

سرطان کولون، استراتژی تشخیص زودرس و پیشگیری

دکتر محمدرضا زالی*

خلاصه:

امروزه سرطان کولون به دلایل فراوان توجه بسیاری را در سطح جهان به خود معطوف داشته است. جنبه‌های متعددی از جمله شیوع بالا، مرگ و میر قابل توجه و نیز وجود بعضی از سندرمهای ارثی و فرمهای قابل پیشگیری، بهانه‌ای جهت علاقمندی دانشمندان به این بیماری شده است.

این سرطان از معدود سرطانهایی است که با امکانات موجود می‌توان در جهت تشخیص به موقع و پیشگیری از آن اقدام نمود. در زمینه سرطان کولون غربالگری فرایندی مهم و اساسی در تشخیص زودرس و پیشگیری قبل از درمان می‌باشد که همچنان مطالعه، بحث و تحقیق بر روی آنها مجال فراوان دارد.

تا به امروز روشهای متعددی مانند FBOT¹، سیگمئیدوسکوپی، کولونوسکوپی و باریوم انما جهت غربالگری ابداع شده است که کاهش چشمگیری را در میزان مرگ و میر این بیماران بوجود آورده است. با این وجود نیاز به ارتقا و پیدایش شیوه‌های نوین یک ضرورت بنیادین است و این از آن روست که در غالب موارد بیماری در مرحله‌ای نمایان می‌گردد که از روشهای درمانی موجود کارایی چندانی متصور نیست.

در این میان، پیشرفت‌های اخیر علم و تکنولوژی در زمینه پزشکی مولکولی و ژنتیک چشم‌انداز روشن و امید بخشی را در پیش رو نهاده است. امتیاز بررسیهای ژنتیکی سرطان از آن جهت می‌باشد که با پدید آمدن خطوط مدون و مشخص در به کار بستن آن در افراد با ریسک بالا، متوسط و حتی افراد عادی جامعه می‌توان بیماری را حتی قبل از پیدایش شناسایی نمود و با سهولت و اطمینان زمینه ژنتیکی این بیماری را روشن نموده و در سایه تشخیصی زودرس، اقدام پیشگیرانه مناسب را به کار بست.

واژه‌های کلیدی: کولون، سرطان، پیشگیری، غربالگری، ژنتیک

مقدمه

کولون نقش داشته باشند شامل عوامل ژنتیک، عوامل محیطی و یا تداخل دو عامل است. مطالعاتی که در افراد مبتلا به سرطان کولون و افراد فامیل آنها بعمل آمده نشان می‌دهد که زمینه ژنتیک قوی در ۲۰-۳۰ درصد از افراد وجود دارد و این میزان در افراد فامیل درجه یک، کسانی که در سنین پائین دچار بیماری می‌شوند و تعداد افراد مبتلا در فامیل، میزان خطر ابتلاء را در سایر افراد افزایش می‌دهد و نشان می‌دهد که عوامل ژنتیک نقش مهمی در سرطان کولون و پولیپ‌های آدنوماتوز روده دارد.^{۱-۵} بر این اساس می‌توان افراد در معرض خطر را شناسائی و از ابتلاء به سرطان کولون جلوگیری نموده است.

سرطان کولون یکی از مسائل مهم بهداشت و درمان و مهمترین سرطان دستگاه گوارش در کشورهای توسعه یافته است. طبق آماري که در آمریکا منتشر شده، سومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان‌ها را در زنان و مردان در جامعه غرب تشکیل می‌دهد. تنها در سال ۲۰۰۲ حدود ۱۴۸۰۰۰ نفر از مردم آمریکا به سرطان کولون مبتلا شده‌اند. تخمین زده می‌شود که افراد عادی جامعه با احتمال ۶-۵ درصد در طول عمر خود دچار سرطان کولون می‌شوند. گرچه اکثر سرطان‌های کولون در سنین بیش از ۵۰ سالگی ایجاد می‌شود ولی درصد قابل ملاحظه‌ای از این تومورها در افراد کمتر از سن ۵۰ سالگی رخ می‌دهند. عواملی که بنظر می‌رسد در ایجاد سرطان

* استاد گروه بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان طالقانی

Archive of SID

تشخیصی مختلف به نکات مثبت و منفی آن نیز اشاره خواهد شد. در این راستا باید بیماران را به طور کامل آگاه ساخت و فرصت لازم را داد تا براساس تمایل و تصمیم خود یک روش را انتخاب نماید.

اگر نتایج یکی از تست‌های غربالگری غیرطبیعی بود، لازم است بیمار تحت کولونوسکوپی و یا اگر امکان‌پذیر نبود سیگموئیدوسکوپی به اضافه عکس‌برداری از روده همراه با تزریق هوا قرار گیرد. کولونوسکوپی به صورت **Surveillance** برای بیمارانی در نظر گرفته می‌شود که در معرض خطر شدید ابتلاء هستند و یا سرطان کولون داشته و عمل کرده‌اند، پولیپ بوده برداشته شده و یا دچار بیماری زمینه‌ای از جمله بیماری التهابی روده می‌باشند، لازم است اجراء شود. پزشکانی که کولونوسکوپی و سایر تست‌های غربالگری را انجام می‌دهند باید از مهارت کافی برخوردار بوده و هر روشی را به طور کامل انجام دهند و برای دستیابی به این هدف لازم است از برنامه‌های استاندارد و روش‌های توصیه شده استفاده نمایند و همچنین باید توجه بیمار را به امر غربالگری جلب کنند تا با مشارکت و حضور فعال برنامه را پیگیری نماید.

چه کسانی در معرض خطر ابتلاء به سرطان کولون هستند؟

پزشکان موظفند قبل از هر اقدام غربالگری سرطان کولون، بیماران را از نظر میزان خطر ابتلاء به سرطان طبقه‌بندی نمایند تا براساس آن روش‌های مناسب غربالگری و پیگیری‌های لازم را بعمل آورند. میزان خطر ابتلاء براساس سئوالاتی که از افراد بعمل می‌آید مشخص می‌شود:

۱- آیا بیمار دچار سرطان کولون و یا پولیپ آدنوماتوز

است؟

۲- آیا بیمار از بیماری زمینه‌ای از جمله بیماری التهابی

روده رنج می‌برد؟

۳- آیا سابقه فامیلی کانسر کولون و یا پولیپ

آدنوماتوز در افراد فامیل وجود دارد؟ اگر چنین است آیا

بستگان درجه اول (پدر، مادر، خواهر و برادر و یا

فرزندان) دچار شده‌اند و در ضمن در چه سنی دچار سرطان

یا پولیپ شده‌اند؟

براساس پاسخ مثبت به هر یک از سئوالات فوق وضعیت فرد مشخص می‌شود و طبق یک برنامه منظم و تدوین شده که در ذیل به آن اشاره خواهد شد غربالگری توصیه می‌گردد. (جدول یک)

