

# NEVARNOSTNI DEJAVNIKI, PRIMARNA PREVENTIVA, PRESEJANJE, ODKRIVANJE RAKOV PREBAVIL

*Maja Primic Žakelj*

## **Izveleček**

V etiologiji rakov prebavil se zdi najpomembnejša prehrana, zato je v primarni preventivi na prvem mestu prav zdrav način prehranjevanja, predvsem z veliko sadja in zelenjave; kemopreventiva z vitamini, minerali in drugimi snovmi je še v preizkušanju in je prebivalstvu ni mogoče priporočiti kot zamenjavo za raznovrstno prehrano. Opisani so še drugi, bolj ali manj raziskani nevarnostni dejavniki posameznih rakov. Presejanje, preiskovanje prebivalstva brez kliničnih znakov bolezni s preprostimi preiskavami, s katerimi bi odkrili predstopnje raka ali raka v začetni fazi, pa je smiselno le za raka debelega črevesa in danke.

## **NEVARNOSTNI DEJAVNIKI**

### **Rak požiralnika**

Najpomembnejša dejavnika tveganja raka požiralnika v razvitem svetu sta kajenje cigaret in prekomerno pitje alkoholnih pijač. Večata predvsem ogroženost s ploščatocelično histološko vrsto tega raka. Njun učinek je množitven (1). Relativno tveganje je pri tistih, ki so pili več kot 120 g alkohola in pokadili več kot 30 g tobaka dnevno, 149, v primerjavi s tistimi, ki so pili in kadili malo ali nič (1). Z rakom požiralnika je povezano kajenje vseh vrst tobaka, čeprav so novejšje cigarete z manj katrana morda manj škodljive. Prav tako je s to boleznijo povezano pitje vseh vrst alkoholnih pijač, žganih, piva in vina. Ne glede na velikost tveganja pri skupnem učinkovanju pa sta oba dejavnika nevarna tudi neodvisno drug od drugega (2).

V področjih z veliko incidenco, v polkrogu od Kaspijskega jezera, prek severnega Irana, južnih republik nekdanje Sovjetske zveze do vzhodne Kitajske, pa je v etiologiji verjetno pomembnejša pomanjkljiva prehrana, predvsem pomanjkanje vitaminov A, C, riboflavina, cinka in molibdena (3). Premalo sadja in zelenjave v vsakodnevni prehrani naj bi prispevalo k zbolevanju tudi v razvitem svetu, predvsem pri alkoholikih. Raziskave v Afriki in severni Italiji kažejo povezavo med rakom požiralnika in večjo količino koruze v prehrani, ki jo večinoma spremlja pomanjkanje tiamina, riboflavina, predvsem pa niacina (4).

Adenokarcinom je pogostejši pri bolnikih z Barrettovim požiralnikom, ki je posledica gastroezofagealnega refluksa (5).

### **Želodčni rak**

Najpogostejša histološka vrsta želodčnega raka je adenokarcinom, redkejši so limfomi in leiomiosarkomi. Okrog 80 % adenokarcinomov je mogoče po Laure-

nu razvrstiti v intestinalno ali difuzno obliko (6). Incidenca difuznega tipa je po svetu relativno stalna, različna pa je incidenca intestinalnega tipa. V zadnjih petdesetih letih se zbolewnost za želodčnim rakom povsod zmanjšuje, hitreje v razvitejših področjih, počasneje v manj razvitih (7).

Po Coreovem modelu (8) vodi do intestinalne vrste želodčnega raka pot prek površinskega gastritisa, ki ga lahko povzročajo razne dražeče snovi, npr. sol ali aspirin, in kroničnega atrofičnega gastritisa. Ob atrofiji se pod vplivom bakterij nitrati reducirajo v nitrite, nastajajo mutagene nitrozo-spojine. V atrofični sluznici nastajata intestinalna metaplazija in displazija, ki sta predstopnji invazijskega raka. Trditev, da je ogroženost z želodčnim rakom ob metaplaziji večja, podpirajo tudi izsledki kohortne raziskave 1525 slovenskih bolnikov (9). Čeprav je v etiologiji želodčnega raka pomembna prehrana, natančnega mehanizma delovanja vseh sestavin še vedno ne poznamo. Na splošno je tam, kjer je zbolewnost večja, v hrani več soli in s soljo konzerviranih živil ter kompleksnih ogljikovih hidratov iz žit, malo pa svežega sadja in zelenjave. K zbolewnanju lahko prispevajo tudi prekajena živila in nitrati (10).

