

Metode skrininga kolorektalnog karcinoma

Popović Dušan^{1,2}, Alempijević Tamara^{1,2},
Kovačević Nada^{1,2,*}, Špuran Milan¹, Tomić Dragan^{1,2},
Đuranović Srđan^{1,2}, Krstić Miodrag^{1,2}

¹Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Klinički centar Srbije, Beograd

²Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu *u penziji

Apstrakt

Kolorektalni karcinom je veliki socijalno-medicinski problem. Potpuno izlečenje se može postići jedino ukoliko se bolest dijagnostikuje u ranim stadijumima, što se postiže skrining metodama. Studije su pokazale da skrining metode smanjuju incidenciju i mortalitet od kolorektalnog karcinoma. Metode koje se koriste za skrining kolorektalnog karcinoma se mogu podeliti na testove koji omogućavaju detekciju karcinoma (test na okultno krvarenje i fekalni DNA test) i morfološke testove koji omogućavaju dijagnostiku karcinoma ili adenomatoznih polipa (fleksibilna sigmoidoskopija, kolonoskopija, irigografija, CT kolografija). Kod osoba sa srednjim rizikom od obolevanja, skrining započinje sa 50 godina i sprovodi se na jedan od sledećih načina: testom na okultno krvarenje u stolici (svakih godinu dana), fleksibilnom sigmoidoskopijom (svakih 5 godina), kolonoskopijom (svakih 10 godina), irigografijom (svakih 5 godina) ili CT kolografijom (svakih 5 godina). Kolonoskopija je preferirana metoda, a koristi se i kao potvrдна metoda, ukoliko je nalaz bilo koje druge metode pozitivan.

Ključne reči: kolorektalni karcinom, skrining, adenoma, test na okultno krvarenje, kolonoskopija

Uvod

Kolorektalni karcinom (KRK) je jedan od najčešćih epitelnih tumora u humanoј patologiji. To je treći najčešći karcinom kod muškaraca, a drugi kod žena. U odnosu na mortalitet, kod muškaraca se nalazi na drugom mestu, a kod žena na trećem (1, 2). Najčešći je u Australiji i Novom Zelandu, Evropi i Severnoj Americi, gde mu se incidencija kreće od 21.0 do 45.7 na 100, 000. Najmanja incidencija je zabeležena u središnjoj Africi (3.3 za žene i 4.3 na 100, 000 za muškarce)¹.

U Srbiji, KRK se po incidenciji i mortalitetu nalazi na drugom mestu kod muškaraca i trećem kod žena. Evidentan je porast njegove incidencije, od 1999. do 2009.godine, kod muškaraca (27.5-39.9) i kod žena (16.4-21.1) na 100,000³.

Uglavnom se nalazi kod osoba posle 60 godine života, a rizik od njegovog nastanka raste posle 40 godine života³.

Colorectal cancer screening methods

Popovic Dusan^{1,2}, Alempijevic Tamara^{1,2},
Kovacevic Nada^{1,2,*}, Spuran Milan¹, Tomic Dragan^{1,2},
Djuranovic Srdjan^{1,2}, Krstic Miodrag^{1,2}

¹Department of gastroenterology and hepatothology, Clinical center of Serbia, Belgrade

²Medical Faculty Uneversity of Belgrade *retired

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is an important social and medical problem. Complete recovery can be achieved only if the disease is diagnosed in the early stages, most common by screening methods. Studies have shown that screening methods reduce the incidence and mortality of colorectal cancer. The methods for colorectal screening can be divided into tests that allow the detection of cancer (fecal occult blood test and fecal DNA test) and morphological tests that allow diagnosis of cancer or adenomatous polyps (flexible sigmoidoscopy, colonoscopy, double contrast barium enema, CT colography). In people with average risk of disease, screening begins at 50 years and performed on one of the following: fecal occult blood test (every year), flexible sigmoidoscopy (every 5 years), colonoscopy (every 10 years), double contrast barium enema (every 5 years) or CT colography (every 5 years). Colonoscopy is the preferred method, and is used as a confirmatory method, if the any other methods was positive.

