

Colorectal Cancer Screening Guide in Iran

Amir Sadeghi¹, Hamid Asadzadeh Aghdaei¹, Hamid Mohaghegh Shalmani¹, Ali Ghanbari Motlagh¹,
Pardis Ketabi Moghadam^{1*}

¹Research Institute for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Colon cancer ranks third among the most common cancers. In Iran, this disease ranks fourth in men and second in women. The incidence and mortality caused by this cancer are different in different geographical areas. It is known to reduce the incidence of colon cancer by performing screening methods because most cases originate from polyps that can be seen and removed in colonoscopy before they become malignant. Also, screening methods are able to detect cancer in its early stages and reduce the death rate caused by this disease. However, the implementation of screening programs worldwide, including in Iran, has always faced problems such as the cost of diagnostic equipment, insurance coverage, health infrastructure, human resources, and, most importantly, acceptance by the people. Today, different methods are used for colon cancer screening in different countries, and the choice of these methods depends on several factors, including the prevalence and incidence of this disease, economic resources, and health infrastructure in each region. The purpose of this study was to investigate the common methods for colon cancer screening so that, according to the current situation and considering the screening facilities available in Iran, the best method can be suggested to cover more and more people who need screening.

Keywords: Colorectal cancer screening, Colonoscopy, Occult blood test, High-risk polyp, Low-risk polyp

Please cite this paper as:

Sadeghi A, Asadzadeh Aghdaei H, Mohaghegh Shalmani H, Ghanbari Motlagh A, Ketabi Moghadam P. Colorectal Cancer Screening Guide in Iran. *Govareh* 2023;28: 151-161.

*Corresponding author:

Pardis Ketabi Moghadam, MD

Address : Research Institute for Gastroenterology
and Liver Diseases, Taleghani Hospital, Aarabi street,
Yaman street, Chamran highway, Tehran, Iran

Tel :+98 21 22432564

Fax :+98 21 22432581

Email : ketabimoghadam.p@gmail.com

Received : 12 Apr. 2023

Edited : 11 Aug. 2023

Accepted: 12 Aug. 2023

راهنمای غربالگری سرطان روده بزرگ در ایران

امیر صادقی^۱، حمید اسد زاده عقدایی^۱، حمید محقق شلمانی^۱، علی قنبری مطلق^۱، پردیس کتابی مقدم^{۱*}

^۱ پژوهشکده تحقیقاتی گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

سرطان روده بزرگ رتبه سوم را در بین سرطانهای شایع در جهان دارد. این بیماری در ایران رتبه چهارم را در مردان و رتبه دوم را در زنان به خود اختصاص داده است. بروز و مرگ و میر ناشی از این سرطان در بخش های جغرافیایی مختلف، متفاوت است. کاهش بروز سرطان روده بزرگ با انجام روشهای غربالگری امری شناخته شده است، چرا که اکثریت موارد این سرطان از پولیپ ها منشأ میگیرند که قابل رؤیت و برداشت در کولونوسکوپی قبل از تبدیل شدن به بدخیمی هستند. همچنین روشهای غربالگری قادر هستند تا در صورت بروز سرطان، آن را در مراحل ابتدایی تشخیص دهند و سبب کاهش مرگ و میر ناشی از این بیماری گردند. اما اجرای برنامه های غربالگری در سراسر دنیا و از جمله ایران همیشه با مشکلاتی از جمله هزینه وسایل تشخیصی، پوشش بیمه ای، زیر ساخت های بهداشتی و نیروی انسانی و از همه مهمتر پذیرش توسط مردم مواجه بوده است. امروزه در کشورهای مختلف از روش های متفاوتی برای غربالگری سرطان روده بزرگ استفاده میشود و انتخاب این روشها به عوامل متعددی از جمله شیوع و بروز این بیماری، منابع اقتصادی و زیرساخت های بهداشتی در هر منطقه بستگی دارد. هدف از این مطالعه، بررسی روش های متداول برای غربالگری سرطان روده بزرگ است تا با توجه به وضعیت فعلی و در نظر گرفتن امکانات غربالگری موجود در کشور ایران، بتوان بهترین شیوه را برای پوشش بیشتر و موثرتر افراد نیازمند غربالگری پیشنهاد داد.

کلید واژه: غربالگری سرطان روده بزرگ، کولونوسکوپی، تست تشخیص خون مخفی مدفوع، پولیپ کم خطر، پولیپ پرخطر

گوارش/ دوره ۲۸، شماره ۳/ پاییز ۱۴۰۲/ ۱۵۱-۱۶۱

زمینه و هدف:

سرطان روده بزرگ چهارمین شایع مردان و دومین سرطان شایع زنان در کشور ایران است و به طور کلی رتبه سوم را از نظر شیوع در بین سرطان ها دارد. پیش بینی ها نشان میدهند که تا سال ۲۰۲۵ بیش از ۵۰ درصد رشد در تعداد سرطانهای روده بزرگ در ایران مشاهده شود که رتبه این بیماری را در بین سرطان های شایع در کشور از سوم به دوم تغییر خواهد داد. (۱) سرطان روده بزرگ در استانهای شمالی و مرکزی ایران شایع تر است که ممکن است تا حدی بدلیل تفاوت در شیوع چاقی و عادات غذایی خاص در این نواحی باشد. (۲) مطالعات اخیر در کشور حاکی از آن است که افزایش مصرف گوشت قرمز و روند کاهشی در مصرف غذاهای گیاهی، ماهی، و لبنیات عامل افزایش این بیماری هستند (۱-۳). بالاترین شیوع سرطان روده بزرگ در ایالات متحده آمریکا و کمترین شیوع آن در آفریقا گزارش شده است (۴). این حد از تفاوت در شیوع بیماری در بین کشورهای مختلف به علل مختلفی از جمله عوامل خطر محیطی، شیوه زندگی غربی، نحوه گزارش دهی و ثبت موارد ابتلا، و روش ها و امکانات تشخیصی بستگی دارد. خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ در طول عمر فرد در بسیاری از مناطق در حدود ۵٪ گزارش میشود و به طور تقریبی با وجود درمان ۴۵٪ از مبتلایان جان خود را از دست میدهند (۵). گفته میشود که حدود ۷۰٪ از سرطان های روده بزرگ منشأ گرفته از پولیپ های آدنوماتوم و حدود ۳۰٪ آنها ناشی از ایجاد تغییرات بدخیمی در پولیپهای مسطح دندان

*نویسنده مسئول: پردیس کتابی مقدم

آدرس: تهران - بزرگراه شهید چمران

خیابان یمن - خیابان شهید اعرابی

جنب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

-بیمارستان طالقانی تهران- پژوهشکده گوارش و کبد

تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۶۴

نمابر: ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۸۱

پست الکترونیک: ketabimoghadam.p@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱/۲۳

تاریخ اصلاح نهایی: ۱۴۰۲/۵/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۵/۲۱

روش به استانداردهای با کیفیت بالا مانند نرخ تشخیص آدنوم نیاز دارد که لازمه آن انجام پروسیجر توسط آندوسکوپيست های آموزش دیده می باشد (۱۴، ۱۵). علاوه بر معیارهایی از قبیل نرخ تشخیص آدنوم که نیازمند تأیید پاتولوژیک می باشد، معیارهای دیگری هم جهت ارزیابی دقت کولونوسکوپی های انجام شده معرفی شده اند که از جمله آنها تعداد پولیپ های رؤیت شده در هر کولونوسکوپی می باشد که بر اساس مطالعه دلاوری و همکاران قویاً با نرخ تشخیص آدنوم مرتبط می باشد (۱۶). نتایج مطالعات مشاهده‌ای درغربالگری سرطان روده بزرگ توسط کولونوسکوپی، نشانگر کاهش قابل توجه در میزان بروز و مرگ و میر ناشی از سرطان روده بزرگ هستند. این کاهش خطرهم در سرطان قسمت های پروکسیمال روده بزرگ و هم قسمت های دیستال روده بزرگ صادق می باشد (۱۷).

