

DRŽAVNI PROGRAM ORGANIZIRANEGA PRESEJANJA IN ZGODNJEGA ODKRIVANJA RAKA NA DEBELEM ČREVESU IN DANKI – PROGRAM SVIT

Jožica Maučec Zakotnik, Dominika Novak Mlakar

Zdravstveni dom Ljubljana, Enota preventivne CINDI Slovenija

Povzetek

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) je drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi raka v Sloveniji, njegova incidenca se v zadnjem desetletju povečuje. Čeprav se relativno petletno preživetje bolnikov s to boleznijo daljša, še vedno odkrijemo največ primerov, ko je bolezen že v napredovali obliki in je prognoza zato slabša. Ker bolezen odkrijemo v napredovali obliki, je preživetje slabše z visoko stopnjo umrljivosti in visokimi stroški zdravljenja. Ti epidemiološki kazalniki in dejstvo, da je RDČD ozdravljiva bolezen, če ga odkrijemo in zdravimo v zgodnji razvojni stopnji, narekujejo sistemske ukrepe v Sloveniji. Svet Evropske unije je leta 2003 priporočil uvajanje organiziranega presejanja RDČD vsem državam članicam. Priporočena, populacijsko sprejemljiva in učinkovita metoda presejanja je uporaba testa za ugotavljanje prikrite krvavitve. Podatki kažejo, da ima imunokemični test boljše razmerje med občutljivostjo in specifičnostjo ter boljšo napovedno vrednost v primerjavi s testom z gvajakom. S presejalnim testom, preiskavo blata za ugotavljanje prikrite krvavitve in endoskopijo debelega črevesa pri bolnikih s pozitivnim testom lahko zmanjšamo umrljivost zaradi RDČD za 18 do 33 odstotkov.

Zdravstveni svet pri Ministrstvu za zdravje je decembra 2006 potrdil organiziran državni program presejanja RDČD, izvajati pa ga bomo začeli v letu 2008. V sklopu programa presejanja bo ciljna populacija moških in žensk v starosti 50 do 69 let dobila vabila za program in teste za ugotavljanje prikrite krvavitve vsaki dve leti po pošti, odčitavanje in interpretacija rezultatov testov, ki jih bodo udeleženci programa prav tako vračali po pošti, pa bo potekalo v centralnem laboratoriju. Če bo test za ugotavljanje prikrite krvavitve pozitiven, bomo testiranca napotili na kolonoskopijo.

Program bo imel centralno upravljanje vseh postopkov načrtovanja, vabljenja in ponovnega vabljenja, spremljanja, nadzora, evalvacije in koordinacije organiziranega presejanja ter obravnav RDČD. Da bomo dosegli pričakovane rezultate - zmanjšanje umrljivosti in incidence RDČD, večji delež odkrite bolezni v zgodnji fazi in s tem povezano zmanjšanje stroškov zdravljenja, izboljšanje preživetja in kakovosti življenja bolnikov z RDČD - moramo zagotoviti vsaj polovično odzivnost ciljne populacije v prvem presejalnem krogu,

vendar mora ostati visoka tudi v naslednjih presejalnih krogih. Hkrati moramo zagotoviti visoko kakovost celotnega programa.

Uvod

Rak debelega črevesa in danke (RDČD), MKB C18-C20, je bolezen z visoko obolevnostjo in umrljivostjo, kar predstavlja velik in resen javnozdravstveni problem. Okoli 90 odstotkov bolnikov z RDČD zboli po petdesetem letu starosti, lahko pa se bolezen pojavi že prej. Klinični znaki, ki opozarjajo na RDČD, niso značilni. Odvisni so od mesta tumorja, njegove velikosti, razširjenosti in zapletov, ki jih tumor povzroča. Med najpogostejše znake spadajo bolečine v trebuhu, sprememba ritma odvajanja blata (pogostost odvajanja, konsistenca blata), krvavitve iz črevesa, slabokrvnost, nenamenska izguba telesne teže, utrujenost. Znano je tudi, da se v 90 odstotkih primerov RDČD razvije iz prej nastalih adenomatoznih polipov, ki jih lahko z endoskopskimi tehnikami odkrijemo in odstranimo. Žal številni bolniki nimajo nobenih težav, saj se RDČD razvija počasi in pred pojavom simptomov večinoma mine nekaj let, zato bolezen odkrijemo šele, ko je že v napredovali razvojni stopnji (1, 2, 3, 4).

RDČD je ozdravljiv, če ga odkrijemo dovolj zgodaj, ko se še ni razširil iz črevesa v bezgavke ali drugam po telesu. Posledice bolezni, odkrite v napredovalem stadiju, so: slabše preživetje ter visoka stopnja umrljivosti in visoki stroški zdravljenja (5).

Velika pojavnost bolezni v našem okolju in odkrivanje bolezni v že napredovali obliki narekujejo systemske ukrepe za zmanjšanje ogroženosti zaradi pojava RDČD in za zgodnje odkrivanje (presejanje) med prebivalstvom na splošno (1). Pregledovanje le simptomatskih bolnikov - brez nadzora in neorganizirano - pri obvladovanju bremena RDČD ne daje ustreznih rezultatov, kar se v Sloveniji kaže v osnovnih epidemioloških kazalnikih: majhnem deležu odkrite bolezni v omejenem stadiju, slabšem preživetju in visoki umrljivosti. Zato v Sloveniji nujno potrebujemo uvedbo presejanja RDČD, kar pomeni uvedbo organiziranega programa presejanja pri asimptomatski populaciji v starosti 50 do 69 let na vsaki dve leti z uporabo testa za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu. Udeležence presejanja s pozitivnim testom, prisotno krvjo v blatu, bomo napotili na kolonoskopijo. V prispevku navajamo dejavnosti, ki so v Sloveniji potrebne za postopno uvajanje organiziranega presejalnega programa RDČD.

Za presejalno metodo se je izkazal primeren test za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu. S tem testom lahko med odraslimi, ki so brez kliničnih težav, odkrijemo ljudi, pri katerih je velika verjetnost, da imajo neinvazivno ali zgodnjo invazivno obliko raka. Vsi, pri katerih s testom odkrijemo kri v blatu, potrebujejo nadaljnje diagnostične preiskave za pojasnitev narave teh sprememb (6, 7, 8, 9).