شناسائی افراد در معرض خطر بر اساس برنامه‌ها و تست‌های غربالگری و ژنتیک امکان‌پذیر است و از زمانی که این برنامه‌ها به اجراء درآمده، موفقیت قابل ملاحظه‌ای در تشخیص زودرس، پیشگیری و درمان این بیماران به همراه داشته است. همزمان با اقدامات غربالگری تشخیصی از جمله تست خون مخفی در مدفوع، سیگموئیدوسکوپی، باریم انما و کولونوسکوپی و تست‌های ژنتیک که در زمینه شناسائی ژن‌های دخیل در سرطان‌های ارثی کولون بوجود آمده و قادر است افراد فامیل در معرض خطر را شناسائی و برنامه‌های غربالگری را با موفقیت بیشتری همراه سازد. بر این اساس در کشورهای صنعتی و توسعه یافته اقدامات غربالگری که به منظور تشخیص زودرس و پیشگیری سرطان کولون انجام می‌شود جزء برنامه‌های استراتژیک مبارزه با سرطان در نظر گرفته شده و همانند ماموگرافی و پاپ اسمیر، غربالگری سرطان کولون از جمله برنامه‌های مصوب مبارزه با سرطانها است. در این مجموعه ابتدا به روش‌های متعدد و برنامه‌های غربالگری اشاره خواهیم داشت و سپس به تست‌های ژنتیک می‌پردازیم ولی آنچه که مهم است این است که برنامه‌های غربالگری در صورتی با موفقیت همراه خواهند بود که نکات ذیل مورد توجه قرار گیرند.^{۵-۷}

۱- از جمله مسائل مهم غربالگری اعتماد جامعه پزشکی و مردم به امر پیشگیری، تشخیص زودرس و روش‌های غربالگری است که از روی اطلاع کامل و آگاهی‌های لازم به اجراء برنامه‌های غربالگری تشویق شوند.

۲- لازم است از سوی پزشکان اطلاعات لازم و نکات مثبت و منفی هر روش غربالگری به اطلاع بیماران و مردم رسانده شود تا با آگاهی کامل و از روی علاقه و اطمینان برنامه‌های غربالگری را اجراء نمایند.

در این رابطه روش‌های مختلف غربالگری در افراد عادی جامعه با خطر متوسط و افراد در معرض افزایش خطر ابتلاء به سرطان کولون را مورد بحث قرار می‌دهیم.

برنامه غربالگری سرطان کولون براساس طبقه‌بندی میزان خطر ابتلای فرد به بیماری، سابقه فامیلی و تاریخچه بیماری است که مشخص می‌سازد کدام روش غربالگری مناسب این فرد خواهد بود. تمام افراد جامعه چه زن و مرد بالاتر از سن ۵۰ سال در معرض خطر ابتلاء به سرطان کولون هستند و میزان خطر ابتلای آنها در حد متوسط **Average Risk** ارزیابی می‌شود. روش‌های غربالگری جهت بررسی سرطان کولون و پولیپ‌های آدنوماتوز است. در این خلاصه ضمن اعلام روش‌های

غربالگری افراد جامعه با خطر متوسط (Average Risk) به سرطان کولون

جدول یک - طبقه‌بندی میزان ابتلاء به سرطان کولون

میزان خطر ابتلاء در طول عمر	سابقه فامیلی
۶ درصد	۱- افراد عادی جامعه
۲-۳ برابر افزایش می‌یابد	۲- ابتلاء یک فرد به سرطان کولون در بستگان درجه اول
۳-۴ برابر افزایش می‌یابد	۳- ابتلاء دو نفر از بستگان درجه اول به سرطان کولون
۳-۴ برابر افزایش می‌یابد	۴- ابتلاء یک نفر از بستگان درجه اول که در زیر سن ۵۰ سالگی مبتلا شده‌است
۱/۵ برابر افزایش می‌یابد	۵- ابتلاء بستگان درجه دوم و یا سوم
۲ برابر افزایش می‌یابد	۶- ابتلاء دو نفر از بستگان درجه دوم
۲ برابر افزایش می‌یابد	۷- ابتلاء یک نفر از بستگان درجه اول به پولیپ آدنوماتوز

۱- آزمایش مدفوع جهت خون مخفی (FOBT)

این روش را یک بار در سال توصیه می‌کنند و براساس تست گایاک و یا تست ایمونوشیمی است. دو نمونه مدفوع از سه بار دفع متوالی تهیه و به آزمایشگاه ارسال می‌شود. اگر نتایج تست مثبت بود بیماران باید تحت کولونوسکوپی قرارگیرند. منطقی که در آزمایش FOBT حاکم است این است که مطالعات انجام شده در مدت ۱۸ سال گذشته نشان داده میزان مرگ‌ومیر سرطان کولون را تا ۲۱ درصد کاهش داده‌است این آمار با آماری که در اروپا و براساس دوبار در سال این تست انجام گرفته، یکسان است گر چه محدودیت غذایی از نظر گوشت قرمز بمدت سه روز میزان دقت مثبت بودن تست را افزایش می‌دهد. ولی انجام آن برای بیماران مشکل است و موجب عدم اجرای آن می‌شود. با این وصف برای تست‌هایی که بر اساس ایمونوشیمی انجام می‌شود محدودیت غذایی ضرورت ندارد و برای تست‌هایی که براساس گایاک است توصیه می‌شود^{۷-۱۰}

از جمله نکات منفی این تست این که قادر نیست پولیپ‌ها و برخی از سرطان‌های روده را تشخیص دهد. از سوی دیگر بسیاری از افراد که نتایج تست آنها مثبت است سرطان کولون ندارند (مثبت کاذب) و ناگزیر تحت کولونوسکوپی و هزینه‌های آن و ناراحتی ناشی از آن می‌گردند که ضرورت نداشته است.^{۱۱-۱۳}

توصیه‌های روش‌های تشخیصی غربالگری

الف) افراد در معرض خطر متوسط Average Risk

افراد جامعه چه زن و چه مرد در سنین بالاتر از ۵۰ سالگی در معرض خطر متوسط ابتلاء به سرطان کولون هستند. مطالعات غربالگری که توسط کولونوسکوپی در افراد سنین ۴۹-۴۰ سالگی انجام گرفته نشان داده که میزان سرطان در این گروه سنی چندان شایع نیست.

بنابراین این نکته را تأیید می‌کند که غربالگری را باید از سنین ۵۰ سالگی به بعد انجام داد. در این رابطه روش‌های متعددی را مورد بحث قرار داده و ارزش تشخیص هر کدام را مشخص ساخته تا بیماران براساس علاقه و تمایل یک روش را انتخاب نمایند و برنامه غربالگری انجام پذیرد. تفسیر نتایج تست‌ها به عهده پزشک معالج خواهد بود.

