

## بروز فزاینده سرطان کولورکتال زودرس

Increasing Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer

Frank A. Sinicrope. N. Engl.J Med ۱۵۵۸-۳۸۶:۱۵۴۷;۲۰۲۲

ترجمه: دکتر سید حسین میرمجلسی

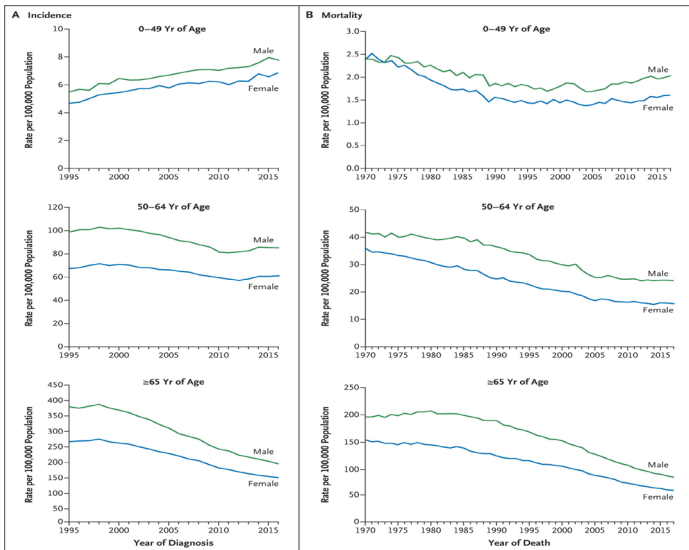
## نکات کلیدی در رابطه با سرطان کولورکتال زودرس

- در حال حاضر سرطان کولورکتال زودرس (تشخیص داده شده در سنین کمتر از پنجاه سالگی) ده درصد سرطان‌های کولورکتال را تشکیل می‌دهد. بروز این نوع سرطان بطور پیوسته و مستمر از سال ۱۹۸۸ در کشورهای با درآمدهای بالا در حال افزایش است.
- در بیشتر بیماران سرطان در طرف چپ کولون ظاهر می‌شود. در این بیماران بیش از مبتلایان به سرطان کولورکتال دیررس با علائم بالینی پیشرفته‌تر بیماری مراجعه می‌کنند.
- عوامل خطرزای متعددی پیشنهاد شده است که در میان آنها رژیم غذایی نوع غربی که میکروبیوم روده را مختل کرده و باعث پیدایش التهاب در روده می‌شود قابل ذکر است. این تغییرات خطر پیدایش سرطان کولورکتال را بالا می‌برد.
- تغییرات جهشی پاتوژنیک germline از هر شش نفر در یک نفر این بیماران وجود دارد و نیمی از این جهش‌ها مربوط به ژن‌های برساننده درهم‌ریزی DNA (Mismatch Repair genes = MMR) می‌باشد که به سندروم لینچ مربوط می‌شوند.
- The National Comprehensive Cancer Network مشاوره ژنتیک را برای خطر این سرطان و بررسی تمام افرادی که تشخیص سرطان کولورکتال زودرس در آنها داده می‌شود توصیه می‌کند.

- The Collaborative Group of the Americas  
On Inherited Gastrointestinal Cancer  
germline multigene panel testing توصیه می‌کند که در همه افرادی که دچار کانسر کولورکتال در سنین جوان‌تر از ۵۰ سالگی می‌شوند انجام شود.
- The American Cancer Society توصیه می‌کند که در افراد با ریسک متوسط غربالگری سرطان کولورکتال از سن ۴۵ سالگی جهت پیدا کردن موارد کانسر کولورکتال زودرس انجام شود.