Merilo za učinkovitost presejanja je zmanjšanje umrljivosti populacije, ki jo redno pregledujemo. Organizirano presejanje poteka množično in na preven-

ktivni (presejalni) pregled je treba povabiti vse odrasle v določeni starostni skupini. Učinek presejanja se s populacijskega vidika lahko pokaže samo, če redno pregledamo zadosten delež preiskovancev v določenih starostnih skupinah. Pričakovati je, da ima organizirano presejanje večji javnozdravstveni učinek kot pregledovanje simptomatskih bolnikov, če ga spremlja primeren nadzor kakovosti vseh postopkov - od presejalnega pregleda do zdravljenja sprememb, odkritih pri presejanju. Presejanje ima poleg številnih prednosti namreč tudi precejšnje pomanjkljivosti, med katere spadajo napačno pozitivni in napačno negativni izvidi. Prav zato, da bi bilo teh čim manj, je treba zagotoviti primerno kakovost postopkov, kar pa je mogoče le v organiziranem programu.

Obvladovanje zdravstvenega problema v Evropi in drugod po svetu

Mednarodna agencija za raziskovanje raka (IARC) je leta 1997 objavila oceno števila novih primerov raka v državah Evropske unije; ta ocena je bila 1.594.379 primerov, od katerih je bilo 1,4 odstotka raka materničnega vratu, 14 odstotkov raka dojke, 14 odstotkov RDČD in 9 odstotkov raka prostate. RDČD je v evropskih državah ena najpogostejših oblik raka (5, 10, 11). Razlike v prevalenci in umrljivosti med državami so odraz različnega vedenjskega sloga in prevalence drugih prisotnih malignih obolenj. Umrljivost ni odvisna samo od prevalence bolezni, ampak tudi od zdravstvenih razmer in razpoložljivih zdravstvenih storitev v posamezni državi, kamor spada ozaveščenost zdravnikov in populacije, uporaba presejalnega programa, diagnostičnih metod za simptomatske bolnike, razpoložljivost ustrezne in moderne kirurške ter onkološke obravnave in prisotnost drugih predhodnih bolezenskih stanj, ki vplivajo na preživetje (12).

Cilj primarne preventive RDČD, ki zajema spremembe v prehrani in vedenjskem slogu, je zmanjšanje obremenitve zaradi raka z zmanjšanjem izpostavljenosti dejavnikom tveganja, kar pa ni dovolj za zmanjšanje obremenitve zaradi raka pri populaciji. RDČD je ena od vrst rakov, ki so dostopni sekundarni preventivi, torej odkrivanju predkliničnih lezij. Sekundarna preventiva, ki je usmerjena v zmanjšanje umrljivosti zaradi zgodnjega odkrivanja raka s populacijskim presejanjem, omogoča odkrivanje predmalignih lezij s testom za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu, ki je v svetu na voljo že vsaj trideset let. Dobro organizirano populacijsko presejanje je učinkovitejše kot presejanje simptomatskih bolnikov in je zato ključni element preventive, je strokovno utemeljeno, ima pozitivno stroškovno učinkovitost (cost effectiveness) in temelji na primerih dobre prakse (9, 10, 12).

V Evropi in drugod po svetu se populacijsko presejanje RDČD izvaja kot del javnozdravstvenega pristopa k obvladovanju obremenitve zaradi raka. Naj omenimo le nekatere: Anglija, Avstralija, Avstrija, Češka, Finska, Francija, Italija, Izrael, Japonska, Kanada, Nemčija, Poljska, Slovaška, Španija (Katalonija) in Združene države Amerike (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21).

Leta 2003 je Evropska komisija izdala priporočila za uvedbo populacijskega presejanja raka dojke, raka materničnega vratu in RDČD v vseh državah članicah. Priporočajo presejanje RDČD pri odraslih v starosti od 50 do 74 let vsaki dve leti z uporabo testa za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu (10).

Mednarodne raziskave kažejo, da je organiziran postopek presejanja z izvajanjem preiskave blata za ugotavljanje prikrite krvavitve s primernim diagnostičnim spremljanjem in zdravljenjem po odkritju polipov ali malignih sprememb zmanjšal smrtnost RDČD od 15 do 33 odstotkov, odvisno od uporabljene metode presejanja. Raziskave na Danskem in v Angliji, kjer so deset let spremljali udeležence v programu presejanja, so pokazale, da so v primerjavi s skupino, ki se presejanja ni udeležila, odkrili 9 do 11 odstotkov več primerov bolezni v omejenem stadiju in da se je število primerov bolezni v napredovalem stadiju zmanjšalo za 4 do 7 odstotkov (22, 23, 24, 25).

Za namene presejanja RDČD uporabljajo države različne metode: hematest z gvajakom, imunokemični test ali dražje preiskave, kot so fleksibilna sigmoidoskopija s hematestom ali brez njega, enkratna kolonoskopija in rentgensko slikanje z uporabo kontrastnega sredstva. Med najbolj razširjene spadata hematest z gvajakom in imunokemični test. Oba testa izpolnjujeta merila za populacijsko presejanje, ki jih je določila Svetovna zdravstvena organizacija: »Presejalni test mora biti poceni, hiter in preprost, njegov namen ni postavljanje končne diagnoze; bolnike s pozitivnim testom je treba napotiti na dodatne diagnostične preiskave in zdravljenje mora biti uspešno.«

Hematest z gvajakom izkorišča peroksidazno dejavnost hema, ki se po stiku z gvajakom obarva modro. Test je relativno poceni, preprost za izvedbo, vendar ni primeren za avtomatično odčitavanje rezultata, torej je njegova slabost subjektivna ocena odčitanege testa. Kot poročajo nekateri strokovni članki, pri tem zgrešijo preveč napredovalih polipov in karcinomov. Poleg tega test ni specifičen le za krvavitve iz debelega črevesa in danke, ampak zazna krvavitve v celotnih prebavilih. Tri dni pred testiranjem morajo imeti preiskovanci primerno dieto brez rdečega mesa ali živil, ki vsebujejo kri, ker lahko zvečajo delež lažno pozitivnih testov, uživati morajo prehrano, bogato z vlakninami (žitarice, sadje in zelenjavo), kar spodbudi aktiviranje tihih lezij. Na dan naj ne bi zaužili več kot 250 miligramov vitamina C v obliki dodatkov prehrani ali z njo. Velike količine zaužitega vitamina C namreč povečajo delež lažno negativnih testov, nesteroidni antirevmatiki ali antikoagulacijska zdravila pa lahko izzovejo krvavitve in zvečajo delež lažno pozitivnih testov. Največja pomanjkljivost testa z gvajakom je v njegovi premajhni občutljivosti in specifičnosti za RDČD (26, 27, 28).