K nastanku kroničnega atrofičnega gastritisa prispeva okužba z bakterijo *Helicobacter pylori*. V multicentrični korelacijski epidemiološki raziskavi, v kateri je sodelovala tudi Slovenija, se je izkazalo, da so ljudje, okuženi s to bakterijo, šestkrat bolj ogroženi z želodčnim rakom (11). Mednarodna agencija za raziskovanje raka je leta 1994 okužbo s *Helicobacter pylori* uvrstila v prvo skupino karcinogenov, torej med tiste, za katere je dovolj dokazov, da so vzročno povezani z rakom pri človeku (12).

Vlogo genetskih sprememb v želodčni karcinogenezi še proučujejo, raziskave pa kažejo, da dednost pri nastanku tega raka ni zelo pomembna. Čeprav opisujejo kopičenje želodčnega raka v družinah, kaže, da gre to predvsem na račun enakih dejavnikov okolja. Leta 1953 so v Angliji prvič poročali, da je želodčni rak pogostejši pri tistih, ki imajo krvno skupino A (13). To so ugotavljali tudi v drugih zemljepisnih področjih. Zveza naj bi bila močnejša pri moških in pri difuznem tipu želodčnega raka.

Od drugih dejavnikov večja ogroženost tudi predhodna resekcija želodca. Pregled 58 študij o povezavi želodčne operacije zaradi benignih bolezni z želodčnim rakom je pokazal dve- do štirikrat večjo ogroženost (14), ki naj bi se bolj povečala po operaciji Billroth II kot po Billroth I ki ne bi bila odvisna od tveganja zaradi okužbe s *Helicobacter pylori* (15).

## **Rak debelega črevesa in danke**

Čeprav se rak debelega črevesa po kirurški anatomiji, pogostnosti in nevarnostnih dejavnikih razlikuje od raka danke, ju pogosto obravnavajo skupaj, kot tumorje enega organa. V številnih državah namreč ne upoštevajo priporočil Mednarodne klasifikacije bolezni in ne razlikujejo dosledno raka sigmoidnega kolona, ki pripada debelemu črevesu, od raka rektosigmoidnega prehoda, ki pripada danki. Skupaj sta na tretjem mestu najpogostejših rakov na svetu (16). Raki debelega črevesa in danke so večinoma adenokarcinomi; nastanejo iz adenomov, ki naj bi bili njihova predstopnja.

Večina epidemioloških raziskav kaže, da so za nastanek rakov debelega črevesa in danke pomembni dejavniki prehrane. Nevarnost povečujejo nasičene maščobe, vlaknine iz sadja in zelenjave pa imajo zaščitno vlogo. Tveganje, večja tudi uživanje mesa, ni pa še povsem jasno, ali zaradi maščob, ki jih vsebuje, ali zaradi drugih sestavin. Če je vloga mesa neodvisna, je lahko tudi posledica mutagenih snovi, ki nastajajo pri kuhanju ali pečenju. V etiologijo se vpletajo tudi telesna teža, vnos kalorij in telesna dejavnost (17, 18). Zaščitno vlogo kalcija, vitamina D in nesteroidnih antirevmatikov še preverjajo. V študiji ameriških medicinskih sester se je izkazalo, da se je z rednim jemanjem aspirina zmanjšala incidenca rakov debelega črevesa in danke, vendar šele ob jemanju 4-6 tablet tedensko, najmanj deset let (19). Rak debelega črevesa naj bi bil povezan tudi s prekomernim pitjem alkoholnih pijač in kajenjem (20). V enajstih od dvanajstih študij primerov s kontrolami, v katerih so proučevali vlogo prave kave, so ugotovili, da naj bi bila zaščitna (21).