## بروز فزاینده سرطان کولورکتال زودرس

سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع در دنیا و دومین کشنده در میان سرطان‌هاست. سرطان کولورکتال زودرس که برحسب تعریف در افراد پنجاه ساله یا جوان‌تر ظاهر می‌شود بطور نگران‌کننده‌ای در ایالات متحده آمریکا و دیگر کشورهای پردرآمد در چند دهه اخیر سیر افزایش‌یابنده‌ای پیدا کرده است. سرطان کولورکتال زودرس در حدود ده درصد از تمام سرطان‌های کولورکتال را که امروزه تشخیص داده می‌شوند تشکیل می‌دهد و با افزایش مرگ و میر مربوط به این سرطان در این افراد جوان در دهه گذشته همراه بوده است. این سیر فزاینده درست در جهت عکس کاهش سرطان کولورکتال دیررس و مرگ و میر ناشی از آن در دهه اخیر در ایالات متحده و سایر کشورهای پردرآمد می‌باشد. (شکل ۱)



شکل ۱: گرایش در بروز سرطان کولورکتال (۱۹۹۵-۲۰۱۶) و مرگ و میر ناشی از آن (۱۹۷۰-۲۰۱۷) در ایالات متحده آمریکا بر حسب سن و جنس

ک این امر بطور قطع به افزایش غربالگری و در درجه بعد به برنامه پیگیری و درمان‌های جدید این سرطان مربوط بوده است. افزایش ظهور سرطان زودرس و کاهش بروز نوع دیررس آن سن متوسط بیماران در موقع تشخیص را از ۷۲ سالگی در اوایل سالهای ۲۰۰۰ میلادی به ۶۶ سالگی در زمان حال پائین آورده است. در ده سال آینده تخمین زده می‌شود که ۲۵ درصد سرطان‌های رکتوم و ۱۰ تا ۱۲ درصد سرطان‌های کولون در افراد جوان‌تر از ۵۰ سال تشخیص داده شود.

گرچه در افراد جوان‌تر از ۵۰ سال وجود سندروم‌های ارثی بیشتر از افراد مسن‌تر از ۵۰ سال است ولی در بیشتر بیماران که بطور انفرادی (sporadic) گرفتار می‌شوند علت مشخصی پیدا نمی‌شود. بعلاوه بررسی‌های از نظر جهش‌های سوماتیک در بیماران جوان هیچگونه تغییرات ژنتیکی قبلا تشخیص داده نشده یا تغییرات ژنتیکی دستکاری‌پذیر جدید که فهم ما را از بیماری‌زائی این سرطان افزایش دهد و یا راهنمایی برای درمان باشد مشخص نکرده است. در این مقاله مباحث جدید درباره فنوتیپ‌ها و تشخیص سرطان کولورکتال زودرس و راهبردهای مفید در مقابل این افزایش فزاینده مورد گفتگو قرار می‌گیرد.

## فتوتیپ‌های بالینی

تظاهرات بالینی سرطان زودرس تفاوت‌هایی با سرطان دیررس دارد. سرطان‌های زودرس بیشتر در رکتوم و بعد در کولون چپ دیده می‌شود. بطور کلی ۷۰ درصد از این نوع سرطان در موقع تشخیص ابتدائی در نیمه چپ کولون قرار دارد. در مقابل در افراد بالاتر از ۵۰ سال سرطان بطور برابر در دو نیمه راست و چپ کولون پیدا می‌شود. بطور کلی سرطان کولورکتال ۳۰ درصد در مردان نسبت به زنان بیشتر است. این اختلاف در بین دو جنس در مورد سرطان رکتوم بارزتر از سرطان کولون می‌باشد.

در پژوهش‌های اولیه درصد بالائی از این سرطان‌ها، سرطان‌های با دیفرانسیاسیون پائین و سرطان‌های با سلول‌های مهرانگشتی (-Sig net-ring) بودند که در افراد جوان (مخصوصاً در جوانتر از ۴۰ سال) گزارش شدند. در بیشتر این پژوهش‌ها بررسی‌های مربوط به وجود micro satellite instability high-frequency (MSI-H) که نتیجه کمبود ژن‌های برساننده آسفنگی DNA (deficient DNA mismatch repair) یا dMMR که منجر به فوق جهش (Hyper mutation) می‌شود انجام نشده بود. پژوهش‌های جدیدتر ثابت کرده است که نوع زودرس در مقایسه با نوع دیررس بیشتر MSI-H می‌باشند که باعث دیفرانسیاسیون کمتر سلول‌های سرطانی می‌شود.