Key words: colorectal cancer, screening, adenomas, fecal occult blood test, colonoscopy

U najvećem broju slučajeva KRK nastaje transformacijom adenomatoznih polipa, dok se veoma retko javlja de novo. Za proces transformacije adenoma u karcinom potrebno je da prođe 7-10 godina⁴. Tako dugačak latentni period omogućava da se otkrije i otkloni premaligni adenom u ranom stadijumu, kada su i izgledi za izlječenje najveći. Detekcija i otklanjanje premalignih adenoma smanjuje incidenciju kolorektalnog karcinoma⁵. Petogodišnje preživljavanje za rane stadijume karcinoma je više od 90%, u odnosu na 5-godišnje preživljavanje uznapredovalog karcinoma gde je ono ispod 10%⁶.

Skrining predstavlja skup mera i postupaka, pomoću kojih se postiže rano otkrivanje nekog oboljenja. Svetska zdravstvena organizacije je 1968. godine, postavila kriterijume koje treba da ispunjava neko oboljenje da bi se za njega uveo program skrininga, i to su: da je oboljenje važan socijalno-medicinski problem; da za oboljenje obuhvaćeno skriningom postoji adekvatna terapija; da su skrining metode dostupne i prihvatljive za ispitanike; da su bolesti asimptomatske u ranom stadijumu i da je poznata prirodna evolucija bolesti; prihvatljiva cena i postojeći program praćenja⁷.

KRK je odličan kandidat za program skrininga, zbog visoke učestalosti, poznate prirodne evolucije bolesti i dostupnih metoda za lečenje ukoliko se otkrije u ranim stadijumima⁸. Skrining KRK se može obavljati pomoću: testa na okultno krvarenje (FOBT), fleksibilne sigmoidoskopije, kolonoskopije, CT kolografije (virtuelne kolonoskopije), irigografije sa dvojnim kontrastom (IDK) i testa na defektnu DNA u stolici⁹. Metode koje se koriste za skrining kolorektalnog karcinoma se mogu klasifikovati na testove koji omogućavaju primarno detekciju kancera (FOBT i fekalni DNA test) i morfološke testove koji omogućavaju dijagnostiku karcinoma ili adenomatoznih polipa (endoskopske i radiološke metode)^{10, 11}. Pored primarnog cilja (rano otkrivanje KRK), primena skrininga ima pozitivan efekat i na kvalitet života ispitanika, i to naročito na domene: mentalno zdravlje, vitalnost i emocionalnu uloga¹².

U odnosu na rizik od obolevanja populacija se može stratifikovati u dve grupe i to: osobe sa visokim rizikom od obolevanja i osobe sa srednjim rizikom od obolevanja. U kategoriju osoba sa visokim rizikom za nastanak kolorektalnog karcinoma spadaju osobe sa naslednim familijarnim sindromima (familijarna adenomatozna polipoza, Gardnerov sindrom, Turcotov sindrom, nasledni nepolipozni KRK), dugotrajnim hroničnim ulceroznim kolitisom, Kronovom bolešću kolonične lokalizacije i porodičnom anamnezom opterećenom KRK-om, u prvom stepenu srodstva. Kod ove populacije KRK ima tendenciju da se razvija u ranijim godinama života, a evolucija adenoma u karcinom se javlja sa kraćim latentnim periodom. U grupu sa srednjim rizikom od obolevanja spadaju asimptomatske osobe, oba pola, koje imaju preko 50 godina. Njihova lična i porodična anamneza nije opterećena KRK ili kolorektalnim adenomima i ne boluju od inflamatorne bolesti creva¹³. Približno 30% osoba ima povećan rizik za obolevanje od KRK-a, a ostalih 70% stanovništva imaju umeren rizik za obolevanje¹³.

Test na okultno krvarenje

Test na okultno krvarenje u stolici (FOBT) predstavlja metodu kojom se dokazuje prisustvo krvi u stolici, koja se inače ne vidi „golim okom“. U upotrebi su gvajak-bazirani testovi, imunohemijski testovi ili fluorometrijski kvantitativni esej. Princip gvajak baziranih testova zasniva se na detekciji peroksidazne aktivnosti hema hemoglobina, u čijem prisustvu dolazi do oksidacije gvajak-kiseline te indikator menja boju u plavo, što predstavlja pozitivnu reakciju¹¹. S obzirom da je reč o nespecifičnom testu, pozitivnu reakciju može prouzrokovati i bilo koja hrana koja sadrži peroksidazu ili pseudoperoksidazu, kao i nesteroidni antiinflamatorni lekovi. Inhibiciju gvajak reakcije prouzrokuje i vitamin C¹⁴. Fekalni imunohemijski test (FIT) se bazira na prisustvu antitela specifičnih za humani hemoglobin i za razliku od gvajak baziranih testova, na njega ne utiču ni dijeta ni lekovi¹⁴. Očitavanje rezultata testa je automatizovano, te je moguće sprovesti standardizaciju metode. FIT testovi su sada i komercijalno dostupni.