Imunokemični test zazna protitelesa, ki so specifična za človeški hemoglobin. Test omogoča avtomatično odčitavanje rezultata, kar pomeni obdelavo velikega števila testov hkrati v standardnih pogojih in zagotavljanje visoke kakovosti. V primerjavi s testom z gvajakom zazna večji delež polipov in karcinomov, čemur je presejanje za zgodnje odkrivanje patologije tudi namenjeno. Poleg tega je test bolj specifičen za prikrto krvavitev v predelu debelega

črevesa in danke. Od udeleženca presejanja test ne zahteva dodatnih priprav v obliki diete in ne prepoveduje uživanja zdravil.

Strokovna javnost se vse bolj nagiba k uporabi imunokemičnega testa za presejanje RDČD, saj ima v primerjavi s testom z gvajakom boljše razmerje med občutljivostjo in specifičnostjo testa, kar omogoča odkrivanje tistih udeležencev presejanja, pri katerih obstaja večja verjetnost malignih sprememb. S tem testom lahko v višjem odstotku zmanjšamo tudi umrljivost (16, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32). Imunokemične teste za presejanje RDČD uporabljajo na Japonskem in Avstraliji, na uvedbo se pripravljajo tudi v Franciji, Angliji in Kanadi (33).

Mednarodne analize stroškovnega izkoristka (cost benefit) kažejo, da se je presejalni test za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu z vidika stroškov v primerjavi z drugimi presejalnimi metodami, kot so fleksibilna sigmoidoskopi-ja, enkratna kolonoskopija in rentgensko slikanje z uporabo kontrastnega sredstva, pokazal kot najprimernejši za zgodnje odkrivanje RDČD. Z uporabo statističnih modelov v zdravstveni ekonomiji so ocenili, da stane presejanje s testom za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu 8.900 evrov/prihranjeno leto življenja v primerjavi s situacijo brez presejanja. Ocenjeni strošek presejanja je bistveno nižji od 30.000 evrov, ki jih je večina evropskih držav pripravljena plačati za prihranjeno leto življenja (34, 35, 36, 37, 38).

Ocena zdajšnjega obvladovanja zdravstvenega problema v Sloveniji

Obremenitev zaradi RDČD je v Sloveniji velik javnozdravstveni problem, kar je razvidno iz visoke incidence, prevalence in stopnje umrljivosti ter slabšega petletnega preživetja bolnikov v primerjavi z drugimi državami Evropske unije.

Po podatkih Registra raka Slovenije smo leta 2003 odkrili 1.198 novih primerov. Število vseh živih bolnikov z RDČD (prevalenca) se z leti veča: leta 2001 je

Preglednica 1. Incidenčna stopnja raka debelega črevesa (MKB C18) na 100.000

Leto	Moški	Ženske
1983-87	12,9	14,8
1993-97	24,4	23,2
1999-2003	35,0	27,5
napoved za 2006	38,6	30,0

Preglednica 2. Incidenčna stopnja raka danke (MKB C19-C20) na 100.000

Leto	Moški	Ženske
1983-87	18,2	16,1
1993-97	25,2	19,8
1999-2003	30,0	20,9
napoved za 2006	32,7	22,4

imelo raka debelega črevesa 2.585 bolnikov, rak danke 2.379, leta 2003 je v Sloveniji živelo 2.985 bolnikov z rakom debelega črevesa in 2.557 z rakom danke (39, 40). RDČD, je s 13,4 odstotka tretji najpogostejši rak pri moških in z 10,6 odstotka tretji najpogostejši rak pri ženskah. Leto poprej je bilo 1.176 novih bolnikov z RDČD. Incidenca RDČD narašča (preglednica 1 in 2) že od leta 1950, ko so začeli beležiti novo odkrite primere v obliki registra (39, 40, 41).

V evropskih državah in pri nas je RDČD drugi najpogostejši vzrok smrti zaradi rakave bolezni. Leta 2001 je v Sloveniji umrlo za RDČD 579 bolnikov, od tega 317 moških in 262 žensk, leta 2003 je umrlo skupaj 711 bolnikov, od tega 382 moških in 329 žensk (5, 39, 40).

Podatki Registra raka Slovenije iz let 1993-97 potrjujejo, da so več kot 80 odstotkov bolnikov z rakom debelega črevesa in 70 odstotkov bolnikov z rakom danke odkrili, ko se je rak razširil iz črevesne stene v bezgavke (regionalni stadij) ali pa so bili že prisotni zasevki (napredovali stadij oziroma razsejana bolezen). Delež primerov RDČD v omejeni obliki bolezni se pri obeh spolih ne spreminja bistveno. Leta 2001 so v lokalno omejeni obliki odkrili samo 11 odstotkov raka debelega črevesa in 19 odstotkov raka danke, leta 2003 12 odstotkov raka debelega črevesa in 16 odstotkov raka danke (39, 40, 41).

Relativno petletno preživetje v Sloveniji je bilo po podatkih raziskave EURO-CARE 3, ki je obravnavala podatke 1.800.000 bolnikov, obolelih v obdobju 1990-1994 v 20 evropskih državah in regijah, 38 odstotkov pri raku debelega črevesa in 34,5 odstotka pri raku danke, kar je za 13 odstotkov pod evropskim povprečjem (42).

Odstotek relativnega petletnega preživetja je pri bolnikih z napredovalo boleznijo bistveno manjši kot pri bolnikih, pri katerih so RDČD odkrili v lokalno omejeni obliki. Za obdobje 1993-1999 je bilo relativno petletno preživetje bolnikov z RDČD v regionalnem stadiju 55-odstotno, v napredovalem stadiju pa le 10-odstotno, a kar 75-odstotno pri lokalno omejeni obliki bolezni (43). Podatki sicer potrjujejo, da se relativno petletno preživetje bolnikov z RDČD postopoma izboljšuje na račun večjega odstotka zdravljenih bolnikov, izboljšanja operacijske tehnike ter pooperativne nege in zdravljenja, stadij ob diagnozi pa ostaja nespremenjen, prav tako odstotek umrljivosti, ki v Evropi spada v sam vrh (5, 44).

V Sloveniji organiziranega programa presejanja RDČD doslej še nismo imeli.