در یک بررسی انجام شده در ۷۵۹ بیمار با سرطان زودرس در یک مرکز (M S K C) بین سال‌های ۲۰۱۴ و ۲۰۱۹ که موارد دارای MSI-H و یا موارد دارای سابقه بالینی یا ارثی کانسر کولورکتال حذف شده بودند اختلاف معناداری از نظر درجه تومور (grade) و یا نمای ژنومیک تومور بین دو گروه زودرس نسبت به دیررس مشاهده نشد. در نوع زودرس، تومورهای MSI-H بیشتر مربوط به جهش‌های germline در ژن‌های MMR هستند تا جهش‌های اپی‌ژنتیک که به غیرفعال شدن MLH1 در ژن MMR منجر می‌شود. که این نوع اخیر بیشتر در نوع تومورهای MSI-H انفرادی (sporadic) در دیررس‌ها دیده می‌شوند.

در زمان تشخیص نوع زودرس مرحله پیشرفته‌تری از نظر TNM (تومور- لنفوذ- متاستاز) تومور نسبت به نوع دیررس یعنی مراحل III و VI دارند. این نکته این سؤال را مطرح می‌کند که آیا مراحل پیشرفته‌تر در نوع زودرس بدلیل ماهیت تهاجمی‌تر این نوع تومورها نسبت به تومورهای دیررس است یا اینکه تشخیص در نوع زودرس با تاخیر بیشتری صورت می‌گیرد. از طرف دیگر این مطلب می‌تواند لاقبل تا حدی به علت کاهش مرحله‌بندی در نوع دیررس که حاصل غربالگری و پیگیری است ظاهر شده باشد، تشخیص در مراحل پیشرفته نوع زودرس می‌تواند به این دلیل باشد که این بیماران مدت زیادتری علائم گوارش داشته و تاخیر قابل ملاحظه (در حدود ۷ تا ۹ ماه) در تشخیص داشته‌اند. وقتی سرطان کولون با علائم بالینی آشکار می‌شود معمولاً با مرحله پیشرفته‌تری از بیماری همراه است که به نوبه خود وخامت پیش‌آگهی را بالا می‌برد. در یک مطالعه بیماران زودرس بیشترین علائم اولیه بیماری خونریزی در مدفوع (۳۸ درصد بیماران)، درد شکم و لگن و نفخ (در ۳۳ درصد) و تغییر در ریتم اجابت مزاج (در ۲۰ درصد) بوده است. این علائم در موارد تومورهای رکتوم و کولون چپ دیده شده است که شاخصه بارز سرطان‌های زودرس می‌باشد.

بیماران با کانسر زودرس از بیماری خود و علائم آن آگاهی ندارند. غالباً این علائم به بیماری‌های معمولی و شایع نسبت داده می‌شوند. بیماران جوان‌تر از ۵۰ سال مخصوصاً مردان معمولاً کمتر از بیماران مسن‌تر به پزشکان از جمله پزشکان خانوادگی مراجعه می‌کنند و معمولاً تحت پوشش بیمه‌ای قرار ندارند. پزشکان هم معمولاً در این قبیل بیماران دیرتر از سالمندتران بررسی‌های ویژه برای این بیماری را انجام می‌دهند. بنابراین نیاز فوق‌العاده‌ای است که هم افراد جوان و هم پزشکان این خطر را در نظر داشته باشند. بعلاوه پزشکان باید بدانند که عوارض مختلف تشخیص و درمان بیماری از جمله اختلالات فعالیت جنسی، عدم باروری و فشارهای مالی و روانی- اجتماعی بار سنگینی بر دوش بیمار می‌گذارد.

## اپیدمیولوژی

در ایالات متحده آمریکا نرخ بروز تنظیم شده برحسب سن (age-adjusted incidence) سرطان کولورکتال زودرس بین سالهای ۱۹۸۸ تا ۲۰۱۵ از ۷/۹ به ۱۲/۹ مورد درصد هزار نفر جمعیت رسیده است که افزایش ۶۳ درصدی را نشان می‌دهد. این افزایش مستمر در همه کشورهای پیشرفته اتفاق افتاده که نشان دهنده وجود عوامل خطرزای مشترک در همه این نقاط دنیا است. افزایش قابل ملاحظه‌ای در بروز این بیماری در افراد سفید پوست غیرهسپانیک دیده شده است. در افراد سیاه پوست روند غیر فزاینده ولی آمار همچنان بالا است.

