

POPULAČNÍ SKRÍNING KOLOREKTÁLNÍHO KARCINOMU

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

II. interní klinika FN a LF Olomouc

Kolorektální karcinom je jednou z hlavních příčin smrti na maligní onemocnění v západním světě, ale přežití můžeme významně prodloužit jeho včasnou diagnostikou. Prekancerózy (adenomové polypy) a časná stadia nádorů lze vyhledávat různými skriningovými technikami. V posledních letech byly publikovány výsledky několika rozsáhlých dlouhodobých a dobře zpracovaných studií zaměřených na hromadné vyhledávání kolorektálního karcinomu detekcí okultního krvácení ve stolici. Z těchto studií vyplynulo:

1. Desetiletý skríníng kolorektálního karcinomu Hemoccult II testem vyšetřovaným á 1–2 roky snižuje u průměrně rizikové populace mortalitu na toto onemocnění. Riziko úmrtí na kolorektální karcinom se celkově snížilo o 19 % a incidence pokročilého karcinomu klesla o 10–48 %.
2. Zvyšování senzitivity testů na bázi guajakové pryskyřice (rehydratovaný Hemoccult II test nebo HemeSelect) vede ke snížení specificity a k nárůstu počtu kolonoskopických vyšetření a ceny skríníngu.
3. Hromadnému vyšetření by měly být podrobeny osoby starší 50–60 let obou pohlaví, kde je riziko kolorektálního karcinomu vysoké. Stranou je nutno ponechat jedince z rodin geneticky zatížených pro kolorektální karcinom (familiární adenomatózní polypóza a hereditární nepolypózní kolorektální karcinom) a osoby s výskytem kolorektálního karcinomu u prvostupňového příbuzného, které podléhají speciálnímu sledování založenému na endoskopických metodách.
4. Adherence pacientů k vyšetření byla v různých studiích různá. Udává se 54–90 % adherence k prvnímu vyšetření. V dalším sledování je však ochota pacientů spolupracovat již výrazně nižší. Můžeme říci, že stoupající počet vyšetření přímo úměrně snižuje procento spolupracujících lidí.

Klíčová slova: kolorektální karcinom, skríníng, okultní krvácení, Hemoccult II test.

POPULATION SCREENING OF COLORECTAL CARCINOMA

Colorectal carcinoma is one of the main causes of death to malignant disease in the Western world, but it is possible to extend a survival significantly by an early diagnostics of this disease. Precanceroses (adenomatous polyps) and tumour early stages can be found by different screening methods. In the recent years outcomes of several large, long-lasting and well-treated surveys were published, which were pointed to mass retrieval of colorectal carcinoma by means of occult bleeding detection in the stool. Several points emerged out of these surveys:

1. 10-year colorectal carcinoma screening by Hemoccult II test performed every 1–2 years, decreases a mortality of average risk population to this disease. The risk of death to colorectal carcinoma has generally decreased by 19 % and advanced carcinoma incidence decreased by 10–48 %.
2. Increasing a sensitivity of guaiac resin based tests (rehydrated Hemoccult II test or HemeSelect) leads to a specificity decrease and increase of colonoscopic examination number and screening price.
3. Mass examination should be directed to both sexes individuals older than 50–60 years, where a risk of colorectal carcinoma is high. Individuals from genetically burdened families (familial adenomatous polyposis and hereditary non-polypoid carcinoma) and individuals with colorectal carcinoma in first-line relative should be left aside, as they are a concern of special follow-up based on endoscopic methods.
4. Patients adherence to the examination was different in different surveys. First examination adherence is stated to 54–90 %. Patient readiness for co-operation in the next follow-up is markedly lower. One can say, that an increasing number of examinations directly decreases the percentage of co-operating patients.

Key words: colorectal carcinoma, screening, occult bleeding, Hemoccult II test.

