniji pojasnujemo s spremembo življenjskih navad, predvsem s spremembo prehrane prebivalcev po drugi svetovni vojni (8). Narejene so bile številne epidemiološke študije, ki so ugotovljale različne dejavnike ogrožanja za nastanek raka DČD. S primarno preventivo, predvsem z ozaveščanjem prebivalstva, bi lahko zmanjšali vpliv teh dejavnikov in tako prispevali k znižanju incidence te oblike raka. Primarna preventiva se izvaja pri posameznikih s povprečnim tveganjem za razvoj raka DČD z namenom, da se prepreči ali upočasnijo razvoj displastičnih/neoplastičnih sprememb sluznice, kar vpliva na potrebo in kasnejše izvajanje presejanja z endoskopsko preiskavo (12).

Prehrana

Prehrana je bila dolgo časa obravnavana kot zelo pomemben dejavnik okolja, ki vpliva na razvoj raka DČD. To dejstvo je usmerjalo številne raziskave, ki so skušale to domnevo potrditi ali ovreči. Izsledke številnih raziskav je moč strniti v nekaj zaključkov:

- Uživanje mesa in nasičenih (živalskih) maščobnih kislin je bilo dolgo časa povezano s pojavom raka DČD, vendar so si izsledki zadnjih študij nasprotujoči. Medtem ko zgodnje študije ugotavljajo pozitivno povezavo med uživanjem mesa in razvojem raka DČD, zadnje raziskave tega ne potrjujejo (12,

13). Vendar pa vse študije, ki so ugotovljale pove-zavo med uživanjem mesa in pojavom raka, niso mogle izključiti še drugih dejavnikov, kot so pri-prava hrane in način kuhanja, ki bi lahko vplivala na karcinogenezo. Prav zaradi tega dejstva izsledki raziskav niso mogli potrditi, da je uživanje mesa neodvisni dejavnik ogrožanja za razvoj raka DČD (7, 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 osebami z normalno telesno težo (14).
- Vpliv uživanja zelenjave in sadja na incidenco raka DČD je bil preučen v številnih študijah. Starejše retrospektivne študije (kohortne, študije nadzorovanih primerov) ugotavljajo zaščitno vlogo, ki jo ima uživanje sadja in zelenjave pri pojavu raka DČD, novejše prospektivne študije pa ne potrjujejo tega ugodnega učinka sadja in zelenjave (7, 12, 15–17).
- Prav tako so si nasprotujoči izsledki raziskav, ki so preučevale uživanje hrane, bogate z vlakninami in povezavo z rakom DČD. Izsledki raziskav, opravljenih pred nedavnim, so, da hrana, bogata z vlakninami, ni zaščitni dejavnik (12, 15, 17–21).
- Raziskave o zaščitnih učinkih antioksidantnih snovi, ki lovijo toksične proste radikale (vitamin A, beta karoten, vitamin E, vitamin C), do sedaj niso pokazale statistično značilne povezave teh snovi za nastanek ali zmanjšanje raka DČD ali adenomov (12).
- Spodbudne izsledke so dale raziskave, ki poročajo o 25- do 35-odstotnem zmanjšanju 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 debelega črevesa in danke, še potekajo (12).

Izsledki raziskav, ki preučujejo vpliv prehrane na nastanek raka DČD, praviloma niso soglasni. Razlaga teh izsledkov je otežena, saj so v hrani raznolike sestavine in ni moč preučevati vpliva specifične sestavine prehrane, ne da bi pri tem izločili druge sestavine, ki so hkrati prisotne v hrani in lahko imajo tudi določen vpliv. Prav tako je 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 metionina (22).

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 v primerjavi z nekadilci. To velja predvsem za moške, saj ti v številnih državah prej začnejo

kaditi. Ocenjujejo, da je petina raka DČD v ZDA lahko posledica uživanja tobaka (12, 23).

Telesna dejavnost

Telesna vadba naj bi pospešila prehod hrane skozi črevesje, zmanjšala hiperinsulinemijo in koncentracijo prostaglandina E2. Izvedenih je bilo mnogo študij, ki soglasno nakazujejo obratnosorazmerno pove-zavo, 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 (12, 24, 25).

Hormonsko zdravljenje

Estrogeni zmanjšujejo tok žolčnih kislin in tako posledično 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 ravnega faktorja, ki stimulira proliferacijo sluznice. Izsledki raziskav so potrdili, da pomenopavzno hormonsko nadomestno zdravljenje zmanjša tveganje tako za raka 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 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 (prostaglandini, tromboksani, prostaciklini) promotorji karcinogeneze, saj so pri 80–85% adenokarcinomov in 50% adenomov ugotovili povišano izraznost COX-2 v primerjavi z normalno sluznico debelega črevesa in danke (12). Številne študije so ugotovile, da redno uživanje acetilsalicilne kisline pri bolnikih, ki so jim bili odstranjeni adenomi v debelem črevesu in danki ali rak DČD, zmanjša ponoven pojav adenomov in raka (26–28). Uporaba NSAR je pri družinski polipozi črevesa značilno zmanjšala število in obseg polipov (29, 30). Hkrati raziskave poudarjajo, da so potrebne še nadaljnje študije, ki bodo natančneje opredelile mesto NSAR v preventivi adenomov in raka DČD ter tehten razmislek o stranskih učinkih jemanja NSAR in prednostih koloskopije kot sekundarne preventive (31).

