

# KOLONOSKOPIJA KOT DIAGNOSTIČNO ORODJE V PRESEJANJU ZA RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

*Milan Stefanovič*

## UVOD

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) je v Sloveniji eden najpogostejših malignih tumorjev. V letu 2007 je za RDČD zbolelo 1.392 ljudi (780 moških in 612 žensk), umrlo pa 775 (55,7 %) ljudi (432 moških in 343 žensk). Zbolevnost in umrljivost za RDČD se v Sloveniji večata (1, 2). Pri 2/3 bolnikov nastane RDČD sporadično, 1/3 bolnikov zbolijo, ker so z RDČD bolj ogroženi.

Večina RDČD ima značilno dobro definirano (polipoidno in nepolipoidno) spremembo. Če jo ugotovimo v dovolj zgodnjem obdobju razvoja, ima bolnik ugodno prognozo. Simptomi raka na debelem črevesu in danki se pogosto pojavijo takrat, ko je bolezen že tako napredovala, da je zdravljenje zahtevno in preživetje slabo. Glede na pogostost in breme te bolezni je upravičeno zgodnje odkrivanje s presejanjem splošnega prebivalstva. Veliko evropskih držav se je že odločilo za eno od oblik presejanja zdravih s povprečno ogroženostjo z RDČD. V Sloveniji imamo od leta 2008 organiziran državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki. Odločili smo se za presejanje s pomočjo imunskega testa na prikrito krvavitev iz prebavil vseh oseb obeh spolov v starosti od 50 do 69 let. Pri vseh s pozitivnim izvidom naj bi opravili kolonoskopijo. Kolonoskopija ima osrednjo vlogo v vsakem presejalnem programu za RDČD, njena učinkovitost pa je tesno povezana in odvisna od kakovosti postopka in prijaznosti do bolnika.

## RAZPRAVLJANJE

Kolonoskopija se danes na široko uporablja v diagnostiki in zdravljenju bolezni debelega črevesa in je zlati diagnostični standard. Na splošno je varna, natančna, učinkovita in večina bolnikov jo dobro prenaša. Njena prednost pred drugimi diagnostičnimi metodami je tudi, da med pregledom omogoča terapijo oz. polipektomijo. To postavlja kolonoskopijo v središče vsakega presejalnega programa. Da bi ohranili njen položaj, je treba nenehno skrbeti za njeno kakovost in za dvig kolonoskopskih standardov.

V nasprotju z nekaterimi drugimi presejalnimi programi lahko presejanje za RDČD preiskovanemu povzroči neposredno škodo: možni so zapleti, kot so

krvavitvev, perforacija, zaplet zaradi sedacije, pa tudi neustrezna napotitev na kirurški poseg.

Še posebej pomembno je, da se presejanje za RDČD pazljivo spremlja v organiziranem programu: treba je zbirati podatke o ustreznosti presejanja in obenem nadzorovati varnost, kakovost in učinkovitost presejalne kolonoskopije.

Nadzor kakovosti je načrtovan tako, da zajema strukturni nadzor v endoskopski enoti, nadzor endoskopske opreme in endoskopskega osebja, nadzor postopka ali endoskopskega posega ter rezultatov endoskopskega delovanja, ki se kažejo v spremembi zdravstvenega stanja posameznika in populacije kot celote (3, 4).

Določenih je več kot dvajset (21) kazalnikov kakovosti, ki se nanašajo na splošno gastrointestinalno endoskopijo, in za kolonoskopijo še dodatnih štirinajst (5, 6). Vsi so seveda pomembni in jih je treba nadzorovati. Za rutinsko uporabo, obenem pa tudi za analizo v vsaki endoskopski enoti, pa je dovolj, da se zbirajo le bistveni, vendar prospektivno, analizirati pa jih je treba sproti in takoj ukrepati, če se ugotovijo odstopanja od sprejetih standardov. Kazalniki kakovosti, ki jih je mogoče preprosto nadzirati v praktično vsaki endoskopski enoti in se nanašajo na kolonoskopijo, so:

- ustreznost preglednosti po pripravi črevesa, za kar je merilo možnost ugotovitve polipov, velikih  $\leq 5$  mm;
- stopnja opravljenih totalnih kolonoskopij (do slepega konca debelega črevesa), kar mora biti ustrezno fotodokumentirano z značilnimi označevalci za slepo črevo (ustje slepiča in/ali v. Bauhini) mora dosežati  $\geq 95$  %;
- prva presejalna kolonoskopija mora – v odvisnosti od preiskovančevega spola in starosti – odkriti  $\geq 25$  % adenomov pri moških in  $\geq 15$  % pri ženskah, kolonoskopije, opravljene po pozitivnem testu na prikrito krvavitvev iz prebavil, pa  $\geq 35$  %;
- povprečni čas pregleda (brez časa, porabljenega za polipektomijo in/ali biopsijo) mora biti  $\geq 8$  minut;
- število neželenih dogodkov in zapletov med kolonoskopijo (zgodnji zapleti) in po njej ter po odpustu v domačo oskrbo (pozni zapleti) mora biti čim manjše. Gre za stopnjo hospitalizacije, krvavitvev, ki zahtevajo transfuzijo, krvavitvev, ki zahtevajo nenačrtovano kolonoskopijo, za perforacije in potrebne urgentne kirurške posege;
- dokumentacija mora biti vodena po zahtevah enotnega in standardiziranega elektronskega kolonoskopskega izvida.

V državni program presejanja in zgodnjega odkrivanja predrakavih sprememb in raka na debelem črevesu in danki, imenovani SVIT, je vključenih

23 endoskopskih centrov oz. enot, kjer za SVIT dela kolonoskopije 59 usposobljenih in izkušenih endoskopistov. Vsi podatki, bistveni za nadzor kakovosti, se zbirajo v centralnem informacijskem sistemu, kjer nadzorujejo natančno določene kazalnike kakovosti. Vse enote in vsi vključeni endoskopisti so podvrženi nadzoru vsaj enkrat na dve leti, ob ugotovljenih odstopanjih kakih kazalnikov od zastavljene ravni pa tudi pogosteje.

### **Ustreznost preglednosti po pripravi črevesa na kolonoskopijo**

Prvi pogoj za kakovostno kolonoskopijo je ustrezna priprava debelega črevesa. Preglednost mora biti dobra in je pomemben dejavnik pri odločitvi za morebitno napotitev na kontrolno kolonoskopijo. Zaužitje izoosmotskega pripravka, izdelanega na osnovi PEG (polietilenglikol), kot sta *Endofalk* in predvsem novejši *Movi-Prep*, sestavljenega iz mešanice PEG, askorbinske kisline in elektrolitov, naj bi bili danes standard za pripravo. Uporabljeni način priprave mora biti dokumentiran z oceno *dober* ali *slab*; merilo za oceno je velikost polipa, ki ga je še mogoče videti: < 5 mm je *dobro*, > 5 mm pa nezadostno (7).

Trenutno veljavna priporočila, kolikšen naj bo časovni interval za spremljanje bolnikov po kolonoskopiji, izhajajo z optimalne črevesne priprave. Če je preglednost slabša, je treba kontrolni pregled opraviti prej, kdaj konkretno, pa je prepuščeno endoskopistu (8).

V eni od novejših raziskav, ki je bila opravljena v Univerzitetnem medicinskem centru Columbia v New Yorku, so ocenili kakovost in ustreznost črevesne priprave pri 12.787 bolnikih, kolonoskopiranih v dveh letih. Ugotovljeno je bilo, da je bila preglednost, ocenjena kot slaba, pri 24 % bolnikov oz. pri 3.000 osebah. Ponovno kolonoskopijo so pri 17 % od njih opravili v roku treh let in pri njej (tokrat po ustrezni pripravi) ugotovili 198 prekanceroznih polipov, kar pomeni 42-odstotno stopnjo spregledanosti. Pri kolonoskopijah, ki so bile ponovljene po manj kot 1 letu, je bila stopnja spregledanosti za adenome 35-odstotna, za napredovale pa 36-odstotna. Iz teh ugotovitev izhaja, da je zanesljivost kolonoskopskega izvida odvisna od tehnike, vključno s pripravo črevesa (9).

V programu SVIT redno spremljamo tudi čistost črevesa pred kolonoskopijo kot enega od pomembnih kazalnikov kakovosti programa. Pri analizi 7.485 kolonoskopij v letu 2010 smo ugotovili odlično čistost ob pripravi bolnikov z *Moviprepom* v 81,55 % primerov, dobro čistost (možnost ugotovitve polipa, manjšega od 5 mm) pri 14,52 % bolnikov, slabo čistost, ko je bila potrebna ponovitev kolonoskopije, pa le pri 0,53 % bolnikov.