Za temi raki pogosteje zbolevalo tudi bolniki z vnetimi črevesnimi boleznimi, ulceroznim kolitisom in Crohnovo boleznijo (22).

V zvezi z rakom debelega črevesa pri ženskah proučujejo reproduktivne dejavnike in eksogene spolne hormone. Slovenska raziskava podpira podmeno, da prvi porod po 30. letu starosti in jemanje spolnih hormonov večata nevarnost rakov debelega črevesa in danke (23).

Genetskim dejavnikom pripisujemo 5-20 % rakov debelega črevesa in danke. Med dedne sodijo sindromi dednih polipoz: družinska polipoza, Gardnerjev sindrom, Peutz-Jegherjev sindrom, Turcojev sindrom in juvenilna polipoza. Med dedne nepolipozne rake pa se uvrščajo nepolipozni rak s specifično lokacijo (Lynch I) in sindrom družinskega raka (Lynch II) (24). Vsi družinski člani sodijo v posebej ogroženo skupino in morajo biti pod rednim zdravstvenim nadzorom.

## **Rak trebušne slinavke**

V analitičnih epidemioloških raziskavah se je za najpomembnejši dejavnik tveganja izkazalo kajenje (25). Čeprav so ponekod ugotovili tudi zvezo s pitjem prave kave, pa vsi zbrani rezultati ne podpirajo te podmene (21). Zveza z alkoholnimi pijačami, predvsem s pivom, ni dokončno potrjena (26).

Proučujejo tudi vlogo ionizirajočega sevanja. Večjo ogroženost so ugotovili v kohorti bolnikov, ki so jih obsevali zaradi ankilozirajočega spondilitisa (27), in bolnic, ki so jih zdravili z obsevanjem zaradi raka materničnega vratu (28).

Pri raziskovanju vpliva prehrane se je v eni od raziskav pokazalo, da bi utegnili večati ogroženost ogljikovi hidrati in holesterol ter da so zaščitne vlaknine in vitamin C (29). Nevarnost večajo še kronični pankreatitis, sladkorna bolezen in gastrektomija (30).

## **Rak jeter**

Od primarnih jetrnih rakov je najpogostejši jetrnocelični karcinom. Bolezen je endemična v subsaharski Afriki in vzhodni Aziji, redkejša pa je v razvitem svetu. Podobno kot pri drugih rakih se nevarnost povečuje s staranjem, vendar je predvsem v endemičnih področjih bolezen pogosta že pri mlajših. V Mozam-

biku je npr. več kot 50 % bolnikov mlajših od 30 let (31). Redki so neepitelijski jetrni tumorji, angiosarkomi in druge vrste sarkomov.

Jetrnocelični karcinom povzroča kronična okužba z virusom hepatitisa B (HBV). Mednarodna agencija za raziskovanje raka v Lyonu uvršča od leta 1994 virusa hepatitisa B in C v prvo skupino (32).

V endemičnih področjih samo okužba s HBV ne pojasnjuje zemljepisnih razlik v incidenci jetrnoceličnega raka. V južni Afriki so na podeželju rojeni črnci petkrat bolj ogroženi z jetrnoceličnim rakom kot rojeni v mestih, čeprav je okuženost s HBV v obeh skupinah enaka (33). Razliko razlagajo s tem, da je na podeželju več aflatoksinov, mikotoksinov glivic *Aspergillus flavus* in *Aspergillus parasiticus*, ki so kokarcinogeni. Aflatoksin B1 uvrščajo med karcinogene (34). V tropskih področjih je z njim okužena hrana, predvsem žita in žitni izdelki. Raziskave kažejo, da sočasna okužba s HBV in aflatoksini bistveno poveča ogroženost, da gre torej za interakcijo obeh dejavnikov tveganja.

