



**144. SKUPŠČINA SLOVENSKEGA ZDRAVNIŠKEGA DRUŠTVA
RAKAVE BOLEZNI V SLOVENIJI**

Novo mesto, 19. in 20. oktober 2007

**ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA V DRUŽINSKI MEDICINI –
PRIKAZ NA MODELU RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE**

EARLY DETECTIONS OF CANCER IN FAMILY PRACTICE – A CASE OF
COLORECTAL CANCER

Ksenija Tušek-Bunc¹, Janko Kersnik²

¹ Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

² Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta v Mariboru, Slomškov trg 15, 2000 Maribor

Izvleček

Izhodišča

Rakave bolezni so pomemben javnozdravstveni problem v svetovnem in tudi v slovenskem merilu. Debelo črevo in danka sta v zadnjih letih najpogostejše mesto (razen kože), na katerem se pojavi pri prebivalstvu razvitega sveta, tudi v Sloveniji, ena od rakavih bolezni. Rak debelega črevesa in danke je v Sloveniji na prvem mestu med raki prebavil in drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v Sloveniji, njegova incidenca pa je v zadnjih desetletjih v porastu. Kljub temu da se relativno 5-letno preživetje bolnikov s to boleznijo daljša, jih še vedno odkrijemo največ, ko je bolezen v napredovalem stadiju in je napoved izida slabša.

Zaključki

Čeprav zgodnja diagnostika raka debelega črevesa in danke v Sloveniji do sedaj še ni bila sistemsko urejena, ni nobenega dvoma, da je zgodnje presejanje v družinski medicini izvedljivo in možno in da imajo lahko ravno zdravniki družinske medicine najpomembnejšo vlogo pri preprečevanju in zgodnjem odkrivanju te oblike raka. Ob tem so smernice za zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke, identifikacija dejavnikov tveganja, priporočila za zdrav vedenjski slog pomembna orodja v rokah zdravnikov družinske medicine v prizadevanju za zmanjšanje zbolewnosti in umrljivosti zaradi raka debelega črevesa in danke.

Ključne besede

rak debelega črevesa in danke; zdravnik družinske medicine; presejanje; zgodnje odkrivanje

Abstract

Background

Malignant diseases present a serious public health problem in the world as well in Slovenia. In the last years, colon and rectum are (with the exception of skin) the most common cancer sites in the developed world, including Slovenia. Colorectal carcinoma is the most frequent cancer of the gastrointestinal tract occurring in Slovenia and it is second leading cause of mortality due to malignancies. The incidence of colorectal carcinoma is rising in the past few years. In spite of better five-year survival rates in patients with the disease, there are many patients diagnosed in advanced stages with worse prognosis.

Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:

Prim. asist. Ksenija Tušek-Bunc, dr. med., Katedra za družinsko medicino, Medicinska fakulteta v Ljubljani, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana

Conclusions

Early detection of colorectal carcinoma in Slovenia has not been introduced in a systematic way yet. There is no doubt that screening is feasible in family practice. Family doctors have a unique role in preventing, early detection and screening of colorectal carcinoma. Guidelines for management of predisposing factors, for early detection of the disease and for healthier life style are an important tool in the hands of family doctors with the aim to reduce morbidity and mortality due to colorectal carcinoma.

Key words

colorectal cancer; family doctor; screening; early detection

Uvod

Zdravniki družinske medicine se pri svojem vsakdanjem delu srečujejo s številnimi dilemami o tem, kako ravnati, da bi pravočasno pomislili na določeno bolezensko stanje, ga pravočasno odkrili, bolnika usmerili na pravočasne, pravilne ter smiselne preiskave in ga tudi pravilno zdravili. Program primarne preventivne bolezni srca in ožilja teče v ambulantah družinske medicine že šesto leto. V okviru tega programa se odkrivajo dejavniki tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni. Zbrane podatke o teh dejavnikih je moč s pridom uporabiti tudi takrat, ko obstaja možnost maligne bolezni ali kakšne druge kronične nenalezljive bolezni.¹

Zdravnik družinske medicine (ZDM) se srečuje z bolnikom z rakavo boleznijo v vseh njenih stadijih. Veliko lahko naredi pri njenem odkrivanju, tako da dobro pozna problematiko malignih bolezni, je temeljit in natančen pri anamnezi in kliničnem pregledu. Nobenega dvoma ni torej, da ima ZDM odločilno vlogo pri svetovanju in napotitvah za odkrivanje zgodnjih oblik raka. Natančna družinska anamneza je poleg ostalega odlična in uspešna metoda, ki omogoča, da testiramo ali natančneje pregledujemo bolnike z večjim tveganjem za posamezno vrsto raka.