## **Stopnja kolonoskopij, opravljenih do cekuma – totalne kolonoskopije**

Kompletnost preiskave je osnova za uspeh vsakega presejalnega programa. Po standardu, ki ga je postavil programski svet SVIT, naj bi odstotni delež kolonoskopij, pri katerih naj bi bilo pregledano celotno debelo črevo in naj bi bilo to tudi dokumentirano s fotografijo (za slepo črevo značilno ustje apendiksa ali končnega dela tankega črevesa), naj bi znašal vsaj 95 %, medtem ko je standard v evropskih smernicah  $\geq 90$  %, 95- in večodstotni delež pa je le zaželen oz. priporočen (3, 4). Kadar je kolonoskopija opravljena le delno, pomeni predvsem strošek za zdravstveno blagajno, še slabše pa je, da je podvojena tudi neprijetnost za bolnika; znova je treba poskusiti napraviti totalno kolonoskopijo ali pa alternativno radiološko diagnostiko. Hitra in zanesljivo opravljena totalna kolonoskopija je lahko tudi približen kazalnik veščine kolonoskopista (10). V presejalnem programu je pričakovati, da bodo zaporne lezije težava, na katero bodo enakomerno naleteli vsi kolonoskopisti, zato naj bi spremljali samo celotno neprilagojeno (namen pregledati celotno debelo črevo) število preiskav. Evropska priporočila sicer predlagajo prilagoditev glede na zaporne lezije, pri katerih je potreben kirurški poseg (4). Neprilagajanje tudi za karcinome s slabo očiščenostjo prav tako omogoča ugotavljanje endoskopskih ent, ki ne dosejajo optimalne očiščenosti svojih preiskovancev.

V programu SVIT po tem kazalniku kakovosti dosegamo postavljeni standard: v letu 2010 je bil pri 7.485 opravljenih preiskavah delež totalnih kolonoskopij v povprečju 97,8-odstoten.

## **Ugotavljanje adenomov pri prvi presejalni kolonoskopiji**

Ugotavljanje adenomov in zgodnjih karcinomov je osnova vsakega programa za presejanje RDČD. Do zdaj je več raziskav pokazalo, da odstranitev adenomov debelega črevesa zmanjša grožnjo raka (11, 12). Če imamo presejanje zasnovano tako kot v Sloveniji – na osnovi primarnega testiranja s pomočjo imunskega testa na prikrito krvavitev iz prebavil –, je pričakovati, da bomo pri kolonoskopiji, ki jo opravimo pri bolnikih s pozitivnim izvidom, ugotovili več adenomov in karcinomov. Pri kolonoskopijah, ki sledijo testu s pozitivnim izvidom testa na prikrito krvavitev iz prebavil na osnovi gvajaka, je verjetnost adenoma 35-odstotna, verjetnost karcinoma pa 11-odstotna (13). To je več kot pri presejalnih, *ad hoc* opravljenih kolonoskopijah, kjer je tveganje za adenome med 15 in 25 % (14, 15). Za imunske teste za zdaj ni ustreznih podatkov iz raziskav, vendar zaradi večje specifičnosti in senzitivnosti testa lahko sklepamo, da je odstotni delež ugotovljenih neoplazem vsekakor še večji, kar kažejo tudi naši preliminarni rezultati.

Na žalost tudi kolonoskopija ni vedno zanesljiva in ne zagotavlja 100-odstotne zaščite oz. ugotovitve neoplastičnih sprememb na debelem črevesu. Nekateri endoskopisti zgrešijo več sprememb kot drugi. Opazne razlike v stopnji ugotovitve so pokazale številne raziskave. Ena, opravljena v tandemu, je pokazala, da je bilo spregledanih do 6 % napredovalih neoplazem (> 1 cm) in tudi do 27 % adenomov, manjših od 5 mm (16). Metaanaliza kolonoskopij, ki so jih v ZDA opravili splošni zdravniki, je pokazala razliko pri stopnji ugotavljanja adenomov (ADR – *adenoma detection rate*), in to v razponu od 8,8 % pa vse do več kot 50 % (15). V nedavno objavljeni poljski raziskavi so ugotovili, da ljudi pomembno bolj ogroža intervalni karcinom, če so bili v programu presejalnih kolonoskopij, kjer je stopnja ugotovitve adenomov manjša od 20 % (18). Še posebej zbujejo skrb novejša poročila o zelo slabi zaščiti pred nastankom intervalnega karcinoma v desnem hemikolonu (19, 20).