Alkoholiki so za 50 odstotkov bolj ogroženi z jetrnim rakom (35). Rak nastane v cirotično spremenjenih jetrih, verjetno pa svoje prispeva tudi pomanjkljiva prehrana, predvsem pomanjkanje vitamina A. Vloga kajenja še ni pojasnjena. Čeprav je zveza biološko verjetna, saj se večina karcinogenov iz tobaka metabolizira v jetrih, pa rezultati epidemioloških raziskav niso enotni in jih je težko ovrednotiti.

Povezanost med dolgotrajnim jemanjem kombiniranih oralnih kontraceptivov in jetrnoceličnim karcinomom so ugotovili v petih študijah, ki so jih naredili v razvitih državah, ne pa tudi v šesti, ki je bila narejena med nerazvitimi (36). Ker je bolezen med mladimi ženskami redka, so za sedaj javnozdravstvene posledice te povezave zanemarljive.

Zgodovinsko je zanimiv primaren jetrni rak, ki je nastal zaradi torotrasta, ki so ga v obdobju 1930-1955 uporabljali za scintigrafijo možganov, jeter in vranice. Poleg jetrnoceličnih karcinomov so bili pogostejši tudi karcinomi žolčnih vodov in angiosarkomi.

Vinilkloridni monomer povzroča jetrni angiosarkom (34), in sicer po latentni dobi, ocenjeni na 20-30 let po začetku izpostavljenosti.

## **Rak žolčnika in žolčevodov**

Maloštevilne epidemiološke raziskave povezujejo rak žolčnika predvsem z žolčnimi kamni, debelostjo in preveč kalorično hrano, v kateri je veliko ogljikovih hidratov (37).

Še manj je raziskav o etiologiji raka žolčevodov. V nekaterih poročilih o kliničnih primerih in v študijah primerov s kontrolami ga povezujejo z vnetnimi črevesnimi boleznimi, predvsem ulceroznim kolitisom in primarnim sklerozirajočim holangitisom (37). Povezujejo ga še s kajenjem, žolčnimi kamni in preveč kalorično prehrano (37).

V Maleziji in na Tajskem k nastanku raka žolčevodov prispeva metljavost. Metljaji povzročajo kronično vnetje, zato naj bi bila sluznica bolj dovzetna za delovanje karcinogenov (12).

## PRIMARNA PREVENTIVA

V primarni preventivi rakov prebavil je na prvem mestu zdrava prehrana. Priporočila za vse prebivalstvo morajo biti seveda taka, da ne varujejo le pred rakom, pač pa tudi pred drugimi kroničnimi boleznimi, predvsem srca in ožilja (38, 39). Pri posameznih rakih prebavil so druge možnosti preprečevanja seveda odvisne od tega, kaj in koliko vemo o tem, kaj jih povzroča. Tako je npr. kajenje domnevno bolj ali manj dognano povezano skoraj z vsemi raki prebavil, predvsem z rakom požiralnika in trebušne slinavke, zato je opuščanje kajenja pomembno tudi za zmanjševanje zbolevanja za temi raki. Tudi zmernost pri alkoholnih pijačah je pomembna nasploh, še zlasti v pa v preventivi raka požiralnika in jeter. Cepljenje proti hepatitisu B v perinatalnem obdobju je pomembno v endemičnih področjih, kjer je visoka incidenca jetrnega raka, zdravljenje okužbe s *Helicobacter pylori* pa naj bi zmanjševalo zbolewnost za želodčnim rakom.