۲- سیگموئیدوسکوپی

این روش هر پنج سال یکبار توصیه می‌شود مطالعاتی که در این رابطه انجام گرفته نشان می‌دهد که میزان مرگومیر سرطان کولون و رکتوم را کاهش می‌دهد. مهمترین مطالعات انجام شده در این مورد نشان داده که میزان ابتلاء در ضایعاتی که در دسترس سیگموئیدوسکوپی بوده رو به کاهش نهاده، است ولی میزان سرطان کولون که در خارج از دسترسی سیگموئیدوسکوپی است تغییر نکرده است.^{۲۲-۲۵} اینکه هر پنج سال یکبار انجام شود جنبه احتیاط دارد این فاصله در کولونوسکوپی کامل بیشتر است. برخی معتقدند اگر کولون بخوبی تمیز باشد و تا خم طحال مورد بررسی دقیق از سوی افرادی که مهارت کافی دارند انجام پذیرد این فاصله را میتوان به ده سال یکبار توصیه نمود. تصمیم اینکه اگر ضایعه بدخیم در قسمت چپ مشاهده شد لازم است کولونوسکوپی کامل انجام پذیرد مورد بحث است و باید براساس افراد قضاوت شود عواملی که میزان ابتلاء به سرطان‌های ناحیه پروگزیمال کولون را افزایش می‌دهد شامل سن بیش از ۶۵ سالگی، وجود پولیپ آدنوماتوز و ویلوس بیش از ۱ سانتی متر، پولیپ‌های متعدد در قسمت چپ و سابقه فامیلی سرطان کولون است.^{۲۶-۲۸} در افرادی که پولیپ آدنوماتوز کوچکتر از ۱ cm^۳ دارند میزان ابتلائی قسمت راست مشخص نیست اگر بیوسپی پولیپ نشانه ویلوس و یا دیسپلازی باشد، ممکن است کولونوسکوپی کامل توصیه شود. بطور کلی پولیپ هیپرپلاستیک سمت چپ با افزایش پولیپ سمت راست همراه نیست.^{۲۸-۳۱} از سوی دیگر وجود پولیپ پیشرفته آدنوماتوز در قسمت راست به تنهایی ۲-۵ درصد است. انجام کولونوسکوپی کامل بعد از سیگموئیدوسکوپی میزان ابتلاء به سرطان کولون را تا ۸۰ درصد کاهش می‌دهد.^{۳۴-۳۶}

۳- انجام تست توأم سیگموئیدوسکوپی با خون مخفی

در این روش انجام تست خون مخفی بطور سالیانه و سیگموئیدوسکوپی هر پنج سال یکبار انجام می‌شود. در این رابطه باید تست FOBT ابتدا انجام پذیرد. در اینکه ادغام دو روش میتواند میزان مرگ و میر سرطان کولون را کاهش دهد شکی نیست ولی این سؤال مطرح است که اگر FOBT مثبت باشد بیمار باید کولونوسکوپی شود. نتایج آمارهای مختلف ادغام این دو روش میزان دست‌یابی به سرطان کولون را تا ۷۶٪ افزایش می‌دهد.^{۳۶-۴۰}

۴- کولونوسکوپی

این روش هر ده سال یکبار توصیه می‌شود مطالعات انجام شده نشان میدهد در نیمی از بیمارانی که سرطان قسمت پروگزیمال کولون داشتند ضایعه در قسمت چپ مشاهده نشده است. کولونوسکوپی با امکان رویت تمام کولون، مشاهده پولیپ و برداشتن آن توانسته در میزان مرگ و میر و ابتلاء به سرطان کولون تأثیر فاحش بگذارد^{۱-۵}. از سوی دیگر این روش لازم است بعد از تست FOBT انجام گیرد. نکاتی که بر علیه آن وجود دارد اینکه امکان دیدن تمام قسمت‌های کولون در تمام موارد وجود ندارد. ممکن است تا حدود ۶٪ از پولیپ‌ها مشاهده نشوند.^{۷-۱۰} زحمت و درد و هزینه برای بیماران قابل ملاحظه است به هر صورت در حال حاضر بعنوان یکی از بهترین روش تشخیص است و اینکه هر ۱۰ سال یکبار انجام شود براساس زمان لازم برای تغییر ماهیت یک پولیپ آدنوماتوز به سرطان است از سوی دیگر مطالعات نشان داده که هر پنج سال یکبار تفاوت چندانی در پیدایش ضایعات بد خیمی و پولیپ نداشته است.^{۲۷-۴۴}

۵- باریوم انما همراه با تزریق هوا

Double- Contrast Barium Enema

این روش هر پنج سال یکبار توصیه می‌شود.

این روش برای کسانی پیشنهاد می‌شود که تمایل به انجام کولونوسکوپی ندارند و لازم است تمام کولون مورد بررسی قرار گیرد. میزان حساسیت این تست در بیماران مبتلا به کانسر کولون ۸۵٪ و کولونوسکوپی ۹۵٪ بوده است. در این روش میتوان پولیپ‌هایی به اندازه ۶-۱۰ میلی‌متر را تا حدود ۵۳٪ مشاهده نمود و میزان شانس پیدایش پولیپ کمتر از کولونوسکوپی است ولی باید دانست که در این روش پولیپ را بر نمیدارند و بیوسپی امکان‌پذیر نیست و وجود مواد زائد ممکن است شبیه پولیپ عمل نمایند. ولی به هر صورت یک روش جایگزین است تمام روده را میتوان بررسی نمود و پولیپ‌های بزرگ را مشاهده کرد و امکان انجام آن در اکثر مراکز درمانی وجود دارد.^{۴۹-۵۰}

غربالگری سرطان روده

ب- افراد در معرض افزایش خطر ابتلاء به سرطان کولون

افرادی که سابقه فامیلی سرطان کولون و یا پولیپ آدنوماتوز دارند در معرض خطر ابتلاء به سرطان کولون

دیگر ابتلاء بستگان درجه دوم به سرطان کولون میزان خطر را به ۱/۵ برابر افزایش می‌دهد. جدول شماره (۲).^{۵۶}

جدول دو- توصیه‌های غربالگری برای افراد در معرض خطر ابتلاء با سابقه فامیلی سرطان کولون

