

## Odkrivanje in preprečevanje zgodnjih oblik raka debelega črevesa in danke

Borut Štabuc

Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, Klinični center Ljubljana, Slovenija

**Izhodišča.** Rak debelega črevesa in danke (RČD) je eden najpogostejših rakov v razvitem svetu. 35% vseh rakov DČD nastane zaradi prirojene nagnjenosti, ostali pa zaradi posrednega ali neposrednega vpliva okolja in načina življenja. V diagnostičnem postopku sta na prvem mestu natančna anamneza in klinični pregled. Hemotest, test na prikrito krvavitev ima pomembno vlogo pri presejanju. Kolonoskopija je najpomembnejša diagnostična metoda, ki omogoča natančen pregled sluznice črevesa in biopsični odvzem tkiva ter polipov za histološko preiskavo. Rentgenske in ultrazvočne preiskave so pomembne pri določanju predoperativnega stadija bolezni.

**Zaključki.** Pri ogroženih skupinah ljudi lahko zbolewnost in umrljivost zaradi raka debelega črevesa in danke zmanjšamo le z rednimi kolonoskopskimi pregledi po najnovejših mednarodnih priporočilih.

**Ključne besede:** debelo črevo in danka, novotvorbe – preprečevanje in nadzor; debelo črevo, polipi; kolonoskopija

### Uvod

Rak debelega črevesa in danke (DČD) je najpogostejši rak v razvitem svetu in v Sloveniji<sup>1</sup>. V Sloveniji incidenca raka DČD v zadnjih petdesetih letih stalno narašča. Strm porast incidence opazamo v zadnjih petnajstih letih, ko se je le ta podvojila. Med letom 1993 in 1997 je bila povprečna incidenčna stopnja raka DČD 48,2/100.000 moških in 41,7/100.000 žensk, med letoma 1998 in 2002 pa 62,7/100.000 moških in 46,9/100.000 žensk. Leta 1998 je bilo po

podatkih Registra raka za Slovenijo 684 novih primerov raka DČD (372 pri moških in 312 pri ženskah). Leta 2003 je bilo 1215 novih primerov raka DČD (684 pri moških in 531 pri ženskah). V tem letu je bila incidenca raka DČD 69,9/100.000 moških in 52/100.000 žensk<sup>2,3</sup>.

Zbolewnost narašča s starostjo prebivalcev, saj je opazen strm dvig incidence po 45 letu starosti. Leta 2003 smo ugotovili 46 primerov raka DČD pri moških mlajših od 50 let in 30 primerov pri ženskah mlajših od 50 let. Največ primerov raka DČD pri moških je bilo registriranih po 70. letu starosti (322 novih primerov). V starosti 50 do 70 let je bilo registriranih 310 novih primerov. Pri ženskah je bilo največ primerov raka DČD registriranih po 70. letu starosti

Avtorjev naslov: prof. dr. Borut Štabuc, dr.med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, SPS Interna klinika, Klinični center, Japljeva 2, 1525 Ljubljana, Slovenija; telefon: +386 1 522 2113; faks: +386 1 433 41 90; e-pošta: borut.stabuc@kclj.si

(284 novih primerov). V starosti med 50 in 70 let je bilo registriranih 216 novih primerov raka<sup>3</sup>.

Relativno 5-letno preživetje bolnikov z rakom DČD se postopoma izboljšuje, predvsem zaradi večjega odstotka zdravljenih bolnikov, izboljšanja operacijskih tehnik, pooperativne nege in sodobnejšega onkološkega zdravljenja. Stadij bolezni ob diagnozi, ki je najpomembnejši napovedni dejavnik za preživetje, se v zadnjih letih ni bistveno spremenil. Zato je glede na podatke študije EUROCARE preživetje naših bolnikov še vedno pod evropskim povprečjem<sup>4</sup>. Leta 2003 je imelo lokalno omejenega raka 14% bolnikov, lokalno napredovalega (zasevki v občrevesnih bezgavkah) 60% in raka z zasevki v oddaljenih organih 26% bolnikov. 5-letno preživetje bolnikov z lokalno omejenim rakom je skoraj 100%, bolnikov z lokalno napredovalim rakom 50%, bolnikov z zasevki v oddaljenih organih pa je manjše od 10%<sup>3</sup>.