ADR je za zdaj edini kazalnik kakovosti, ki je povezan s pojavom intervalnega karcinoma. ADR je število vseh ugotovljenih adenomov ( $\geq 1$ ) na število vseh opravljenih kolonoskopij. Prednost ADR je, da ga lahko preprosto izračunavamo in spremljamo. V praksi je ADR dobro preizkušen, opisan, tudi lahko razumljiv, ima pa tudi slabosti. Ni mogoče razlikovati med najdbo enega in najdbo več adenomov pri posamezni kolonoskopiji, kar pomeni, da dva kolonoskopista s podobnim ADR lahko najdeta zelo različno število adenomov. ADR lahko da zavajajoči občutek »varnosti«: ko endoskopist najde en adenom, njegova pozornost popusti in učinkovitost se zmanjša. To pa ne vpliva na ADR, ki še vedno lahko zadostuje za doseganje ustrezne ravni »kakovosti«. Zato zdaj poskušajo vpeljati nov kazalnik kakovosti; tako imenovani *ADR pod krivuljo*, kjer se upošteva tudi število ugotovljenih adenomov v eni kolonoskopiji (21).

Minimalni standard in postavljeni prag za stopnjo ugotavljanja adenomov je odvisen od vsakega državnega presejalnega programa posebej. Pomembna je starost zajetih preiskovancev, ob upoštevanju tudi vrste izbranega primarnega hematesta, oz. njegove specifičnosti in senzitivnosti. Dodaten vpliv na ADR ima tudi spol preiskovancev in število predhodno *ad hoc* opravljenih kolonoskopij. V pilotni fazi programa SVIT iz leta 2008, v kateri so bili zajeti preiskovanci, stari od 65 do 69 let, je bil ADR 57,9 (moški 70,6 in ženske 48,8), kar naj bi bila za to starostno skupino orientacijska vrednost za kazalnik kakovosti rednega programa (22).

Tako smo v rednem programu SVIT pri opravljenih kolonoskopijah ugotovili presenetljivo velik razpon na splošno velikega števila ugotovljenih nepolipoidnih in polipoidnih sprememb. Tudi ADR, vsaj pri tistem delu, ki je bil analiziran za leta 2009, kaže razliko med endoskopisti. Tako smo pri delni analizi histoloških izvidov 1.592 opravljenih kolonoskopij, ki jih je v letu 2009 opravilo 15 endoskopistov, ugotovili razliko v ADR med kolonoskopisti.

Vrednost ADR je bila med 70 in 23 % (47,5 %). Pri 118 (7,3 %) kolonoskopiranih preiskovancih je bil po poprejšnjem pozitivnem izvidu I-FOBT (*Immunological fecal occult blood testing*) ugotovljen karcinom. Pri analizi, za zdaj še brez histološke opredelitve, je bilo v letu 2010 pri 6.781 opravljenih kolonoskopijah, ki so bile zajete v analizo (18 centrov), v 64,5 % primerih ugotovljen 1 polip ali več polipov (moški 78,9 % in ženske 53,6 %). V prid temu, da samo odstotek kolonoskopij z ugotovljenimi polipi ni zadosten kazalnik kakovosti, govori razlika med številom ugotovljenih polipoidnih in nepolipoidnih sprememb na kolonoskopijo ( $\geq 1$ ) med endoskopskimi centri in endoskopisti v letu 2010, ki je bilo med 1,0 in 4,7 (2,2).

### **Povprečni čas pregledovanja**

Čas umikanja z instrumentom je zelo povezan z ADR. Večja bo občutljivost za ugotavljanje adenomov pri natančnejšem pregledu sluznice, proksimalno od gub in v zavojih in po boljšem očiščenju ostankov sluzi in tekočine iz črevesa. Obstajajo z raziskavami podkrepljeni dokazi, da podaljšanje pregleda pri umikanju instrumenta zveča število najdenih adenomov ( $\geq 6$  minut za normalni izvid, brez upoštevanja časa za terapevtski poseg, kot je npr. polipektomija). Tako je Barclay s sodelavci študijsko ugotovil trikratno razliko (9,4–32,7 %) v ADR glede na porabljeni čas pri umikanju instrumenta (v razponu od 3,1 do 16, 8 min). Kolonoskopisti z daljšim časom umika ( $> 6$  min) so imeli večji ADR (28,3 v primerjavi z 11,8 %). Tudi pri napredovalih neoplazmah je bila ta razlika pomembna (6,4 v primerjavi z 2,4 %) (23). Pri preiskovalcih, ki odkrijejo pričakovano število AP glede na prevalenco, je očitno, da imajo zadovoljivo tehniko pregledovanja in da je zanje ukrep, kot je merjenje časa izvleke instrumenta, manjšega pomena. Upoštevati je treba, da novejši elektronski instrumenti z večjo ločljivostjo (HDTV in NBI) in večjim vidnim poljem ( $170^\circ$ ) omogočajo hitrejši pregled. SVIT je postavil 8 min kot minimalni čas umikanja in pregledovanja, brez upoštevanja porabljenega časa za kakršen koli dodatni poseg.