Še pomembnejša pa je njegova vloga ne le zgolj pri zgodnjem odkrivanju, pač pa tudi pri preprečevanju raka, in sicer je to njegova svetovalna vloga; bolniku lahko svetuje vključevanje v presejevalne programe in predvsem preventivne ukrepe v smislu zdravega življenjskega sloga.

Praktično nemogoče pa je presejati celotno populacijo za posamezne vrste raka, četudi so načini za zgodnje odkrivanje znani. Tu se pojavi problem natančnih navodil, sredstev, ki so za to potrebna, in ne nazadnje tudi spremljajočih etičnih dilem. Pomembno vlogo pri manjši zavzetosti za presejanje imata tudi pogostost in pojavnost bolezni, saj z manjšo pojavnostjo tudi močno upade smotrnost presejanja, ker mnoge preiskovance zaradi lažno negativnih izvidov presejanj po nepotrebnem obremenjujemo z dodatnimi preiskavami, duševno obremenjujemo in odpiramo vrata iatrogenim neželenim učinkov medicinskih ukrepov. Pri nekaterih oblikah malignih bolezni pa je cikel od zgodnje oblike do izražene tako kratek, da bi morala biti obdobja presejanja posejana tako pogosto, da spet ne bi bilo izvedljivo. Strokovnjake zanima predvsem končno zmanjšanje smrtnosti, medtem ko so za bolnika enako pomembne tudi druge stvari, npr. kakšne so posledice zdravljenja. Za ženske je zgodnje odkrivanje raka na dojki pomembno ne samo za

preživetje, temveč tudi, ali bo zaradi tega operativni poseg manjši. Za bolnika z rakom na prostati bo mogoče posledična impotenca in inkontinenca po zdravljenju kljub zazdravitvi in ugodni napovedi izida težko sprejemljiva.

Naraščajoča incidenca in prevalenca raka v Sloveniji

Leta 2004 je bilo v vseh 25 državah Evropske unije odkritih 2,9 milijona novih primerov rakavih bolezni in 1,7 milijona smrti zaradi raka.² Incidenca in prevalenca raka je tudi v Sloveniji v stalnem porastu. Register raka zbira podatke iz različnih virov in pripravlja poročila. Najpogostejše oblike raka pri ženskah so: rak dojke, telesa maternice, kože, debelega črevesa in danke, želodca, jajčnikov in pljuč. Pri moških so najpogostejše oblike: rak pljuč, kože, usta-žrela-grla, želodca, prostate in debelega črevesa. Povečuje se incidenca pljučnega raka pri ženskah. Tveganje zbolevanja zaradi malignih bolezni je pri moških do 75. leta starosti 36,4 %, pri ženskah pa 24,6 %.

Naraščajoče število rakavih bolnikov v Sloveniji je povezano s staranjem prebivalstva, žal pa se povečuje tudi število nekaterih vrst raka pri mlajših osebah. Če vzamemo za primer rak debelega črevesa in danke (DČD), predstavlja ta vrsta raka v slovenskem prostoru ena najpogostejših rakavih bolezni, tako z vidika zbolelosti kot tudi z vidika umrljivosti. Tudi v državah Evropske unije je rak DČD takoj za rakom pljuč drugi najpomembnejši vzrok smrti zaradi raka pri moških. V letu 2004 je zaradi te oblike raka umrlo 67.000 (13,2 %) Evropejcev.²

V letu 2003 je v Sloveniji zbolelo za katero koli obliko rakave bolezni 9058 bolnikov, od tega jih je 1215 zbolelo za rakom DČD. Zbolelo je 684 moških in 531 žensk.³ Rak DČD je po podatkih Registra raka za Slovenijo druga najpogostejša oblika raka pri moških (14 %), takoj za rakom pljuč (16 %) in tretja najpogostejša oblika raka pri ženskah (11 %), takoj za rakom dojke (21 %) in rakom kože (14 %). Incidenca raka DČD narašča že od leta 1950, ko se je začela registracija te oblike 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 2003 pa kar 69,9/100.000 pri moških in 52/100.000 pri ženskah.³⁻⁵ V svetu in pri nas je rak DČD drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi malignih bolezni.^{3,6} Relativno 5-letno preživetje v Sloveniji je bilo po podatkih študije EURO-CARE-3, ki je obravnavala podatke 1.800.000 bolnikov, zbolelih v obdobju od 1990 do