Preživetje naših bolnikov lahko izboljšamo le z boljšo zgodnjo diagnostiko in s presejanjem. Glede na izkušnje s presejanjem drugih rakov bomo s presejanjem raka DČD na nivoju cele države pričeli šele čez nekaj let. Vendar moramo že sedaj osvestiti laično in strokovno javnost o pomenu zgodnje diagnostike raka DČD, še posebej pri bolj ogroženih skupinah ljudi.

### **Etiopatogeneza raka debelega črevesa in danke**

Genetske<sup>5,6</sup>, eksperimentalne<sup>7</sup> in epidemiološke raziskave<sup>8</sup> kažejo, da rak DČD nastane zaradi prirojene nagnjenosti in zaradi dejavnikov okolja. Meta analiza 27 kliničnih raziskav je pokazala, da so družinska obremenjenost z rakom DČD in dedno pogojene bolezni z adenomatoznimi polipi, kot sta družinska adenomatozna polipoza debelega črevesa in družinski ne-

polipozni tip raka vzrok za nastanek 35% vseh rakov DČD. 65% vseh rakov nastane zaradi neposrednih in posrednih škodljivih dejavnikov okolja in načina življenja<sup>9</sup>. Do sedaj niso dokazali, da tveganje za rakom DČD bistveno povečuje energetska bogata prehrana, ki vsebuje veliko mesa, maščob in beljakovin, in da tveganje za rakom zmanjšuje prehrana z žitaricami, zelenjavo in sadjem, ki vsebuje veliko vlaknin in vitaminov A, C, D ter kalcija. Raziskovalci niso enotnega mnenja glede škodljivega vpliva alkohola na pojavljanje raka, bolj ga povezujejo s kajenjem in zmanjšano telesno dejavnostjo<sup>10</sup>.

Populacijske raziskave so odkrile, da ima 40 do 50% ljudi starejših od 50 let polipe v debelem črevesu in da s starostjo njihovo število narašča. Najpogostejši polipi v debelem črevesu so adenomi, ki jih uvrščamo med prekancerozne lezije. Večina kolorektalnih rakov nastane iz adenomov, ki so lahko polipoidni, širokobazni, sesilni ali vgreznjeni. Lahko so solitarni ali multifokalni. Po definiciji so vsi adenomi displastični. Histološko se delijo v tubularne, tubolovilozne, vilozne in široko bazne ali vgreznjene lezije. Glede na stopnjo displazije jih po WHO delimo v adenome z nizko stopnjo displazije, v adenome z visoko stopnjo displazije in adenome z invazivnim rakom. Tveganje za raka je odvisno od histološke zgradbe, velikosti in stopnje displazije v adenomu. Tveganje za raka je pri adenomih manjših od 1cm 1%, pri adenomih velikih 1 do 2 cm 10% in pri adenomih večjih od 2 cm 20 do 53%. V 15 letih maligno alterira 5% adenomov z nizko stopnjo displazije in 27% adenomov z visoko stopnjo displazije, ki so manjši od 1cm ter 25 do 85% viloznih adenomov (11).

*Hiperplatične polipe* po novi WHO klasifikaciji zaradi mutacij v onkogenih in zaviralnih genih uvrščamo v prekanceroze. Običajno so manjši od 5 mm, so sesilni in

se v 15 do 86% pojavljajo predvsem v sigmi in danki. Zelo redko maligno alterirajo. Mešane hiperplastično adenomatozne polipe najdemo v 0,6 do 36% adenomatoznih polipih. Normalne ali displastične aberantne spremembe v kriptah (aberant crypt foci) nastajajo v zgodnjem obdobju kancerogeneze<sup>11</sup>.

Med adenome z *invazivnim rakom* uvrščamo *carcinoma in situ* in *intramukozni rak*, ki ne metastazirata ter *invazivni rak*. *Maligni polip* je adenom z rakom, ki ne glede na odstotek preraščenosti polipa z rakom, raste preko muskularis mukoze v submukozo<sup>11</sup>.