V petdesetih letih so znanstveniki pričeli iskati kemične snovi, s katerimi bi zaustavili dolgotrajen proces karcinogeneze na katerikoli od stopenj, preden se razvije invazijska bolezen. Podobno kot v preventivi bolezni srca in ožilja z zdravili znižujejo raven holesterola. Izraz »kemopreventiva« je pričel sredi sedemdesetih let uporabljati Sporn (40). Od tedaj so raziskovalci odkrili več sto možnih kemopreventivnih snovi, bodisi v poskusih na živalih, v epidemioloških raziskavah ali pri zdravljenju. Več kot dvajset snovi trenutno preizkušajo na ljudeh. Te študije pa se razlikujejo od kliničnih preizkusov učinkovitosti zdravil proti raku, saj pri teh vsaj nekatere stranske učinke pričakujemo in jih sprejmemo, medtem ko morajo biti preventivna sredstva nenevarna in brez neprijetnih stranskih učinkov; jemati jih morajo namreč zdravi ljudje, in to kar dolgo. Hrana je izvor nekaterih najbolj obetajočih kemopreventivnih snovi. Sadtje in zelenjava sta zaščitna pred številnimi raki, vendar pa se je izolacija ključnih snovi izkazala za dokaj težavno. Kljub temu je raziskovalcem fitokemikalij uspelo odkriti več snovi, ki varujejo pred rakom v laboratorijskih preizkusih. Gre za vitamine, kot npr. A (in analoge), C, D (in analoge) in E ter druge snovi brez hranilne vrednosti, kot so indoli, izotiocianati, ditiolioni in organske žveplove spojine. Od drugih možnih kemopreventivnih zdravil, ki niso sestavine prehrane, pa preizkušajo, npr. tamoksifen, difluorometilornitin, nesteroidna protivnetna zdravila, kalcij, N-acetilcistein in oltipraz (41).

Narejenih je bilo že več raziskav, v katerih so preverjali učinkovitost posameznih vitaminov, mineralov ali njihovih kombinacij in drugih snovi v preventivi posameznih rakov prebavil. Raziskave o možnostih preprečevanja raka požiralnika so potekale v področjih z veliko incidenco tega raka, na Kitajskem. Retinol, riboflavin in cink v pokrajini Huixian niso zmanjšali pogostnosti displazije (42). V Uzbekistanu so preverjali retinol, betakaroten in vitamin E, z riboflavinom in brez njega. Tudi tu ni bilo pomembnega učinka (43). Nacionalni ameriški onkološki inštitut (NCI) je financiral dve raziskavi v kitajski pokrajini Linxian, kjer so preverjali učinkovitost različne kombinacije vitaminov v preventivi raka požiralnika in želodca. V eni je kombinacija betakarotena, alfa-tokoferola in selena statistično pomembno zmanjšala splošno umrljivost, umrljivost za rakom in še zlasti za želodčnim rakom (44). Prav ta raziskava je pomemben mejnik v epidemiologiji, saj je pokazala, da je s kemopreventivo

mogoče zmanjšati umrljivost za rakom. Vprašanje pa je, ali bi bili izsledki podobni v razvitem svetu, kjer imajo ljudje bistveno večjo količino vitaminov v krvi, saj jih z mešano prehrano dobijo več.

Kot kažejo študije med bolniki s sindromom družinske polipoze, v preventivi raka debelega črevesa največ obeta nesteroidni antirevmatik sulindac (45, 46). Aspirin podobnega učinka med zdravo populacijo za sedaj še ni pokazal (47), tečejo pa nove študije. Čeprav se je v raziskavah nakazal zaščitni pomen kalcija, ga randomizirane študije niso potrdile (41). Zaenkrat tudi pri nobeni kombinaciji vitaminov ni bila ugotovljena zaščitna vloga (41). V študijah, ki še tečejo, preverjajo difluormetilornitin, oltipraz in kombinacije kalcija z vlakninami in kalcija z nesteroidnimi antirevmatikami.

Na splošno je mogoče zaključiti, da za sedaj nobenega od kemopreventivnih sredstev, vitaminov ali mineralov še ni mogoče javnosti priporočiti za preprečevanje raka, tudi ne rakov prebavil. Nasprotno, znanstveniki svarijo pred prekomernim uživanjem vitaminov in mineralov, ki ne more zamenjati zdrave prehrane in je lahko celo škodljivo (39).