1994 v 20 evropskih državah in regijah, 38 % za raka debelega črevesa in 34,5 % za raka danke, kar je za 13 % pod evropskim povprečjem.⁷ Če se relativno 5-letno preživetje bolnikov z rakom DČD postopno izboljšuje, pa se stadij bolezni, ki je najpomembnejši napovedni dejavnik za preživetje, v zadnjih letih ni bistveno spremenil, kar je še posebej zaskrbljujoče dejstvo in bi se ga morali zavedati tudi ZDM. Leta 2003 je imelo lokalno omejenega raka 14 % bolnikov, lokalno napredovalega raka z zasevki v črevesnih bezgavkah 60 % in raka z zasevki v oddaljenih organih 26 % bolnikov. Petletno preživetje bolnikov z lokalno omejenim rakom je skoraj 100 %, bolnikov z lokalno napredovalim rakom 50 %, bolnikov z zasevki v oddaljenih organih pa manjše od 10 %.³

Maligne bolezni so pomemben javnozdravstveni problem v evropskem in tudi v slovenskem merilu. Zgodnja diagnostika raka DČD do sedaj še ni bila sistemsko urejena. Smernice za zgodnje odkrivanje te oblike raka, spoznavanje dejavnikov tveganja za nastanek te oblike raka, priporočila za zdrav vedenjski slog pa so pomembna orodja v rokah ZDM, ki lahko prispevajo k zmanjšanju zbolelosti in umrljivosti.

Dejavniki tveganja in njihova vloga pri nastanku raka debelega črevesa in danke

Natančen vzrok nastanka raka DČD še ni znan, najverjetneje pa je posledica medsebojnega delovanja po dedovanih dejavnikov, vplivov okolja, v katerem živimo, ter tveganega življenjskega sloga: prehranjevalnih navad, ki vodijo v debelost ob nezadostni telesni dejavnosti.^{8,9} Za ZDM je nujno potrebno poznavanje dejavnikov tveganja za nastanek raka DČD. Goto pa so najpomembnejši tisti dejavniki tveganja, ki izvirajo iz življenjskega sloga, pri čemer je možno z ustrežno vzgojo ljudi in vplivom narediti največ tudi za preprečevanje te vrste raka.

Na pomen načina življenja opozarja v etiologiji raka DČD tudi geografska razdelitev, saj se pojavlja predvsem v deželah blagostanja, medtem ko je pojavnost v Afriki in Aziji nizka.¹⁰

Najpomembnejši dejavnika tveganja

Starost

Število zbolelih za rakom DČD s starostjo narašča, saj je opazen strm dvig incidence po 45. letu starosti. V letu 2003 je bilo ugotovljenih 46 primerov raka DČD pri moških, mlajših od 50 let, in 30 primerov pri ženskah, mlajših od 50 let. Več kot 80 % vseh rakavih bolezni je ugotovljenih po 50. letu starosti, kar 52 % raka DČD se pojavi po 50. letu starosti. Tako je bilo v letu 2003 največ primerov raka moških registriranih po 70. letu starosti (322 novih primerov), v starosti 50 do 70 let pa 310 novih primerov. Pri ženskah je bilo največ primerov raka registriranih po 70. letu starosti (284 novih primerov), v starosti 50 do 70 let pa 216 novih primerov raka. Vrh obolevnosti za rakom DČD je pri 69. letu, kar velja za moške in ženske.³

Kolorektalni-adenomatozni polipi

Polipi sluznice debelega črevesa se pojavljajo najpogosteje po 50. letu starosti. Bolj ogroženi za nastanek raka debelega črevesa so bolniki z adenomatoznimi polipi. Glede na velikost, obliko, histološko sliko in stopnjo displazije adenomov delimo bolnike z adenomi v 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 bolniki s polipi s premerom > 2 cm, viloznimi (širokobaznimi, resičastimi) adenomi, adenomi z visoko stopnjo displazije in sesilnimi površinsko rastočimi oblikami.¹¹

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

Pri bližnjih sorodnikih bolnika, ki je zbolel zaradi raka DČD, obstaja večja verjetnost, da bodo tudi sami zboleli za to obliko bolezni. Ocenjujejo, da 10–30 % rakov debelega črevesa nastane zaradi dedne dispozicije.¹¹ Skupina za oblikovanje nacionalnih smernic za obvladovanje raka DČD je opredelila tri stopnje ogroženosti za nastanek raka DČD pri osebah, ki so družinsko obremenjene: visoko, zmerno in nizko.¹⁰

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 sorodnike z rakom DČD in enega z rakom endometrija, od katerih mora biti eden star manj kot 50 let in biti bližnji sorodnik drugih dveh, prizadeti pa morata biti vsaj dve zaporedni generaciji.

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.

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

- ne ustrezajo merilom zmernega in visokega tveganja.