V Evropě, Spojených státech a Austrálii je kolorektální karcinom u žen po karcinomu prsu druhým nejčastějším a u mužů po karcinomu prostaty a plic třetím nejrozšířenějším karcinomem. Podobně jako v jiných průmyslových zemích s tzv. „západní“ dietou, je kolorektální karcinom jednou z nejčastějších příčin úmrtí na maligní onemocnění také v České republice. Podle statistiky WHO zaujímá Česká republika spolu s Maďarskem a Novým Zélandem první místo v úmrtnosti na toto onemocnění. Incidence v průmyslových zemích dosahuje podle věku u žen 22–33 případů a u mužů 31–47 případů na 100 000 obyvatel ročně (11). I ve srovnání s těmito čísly je výskyt nových případů kolorektálního karcinomu v České republice alarmující, u žen se udává průměrně 31,5 případů a

u mužů 60,3 případů na 100 000 obyvatel ročně (viz tabulky 1 a 2) (12).

Přes pokrok v léčbě symptomatického kolorektálního karcinomu poklesla během uplynulých třiceti let celková mortalita na toto onemocnění jen málo. Důležitým prognostickým faktorem je stadium choroby v době jejího zjištění. U 24–28 % pacientů je diagnostikováno generalizované symptomatické onemocnění s metastázami (stadium D dle Dukese) a pouze u 6–10 % nemocných je nádor omezen na střešní stěnu (stadium A dle Dukese) (viz tabulka 3) (3, 5, 11). Protože neznáme etiologii onemocnění, nelze zatím vypracovat primárně preventivní program a pozornost je nutno zaměřit na vyhledávání časných stadií kolorektálního karcinomu populačním skríníngem,

kde intervence může snížit mortalitu. Diagnóza kolorektálního karcinomu u asymptomatického jedince je spojena s téměř 90 % pravděpodobností pětiletého přežití. Toto přežití při trvání příznaků po tři měsíce klesá asi na 40 % a ještě příznaky trvají sedm měsíců pak pouze na 25 % (2). Cílem skriningu kolorektálního karcinomu je časná diagnóza, tedy odhalení adenomových polypů nebo nižších stadií onemocnění (3).

Prekancerózy a časná stadia nádorů lze vyhledávat různými skriningovými technikami:

1. test na okultní krvácení ve stolici (faecal occult blood test – FOBT)
2. flexibilní sigmoidoskopie
3. kombinace obou předchozích metod
4. kolonoskopie
5. virtuální kolonografie (4).

Randomizované studie prokázaly, že vyšetření stolice na okultní krvácení (FOBT) prováděné u asymptomatických osob jednou ročně nebo jednou za dva roky, snižuje mortalitu na kolorektální karcinom bez ohledu na relativně nízkou senzitivitu tohoto testu. Sigmoidoskopie je dobrým skriningovým testem, ale podstatná část polypů a nádorů se nachází v proximální části tračniku. Studie srovnávající u stejné skupiny pacientů výsledky skriningu kolorektálního karcinomu prováděného jednak kolonoskopií a současně vyšetřením stolice na okultní krvácení (OK) v kombinaci se sigmoidoskopií zjistily, že při skriningu prováděném vyšetřením stolice na OK a sigmoidoskopií

bylo přehlédnuto 24 % případů pokročilého nádoru, které byly zjištěny kolonoskopicky. Proto se zdá logické upřednostnit ve skriningu asymptomatických osob kolonoskopické vyšetření. Po dovršení 50. roku života by každý člověk podstoupil kolonoskopii, která by se při negativním výsledku zopakovala za 10 až 15 let.

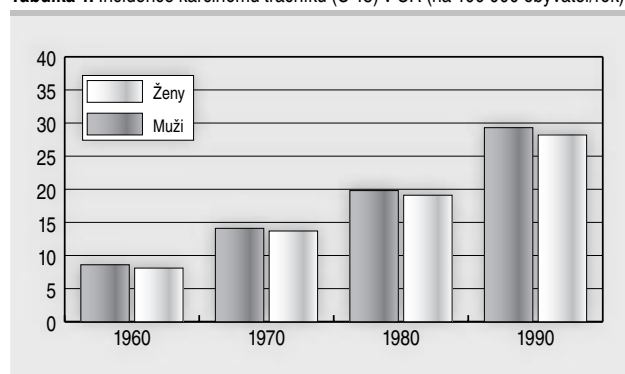
Důvodů, proč se pro populační skrining kolorektálního karcinomu zatím kolonoskopie nedoporučuje, je několik:

1. doporučení pro skrining jsou založena na důkazech opírajících se o velké randomizované studie, ve kterých se prokazatelně a významně snížil výskyt kolorektálního karcinomu a tímto způsobem bylo studováno vyšetření stolice na OK (viz níže) nikoliv kolonoskopie
2. kolonoskopie je nepříjemné vyšetření a to zřejmě významně snižuje adherenci pacientů
3. určité riziko spojené s kolonoskopií a sigmoidoskopií (krvácení a perforace střeva vyžadující operaci)
4. ekonomické důvody
5. dostupnost kolonoskopie pro široký populační skrining, protože současný počet erudovaných kolonoskopistů zřejmě nebude schopen pokrýt poptávku, která by vznikla potřebou vyšetřit každého člověka, který dosáhne 50 let, nemluvě o celé populaci ve věku 50 až 75 let, která doposud nebyla kolonoskopicky v rámci skriningu vyšetřena.

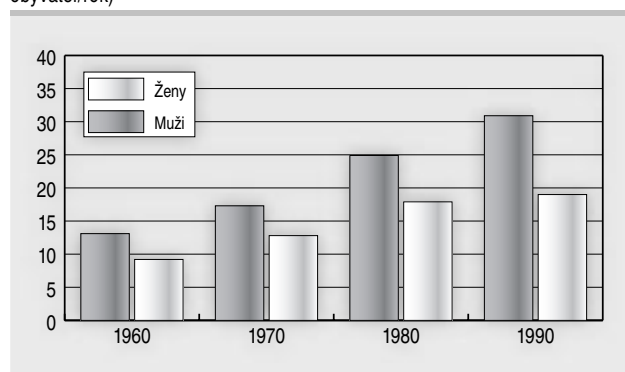
Z uvedených důvodů se všeobecně akceptovanou vyhledávací metodou kolorektálního karcinomu v populaci stal FOBT. Přestože koncepce FOBT existuje již od roku 1864 (Van Deen), k časně detekci karcinomu tlustého střeva je tento test užíván až od roku 1967, kdy jej Greigor navrhl pro snadné, doma uskutečnitelné vyšetření okultního krvácení ve stolici (10). Od roku 1977 je používán Hemoccult II test ve formě „psaníček“. FOBT využívá skutečnosti, že u jinak asymptomatických jedinců s kolorektálním karcinomem nebo polypy tlustého střeva dochází k intermitentnímu krvácení do stolice. Kolorektální karcinom roste pomalu a maligní transformace adenomových polypů, prekanceróz, na jejichž podkladě vzniká asi 80 % těchto nádorů, trvá podle modelových studií v průměru 8-10 let, takže při pravidelném opakování FOBT je značná pravděpodobnost zachytu tohoto onemocnění ještě v asymptomatickém stadiu.

V průmyslových zemích s vysokým výskytem kolorektálního karcinomu proto vyvstala otázka: „Má význam použít FOBT pro populační skrining kolorektálního karcinomu?“ K tomu bylo nutné provést rozsáhlé a dlouhodobé studie, zahrnující desetitisíce lidí. Ve světovém písemnictví byly publikovány výsledky několika studií, zaměřených na

Tabulka 1. Incidence karcinomu tračniku (C 18) v ČR (na 100 000 obyvatel/rok)



Tabulka 2. Incidence karcinomu rektosigmoidea (C19-21) v ČR (na 100 000 obyvatel/rok)



Tabulka 3. Kolorektální karcinom – prognóza dle Dukese

Stadium	pětileté přežití
Dukes A (nádor omezen na střevní stěnu)	94 %
Dukes B (prorůstání nádoru do okolí)	75 %
Dukes C (postižení lymfatických uzlin)	57 %
Dukes D (vzdálené metastázy)	2,4 %

hromadné vyhledávání kolorektálního karcinomu pomocí FOBT. Jde o dvě americké (Minnesotská a Newyorská) studie a čtyři evropské studie, které proběhly ve Velké Británii (Nottinghamská studie), Dánsku (Funenská studie), Švédsku (Gothenburgská studie) a Francii (Burgundská studie). Tyto projekty začaly v sedmdesátých a osmdesátých letech, všechny dohromady vyšetřily asi 450 000 osob a trvaly 8 až 13 let. Studie se vzájemně lišily výběrem a větším vyšetřovaných osob, skríníngovými intervaly, způsobem zpracování Hemoccult II testu, délkou sledování, ale snažily se odpovědět na stejné otázky:

1. Jaký vliv má pravidelné vyšetřování FOBT v populaci na kolorektální mortalitu?
2. Kterým vyšetřením FOBT lze dosáhnout ideální rovnováhy mezi senzitivitou a specificitou?
3. Kterou část populace je nutno oslovit a jak s ní docílit co nejlepší spolupráce?
4. Jak provádět hromadné vyšetření s co nejnižšími náklady?

Nejužívanější metodou k vyšetření stolice na okultní krvácení je Hemoccult II test. Při použití tohoto testu se nanáší vzorek vyšetřované stolice na testovací papírek impregnovaný guajakovou pryskyřicí. Působením hemoglobinu ve stolici je guajaková pryskyřice na papírku oxidována z bezbarvé formy na guajakovou modř, čímž vzniká pozitivní výsledek testu. Hemoglobin zde funguje jako katalyzátor (enzym), má peroxidázám podobnou katalytickou aktivitu. Mluvíme proto o pseudoperoxidázové aktivitě hemoglobinu.

Hemoccult II test byl použit ve všech výše zmíněných studiích. Stolica byla vyšetřována jednou za 1–2 roky kity Hemoccult II testu vždy pro tři vzorky stolice. Hemoccult II test byl ale odlišně zpracováván – byl nebo nebyl rehydratován kapkou vody před nanesením vyvolávajícího činidla. Rehydratace podstatně zvyšuje jeho senzitivitu a specificitu. Ve většině studií byla stolice vyšetřována nerehydratovaným Hemoccult II testem s nižší senzitivitou pro okultní krvácení ve stolici (senzitivita: Minnesotská studie 81 %, Nottinghamská studie 67 %, Funenská studie 46 %). Pouze dvě studie vyšetřovaly stolicí rehydratovaným Hemoccult II testem s vyšší senzitivitou (senzitivita: část Minnesotské studie 92 %, Gothenburgská studie 81 %). Ve všech studiích byli jedinci s pozitivním výsledkem Hemoccult II testu podrobeni dalšímu vyšetření – totální kolonoskopie nebo sigmoidoskopie s dvoukontrastním rentgenovým vyšetřením tlustého střeva. Takto zjištěné kolorektální nádory (karcinomy nebo adenomy) byly radikálně odstraněny (5, 6, 8, 11).

Přes uváděnou nízkou senzitivitu nerehydratovaného Hemoccult II testu vedlo jeho použití v osmiletém až desetiletém skríníngu FOBT, prováděném každé dva roky, ke snížení kolorektální mortality o 14 % (Nottinghamská studie) a o 18 % (Funenská a Newyorská studie). Použití rehydratovaného Hemoccult II testu výrazně zvýšilo senzitivitu vyšetření. Výsledkem byl mnohem větší pokles kolorektální mortality (v Minnesotské studii to byl při každoročním sledování pokles o 33 %, tabulka 4) ovšem na úkor vysokého procenta falešně pozitivních nálezů. Zatímco v Nottinghamské a Funenské studii s nerehydratovaným FOBT podstoupily kolonoskopii během 8–10 let při dvouletém skríníngu 4 % vyšetřované populace, v Minnesotské studii s rehydratovaným FOBT to bylo během 13 let 28 % vyšetřované populace při dvouletém skríníngu a 38 % při každoročním vyšetřování FOBT (tabulka 5). I kdyby bylo v Nottinghamské a Funenské studii použito každoročního skríníngu a podíl kolonoskopovaných by stoupl na 8 %, stále by to byla jenom čtvrtina vyšetření ve srovnání s Minnesotskou studii (5).