### **Zapisovanje zgodnjih in poznih zapletov zaradi kolonoskopije**

Presejanje za RDČD lahko pomeni realno tveganje za povzročitev neposredne škode v programu udeleženi osebami, zato ker ima kolonoskopija s polipektomijo precejšnjo verjetnost zapletov, ki so za prizadetega lahko tudi potencialno smrtna grožnja. Zaradi poenotenja in lažje primerjave med različnimi endoskopskimi centri in državami naj bi pri opredelitvi zapletov uporabljali najnovejšo različico minimalne standardizirane terminologije (MST *version* 3.0) (24). Ker gre za pomembne podatke in pomemben kazalnik kakovosti programa, je zelo pomembno, da poročamo o vseh neželenih zapletih zaradi kolonoskopije in jih zapisujemo. To so nenačrtovani sprejemi

v bolnišnico, podaljšanje hospitalizacije, nenačrtovani nadaljnji posegi, urgentni posegi ali smrt.

Zajetje in registriranje poznih zapletov, znotraj 30 dni po odpustu iz endoskopske enote, je težavno. Pragmatični pristop je odločitev za registriranje in zajem vseh pomembnejših zapletov v prvih 14 dneh po kolonoskopiji. Jedro podatkov, zbranih centralno, naj bi vsebovalo vse nenačrtovane napotitve na hospitalizacijo po kolonoskopiji, vzrok napotitve, trajanje hospitalizacije, zdravniške/kirurške ukrepe in izid zdravljenja.

V eni redkih, če ne edini prospektivni raziskavi münchenskih avtorjev, kjer je bilo v dveletnem obdobju opravljenih 2.257 terapevtskih kolonoskopij, pri katerih so opravili 3.976 polipektomij, je bil delež perforacij 1,1-odstoten (25). V retrospektivni raziskavi v ZDA, ki je zajela 6-letno obdobje in 43.609 kolonoskopij, je bil delež perforacij 0,03-odstoten, enak tako za diagnostične kot za terapevtske kolonoskopije (26). V raziskavi iz Minnesote so imeli 7 perforacij na 10.000 kolonoskopij (27). V raziskavi NORCCAP pri diagnostičnih kolonoskopijah ni bilo perforacij, bila pa je ena perforacija na 336 polipektomij (28). Večina perforacij sledi terapevtskemu posegu in nekatere polipektomije pomenijo večje tveganje kot druge. Predvsem pri večjih, širokobaznih spremembah ali pri spremembah, ki se nahajajo v desni polovici debelega črevesa, je tveganje za perforacijo večje. V primeru takoj spoznane mikroperforacije, ki jo lahko rešimo z namestitvijo sponk in dajanjem sistemskih antibiotikov, ni nevarnosti za večjo škodo za bolnikovo zdravje (29). Zato naj bi bile v register zapletov zajete samo perforacije, ki so zahtevale kirurško posredovanje. ESGE (Evropsko združenje za gastrointestinalno endoskopijo) je predlagalo kakovostni prag za tovrstni zaplet: < 1 na 1000 presejalnih kolonoskopij.