Posamezniki z dednimi sindromi v družini

Družinska polipoza črevesa (FAP) je avtosomno dominantna 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 rak DČD.¹²

Dedni nepolipozni kolorektalni karcinom (HNPCC) je avtosomna dominantna dovzetnost za raka z velikim širjenjem. Povzroči jo mutacija gena za popravljanje napačnega spajanja (mismatch repair gene mutation – MMR). Za bolezen je značilen zgodnji pojav raka DČD brez prejšnje polipoze (Lynch sindrom I),

pri nekaterih pa tudi razvoj tumorjev zunaj črevesa (Lynch sindrom II: rak endometrija, ovarijev, sečil, žolčnih vodov).¹⁰

Bolniki, ki so bili zdravljeni zaradi raka na debelem črevesu in danki

Večje tveganje za nastanek oz. ponovitev raka DČD obstaja pri tistih osebah, ki so že prebolele to bolezen.

Bolniki s kronično vnetno črevesno boleznijo

Pri bolnikih z več let trajajočo katero od obeh oblik kronične vnetne črevesne bolezni zaradi displazije sluznice obstaja tudi večja verjetnost za nastanek raka DČD. Nedavna metaanaliza 116 študij je pokazala, da je celotna prevalenca raka DČD pri bolnikih z ulceroznim kolitisom 3,7 %, vendar ni bilo opaziti nobene izmerljive povezave med obsegom bolezni in stopnjo tveganja.¹⁰ Podobna dejstva naj bi veljala tudi za Chronovo bolezen.

Dejavniki tveganja, ki izvirajo iz življenjskega sloga

Prehrana

- Prehrana je bila dolgo časa obravnavana kot pomemben dejavnik tveganja oziroma 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.^{13, 14} Vendar pa vse študije, ki so ugotovljale povezavo med uživanjem mesa in pojavom raka, niso mogle izključiti še drugih dejavnikov, kot so priprava 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.^{10, 13, 14}
- Vpliv uživanja zelenjave in sadja na incidenco raka DČD je bil preučevan v številnih študijah. Starejše retrospektivne študije (kohortne, študije nadzorovanih primerov) ugotavljajo zaščitno vlogo, ki jo ima uživanje sadja in zelenjave pri pojavu raka DČD, novejša prospektivna študija pa ne potrjujejo ugodnega učinka sadja in zelenjave.^{10, 13, 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.^{13, 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 z nastankom ali zmanjšanjem raka DČD ali adenomov.¹³

- 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.¹³

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.^{10, 13, 20}

Sedeči način življenja

Je eden pomembnejših dejavnikov tveganja za razvoj raka DČD. Telesna dejavnost naj bi pospešila prehod hrane skozi črevesje, zmanjšala hiperinsulinemijo in koncentracijo prostaglandina E2. Mnoge študije so nakazale obratnosorazmerno povezavo, ki se odraža tudi v 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.^{13, 22, 23}

Debelost

Posledica pretiranega hranjenja in pomanjkljivega gibanja neizogibno vodi v debelost. Debelost predstavlja povečano relativno tveganje za nastanek raka DČD, in sicer za 15 % pri osebah s povečano telesno težo in za 33 % pri debelih ljudeh v primerjavi z osebami z normalno telesno težo.²⁴ V zadnjih letih se vse več pozornosti posveča androgenemu tipu debelosti, ki ga je moč opazovati pri ljudeh z zgolj rahlo povišano ali celo normalno telesno težo.

Alkohol

Tvegano uživanje alkoholnih pijač poveča tveganje za nastanek nekaterih oblik rakavih bolezni, npr. raka orofarinksa, grla, požiralnika in tudi raka DČD.⁸ 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.²⁵

Kajenje

Dolgotrajno kajenje cigaret (3-40 let) poveča tveganje za nastanek polipov in raka DČD³ v primerjavi z nekadilci, kar so soglasno potrdile študije, narejene do konca osemdesetih let. To velja predvsem za moške, saj ti v številnih državah začnejo kaditi prej. Ocenjujejo, da je petina raka DČD v ZDA lahko posledica uživanja tobaka.^{13, 26}

Simptomi raka debelega črevesa in danke

Uspešnost pri zgodnjem odkrivanju raka DČD zahteva dobro poznavanje simptomov, ki vzbujajo sum in dajo misliti na to obliko raka. Klinični znaki, ki jih navajajo bolniki, so zelo različni in odvisni od položaja tumorske rašče, njene velikosti, razširjenosti in zapletov. Žal pa so številni bolniki brez težav, zato bolezen odkrijemo, ko je že v napredovalem stadiju. Najpogosteje omenjajo bolečine v spodnjem delu trebuha, krvavitev iz črevesa, zaprtje, driske, spremembe pri odvajanju in obliki blata ter slabokrvnost.²⁷ Za tumorje v desni polovici trebuha so značilni krči v trebuhu, nenadna izguba telesne teže, zdravnik v desni polovici trebuha pogosto otipa tumor. Če se je rakava bolezen razvila v levi polovici debelega črevesa, pa ima bolnik pogosto bolečine v trebuhu, ki so krčevite, razvije se tudi slabost, bruhanje in spremembe v odvajanju blata, driska se izmenjuje z zaprtjem.