دلیل افزایش بروز در افراد سفید پوست نامعلوم است. عوامل خطرزا باید در سنین اولیه افراد را درگیر کرده باشند. عوامل خطرزای احتمالی در این گروه زودرس با عواملی که در گروه دیررس مورد بحث می‌باشند هم‌پوشانی دارند.

در آمریکا تغییر در رژیم غذایی پنجاه سال قبل با مصرف بالای گوشت قرمز و فراورده شده، حبوبات و مواد قندی تصفیه شده شروع شد. عوامل خطرزای قابل اجتناب بر مبنای داده‌های خطرزای نسبی از بالا به پائین شامل رژیم غذایی نوع غربی، دخانیات (مصرف فعلی یا هیچ) مصرف گوشت قرمز و فراورده شده، وزن بالا و چاقی تنه‌ای است. در مطالعه سلامت پرستاران II (۱۹۹۱-۲۰۱۵) رژیم غذایی نوع غربی با خطر بالاتر سرطان کولورکتال زودرس، آدنوماهای کولورکتال با ریسک بالا (که پیش درآمد سرطان‌های کولورکتال می‌باشند) مخصوصاً در کولون چپ و رکتوم همراه بوده است. در مقابل غلات تصفیه شده، غلات کامل بدن را در مقابل بروز سرطان کولورکتال محافظت می‌کنند ولی خاصیت محافظت کننده میوه‌جات و سبزیجات نسبتاً ضعیف و غیر ثابت بوده است. مصرف نوشابه‌های قنددار در نوجوانان و جوانان بالاست. در مطالعه پیش گفته خطر ابتلای سرطان زودرس در زنانی که دو یا بیشتر پیمانۀ نوشابه‌های قنددار در دوران پس از بلوغ مصرف می‌کردند نسبت به آنانی که کمتر از یک پیمانۀ در هفته مصرف داشتند دو برابر بیشتر بود. بعلاوه



هر افزایش پیمانانه مصرف در روز بین سنین هر ۱۳ و ۱۸ سالگی با افزایش ۳۲ درصدی سرطان زودرس همراه بوده است.

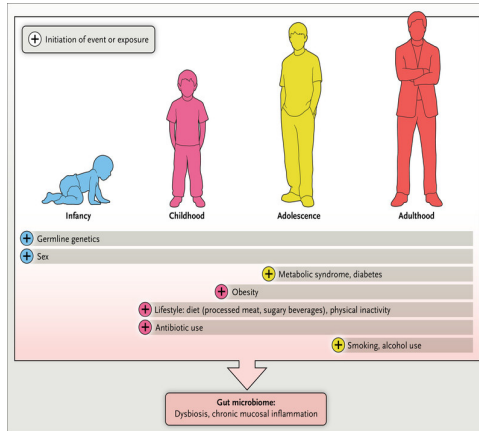
افزایش فعالیت فیزیکی بدن با کاهش خطر سرطان کولورکتال و زندگی بدون تحرک با افزایش خطر سرطان کولورکتال زودرس همراه است.

در ایالات متحده آمریکا شیوع چاقی در سال ۲۰۱۷ به ۴۲/۴ درصد نسبت به ۳۰/۵ درصد در سال ۱۹۹۹ میلادی رسیده و شیوع چاقی شدید دو برابر شده است. بررسی‌ها نشان می‌دهد چاقی در نوجوانی- جوانی با افزایش بروز سرطان زودرس و مرگ و میر مربوطه همراه است. وجود چاقی در مطالعه‌ای دیگر به همین نتیجه‌گیری منجر شد ولی در برخی مطالعات نتایج در مورد چاقی ضد و نقیض بود. باید گفت در اندک مطالعات از نوع آینده‌نگر، چاقی بعنوان یک خطر برای این سرطان به اثبات رسیده است.

مشکلی از نوع علیت معکوس این مطالعات را آشفته میکند و آن اینکه وزن افراد را در این مطالعات از شروع بیماری که همراه با کاهش وزن میشود اندازه‌گیری می‌کنند و نه در زمان تندرستی آنها. بعلاوه چاقی شکمی ممکن است بیشتر از چاقی عمومی بدن دارای اهمیت باشد.