غربالگری دو مرحله ای

روش های بر پایه مدفوع

گایاک اولین و قدیمی ترین روش مطرح بر پایه سنجش مدفوع است که مشتمل بر تعیین جزء هم (Heme) از هموگلوبین می باشد. در سه کارآزمایی بالینی تصادفی بزرگ انجام شده در افراد با خطر متوسط برای ابتلا به سرطان روده بزرگ که تحت انجام غربالگری با آزمون خون مخفی مدفوع (گایاک) به مدت ۳۰ سال قرار گرفته بودند، کاهش ۱۸٪ در مرگ و میر سرطان در آزمون دوسالانه و ۳۰٪ در آزمون سالیانه مشاهده شد (۱۸-۲۰). حساسیت و ویژگی تست گایاک مدفوع در مطالعات مختلف به ترتیب ۳۱-۶۳٪ و ۹۲-۹۶٪ گزارش شده است (۲۱). روش تشخیص خون مخفی به روش ایمونوکیمال (FIT) مشتمل بر تعیین جزء گلوبین (Globin) هموگلوبین می باشد. با توجه به تجزیه ی گلوبین در قسمت های فوقانی دستگاه گوارش، خونریزی های گوارشی به جز از منشأ روده بزرگ، سبب مثبت شدن تست نمی شوند. به همین دلیل تست FIT نسبت به روش گایاک دارای ویژگی و ارزش اخباری مثبت بیشتری برای ضایعات روده بزرگ می باشد. در ضمن به نسبت گایاک از حساسیت بالاتری برای تشخیص سرطان روده بزرگ و آدنومهای پیشرفته برخوردار است. حساسیت و ویژگی FIT در مطالعات مختلف به ترتیب ۶۹-۱۰۰٪ و ۹۲-۹۶٪ اندازه گیری شده است (۲۱). به علاوه، روش FIT سهولت بیشتری نسبت به گایاک داشته و انجام یک بار نمونه گیری برای آن کفایت میکند و از آنجایی که نیاز به تغییر در رژیم غذایی و دارویی ندارد با مقبولیت بیشتری همراه است (۲۲، ۲۳) کیت های FIT به دو صورت کیفی و کمی جهت تعیین میزان واقعی هموگلوبین در مدفوع وجود دارند. تست های کمی این قابلیت را دارند که آستانه تشخیصی آن بر اساس جمعیت های مختلف که درصد خطر متفاوتی برای بروز سرطان روده بزرگ دارند، متفاوت در نظر گرفته شود. در حال حاضر کیت هایی با آستانه مثبت شدن برای بیشتر از ۱۰ میکروگرم هموگلوبین در هر گرم مدفوع، دارای حساسیت و ویژگی قابل قبولی بوده و توصیه می شوند (۲۴ و ۲۵). مطالعاتی وجود دارند که انجام تست FIT را به صورت سالیانه یا هر دو

دار^۱ هستند که به عنوان ضایعات پیش بدخیم شناخته می شوند (۴). تبدیل ضایعات پیش بدخیم به سرطان روده بزرگ نیازمند گذشت یک فاز طولانی با میانگین حدود ۱۰ سال است که یک فرصت مناسب را برای تشخیص و درمان موفق این ضایعات از طریق آندوسکوپی فراهم آورد تا بتوانیم از طریق اجرای برنامه های غربالگری از تبدیل آنها به سرطان پیشگیری کنیم. این واقعیت ها در کنار شیوع بالا و مرگ و میر قابل توجه این بیماری از جمله عواملی هستند که غربالگری سرطان روده بزرگ را ارزشمند می سازند. (۷، ۶). اجرای برنامه های غربالگری می تواند بصورت قابل توجهی شیوع و مرگ و میر ناشی از سرطان روده بزرگ را کاهش دهد (۸، ۹). در حال حاضر با پیشرفت های درمانی چشمگیری که در این زمینه صورت گرفته است، میزان بهبودی و بقای طولانی مدت حتی در مراحل پیشرفته یا متاستاتیک هم بهتر شده است، اما این درمانها با هزینه های بالایی همراه هستند و اجرای برنامه های غربالگری و تشخیص به موقع می تواند در کاهش هزینه های ناشی از سرطان روده بزرگ تاثیر بسزایی داشته باشد. در این مطالعه تلاش شده است تا با بررسی روش های متداول غربالگری سرطان روده بزرگ و در نظر گرفتن امکانات موجود، بتوان بهترین شیوه را برای پوشش بیشتر افراد نیازمند غربالگری در کشور پیشنهاد داد.

مروری بر انواع روشهای غربالگری

آزمون غربالگری ایده آل باید دارای حساسیت و ویژگی بالا، در دسترس و مقرون به صرفه باشد. برای غربالگری سرطان روده بزرگ، چندین روش تأیید شده وجود دارد که هر کدام نقاط قوت و ضعف خود را دارند. غربالگری سرطان روده بزرگ به دو روش تک مرحله ای مستقیم و یا دو مرحله ای غیرمستقیم قابل انجام است (۹). تنها روش تک مرحله ای مستقیم، کولونوسکوپی است که هم تشخیصی و هم درمانی است. روش های دو مرحله ای غیرمستقیم شامل آزمایشاتی است که در صورت مثبت بودن نیازمند کولونوسکوپی برای تکمیل فرایند غربالگری هستند (۱۰، ۱۱). انتخاب روش غربالگری مناسب بستگی به شرایط اقتصادی کشور و نیز تمایل بیمار بعد از ارائه توضیحات کافی دارد.

غربالگری تک مرحله ای

کولونوسکوپی موثرترین روش و آزمون انتخابی غربالگری است که نه تنها امکان تشخیص سرطان را در مراحل اولیه دارد، بلکه ضایعات پیش سرطانی (پولیپ) را هم با حساسیت بالا تشخیص می دهد و در ضمن امکان برداشتن پولیپ ها را نیز مقدور میسازد (۱۲، ۱۳) اما باید به این مسئله توجه داشت که علی رغم فواید گفته شده برای کولونوسکوپی و کم بودن احتمال عوارض، انجام آن با مشکلاتی از قبیل نیاز به آماده سازی روده همراه است که میزان پذیرش بیماران را برای انجام آن کم میکند و همچنین میتواند برای بیمارانی با سنین بالا یا دارای بیماری های قلبی-عروقی با عوارض بالقوه مثل اختلالات آب و الکترولیت یا عوارض ناشی از داروهای بیهوشی همراه باشد. همچنین کارایی این

^۱ Sessile serrated

روش های تصویربرداری

مطالعات متعددی به ارزیابی کارایی روش CT کولونوگرافی در گروه با خطر متوسط جامعه پرداخته اند و نشان داده اند که حساسیت و اختصاصیت قابل قبولی برای ضایعات بالای ۶ میلی متر داشته است. البته دقت تشخیصی این روش برای ضایعات مسطح سمت راست بسیار پایین تر از کولونوسکوپی است (۳۶). CT کولونوگرافی دارای حساسیت ۹۳-۱۰۰٪ و ۸۳-۷۰٪ به ترتیب برای تشخیص پولیپ هایی با اندازه بزرگتر از ۱۰ میلی متر و ۶-۹ میلی متر و حساسیت ۸۳-۱۰۰٪ درصد برای تشخیص سرطان روده بزرگ است. ویژگی CT کولونوگرافی برای تشخیص سرطان روده بزرگ به طور میانگین در مطالعات حدود ۷۵/۴٪ برآورد شده است. CT کولونوگرافی به ویژه در بیمارانی که کولونوسکوپی ناقص به دلیل تنگی یا طول بلند روده بزرگ دارند از اهمیت بالایی برخوردار است (۳۷،۳۸). روش دیگر تصویربرداری برای غربالگری، کولون کپسول می باشد. استفاده از کولون کپسول برای افرادی که امکان انجام کولونوسکوپی کامل در آنها وجود ندارد یا انجام کولونوسکوپی برای آنها بسیار پرخطر است تأیید شده است (۳۹). فواصل انجام این تستها در صورت نرمال بودن هر ۵ سال در نظر گرفته می شود (۴۰). از معایب CT کولونوگرافی میتوان به هزینه بالاتر، مضرات تماس با اشعه و موارد مثبت کاذب نیازمند بررسی تکمیلی با کولونوسکوپی اشاره کرد (۴۱). از جمله معایب کولون کپسول میتوان به نیاز به آماده سازی روده اشاره کرد که میتواند همراه با اختلالات الکترولیتی باشد. همچنین خطر احتباس کپسول در روده باریک نیز باید در نظر گرفته شود. البته این خطرات در مطالعات انجام شده بسیار ناچیز بوده اند (۲۶).