Program presejanja RDČD v Sloveniji

Za učinkovito in kakovostno izvedbo presejalnega programa je treba postaviti ustrezno podporno organizacijsko in informacijsko strukturo na nacionalni in lokalni ravni. Izkušnje iz tujine kažejo, da je z vidika stroškovne učinkovitosti in zagotavljanja kakovosti najboljše urediti centralno upravljanje nacionalnega presejalnega programa. Zagotavljanje kakovosti izvajanja presejalnega programa pri vseh postopkih - od presejanja do diagnostike in zdravljenja - je temelj uspešnosti pri doseganju ciljev presejalnega programa.

Udeležba v programu presejanja bo v Sloveniji za ciljno populacijo v starosti 50 do 69 let brezplačna. Sredstva za izvajanje programa presejanja RDČD bodo zagotavljali iz obveznega zdravstvenega zavarovanja. Program organiziranega presejanja in zgodnjega odkrivanja RDČD v Sloveniji se bo imenoval Državni program Svit.

Velikost vzorca ciljne populacije je določena z javno dostopnimi podatki o populaciji v Sloveniji na dan 31. 12. 2006 (45). Iz programa presejanja bomo pred začetkom programa izključili bolnike, ki so že zboleli za RDČD in se zdravijo ali jih spremlja specialist. Med izvajanjem presejalnega programa bomo iz presejalnega programa izključili tudi tiste posameznike, pri katerih bodo pri kolonoskopiji odkrili polipe ali drugo patologijo. V nadaljevanju jih bomo vključili v redno spremljanje s kolonoskopijo po strokovnih smernicah, za kar bosta skrbela izbrani zdravnik in gastroenterolog. Želena optimalna odzivnost v presejalnem programu je sicer 70-odstotna, vendar je v prvem presejalnem krogu verjetno ne bomo dosegli, zato načrtujemo vsaj 50-odstotno odzivnost kot najnižjo, kot sprejemljivo pa 60-odstotno odzivnost.

Optimalno odzivnost populacije (70-odstotno) sicer lahko pričakujemo sčasoma z večanjem ozaveščenosti splošne javnosti, posebno ciljne populacije, kar bomo dosegli z obsežno kontinuirano medijsko dejavnostjo in splošnim ozaveščanjem populacije ter podporo strokovne javnosti, predvsem v osnovni zdravstveni dejavnosti.

Ciljna skupina za presejanje je asimptomatična populacija v starosti 50 do 69 let, kar za dveletno obdobje enega kroga presejanja na nacionalni ravni pomeni 481.627 preiskovancev (45).

Posamezniki iz ciljne populacije v starosti od 50 do 70 let bodo iz centralne enote presejalnega programa Svit vsaki dve leti prejeli povabilo za udeležbo v programu. Skupaj z vabilom bo vsak preiskovanec prejel tudi obrazec za pristanek na sodelovanje v programu, ki ga bo vsak, ki bo želel sodelovati v programu Svit, podpisal in vrnil v centralno enoto. Po nekaj dneh bo nato na dom prejel komplet imunokemičnih testov za ugotavljanje prikrite krvavitve. Od udeležencev v presejalnem programu pričakujemo aktivno sodelovanje tako, da bodo odvzeli dva zaporedna vzorca svojega blata in ju v posebni embalaži po pošti poslali centralnemu laboratoriju. Centralni laboratorij bo analiziral teste za ugotavljanje prikrite krvavitve (imunokemične teste) z aparatom za avtomatično odčitavanje rezultatov (46). Centralni laboratorij bo deloval kot del centralne enote (Center Svit), ki bo skrbela za vse postopke v programu presejanja: pridobivanje vzorcev populacije, pošiljanje vabil in testov, laboratorijsko odčitavanje testov, zbiranje podatkov presejanja in rezultatov preiskav, obveščanje udeležencev in izbranih zdravnikov v osnovnem zdravstvenem varstvu o rezultatih presejanja ter naročanje posameznikov s pozitivnim testom za ugotavljanje prikrite krvavitve na kolonoskopijo. Hkrati bo Center Svit koordiniral izvajanje celotnega programa, vzpostavil in nadzoroval delovanje informacijskega sistema ter baze podatkov presejalnega programa, skupaj z vsemi izvajalci presejalnega programa pa bo skrbel tudi za zagotavljanje kakovosti programa.

Po podatkih iz strokovne literature je ob uporabi imunokemičnega testa pričakovati 4 do 6 odstotkov pozitivnih testov. Osebe s pozitivnim testom je treba napotiti na kolonoskopijo, ki jo strokovna literatura priporoča kot diagnostično metodo za zgodnje odkrivanje predmalignih lezij in ki hkrati omogoča takojšnjo odstranitev prisotnih polipov ali po potrebi tudi biopsijo (47, 48).

Po posvetu z gastroenterologi pričakujemo v Sloveniji v presejalnem programu 6 odstotkov pozitivnih imunokemičnih testov. Preglednica 3 prikazuje število kolonoskopij v Sloveniji na leto, ki so jih sposobni dodatno opraviti v obstoječih centrih za izvajanje kolonoskopij, bolnišnicah in zdravniki zasebniki (gastroenterologi) s koncesijo. Porazdelitev potreb po dodatnih kolonoskopijah po posameznih zdravstvenih regijah predstavlja Preglednica 4.

Preglednica 3.

Število dodatnih kolonoskopij na leto, ki bi jih lahko dodatno opravili v obstoječih centrih za kolonoskopijo po zdravstvenih regijah (Vir: prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., predstojnik Kliničnega oddelka za gastro-enterologijo, Klinični center Ljubljana)

Zdravstvena regija	Dodatne kolonoskopije
Celje	2275
Koper	582
Kranj	935
Ljubljana	2633
Maribor*	1020
Murska Sobota	450
Nova Gorica	640
Novo mesto	338
Ravne na Koroškem	660
SKUPAJ	9533

*Številka ni dokončna.