*Žlezni rak* (adenokarcinom) predstavlja 90% vseh kolorektalnih rakov. Če je v karcinomu več kot polovica mucinozne oziroma pečatnocelične komponente, govorimo o *mucinoznem* (koloidnem) in *pečatnoceličnem karcinomu*. Redkejši so *skvamozni* (epidermoidni), *adenoskvamozni*, *drobnocelični* in *nediferencirani* karcinom. Glede na stopnjo malignosti jih delimo v gradus 1 (dobro diferencirani), gradus 2 (srednje diferencirani), gradus 3 (slabo diferencirani) in gradus 4 (nediferencirani).

## Diagnostični postopki in zamejitev bolezni

### Anamneza

V diagnostičnem postopku je na prvem mestu natančna družinska in osebna anamneza. S pomočjo usmerjene anamneze ugotovimo morebitne nevarnostne in morebitne dednostne dejavnike. Pri vsakem bolniku, starejšem od 40 let, ki ima anemijo zaradi pomanjkanja železa, neznačilne bolečine v trebuhu, spremembe v defekacijskem ritmu in ki je opazil kri na blatu, moramo posumiti na raka. Pregled s prstom je poleg splošnega kliničnega pregleda sestavni del kliničnega pregleda. Z enostavno in nebolečo preiskavo lahko ugotovimo več kot 30% vseh rakov DČD.

### Hemotest

S hemotestom odkrivamo prikrite (okultne) krvavitve v blatu. Krvavitve iz tumorja so pogosto le občasne, zato moramo test ponoviti vsaj 3-krat. Bolniki morajo 2 do 3 dni pred testom uživati hrano, ki ne vsebuje rdečega mesa ali živil bogatih s krvjo, sadja in zelenjave, ki vsebuje veliko C vitamina, ne smejo jemati nesteroidnih protivnetnih zdravil in aspirina. Priporočamo pa uživanje veliko stročnic in žitaric, ki lahko mehanično povzročijo krvavitev iz polipov. Negativen rezultat ne pomeni, da bolnik nima raka in da ob kliničnem sumu na raka ni potrebna nadaljnja diagnostika. Zadnji rezultati velikih kliničnih raziskav so pokazali, da je hemotest negativen pri 20 do 30 % bolnikov z rakom DČD in pri 80 % bolnikov z adenomatoznimi polipi. Hemotest je pozitiven pri 1 do 5% neselekcioniiranih oseb starejših od 50 let. Pozitivna reakcija testa je indikacija za nadaljnjo endoskopsko diagnostiko. Med preiskovanci s pozitivnim hemotestom ugotovimo raka pri 2 do 10% in adenome pri 20 do 30%. Hemotest najpogosteje uporabljamo v presejanju. Pozitivna reakcija se pojavi v prisotnosti 10 ali več  $\mu\text{g Hb/g}$  blata, kar je približno 5-krat več od povprečne fiziološke izgube krvi<sup>12,13</sup>.

### Laboratorijske preiskave krvi

S krvnimi preiskavami ne moremo ugotoviti bolezni. Spremembe v celotni krvni sliki, diferencialni beli krvni sliki in sedimentaciji eritrocitov so neznačilne. Med tumorskimi označevalci je edino karcinoembrionični antigen (CEA) klinično pomemben, vendar je zvišan le pri 60 % bolnikov z rakom DČD. Karboanhidratni antigen 19-9 (CA 19-9) je zvišan le pri 20 do 40% bolnikov. Zaradi premajhne občutljivosti in specifičnosti CEA in CA 19-9 ne uporabljamo v zgodnji diagnostiki ali kot presejalni test za odkrivanje asimptomatskih bolnikov.