توصیه‌های غربالگری	افراد در معرض خطر
مطابق توصیه غربالگری افراد با خطر متوسط با این تفاوت که سن غربالگری از ۴۰ سالگی آغاز می‌شود	۱- ابتلاء بستگان درجه اول به سرطان کولون و یا پولیپ آدنوماتوز در سن ابتلاء بالاتر از ۶۰ سالگی
مطابق دستور فوق	۲- ابتلاء دو تن از بستگان درجه دوم
از سن ۴۰ سالگی یا ده سال زودتر از پائین‌ترین سن ابتلاء افراد فامیل غربالگری با کولونوسکوپی هر پنج سال یک بار است	۳- دو تن یا بیشتر از بستگان درجه اول به سرطان کولون مبتلا شده‌اند و یا دچار پولیپ آدنوماتوز هستند سن ابتلاء کمتر از ۶۰ سالگی
مطابق افراد نمادی جامعه با خطر متوسط	۴- ابتلاء یک نفر از بستگان درجه دوم یا سوم به سرطان کولون
سیگموئیدوسکوپی سالانه و شروع غربالگری از سن ۱۰-۱۲ سالگی	۵- تست ژنتیک مثبت یا در معرض خطر ابتلاء به سندرم Familial Adenomatous Polyposis (FAP)
کولونوسکوپی هر ۱-۲ سال، آغاز غربالگری از سن ۲۰-۲۵ سالگی تا ده سال جوان‌تر از فرد مبتلا در فامیل که کمترین سن ابتلاء را دارد.	۶- تست ژنتیک مثبت یا در معرض خطر ابتلاء به Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC)

ج- سندرم پولیپوز فامیلیال (FAP) *

۱- سندرم پولیپوز فامیلیال یک بیماری ارثی است و بصورت صفت غالب منتقل می‌شود و ناشی از موتاسیون در ژن APC است. افراد مبتلا به طور صد در صد در معرض ابتلاء به سرطان کولون هستند. سن متوسط شروع پولیپ ۱۶ سالگی است و سن متوسط ابتلاء به سرطان ۳۹ سالگی است اغلب افراد مبتلا بیش از یکصد عدد پولیپ دارند و پولیپ از نوع آدنوماتوز است. افرادی که توسط تست ژنتیک مشخص شده که دچار سندرم FAP هستند یا افرادی که در معرض خطر ابتلاء

می‌باشند. در این رابطه افرادی که بستگان درجه اول آنها (والدین، خواهر و برادر، فرزندان) دارای سرطان کولون و یا پولیپ آدنوماتوز هستند در سنین کمتر از ۶۰ سالگی تشخیص داده شود و یا دو نفر از بستگان درجه اول دارای سرطان کولون در هر سنی تشخیص داده شد، لازم است تحت کولونوسکوپی کامل از سن چهل سالگی یا ده سال زودتر از فرد مبتلا در خانواده قرار گیرند و هر پنج سال یک بار هم کولونوسکوپی تکرار شود.^{۵۰-۵۲} در مورد افرادی که سرطان کولون و یا پولیپ آدنوماتوز در سنین بیش از ۶۰ سالگی در افراد فامیل تشخیص داده شده و یا دو تن از بستگان درجه دوم آنها دچار سرطان کولون شده‌اند لازم است تحت کولونوسکوپی قرار گیرند که برنامه غربالگری مشابه افراد با میزان خطر متوسط است با این شرط که شروع کولونوسکوپی از سن ۴۰ سالگی آغاز شود. افرادی که یک نفر از بستگان درجه دوم (پدر و یا مادربزرگ) عمه، عمو و یا بستگان درجه سوم (عمو و عمه‌زاده‌ها یا والدین پدر و مادر) دچار سرطان روده شده‌اند همانند افراد با میزان خطر متوسط تحت غربالگری قرار گیرند.^{۵۳} منطقی که جهت انجام غربالگری در افراد در معرض خطر حاکم است مطالعاتی است که انجام شده و نشان داده که روش‌های غربالگری در کاهش مرگ‌ومیر مؤثر بوده و علاوه بر آن میزان بروز آن در افراد فامیل نیز بیش از حد طبیعی است و اینکه از ۴۰ سالگی آغاز شود اینست که اگر از این سن غربالگری آغاز شود میزان خطر مطابق فردی خواهد بود که سابقه فامیلی و در معرض خطر را ندارد مطالعات انجام شده نشان می‌دهد ۳۵٪ از سرطان‌های کولون با منشأ ارثی هستند.^{۵۴}

پنج درصد از عوامل محیطی ناشی می‌شود و در ۶۰ درصد موارد عوامل محیطی دخالت ندارند. از نظر آماری میزان ابتلاء به سرطان کولون در افرادی که بستگان درجه اول آنها دچار سرطان کولون بوده اند ۲/۴ برابر است اگر بیش از یک فرد فامیل مبتلا شده باشد این میزان به ۴/۲ برابر افزایش می‌یابد.^{۵۵} این میزان در شرایطی که سن فرد مبتلا کمتر از ۴۵ سال باشد ۳/۸ و بین ۴۵-۵۹ سالگی ۲/۲ و بیش از ۵۹ سالگی ۱/۸ برابر است.

میزان ابتلاء به سرطان کولون در افرادی که بستگان آنها دچار پولیپ آدنوماتوز هستند ۱/۹ برابر است. از سوی

* Familial Adenomatous Polyposis

بافت تومور انجام میشود اگر مثبت بود، سپس در افراد فامیل موتاسیون ژنهای Mismatch Repair (MMR) را در Germ line آزمایش خون مشخص می‌سازند. در اغلب افراد نتیجه این تست مثبت و به میزان ۶۴-۴۵ درصد است ولی گاهی اوقات ممکن است پاسخ تستهای ژنتیکی اطلاعات کافی در اختیار پزشک معالج قرار ندهد در این صورت اگر معیارهای آمستردام وجود دارد بیماران و بستگان آنها باید تحت برنامه غربالگری HNPCC قرار گیرند.^{۶۹-۷۳}