Preglednica 4. *Ciljna populacija za program presejanja RDČD v starosti 50-69 let in ocena števila potrebnih dodatnih kolonoskopij na leto v sklopu presejalnega programa na nacionalni ravni (Vir podatkov: SURS populacija na dan 31. 12. 2006)*

Zdravstvena regija	Populacija 50-69 let	60 % populacije 50-69 let v 2 letih	60 % populacije 50-69 let v enem letu	6 % pozitivnih testov FOBT pri 60 % odzivnosti populacije 50-69 let na leto
Celje	70.574	42.344	21.172	1.270
Koper	35.800	21.480	10.740	64
Kranj	46.640	27.984	13.992	840
Ljubljana	145.853	87.512	43.756	2.625
Maribor	80.271	48.163	24.081	1.445
Murska Sobota	29.816	17.890	8.945	537
Nova Gorica	25.302	15.181	7.591	455
Novo mesto	29.885	17.931	8.966	538
Ravne na Koroškem	17.486	10.492	5.246	315
SKUPAJ	481.627	288.976	144.488	8.669

Ciljna populacija se bo v program vključila vsaki dve leti. Enako obremenitev zdravstvenega sistema kot v prvem letu pričakujemo tudi v drugem letu presejalnega programa ob domnevi, da je populacija stabilna. Generacija petdesetletnikov, ki se bo vsako leto vključila v program presejanja, ne bo dodatno obremenila zdravstvenega sistema, saj bo hkrati generacija sedemdesetletnikov izstopila iz programa. Delež potrebnih imunokemičnih testov se bo s trajanjem programa zmanjšal na račun deleža negativnih kolonoskopij, ki zahtevajo ponovno testiranje z imunokemičnim testom šele čez deset let. V Franciji, ki je izvedla presejanje RDČD z uporabo imunokemičnega testa v Normandiji na populaciji 7.421 odraslih v starosti 50 do 74 let, pri 44 odstotkih opravljenih kolonoskopijah niso ugotovili patologije, pri 56 odstotkov kolonoskopijah pa je bila prisotna naslednja patologija: 20 odstotkov adenomov, manjših kot 1 cm, 30 odstotkov adenomov, večjih kot 1 cm, in 6 odstotkov karcinomov. Delež odkritih karcinomov v populaciji, ki se je udeležila presejanja, je bil 0,3-odstoten; to je hkrati delež bolnikov, ki so potrebovali nadaljnje zdravljenje (15). Osebe z odkrito patologijo je treba v skladu s strokovnimi smernicami in klinično prakso napotiti na dodatne diagnostične preiskave in zdravljenje (47, 48).

Osebe, vključene v program presejanja, bomo v program povabili vsaki dve leti. To pomeni, da bo nekdo, ki je ob vstopu v presejanje star 50 let, do svojega 69. leta desetkrat povabljen v presejalni program. Kljub priporočilu Evropske komisije, naj organizirani program presejanja RDČD izvajamo za populacijo v starosti 50-74 let, se je delovna skupina programa Svit odločila za izvajanje presejalnega programa RDČD v Sloveniji v prvi fazi le za starostno skupino 50-69 let. Če se bo pokazalo, da je program presejanja izvedljiv in da imamo dovolj kapacitet za izvedbo dodatno potrebnih kolonoskopij, bomo presejalni program razširili še na starostno skupino 70-74 let, kar je smiselno z epidemiološkega vidika, saj incidenca RDČD s starostjo raste in je največja po 70. letu starosti.

Ob 60-odstotni odzivnosti ciljne populacije v programu Svit in 6 odstotkih pozitivnih imunokemičnih testih bo treba na leto na nacionalni ravni opraviti 8.669 dodatnih kolonoskopij.

Časovni in vsebinski načrt priprave in izvedbe programa Svit

Zdravstveni svet pri Ministrstvu za zdravje RS je decembra 2006 potrdil predlog državnega programa organiziranega presejanja RDČD in ga predlagal v prednostno financiranje v letu 2007 ter pozval Ministrstvo za zdravje k odpravi administrativnih ovir za izvajanje programa presejanja. V letu 2007 in na začetku leta 2008 so potekale priprave na začetek programa presejanja: ustanovitev Centra Svit za vodenje in upravljanje programa presejanja RDČD, priprava strokovnih smernic in kazalnikov kakovosti programa, izdelava in zagon informacijskega sistema za spremljanje izvajanja programa, kazalnikov

kakovosti izvajanja programa ter rezultatov presejalnega programa, komuniciranje s ciljnimi javnostmi za doseganje optimalne odzivnosti ciljne populacije v programu, zagotovitev organizacijske in informacijske infrastrukture, priprava vzorca ciljne populacije, priprava centralnega laboratorija, nakup testov in strojne opreme za avtomatsko odčitavanje testov, informiranje in izobraževanje ključnih strokovnjakov in partnerjev, vključenih v program presejanja. V letih 2008–2009 bo sledilo izvajanje prvega kroga programa presejanja, ki ga bomo ponovili vsaki dve leti.

Izvajanje programa presejanja na nacionalni ravni bo zahtevalo določitev in spremljanje kakovosti na vseh ravneh izvajanja programa, vključno z izvajanjem presejanja, diagnostiko in zdravljenjem bolezni. Na podlagi strokovnih smernic je treba določiti kazalnike kakovosti, ki bodo opredelili, kdo in pod kakšnimi pogoji lahko izvaja postopke diagnostike in zdravljenja. Samo z zagotavljanjem kakovosti v celotnem sistemu izvajanja programa, ki vključuje optimalni delež ciljne populacije ter zagotavlja zadostno specifičnost in občutljivost presejalnega testa ter posamezniku s pozitivnim izvidom omogoča kakovostne diagnostične in terapevtske storitve v časovno opredeljenem intervalu, lahko dosežemo cilje presejalnega programa. Primarni cilj presejalnega programa je zmanjšanje umrljivosti zaradi RDČD ter z odkrivanjem in odstranjevanjem polipov tudi zmanjšanje incidence RDČD. Sekundarni, vendar pomembni cilji programa so vsekakor tudi večji delež bolnikov z RDČD, odkritih v zgodnji fazi bolezni, zmanjšanje stroškov zdravljenja bolezni, izboljšanje kakovosti življenja ljudi, ki zbolijo za RDČD, in zadovoljstvo ljudi, ki vstopajo v presejalni program.

Postopek presejanja

Po izkušnjah držav, ki imajo organiziran program presejanja RDČD, kot so Finska, Francija, Anglija, Španija (Katalonija) in Izrael, bomo tudi v Sloveniji državni program presejanja organizirali, izvajali in upravljali s centralnega mesta. Centralizirani pristop k presejanju RDČD je nujen, ker je treba organizirano presejanje načrtovati, spremljati, nadzorovati in evalvirati učinkovitost programa.