Odstranitev žolčnika (holecistektomija)

Kirurška odstranitev žolčnika spremeni enterohepatični obtok žolčnih kislin. Po odstranitvi se žolčne kisline trajno izlivajo v dvanajstnik in tečejo po prebavni cevi. Bakterije jih dekonjugirajo. Stalna izpostavljenost potencialno karcinogenim žolčnim kislinam lahko neoplastično spremeni sluznico debelega čreve-

sa. Opazili so majhno povišano tveganje za razvoj malignoma predvsem v desnem delu debelega črevesa (cecum, 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 bolnikih (12). Prav tako so v dveh obsežnih kohortnih študijah opazili dvakrat povišano tveganje za raka DČD pri tistih, ki so imeli povišane vrednosti IGF-1 in zmanjšane vrednosti vezalnega proteina za IGF-1 (IGFBP-3) (12).

Navedena spoznanja so vplivala na oblikovanje priporočil in sprejem *Slovenskih kliničnih smernic za obvladovanje raka DČD* (7):

- Vzdrževanje telesne mase z indeksom telesne mase med 18,5–25 vse življenje.
- Pridobitev telesne mase v odraslem obdobju naj bo manjša od 5 kg.
- Dnevno naj bi pojedli 5 ali več obrokov sadja in zelenjave.
- Dodatki beta-karotena naj se ne bi uporabljali za preprečevanje raka DČD.
- Spodbujanje k zmerni telesni vadbi.
- Spodbujanje k opustitvi kajenja.
- Odsvetuje se uporaba hormonskega nadomestnega zdravljenja za preprečevanje raka DČD.

Presejanje prebivalcev

Največ bolnikov z rakom DČD odkrijemo, ko se že pojavijo simptomi bolezni, kar je običajno posledica napredovale oblike bolezni, pri kateri je relativno 5-letno preživetje manj kot 40%.

Pri bolnikih z lokalno omejeno boleznijo, ki so brez simptomov, je relativno 5-letno preživetje 85% (1). Napoved izida in smrtnost zaradi te bolezni lahko izboljšamo le tako, da raka ugotovimo v zgodnji, omejeni obliki ali da pravočasno odstranimo premaligne adenomatozne polipe (11). V ta namen bi bilo smiselno med prebivalci izvajati presejalne teste. Presejalne teste izvajamo pri posameznikih brez simptomov zaradi zgodnjega odkrivanja bolezni, ko je verjetnost za uspešno zdravljenje največja. Lahko pa tudi preprečimo nastanek bolezni, saj imamo možnost odstraniti premaligne spremembe sluznice. Uporabni presejalni testi morajo biti enostavni, hitri, sprejemljivi in poceni. Tarčne osebe pri presejanju za raka DČD so skupina moških in žensk, ki so starejši od 50 let, in pa mlajši posamezniki, ki spadajo med ogrožene za razvoj raka (7).

Presejalni testi

Vprašalniki o povišanem tveganju za nastanek DČD

V Italiji so sestavili vprašalnik z namenom, da bi odkrili množico posameznikov, ki sodijo glede na družinsko anamnezo ali glede na simptome in znake med

ogrožene za razvoj raka DČD. Ti bolniki naj bi opravili preiskave in bili zasledovani bolj skrbno kot ostali (11).

Digitalni rektalni pregled

Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) priporoča, da se pri posameznikih, ki so glede na osebno in družinsko anamnezo bolj ogroženi za razvoj raka DČD, naredi enkrat letno rektalni digitalni pregled (32).

Pregled blata na prikrito krvavitev

Testiranje na prikrito krvavitev (hematest) je najbolj podrobno preiskana oblika presejanja prebivalstva za rak DČD (7). Že leta 1967 ga je predlagal Greegor z namenom, da bi odkril klinično prikrito krvavitev, ki se čisto pojavlja v zgodnji obliki bolezni pri asimptomatičnih posameznikih (11). Hemocult II, ki je do sedaj najbolj uporabljan hematest, izkorišča peroksidazno dejavnost hema, ki se po stiku z gvajakom obarva modro (33). Po dogovoru naj bi testirali dva vzorca blata v vsakem od treh zaporednih odvajanj. Tri dni pred testiranjem naj bi preiskovanci upoštevali primerno dieto (hrana brez brokolija, radiča ...), naj ne bi uživali tablet ali preparatov vitamina C, NSAR ali antikoagulacijskih zdravil (11, 34). Hemocult II ni idealen presejalni test, saj ima tako prednosti kot pomanjkljivosti. Njegove prednosti so cenovna dostopnost in neinvazivnost, saj ni potrebna posebna priprava črevesa kot pri endoskopskih preiskavah (35). Največja pomanjkljivost je premajhna občutljivost, po nekaterih podatkih okoli 70% za tumorje in okoli 30% za polipe, njegova specifičnost pa je visoka, 92–98% (11, 35). S sodobnimi imunokemijskimi testi so sicer dosegli večjo občutljivost, vendar se je specifičnost znižala. Tako je na račun povečane občutljivosti več lažno pozitivnih testov, kar pomeni nepotrebno izpostavljanje bolnikov endoskopskim in drugim diagnostičnim preiskavam ter povišane stroške, na račun manjše specifičnosti pa več lažno negativnih rezultatov, kar pomeni več prezrtih sprememb črevesne sluznice (33, 35). Ker ima hematest nizko občutljivost za polipe, je večja verjetnost, da s preiskavo blata na prikrito krvavitev prej odkrijemo maligne spremembe črevesne sluznice kot pa zaznamo krvavitev iz polipov (35). Potrebno je poudariti, da polipi in maligne spremembe črevesne sluznice krvavijo občasno, zato ponavljanje hematesta zmanjša lažno negativne rezultate testiranja (11).