## **SEKUNDARNA PREVENTIVA - presejanje**

Sekundarna preventiva pomeni čim zgodnejše odkrivanje raka ali sprememb, ki večinoma vodijo v to bolezen. Zdravljenje večine rakov je namreč uspešnejše, če so odkriti na začetni stopnji. Po eni strani naj bi z zdravstveno vzgojo opozarjali prebivalstvo na zgodnje simptome in znake raka, zdravnike pa usposobili, da bi tovrstne znake čim prej diagnostično ovrednotili.

Presejanje pomeni uporabo čim preprostejših preiskav, ki bi med ljudmi brez kliničnih težav odkrile tiste, pri katerih je velika verjetnost, da imajo predinvasijsko ali zgodnjo invazijsko obliko raka. Organizirano uporabo takih preiskav v večjih skupinah prebivalstva imenujemo populacijsko presejanje. Cilj presejanja je zmanjšati umrljivost za rakom, kar lahko dosežemo z rednim pregledovanjem izbranih skupin prebivalstva s čim preprostejšimi metodami. Presejanje je treba ločiti od diagnostike, ki je v domeni klinične medicine, saj presejalni testi praviloma niso diagnostični. Predvsem pa je pomembno, da je zato, da bi cilj dosegli, pomembna stopnja pregledanosti prebivalstva. Učinek preiskovanja v prebivalstvu je očiten le, če je pregledano veliko ljudi, zato mora biti presejanje organizirano, prebivalstvo pa na pregled povabljen v glavnem z osebnimi vabilii.

Pri ocenjevanju, ali je bolezen primerna, da zanjo uvedemo presejanje, še danes veljajo merila, ki sta jih postavila Wilson in Junger (48): Bolezen mora biti pomemben javnozdravstveni problem, zdravljenje mora biti uspešno, na razpolago je treba imeti dovolj opreme in osebja za diagnostiko in zdravljenje, preiskava mora biti zanesljiva, cenena in preprosta v izvedbi, za preiskovance pa čim blažja.

Med raki prebavil vsaj rak debelega črevesa in danke odgovarja prvemu merilu, saj je v zahodni Evropi in Severni Ameriki na drugem mestu med vzroki smrti za rakom. Za presejanje je na voljo več preiskav, od katerih ima vsaka svoje prednosti in slabosti: pregledovanje blata na prikrito krvavitev, sigmoidoskopija s fleksibilnim sigmoidoskopom in kolonoskopija. Slednja, ki je od

vseh preiskav najzanesljivejša, je predraga za populacijsko presejanje; uporabljajo jo le pri dedno ogroženih.

Kako uspešni sta drugi dve metodi za redno pregledovanje ljudi z običajno ogroženostjo, so preverjali v več študijah. V Minnesoti se je izkazalo, da redno iskanje krvavitve v blatu zmanjša umrljivost za tretjino (49). Rezultati nedavno objavljene angleške študije, ki je pokazala za 15 odstotkov manjšo umrljivost, nakazujejo, da prehaja razprava o presejanju za raka debelega črevesa in danke v novo obdobje. Zastavljajo se predvsem tri vprašanja: katera je najučinkovitejša metoda za populacijsko presejanje, kako je mogoče doseči dovolj visoko odzivnost in, ali si družba tako presejanje lahko privošči. Pomankljivost pregledovanja blata je majhna občutljivost testa. V Minnesoti so z rehidracijo dosegli boljšo občutljivost, zato je bilo tudi več pozitivnih rezultatov, ki jih je bilo treba razjasniti s kolonoskopijo. Endoskopsko presejanje bi gotovo imelo večji učinek, saj gre ob presejanju tudi za preventivo, odstranitev adenomov. Pregledovanje blata je treba ponavljati vsako leto, s tem pa se zmanjšuje tudi pripravljenost prebivalstva za sodelovanje. Endoskopije je treba ponavljati redkeje (na 5 ali 10 let). Vprašanje, ali si družba lahko privošči presejanje, pa ni namenjeno le stroki. V Angliji so ocenili, da stane vsaka preprečena smrt 200.000 USD (50). Vsaka država mora tehtati te stroške s socialnim bremenom zdravljenja napredovalih rakov. V Ameriki priporočajo letno pregledovanje blata ali sigmoidoskopijo na pet let po 50. letu starosti, ni pa še znano, ali bodo zdravstvene zavarovalnice take preiskave tudi plačale. Kot zaključujeta Lieberman in Sleisenger (50), je že čas, da priporočamo presejanje za raka debelega črevesa in danke, ne glede na vse omejitve. Treba pa je raziskovati naprej, predvsem, kako bolje opredeliti ogrožene skupine, izboljšati odzivnost, zmanjšati stroške in razviti boljše presejalne metode.