روش های تشخیصی بر پایه خون

از جمله این روش ها، ردیابی سیتین-۹ متیله در خون افراد است که برای افراد با خطر متوسط جامعه که تمایل به انجام سایر روش ها را ندارند، مورد تأیید است. در مطالعه انجام شده حساسیت این تست برای کشف سرطان روده بزرگ ۴۸ درصد و برای آدنوم پیشرفته ۱۱٪ تخمین زده شده است (۴۲). با توجه به حساسیت کم و نبود مطالعات مقایسه ای کافی، به عنوان روش انتخابی برای غربالگری پیشنهاد نمی گردد.

راهنمای غربالگری بر اساس تعیین خطر فرد مراجعه کننده

افراد با خطر متوسط جامعه (جدول ۱)

گروه با خطر متوسط طبق تعریف شامل افراد ۴۵ تا ۷۵ سال بدون علامت، فاقد نشانه های بالینی یا آزمایشگاهی پرخطر، سابقه منفی شخصی یا خانوادگی سرطان روده بزرگ، سابقه منفی شخصی یا خانوادگی پولیپ های پیشرفته یا سندرم های ژنتیکی مرتبط با سرطان روده بزرگ و نبود سابقه شخصی بیماری التهابی روده هستند که در آنها غربالگری به منظور شناسایی زودرس ضایعات پیش سرطانی و سرطان روده بزرگ انجام می شود. در حال حاضر برخی از راهنماهای بالینی، سن شروع غربالگری برای افراد با خطر متوسط جامعه را به جای ۵۰

سال یک بار مقایسه کرده اند. این مطالعات نشان داده اند که روشهای دو سال یک بار با توجه به تحمیل هزینه ی کمتر در کنار کاهش قابل توجه بروز سرطان روده بزرگ (۱۲٪ طی ۱۵ سال)، قابل مقایسه با کولونوسکوپی هر ۱۰ سال یک بار بوده اند و می توانند برای غربالگری جمعیت خطر متوسط جامعه مورد استفاده قرار بگیرند، اگرچه هنوز روش های سالیانه ارجح هستند (۲۶،۲۷). مطالعات زیادی در جامعه ایرانی روی حساسیت و دقت FIT در تشخیص ضایعات نئوپلاستیک روده بزرگ انجام شده اند که از جمله آنها مطالعه سلیم زاده و همکاران می باشد که ارزش اخباری مثبت ۱۷٪ را برای FIT در تشخیص هر نوع ضایعه نئوپلاستیک روده بزرگ مطرح کرده است (۲۸). یکی دیگر از روش های مبتنی برسنجش مدفوع، Multitarget stool DNA می باشد که به ارزیابی KRAS موتانت، BMP3 متیله شده، NDRG4 متیله شده به علاوه FIT برای بررسی هموگلوبین داخل مدفوع، می پردازد و به صورت هر سه سال یکبار توصیه می شود. مطالعات اولیه نشان داده اند که این روش در مقایسه با FIT حساسیت بالاتر ولی ویژگی کمتری برای تشخیص سرطان روده بزرگ، آدنوم های پیشرفته، و ضایعات مسطح دنداندار دارد (۲۷). در نهایت مطالعات اخیر نشان داده اند که انجام کولونوسکوپی ۱۰ سال یک بار و FIT سالانه از حساسیت بالاتر و البته تحمیل هزینه کمتری به نسبت Multitarget stool DNA سه سال یک بار برخوردار هستند (۲۹،۳۰).

سیگموئیدوسکوپی انعطاف پذیر

سیگموئیدوسکوپی انعطاف پذیر به تنهایی یا همراه با روش های بر پایه مدفوع به عنوان یکی از روش های غربالگری در دسترس و ارزان قیمت شناخته می شود که استفاده از آن برای غربالگری، روز به روز در حال کاهش است. در صورت مشاهده پولیپ یا توده در این روش، انجام کولونوسکوپی برای بررسی کامل روده الزامی است. مطالعات در این زمینه متفق القول هستند که این روش غربالگری که با تناوب هر ۵ سال یک بار انجام می شود، با کاهش سرطان روده بزرگ به خصوص برای سرطان های سمت چپ همراه بوده است ولی در کاهش سرطان روده بزرگ در خانمهای بالای ۶۰ سال چندان موفق عمل نکرده است چرا که فقط قادر به مشاهده کولون سمت چپ تا انتهای سیگموئید است (۳۱،۳۲). با این وجود در بعضی از مطالعات با توجه به شیوع بیشتر پولیپ های دیستال کولون در مقایسه با پروکسیمال کولون همچنان توصیه به روش غربالگری برای رؤیت پولیپ های سمت چپ وجود دارد (۳۳). حساسیت و ویژگی سیگموئیدوسکوپی انعطاف پذیر به تنهایی برای تشخیص سرطان کولون و آدنوم پیشرفته سمت چپ به ترتیب ۶۷٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۵۸-۷۵٪) و ۶۷٪ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۵۹-۷۵٪) برآورد شده است (۳۴). همین چالشها در کنار این واقعیت که انجام سیگموئیدوسکوپی انعطاف پذیر به همان امکانات و تجهیزات کولونوسکوپی کامل و آمادگی قبلی روده نیاز دارد، استفاده از آن را محدود به زمانی کرده است که بیمار امکان دریافت یا تمایلی به بیهوشی برای انجام کولونوسکوپی کامل نداشته باشد (۳۵).

در سنین بالا و ترجیح بیمارهم توجه کرد و در نهایت برای هر فرد به صورت شخصی تصمیم گیری گردد (۵۳). برای سنین بالای ۸۶ سال با توجه به احتمال وجود سایر علل مرگ و میر، توصیه به غربالگری سرطان روده بزرگ نمی شود (۵۴).

افراد با خطر بالاتر از متوسط جامعه (جدول ۲) سابقه خانوادگی سرطان یا پولیپ روده بزرگ

شیوع سرطان روده بزرگ در افراد با سابقه خانوادگی مثبت این سرطان در اقوام درجه اول ۳ تا ۱۰ درصد است و اگر فامیلیهای درجه دوم را نیز به حساب آوریم، این میزان افزایش می یابد. به طور کلی تخمین زده میشود که اشخاصی که سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ دارند، ۲ برابر بیشتر از افراد با خطر معمول جامعه در خطر سرطان روده بزرگ هستند. البته سن خود فرد و سن ابتدای خویشاوند، نسبت فرد مبتلا با شخص مورد بررسی و تعداد افراد مبتلا در خانواده ی فرد مورد بررسی از جمله عوامل مهم تعیین کننده در این زمینه هستند (۵۵). به این منظور لازم است که شجره نامه سه نسل شخص مورد بررسی رسم گردد و به نحوه انتقال سرطان های ارثی هم توجه شود تا فواصل و سن شروع مناسب برای غربالگری مشخص شوند (۵۶). مطالعات زیادی در مورد سرطانهای فامیلیال در ایران وجود ندارد از جمله این مطالعات، مطالعه مهدوی نیا و همکاران می باشد که شیوع سرطان های مرتبط با لینچ را در پروباند های مورد مطالعه ۴.۷٪ مطرح می کند (۵۷). سن فرد درگیر در خانواده به طور معکوس با خطر سرطان در فرد مورد بررسی ارتباط دارد (۵۸، ۵۹). در مطالعه ای نشان داده شده که احتمال ابتلا در فردی که دارای خانواده درجه یک مبتلا به سرطان روده بزرگ است، بدون توجه به سن فرد درگیر بیشتر است، ولی این احتمال زمانی بیشترین خواهد بود که فرد مبتلا و فرد مورد بررسی هر دو جوان تر باشند (۶۰). هرچقدر نسبت فامیل درگیر نزدیکتر باشد، احتمال ایجاد سرطان روده بزرگ در فرد مورد بررسی بیشتر خواهد بود. این مسئله در مطالعه روی دوقلوهای همسان (منوزیگوت) بیشتر بارز است و در صورت وجود سرطان روده بزرگ در یکی از قلها، خطر ابتلا ی قل دوم ۳ برابر بیشتر از افراد معمول جامعه است در حالی که در دوقلوهای غیر همسان (دی زیگوت)، این احتمال ۲ برابر است (۶۱، ۶۲). سایر مطالعات تفاوتی برای افراد مختلف که همگی فامیل درجه یک محسوب میشوند قائل نشده اند، به طوری که درصد خطر ابتلا به سرطان یا آدنوم پیشرفته روده بزرگ در افرادی که یک خواهر مبتلا به سرطان روده بزرگ داشتند در مقایسه با افرادی که یک والد مبتلا به سرطان روده بزرگ داشته اند، یکسان گزارش شده است (۶۳). همچنین ابتلای فامیل درجه دو هم سبب افزایش احتمال خطر سرطان روده بزرگ در فرد مورد بررسی می گردد، ولی این احتمال کمتر است. هرچه تعداد فامیل های درجه دوم درگیر بیشتر باشد، خطر ابتلا به سرطان هم بیشتر میشود (۶۳، ۶۴). در ضمن هرچه تعداد فامیل های درگیر بیشتر باشند، بدون در نظر گرفتن سن فرد درگیر، احتمال ابتلا به سرطان روده بزرگ را بیشتر خواهد کرد. در مطالعه انجام شده در افرادی که بیشتر یا مساوی ۲ فامیل درجه