**Tabela 1.** Stadij črevesnega raka po UICC TNM klasifikaciji

Stadij	T (tumor)	N (bezgavke)	M (zasevki)	Dukes
I.	T1, T2	N 0	M 0	A
II.	T3, T4	N 0	M 0	B
III.	Vsak T	N 1, N 2	M 0	C
IV.	Vsak T	Vsak N	M 1	D

### Endoskopska diagnostika

Endoskopija debelega črevesa in danke (rektoskopija, sigmoidoskopija, kolonoskopija) je najbolj pomembna diagnostična metoda v odkrivanju raka DČD. Omogoča natančen pregled sluznice črevesa in biopsični odvzem tkiva ter polipov za histološko preiskavo. S pomočjo endoskopije lahko opišemo velikost in lego tumorja ter obliko tumorske rasti. Velike multicentrične raziskave so pokazale, da je le pri 5 % kolonoskopskih preiskav mogoč lažno negativen rezultat. Pri kolonoskopiji je potrebna natančnost predvsem pri izvlačenju kolonoskopa. Ta del preiskave mora v povprečju trajati dalj kot 7 minut<sup>14</sup>.

Endoluminalni endoskopski ultrazvok uporabljamo v specializiranih ustanovah za določitev lokalne razširjenosti raka, kar je pomembno pri načrtovanju zdravljenja.

### Rentgenske in ultrazvočne preiskave

Dvojno kontrastne irigografije zaradi velikega odstotka lažno negativnih rezultatov in zaradi tega, ker ne omogoča histološke potrditve bolezni, le redko uporabljamo v diagnostiki raka DČD. Z ultrazvočno preiskavo trebuha ali z računalniško tomografijo lahko odkrijemo večje tumorje v trebuhu ter zasevke v abdominalnih bezgavkah in jetrih. Vendar to ni preiskava za zgodnje odkrivanje raka.

V zadnjem času pri odkrivanju raka DČD uporabljamo tudi virtualno kolonoskopijo. To je tridimenzionalna računalniška tomografija, ki skupaj s kolonografijo

omogoča natnačno lokalizacijo tumorja v črevesu.

Stopenjsko diagnostiko prikazujemo na sliki 1.

### TNM klasifikacija in zamejitev bolezni

Rak DČD običajno raste infiltrativno, zaseva limfogeno v bezgavke in hematogeno v druge organe, najpogosteje v jetra. Za izbiro primerne načina zdravljenja in napovedovanja poteka bolezni je potrebna enotna klasifikacija bolezni. Danes največ uporabljamo UICC TNM klasifikacijo, s katero opredelimo globino vraščenja tumorja oziroma preraščanja črevesne stene, zasevke v regionalnih bezgavkah in oddaljene zasevke (Tabela 1). T1 pomeni, da tumor vrašča v submukozo, T2 pomeni, da tumor vrašča v mišične sloje črevesne stene (lamino muscullaris proprio), T3 pomeni, da tumor raste preko mišičnega sloja v perikolično perirektalno maščevje. T4 pomeni, da tumor prerašča steno črevesa, sega preko seroze in vrašča v sosednje organe. N0 pomeni, da ni zasevkov v regionalnih bezgavkah, N1 pomeni, da so zasevki v eni do treh regionalnih bezgavkah, N2 pomeni, da so zasevki v štirih ali več regionalnih bezgavkah. M0 pomeni, da ni oddaljenih zasevkov, M1 pomeni oddaljene zasevke.

Pri napovedi poteka bolezni je pomembna tudi R klasifikacija, ki se nanaša na ostanek tumorja po operaciji in opredeli radikalnost operacije: R0 ni ostanka tumorja,

R1 mikroskopski ostanek, R2 makroskopsko viden ostanek.

pored ali vsakih 5 do 10 let kolonoskopijo. Bolnikom, ki so imeli kolonoskopijo, ne delamo hemotestov vsaj 5 let<sup>15-17</sup>.