Najpogostejši simptomi raka DČD so:

- spremembe v odvajanju blata, izmenjujeta se zaprtje in driske;
- občutek, da se črevo ni popolnoma izpraznilo;
- kri v blatu;
- sprememba oblike blata, blato je ozko;
- krči, napenjanje, vetrovi;
- nepojasnjena izguba telesne teže;
- utrujenost;
- slabost in bruhanje.

Vloga zdravnika družinske medicine pri zgodnjem odkrivanju raka debelega črevesa in danke

Največ bolnikov z rakom DČD je odkritih, 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 %.³ Napoved izida in smrtnost zaradi te bolezni je moč izboljšati le tako, da raka ugotovimo v zgodnji, omejeni obliki, ali da se pravočasno odstranijo premaligni adenomatozni polipi.²⁸ Pomembna vloga ZDM je v zgodnjem odkrivanju bolezni, še preden se pojavijo pri bolniku značilne bolezenske težave. Uspehi zdravljenja in s tem tudi preživetje so tesno povezani s stopnjo, v kateri je bolezen ugotovljena in zdravljena.¹ Zdravnik mora pomisliti na možnost presejanja z uporabo enostavnih, hitrih, sprejemljivih in poceni presejalnih testov zaradi raka DČD pri vseh svojih bolnikih, ki so starejši od 50 let, ki nimajo nevarnostnih dejavnikov in so brez simptomov, ko je verjetnost za uspešno zdravljenje največja in ko lahko preprečimo tudi nastanek bolezni z odstranitvijo premalignih sprememb. Hematesti se naredijo vsaj enkrat vsaki dve leti 3-krat zapored. Pri bolnikih pa, ki imajo prisotne dejavnike tveganja za nastanek raka DČD, pa se izvajajo presejalni testi pred 50. letom starosti. Za zgodnje odkrivanje sprememb v področju debelega črevesa in danke ZDM opravijo digitorektalni pregled in teste za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu (hematest).

ZDM lahko s pomočjo osebne in družinske anamneze oceni prisotnost dejavnikov tveganja za nastanek raka DČD. S pomočjo teh podatkov, kliničnega pregleda in presejalnih metod pa se nato odloči za nadaljnje ukrepanje.

Ogroženih skupin prebivalcev za raka DČD ne vključujemo v program presejanja, saj se te skupine obravnavajo po drugih priporočilih za zgodnje odkrivanje raka.

Presejalni testi

Vprašalniki o povišanem tveganju za nastanek raka DČD

V Italiji so sestavili vprašalnik z namenom, da bi odkrili posameznike, 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 spremljani bolj skrbno kot ostali.²⁸

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.²⁹

Pregled blata na prikrito krvavitev

Glede na visoko stopnjo incidence in umrljivosti za rakom DČD in ker bolezen odkrivamo v napredovalem stadiju ter glede na mednarodne študije in naše zmožnosti je najprimernejša metoda presejanja za raka DČD hematest (foecal occult blood test – FOBT). Testiranje na prikrito krvavitev (hematest) je najbolj podrobno preiskana oblika presejanja prebivalstva za rak DČD.¹⁰ Že leta 1967 ga je predlagal Greegor z namenom, da bi odkril klinično prikrito krvavitev, ki se često pojavlja v zgodnji obliki bolezni pri asimptomatičnih posameznikih.²⁹ Hemocult II, ki je do sedaj najbolj uporabljan hematest, izkorišča peroksidazno dejavnost hema, ki se po stiku z gvajakom obarva modro.³⁰ Po dogovoru naj bi testirali dva vzorca blata v vsakem od treh zaporednih odvajanj. Dva do tri dni pred testiranjem naj bi preiskovanci uživali hrano, ki ne vsebuje rdečega mesa ali živil, ki vsebujejo veliko vitamina C (npr. hrana brez brokolija, radiča ...), naj ne bi uživali tablet ali pripravkov vitamina C, nesteroidnih protivnetnih zdravil in aspirina ter antikoagula-cijskih zdravil.^{28, 31} Priporoča pa se uživanje veliko stročnic in žitaric, ki lahko mehanično povzročijo krvavitev iz polipov. 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.³² Največja pomanjkljivost je premajhna občutljivost, po nekaterih podatkih okoli 70 % za tumorje in okoli 30 % za polipe, njegova specifičnost pa je visoka, 92–98 %.^{28, 32} S sodobnimi imunokemijskimi testi (foecal immunochemical test-FIT), ki odkrivajo samo krvavitev iz debelega črevesa, 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.^{30,32} 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.³² Potrebno je poudariti, da polipi in maligne spremembe črevesne sluznice krvavijo občasno, zato ponavljanje (vsaj 3-krat) hematesta zmanjša lažno negativne rezultate testiranja.²⁸ Vloga hematesta pri presejanju prebivalstva za raka DČD je bila potrjena tudi v študijah. Tri prospektivne, kontrolirane raziskave v Angliji, na Danskem in v 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 %.³³⁻³⁶ Opravljena je bila tudi raziskava, ki je preučevala vpliv presejanja s hematestom na incidenco raka DČD in potrdila značilno znižanje incidence.³³ Raziskava je potrdila, da je občutljivost hematesta višja za velike adenomatozne polipe v primerjavi z manjšimi, saj večji adenomi pogosteje krvavijo in jih je s hematestom lažje zaznati.