Centralna enota programa Svit bo skrbela za nabor ciljne populacije, obveščanje in vabila ciljni populaciji za program presejanja, zbiranje podatkov o rezultatih testov in nadaljnjih preiskavah ter zdravljenju, pa tudi za obveščanje preiskovancev in njihovih izbranih zdravnikov o rezultatih testa. Analiza testov za ugotavljanje prikrite krvavitve v blatu bo potekala v centralnem laboratoriju pri centralni enoti Svit, saj je tako mogoče zagotoviti enako in visoko kakovost preiskav vseh vzorcev blata, ki jih bodo pregledali. Centralna enota Svit bo s svojo epidemiološko enoto skrbela tudi za spremljanje kazalnikov kakovosti in uspešnosti presejanja RDČD.

Ministrstvo za zdravje je septembra 2007 izdalo Pravilnik o spremembah in dopolnitvah Pravilnika za izvajanje preventivnega zdravstvenega varstva na

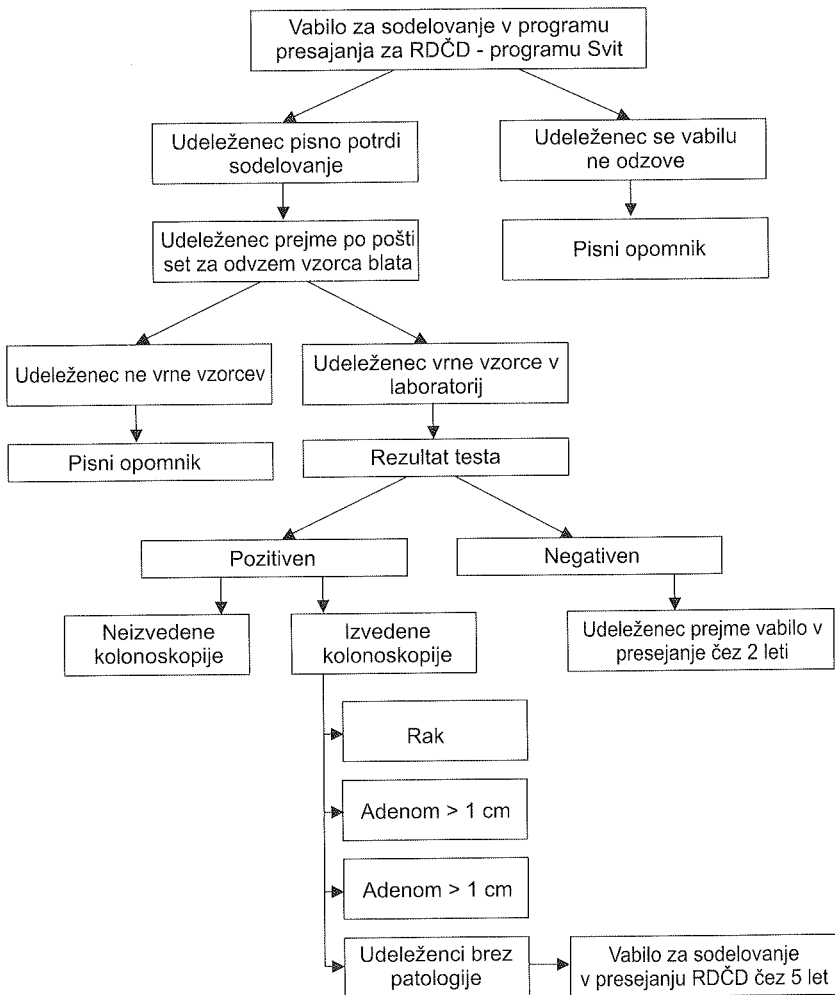
primarni ravni (UL št. 83/2007), ki opredeljuje državni program organiziranega presejanja RDČD, nosilca programa in njegova pooblastila ter programski svet državnega programa Svit, minister za zdravje pa je na predlog Zdravstvenega sveta imenoval za nosilca programa Svit Zdravstveni dom Ljubljana, Preventivno enoto Cindi Slovenija. Finančna sredstva za izvajanje nacionalnega programa presejanja RDČD bo zagotavljal Zavod za zdravstveno zavarovanje RS.

Za zagotavljanje pravočasne, dostopne in kakovostne kolonoskopije in patohistologije pri testiranjih s pozitivnim testom za ugotavljanje prikrite krvavitve bomo izvedli postopek za ugotavljanje zagotavljanja standardov kakovosti pri izvajalcih kolonoskopij in patohistologij v skladu s kakovostnimi merili za presejalno kolonoskopsko in patohistološko enoto, ki jih je sprejel in potrdil programski svet presejalnega programa Svit. Prek »akreditacijskega« postopka bodo zdravstvene ustanove, ki bodo izvajale presejanje kolonoskopije (osebe zasebnega in javnega prava) in presejalne histopatologije (osebe javnega prava) izkazovale kakovost svoje opremljenosti, kadrov, procesov in izidov zdravljenja.

Ustrezno sodelovanje zdravnikov družinske/splošne medicine, medicinskih sester osnovnega zdravstvenega varstva in sodelavcev zdravstvenovzgojnih centrov zdravstvenih domov je eden od pomembnih elementov uspešnosti programa presejanja, saj bodo imeli pomembno vlogo pri zagotavljanju čim večje odzivnosti populacije, vabljen v program presejanja. Zdravniki družinske/splošne medicine naj bi predvsem ozaveščali svoje varovance o prednostih presejanja in jih motivirali za vključevanje v program, ko bodo prejeli vabilo za udeležbo v programu. Zdravniki družinske/splošne medicine bodo sodelovali tudi pri pripravi bolnikov s pozitivnim testom za ugotavljanje prikrite krvavitve na kolonoskopijo ter pri napotitvi na nadaljnje diagnosticiranje in zdravljenje, svoje varovance z diagnosticiranim rakom pa bodo spremljali še naprej. Pomembno vlogo pri obveščanju, ozaveščanju in motiviranju ciljne populacije za presejalni program bodo imeli tudi strokovnjaki za javno zdravje v obstoječi mreži javnozdravstvenih ustanov.

Postopek organiziranega programa presejanja prikazuje slika 1:

- izbrane ljudi v ciljni skupini povabimo k sodelovanju v programu Svit,
- tistim, ki potrdijo sodelovanje v programu, pošljemo komplet za izvedbo testa za ugotavljanje prikrite krvavitve (FOBT),
- preiskovanci pošljejo vzorce blata v centralni laboratorij,
- če je test negativen, ponovimo testiranje čez 2 leti,
- če je test pozitiven, je potrebna napotitev na kolonoskopijo v skladu s protokolom programa presejanja,
- če je kolonoskopija negativna, testiranje s testom ponovimo čez 5 let,
- če je kolonoskopija pozitivna, je potrebno zdravljenje v skladu s strokovnimi smernicami in klinično prakso.