Krvavitev, ki nastane takoj po polipektomiji, še v času kolonoskopije, navadno nima večjega pomena, kajti ob današnji tehniki in izurjenosti endoskopistov večina takih krvavitev ni problematična. Po drugi strani moramo nadaljnje ukrepanje zaradi krvavitve, kot je nenačrtovani sprejem v bolnišnico, zapisati kot neželeni zaplet. Za postpolipektomijsko krvavitev v dveh tednih po opravljenem posegu se šteje očitna izguba krvi, če je potrebna transfuzija in nadaljnje endoskopsko ali kirurško zdravljenje (30, 31). To izključuje manjše krvavitve, ki nastanejo pri večini bolnikov, katerim so bile odstranjene večje spremembe. Statistični podatki glede krvavitev so zaradi neenotne definicije zelo težko primerljivi. ESGE je postavilo za kakovostni prag manj kot 1 na 1.000 takojšnjih ali poznih krvavitev, ki zahteva kirurški poseg. V vseh primerih naj bi pred kirurškim posegom hemostazo poskusili doseči po endoskopski poti. Zapleti so nedvomno povezani z izkušnjami. Tveganje za zaplet po polipektomiji je 3-krat večje pri manj izkušenem endoskopistu (32). V programu SVIT smo v obdobju od 1. 1. 2010 do 28. 2. 2011

opravili 9.082 kolonoskopij in pri tem imeli 5 perforacij (0,055 %), za katere je bilo potrebno kirurško zdravljenje.

### **Ustreznost dokumentacije po enotnem in standardiziranem elektronskem kolonoskopskem izvidu**

Sprotna in obdobjna obdelava podatkov za potrebe državnega programa za presejanja raka debelega črevesa in danke je zelo pomembna in tudi pogoj za uspeh programa. Samo centralizirani pristop omogoča ustrezno vrednotenje rezultatov presejanja, skupaj z jasno določenimi standardi za kakovost, kar pa je skoraj nemogoče napraviti brez računalniške podpore! Na osnovi teh podatkov pridobivamo epidemiološke podatke in nadzorujemo dejavnost v posameznih delih programa. To seveda ne izključuje tudi lastnega nadzora vsake endoskopske enote po doseganju kakovosti po posameznih kazalnikih kakovosti (3, 33, 34).

Centralno zbiranje podatkov bo omogočilo lažjo primerjavo slovenske gastroenterologije s stroko drugih držav in našega s tujimi presejalnimi programi. S tem izpolnjujemo tudi evropske zahteve za nastanek mreže za zbiranje podatkov s področja GIE za ustrezno podatkovno bazo, ki bi omogočala analizo rezultatov zdravljenja, nadzorovanje kakovosti, analizo endoskopske prakse in njeno primernost, preskušanje in vrednotenje terminologije ter epidemiološke raziskave v evropskem prostoru. SVIT je za te namene naredil svoj računalniški sistem (*software*) z uporabo enotne standardizirane terminologije. Uporabljajo ga vsi v presejanju udeleženi endoskopski centri. Podatki se zbirajo in analizirajo centralno.

### **ZAKLJUČEK**

Kolonoskopija je po definiciji invazivna in je zato bolj ali manj povezana z grožnjo zapletov. Cilj vseh, ki so udeleženi v presejalnem programu, ne nazadnje predvsem preiskovancev, je doseči največjo korist in obenem čim bolj zmanjšati spremljajoče zaplete. Izurjeni endoskopisti, ki delajo z usposobljenim osebjem in uporabljajo ustrezno opremo v za te namene urejeni endoskopski enoti, naj bi zagotavljali varnost in učinkovitost endoskopije in bolniki jo bodo zadovoljivo prenašali.

Samo tako lahko optimalno zmanjšamo umrljivost in tudi preprečimo nastanek karcinoma debelega črevesa. Sprotno nadzorovanje in izboljšanje kakovosti morata biti obvezni del vsakega presejalnega programa za raka na debelem črevesu in danki.