Vsi bolniki, ki imajo pozitiven hematest, bi morali opraviti koloskopijo.^{10,33} Hematest je pozitiven pri 1 do 5 % neselekcioniranih oseb, starejših od 50 let. Od tistih z pozitivnim hematestom ugotovimo raka pri 2 do 10 % in adenome pri 20 do 30 % preiskovancev. Pozitivna reakcija se pojavi v prisotnosti 10 ali več g Hb/g blata, kar je približno 5-krat več od povprečne fiziološke izgube krvi.³³⁻³⁶ Negativen rezultat ne pomeni, da bolnik nima raka in da ob kliničnem sumu za raka ni potrebna nadaljnja diagnostika. Zadnji rezultati velikih kliničnih raziskav so pokazali, da je hematest negativen pri 20 do 30 % bolnikov z rakom DČD in pri 80 % bolnikov z adenomatoznimi polipi.

Smernice za obravnavo raka debelega črevesa in danke

Zaradi porasta incidence raka DČD v Sloveniji in slabega preživetja v primerjavi z ostalimi primerljivimi državami se je pokazala potreba po novih smernicah za raka DČD. Že leta 1997 je 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.¹¹ V začetku leta 2002 pa je bila v okviru projekta razvoja upravljanja sistema zdravstvenega varstva (RUSZV) ustanovljena skupina za pripravo smernic, sestavljena iz predstavnikov vseh, ki se ukvarjajo z zdravljenjem raka,³⁷ ta pa je predlagala 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.¹⁰ 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 redki. Kljub temu da do sedaj v Sloveniji še nismo imeli priporočil za presejanje oseb s povprečno ogroženostjo, pa so v Nacionalnih kliničnih smernicah jasna navodila za presejanje skupin posameznikov, ki sodijo med bolj ogrožene za nastanek raka DČD.¹⁰ Pri nastajanju smernic so bila upoštevana naslednja načela:

- smernice naj bodo oblikovane na sistematičen, transparenten in dokumentiran način;
- na vseh stopnjah nastajanja je potreben multidisciplinarni pristop;
- smernice naj temeljijo na najboljših možnih dokazih;
- smernice naj ustrezajo sedanjim mednarodnim standardom;
- da bi se izognili dvojnemu delu, slovenske smernice povzemajo in, kjer je potrebno, dopolnjujejo in nadgrajujejo obstoječe mednarodne smernice, še posebej smernice Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN);^{38,39}
- vodilo pri nastajanju smernic naj bo njihovo uresničenje v praksi.

Glavni cilji smernic so spodbujanje ukrepov za zmanjševanje tveganja za nastanek raka DČD v splošni in ogroženi populaciji, čimprejšnja diagnoza, pravilne napotitve in izboljšanje preživetja ter kakovosti življenja bolnikov. Smernice so razdeljene na naslednja poglavja:

- presejanje in preventiva;
- bolniki, njihove družine in organiziranost bolnikov;
- genetska predispozicija;
- osnovno zdravstvo in napotitve;
- diagnostika;
- kirurško zdravljenje;
- patologija;
- kemoterapija in radioterapija;
- spremljanje bolnikov;
- paliativna oskrba in obvladovanje simptomov napredovale bolezni;
- izvedba.

V priporočilih Slovenskih kliničnih smernic za obvladovanje raka DČD se priporoča:¹⁰

- Vzdrževanje telesne mase z indeksom telesne mase med 18,5–25 kg/m² 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.
- Dodatkov beta-karotena naj 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.

Je zgodnje odkrivanje raka debelega črevesa in danke v družinski medicini izvedljivo?

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 ovire pri presejanju.⁴⁰ Ugotovili so, da je le majhen del zdravnikov ponudil presejanje svojim bolnikom s povprečno ogroženostjo, čeprav 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 nedovzetnostjo bolnikov za presejanje. Sklep raziskave je bil, da je za uspešno zgodnje odkrivanje ali preprečevanje raka DČD zelo pomembno prepričati zdravnike splošne medicine v učinkovitost presejanja.