۳- غربالگری افراد مبتلا به پولیپ آدنوماتوز

در افرادی که به هر دلیلی که تحت کولونوسکوپی قرار گرفتند و یک یا چند پولیپ آدنوماتوز مشاهده شد و برداشته شد نیاز به برنامه‌های غربالگری دارند در کسانی که تعداد پولیپ‌های متعدد، بزرگ و در یکی از آنها آثار بدخیمی مشاهده شد و یا پولیپ بزرگ Sessile دارند و یا کولونوسکوپی آنها کامل نشده است باید براساس قضاوت بالینی کولونوسکوپی بعدی انجام پذیرد. ولی در بیمارانی که دچار پولیپ درشت و یا تعداد ۳ یا بیشتر دارند هر سه سال یک بار باید کولونوسکوپی تکرار شود. بیمارانی که ۱-۲ عدد پولیپ کوچک آدنوماتوز دارند هر پنج سال یک بار کولونوسکوپی تکرار می‌شود بنابراین نوبت بعدی کولونوسکوپی بستگی به پاتولوژی و تعداد پولیپ و اندازه آنها در کولونوسکوپی دارد. منطقی که حاکم بر این غربالگری است براساس نتایج مطالعاتی است که در آنها انجام کولونوسکوپی و پولیپکتومی موجب کاهش میزان سرطان کولون شده است.^{۲۷، ۲۴} میزان بروز آدنوماتوز و پیشرفت آنها در کولونوسکوپی‌های بعدی بشدت کاهش یافته است. میزان کاهش بروز سرطان ۸۰-۶۰ درصد است. دلیل عمده تکرار کولونوسکوپی مشخص کردن و برداشتن پولیپ‌هایی است که در نوبت اول مشاهده نشده است. همچنین نشان داده شده که شخص مستعد ایجاد پولیپ است.^{۳۲} در هر صورت در این مورد کولونوسکوپی اول میتواند نقش بسیار عمده‌ای در شناسایی پولیپ و برداشتن آن داشته باشد و شاید ضرورتی برای تکرار آن ایجاد نشود.^{۶۵، ۷۶}

۴- پیگیری بیماران مبتلا به سرطان کولون

افرادی که دچار سرطان کولون هستند و تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند لازم است تحت برنامه غربالگری و پیگیری قرارگیرند تا وجود تومور همزمان Synchronous

به FAP هستند ولی تست ژنتیک انجام نگرفته و یا مقدور نیست لازم است بطور سالانه یک بار تحت سیگموئیدوسکوپی قرار گیرند و از سن ۱۰-۱۲ سالگی شروع شود.^{۵۷، ۵۸، ۶۰} مشاوره ژنتیک لازم است انجام گیرد و متعاقب آن در صورت ضرورت تست ژنتیک به عمل آید تا ضمن کسب اطلاعات کامل تحت عمل برداشتن کولون بوسیله عمل جراحی قرارگیرند. فرم دیگر FAP به Attenuated Adenomatous Polyposis Coli (AAPC) موسوم است که در آن تعداد پولیپ بین ۲۰-۱۰۰ عدد است و تمایل به ایجاد سرطان در قسمت راست کولون دارند سن ابتلاء آنها بطور متوسط ده سال بیشتر از سندرم FAP است. گر چه در مورد بیماران FAP سیگموئیدوسکوپی کافی بنظر می‌رسد ولی در افراد مبتلا به AAPC کولونوسکوپی توصیه می‌شود و این اقدام از سن بیست سالگی باید انجام شود. استراتژی انجام تست ژنتیک در بخش دیگری به آن اشاره شده است ولی میتوان در افراد مبتلا از سن ۱۰ سالگی آغاز نمود. شواهد نشان میدهد میزان مرگ و میر ناشی از سرطان کولون در افراد مبتلا به FAP که تحت غربالگری قرار گرفته‌اند کاهش قابل ملاحظه داشته است.^{۶۱-۶۴}

۲- سندرم سرطان ارثی (HNPCC)

افرادی که از نظر ژنتیک و یا معیارهای بالینی تشخیص سندرم فامیلیال غیر پولیپوز سرطان کولون را دارند در معرض ابتلاء به سرطان کولون هستند و لازم است که تحت یک برنامه مدون تست غربالگری کولونوسکوپی انجام پذیرد و انجام این روش هم از سن ۲۰-۲۵ سالگی است و یا ده سال کمتر از کوچکترین فردی از فامیل است که مبتلا به سرطان کولون شده است. شواهد نشان میدهد که پس از ۱۵ سال برنامه غربالگری توانستند حدود ۶۲ درصد در شیوع کانسر کولون را کاهش دهند و مرگ و میر ناشی از سرطان روده را به صفر برسانند.^{۵۶} این برنامه با انجام کولونوسکوپی هر سه سال یک بار در فرزندان افراد مبتلا شروع شده است. بیماری HNPCC تنها ۲-۸٪ درصد سرطانهای کولون را تشکیل می‌دهد طبق مطالعاتی که در ثبت سرطان فنلاند انجام شد، به ترتیب افراد مبتلا به HNPCC دچار سرطانهای کولون ۸۲ درصد، آندومتریوم ۶۰ درصد، معده ۱۳ درصد، تخمدان ۱۲ درصد، مثانه ۴ درصد، مغز ۳/۷ درصد، کلیه‌ها ۳/۳ درصد، کیسه صفرا ۲ درصد است.^{۶۶-۶۸} در افرادی که معیارهای آمستردام را دارند تست Micro-Satellite Instability (MSI) برروی

Archive of SID

در چنین شرایطی فواید و ضررهایی که کولکتومی به همراه دارد با بیمار در میان گذاشته شود و در صورت پذیرش تحت کولونوسکوپی و بیوپسی های مکرر قرار گیرد.^{۸۴-۸۶}

سایر تستهای غربالگری

در سالهای اخیر روشهای متعدد دیگری را جهت انجام غربالگری پیشنهاد کرده اند ولی هنوز ارزش واقعی آنها و میزان حساسیت و دقت در انجام غربالگری بطور کامل مشخص نیست در ذیل به دو مورد از آنها اشاره می کنیم.

Virtual Colonoscopy که با روش CT اسکن انجام می پذیرد. این روش بعد از تخلیه کامل کولون و تزریق هوا انجام می شود که علاوه بر ناراحتی ناشی از هوا در معرض اشعه نیز قرار میگیرد. به هر صورت این روش غیرتهاجمی است و میزان پیدایش پولیپ و کانسر نزدیک به کولونوسکوپی است ولی هنوز این متد در همه جا قابل اجراء نمی باشد.^{۸۷-۸۸}