Jak tedy dosáhnout rozumné rovnováhy mezi senzitivitou a specificitou FOBT? Rovnováha mezi senzitivitou a specificitou testu závisí na:

1. druhu testu
2. způsobu jeho zpracování (rehydratace)
3. sledovacích intervalech (jednoletý nebo dvouletý skríníng)
4. cílové skupině obyvatelstva.

Jaký druh testu zvolit – tak na tuto otázku se pokusila dát odpověď Nottinghamská studie a Oaklandská studie, která neřešila tak jako již zmíněné studie otázku kolorektální mortality, ale právě optimální poměr mezi senzitivitou a specificitou různých FOBT (1, 5). Stolica byla vyšetřována Hemoccult II testem, Hemoccult II Senza testem (guajakový test se zvýšenou senzitivitou srovnatelnou s rehydratovaným Hemoccult II testem), HemeSelect testem (test pro imunodetekci lidského hemoglobinu) a kombinací testů (Hemoccult II Senza + HemeSelect). Hemoccult II Senza odhalil sice nejvíce kolorektálních karcinomů, avšak jeho specificita byla nízká, vysoce ovlivněna dietou, podobně jako u rehydratovaného Hemoccult II testu. Imunotest HemeSelect dosahuje při slušné senzitivitě vysoké specificity. Vyžaduje ale větší vzorek stolice a jeho dokonalejší rozetření na papírku ve srovnání s guajakovými testy. Kromě toho je mnohem dražší. V uvedené práci byl proto velký počet HemeSelect testů nehodnotitelných pro jejich špat-

Tabulka 4. Senzitivita FOBT (= pokles mortality v %)

britská (Nottinghamská) studie	N H II T	14 %
dánská (Funenská) studie	N H II T	18 %
Newyorská studie	N H II T	18 %
Minnesotská studie	R H II T	33 %
švédská studie	R H II T	35 %
N H II T = nerehydratovaný Hemoccult II test		
R H II T = rehydratovaný Hemoccult II test		

Tabulka 5. Specificita testu (= zatížení populace koloskopickým vyšetřením)

britská studie a dánská studie (dvouletý skríníng s použitím N H II T)	kolonoskopie u 4 % pacientů
Minnesotská studie (dvouletý skríníng s použitím R H II T)	kolonoskopie u 28 % pacientů
Minnesotská studie (jednorokní skríníng s použitím R H II T)	kolonoskopie u 38 % pacientů
N H II T = nerehydratovaný Hemoccult II test	
R H II T = rehydratovaný Hemoccult II test	

nou přípravu. V závěru Oaklandské studie její autoři doporučují kombinovaný test (Hemoccult II Sensa + HemeSelect), kdy pozitivita málo specifického Hemoccult II Sensa testu je ověřena vysoce specifickým HemeSelect testem.

Britská studie zase doporučuje ověření positivity nerehydratovaného Hemoccult II testu opakovaným vyšetřením s dietním omezením po dobu dvou dnů před odběrem vzorků stolice. U intermitentně krvácejících tumorů, a těch je zřejmě většina, může i tento postup vést k falešné negativitě opakovaného vyšetření. Ve studii je proto u probandů s negativním retestem tento znovu opakován s dietou za tři měsíce. Podle našeho názoru by bylo spíše vhodné přidat při opakovaném testu do diety vlákninu, která svým abrazivním účinkem vyprovokuje krvácení z eventuálního tumoru a zvýší tak senzitivitu opakovaného vyšetření (9).