U više studija je dokazano da je primena FOBT udružena sa smanjenjem mortaliteta od KRK-a za 15-33 %^{15,16}. Senzitivnost FOBT za kolorektalni karcinom i posebno za kolorektalni adenom je niska, zato što neke lezije uopšte ne krvare, dok druge intermitentno krvare, te ne mogu biti detektovane na ovaj način. Senzitivnost gvajak-baziranog FOBT za kolorektalnu neoplaziju iznosi od 30 do 50 %, uz specifičnost 93-96%¹⁵. U sistematskom prikazu Lee i sar. se navodi da godišnje ili dvogodišnje testiranje sa gvajak baziranim testovima, omogućavaju senzitivnost od 12.9 do 85% za kolorektalni karcinom, odnosno 4-33%

za uznapredovalu neoplaziju, pri čemu je specifičnost preko 80%¹⁰. Inače, imunohemijski testovi imaju bolji odnos senzitivnost i specifičnosti¹⁰.

Pacijenti sa pozitivnim rezultatom testa na okultno krvarenje imaju povećan rizik od KRK-a i moraju biti podvrgnuti kolonoskopskom pregledu⁵.

Prema aktuelnim vodičima, preporučuje se godišnja primena visoko senzitivnih gvajak baziranih ili fekal imunohemijskih testova za okultno krvarenje^{5,11,17,18}.

Fleksibilna sigmoidoskopija

Fleksibilna sigmoidoskopija ili rektosigmoidoskopija (FRSS) je endoskopska metoda pomoću koje se vrši eksploracija distalnog dela kolona, do lijenalne fleksure. Pregled se uglavnom obavlja do 60 cm od anokutane linije. Metoda se izvodi bez primene analgo-sedacije i zahteva samo pripremu kolona laksativima ili klizmama⁹.

Slučaj-kontrola studije su pokazale smanjenje incidencije, kao i mortaliteta od KRK-a za 50-80%². Ovo se odnosi samo na tumore koji su lokalizovani u delu kolona dostupnom FRSS. Rizik od razvoja KRK, na delovima kolona koji nisu eksplorisani nije smanjen. Signifikantan broj pacijenata sa uznapredovalom neoplazijom proksimalnog kolona nema slične promene na distalnom kolonu, koji je inače dostupan FRSS-u¹⁹. S obzirom da incidencija neoplazija proksimalnog kolona raste kod populacije ≥ 60 godina, u toj ciljnoj grupi kao metoda skrininga mora se koristiti kolonoskopija¹⁶.

Ukoliko se podaci o smanjenju mortaliteta od KRK-a primene na ceo kolon, u tom slučaju FRSS dovodi do redukcije mortaliteta za 30-43%¹⁰. Samo jedna FRSS, sprovedena kod pacijenata starosti između 55 i 65 godina, smanjuje incidenciju KRK za 23% i mortalitet za 31%². Procenat detekcije uznapredovale neoplazije je tri puta veći nakon sigmoidoskopije, nego nakon FOBT-a²⁰. Studije u kojima je kolonoskopija korišćena za procenu senzitivnosti FRSS-a, ukazale su da je njena senzitivnost 70%²¹.

U slučaju da je nalaz FRSS-a pozitivan u smislu postojanja malog polipa, odluka o pratećoj kolonoskopiji je individualna. Ukoliko se FRSS-om detektuje polip, a nakon toga se primeni kolonoskopija redukcija mortaliteta od KRK-a je čak 80%²². Kolonoskopija je preferirana metoda pregleda kolona, posle FRSS, ukoliko je pronađen najmanje jedan polip/adenom zato što dozvoljava i detekciju i uklanjanje sinhronih polipa. Faktori koji su udruženi sa porastom rizika od proksimalne uznapredovale neoplazije su: starost >60 godina, vilozna histologija distalnog adenoma ili njegova veličina ≥ 1 cm, multipli distalni adenomi i porodična anamneza opterećena KRK-om¹⁹. Pacijent sa bilo kojim od ovih faktora rizika mora se podvrgnuti kolonoskopiji. Takođe, postoje nesuglasice oko kliničke značajnosti hiperplastičnog polipa, koji nisu udruženi sa porastom rizika od proksimalnih neoplazija kolona ili proksimalnih uznapredovalih neoplazija u asimptomatskih osoba koji nisu bili podvrgnuti skriningu²³. Zbog toga, nalaz hiperplastičnog polipa FRSS-om nije indikacija za kolonoskopiju, sa izuzetkom pacijenata koji imaju hiperplastični polipozni sindrom, a koji je udružen sa porastom rizika od KRK-a²⁴.