وجود DNA در مدفوع

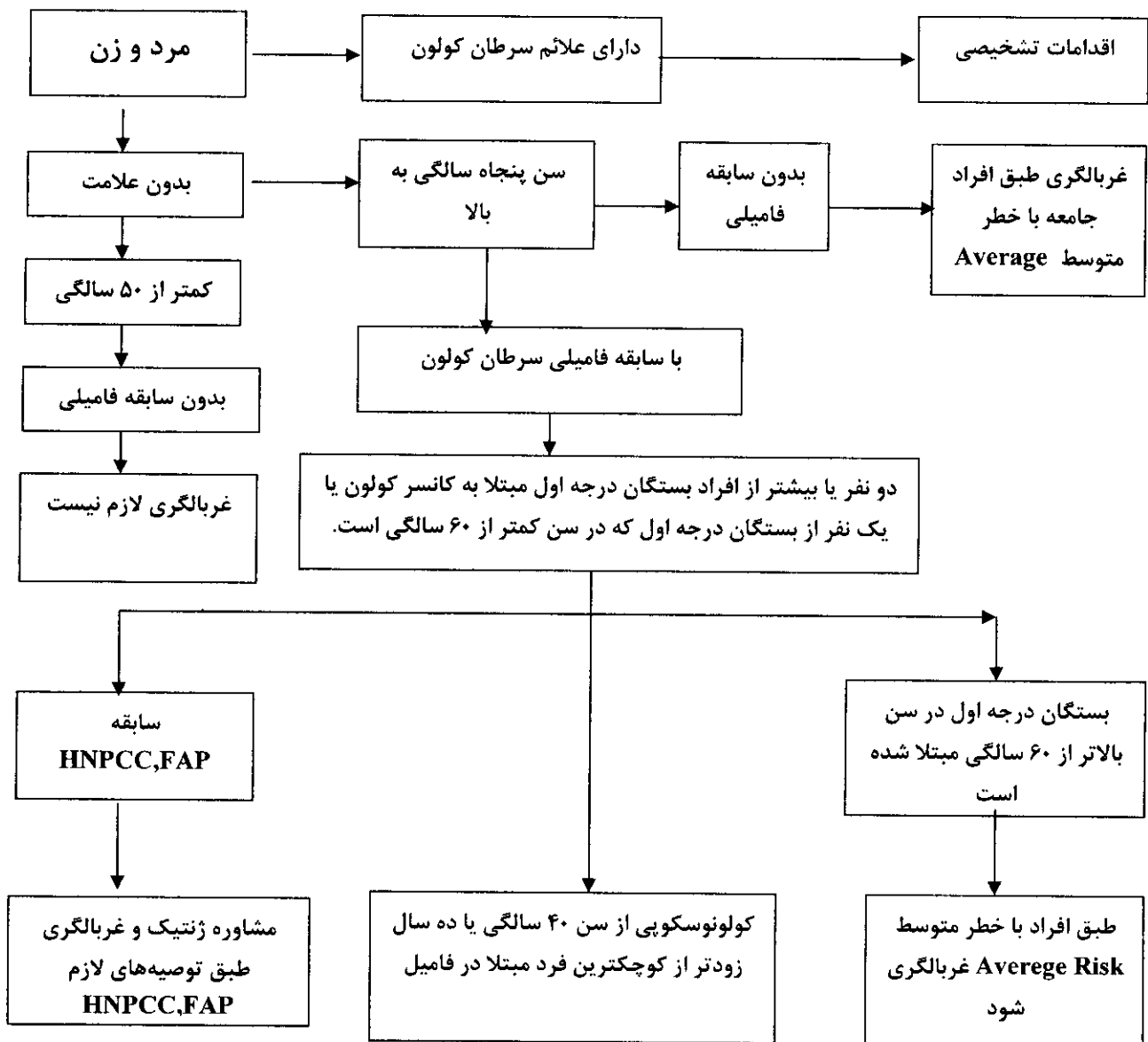
از آنجائی که سرطان کولون با تغییرات ژنتیکی اکتسابی همراه است و این تغییرات از بافت طبیعی تغیر ماهیت داده و به بافت سرطانی تبدیل میشود امروزه امکان دارد آنالیز DNA مدفوع بتواند این تغییرات را نشان دهد. گر چه در برخی از آزمایشگاهها در حال انجام است و نتایج آن نیز امیدوار کننده می باشد ولی لازم است شواهد بیشتری در این رابطه حاصل شود.^{۸۹-۹۲} با توسعه و پیشرفت تکنولوژی نوین و گسترش پروژه ژنومیک انسانی و دست یابی بیشتر به پلی مرفیسم های ژنتیک دخیل در سرطان کولون، تستها و تکنیک های جدیدی ابداع خواهد شد. ولی در حال حاضر ضرورت امر ایجاب می کند که از امکانات موجود حداکثر استفاده را بنفع بیماران در جهت تشخیص زودرس و پیشگیری سرطان کولون انجام داده و در صورت اجرای این برنامه ها قادر خواهیم بود جان بسیاری از انسانها را نجات دهیم و از سوی دیگر ورود تستها و تکنیک های نوین میزان موفقیت برنامه های غربالگری را چند برابر خواهد ساخت.

مشخص شود. اگر در هنگام عمل جراحی کولون دچار انسداد بوده است کولونوسکوپی شش ماه بعد توصیه می شود. ولی اگر قبل از عمل کولونوسکوپی کامل انجام گرفته است سه سال بعد و اگر طبیعی بوده پنج سال بعد کولونوسکوپی تکرار شود.^{۷۸} نتایج مطالعات نشان می دهد پیگیری کولونوسکوپی بعد از عمل جراحی سرطان کولون، چندان موفقیت آمیز نبوده است و اگر در شرایطی عود تومور مشاهده شد این افراد دارای انتشار تومور به داخل شکم و اغلب غیر قابل عمل هستند در مقایسه با سایر پیگیری ها که معمولاً با معاینه فیزیکی (انجام رادیو گرافی قفسه سینه) سی تی اسکن و مارکرهای CEA و تست های کبدی و کولونوسکوپی است. کولونوسکوپی سالانه عود بیماری را در اغلب موارد نشان نداده است این در حالی بوده است که موارد مثبت در CXR و سی تی اسکن مشاهده شده است.^{۷۹-۸۰}

۵- افراد مبتلا به بیماریهای التهابی روده

در بیمارانی که دچار کولیت اولسروز و کرون هستند و سابقه طولانی از بیماری را همراه دارند لازم است تحت برنامه غربالگری قرار گیرند میزان ابتلاء به سرطان در هر دو بیماری یکسان است. یک برنامه بر این اساس است که افرادی که ۸-۱۰ سال از بیماری میگذرد و کولیت منتشر دارند هر ۱-۲ سال تحت کولونوسکوپی قرار گیرند. در صورتیکه که کولیت آنها قسمت چپ باشد بعد از ۱۵ سال کولونوسکوپی و بررسی انجام شود. در هر حال از آنجائی که اغلب نمیتوان وسعت بیماری را بخوبی مشاهده نمود بعد از ۸-۱۰ سال برنامه غربالگری آغاز شود. در این رابطه نکته مهم برداشتن تعداد قابل ملاحظه بیوپسی است که گفته می شود از هر ۱۰ کولون چهار بیوپسی از زاویه های مختلف برداشته شود و اگر ضایعه مشکوکی مشاهده شد چه به صورت پولیپ و یا ضایعه برجسته، دوباره بیوپسی برداشته شود. اگر پولیپ مشاهده شد باید برداشته شود.^{۸۰-۸۴} نکته مهم دیگر ارزیابی پاتولوژی از نمونه های ارسالی است اگر تشخیص دیسپلازی High Grade داده شد و یا به صورت Low Grade ولی با کانون های متعدد است کولکتومی باید انجام پذیرد. در بقیه شرایط بستگی به قضاوت بالینی پزشک، همکاری بیمار، علائم کولیت، کلانژیت اسکروزان و سابقه فامیلی کانسر کولون، شدت و وسعت و دوران بیماری دارد. که تمام موارد فوق می تواند شانس ایجاد سرطان را در این بیماران افزایش دهد.