Vloga hematesta pri presejanju prebivalstva za raka DČD je bila potrjena tudi v študijah. Tri prospektivne, kontrolirane raziskave v Angliji, Danski in ZDA so potrdile, da je izvajanje hematesta 1-krat letno in na vsaki dve leti s primernim diagnostičnim spremljanjem in zdravljenjem po odkritju polipov ali malignih sprememb sluznice zmanjšalo smrtnost od 15% do 33% (36–38). Opravljena je bila tudi raziskava, ki je preučevala vpliv presejanja s hematestom na incidenco raka DČD in potrdila značilno znižanje incidence (39). Raziskava je potrdila, da je občutljivost hematesta višja za velike adenomatozne polipe v primerjavi z manjšimi, saj večji adenomi pogosteje krva-

vijo in jih je s hematestom lažje zaznati. Vsi bolniki, ki imajo pozitiven hematest, bi morali opraviti koloskopijo (7, 34, 36).

Endoskopske preiskave

Sigmoidoskopija omogoča natančen pregled sluznice danke in S-sastega (sigmoidnega) dela črevesa z možnostjo odvzema vzorcev sluznice in polipektomije. Občutljivost preiskave pri odkrivanju raka DČD je 91,7%, specifičnost pa 85% (34). Preiskava je omejena le na del debelega črevesa, danko in sigmoidno črevo, zato lahko odkrijemo samo 60% raka DČD in adenomov. Po podatkih raziskave Müllerja in Sonnerberga naj bi se incidenca pri bolnikih, ki so opravljali sigmoidoskopijo, zmanjšala za 60% (7).

Izdelane so bile sheme presejanja, pri katerih uporabljajo *test na prikrito krvavitev in sigmoidoskopijo* kot dopolnjujočo preiskavo. S sigmoidoskopijo naj bi odkrili maligne spremembe sluznice danke in sigmoidnega črevesa, hematest pa naj bi odkril spremembe sluznice v bližnjem delu črevesa (vpenjajoče se in prečno – ascendentno in transversalno črevo), ki pogosteje krvavijo (34). Opravljena je bila raziskava, v kateri so s sigmoidoskopijo in hematestom skupaj ugotovili 76% raka DČD, od tega je sigmoidoskopija prispevala 70% ugotovitev (40). Kljub temu je 24% malignih sprememb sluznice ostalo neodkritih.

Koloskopija je najbolj učinkovita preiskavna metoda za odkrivanje raka DČD. Omogoča pregled celotnega debelega črevesa, zanesljivo lahko ugotovimo tudi zgodnje spremembe sluznice črevesa, omogoča odvzem tkiva za histološko preiskavo in endoskopske posege, kot je polipektomija. Hkrati je preiskava najbolj občutljiva (95%) in specifična (34). Pregled celotnega debelega črevesa je z izkušenim preiskovalcem izvedljiv v 85–95%, pri čemer je ogroženost zaradi predrtja črevesa manjša od 0,1% (6, 41). Raziskava *The National Polyp Study*, v kateri so vsem preiskovancem s polipi opravili endoskopsko polipektomijo in jih nato spremljali ter primerjali s kontrolnimi skupinami, pri katerih so bili ugotovljeni polipi in ni bila opravljena polipektomija, je bila prva raziskava, ki je potrdila, da se je incidenca raka DČD pri bolnikih po polipektomiji zmanjšala za 76–90% (42). Lieberman in sod. pa so opravili raziskavo, kjer so z namenom presejanja bolnikov za raka DČD posameznikom brez simptomov opravili koloskopijo. Pri preiskovanih, pri katerih so ugotovili raka DČD, je bil le-ta v 73% v lokalno omejeni obliki, brez zasevanja v bezgavke ali oddaljene organe in tako ozdravljiva bolezen. Prav tako so opazili, da imajo bolniki s polipi v oddaljenem delu debelega črevesa (od vraničnega zavoja proti danki) večjo verjetnost, da bodo imeli polipe tudi v bližnjem delu debelega črevesa (proksimalno od vraničnega zavoja), ki jih ne bi mogli odkriti s sigmoidoskopijo (43).