Ne postoje validni podaci da je kombinacija FOBT svake godine i FRSS na 5 godina efikasnija u smanjenju mortaliteta od KRK-a, nego sama FRSS²¹.

FRSS se preporučuje kao metoda za skrining KRK, uz ponavljanje svakih 5 godina^{11,17}.

Kolonoskopija

Kolonoskopija je fiberoptička endoskopska metoda pomoću koje se vrši eksploracija celog kolona i terminalnog ileuma. Ona predstavlja invazivnu metodu pregleda, tehnički je zahtevna, često je neophodna primena analgo-sedacije, potrebna je ekstenzivna priprema debelog creva laksativima i udružena je sa komplikacijama²³. Međutim, pored toga što omogućava detekciju kolorektalne neoplazije, dostupno je izvođenje endoskopskih procedura tipa polipektomija i biopsija suspektnih promena. Inače, kolonoskopija je „zlatni standard“ za skrining KRK-a²⁵. Kolonoskopija sa polipektomijom smanjuje incidenciju KRK-a, za 76-90%²⁶.

Većina polipa detektovanih kolonoskopski u istom aktu mogu biti i uklonjeni. Maligni potencijal polipa zavisi od brojnih faktora, kao što su veličina, vilozna komponenta i dr. Naime, sve polipoidne lezije veličine ≥ 0.5 cm u dijametri moraju biti kompletno ekscidirane i poslate na PH verifikaciju. Nastanak karcinoma od

lezija koje su manje od 1 cm je retkost, ali je razumno otklanjanje svih malih lezija prilikom kolonoskopije izvedeni iz bilo koje indikacije²⁷. Ukoliko su ove lezije prekobrojne da bi se sve ukonile, korisno je uzimanje reprezentativnih uzoraka biopsije za PH analizu. Veliki sesilni polipi imaju najveći maligni potencijal i mogu dovesti do nastanka KRK-a, ako ostanu i mali fokusi rezidualnih polipa. Američko Udruženje za gastrointestinalnu endoskopiju preporučuje da se kod pacijenta kod kojih je urađena endoskopska polipektomija ovih lezija, a sumnja se da je postignuto kompletno odstranjenje adenomatoznog tkiva, moraju se ponavljati endoskopske polipektomije unutar 2-6 meseci do kompletnog uklanjanja. Ukoliko je nađeno rezidualno tkivo polipa, ono mora biti uklonjeno, ukoliko je to moguće, i još jednom treba proveriti kompletnost ekscizije unutar narednog šestomesečnog perioda¹⁷. U slučaju da je ekscizija kompletirana u prvom ili drugom intervalu praćenja, period narednih pregleda se individualizuje. Ukoliko uklanjanje velikog, sesilnog, polipa ne može biti kompletirano endoskopskim putem unutar 1-3 pregleda hirurška resekcija je apsolutno indikovana¹⁷.

Kolonoskopija ponavljana na 10 godina, se preporučuje kao metoda skrininga za KRK kod pacijenata sa srednjim rizikom za oboljevanje, a počev od 50 godine starosti^{11,17,18}.

Irigografija sa dvojnim kontrastom

Upotreba irigografije sa dvojnim kontrastom (IDK) se može koristiti za pregled kolona, ali uz mnogo manju senzitivnost od kolonoskopije i nemogućnost za izvođenje interventnih procedura (polipektomija, biopsija). U poređenju sa kolonoskopijom, ova metoda detektuje 53% adenomatoznih polipa veličine od 6-10 mm i 48% polipa veličine preko 10 mm²⁸.

Važeće preporuke savetuju primenu IDK, na svakih 5 godina, međutim, ova metoda se sve ređe primenjuje^{11,18}.

Virtuelna kolonoskopija

Virtuelna kolonoskopija (VK) predstavlja pregled kolona pomoću multidetektorske kompjuterizovane tomografije i naknadne softverske 3D-rekonstrukcije slike. Ovo je metoda sa malom učestalošću komplikacija, koja zahteva pripremu laksativima i distenzijom kolona²⁹.