جدول ۱. دستورالعمل غربالگری سرطان روده بزرگ برای جمعیت دارای خطر متوسط برای سرطان روده بزرگ

سن انجام غربالگری [†]	روش انجام غربالگری	فواصل انجام غربالگری	توضیحات
۴۵ تا ۷۵ سال	FIT کیفی یا کمتی ^{††}	سالیانه	روش ارجح
۴۵ تا ۷۵ سال	کولونوسکوپی	هر ۱۰ سال	روش ارجح
۴۵ تا ۷۵ سال	Multitarget stool DNA	هر ۳ سال	روش جایگزین
۴۵ تا ۷۵ سال	CT کولونوگرافی	هر ۵ سال	روش جایگزین
۴۵ تا ۷۵ سال	کولون کیسول	هر ۵ سال	روش جایگزین

[†] برای سنین ۷۶ تا ۸۵ سالگی به طور شخصی و بر اساس سلامت هر فرد تصمیم گیری می شود. ^{††} بیشتر از ۱۰ میکروگرم هموگلوبین در هر گرم مدفوع مثبت در نظر گرفته شود.

سال، از ۴۵ سال پیشنهاد داده اند (۴۳-۴۵) این تصمیم گیری ها بر اساس شواهد اپیدمیولوژیک دال بر افزایش نسبی تا ۵۱ درصدی در بروز سرطان روده بزرگ در افراد زیر ۵۰ سال گرفته شده است (۴۶). مزیت دیگر شروع غربالگری از سن ۴۵ سال، کاهش بروز سرطان روده بزرگ در سنین پایین تر است که افراد دارای فعالیت اجتماعی بیشتری هستند (۴۷). اما لازم به ذکر است که شروع غربالگری از سنین پایین تر نیازمند تخصیص منابع بیشتر به منظور پوشش افراد مازاد بر غربالگری های معمول است (۴۸). به همین دلیل در برخی دیگر از گایدلاینهای بالینی همچنان سن ۵۰ سال برای شروع غربالگری افراد با خطر متوسط جامعه در نظر گرفته شده است (۴۹). با توجه به افزایش امید به زندگی در سنین بالاتر، تصمیم گیری برای سن خاتمه غربالگری سرطان روده بزرگ با چالش مواجه است و مطالعات در این زمینه هم کافی نیستند. علل مختلفی وجود دارند که نشان میدهند غربالگری در سنین بالا به اندازه غربالگری سنین پایین مفید نیست؛ به عنوان مثال مزایای پولیپکتومی حدوداً ۷-۱۰ سال بعد مشخص میگردد و برای فردی که امید به زندگی کمتر از ۱۰ سال دارد عملاً سودی نخواهد داشت (۴۸). همچنین هم عرض افزایش طول عمری که احتمالاً غربالگری سرطان روده بزرگ برای این افراد به دنبال دارد، افزایش مرگ و میر ناشی از سایر علل را خواهیم داشت که این مسئله ارزش غربالگری را در سنین بالاتر کم رنگ می کند. همچنین عواقب مرتبط با انجام اقدامات پزشکی از جمله اضطراب و نگرانی ناشی از نتایج مثبت کاذب و نیز عوارض کولونوسکوپی و بیهوشی شامل کم آبی، اختلالات الکترولیتی، اختلالات عملکرد کلیوی، عوارض مانند پارگی روده و خونریزی و حوادث قلبی-عروقی در سنین بالا بیشتر است (۵۰ و ۵۱). مطالعات نشان دادهاند که FIT برای آنان که از وضعیت سلامتی خوبی برخوردار نیستند و غربالگری های گذشته را انجام داده اند تا سن ۶۶ سال و برای آنان که در وضعیت سلامتی مناسبی قرار دارند و تاکنون تحت غربالگری قرار نگرفته اند حتی تا سن ۹۰ سال هم مفید است (۵۲). بنابراین اغلب گایدلاین های بالینی معتقد هستند که جهت غربالگری سنین ۷۶-۸۵ سال تنها در نظر گرفتن سن تقویمی کفایت نمی کند و باید به عواملی از قبیل وضعیت سلامت کلی فرد، سابقه غربالگری، عوارض غربالگری

جدول ۲. دستورالعمل غربالگری افراد با خطر بالاتر از متوسط جامعه.

روش پیشنهادی غربالگری	زمان انجام غربالگری	گروه با خطر بالاتر از متوسط جامعه برای کانسر روده بزرگ	شرح حال خانوادگی مثبت
کولونوسکوپی و مشاوره ژنتیک	متغیر بر اساس نوع سندرم ژنتیکی	سندرمهای ژنتیکی مرتبط با سرطان روده بزرگ	
انتخابی: کولونوسکوپی جایگزین: FIT؟	سن ۴۰ سال یا ۱۰ سال قبل از کوچکترین خویشاوند مبتلا (هر کدام که زودتر باشد) و سپس هر ۵ سال	ابتلا به سرطان روده بزرگ یا پولیپ پیشرفته در یک فامیل درجه اول با سن کمتر از ۶۰ سال یا در بیشتر مساوی دو فامیل درجه اول در هر سنی	
انتخابی: کولونوسکوپی جایگزین: FIT؟	سن ۴۰ سال و سپس هر ۱۰ سال	ابتلا به سرطان روده بزرگ یا آدنوم پیشرفته در یک فامیل درجه یک با سن بالاتر یا مساوی ۶۰ سال	
انتخابی: کولونوسکوپی جایگزین: FIT؟	سن ۴۰ سال و سپس هر ۱۰ سال	در صورت وجود سابقه ی ابتلا به سرطان روده بزرگ یا پولیپ پرخطر در دو یا بیشتر فامیل درجه ۲ یا یک فامیل درجه ۱ با ابتلا به سرطان روده بزرگ یا پولیپ پرخطر در سن زیر ۵۰ سال	
کولونوسکوپی	ابتلا ۸ سال یا بیشتر	بیماریهای التهابی روده	
کولونوسکوپی و مشاوره ژنتیک	بر اساس سندرم ژنتیکی فرق میکند.	سندرمهای ژنتیکی مرتبط با سرطان روده بزرگ	
کولونوسکوپی	سالهای اول، سوم و پنجم بعد از جراحی و سپس هر ۵ سال یکبار در صورت نداشتن یافته غیر طبیعی	سرطان روده بزرگ	
کولونوسکوپی	۳ سال بعد	پولیپهای (آدنوماتو ^۱ و یا دنداندار ^۲) پیشرفته یا پرخطر	
کولونوسکوپی و مشاوره ژنتیک	۱ سال بعد	پولیپ آدنوماتو ≤ 10 عدد	
کولونوسکوپی	۷ تا ۱۰ سال بعد	پولیپ آدنوماتو کم خطر ^۱ ۱ تا ۲ عدد	
کولونوسکوپی	۳ تا ۵ سال بعد	پولیپ آدنوماتو کم خطر ^۱ ۳ تا ۴ عدد	
کولونوسکوپی	۳ سال بعد	پولیپ آدنوماتو کم خطر ^۱ ۵ تا ۱۰ عدد	
کولونوسکوپی	۵ تا ۱۰ سال بعد	پولیپ دنداندار کم خطر ^۱ ۱ تا ۲ عدد	شرح حال شخصی مثبت
کولونوسکوپی	۳ تا ۵ سال بعد	پولیپ دنداندار کم خطر ^۱ ۳ تا ۴ عدد	
کولونوسکوپی	۳ سال بعد	پولیپ دنداندار کم خطر ^۱ ۵ تا ۱۰ عدد	
کولونوسکوپی و مشاوره ژنتیک	۱ سال بعد	پولیپ دنداندار ≤ 10 عدد، یا ۵ عدد پولیپ دنداندار پروکسیمال به رکتوم که همگی بالای ۵ میلیمتر باشند و حداقل دو مورد از آنها بالای ۱۰ میلیمتر باشند	
کولونوسکوپی	۳ تا ۵ سال بعد	پولیپ هیپرپلاستیک ۱ سانتی متر یا بزرگتر	
کولونوسکوپی	۱۰ سال بعد	پولیپ هیپرپلاستیک کمتر از ۱ سانتی متر (هر تعداد و در هر قسمتی از روده بزرگ)	
کولونوسکوپی و مشاوره ژنتیک	۱ سال بعد	پولیپ هیپرپلاستیک ≤ 20 عدد	
کولونوسکوپی	سن ۵۰ سال یا بالاتر	وجود خونریزی رکتال	
کولونوسکوپی	سن کمتر از ۵۰ سال در صورتی که درد شکم غیر قابل توجهیه، تغییر در اجابت مزاج، کاهش وزن یا کم خونی فقر آهن وجود داشته باشد.	وجود درد شکم غیر قابل توجهیه یا کاهش وزن ناخواسته	
کولونوسکوپی	سنین ۴۰ سال یا بالاتر		
FIT	سن کمتر از ۴۰ سال		
کولونوسکوپی	سن ۶۰ سال یا بالاتر		تغییر در اجابت مزاج
FIT	سن کمتر از ۶۰ سال		
کولونوسکوپی	در هر سنی		وجود توده شکمی یا توده رکتال
کولونوسکوپی و اندوسکوپی	کم خونی فقر آهن در هر سنی		کم خونی غیر قابل توجهیه
FIT	کم خونی غیر فقر آهن فقر آهن در سن ۶۰ سال یا بالاتر		
کولونوسکوپی	در هر سنی	وجود خون مخفی در مدفوع (تست گایاک یا FIT مثبت)	