Da je presejanje v družinski medicini možno in izvedljivo, kaže manjša raziskava, ki jo je opravil kolega zdravnik DM, h kateri so ga vzpodbudila vse prej kot spodbudna dejstva iz Registra raka, po katerem je jasno, da je rak DČD v Sloveniji v porastu in bo pri takšnem tempu verjetno dosegel celo prvo mesto pri moških. Pri svojih bolnikih je po 45. letu bolnikove starosti začel aktivno iskati znake, ki bi lahko pomenili veliko tveganje za nastanek raka DČD. Oprl se je na znano dejstvo, da je v družinski medicini za bolnika najlažja, najdostopnejša in najhitrejša preiskava pregled blata na okultno krvavitev. Izdelal je merila, na osnovi katerih je na koncu izbral 142 bolnikov.

Merila, ki jih je uporabil za pregled blata na okultno krvavitev, so bila:

- debelost (ITM nad 34);
- obremenitev v družinski anamnezi;
- mikrocitna anemija;
- bolniki vključeni v program preventivnih pregledov za odkrivanje bolezni srca in ožilja;
- vsi simptomi in znaki, ki jih navaja bolnik ob pregledu, ki bi lahko bili kazalec bolezni debelega črevesa.

V 142 pregledanih vzorcev blata na okultno krvavitev je bila pri 22 (15,5 %) vzorcih dokazana prisotnost krvi v blatu.

Pri vseh 22 bolnikih s pozitivnim hematestom je bila opravljena koloskopija:

- pri 5 bolnikih je bil ugotovljen rak danke;
- pri 2 bolnikih so bili dokazani zgolj hemoroidi;
- pri 1 bolniku je bila okultna krvavitev v sklopu novo odkrite revmatoidne bolezni;
- pri 1 bolniku vzrok okultne krvavitve ni bil pojasnjen;
- pri 13 bolnikih so vzrok pozitivnega hematesta polipi v debelem črevesu z displazijo (grad. I do prekanceroze).

Od teh sta dva zaradi raka debelega črevesa umrla.⁴¹ Čeprav je bila kolegova raziskava izvedena povsem za interno uporabo in ni temeljila na kakršnem koli statističnem vzorcu in izsledki niso bili statistično obdelani, nas brez dvoma prepriča o motiviranosti ZDM ter o možnostih in seveda tudi o učinkovitosti in izvedljivosti presejanja ter zgodnjega odkrivanja raka DČD v družinski medicini.

Sklep

Staranje prebivalstva in naraščanje števila zbolelih zaradi kroničnih nenalezljivih bolezni, kamor spada tudi rak DČD, zahtevata od ZDM, ki imajo lahko pomembno vlogo pri preprečevanju in zgodnjem prepoznavanju raka DČD, dodatno znanje.¹ 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, predvsem pa pravočasno ukrepajo z napotitvijo na dodatne preiskave. Prav tako lahko v primeru sumljivih simptomov opravijo preiskavo trebuha in digitalni rektalni pregled. Gotovo bi veljalo razmisliti o uvedbi testnih lističev v ambulantah družinske medicine. ZDM pa tudi mora imeti ob tem na voljo še ustrezne smernice, ki mu bodo v pomoč pri zgodnjem odkrivanju, vodenju in zdravljenju bolnikov. ZDM mora prepoznati dejavnike tveganja za nastanek raka DČD, uporabiti metode za zgodnje odkrivanje bolezni in se odločiti za ustrezne diagnostične postopke. Bolniku in svojem nudi pomoč pri spremembi vedenjskega sloga in predstavlja povezavo med bolnikom in specialisti ustreznih strok.

Pomembna je vloga ZDM tudi pri osveščanju opredeljene populacije bolnikov. 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.^{10,42} Med posamezniki še vedno 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 prebavi več kot 6 tednov) obiščejo zdravnika. Ključna je tudi vloga ZDM pri osveščanju opredeljene populacije varovancev o prednostih presejanja za raka DČD in motiviranju za vključevanje v program presejanja, ko le-ti prejmejo vabilo, in seveda napotitev na koloskopijo in po potrebi na nadaljnje zdravljenje in spremljanje pri tistih varovancih, ki bodo imeli pozitiven test za okultno krvavitev.^{43,44}