U poređenju sa kolonoskopijom virtuelna kolonoskopija pokazuje senzitivnost od 39-94% i specifičnost 79-92% za polipe manje od 6 mm i senzitivnost 55-100% i specifičnost 94-98% za polipe veličine 10 mm i više^{30,31}.

Komparacijom IDK, VK i kolonoskopija kod pacijenata sa pozitivnim FOBT, hematohezijom, sideropenijskom anemijom i porodičnom anamnezom opterećenom KRK-om, ustanovljeno je da senzitivnost IDK iznosi 48%, VC 59%, a kolonoskopije 98%³².

VK se može koristiti, kao metoda skrininga kod pacijenata kod kojih optičku kolonoskopiju, nije moguće izvesti, ili je ista inkompletna³³. Kombinacija inkompletne kolonoskopije i VK, može kompletirati studiju skrininga kod 49% pacijenata³³.

Iako raniji vodiči za skrining KRK nisu preporučivali ovu metodu za skrining, aktuelno se preporučuje ova metoda, s tim da se ponavljanje sprovodi u petogodišnjim intervalima^{11,18}.

Test na defektnu DNA u stolicima

Test na defektnu DNA u stolicima je baziran na molekularnoj genetici KRK³⁴. 85% pacijenata sa KRK ima hromozomsku nestabilnost, koja sa karakteriše progresivnim nakupljanjem mutacija u APC genu, p53 supresorskom genu i K-ras onkogenu. Kod preostalih 15% pacijenata dolazi do gubitka gena koji su zaduženi za reparaciju nonsens mutacija i manifestuju se mikrosatelitskom nestabilnošću³⁵. Fekalni DNA panel je sastavljen od proba na 21 mutaciju: 3 za K-ras gen, 10 za APC gen, 8 za marker mikrosatelitske nestabilnosti BAT-26 i marker za dugu DNA koja ukazuje na apoptozu malignih ćelija³⁶.

U studiji preseka, utvrđeno je da fekalni DNA panel detektuje 51.6 % invazivnih karcinoma, dok je primenom FOBT to moguće u 12.9% slučajeva. Takođe, DNA panel detektuje 40.8% invazivna karcinoma koji su udruženi sa adenomima visokog stepena displazije. Na uzorku ispitanika sa uznapredovalom neoplazijom, ustanovljeno je da je DNA panel pozitivan kod 18.2% pacijenata, dok je Hemocult II pozitivan kod 10.8% pacijenata³⁷. Test na fekalnu DNA je četiri puta senzitivniji od FOBT, u slučaju invazivnog karcinoma i dva

puta senzitivniji ukoliko su u pitanju adenomi sa displazijom visokog stepena³⁷. Međutim, senzitivnost testa na fekalnu DNA je samo 51% u odnosu na kolonoskopiju³⁷.

Test na fekalnu DNA kod osoba sa uznapredovalim lezijama pokazuju da on ima senzitivnost 25-91% za karcinom i 15-82% za uznapredovale adenome sa specifičnošću 73-96%³⁸.

Test na fekalnu DNA se ne preporučuje kao standardna metoda za skrining KRK-a (11, 17). Ukoliko se primenjuje neophodno ga je ponavljati na 3 godine¹⁸.

Zaključak

Nesumljivo je da primena skrining metoda kod pacijenata sa srednjim rizikom, smanjuju incidenciju i mortalitet od kolorektalnog karcinoma.

U populaciji osoba sa srednjim rizikom za oboljevanje, skrining započinje sa 50 godina starosti, i može sprovoditi na jedan od sledećih načina: testom na okultno krvarenje u stolici (svakih godinu dana), fleksibilnom sigmoidoskopijom (svakih 5 godina), kolonoskopijom (svakih 10 godina), irigografijom (svakih 5 godina) ili CT kolografijom (svakih 5 godina). Kolonoskopija je preferirana metoda, a koristi se i kao potvrdna metoda, ukoliko je nalaz bilo koje druge pozitivan.