برنامه غربالگری سرطان کولون



ABSTRACT**Colon Cancer, Early Diagnosis and Prevention Strategies**

*Zali M.R. MD**

There is today a worldwide consensus regarding the need to study about colon cancer. Several aspects of this cancer consist of high rate of prevalence and mortality and some hereditary syndromes in addition to preventable patterns are the reasons that scientists are very interested in it. In this field screening is an important and essential process before any treatment and there is much place for discussion, study and research.

Many screening methods have been created like FBOT, colonoscopy, sigmoidoscopy and Barium Enema that have been resulted in large decline in this patient's mortality.

Despite of this concept needfulness of promotion in existing methods and creation of novel process is very fundamental and it is for the reason that at that time we can detect the cancer, treatment alternative are less efficient.

Fortunately recent progress in molecular biology and genetic has constructed a hopeful perspective and shiny future. The advantage of genetic evaluations is because of ability to establishing specified and certain guidelines to apply in individuals with high and moderate risk and even in general population, and on this way not only the disease will be appeared before initiation, but also we would be able to show the genetic background of cancer and perform suitable preventive and even curative process under the protection of early diagnosis.

Key Words: Colon Cancer, Prevention, Screening, Genetics

**Department of Gastrointestinal and liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Research Center for Gastrointestinal and liver Diseases.*

References

1. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642.
2. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001-testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin* 2001;51:38-75.
3. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002; 137:129-131.
4. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol* 2000;95:868-877.
5. Simmang CL, Senatore P, Lowry A, Hicks T, Burnstein M, Dentsman F, et al. Practice parameters for detection of colorectal neoplasms. The Standards Committee, The American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1123-1129.
6. MMWR. Trends in screening for colorectal cancer: United States, 1997 and 1999. *Mor Mortal Wkly Rep* 2001;50:162-1f,f;
7. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-1371.
8. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348: 1472-1477.
9. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-1471.
10. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:434-437.
11. Young GP, St. John JB, Winawer, SJ, Rozen P. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies. A WHO and OMED Report. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2499-2507.
12. Allison JE, Tekawa IS, Ransom U, Adrain AL. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 1996;334:155-159.
13. Winawer SJ, Stewart ET, Zauber AG, Bond JH, Ansel H, Waye JD, et al. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. *N Engl J Med* 2000;342:1766-1772.
14. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603- 1607.
15. Pignone M, Campbell MK, Carr C, Phillips C. Meta-analysis of dietary restriction during fecal occult blood testing. *Eff Clin Pract* 2001;4:150-156.
16. Sinatra MA, St. John DJ, Young GP. Interference of plant peroxidases with guaiac-based fecal occult blood tests is avoidable. *Clin Chem* 1999;45:123-126.
17. Rozen P, Knaani J, Samuel Z. Eliminating the need for dietary restrictions when using a sensitive guaiac fecal occult blood test. *Dig Dis Sci* 1999;44:756-760.
18. Rozen P, Knaani J, Samuel Z. Performance characteristics and comparison of two immunochemical and two guaiac fecal occult blood screening tests for colorectal neoplasia. *Dig Dis Sci* 1997;42:2064-2071.
19. Bini EJ, Rajapaksa RC, Weinsel EH. The findings and impact of nonrehydrated guaiac examination of the rectum (FINGER) study: a comparison of 2 methods of screening for colorectal cancer in asymptomatic average-risk patients. *Arch Intern Med* 1999;159:2022-2026.
20. Imperiale TF, Wagner MS, Un CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002;346:1781-1785.
21. Lurie JD, Welch HG. Diagnostic testing following fecal occult blood screening in the elderly. *J Natl Cancer Inst* 1999;91: 1641-1646.
22. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. A case control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653-657.
23. Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz T, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1572-1575.
24. Muller AD, Sonnenberg A. Protection by endoscopy against death from colorectal cancer. A case-control study among veterans. *Arch Intern Med* 1995;155:1741-1748.
25. Kavanagh AM, Giovannucci EL, Fuchs CS, Colditz GA. Screening endoscopy and risk of colorectal cancer in United States men. *Cancer Causes Control* 1998;9:455-462.
26. Rex DK, Cummings OW, Helper DJ, Nowak TV, McGill JM, Chiao GZ, et al. Five-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons. *Gastroenterology* 1996;111:1178-1181.
27. 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;329:1977-1981.
28. Levin TR, Palitz A, Grossman S, Conell C, Finkler L, Ackerson L, et al. Predicting advanced proximal colonic neoplasia with screening sigmoidoscopy. *JAMA* 1999;281:1611-1617.
29. Lieberman OA, Weiss OG, Bond JH, Ahnen OJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000;343:162-168.

Archive of SID

30. Imperiale TF, Wagner OR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JO, Ransohoff OF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;343:169-174.
31. Farrar FA, Wallace M. Clinical significance of small polyps found during screening with flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:41-51.
32. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauer J, Langmark F, et al. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:414-420.
33. Atkin WS, Crook CF, Cuzick J, et al. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1291-1300.
34. Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with micro-satellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1307-1313.
35. Jass JR. Hyperplastic polyps of the colorectum-innocent or guilty? *Ois Colon Rectum* 2001;44:163-166.
36. Leggett BA, Oeuvreaux B, Biden K, Searle J, Young J, Jass J. Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2001;25:177-184.
37. Jorgensen O, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut* 2002;50:29-32.
38. Selby JV, Friedman GO, Quesenberry CP Jr, Weiss NS. Effect of fecal occult blood testing on mortality from colorectal cancer. A case-control study. *Ann Intern Med* 1993;118:1-6.
39. Winawer SJ, Flehinger BJ, Schottenfeld J, Miller OG. Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1311-1318.
40. Lieberman OA, Weiss OG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001;345:555-560.
41. Berry OP, Clarke P, Hardcastle JO, Vellacott KO. Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening. *Br J Surg* 1997;84:1274-1276.
42. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen O. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:73-78.
43. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001;48: 812-815.
44. Hofstad B, Vatn M. Growth rate of colon polyps and cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997;7:345-363.
45. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark OW, Helper OJ, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997;112:24-28.
46. Rex DK, Chak A, Vasudeva R, Gross T, Lieberman D, Bhatta-charya I, et al. Prospective determination of distal colon findings in average-risk patients with proximal colon cancer. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:727-730.
47. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Chalmers DM, et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000;355: 1211-1214.
48. Saitoh Y, Waxman I, West AB, Popnikolov NK, Gatalica Z, Watari J, et al. Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population. *Gastroenterology* 2001;120:1657-1665.
49. Scheitel SM, Ahlquist DA, Wollan PC, Hagen PT, Silverstein MD. Colorectal cancer screening: a community case-control study of proctosigmoidoscopy, barium enema radiography, and fecal occult blood test efficacy. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1207-1213.
50. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997;112:17-23.
51. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:1669-1674.
52. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.
53. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96: 2992-3003.
54. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1618-1626.
55. Houlston RS, Tomlinson IP. Polymorphisms and colorectal tumor risk. *Gastroenterology* 2001; 121:282-301.
56. Pasche B, Kolachana P, Nafa K, Satagopan J, Chen YG, Lo RS, et al. TbetaR-1(6A) is a candidate tumor susceptibility allele. *Cancer Res* 1999;59:5678-5682.
57. Giardiello FM, Brensinger JD, Luce MC, Petersen GM, Cayouette MC, Krush AJ, et al. Phenotypic expression of disease in families that have mutations in the 5' region of the adenomatous polyposis coli gene. *Ann Intern Med* 1997;126:514-519.
58. Brensinger JD, Laken SJ, Luce MC, Powell SM, Vance GH, Ahnen DJ, et al. Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene. *Gut* 1998;43: 548-552.
59. Gardner RJ, Kool D, Edkins E, Walpole IR, Macrae FA, Nasioulas S, et al. The clinical correlates of a 3' truncating mutation (codons 1982-1983) in the adenomatous polyposis coli gene. *Gastroenterology* 1997;113:326-331.
60. Soravia C, Berk T, Madlensky L, Mitri A, Cheng H, Gallinger S, et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet* 1998;62:1290-1301.