شیوع سندروم متابولیک در افراد جوان بیشتر شده و همراه با آن افزایش شیوع کانسر زودرس را داریم. دیابت نوع دو در جوان سالان بطور فاحش افزایش یافته و باوجود مطالعات با نتایج متناقض در این بیماران خطر ابتلا به سرطان کولورکتال زودرس مخصوصا در مردان بیشتر از زنان است (عوامل دیگر مانند فعالیت فیزیکی، اندکس بدن - جسم (BMI) و اندازه دور کمر لحاظ شده بود).

درنهایت با اینکه علت مشخص یا غالبی برای این افزایش ظهور تاکنون پیدا نشده است عوامل چند منظوره احتمالا می‌توانند مسئول این پدیده باشند که نحوه گذران زندگی روزانه و عوامل زیست محیطی در دهه‌های متوالی با اثرگذاری بر میکروبیوم روده تشخص



شکل ۲: عوامل تاثیرگذار بر خطر پیدایش سرطان کولورکتال

شواهد فراوان بر رابطه بین میکروبیوم روده و پیدایش سرطان روده صحه می گذارند. میکروب‌های روده با سیستم ایمنی بدن در تعاملند و بر واکنش ضد توموری بدن اثر می گذارند، در بیماران کولورکتال با کاهش تنوع باکتریایی در مقایسه با افراد سالم مواجهیم و بعلاوه افزایش انواع باکتری‌های: فرمی کیوت (Firmicute) باکترئوتودس (Bacteroidetes)، نوع توکسی ژن روده‌ای باکترئوتودس فراژیلیس (Enterotoxigen B. Fragilis) و باکتری‌های غیر هوازی دهانی مانند فوزوباکتریوم نوکلئاتوم (Fusobacterium Nucleatum) را داریم.

همینطور تفاوت‌های مربوط به سن در ترکیب میکروبی روده در بیماران سرطانی و دیس بیوزیس (Dysbiosis) در آنان اعم از سرطان زودرس و دیررس داریم. این مسئله نیاز به بررسی بیشتر دارد. رژیم غذایی بر ترکیب میکروبیوم روده تاثیرگذار است و رژیم غذایی نوع غربی و چاقی منجر به اختلال میکروبی (Dysbiosis) و التهاب مزمن روده می شوند که می توانند پیدایش سرطان را باعث شوند. (شکل ۲) سرطان‌های روده با کاهش انواع باکتری‌های روده که اسید چرب با زنجیره کوتاه (short-chain fatty acid) تولید می کنند همراه هستند

این اسیدهای چرب تعادل ایمنی روده را کارسازی می‌کنند. رژیم غذایی گیاهی باکتری‌های مفید روده را تقویت می‌کند که خاصیت ضد التهابی دارند. در حالیکه رژیم غذایی نوع غربی باکتری‌های مضر را که به التهاب روده و ازدیاد پیدایش نئوپلازی کولورکتال منجر می‌شود بیشتر کند.

سه مطالعه بر روی غذاهای غربی نشان داده، که مدفوع افراد مطالعه شده دارای افزایش تعداد باکتری‌های متابولیزه‌کننده سولفور می‌باشد. این بیماران با لحاظ عوامل خطرزای دیگر دارای ریسک بالا برای ابتلا به سرطان کولورکتال می‌باشند از نظر موقعیت آناتومیک در کولون این رژیم‌های غذایی با سرطان‌های سمت چپ کولون و نه قسمت فوقانی کولون همراه بودند. این باکتری‌ها هیدروژن سولفاید (Hydrogen sulfide) تولید می‌کنند که ژنوتوکسیک بوده و منجر به التهاب روده و تخریب DNA می‌شوند که نتیجه‌اش ظهور سرطان روده می‌باشد.