^۱ پولیپ آدنوم با تعداد ۳ یا بیشتر، اندازه ۱ سانتی متر یا بزرگتر و یا دارای جزء ویلوس یا دیسپلازی با درجه بالا.
^۲ پولیپ های دنداندار بزرگتر یا مساوی ۱ سانتی متر، تعداد ۳ عدد یا بیشتر، دارای جزء دیسپلازی و یا نوع Traditional.
^۳ تعداد ۱ یا ۲ عدد پولیپ آدنوماتو Tubular با اندازه کمتر از ۱ سانتی متر و دیسپلازی درجه پایین.
^۴ پولیپ دنداندار با تعداد ۱ یا ۲ عدد با اندازه کمتر از ۱ سانتی متر و بدون دیسپلازی.

برای انجام غربالگری سرطان روده بزرگ از جانب پزشک خود دریافت نکرده اند. این مطالعات اهمیت بیماریابی و اطلاع رسانی برای غربالگری سرطان روده بزرگ را در این گروه از افراد جامعه نشان می دهد (۶۸).

سابقه شخصی سرطان یا پولیپ روده بزرگ

در صورتی که در شرح حال شخصی سرطان روده بزرگ وجود دارد باید در سالهای اول، سوم و پنجم بعد از جراحی، بررسی کولونوسکوپی صورت پذیرد. توجه شود بیماری که قبل از جراحی سرطان روده بزرگ به علت ماهیت انسدادی توده امکان انجام کولونوسکوپی کامل نداشته است، باید بلافاصله پس از جراحی تحت کولونوسکوپی قرار بگیرد تا از نبود تومور همزمان در نقطه دیگر از روده بزرگ اطمینان حاصل شود (۶۹). در مواردی که سابقه شخصی پولیپ روده بزرگ وجود دارد به شرط آمادگی مناسب و کولونوسکوپی با کیفیت و نیز در صورت برداشتن کامل (En-bloc) پولیپ، پیگیری بعدی بر اساس نوع و تعداد پولیپ ها صورت خواهد گرفت. در صورت وجود شرح حال شخصی پولیپهای آدنوماتو و یا دنداندار پیشرفته یا پرخطر توصیه به انجام کولونوسکوپی در بازه ۱ تا سه سال می گردد. کولونوسکوپی یکسال بعد همراه با مشاوره ژنتیک برای ۱۰ عدد یا بیشتر از پولیپ ها ی آدنوماتو و ۲۰ عدد یا بیشتر از پولیپ های دنداندار توصیه می گردد چرا که در این افراد احتمال همراهی با سندرم های ژنتیکی از جمله پولیپوز آدنوماتوز فامیلیال، لینچ، پولیپوز پولیپ دنداندار، و غیره وجود دارد. سندرم پولیپوز دنداندار علاوه بر تعداد پولیپ های بالاتر از ۲۰ عدد، تعداد ۵ عدد پولیپ بزرگتر از ۵ میلیمتر پروکسیمال به رکتوم که حداقل دو تا از آن ها بزرگتر از ۱۰ میلیمتر باشند را نیز شامل می شود. پولیپ آدنوم کم خطر شامل ۱ یا ۲ عدد پولیپ آدنوماتو توبولار^۱ با اندازه کمتر از ۱ سانتی متر، بدون دیسپلازی و یا با دیسپلازی درجه پایین می باشد که بررسی بعدی با کولونوسکوپی ۷ الی ۱۰ سال بعد توصیه می شود. در صورتی که ۳ تا ۴ پولیپ آدنوماتو کم خطر مشاهده شود، توصیه به کولونوسکوپی بعدی در بازه زمانی ۳ تا ۵ سال می باشد. انجام کولونوسکوپی ۳ سال بعد برای پولیپ های آدنوماتو کم خطر با تعداد ۵ الی ۱۰ عدد همانند پولیپ های پرخطر آدنوماتو توصیه می شود. پولیپ دنداندار کم خطر شامل ۱ یا ۲ عدد پولیپ دنداندار با اندازه کمتر از ۱ سانتی متر بدون دیسپلازی می باشد که کولونوسکوپی بعدی ۵ تا ۱۰ سال بعد خواهد بود. در صورتی که تعداد ۳ تا ۴ عدد پولیپ دنداندار کم خطر مشاهده شود، کولونوسکوپی بعدی در بازه زمانی ۳ تا ۵ سال بعد پیگیری می شود و در صورتی که تعداد ۵ الی ۱۰ عدد پولیپ های دنداندار کم خطر مشاهده شود کولونوسکوپی بعدی همانند سایر پولیپ های پرخطر دنداندار سه سال بعد پیگیری می شود. پولیپ های هیپرپلاستیک با اندازه کمتر از ۱ سانتی متر (با هر تعداد و در هر قسمتی از روده بزرگ) جزء موارد کم خطر بوده و پیگیری بعدی با کولونوسکوپی ۱۰ سال دیگر توصیه می گردد ولی در مواردی که اندازه ۱ سانتی متر یا بیشتر دارند نیاز به بررسی کولونوسکوپی ۳ تا