Slika 1. Protokol programa presejanja raka debelega črevesa in danke

Sklep

Ocenili smo, da stane zdravljenje bolnika z RDČD, odkritega v omejeni obliki, 10.253 evrov, zdravljenje bolnika z rakom, odkritim v napredovali/razsejani obliki bolezni, pa 29.955 evrov. V izračun povprečnih stroškov zdravljenja smo zajeli stroške za kolonoskopijo, diagnostične postopke pred operacijo, operacijo, onkološko zdravljenje brez obsevanja danke (stroškov obsevanja nam ni uspelo pridobiti), specialistično ambulantno dejavnost, zdraviliško zdravljenje,

obiske v osnovni zdravstveni dejavnosti, nadomestilo plače za bolniško odsotnost in stroške paliativnega zdravljenja (49). Za leto 2003 so tako sredstva za zdravljenje za bolnike, katerih bolezen je bila odkrita v omejeni obliki (14,7 odstotka bolnikov), znašala 1.712.274 evrov, za bolnike z napredovalo/razsejano obliko bolezni (85,3 odstotka bolnikov) pa 29.116.780 evrov.

Z uvedbo organiziranega presejanja lahko na podlagi strokovne literature pričakujemo zmanjšanje umrljivosti zaradi RDČD za 15 do 33 odstotkov ali več ter pomemben premik stadija odkrite bolezni od razširjene/razsejane oblike raka v smer omejenega stadija, ki ima boljše prognozo ter zahteva nižje neposredne stroške zdravljenja in posredne stroške bolezni.

S presejanjem lahko po petih letih pričakujemo zvečanje deleža raka, odkritega v omejenem stadiju, s 14,7 odstotka na 30 odstotkov, po desetih letih na 50 odstotkov. Posledično se bodo po petih letih v obratnem razmerju zvečali skupni stroški zdravljenja raka v omejeni obliki na 3.506.573 evrov/leto oziroma na 5.839.161 evrov/leto po desetih letih. Precej pa se bodo zmanjšali skupni stroški zdravljenja razširjenega/razsejanega raka, in sicer po petih letih na 23.874.561 evrov/leto oziroma na 17.059.677 evrov/leto po desetih letih. Na ravni države bomo tako prihranili 3.447.920 evrov/leto po petih letih oziroma 4.482.296 evrov/leto po desetih letih izvajanja programa. Izračunani predvideni letni prihranek zaradi zmanjšanih stroškov zdravljenja na račun izvajanja organiziranega programa presejanja RDČD je ob upoštevanju zdajšnjih stroškov zdravljenja vsaj za četrtno večji, kot so letni stroški presejalnega programa. Prihranki bodo zaradi uvajanja zelo dragih bioloških zdravil v dopolnilno zdravljenje RDČD zelo kmalu še veliko večji.

Poleg prihrankov zaradi zmanjšanih stroškov zdravljenja so pomembni zlasti prihranki na ravni posrednih stroškov v obliki 39 ohranjenih življenj/leto do 65. leta starosti, ob predpostavki, da se umrljivost zaradi RDČD zmanjša za 25 odstotkov. V petih letih pomeni to 194 ohranjenih življenj do 65. leta starosti ter dodatnih 14.555.312 evrov prihranjenega denarja na račun dohodka oseb, ki preživijo zaradi presejanja in so v starostni skupini 50 do 64 let.

Po podatkih Registra raka RS o številu umrlih zaradi RDČD bi pri vseh starostnih skupinah v letu 2003, če bi se umrljivost zmanjšala za 25 odstotkov, ohranili 175 življenj.

RDČD je poleg raka materničnega vratu in raka dojke tretja oblika raka, pri katerem je smiselno uvesti organizirano sekundarno preventivo (presejanje). S tem ukrepom bi zmanjšali njegovo pojavnost in umrljivost. Večanje deleža odkritih primerov bolezni v omejenem stadiju bi bistveno zmanjšalo stroške zdravljenja, podaljšalo preživetje in kakovost življenja bolnikov z RDČD. Glede na velik javnozdravstveni problem, povezan z incidenco in umrljivostjo zaradi RDČD v Sloveniji, in glede na ugodne podatke o zmanjšani umrljivosti in pojavnosti RDČD v državah, ki so organizirano presejanje za RDČD že uvedle, je treba v Sloveniji ob ustrezni politični in finančni podpori razviti strokovne pristope organiziranega presejanja RDČD ter določiti, nadzirati, spremljati in evalvirati standarde kakovosti za vse postopke presejanja ciljne populacije ter diagnostiko in zdravljenje bolnikov z RDČD.

Viri in literatura

1. Screening for colorectal cancer. V: Stewart BW, Kleihues P, editors. World Cancer Report. IARC Press. Lyon, 2003: 163–66.
2. Crespi M, Stigliano V, Assisi D. Current trends in screening and secondary prevention of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1635–40.
3. Gastrointestinal cancers. V: The Burden of Gastrointestinal Diseases. American Gastroenterological Association, 2001: 51-59. Pridobljeno 9. 6. 2006 s spletne strani: <http://www.gastro.org/user-assets/Documents/burden-report.pdf>
4. 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: 746–68.
5. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. IARC CancerBase No. 5. version 2.0, IARC Press, Lyon, 2004.
6. Sholefield JH. ABC of colorectal cancer: Screening. *BMJ* 2000; 321: 1004–6.
7. Hobbs FDR. ABC of colorectal cancer: The role of primary care. *BMJ* 2000; 321: 1068–70.
8. Crespi M, Lisi D. Is colorectal cancer screening by fecal occult blood feasible? *Annals of Oncology* 2002; 13: 47–50.
9. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for Colorectal Cancer in Adults at Average Risk: A Summary of the Evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 132–41.
10. Proposal for a Council Recommendation on Cancer Screening. Commission of the European Communities. 2003/0093(CNS). Pridobljeno 9. 6. 2006 s spletne strani: http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/genetics/documents/com_2003_0230_en.pdf
11. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Annals of Oncology* 2005; 16: 481–88.
12. Rozen P. Colorectal Cancer in Europe – The Size of the Problem and Screening Practices. Pridobljeno 9. 6. 2006 s spletne strani: <http://www.touchbriefings.com/pdf/1134/ACF1A8D.pdf#search=%22rozen%20colorectal%20cancer%20in%20europe%22>
13. Herbert C, Launoy G, Thezee Y, Maurel J, Richir B, Reaud JM et al. Participant's characteristics in a French colorectal cancer mass screening campaign. *Prev Med* 1995; 24(5): 498–502.
14. Launoy G, Herbert C, Vallee JP, Desoubreux N, Reaud JM, Ollivier V et al. Mass screening for colorectal cancer in France. Experience in 165.000 people in the department of Calvados. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20(3): 228–36.
15. Launoy GD, Bertrand HJ, Berchi C, Talbourdet VY, Guizard AVN, Bouvier VM et al. Evaluation of an immunochemical fecal occult blood test with automated reading in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. *Int J Cancer* 2005; 115: 493–96.
16. Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, Vallee JP, Arsene D, Boutreux S et al. Comparison of guaiac-based and an immunochemical fecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average-risk population. Pridobljeno 8. 8. 2006 s spletne strani: <http://www.gut.bmjournals.com>
17. Atkin W. Implementing screening for colorectal cancer. *BMJ* 1999; 319: 1212–13.
18. UK Colorectal Cancer Screening Pilot Group. Results of the first round of a demonstration pilot of screening for colorectal cancer in the United Kingdom. *BMJ* 2004; 329: 133–35.