Presejanja za druge rake prebavil za sedaj še ne priporočajo. Na Japonskem, kjer je incidenca želodčnega raka velika, je presejanje z gastrokopijo prispevalo k zmanjšanju umrljivosti za tem rakom, v Evropi pa je zbolewnost premajhna, da bi bilo tako presejanje smotno (51).

## **Zaključek**

Analitična epidemiologija je pripomogla k spoznanju številnih nevarnostnih dejavnikov za nastanek rakov prebavil in k oblikovanju nekaterih priporočil za njihovo obvladovanje. To znanje bi bilo treba širiti tudi pri nas z zdravstveno vzgojo in pripraviti ustrezno zakonodajo. Oceniti pa bo tudi treba, kakšne so možnosti za presejanje ljudi, ki niso bolj, ampak le običajno ogroženi z raki debelega črevesa in danke.

## **Literatura**

1. Tuyns AJ, Pequinot G, Jensen OM. Le cancer d'oesophage en Ile-et-Villaine en fonction des niveaux de consommation d'alcohol et de tabac. Des risques qui se multiplient. Bulletin du Cancer 1977; 64: 45-60.

2. Saracci R. The interactions of tobacco smoking and other agents in cancer etiology. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 175-93.
3. Decarli A, Liati P, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Vitamin A and other dietary factors in the etiology of oesophageal cancer. *Nutrition and Cancer* 1989; 10: 29-37.
4. Francheschi S, Bidoli E, Baron A, La Vecchia C. Maize and risk of cancers of the oral cavity, pharynx and oesophagus. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1407-11.
5. Levi F, Ollyo JB, La Vecchia C, Boyle P, Monnier P, Savary M. The consumption of tobacco, alcohol and the risk of adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Int J Cancer* 1990; 45: 852-4.
6. Kramer BS, Johnson KA. Other gastrointestinal cancers: stomach, liver. In: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL eds. *Cancer prevention and control*. New York: Marcel Dekker Inc, 1995; 673-94.
7. Howson CP, Hiyama T, Wynder E. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 1-27.
8. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Research* 1988; 48: 3554-60.
9. Filipe MI, Munoz N, Matko I et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994; 57: 324-9.
10. Clinton SK, Giovannucci EL. Nutrition in the etiology and prevention of cancer. In: Holland JF, Bast CR, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR eds. *Cancer Medicine*. Vol 1. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997: 465-94.
11. Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-62.
12. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Shistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Vol 61. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994.
13. Aird I, Bental HH, Roberts JAF. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1953; 1: 799-801.
14. Stalnikowicz R, Benbassat J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2022-6.
15. Foreman D, Newell DG, Fullerton F et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 1991; 302: 1302-5.
16. Parkin DM, Ferlay J, Pisani P. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54: 594-606.
17. Hill MJ. Diet and cancer: a review of the scientific evidence. *Eur J Cancer Prev* 1995; 4: 18-21.
18. Potter JD. Nutrition and colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 127-46.
19. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; 333: 609-14.
20. Wu AH, Henderson BF. Alcohol and tobacco use: risk factors for colorectal adenoma and carcinoma? *JNCI* 1995; 239-40.



21. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk humans. Coffee, tea, mate, methylxantines (caffeine, theophylline, theobromine) and methylglyoxal. Vol 51. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1991.
22. Ekblom A, Helmsick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336: 357.
23. Miočić M. Vpliv reproduktivnih in hormonskih dejavnikov na zbolevanje za raki debelega črevesa in danke. Magistrsko delo. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1996.
24. Bishop DT, Thomas HJW. The genetics of colorectal cancer. *Cancer Surv* 1990; 9: 585-604.
25. La Vecchia C, Levi F, Negri E et al. Smoking and cancer with emphasis on Europe. *Eur J Cancer* 1991; 27: 94-104.
26. Bouchardy C, Clavel F, La Vecchia C, Raymond L, Boyle P. Alcohol, beer and cancer of the pancreas. *Int J Cancer* 1990; 45: 842-6.
27. Smith PG, Doll R. Mortality among patients with ankylosing spondylitis after a single treatment course with X-rays. *Br Med J* 1982; 284: 449-54.
28. Boice JD et al. Cancer risk following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 1295-9.
29. Howe GR et al. Nutrient intake and pancreatic cancer: a collaborative case-control study within the SEARCH programme. *New Engl J Med* 1992; 316: 347-9.
30. Boyle P, Hsieh C-C, Maisonneuve P, La Vecchia C, Macfarlane GJ, Walker AM, Trichopoulos D. Epidemiology of pancreas cancer. *Int J Pancreatol* 1989; 5: 327-46.
31. Anonymus. Hepatocellular cancer: differences between high and low incidence regions. *Lancet* 1987; 2: 1183-4.
32. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Hepatitis viruses. Vol 59. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994.
33. Kew MC, Kassianides C, Hodgkinson J et al. Hepatocellular carcinoma in urban born blacks; frequency and relation to hepatitis B infection. *Br Med J* 1986; 293: 1339-41.
34. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. An updating of IARC Monographs 1-42. Suppl 7. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1987.
35. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Alcohol drinking. Vol 44. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1988.
36. Rosenberg L. The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception* 1991; 43: 643-52.
37. Boyle P, La Vecchia C, Maisonneuve P, Zheng T, Macfarlane G. Cancer epidemiology and prevention. In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U eds. *Oxford textbook of oncology*. Oxford: Oxford University Press, 1996; 199-273.
38. American Cancer Society. Guidelines on diet, nutrition, and cancer. *CA* 1991; 41: 34.
39. Miller AB, Berrino F, Hill M, Pietinen P, Riboli E, Warendorf J. Diet in the etiology of cancer: a review. *Eur J Cancer* 30A; 207-20.

40. Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, Smith JM. Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogues (retinoides). *Fed Proc* 1976; 35: 1332-8.
41. Sporn MB, Lippman SM. Chemoprevention of cancer. In: Holland JF, Bast CR, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR eds. *Cancer Medicine*. Vol I. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997; 465-94.
42. Munoz N, Bang LJ, Day NE et al. No effect of riboflavin, retinol and zinc on prevalence of precancerous lesions of oesophagus: randomized double-blind intervention study in high risk population of China. *Lancet* 1987; 79: 687-91.
43. Zaridze D, Evstifeeva T, Boyle P. Chemoprevention of oral leukoplakia and esophagitis in an area of high incidence of oral and esophageal cancer. *Am J Epidemiol* 1993; 3: 225-34.
44. Blot WJ, Li JY, Taylor PR et al. Linxian nutrition intervention trials: supplementantion with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease specific mortality in the general population. *JNCI* 1993; 85: 1483-92.
45. Labayle D, Fisher D, Vielh P et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in famillal adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991; 101: 635-39.
46. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sunlindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1313-6.
47. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ et al. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in randomised trial. *JNCI* 1993; 85: 1220-4.
48. Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health organisation, 1969; 34.
49. Mandel JS, Bond JH, Church TR et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for focal occult blood. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71.
50. Lieberman DL, Sleisenger MH. Is it time to recommend screening for colorectal cancer? *Lancet* 1996; 348: 1463-4.
51. Miller AB, Chamberlain J, Day NE, Hakama M, Prorok PC. Cancer screening. Geneva: International Union Against Cancer, 1991.