^۱ Tubular

یک درگیر داشتند، درصد خطر ابتلا به سرطان روده بزرگ بسیار بیشتر از افرادی بود که یک فامیل درجه یک مبتلا به سرطان روده بزرگ داشتند (۶۴). در مطالعه سلیم زاده و همکاران که روی جامعه ایرانی انجام شده است، در صد سرطان روده یا آدنوم پیشرفته در افرادی که فامیل درجه یک مبتلا به سرطان روده داشتند حدود ۴ برابر بیشتر از افراد دارای خطر متوسط برای سرطان روده بزرگ تخمین زده شده است (۶۵). در یک مطالعه، شیوع آدنوم پیشرفته در خواهران یا برادران فردمبتلا به آدنوم پیشرفته ۵/۱۱٪ و در فردی که خواهران یا برادران بدون آدنوم پیشرفته داشتند، ۵/۲٪ گزارش شده و حتی شیوع آدنوم های غیر پیشرفته هم در گروه اول بیشتر بوده است (۶۶). منظور از آدنوم پیشرفته پرخطر، پولیپ آدنوماتویی است که تعداد آن ۳ یا بیشتر باشد، اندازه بزرگتر یا مساوی ۱ سانتی متر داشته باشد و یا در آسیب شناسی دارای جزء ویلوس باشد یا دیسپلازی با درجه بالا گزارش گردد. اگرچه براساس اطلاعات گذشته آدنومها مهم ترین ضایعات تبدیل شونده به بدخیمی بودند، اما شواهد اخیر نشان میدهد که مسیر پولیپ های دنداندار^۱ تعیین کننده مهم تری برای بدخیمی ها است. پولیپ های دنداندار بدون پایه بزرگتر یا مساوی ۱ سانتی متر، تعداد ۳ عدد یا بیشتر، دارای جزء دیسپلازی و انواع Traditional در گروه پولیپ های دنداندار پیشرفته یا پرخطر محسوب میشوند. روش ارجح غربالگری برای افراد دارای شرح حال خانوادگی پولیپ (آدنوم یا دنداندار) پیشرفته یا سرطان روده بزرگ، کولونوسکوپی است. اگرچه در مطالعه ای که برای مقایسه کارایی یک بار کولونوسکوپی و ۳ بار FIT سالانه انجام شد، هیچ گونه سرطان روده بزرگی در روش FIT نادیده گرفته نشده بود و به عنوان روش جایگزین غربالگری در افرادی با سابقه فامیلی درجه اول که تمایل به انجام کولونوسکوپی ندارند پیشنهاد شده است (۶۶،۶۷). در بسیاری از گایدلاین ها، برای افراد با سابقه مثبت سرطان یا پولیپ های پیشرفته در یکی از اقوام درجه اول خانواده با سن ابتدای کمتر از ۶۰ سال، توصیه به شروع غربالگری سرطان روده بزرگ از سن ۴۰ سالگی یا ۱۰ سال زودتر از جوانترین فرد مبتلا در خانواده و با فواصل ۵ سال یکبار می گردد. در مورد افرادی که سن فرد مبتلای درجه اول فامیل ۶۰ سال یا بالاتر است، شروع غربالگری از سن ۴۰ سال با فواصل ۱۰ ساله می باشد. در خصوص نوع غربالگری و سن شروع و یا فواصل غربالگری در حضور سابقه خانوادگی در افراد درجه دوم در حال حاضر توصیه ای وجود ندارد (۴۵،۴۹) البته در این زمینه اختلاف نظر بین راهنماهای بالینی وجود دارد به طوری که در راهنمای بالینی NCCN تفکیکی برای افراد بالای ۶۰ سال قائل نشده است و در صورت وجود دو یا بیشتر فامیل درجه دو و یا یک فامیل درجه دو با سن کمتر از ۵۰ سال توصیه به کولونوسکوپی از سن ۴۵ سال شده است. نکته مهمی که در مورد غربالگری سرطان روده بزرگ در افراد با سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ بر اساس مطالعات موجود در جمعیت ایران وجود دارد این است که بسیاری از این افراد از احتمال افزایش ریسک کانسر روده بزرگ هیچ اطلاعی ندارند و تاکنون مشاوره ای

^۱ Serrated

کولونوسکوپی است ولی در سن کمتر از ۴۰ سال می توان از روش جایگزین FIT استفاده کرد (۸). تغییر در اجابت مزاج در سنین ۶۰ سال یا بالاتر نیازمند کولونوسکوپی است ولی در سنین زیر ۶۰ سال می توان از روش جایگزین FIT استفاده کرد. در صورت لمس توده شکمی یا رکتال در هر سنی کولونوسکوپی توصیه می شود. حضور کم خونی فقر آهن غیر قابل توجه در افراد بالغ نیازمند بررسی کامل مسیر گوارش می باشد. موارد کم خونی غیر فقر آهن هم جزء گروه با خطر بالاتر از متوسط بوده و در افرادی با سن ۶۰ سال یا بالاتر بررسی از طریق FIT توصیه می گردد. وجود خون مخفی در مدفوع درست گایاک و یا FIT نیازمند بررسی تکمیلی توسط کولونوسکوپی است (۴۵ و ۴۹).

نتیجه گیری

علیرغم در دسترس بودن روش های غربالگری متعدد و طرح های متعدد برای تقویت غربالگری سرطان روده بزرگ، هنوز گروه بزرگی از افراد در ایران غربالگری نشده اند (۷۳). برنامه های غربالگری سرطان روده بزرگ باید برای رسیدن به هدف ایده آل ۸۰٪ جمعیت بهینه شوند. رفع موانع به خصوص در مسیر انجام کولونوسکوپی برای افراد با نتایج مثبت دو مرحله ای صورت پذیرد تا با کاهش قابل توجه در بروز سرطان روده بزرگ در کشور روبه رو شویم. مطابق با این هدف، اتخاذ روش های مقرون به صرفه، بسیار دقیق و غیرتهاجمی (به منظور کاهش عوارض) ممکن است پذیرش کلی فرآیند غربالگری را بهبود بخشد. FIT به عنوان یک تست غیرتهاجمی دو مرحله ای پذیرفته شده و مقرون به صرفه برای سیستم هایی که هدایت به سمت کولونوسکوپی در سطوح بالاتر بهداشتی امکان پذیر است، بهینه می باشد. همچنین کولونوسکوپی به عنوان یک روش تک مرحله ای در جوامعی که بیمه امکان استفاده از آن را برای عموم مردم فراهم می سازد و زیرساخت تجهیزاتی و نیروی انسانی در دسترس است، خط اول غربالگری محسوب می شود. همچنین کولونوسکوپی مناسب ترین تست غربالگری برای افراد با خطر بالاتر از متوسط جامعه است (۷۴).

۵ سال دیگر وجود خواهد داشت (۷۰). در صورتی که پولیپ، برداشته نشده یا بصورت ناقص برداشته شده باشد، در اسرع وقت باید جهت برداشت کامل ارجاع داده شود. در صورتی که پولیپکتومی کامل به صورت تکه تکه انجام شده باشد، به خصوص برای پولیپهای بزرگ تر که با روشهای پیشرفته تر اندوسکوپی برداشته می شوند، باید طی ۶ ماه آینده بررسی مجدد محل پولیپکتومی صورت پذیرد. (۷۱) تعداد ۲ یا بیشتر از پولیپ های هامارتوماتوز مثل پوینت جگرز یا Juvenile Polyposis Syndrome (JPS) با سندرمهای ژنتیکی مرتبط با سرطان روده بزرگ و سایر سرطانهای دستگاه گوارش همراه هستند و نیاز به ارجاع به متخصص ژنتیک در این گروه از افراد وجود دارد و در صورت وجود سندرمهای ژنتیکی مرتبط با سرطان روده بزرگ فواصل غربالگری کوتاه تر خواهد بود. (۷۰)

۳-۲-۳. سابقه شخصی بیماریهای التهابی روده

افرادی با سابقه بیماری التهابی روده (کولیت اولسروز یا کولیت کرون) جزو گروه های با خطر بالاتر از متوسط جامعه هستند که بعد از ۸ سال از گذشت بیماری نیازمند غربالگری سرطان روده بزرگ با فواصل ۱ تا ۳ سال می باشند. در صورت همراهی بیماری التهابی روده با کلانژیئ اسکروزان اولیه (PSC) کولونوسکوپی سالیانه توصیه می شود (۷۲، ۷۱).

افراد دارای علامت یا نشانه های بالینی

بیماران علامتدار هم در گروه افراد با خطر بالاتر از متوسط جامعه قرار می گیرند. از جمله این علائم، خونریزی رکتال است که در سن ۵۰ سال یا بالاتر با هر میزانی نیازمند انجام کولونوسکوپی است و در سن زیر ۵۰ سال در حضور علائمی چون درد شکم غیر قابل توجه، تغییر در عادات روده ای، کاهش وزن یا انمی فقر آهن باید کولونوسکوپی در نظر گرفته شود. کاهش وزن ناخواسته (بیش از ۱۰ درصد طی ۶ الی ۱۲ ماه) و یا درد شکم غیر قابل توجه در سن ۴۰ سال یا بالاتر نیازمند

¹ Piecemeal

REFERENCES

- Roshandel G, Ferlay J, Ghanbari-Motlagh A, Partovipour E, Salavati F, Aryan K, et al. Cancer in Iran 2008 to 2025: recent incidence trends and short-term predictions of the future burden. *Int J Cancer* 2021;149(3):594-605. doi: 10.1002/ijc.33574
- Dolatkhah R, Somi MH, Asvadi Kermani I, Ghojzadeh M, Asghari Jafarabadi M, Farassati F, et al. Increased colorectal cancer incidence in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2015;15:997. doi: 10.1186/s12889-015-2342-9
- Salamat F, Semnani S, Honarvar MR, Fazel A, Roshandel G. 10-year trends in dietary intakes in the high- and low-risk areas for esophageal cancer: a population-based ecological study in northern Iran. *Middle East J Dig Dis* 2020;12(2):89-98. doi: 10.34172/mejdd.2020.167
- Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol* 2021;14(10):101174. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101174
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516
- Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, molecular features, epidemiology, and management of serrated colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2019;157(4):949-66.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2019.06.041

7. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, Brenner G, Altenhofen L, Haug U. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut* 2007;56(11):1585-9. doi: [10.1136/gut.2007.122739](https://doi.org/10.1136/gut.2007.122739)
8. Levin TR, Corley DA, Jensen CD, Schottinger JE, Quinn VP, Zauber AG, et al. Effects of organized colorectal cancer screening on cancer incidence and mortality in a large community-based population. *Gastroenterology* 2018;155(5):1383-91.e5. doi: [10.1053/j.gastro.2018.07.017](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.017)
9. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K, et al. Effect of colonoscopy screening on risks of colorectal cancer and related death. *N Engl J Med* 2022;387(17):1547-56. doi: [10.1056/NEJMoa2208375](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208375)
10. Shaikat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG clinical guidelines: colorectal cancer screening 2021. *Am J Gastroenterol* 2021;116(3):458-79. doi: [10.14309/ajg.0000000000001122](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001122)
11. Senore C, Inadomi J, Segnan N, Bellisario C, Hassan C. Optimising colorectal cancer screening acceptance: a review. *Gut* 2015;64(7):1158-77. doi: [10.1136/gutjnl-2014-308081](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308081)
12. Kahi CJ, Pohl H, Myers LJ, Mobarek D, Robertson DJ, Imperiale TF. Colonoscopy and colorectal cancer mortality in the Veterans Affairs health care system: a case-control study. *Ann Intern Med* 2018;168(7):481-8. doi: [10.7326/m17-0723](https://doi.org/10.7326/m17-0723)
13. Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, Jensen CD, Zauber AG, Goodman M, et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. *Gut* 2018;67(2):291-8. doi: [10.1136/gutjnl-2016-312712](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312712)
14. Niederreiter M, Niederreiter L, Schmiderer A, Tilg H, Djanani A. Colorectal cancer screening and prevention—pros and cons. *Memo* 2019;12(3):239-43. doi: [10.1007/s12254-019-00520-z](https://doi.org/10.1007/s12254-019-00520-z)
15. Delavari A, Bishehsari F, Salimzadeh H, Khosravi P, Delavari F, Nasseri-Moghaddam S, et al. Adenoma detection rates in an opportunistic screening colonoscopy program in Iran, a country with rising colorectal cancer incidence. *BMC Gastroenterol* 2014;14:196. doi: [10.1186/s12876-014-0196-8](https://doi.org/10.1186/s12876-014-0196-8)
16. Delavari A, Salimzadeh H, Bishehsari F, Sobh Rakhshankhah E, Delavari F, Moossavi S, et al. Mean polyp per patient is an accurate and readily obtainable surrogate for adenoma detection rate: results from an opportunistic screening colonoscopy program. *Middle East J Dig Dis* 2015;7(4):214-9.
17. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whynes DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut* 2012;61(7):1036-40. doi: [10.1136/gutjnl-2011-300774](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300774)
18. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(12):1106-14. doi: [10.1056/NEJMoa1300720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300720)
19. 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(9040):1472-7. doi: [10.1016/s0140-6736\(96\)03386-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)03386-7)
20. Schreuders EH, Grobbee EJ, Spaander MC, Kuipers EJ. Advances in fecal tests for colorectal cancer screening. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016;14(1):152-62. doi: [10.1007/s11938-016-0076-0](https://doi.org/10.1007/s11938-016-0076-0)
21. Shapiro JA, Bobo JK, Church TR, Rex DK, Chovnick G, Thompson TD, et al. A comparison of fecal immunochemical and high-sensitivity guaiac tests for colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2017;112(11):1728-35. doi: [10.1038/ajg.2017.285](https://doi.org/10.1038/ajg.2017.285)
22. Imperiale TF, Gruber RN, Stump TE, Emmett TW, Monahan PO. Performance characteristics of fecal immunochemical tests for colorectal cancer and advanced adenomatous polyps: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;170(5):319-29. doi: [10.7326/m18-2390](https://doi.org/10.7326/m18-2390)
23. Robertson DJ, Lee JK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, et al. Recommendations on fecal immunochemical testing to screen for colorectal neoplasia: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2017;152(5):1217-37.e3. doi: [10.1053/j.gastro.2016.08.053](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.053)
24. Chang LC, Shun CT, Hsu WF, Tu CH, Tsai PY, Lin BR, et al. Fecal immunochemical test detects sessile serrated adenomas and polyps with a low level of sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(6):872-9.e1. doi: [10.1016/j.cgh.2016.07.029](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.07.029)
25. Levin TR, Corley DA, Jensen CD, Schottinger JE, Quinn VP, Zauber AG, et al. Effects of organized colorectal cancer screening on cancer incidence and mortality in a large community-based population. *Gastroenterology* 2018;155(5):1383-91.e5. doi: [10.1053/j.gastro.2018.07.017](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.017)
26. Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, Hicks LA, Wilt TJ, Forciea MA, et al. Screening for colorectal cancer in asymptomatic average-risk adults: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2019;171(9):643-54. doi: [10.7326/m19-0642](https://doi.org/10.7326/m19-0642)
27. Naber SK, Knudsen AB, Zauber AG, Rutter CM, Fischer SE, Pabiniak CJ, et al. Cost-effectiveness of a multitarget stool DNA test for colorectal cancer screening of Medicare beneficiaries. *PLoS One* 2019;14(9):e0220234. doi: [10.1371/journal.pone.0220234](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220234)
28. Salimzadeh H, Bishehsari F, Sauvaget C, Amani M, Hamzehloo G, Nikfarjam A, et al. Feasibility of colon cancer screening by fecal immunochemical test in Iran. *Arch Iran Med* 2017;20(12):726-33.
29. Ladabaum U, Mannalithara A. Comparative effectiveness and cost effectiveness of a multitarget stool DNA test to screen for colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2016;151(3):427-39.e6. doi: [10.1053/j.gastro.2016.06.003](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.06.003)
30. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA,