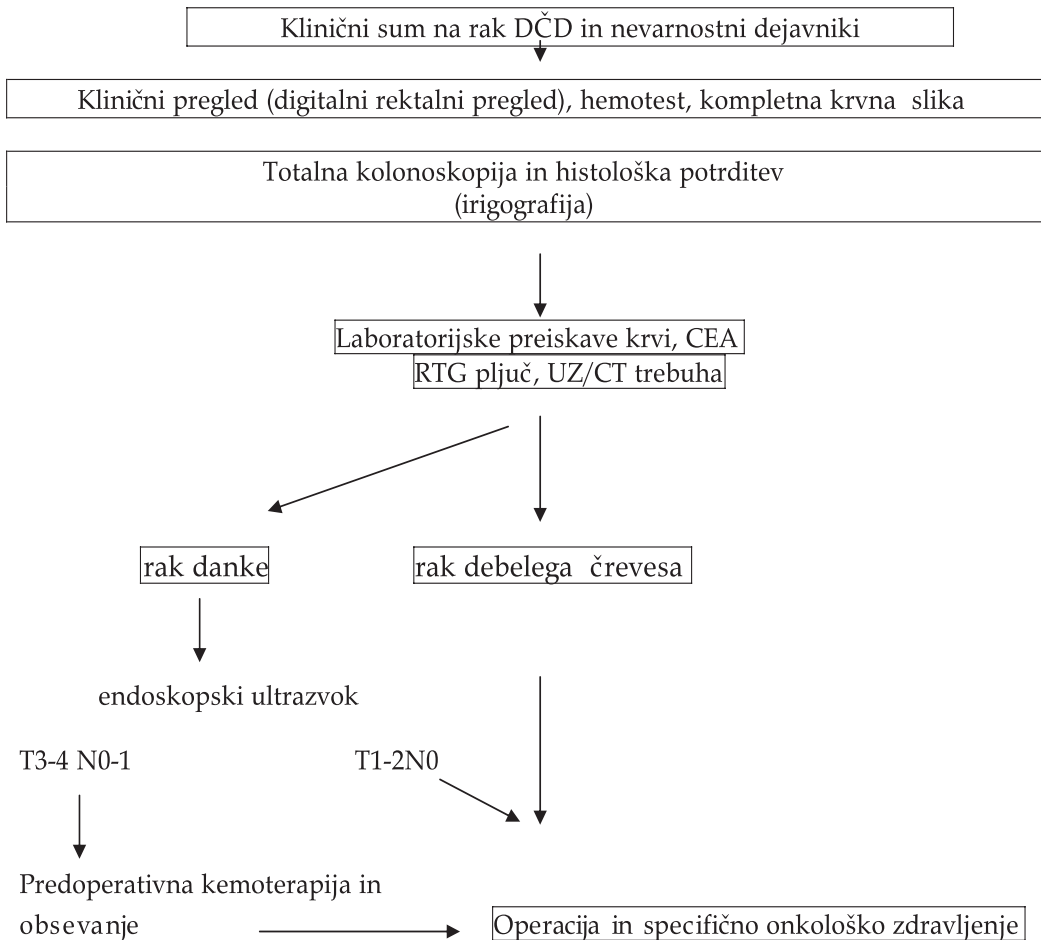
### Priporočila za zgodnje odkrivanje raka pri ogroženih skupinah ljudi

*Starejši od 50 let brez drugih dejavnikov tveganja*

Starejšim od 50 let, ki nimajo dejavnikov tveganja za raka DČD priporočamo, da jim enkrat letno naredijo hemotest 3-krat za-

### *Familiarna adenomatozna polipoza*

Familiarna adenomatozna polipoza (FAP) je avtosomna dominantna bolezen, ki nastane zaradi mutacije APC gena. Rak nastane pri vseh bolnikih z mutacijo gena. Če je adenomatoznih polipov več kot 100, je diagnoza potrjena. Pri manjšem številu bolnikov z atenuiranim tipom FAP, kjer ugotovimo



**Slika 1.** Stopenjska diagnostika, zamejitev in zdravljenje raka DČD.

mutacijo kodona 3 in 5, je lahko le 20 do 100 adenomatoznih polipov, ki so običajno v ascendentnem delu debelega črevesa. Pri družinah s FAP priporočamo genetsko testiranje in redne kolonoskopske kontrole. Pri otrocih staršev z FAP naredimo prvo kolonoskopijo pri 12 do 15 letih, od tedaj dalje pa enkrat letno. Pri adenomih z displazijo III. stopnje je potrebno kirurško zdravljenje. Po 30. letu starosti tistim z multiplimi adenomi naredimo totalno kolektomijo z ileorekto anastomozo ali ileostomo<sup>15-17</sup>.