## LITERATURA

1. Primic-Žakelj M, Bračko M, Hočevnar M, Krajc M, Pompe-Kirn V, Strojnar P, et al., editors. Rak v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2010.
2. Primic-Žakelj M, Zadnik V, Žagar T, Zakotnik B. Preživetje bolnikov z rakom, zbolelih v letih 1991–2005 v Sloveniji. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2009.
3. Stefanovič M. Vloga in zagotavljanje kakovosti kolonoskopije v državnem programu pre-sejanja in zgodnjega odkrivanja raka na debelem črevesu in danki. Gastroenterolog 2007; 11: 22–31.
4. Segnan N, Patrick J, von Karsa L, editors. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. 1st ed. Luxembourg: Publication office of the European Union, 2010.
5. Faigel DO, Pike IM, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. Quality indicators for gastrointestinal endoscopic procedures: An introduction. Am J Gastroenterol 2006; 101: 866–72.
6. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. Quality Indicators for colonoscopy. Am. J. Gastroenterol 2006; 101: 873–85.
7. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: Prepared by a Task force from the American society of colon and rectal surgeons (ASCRS), the American society for gastrointestinal endoscopy (ASGE), and the Society of American gastro-intestinal and endoscopic surgeons (SAGES). Gastrointest Endosc 2006; 63: 894–908.
8. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers J, Burnand B, Vader J. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European panel of appropriateness of gastro-intestinal endoscopy European multicenter study. Gastrointest Endosc 2005; 61: 378–84.
9. Lebowitz B, Kastrinos F, Glick M, Rosenbaum A, Wang T, Neugut A. The impact of sub-optimal bowel preparation on adenoma miss rates and the factors associated with early repeat colonoscopy. Gastrointestinal Endoscopy 2011; 6: 1207–14.
10. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: Recommendations of the U.S. multi-society task force on colorectal cancer. Am J Gastroenterol 2002; 97: 1296–308.
11. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med. 1993; 329(27): 1977–81.
12. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: A multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2010; 375(9726): 1624–33.
13. 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 (7458): 133.
14. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G and Veterans affairs cooperative study group 380. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. N Engl J Med. 2000; 343: 162–8.
15. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orłowska J, et al. Colonoscopy in colorectal cancer screening for detection of advanced neoplasia. N Engl J Med 2006; 355: 1863–72.
16. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. Gastroenterology 1997; 112 (1): 24–8.
17. Wilkins T, LeClair B, Smolkin M, Davies K, Thomas A, Taylor ML, et al. Screening colonoscopies by primary care physicians: A meta-analysis. Ann Fam Med 2009; 7: 56–62.

18. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1795–803.
19. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009; 150: 1–8.
20. Rex DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 33–6.
21. Wang HS, Modi R, Atia MA, Nguyen M, Ohning GV, Cohen H, et al. Adenomas under the curve (AUC): A new metric that incorporates and extends the adenoma detection rate (ADR). *Gastrointest Endosc* 2011; 73 (Suppl): AB148.
22. Stefanovič M, Bračko M, Frković-Grazio S, Maučec Zakotnik J, Novak-Mlakar D, et al. Slovenian colorectal cancer screening programme SVIT – results of pilot phase. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 403–11.
23. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, Johanson JF, Greenlaw RL. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2533–41.
24. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, Baron TH, Hutter MM, Jacobson BC, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: Report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc* 2010; 71 (3): 446–54.
25. Heldwein W, Dollhopf M, Rösch T, Meining A, Schmidtsdorff G, Hasford J, et al. The Munich polypectomy study (MUPS): Prospective analysis of complications and risk factors in 4000 colonic snare polypectomies. *Endoscopy* 2005; 37: 1116–22.
26. Cobb WS, Heniford BT, Sigmon LB, Hasan R, Simms C, Kercher KW, et al. Colonoscopic perforations: incidence, management, and outcomes. *Am Surg* 2004; 70 (9): 750–7.
27. Arora G, Mannalithara A, Singh G, Gerson LB, Triadafilopoulos G. Risk of perforation from a colonoscopy in adults: A large population-based study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 654–64.
28. Gondal G, Grotmol T, Hofstad B, Bretthauer M, Eide T, Hoff G. The Norwegian colorectal cancer prevention (NORCCAP) screening study: Baseline findings and implementations for clinical work-up in age groups 50–64 years. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 635–42.
29. Magdeburg R, Collet P, Post S, Kaehler G. Endoclipping of iatrogenic colonic perforation to avoid surgery. *Surg Endosc*. 2008; 22 (6): 1500–4.
30. Wong Kee Song LM, Baron TH. Endoscopic management of acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1881–7.
31. Strate LL, Ayanian JZ, Kotler G, Syngal S. Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1004–10.
32. Rabeneck L, Paszat L, Hilsden R, Saskin R, Leddin D, Grunfeld E, et al. Bleeding and perforation after outpatient colonoscopy and their risk factors in usual clinical practice. *Gastroenterology*. 2008; 135 (6): 1899–906.
33. Lieberman D, Nadel M, Smith RA, Atkin W, Duggirala SB, Fletcher R, et al. Standardized colonoscopy reporting and data system: report of the quality assurance task group of the national colorectal cancer roundtable. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 757–66.
34. Minimal standard terminology digestive endoscopy. Version 2.0 with modifications for NEED: International edition. ESGE and the members of the ESGE Committee on minimal standards. September 30, 2005.