Izsledki in sklepi številnih raziskav predlagajo: enkrat v življenju (»once in life«) opravljena koloskopija pri osebah, starejših od 55 do 65 let, je stroškovno utemeljena (»cost benefit«) presejalna metoda (11).

Dvojno kontrastna rentgenska preiskava se za rutinsko presejanje posameznikov brez simptomov ne

uporablja (34). Priporočena je kot preiskavna metoda pri tistih posameznikih, kjer je endoskopija kontraindicirana. V primerjavi s koloskopijo ima nižjo občutljivost; 50–85% za polipe manjše velikosti od 1 cm, za polipe večje od 1 cm pa 80–90%. Metoda ne omogoča biopsije ali odstranitve polipov, na slikah pa so možne tudi napake (41).

Navidezna (virtualna) koloskopija ali CT kolografija, ko računalnik ob pregledu s spiralnim CT-jem ustvari dvo- ali tridimenzionalne podobe notranjosti debelega črevesa, je še v fazi preizkušanja in se ne uporablja za presejanje. Njena občutljivost je 75% in specifičnost 90% za polipe, ki so večji od 1 cm (11, 33).

Testiranje blata na mutacije DNK je obetavna preiskava, ki se šele razvija. Temelji na domnevi, da prekancerozne spremembe in rak črevesne sluznice izločajo v blato celice, ki imajo zaradi maligne preobrazbe spremenjeno DNK, kar je s specifičnimi označevalci moč dokazati (33).

Presejanje po svetu in pri nas

V ZDA je uvedeno presejanje oseb brez simptomov bolezni in povprečno ogroženostjo za razvoj raka DČD. American Cancer Society (ACS) priporoča začetek presejanja okrog 50. leta starosti z enim od naslednjih petih presejalnih testov:

1. letno testiranje s hematestom,
2. sigmoidoskopijo vsakih pet let,
3. letno testiranje s hematestom in sigmoidoskopijo na vsakih pet let,
4. dvojno kontrastno rentgensko preiskavo vsakih pet let in
5. koloskopijo vsakih deset let (44).

Vse navedene preiskave so bile po mnenju tega združenja uspešne v zniževanju umrljivosti zaradi raka DČD in ustrezajo merilom morebitne koristi in stroškovne učinkovitosti. Vendar pa zaradi pomanjkanja dokazov ne morejo priporočiti presejalnega testa, ki bi imel prednost. V ZDA družinski zdravnik seznanjen bolnika z vsemi možnostmi, prednostmi in slabostmi presejanja in glede na osebno in družinsko anamnezo priporoča ustrezen presejalni test (35, 44). American Cancer Society priporoča pogostejše sledenje in preglede:

- pri osebah, ki so imele adenomatozne polipe in operacijo zaradi raka DČD;
- osebah, ki so družinsko obremenjene z rakom DČD ali adenomatoznimi polipi pri sorodnikih v prvem kolenu, ki so mlajši od 60 let;
- osebah s kronično črevesno boleznijo, ki traja dlje časa;
- osebah z visoko ogroženostjo ali že genetsko potrjenimi dednimi sindromi (44).

Čprav raziskovalci in epidemiologi v Veliki Britaniji soglašajo, da presejanje zniža smrtnost zaradi raka DČD, se za presejanje oseb s povprečno ogroženostjo in brez simptomov še niso odločili (6). Na odločitve bodo vplivali izsledki dveh domačih pilotskih raziskav, ki preučujeta vpliv presejanja s hematestom in sigmoidoskopijo na znižanje smrtnosti zaradi raka DČD (6). Že sedaj pa priporočajo presejanje posameznikom, ki so ogroženi za razvoj te oblike raka.

V Sloveniji je leta 1997 takratno Ministrstvo za zdravstvo izdalo *Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil*, v katerih ugotavljajo, da je presejanje smiselno. Priporočajo po 40. letu opraviti enkrat letno hematest blata in digitalni rektalni pregled (9).

Leta 2002 je bil izdelan osnutek »Slovenske nacionalne klinične smernice«, v katerem skupina za obvladovanje raka DČD predlaga razmislek o uvedbi nacionalnega programa za presejanje raka DČD, ki bi temeljil na hematestu in/ali koloskopiji. Prav tako je bila predlagana natančna ocena ciljnih skupin prebivalstva, možnosti, organizacije, stroškov, financiranja in odziva prebivalcev na presejanje (7). Poudarili so, da bi bolniki morali biti seznanjeni z dejstvom, da presejanje ne pomeni absolutne zaščite pred rakom DČD in da so možni tudi zapleti ob preiskavah, čeprav so le-ti redki. Kljub temu da v Sloveniji še ni priporočil za presejanja oseb s povprečno ogroženostjo, pa so v Nacionalni klinični smernici jasna navodila za presejanje skupin posameznikov, ki sodijo med bolj ogrožene za nastanek raka DČD (7). To so osebe, ki spadajo v naslednje skupine:

Bolniki po odstranitvi adenomatoznih polipov

V primeru, ko pri osebi odkrijejo in odstranijo enega ali več adenomov, se priporoča nadaljnje spremljanje z rednimi koloskopijami za odkrivanje in odstranitev dodatnih polipov (7). Glede na velikost, obliko, histološko vrsto in stopnjo displazije adenomov delimo bolnike z adenomi na dve skupini. V skupino z majhnim tveganjem sodijo bolniki s polipi s premerom < 2 cm, tubularni (ozkobazni) adenomi z nizko stopnjo displazije in pecljate oblike. V skupino bolnikov z visokim tveganjem sodijo polipi s premerom > 2 cm, vilozni (širokobazni resičasti) adenomi, adenomi z visoko stopnjo displazije in sesilne (površinsko rastoče) oblike (9). Kontrolno koloskopijo je mogoče odložiti za pet let, kadar sta bila prisotna eden ali dva tubularna adenoma brez izrazite displazije. V primeru, ko so bili odstranjeni številni polipi, polipi z vilozno ali izrazito displastično sluznico, je potrebno ponovljati koloskopijo na tri leta. Koloskopske preventivne preglede bi morali opravljati do 70. leta oz. dokler telesno zdravje to dopušča (7).

Bolniki po operaciji raka na debelem črevesu ali danki

Pri bolnikih po operaciji raka DČD je indicirano redno spremljanje bolnikov:

- prvi dve leti po operaciji vsake tri mesece,
- od drugega do petega leta vsakih 6 mesecev in
- po petem letu enkrat letno.

Redno se kontrolirajo vrednosti tumorskih označevalcev, opravi ultrazvok (UZ) trebuha, v roku enega leta po operaciji pa se opravi koloskopija (7). Če je debelo črevo brez adenomov, se opravi naslednja koloskopija čez dve do tri leta. Če pri kontrolni koloskopiji odkrijemo adenom, ga odstranimo in bolnika sledimo po smernicah za sledenje bolnikov po odstranitvi adenomov (9).

Bolniki s kronično vnetno črevesno boleznijo

imajo zaradi displazije sluznice večjo verjetnost vznikanja črevesnega raka. Nedavna metaanaliza 116 študij je pokazala, da je celotna prevalenca raka DČD pri bolnikih z ulceroznim kolitisom 3,7%, vendar ni bilo mogoče opaziti nobene izmerljive povezave med obsegom bolezni in stopnjo tveganja (7). Prav tako naj bi podobno veljalo za Crohnovo bolezen. Kljub pomanjkanju dokazov, da preventivno pregledovanje bolnikov z vnetno črevesno boleznijo zmanjša smrtnost zaradi raka DČD, bi naj po Nacionalni klinični smernici pri bolnikih z 10 let trajajočim levostranskim kolitisom ali pankolitisom opravili koloskopijo s sluznično biopsijo na tri leta. Preiskave bi morali opraviti letno, kadar je bolezen prisotna več kot 20 let ali ko se odkrije neopredeljena displazija. Koloskopija naj bi se izvajala vse do 70. leta oz. do takrat, ko to dopušča telesno zdravje (7).

Posamezniki, ki so družinsko obremenjeni z rakom debelega črevesa in danke

Posamezniki, ki imajo enega ali več ožjih družinskih članov s podatki o raku DČD po 50. letu, so trikrat bolj ogroženi za razvoj raka v primerjavi s posamezniki, ki niso družinsko obremenjeni (11). Ocenjujejo, da 10–30% rakov debelega črevesa nastane zaradi dedne predispozicije (9). Skupina za oblikovanje nacionalnih smernic za obvladovanje raka DČD je opredelila tri stopnje tveganja (ogroženosti) za nastanek raka DČD pri osebah, ki so družinsko obremenjene: visoko, zmerno in nizko (7).

Visoko povečano tveganje za nastanek raka DČD imajo posamezniki, ki:

- so nosilci genov za dedni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC) in družinsko polipozo črevesa (FAP);
- imajo vsaj tri družinske sorodnike z rakom DČD ali dva z rakom DČD in enim z rakom endometrija, od katerih mora eden biti star manj kot 50 let in biti bližnji sorodnik drugih dveh, prizadeti pa morata biti vsaj dve zaporedni generaciji.

Priporoča se koloskopija na vsaki 2 leti s pričetkom od 30. do 70. leta ali vsaj pet let pred starostjo najmlajšega obolelega družinskega člana. Pri dednih sindromih se priporoča spremljanje že veliko prej – v otroštvu, prav tako se priporoča spremljanje drugih oblik raka, ki se pojavijo v sklopu HNPCC in FAP (glej spodaj) (7).

Zmerno povečano tveganje za nastanek raka DČD imajo posamezniki, ki:

- imajo dva ali tri ožje družinske člane obolele za rakom DČD, od katerih je eden mlajši od 55 let;
- imajo bližnjega sorodnika z rakom DČD, ki je mlajši od 45 let.

Pri normalnih izvidih se priporoča ena sama koloskopija po 50. letu starosti.

Nizko raven tveganja za nastanek raka DČD imajo posamezniki, ki:

- ne ustrezajo merilom zmernega in visokega tveganja.