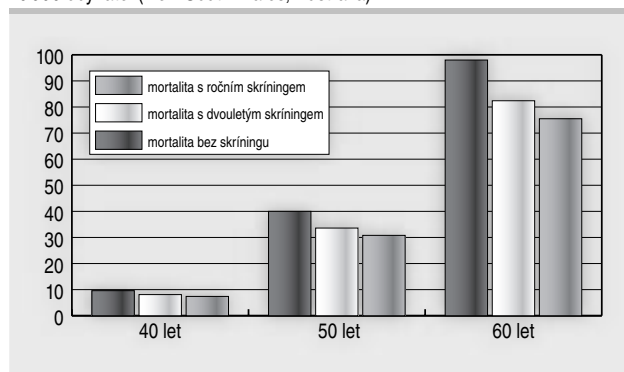
Schopnost FOBT snižovat úmrtnost na kolorektální karcinom bude kromě senzitivity a specifity použitého vyšetření vždy omezena ochotou obyvatel ke spolupráci při poněkud nepříjemném vyšetření (tabulka 6) a také tím, že test není prevencí rakoviny, pouze jejím časným indikátorem (7). FOBT aby byl efektivní, musí být prováděn jednou za jeden až dva roky. To je důležitý faktor určující adherenci populace ke skríninku. Snaha provádět FOBT při různých dietních omezeních jej předem odsuzuje k nezdaru. Tato skutečnost preferuje nerehydratovaný Hemoccult II test před jeho rehydratovanou variantou a Hemoccult II Sensa testem, protože výsledek těchto testů je silně ovlivněn dietou (maso). Pokud jde o vliv časového faktoru na výsledek skríninku, Minnesotská studie prokázala výraznější pokles kolorektální mortality každoročním vyšetřením FOBT než při dvouletém sledování (8). Toto potvrzují také další studie, ze kterých vyplývá, že jednorokový skrínink FOBT přináší největší efekt u osob starších 60 let (10leté snížení kolorektální mortality o 23–33 %) (tabulky 7 a 8).

Zacílení hromadného vyšetření na vysoce rizikovou populaci může příznivě ovlivnit jeho cenu, zlepšit spolupráci vyšetřovaných a zvýšit výtěžnost vyšetření. Dodnes

Tabulka 6. Příčiny špatné spolupráce obyvatel při FOBT

1. nutnost držet dietu
2. odebírání a zpracování stolice
3. opakovaná vyšetření FOBT
4. vyšetřované osoby jsou asymptomatické

Tabulka 7. Kumulativní 10letá mortalita na kolorektální karcinom u mužů na 10000 obyvatel (New South Wales, Australia)



však tato skupina obyvatelstva nebyla přesně vymezena. Výše uvedené studie vyšetřovaly průměrně rizikovou populaci definovanou určitým věkovým rozpětím, které však bylo u každé studie poněkud odlišné. Minnesotská studie vyšetřovala dobrovolníky ve věku 50–80 let, britská studie obyvatelstvo Nottinghamské oblasti ve věku 45–74 let, dánská studie obyvatele Funenské oblasti ve věku 45–75 let, švédská studie obyvatelstvo Gothenburské oblasti ve stáří 60–64 roků, Newyorská studie osoby nad 40 let navštěvující kliniku a francouzská studie obyvatele Burgundsku ve věku 45–74 let. Domníváme se, že zacílení skríninku musí vycházet z výskytu kolorektálního karcinomu v západní populaci (tabulka 9), kde většina případů představuje sporadický výskyt kolorektálního karcinomu u pacientů s negativní rodinnou anamnézou starších 50–60 let.

Vysoce riziková populace podléhá podle nejnovějších doporučení speciálnímu sledování založenému na kolonoskopii nebo sigmoidoskopii: rodiny s genetickou predispozicí pro kolorektální karcinom, familiární adenomatózní polypóza (FAP), hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (HNPCC = Lynchův syndrom I a II), jedinci s pozitivní rodinnou anamnézou (kolorektální karcinom u prvo-
stupňových příbuzných), pacienti po kurativní resekci kolorektálního karcinomu, pacienti s nespecifickými střevními záněty. Takže cílovou skupinou zůstávají osoby starší 50–60 let obou pohlaví.

Je nutno si povšimnout, že mezi lidmi s falešně pozitivním testem byli také jedinci, u kterých sice nebyl zjištěn karcinom, ale kolorektální adenom a tento byl endoskopicky odstraněn. Odstranění adenomů při kolonoskopickém vyšetření se však v žádné ze studií nepromítlo do snížení kolorektální mortality. Sekvence adenom-karcinom zřejmě trvá několik let a jakékoliv snížení mortality na kolorektální karcinom vyžaduje delší sledování. Žádná studie nebyla dost dlouhá, aby prokázala vliv odstranění adenomů tlustého střeva na kolorektální mortalitu (7, 11).