#### *Sindrom nepolipoznega družinskega raka*

Sindrom nepolipoznega družinskega raka (HNPCC) je avtosomna dominantna dedna dovzetnost za raka z visoko penetranco. Bolezen potrdimo klinično po amsterdamskih kriterijih ali z ugotavljanjem genskih mutacij MMR genov in MSI. Amsterdamski kriteriji za določitev HNPCC so: vsaj trije sorodniki imajo rak DČD, eden od sorodnikov je sorodnik v prvem kolenu, prizadeti sta vsaj dve zaporedni generaciji, eden od sorodnikov je bil ob diagnozi mlajši od 50 let, FAP moramo izključiti. Pri potomcih staršev s HNPCC naredimo prvo kolonoskopijo pri 25. letu starosti, oziroma pri 5 let mlajši starosti obolenja najmlajšega člana v družini. Ponavljamo jo na 2 do 3 leta. Če odkrijemo adenomatozne polipe, je potrebno kolonoskopsko kontrolo opraviti vsako leto<sup>15-17</sup>.

#### *Adenomatozni polipi*

Odstraniti moramo vse polipe. Po popolni odstranitvi hiperplastičnih polipov naredimo ponovno kolonoskopijo čez 10 let.

Pri ljudeh z enim ali dvema adenomatoznima polipoma, ki sta manjša od 1cm in imata nizko stopnjo displazije, naredimo ponovno kolonoskopijo čez 5 let.

Pri ljudeh z več kot 3 adenomatoznimi polipi, od katerih je eden večji od 1 cm ali

pri ljudeh, ki imajo manj kot 10 adenomatoznih polipov velikosti do 1cm, naredimo ponovno kolonoskopijo po 3 letih.

Pri ljudeh z več kot 10 adenomatoznimi polipi ali viloznim tipom adenoma ali z visoko stopnjo displazije naredimo ponovno kolonoskopijo v dveh do treh letih.

Pri širokobaznih polipih, ki so bili odstranjeni po delih ali pri nepopolno odstranjenih polipih, naredimo ponovno kolonoskopijo čez 2 do 6 mesecev.

Če ob ponovni kolonoskopiji ne odkrijemo novih polipov, naredimo naslednjo kolonoskopijo vsakih 5 let oziroma po presoji endoskopista prej<sup>18</sup>.

#### *Sorodniki bolnikov z rakom debelega črevesa in danke ali ljudi s polipi*

Če je imel eden od staršev rak DČD, se verjetnost za raka DČD pri sorodnikih v prvem kolenu poveča za 2 do 3-krat. Če sta imela oba starša raka DČD, se verjetnost za raka DČD pri sorodnikih v prvem kolenu poveča za 3 do 4-krat. Če je imel eden od staršev rak DČD pred 50 letom starosti, se verjetnost za raka DČD pri sorodnikih v prvem kolenu poveča za 3 do 4-krat. Pri sorodnikih bolnikov za rakom DČD v drugem ali tretjem kolenu se verjetnost za raka DČD poveča za 1,5-krat. Če je imel eden od staršev adenomatozne polipe, se verjetnost za raka DČD pri sorodnikih v prvem kolenu poveča za 2-krat.

Sorodnikom bolnikov z rakom DČD ali z adenomatoznimi polipi v prvem kolenu ali sorodnikom bolnikov z rakom DČD v drugem kolenu, kjer je bila bolezen odkrita po 60 letu starosti, naredimo prvo kolonoskopijo v starosti 40 let. Sorodnikom bolnikov z rakom DČD ali z adenomatoznimi polipi, kjer sta zbolela več kot 2 bolnika v prvem kolenu ali sorodnikom bolnikov z rakom DČD ali adenomatoznimi polipi, kjer je zbolel eden bolnik v prvem kolenu in so bili mlajši od 60 let, naredimo prvo kolonoskopijo v starosti

40 let oziroma 10 let prej, kot je bila starost bolnika ob diagnozi. Če pri prvi kolonoskopiji nismo odkrili polipov, naredimo naslednje kolonoskopije vsakih 5 let<sup>17</sup>.