Pri posameznikih je potrebno spodbuditi zdrav življenjski slog, nadzor pa izvaja zdravnik splošne medi-

cine. Po 50. letu se posamezniki vključijo v programe za presejanje (7).

Posamezniki z dednimi sindromi v družini

Družinska polipoza črevesa (FAP) je avtosomna dedna bolezen, pri kateri ima vsaj 50% potomcev mutiran gen APC (adenomatous polyposis coli) in posledično razvoj številnih adenomatoznih polipov debelega črevesa, ki se zgodaj preobrazijo v raka DČD (45). Ob postavitvi diagnoze FAP je na podlagi kliničnih meril (več kot 100 adenomatoznih polipov ali manj kot 100 adenomatoznih polipov in eden družinski član z FAP) potrebno napotiti družinske člane, pri katerih obstaja tveganje, na klinične genetske preiskave. Opravili bi analizo mutacije APC gena. Kadar je pri osebi ugotovljena mutacija, je potrebno opravljati koloskopije vsako leto, z začetkom v otroštvu (9). Če je bila ugotovljena FAP, je potrebna proktokolektomija z ali brez ileoanalne rekonstrukcije ali totalna kolektomija z ileorektalno anastomozo v primeru že razvitih adenomov. Nadaljnja obravnava mora vključevati doživljenjski nadzor preostalega dela danke, kadar je to mogoče, in redno endoskopijo zgornjih prebavil zaradi odkrivanja morebitnih adenomov ali malignomov dvanajstnika (7, 11, 34).

Dedni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC) je avtosomna dominantna bolezen, ki jo povzroči mutacija gena za popraviljanje napačnega spajanja (mismatch repair gene mutation – MMR). Za bolezen je značilen zgoden pojav raka DČD brez prejšnje polipoze (Lynch sindrom I), pri nekaterih pa tudi razvoj tumorjev izven črevesa (Lynch sindrom II, npr.: rak endometrija, ovarijev, sečil, žolčnih vodov). Diagnozo postavimo na podlagi že omenjenih meril za visoko tveganje. Kadar ugotovimo mutacijo gena MMR, je tveganje za razvoj raka DČD do 70. leta pri moških večje od 70% in pri ženskah 40%. Potrebno je genetsko testiranje v starosti 20 let. Nekateri predlagajo tudi testiranje na mikrosatelitno nestabilnost (MSI – to so ponavljajoča se zaporedja DNK, ki nastanejo zaradi okvarjenega MMR), saj ta metoda učinkovito odkrije bolnike s HNPCC, ki ne izpolnjujejo meril za skupine z visokim tveganjem. Nosilci mutiranega MMR gena ali osebe, ki izpolnjujejo merila za HNPCC, bi morali opravljati preventivne koloskopije od 25. leta dalje ali vsaj pet let pred starostjo najmlajšega bolnika z rakom v družini na vsaka 2–3 leta (7, 34). Prav tako bi se morali redno kontrolirati pri ginekologu, urologu in gastroenterologu zaradi sočasnega pojava raka na drugih organih (7).

Možnosti ukrepanja v Sloveniji

Rak DČD je ena najpogostejših oblik raka v Sloveniji in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka (1). Je ozdravljiva bolezen, če ga odkrijemo in kirurško odstranimo v lokalno omejeni obliki ali preprečimo njegovo preobrazbo iz premalignih adenomov (7, 11). V Sloveniji je bila oblikovana in sprejeta Nacionalna klinična smernica, ki predlaga razmislek o uvedbi nacionalnega programa presejanja in natančno ocenjo stroškovne učinkovitosti, organizacije, izvedbe in

izbire tarčne skupine oseb. Ob tem je treba poudariti, da je Nacionalna klinična smernica že izdala jasna priporočila in predlagala spremljanje oseb, ki so ogrožene zaradi razvoja raka DČD (7). Po objavi izsledkov študije EURO CARE – 3, ki nas po preživetju bolnikov z rakom DČD, dojke, prostate, materničnega vratu in sečnega mehurja uvršča pod evropsko povprečje, so se sestali predstavniki različnih strok, ki obravnavajo te bolnike (46). Predlagali so ukrepe, s katerimi bi lahko izboljšali preživetje bolnikov z rakom DČD v Sloveniji. Za zgodnjo ugotovitev raka DČD bi bilo zlasti pomembno udejanjenje naslednjih ukrepov:

1. *ozaveščanje prebivalstva;*
 2. *presejanje:* test blata na prikrito krvavitev enkrat letno po 50. letu in koloskopijo v primeru pozitivnega hematesta;
 3. *obvezno (dosledno) spremljanje ogroženih skupin.*
1. Prebivalstvo bi bilo potrebno seznaniti in izobraževati o simptomih in znakih, značilnih za raka DČD, še zlasti starejše od 50 let in vse tiste, ki sodijo v ogrožene skupine (7, 46). Med posamezniki vlada prepričanje, da o težavah, kot so zaprtje, driska, odvajanje vetrov in spremembe izločanja blata, ni primerno govoriti, zato po navadi obiščejo zdravnika, ko nastopijo hude težave ali pa se pojavi še bolečina. Ljudi je potrebno spodbuditi, da spregovorijo o teh težavah in da v primeru vztrajanja le-teh (po Priporočilih za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil več kot 6 tednov) obiščejo zdravnika. Najpomembnejšo vlogo pri preprečevanju in zgodnjem prepoznavanju raka DČD imajo družinski/izbrani zdravniki. Le-ti imajo neposredno možnost spodbujati zdrav način življenja ter poučevati svoje bolnike o simptomih in znakih te bolezni. Na podlagi osebne in družinske anamneze lahko prepoznajo ogrožene osebe in ustrezno ukrepajo z napotitvijo na dodatne preiskave. Prav tako lahko v primeru sumljivih simptomov opravijo preiskavo trebuha in digitalni rektalni pregled. Žal v ambulanti nimajo testnih lističev, s katerimi bi lahko takoj, ob kliničnem pregledu, dokazali prisotnost krvi v blatu. Verjetno bi bilo potrebno razmisliti o uvedbi teh testov v ambulante zdravnikov družinske medicine.
- V Kanadi, ki ima smernice za presejanje prebivalstva s povprečnim tveganjem, so med zdravniki splošne medicine izvedli raziskavo, v kateri so spraševali za mnenje, prakso in prepreke pri presejanju (47). Ugotovili so, da je le majhen del zdravnikov ponudil presejanje svojim bolnikom s povprečno ogroženostjo, kljub temu da se je večina strinjala, da je presejanje smiselno. Zdravniki, ki svojih varovancev niso napotili na presejalne teste, so imeli pomisleke v zvezi s stroški, hematestom kot ne dovolj učinkovito preiskavno metodo in nedozvetnostjo bolnikov za presejanje. Sklepi raziskave so bili, da je za uspešno zgodnje odkrivanje ali preprečevanje raka DČD zelo pomembno prepričati zdravnike splošne medicine v učinkovitost presejanja.
2. Koloskopija je najprimernejša preiskava za odkrivanje raka DČD in premalignih adenomov, vendar pa zaradi relativno visoke cene, posebne pri-

prave črevesja na preiskavo in obremenitve za bolnika trenutno ne spada med prve presejalne postopke (34). Če bi želeli opraviti presejalno koloskopijo po priporočilu »once in life time« (enkrat v življenju), bi to za sodobno slovensko internistično gastroenterologijo z 72 gastroenterologi pomenilo neizvedljivo nalogo, saj je po statističnih podatkih kar tretjina prebivalcev Slovenije starih nad 50 let (48, 49). Razen staranja prebivalstva, ki veča potrebe po koloskopski preiskavi, je treba predvideti porast preiskav tudi po morebitni uvedbi presejanja. Pričakujemo lahko, da se bo s stopnjo ozaveščenosti prebivalstva povečalo število preiskav zaradi »presejanja na zahtevo«, ko bodo asimptomatični posamezniki, preventivno, na lastno pobudo zahtevali koloskopijo (6). Da bi zadostili tem povečanim potrebam po koloskopskih preiskavah, bi potrebovali več izkušenih gastroenterologov, diagnostične opreme in endoskopskih enot (46). Kljub vsem prednostim, ki jih ima ta preiskava pri odkrivanju raka DČD ali premalignih adenomov, pa se nekateri bojijo bolečin med preiskavo in se zanjo kljub indikaciji ne bi odločili. Zato bi bilo smiselno podrobneje predstaviti koloskopijo javnosti, tako njene prednosti kot slabosti, in jo na ta način približati prebivalstvu, da se bodo lažje odločali zanjo.

V Nemčiji je uveljavljena praksa, da ima preiskovanec, ki je napoten na diagnostično koloskopijo, s seboj laboratorijske rezultate testov strjevanja krvi (50). Tako se lahko v primeru odkritega polipa ali druge sluznične spremembe, primerne za endoskopsko odstranitev, ta poseg opravi takoj brez nepotrebne ponavljanja preiskave. O tej možnosti bi bilo vredno razmisliti tudi pri nas. Glede na sodobne možnosti genskih analiz in DNK testiranja ter iskanja ključnih mutacij genov, ki so odgovorni za razvoj raka DČD, bi lahko uporabljali tudi možnost genetskega svetovanja, zlasti za odkrivanje posameznikov, ki so obremenjeni in bi na ta način usmerjali nadaljnje klinične postopke (7).

Zaključki

Rak DČD bi lahko postal v Sloveniji tretji, za rakom materničnega vratu in rakom dojke, pri katerem bi bilo smiselno uvesti sekundarno preventivo. S tem ukrepom bi zmanjšali njegovo pojavnost in smrtnost. Glede na podatke in dejstva, ki so jih potrdili izsledki številnih študij, bi morala strokovna medicinska združenja začeti opozarjati odgovorne in ustrezne zdravstvene institucije, zdravnike in javnost, razširiti in sprejeti dejstvo, da je rak DČD preprečljiva bolezen!