Lze tedy shrnout

- Desetiletý skrínink kolorektálního karcinomu Hemoccult II testem vyšetřovaným každý jeden až dva roky snižuje u průměrně rizikové populace mortalitu na toto

Tabulka 8. Snížení 10leté incidence kolorektálního karcinomu pravidelným vyšetřováním stolice na OK (New South Wales, Australia)

Věk	Snížení při dvouletém sledování	Snížení při jednoletém sledování
> 40 let	1,5 %	2,2 %
> 50 let	6,4 %	9,2 %
> 60 let	16–18 %	23–33 %

Tabulka 9. Výskyt kolorektálního karcinomu v USA, Evropě a Austrálii

10 %	pacienti s hereditárními syndromy (FAP, HNPCC)
20–30 %	pacienti s pozitivní RA
60–70 %	sporadický výskyt karcinomu (zejména u pacientů nad 50–60 let)
FAP = familiární adenomatózní polypóza HNPCC = hereditární nepolypózní kolorektální karcinom (Lynchův syndrom I a II)	

onemocnění. Riziko úmrtí na kolorektální karcinom se celkově snížilo o 19 % a incidence pokročilého karcinomu klesla o 10–48 %. Redukce mortality byla ve všech studiích se zveřejněnými mortalitními údaji stejná.

2. Zvyšování senzitivity testů na bázi guajakové pryskyřice (rehydratovaný Hemoccult II test nebo HemeSelect test) vede ke snížení specifity, k nárůstu počtu kolonoskopických vyšetření a ceny skriningu.
3. Hromadnému vyšetření by měla být podrobena část populace s vysokým rizikem kolorektálního karcinomu, protože užitečnost skriningu stoupá přímo úměrně s nárůstem rizika úmrtí na kolorektální karcinom. FOBT by měl být vyhrazen osobám nad 50–60 let věku, kde riziko kolorektálního karcinomu výrazně stou-

pá i bez genetického zatížení. Stranou je nutno ponechat jedince z rodin geneticky zatížených pro kolorektální karcinom (familiární adenomatózní polypóza a hereditární nepolypózní kolorektální karcinom) a osoby s výskytem kolorektálního karcinomu u prvnostupňového příbuzného, které podléhají speciálnímu sledování založenému na endoskopických metodách nebo na kombinaci FOBT a endoskopických metod.

4. Adherence pacientů k vyšetření byla v různých studiích různá. Udává se 54–90 % adherence k prvnímu vyšetření. V dalším sledování je však ochota pacientů spolupracovat již výrazně menší. Můžeme říci, že stoupající počet vyšetření přímo úměrně snižuje procento spolupracujících lidí.

Literatura

1. Alison JE, Tekawa IS, Ranson LJ, et al. A comparison of faecal occult-blood tests for colorectal cancer screening. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 155–159.
2. Deyhle P. da Dickdarmkarzinom – Diagnose, prognose, Prophylaxe. *Internist*, 1979; 20: 39–43.
3. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J. Pathol. Bacteriol.*, 1932; 35: 323–332.
4. Frič P. Screeningové programy sporadického kolorektálního karcinomu. *Vnitř. Lék.*, 2002; 48: 556–559.
5. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*, 1996; 348: 1472–1477.
6. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*, 1996; 348: 1467–1471.
7. Lieberman D, Sleisenger MH. Is it time to recommend screening for colorectal cancer? *Lancet*, 1996; 348: 1463–1464.
8. Mander JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 328: 1365–1371.
9. Musil D. Hemoccult test a jeho ovlivnění dietou a léky. *Zprav. Klin. Farmakol. Farmacie*, 1996; 10: 34–36.
10. Simon JB. Occult blood screening for colorectal carcinoma: a critical review. *Gastroenterol.*, 1985; 88: 820–837.
11. Towler B, Irwin L, Glasziou P, et al. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Brit. Med. J.*, 1998; 317: 559–565.
12. Vavrečka A, Hřečka R. Epidemiologie, etiologie a prevence kolorektálního karcinomu. *Gastroenterologie pre prax*, 2002; 1: 8–11.