#### *Bolniki, ki so bili zdravljeni zaradi raka debelega črevesa in danke*

Bolnike, kjer pred radikalno operacijo ni bila narejena totalna kolonoskopija, napotimo na prvo kontrolno kolonoskopijo najkasneje 6 mesecev po operaciji. Bolnike, kjer je bila pred operacijo narejena totalna kolonoskopija, napotimo na prvo kontrolno kolonoskopijo čez tri leta. V primeru normalnega kolonoskopskega izvida naredimo naslednje kolonoskopije vsakih 5 let<sup>17</sup>.

#### *Bolniki s kronično vnetno črevesno boleznijo*

Pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ali Crohnovo boleznijo naredimo prvo kolonoskopijo po 8 do 10 letih bolezni, ki je prizadela ves kolon ali po 15 letih pri bolnikih, kjer je bolezen omejena le na levi kolon. Kolonoskopijo ponavljamo v obdobju enega do dveh let. Po 20 letih bolezni je kolonoskopija potrebna vsako leto. Pogostost kolonoskopskih pregledov in indikacije za operacijo določa stopnja displazije črevesne sluznice. Kolonoskopijo napravimo v obdobju mirovanja boleznim<sup>16,17</sup>.

### **Zaključki**

Preživetje in zdravljenje raka DČD je odvisno od stadija bolezni, radikalnosti operacije, tumorskih karakteristik (stopnja malignosti, histološki tip tumorja, limfatična in perinevralna invazija) in od serumske koncentracije CEA. Kemoterapija in obsevanje pomembno izboljšata in podaljšata preživetje. Vendar lahko umrljivost pomembno zmanjša le presejanje in zgodnje odkrivanje bolezni, še posebej pri bolj ogroženi skupini ljudi.

### **Literatura**

1. Shike M, Winawer SJ, Greenwald PH, Bloch A, Hill MJ, Swaroop SV. Primary prevention of colorectal cancer. The WHO Collaborating Centre for the Prevention of Colorectal Cancer. *Bull World Health Organ* 1990; **68**: 377-85.
2. Pompe Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. *Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1983-1997*. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo; 2003.
3. *Incidenca raka v Sloveniji 2003*. Ljubljana: Onkološki inštitut – Register raka za Slovenijo; 2006.
4. Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, et al. Survival of cancer patients in Europe: the EURO-CARE-3 study. *Ann Oncol* 2003; **14**(Suppl 5): 1-155.
5. Willett W. The search for the causes of breast and colon cancer. *Nature* 1989; **338**: 389-94.
6. Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; **61**: 759-67.
7. Reddy B, Engle A, Katsifis S, Simi B, Bartram HP, Perrino P, et al.: Biochemical epidemiology of colon cancer: effect of types of dietary fiber on fecal mutagens, acid, and neutral sterols in healthy subjects. *Cancer Res* 1989; **49**: 4629-35.
8. Potter JD. Reconciling the epidemiology, physiology, and molecular biology of colon cancer. *JAMA* 1992; **268**: 1573-7.
9. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 2992-3003.
10. Friedenreich CM. Physical activity and cancer prevention: From observation to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; **10**: 287-301.
11. Fenoglio-Preiser C, Noffsinger AE. Pathology of colorectal cancer. In: Rustgi AK, editor. *Gastrointestinal cancer*. New York: Saunders 2003. p. 429-551.
12. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1365-71.
13. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; **348**: 1472-7.

14. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; **137**: 129-31.
15. Gadžijev EM, Markovič S, Orel J, Pegan V, Repše S, Štabuc B, Vovk M. *Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil*. Repše S, editor. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije; 1997.
16. Markovič S, Repše S, Heijnen S, Pegan V, Primic-Žakelj M, Salobir U, Štabuc B. *Management of Colorectal Cancer; A national clinical guideline*. Ljubljana; Ministrstvo za zdravstvo R Slovenije; 2003.
17. American Gastroenterological association. Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; **124**: 1-34.
18. Winawer SJ, Zauber A, Rex D, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy; a consensus update by the US Multisociety Task Force on Colorectal Cancer and American Cancer Society. Digestive disease week, Scientific sessions handouts. Los Angeles; 2006. p. 281-3.