Literatura

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
2. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al.; UK Flexible Sigmoidoscopy Trial Investigators. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9726): 1624-33.
3. Mihajlovi J, Pechlivanoglou P, Miladinov-Mikov M, Ivkovi SA, Postma M. Cancer incidence and mortality in Serbia 1999--2009. *BMC Cancer* 2013; 13(1): 18.
4. Muto T, Bussey HJR, Morison BC et al. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251-70.
5. Winawer SJ, Zauber, AG & Ho, MN et al. Prevention of Colorectal Cancer by colonoscopic Polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-81.
6. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer six edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1420-5.
7. Wilson JMG, Junger G. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: World Health Organization, 1968.
8. Bretthauer M. Evidence for colorectal cancer screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(4): 417-25.
9. Popović Đ.D. Metode skrininga za kolorektalni karcinom. Završi rad akademske specijalizacije. Medicinski fakultet u Beogradu, 2007.
10. Lee CS, Ronan L, O'Morain C, McNamara D. Screening for colorectal cancer: what fits best? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6(3): 301-12.
11. Levin B, Lieberman DA, McFarland B et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(3): 130-60.
12. Popović Đ.D, Jovanovic I, Kisić-Tepavčević D, Kovačević N. Kvalitet života pacijenata sa kolorektalnim karcinomom. *Arch Gastroenterohepatol.* 2012; 29(4): 17-22.
13. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, et al. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol* 2009; 15(47): 5907-15.
14. Allison J. Colon Cancer Screening Guidelines 2005: The Fecal Occult Blood Test Option Has Become a Better FIT. *Gastroenterology* 2005; 129: 745-8.
15. Mandel JS, Bond, JH, Church et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood test: Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71.
16. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised controlled trial of screening for colorectal cancer with faecal-occult blood. *Lancet* 1996; 348: 1467-71.
17. ASGE guideline: Colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 546-57.
18. Rex K, Johnson D, Anderson J, et al. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:739 – 750.

19. Lieberman, DA, Weiss, DG & Bond, JH et al. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 162–8.
20. Atkin WS, Cuzick J, Northover JMA, et al. Prevention of colorectal cancer by once-only sigmoidoscopy. *Lancet* 1993; 341: 736-40.
21. Lieberman DA, Weiss DG. One time screening for colorectal cancer with combined fecal-occult blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 345: 555-60.
22. Thils-Evensen E, Hoff GS, Sauer J, Langmark F, et al. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 414-20.
23. Lin OS, Gerson LB, Soon MS, et al. Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 382-90.
24. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2101-4.
25. Alempijević T, Milutinović AS, Marković AP, et al. Frequency and clinical characteristics of colorectal adenoma and carcinoma in women. *Acta Chir Jugosl* 2011; 58(4): 51-4.
26. Van Gossum A. Guidelines for colorectal cancer screening--a puzzle of tests and strategies. *Acta Clin Belg* 2010; 65(6): 433-6.
27. Seitz U, Bohnacker S, Seewald S et al. Long term results of endoscopic removal of large colorectal adenomas. *Endoscopy* 2003; 35: 41-4.
28. Winawer, SJ, Stewart, ET & Zauber, AG et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1766–72.
29. Opletal P, Standara M. [CT colonography - evolution of methodology and indications]. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 241-5.
30. Macari M, Bini EJ, Jacobs SL et al. Colorectal polyps and cancers in asymptomatic average-risk patients: evaluation with CT colonography. *Radiology* 2004; 230: 629-36.
31. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011; 259(2): 393-405.
32. Rockett DC, Paulson E, Niedzwiecki D, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005; 365: 305-11.
33. Javeri K, Williams TR, Bonnett JW. An overview of the method, application, and various findings of computed tomographic colonography in patients after incomplete colonoscopy. *Curr Probl Diagn Radiol* 2010; 39(6):262-74.
34. Berger BM, Ahlquist DA. Stool DNA screening for colorectal neoplasia: biological and technical basis for high detection rates. *Pathology* 2012; 44(2):80-8.
35. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancer. *Nature* 1997; 386: 623-7.
36. Imperiale TF, Ranshoff DF, Itzkowitz SH, et al. Colorectal Cancer Study Group: fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004; 351: 2704-14.
37. Koornstra JJ, de Jong S, Hollema H, et al. Changes in apoptosis during the development of colorectal cancer: a systematic review of literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 45: 37-53.
38. Tagore KS, Lawson MJ, Yucaitis JA, et al. Sensitivity and specificity of a stool DNA multitargets assay panel for the detection of advanced colorectal neoplasia. *Clin Colorectal Cancer* 2003; 3: 47-53.

Autor za korespondenciju:
Dr Dušan Đ. Popović,
Klinički centar Srbije, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju,
Pasterova 2 (Urgentni centar), 11000 Beograd,
tel: 366-24-10,
e-mail: pduschan@gmail.com