علاوه بر اثرات غذایی و تحرک بدن بر روی میکروبیوم روده، خود میکروبیوم روده در تعامل با اثرات غذا در بدن می‌باشد و میتواند بر متابولیسم انسان اثر بگذارد و عوارض ایمنی، ژنتیک و اپیژنتیک بوجود آورد. آنتیبیوتیک‌ها بطور قابل ملاحظه‌ای میکروبیوم روده را تغییر می‌دهند و مصرف طولانی مدت آنها می‌تواند عاملی برای پیدایش سرطان زودرس باشد. برای بررسی عوامل تاثیرگذار در پیدایش سرطان زودرس روده، در معرض قرار گرفتن انسان در ابتدای زندگی باید بررسی شود. پژوهش‌های بزرگ آینده‌نگر می‌توانند این امر را محقق کنند. در مطالعه در حال جریان "تندرستی پرستاران III" شامل ۴۵۰۰۰ پرستار (۱۸ ساله یا بالاتر) با رسیدن به تعداد نهایی یکصد هزار نفر اثر رژیم غذایی، نحوه گذران زندگی و تاثیر عوامل زیست محیطی از نظر بروز سرطان زودرس در این افراد مطالعه می‌شود. مطالعات دیگری در ایالات متحده آمریکا و اروپا در این زمینه در جریان است.

## آزمایش‌های ژنتیکی

تقریباً ۳۰ درصد بیماران با سرطان کولورکتال زودرس سابقه خانوادگی سرطان کولون در حداقل یک خویشاوند درجه یک دارند. در بررسی‌های آماری در جمعیت‌های انسانی ۳ تا ۵ درصد سرطان‌ها ارثی‌اند که بیشتر از نوع سندرم لینچ (Lynch syndrome) می‌باشند.

سندرم لینچ در بیشتر مبتلایان تشخیص داده نمی‌شود و آنها نمی‌دانند که در خطر بسیار بالای ابتلا به سرطان هستند.

این سندرم مربوط است به جهش germline یک ژن (MMR, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 یا EPCAM) که به کمبود MMR و پیدایش MSI-H منجر می‌شود. در دستورالعمل‌های متداول سفارش شده است که همه سرطان‌های کولورکتال تازه تشخیص داده شده برای MMR و MSI آزمایش شوند تا تشخیص سندرم لینچ در آنها داده شود. این بررسی‌ها از نظر درمانی هم بسیار مهمند چون در سرطان‌های متاستاتیک کولون، بیمارانی که دارای dMMR یا MSI-H هستند از همان ابتدا کاندیدای درمان با داروهای مهارکننده ایمنی (immune checkpoint inhibitors) می‌باشند. باید گفت که بیشتر سرطان‌های زودرس از نوع انفرادی (sporadic) هستند و به جهش germline ژن‌های مخاطره‌آمیز سرطان کولون مربوط نیستند. بطور نسبی شیوع جهش در ژنهای با نفوذ بالا برای تولید سرطان، در سرطان‌های زودرس که در افراد جوان‌تر از ۵۰ سال پیدا می‌شوند بیشتر است (شکل ۳) آزمایش (Germline multigene panels Testing) در بیماران زودرس نشان داده است که نرخ شیوع انواع جهش ژن‌های germline (۱۶ تا ۲۵ درصد) تقریباً دو برابر کل بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال است. در یک مطالعه آینده‌نگر ۴۵۰ بیمار درواهایو با بررسی ۲۵ ژن، جهش‌های germline در ۱۶ درصد بیماران یافت شد که نیمی از آنها سندرم لینچ داشتند. یک سوم بیماران دارای جهش، معیارهای پیشنهاد شده برای انجام تست‌های مربوطه را نداشتند. در مطالعه‌ای دیگر شامل ۳۱۵ بیمار زیر ۵۰ سال با تشخیص سرطان زودرس ۲۵ درصد یک سندرم ارثی

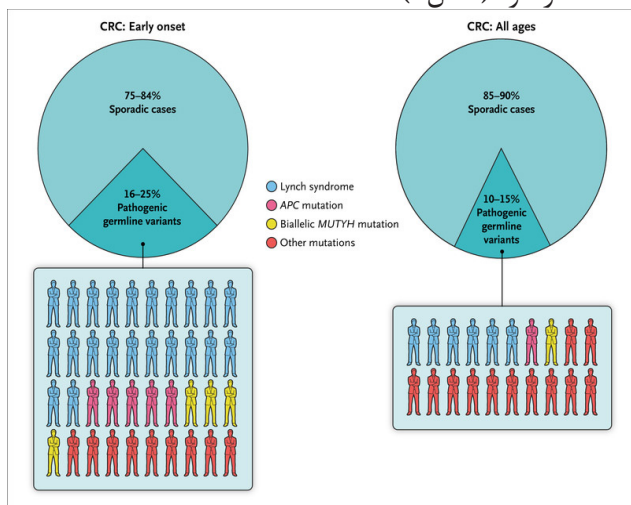
سرطان کولورکتال داشتند.