Rak DČD bo v Sloveniji tretja oblika raka, za rakom materničnega vratu in rakom dojke, pri katerem je bilo smiselno uvesti sekundarno preventivo.⁴² Prvi osnutek presejanja za raka DČD na nacionalni ravni je bil narejen leta 2002, sledilo je pet let aktivnosti za izvedbo državnega programa presejanja in zgodnjega odkrivanja raka DČD za populacijo med 50. in 70. letom starosti, ki so ga poimenovali Svit in ki prične s prvim krogom presejanja v začetku leta 2008. Pričakovanja so velika. Z boljše zgodnjo diagnostiko, predvsem pa s presejanjem, bi bilo mogoče zboljšati preživetje bolnikov z rakom DČD in zmanjšati umrljivost, še posebej pri bolj ogroženih skupinah, pri čemer bi lahko imeli pomembno vlogo zdravniki družinske medicine. Pri tem mora biti vodilo neizpodbitno dejstvo, da je rak DČD lahko preprečljiva in ozdravljiva bolezen, če jo odkrijemo in zdravimo v zgodnji razvojni stopnji, kar potrjujejo izsledki številnih študij.⁴⁴

Literatura

1. Govc-Eržen J. Rak debelega črevesa in danke – Primer iz prakse. In: Kersnik J. Poškodbe v osnovnem zdravstvu. 5. Kokaljevi dnevi. Kranjska Gora: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD, 2005; 3–5.
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005; 1–8.
3. Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 2003. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2004.
4. Register raka za Slovenijo. Incidenca raka v Sloveniji 2000. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2006.
5. Pompe-Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1963–1997. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Pompe-Kirn V. Epidemiološke značilnosti raka debelega črevesa in danke v Sloveniji. In: Repše S. Kirurgija debelega črevesa in danke. Zbornik simpozija. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola; 1996. p. 79–85.
10. Markovič S, Repše S, Heijnen S. Obvladovanje kolorektalnega karcinoma. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja sistema upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2002.
11. Gadžijev EM, Markovič S, Orešlj, Pegan V, Repše S, Štabuc B, et al. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje R Slovenije; 1997.
12. Skok P. Rak debelega črevesa. Zbornik predavanj o kolorektalnem karcinomu. Zveza invalidskih društev Slovenije. IICO; 2003 Oct 17; Maribor, Slovenija.
13. 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.
14. 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.
15. Kuller LH. Dietary fat and chronic diseases: epidemiologic overview. *J Am Diet Assoc* 1997; 97 Suppl: S9–S15.
16. Lock K, Pomerleau J, Causier L, et al. The global burden of disease attributable to low consumption of fruit and vegetables: implications for the global strategy on diet. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 100–8.
17. Kim YI. AGA technical review: Impact of dietary fiber on colon cancer occurrence. *Gastroenterology* 2000; 118: 1235–57.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 899–917.
22. 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.
23. Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: From observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 287–301.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Panzuto F, Chiriatti A, Bevilacqua S, et al. Digestive and Liver Disease and Primary Care Medicine Lazio Group. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 869–75.
28. Crespi M, Stigliano V, Assisi D. Current trends in screening and secondary prevention of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1635–40.
29. Ferkolj I, Markovič S. Kolorektalni karcinom. In: Kocijančič A, Mrevlje F. *Interna medicina*. 2nd ed. Ljubljana: EWO in DZS; 1998. p. 409–13.
30. 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.
31. Trowbridge B, Burt RW. Colorectal cancer screening. In: Guillem JG, Sigurdson ER. Colorectal cancer. *Surg Clin N Am* 2002; 82: 943–58.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Sørensen O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal – occult blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467–71.
36. Pignone M, Campbell MK, Carr C, Philips C. Meta-analysis of dietary restriction fecal occult blood testing. *Eff Clin Prac* 2001; 4: 150–6.
37. Miller J, Fras Z, Heijnen S. Slovene guidelines manual. HSMF Project. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje; 2003.
38. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developers' handbook. Edinburgh: SIGN; 2001.
39. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of colorectal cancer: A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2003.
40. McGregor SE, Hilsden RJ, Murray A, Bryant HE. Colorectal cancer screening: practices and opinions of primary care physicians. *Prev Med* 2004; 39: 279–85.
41. Kramberger J. Zgodnje odkrivanje kolorektalnega karcinoma. In: Kersnik J. Poškodbe v osnovnem zdravstvu. 5. Kokaljevi dnevi. Kranjska Gora: Združenje zdravnikov družinske medicine SZD; 2005. p. 6.
42. 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: 63–76.
43. Štabuc B. Presejanje za rak debelega črevesa in danke v Sloveniji. In: Repše S, Štor Z. Kirurgija raka debelega črevesa in danke – standardi in novosti. Zbornik simpozija. Ljubljana: Kirurška šola, Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Klinični center Ljubljana; 2006. p. 21–9.
44. Žerdin M, Koželj M, Skok P. Rak debelega črevesa in danke – preprečevanje in presejanje. *Zdrav Vestn* 2006; 75: 29–37.