Archive of SID

61. Heiskanen I, Luostarinen T, Jarvinen HJ. Impact of screening examinations on survival in familial adenomatous polyposis. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1284-1287.
62. Li G, Tamura K, Yamamoto Y, Sashio H, Utsunomiya J, Yamamura T, et al. Molecular and clinical study of familial adenomatous polyposis for genetic testing and management. *J Exp Clin Cancer Res* 1999;18:519-529.
63. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, Luce MC, Hylind LM, Bacon JA, et al. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1997;336:823-827.
64. Berk T, Cohen Z, Bapat B, Gallinger S. Negative genetic test result in familial adenomatous polyposis: clinical screening implications. *Dis Colon Rectum* 1999;42:307-310.
65. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;328:901-906.
66. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-1456.
67. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-425.
68. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758-1762.
69. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, et al. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000;118:829-834.
70. Samowitz WS, Curtin K, Lin HH, Robertson MA, Schaffer D, Nichols M, et al. The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colon cancer. *Gastroenterology* 2001;121:830-838.
71. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P, et al. Incidence of hereditary non polyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-1487.
72. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, De La Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214-218.
73. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA medical position statement and technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121:195-213.
74. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248-5257.
75. Loukola A, Eklin K, Laiho P, Salovaara R, Kristo P, Jarvinen H, et al. Microsatellite marker analysis in screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Cancer Res* 2001;61:4545-4549.
76. Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki LA, Beck GJ. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence; implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000;51:433-437.
77. Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG, Watson P, Tapia P, Blatchford GJ, et al. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993;6:388-393.
78. Jahn H, Joergensen OD, Kronborg O, Fenger C. Can Hemocult-II replace colonoscopy in surveillance after radical surgery for colorectal cancer and after polypectomy? *Dis Colon Rectum* 1992;35:253-256.
79. Green RJ, Metlay JP, Propert K, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002;136:261-269.
80. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114:7-14.
81. Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJJ, Silverman ML, Haggitt RC. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993;105:418-424.
82. Eaden JA, Ward BA, Mayberry JF. How gastroenterologists screen for colonic cancer in ulcerative colitis: an analysis of performance. *Gastrointest Endosc* 2000;51:123-128.
83. Bernstein CN, Weinstein WM, Levine DS, Shanahan F. Physicians' perceptions of dysplasia and approaches to surveillance colonoscopy in ulcerative colitis. *Am J GE* 1995;90:2106-2114.
84. Engelskjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999;117:1288-1294.
85. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, Goldstein E, Weiser J, Schiller J, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999;117:1295-1300.
86. Provenzale D, Onken J. Surveillance issues in inflammatory bowel disease: ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:99-105.
87. Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC, Barish MA, Clarke PD, Ferrucci JT. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 1999;341:1496-1503.
88. Yee J, Akerkar GA, Hung RK, Steinauer-Gebauer AM, Wall SD, McQuaid KR. Colorectal neoplasia: performance characteristics of CT colonography for detection in 300 patients. *Radiology* 2001;219:685-692.
89. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000;119:1219-1227.

Archive of SID

90. Dong SM, Traverso G, Johnson C, Geng L, Favis R, Boynton K, et al. Detecting colorectal cancer in stool with the use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:858-865.
91. Traverso G, Shuber A, Levin B, Johnson C, Olsson L, Schoetz DJJ, et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med* 2002;346:311-320.
92. Traverso G, Shuber A, Olsson L, Levin B, Johnson C, Hamilton SR, et al. Detection of proximal colorectal cancers through analysis of faecal DNA. *Lancet* 2002;359:403-404.
93. Deber RB. Shared decision making in the real world. *J Gen Intern Med* 1996;11:377-378.
94. Wood MC, Ryan CT. Resources on colorectal cancer. *Cancer Practice* 2000;8:308-310.
95. Thiis-Evensen E, Wilhelmsen I, Hoff GS, Blomhoff S, Sauar J. The psychologic effect of attending a screening program for colorectal polyps. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:103-109.
96. Wagner JL, Tunis S, Brown M, Ching A, Almeida R. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in average-risk adults. In: Young G, Levin B, eds. *Prevention and early detection of colorectal cancer*. London: Saunders, 1996.
97. Frazier AL, Colditz GA, Fuchs CS, Kuntz KM. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000;284:1954-1961.
98. Loeve F, Brown ML, Boer R, van Ballegooijen M, van Oortmars- sen GJ, Habbema JD. Endoscopic colorectal cancer screening: a cost-saving analysis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:557-563.
99. Sonnenberg A, Delco F, Inadomi JM. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2000;133:573-584.
100. Coffield AB, Maciosek MV, McGinnis JM, Harris JR, Caldwell MB, Teutsch SM, et al. Priorities among recommended clinical preventive services. *Am J Prev Med* 2001;21:1-9.
101. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000;119: 837-853.
102. Raedle J, Trojan J, Brieger A, Weber N, et al. Bethesda Guidelines: relation to microsatellite instability and MLH1 promoter methylation in patients with colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2001;135:566-576.