- Church T, Laiyemo AO, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012;366(25):2345-57. doi: [10.1056/NEJMoa1114635](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114635)
31. Holme Ø, Schoen RE, Senore C, Segnan N, Hoff G, Løberg M, et al. Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of randomised trials. *BMJ* 2017;356:i6673. doi: [10.1136/bmj.i6673](https://doi.org/10.1136/bmj.i6673)
 32. Niedermaier T, Weigl K, Hoffmeister M, Brenner H. Diagnostic performance of flexible sigmoidoscopy combined with fecal immunochemical test in colorectal cancer screening: meta-analysis and modeling. *Eur J Epidemiol* 2017;32(6):481-93. doi: [10.1007/s10654-017-0279-2](https://doi.org/10.1007/s10654-017-0279-2)
 33. Delavari A, Mardan F, Salimzadeh H, Bishehsari F, Khosravi P, Khanehzad M, et al. Characteristics of colorectal polyps and cancer; a retrospective review of colonoscopy data in Iran. *Middle East J Dig Dis* 2014;6(3):144-50.
 34. Lin JS, Perdue LA, Henrikson NB, Bean SI, Blasi PR. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2021;325(19):1978-98. doi: [10.1001/jama.2021.4417](https://doi.org/10.1001/jama.2021.4417)
 35. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011;259(2):393-405. doi: [10.1148/radiol.11101887](https://doi.org/10.1148/radiol.11101887)
 36. Schima W, Mang T. CT colonography in cancer detection: methods and results. *Cancer Imaging* 2004;4(Spec No A):S33-41. doi: [10.1102/1470-7330.2004.0014](https://doi.org/10.1102/1470-7330.2004.0014)
 37. Plumb AA, Halligan S, Pendsé DA, Taylor SA, Mallett S. Sensitivity and specificity of CT colonography for the detection of colonic neoplasia after positive faecal occult blood testing: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2014;24(5):1049-58. doi: [10.1007/s00330-014-3106-0](https://doi.org/10.1007/s00330-014-3106-0)
 38. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, Burch WC Jr, Carretero C, Chowers Y, et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology* 2015;148(5):948-57.e2. doi: [10.1053/j.gastro.2015.01.025](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.025)
 39. Cash BD, Fleisher MR, Fern S, Rajan E, Haithcock R, Kastenber DM, et al. Multicentre, prospective, randomised study comparing the diagnostic yield of colon capsule endoscopy versus CT colonography in a screening population (the TOPAZ study). *Gut* 2021;70(11):2115-22. doi: [10.1136/gutjnl-2020-322578](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322578)
 40. Pooler BD, Kim DH, Pickhardt PJ. Extracolonic findings at screening CT colonography: prevalence, benefits, challenges, and opportunities. *AJR Am J Roentgenol* 2017;209(1):94-102. doi: [10.2214/ajr.17.17864](https://doi.org/10.2214/ajr.17.17864)
 41. DeSantis C, Siegel R, Jemal A. *Cancer Facts & Figures for African Americans 2019-2021*. Atlanta: American Cancer Society; 2019. p. 29.
 42. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018;68(4):250-81. doi: [10.3322/caac.21457](https://doi.org/10.3322/caac.21457)
 43. Liang PS, Allison J, Ladabaum U, Martinez ME, Murphy CC, Schoen RE, et al. Potential intended and unintended consequences of recommending initiation of colorectal cancer screening at age 45 years. *Gastroenterology* 2018;155(4):950-4. doi: [10.1053/j.gastro.2018.08.019](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.019)
 44. Shaikat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG clinical guidelines: colorectal cancer screening 2021. *Am J Gastroenterol* 2021;116(3):458-79. doi: [10.14309/ajg.0000000000001122](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001122)
 45. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(3):177-93. doi: [10.3322/caac.21395](https://doi.org/10.3322/caac.21395)
 46. Sabatino SA, White MC, Thompson TD, Klabunde CN. Cancer screening test use - United States, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(17):464-8.
 47. Ladabaum U, Mannalithara A, Meester RGS, Gupta S, Schoen RE. Cost-effectiveness and national effects of initiating colorectal cancer screening for average-risk persons at age 45 years instead of 50 years. *Gastroenterology* 2019;157(1):137-48. doi: [10.1053/j.gastro.2019.03.023](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.023)
 48. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline - update 2020. *Endoscopy* 2020;52(8):687-700. doi: [10.1055/a-1185-3109](https://doi.org/10.1055/a-1185-3109)
 49. Kapidzic A, Grobbee EJ, Hol L, van Roon AH, van Vuuren AJ, Spijker W, et al. Attendance and yield over three rounds of population-based fecal immunochemical test screening. *Am J Gastroenterol* 2014;109(8):1257-64. doi: [10.1038/ajg.2014.168](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.168)
 50. Walter LC, Lindquist K, Nugent S, Schult T, Lee SJ, Casadei MA, et al. Impact of age and comorbidity on colorectal cancer screening among older veterans. *Ann Intern Med* 2009;150(7):465-73. doi: [10.7326/0003-4819-150-7-200904070-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-7-200904070-00006)
 51. Ko CW, Sonnenberg A. Comparing risks and benefits of colorectal cancer screening in elderly patients. *Gastroenterology* 2005;129(4):1163-70. doi: [10.1053/j.gastro.2005.07.027](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.07.027)
 52. Cenin DR, Tinmouth J, Naber SK, Dubé C, McCurdy BR, Paszat L, et al. Calculation of stop ages for colorectal cancer screening based on comorbidities and screening history. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(3):547-55. doi: [10.1016/j.cgh.2020.05.038](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.05.038)
 53. van Hees F, Saini SD, Lansdorp-Vogelaar I, Vijan S, Meester RG, de Koning HJ, et al. Personalizing colonoscopy screening for elderly individuals based on screening history, cancer risk, and comorbidity status could increase cost effectiveness. *Gastroenterology* 2015;149(6):1425-37. doi: [10.1053/j.gastro.2015.07.042](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.042)

54. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137(2):129-31. doi: [10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00014](https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-2-200207160-00014)
55. Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, Scrol A, Piper M, Williams MS, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genet Med* 2015;17(9):702-12. doi: [10.1038/gim.2014.188](https://doi.org/10.1038/gim.2014.188)
56. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261-8. doi: [10.1093/jnci/djh034](https://doi.org/10.1093/jnci/djh034)
57. Mahdavinia M, Bishehsari F, Ansari R, Norouzbeigi N, Khaleghinejad A, Hormazdi M, et al. Family history of colorectal cancer in Iran. *BMC Cancer* 2005;5:112. doi: [10.1186/1471-2407-5-112](https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-112)
58. 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(25):1669-74. doi: [10.1056/nejm199412223312501](https://doi.org/10.1056/nejm199412223312501)
59. Samadder NJ, Smith KR, Hanson H, Pimentel R, Wong J, Boucher K, et al. Increased risk of colorectal cancer among family members of all ages, regardless of age of index case at diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(13):2305-11.e2. doi: [10.1016/j.cgh.2015.06.040](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.040)
60. Graff RE, Möller S, Passarelli MN, Witte JS, Skyttthe A, Christensen K, et al. Familial risk and heritability of colorectal cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(8):1256-64. doi: [10.1016/j.cgh.2016.12.041](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.12.041)
61. Wong MC, Ching JY, Chiu HM, Wu KC, Rerknimitr R, Li J, et al. Risk of colorectal neoplasia in individuals with self-reported family history: a prospective colonoscopy study from 16 Asia-Pacific regions. *Am J Gastroenterol* 2016;111(11):1621-9. doi: [10.1038/ajg.2016.52](https://doi.org/10.1038/ajg.2016.52)
62. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology* 2010;138(3):877-85. doi: [10.1053/j.gastro.2009.11.044](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.044)
63. Schoen RE, Razzak A, Yu KJ, Berndt SI, Firl K, Riley TL, et al. Incidence and mortality of colorectal cancer in individuals with a family history of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2015;149(6):1438-45.e1. doi: [10.1053/j.gastro.2015.07.055](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.07.055)
64. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156(10):703-9. doi: [10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00006)
65. Salimzadeh H, Bishehsari F, Amani M, Ansari R, Sotoudeh M, Delavari A, et al. Advanced colonic neoplasia in the first-degree relatives of colon cancer patients: a colonoscopy-based study. *Int J Cancer* 2016;139(10):2243-51. doi: [10.1002/ijc.30366](https://doi.org/10.1002/ijc.30366)
66. Katsoula A, Paschos P, Haidich AB, Tsapas A, Giouleme O. Diagnostic accuracy of fecal immunochemical test in patients at increased risk for colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177(8):1110-8. doi: [10.1001/jamainternmed.2017.2309](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.2309)
67. Godhi S, Godhi A, Bhat R, Saluja S. Colorectal cancer: postoperative follow-up and surveillance. *Indian J Surg* 2017;79(3):234-7. doi: [10.1007/s12262-017-1610-6](https://doi.org/10.1007/s12262-017-1610-6)
68. Salimzadeh H, Bishehsari F, Delavari A, Barzin G, Amani M, Majidi A, et al. Cancer risk awareness and screening uptake in individuals at higher risk for colon cancer: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2016;6(12):e013833. doi: [10.1136/bmjopen-2016-013833](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013833)
69. Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Kaltenbach T, et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2020;115(3):415-34. doi: [10.14309/ajg.0000000000000544](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000544)
70. Klein A, Tate DJ, Jayasekeran V, Hourigan L, Singh R, Brown G, et al. Thermal ablation of mucosal defect margins reduces adenoma recurrence after colonic endoscopic mucosal resection. *Gastroenterology* 2019;156(3):604-13.e3. doi: [10.1053/j.gastro.2018.10.003](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.10.003)
71. Basseri RJ, Basseri B, Vassilaki ME, Melmed GY, Ippoliti A, Vasiliauskas EA, et al. Colorectal cancer screening and surveillance in Crohn's colitis. *J Crohns Colitis* 2012;6(8):824-9. doi: [10.1016/j.crohns.2012.01.005](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.01.005)
72. Abdalla M, Herfarth H. Rethinking colorectal cancer screening in IBD, is it time to revisit the guidelines? *J Crohns Colitis* 2018;12(7):757-9. doi: [10.1093/ecco-jcc/jjy073](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy073)
73. Malekzadeh R, Bishehsari F, Mahdavinia M, Ansari R. Epidemiology and molecular genetics of colorectal cancer in Iran: a review. *Arch Iran Med* 2009;12(2):161-9.
74. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012;366(8):687-96. doi: [10.1056/NEJMoa1100370](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100370)