بعضی از تومورها جهش‌های dMMR یا MSI-H را دارند ولی این جهشها از نوع germline نیستند. توالی یابی توموری (tumor sequencing) در بسیاری از این موارد شبه سندرم لینچ جهش‌های مضاعف سوماتیک MMR یا جهش سوماتیک با از دست دادن هتروزیگوتی در آلهای دیگر را نشان می‌دهد. مطالعه‌های با ۷۵۹ کانسر زودرس نشان داد که ۱۷/۵ درصد بیماران جهش‌های پاتوژنیک germline داشتند. در آن مطالعه جهش‌های MMR که به تشخیص سندرم لینچ منجر شوند شایع بود و در مجموع در ۵/۵ درصد بیماران کشف شد. در مطالعه دیگری با ۱۰۵۸ بیمار با انجام تست مولی ژنتیک (۲۵ ژن) ۹/۹ درصد از بیماران یک یا چند جهش پاتوژنیک داشتند که ۳۱/۴ درصد از آنها مبتلا به سندرم لینچ بودند. سن متوسط در ابتدای تشخیص ۵۶ سال بود و ۳۱/۸ درصد از بیماران سرطان زودرس داشتند. در مطالعه دیگری از سرطان‌های زودرس ۱۴ درصد اقلا یک جهش germline و ۴۴/۷ درصد از آنان سندرم لینچ داشتند. در مجموع این بررسی‌ها نشان می‌دهد که از هر شش بیمار مبتلا به کانسر زودرس، تقریباً یک نفر جهش‌های پاتوژنیک germline دارد و نیمی از این افراد با جهش در ژن‌های MMR سندرم لینچ دارند.

فقط نیمی از بیماران با جهش‌های germline سابقه خانوادگی سرطان کولورکتال در خویشاوندان درجه یک می‌دهند. بنابراین توصیه اکید این است که تست ژنتیکی با روش next-generation sequencing از نوع تست مولتی ژنتیک germline در تمام موارد سرطان کولورکتال در افراد زیر ۵۰ سال انجام شود. این تست مولتی ژنتیک باید حاوی حداقل شش ژن MMR بعلاوه شش ژن دیگر با احتمال رابطه با سرطان کولورکتال در ناقلین آنها (PTN, STK۱۱, APC, MUTYH, BMPR۱A, SMAD۴) باشد. این شش ژن اخیر انواع و اقسام سندرم‌های پولیپوز را بوجود می‌آورند. با استفاده روزافزون از تست‌های مولتی ژنتیک موارد بیشتری از سندرم لینچ که با معیار

## بروز فزاینده سرطان کولورکتال زودرس

بالینی فعلی قابل تشخیص نیستند کشف خواهد شد. از انواع کمتر شایع نسبت به سندرم لینچ میتوان سندرم‌های ارثی پولیپوز کولون را مخصوصا سندرم پولیپوز آدنوماتوز مربوط به جهش ژن APC در germline و پولیپوز مربوط به ژن MUTYH که با جهش دوآلی ژن MUTYH همراه است و دارای ریسک بالای ایجاد سرطان کولورکتال می‌باشند ذکر کرد. (شکل ۳)



### شکل ۳: شیوع انواع پاتوزنیک جهش‌های germline در بیماران با سرطان کولورکتال زودرس

شیوع انواع پاتوزنیک جهش‌های germline در سرطان کولورکتال زودرس (سمت چپ) در مقایسه با سرطان در تمام گروه‌های سنی (سمت راست). انواع جهش‌های germline در ژن‌های با نفوذ بالای APC و MUTYH باعث پیدایش سندرم‌های پولیپوز کولون میشوند.

مشاوره ژنتیکی در تمام این بیماران لازم و واجب است و از آن نباید غفلت ورزید.