Literatura

1. Incidenca raka v Sloveniji 2001. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2004.
2. Incidenca raka v Sloveniji 2000. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
3. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Volk N, Benulič T, Škrk J. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963-1990. Ljubljana: Onkološki inštitut; 1995.
4. 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.
5. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Estève J, Sant M, Storm H, et al. Eurocare-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann of Oncol* 2003; 14 Suppl 5: 128-49.
6. Rhodes JM. Colorectal cancer screening in the UK: Joint Position Statement by the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Physicians, and the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. *Gut* 2000; 46: 746-8.
7. Markovič S, Repše S, Heijnen S. Obvladovanje kolorektalnega karcinoma. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja sistema upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2002.
8. Pompe-Kirn V. Epidemiološke značilnosti raka širokega črevesa in danke v Sloveniji. In: Repše S. Kirurgija širokega črevesa in danke. Zbornik simpozija. Ljubljana: Klinični center, Kirurška klinika, Kirurška šola; 1996. p. 79-85.
9. Gadžijev EM, Markovič S, Orel J, Pegan V, Repše S, Štabuc B, et al. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje R Slovenije; 1997.
10. 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>
11. Crespi M, Stigliano V, Assisi D. Current trends in screening and secondary prevention of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1635-40.
12. Hawk ET, Limburg PJ, Viner JL. Epidemiology and prevention of colorectal cancer. In: Guillem JG, Sigurdson ER. Colorectal cancer. *Surg Clin N Am* 2002; 82: 905-42.
13. 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.
14. 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.
15. Kim YI. AGA technical review: Impact of dietary fiber on colon cancer occurrence. *Gastroenterology* 2000; 118: 1235-57.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Byers T. Diet, colorectal adenomas, and colorectal cancer. *N Eng J Med* 2000; 342: 1206-7.
21. Reddy BS. Novel approaches to the prevention of colon cancer by nutritional manipulation and chemoprevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 239-47.
22. 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.
23. 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.
24. Colditz GA, Cannuscio CC, Frazier AL. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes and Control* 1997; 8: 649-67.
25. Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: From observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 287-301.
26. 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.

27. 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.
28. Benamouzig R, Deyra J, Martin A, Girard B, Jullian E, Piednoir B, et al. Daily soluble Aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 328-36.
29. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Eng J Med* 1993; 328: 1313-6.
30. 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.
31. Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Eng J Med* 2003; 348: 879-80.
32. Ferkolj I, Markovič S. Kolorektalni karcinom. In: Kocijančič A, Mrevlje F. *Interna medicina*. 2nd ed. Ljubljana: EWO in DZS; 1998. p. 409-13.
33. Levin B, Brooks D, Smith RA, Stone A. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 44-55.
34. Trowbridge B, Burt RW. Colorectal cancer screening. In: Guillem JG, Sigurdson ER. *Colorectal cancer*. *Surg Clin N Am* 2002; 82: 943-58.
35. Simon JB, Fletcher RH. Should all people over the age 50 have regular fecal occult - blood tests? *N Eng J Med* 1998; 338: 1151-5.
36. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley M, Schuman LM, et al. Reducing mortality for colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Eng J Med* 1993; 328: 1365-71.
37. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-7.
38. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal - occult blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-71.
39. Mandel MS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Eng J Med* 2000; 343: 1603-7.
40. Lieberman DA, Weiss DG. One time screening for colorectal cancer with combined fecal-occult blood testing and examination of distal colon. *N Eng J Med* 2001; 345: 555-60.
41. Mlinarič V. Rak širokega črevesa in danke, endoskopska diagnostika in zdravljenje. In: Repše S. *Kirurgija širokega črevesa in danke: zbornik simpozija*. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola; 1996. p.103-13.
42. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopy polypectomy. *N Eng J Med* 1993; 27: 1977-81.
43. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Eng J Med* 2000; 343: 162-8.
44. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 41-52.
45. Skok P. Rak debelega črevesa. Zbornik predavanj o kolorektalnem karcinomu. Zveza invalidskih društev Slovenije. ILCO; 2003 Oct 17; Maribor, Slovenija.
46. Lešničar H, Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Čufer T, Repše S, Primic-Žakelj M, et al. Preživetje bolnikov z rakom. Je po evropskih kazalcih Slovenija res padla na izpitu iz onkologije? Poročilo posveta o preživetju bolnikov z rakom v Sloveniji. *Onkologija* 2003; 7(2): 63-76.
47. McGregor SE, Hilsden RJ, Murray A, Bryant HE. Colorectal cancer screening: practices and opinions of primary care physicians. *Prev Med* 2004; 39: 279-85.
48. Dajčman D. Prvi kongres slovenskega združenja za gastroenterologijo in hepatologijo. *Isis* 2005; 14(1): 104-6.
49. Statistični urad RS: Statistični letopis za leto 2003. Podatki o številu prebivalcev RS z dne 31. 12. 2003 po starosti in spolu. Dosegljivo na: http://www.stat.si/letopis/index_vsebina.asp
50. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten. Sektion Endoskopie. Richtlinien und Empfehlungen. Dosegljivo na: [http://www.dgvs.de/Leitlinien/3.1.Kolorektales Karzinom.pdf](http://www.dgvs.de/Leitlinien/3.1.Kolorektales%20Karzinom.pdf)