19. Maaila N, Annttila A, Hakama M. Colorectal cancer screening in Finland: details of the national screening programme implemented an Autumn 2004. *J Med Screen* 2005; 12: 28–32.
20. Gnauck R. Screening for colon cancer in Germany. *Tumori*, 1995; 81(3): 30-7.
21. Segnan N, Senore C, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Cardelli A et al. Randomized Trial of Different Screening Strategies for Colorectal cancer: Patient Response and Detection Rates. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(5): 347–57.
22. 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.
23. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW et al. Randomised controlled trial of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472–7.
24. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with fecal – occult - blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467–71.
25. Sholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of fecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002; 50: 840–44.
26. Young GP. Fecal immunochemical tests (FIT) vs. office – based guaiac fecal occult blood test (FOBT). Pridobljeno 9. 6. 2006 s spletne strani: <http://www.practical-gastro.com/pdf/june04/youngarticle.pdf>
27. Crespi M, Stigliano V, Assisi D. Current trends in screening and secondary prevention of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1635–40.
28. 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.
29. Young GP, Rozen P. Fecal immunochemical tests (FITs) for Hemoglobin: a paradigm shift in noninvasive fecal screening tests for colorectal cancer. *World Gastroenterology News* 2006; 11: 22–24.
30. Saito H, Soma Y, Koeda J, Wada T, Kawaguchi H, Sobue T et al. Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study. *Int J Cancer* 1995; 61: 465–69.
31. Saito H, Soma Y, Nakajima M, Koeda J, Kawaguchi H, Kakizaki R et al. A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with Hemoccult test and an immunochemical hemagglutination test. *Oncology reports* 2000; 7: 815–19.
32. Morikawa T, Kato J, Yamaji Y, Wada R, Mitsushima T, Shiratosi Y. A comparison of the immunochemical fecal occult blood test and total colonoscopy in the asymptomatic population. *Gastroenterology* 2005; 129: 422–28.
33. Allison JE. Colon Cancer Screening Guidelines 2005: The Fecal Occult Blood Test Option Has Become a Better FIT. *Gastroenterology* 2005; 129: 745–48.
34. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Safran DG, Siegel JE, Weinstein MC et al. Five-Hundred Life-Saving Interventions and Their Cost Effectiveness. *Risk Analysis* 1995; 15(3): 369–90.
35. Steele RJC, Gnauck R, Hrcka R, Kronborg O, Kuntz C, Moayyedi P et al. Methods and Economic Considerations. Report from the ESGE/UEGF workshop on colorectal cancer screening. *Endoscopy* 2004; 36: 349–53.
36. Berchi C, Bouvier V, Reaud JM, Launoy G. Cost-effectiveness analysis of two strategies for mass screening for colorectal cancer in France. *Health Economics* 2004; 13: 227–38.

37. Haug U, Brenner H. A Simulation Model for colorectal cancer screening: potential of stool tests with various performance characteristics compared with screening colonoscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(2): 422–28.
38. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000; 284(15): 1954–61.
39. Incidenca raka v Sloveniji 2001. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2004.
40. Incidenca raka v Sloveniji 2003. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2006.
41. Pompe – Kirn V, Zakotnik B, Zadnik V. Preživetje bolnikov z rakom v Sloveniji 1983–1997. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2003.
42. 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 (5): 128–49.
43. Markovič S, Repše S, Heijnen S. Obvladovanje kolorektalnega karcinoma. Nacionalna klinična smernica. Projekt razvoja sistema upravljanja zdravstvenega varstva. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2002.
44. Pompe Kirn V. Epidemiološke značilnosti raka širokega črevesa in danke v Sloveniji. V: Repše S. Kirurgija širokega črevesa in danke. Zbornik simpozija. Ljubljana: Klinični center, Kirurške klinike, Kirurška šola, 1996: 79–85.
45. Statistični urad Republike Slovenije. Pridobljeno 9. 6. 2006 s spletne strani: http://www.stat.si/tema_demografsko.asp
46. Prezelj M. Priporočeni postopki za transport krvnih in drugih diagnostičnih vzorcev. Ljubljana, Slovensko združenje za klinično kemijo, 2006.
47. Rak širokega črevesa in danke. V: Gadžijev EM, Markovič S, Orel J, Pegan V, Repše S, Štabuc B, Vovk M. Priporočila za celostno obravnavo bolnikov z rakom prebavil. Ljubljana: Ministrstvo za zdravstvo Republike Slovenije, 1997.
48. Markovič S, Repše S, Heijnen S, Pegan V, Primic Žakelj M, Salobir U, Štabuc B et al. Management of colorectal cancer. A national clinical guideline. Ljubljana: Ministry of Health of the Republic of Slovenia, 2003.
49. Bagari N. Izračun stroškov uvedbe in izvajanja nacionalnega programa presejanja raka debelega črevesa in danke ter izračun stroškov in koristi izvajanja presejanja raka debelega črevesa in danke na nacionalnem nivoju v Sloveniji. Ljubljana: CINDI Slovenija, Priloga k dokumentaciji za Zdravstveni svet, 2006.