## فنوتیپ‌های مولکولی

سرطان‌های کولورکتال از نظر مولکولی متنوعند و گرچه اختلالات در گروه‌های سنی مختلف تقریباً مشابهند اختلافاتی هم در میان است. در نوع زودرس شیوع MSI-H در ۱۷ درصد در یک مطالعه بالینی محور و در مطالعات دیگر ۸,۱ درصد تا ۲۶ درصد گزارش شده است بیشتر سرطان‌های کولورکتال MSI-H در بیماران جوان مربوط به سندرم لینچ می‌باشد در حالیکه سرطان‌های دیررس انفرادی MSI-H به جهش ژن MLH<sup>1</sup> با هیپر میتلاسیون و جهش نسبتاً شایع ژن BRAF V 600E مربوط می‌باشند.

در یک بررسی ۱۸۲۱۸ مورد سرطان کولورکتال که با روش next generation sequencing شامل پانلی با ۴۰۳ ژن مربوط به سرطان مطالعه شدند اختلالات ژنومی در سه گروه سنی جوان‌تر از ۴۰ سال، ۴۰ تا ۴۹ سال و ۵۰ سال و بالاتر جستجو شد. اختلالات مولکولی در افراد با میکروساتلایت ثابت (MSS) microsatellite-stable در هر سه گروه سنی برابر بودند باستثنای جهش‌های BRAF, KRAS, APC که بطور معناداری در گروه سنی بالاتر از ۵۰ سال بیشتر بود و جهش‌های CTNNB<sup>1</sup>, TP5<sup>3</sup> (کدکننده کاتنین بتا B-Catenin) در گروه سنی ۴۰ سال و جوانتر شایع‌تر بود. در مطالعه‌ای که بیماران از نظر سن تقسیم‌بندی شدند، منظره جهش‌های سوماتیک در سرطان‌های MSS مشابه هم در هر دو گروه زودرس (۷۵۹ بیمار) و گروه دیررس (۶۸۷ بیمار) بود و این بالحاظ مسیر اختلال‌های ژنی راه برنده (driver pathway gene alteration) بود.

خطر سرطان علاوه بر عوامل پولیژنیک به اختلالات تک‌ژنی و تعامل ژنی محیطی بیرونی هم مربوط است. در مطالعه بزرگی شامل ۵۰۰۰۰ بیمار با سرطان کولورکتال با بیش از ۱۲۰۰۰ نفر سرطان زودرس رتبه‌بندی خطر پولیژنیک، بر مبنای ۹۵ بررسی ژنیک گسترده پولیمورفیسم نوکلئوتیدی واحد (genomic wide single nucleotide polymorphism) نشان داد که در بیماران واقع در بالاترین رنج طبقه (quartile) خطر ابتلای سرطان زودرس ۳/۷ برابر بیشتر از بیماران واقع در پائین‌ترین طبقه (quartile) بود و این اطلاع برای بیماران زودرس مخصوصاً بیماران بدون سابقه خانوادگی سرطان کولون بیشتر از بیماران با ابتلای دیررس قابل استفاده بود.



## پیش‌آگهی

بیماران با سرطان زودرس با تابلوی بالینی پیشرفته‌ای به پزشک مراجعه می‌کنند که با خطر مرگ بالاتر همراه است. بیماران جوان بیشتر از گروه دیررس بعد از عمل جراحی شیمی درمانی adjuvant و درمان‌های چند دارویی دریافت می‌کنند. در مطالعه‌ای روی هم‌ریخته بیماران با مرحله II و مرحله III کانسر کولون که در شش مرکز شیمی درمانی adjuvant دریافت کردند، طول عمر برای گروه زودرس و دیررس یکسان بود. بیماران زودرس بیشتر از گروه دیگر غدد لنفاوی متاستاتیک موضعی داشته و از نظر آماری بیشتر دوره درمانی را کامل بانجام رساندند که با دریافت دوز دارویی بالاتری همراه بود. در مطالعه روی هم‌ریخته دیگری شامل ۲۵ گروه راندومیزه از بیماران مرحله III کانسر کولون، اختلاف معنی داری از نظر طول عمر مشاهده نشد، در این مطالعه افراد از نظر جهش‌های ژنی (BRAFV600E, KRAS, MMR) هم در نظر گرفته شده بودند.

در خاتمه و نهایتاً در یک مطالعه بالینی گسترده تک بیمارستانی اختلاف معناداری از نظر طول عمر بین بیماران با سرطان متاستاتیک کولورکتال در گروه زودرس با گروه دیررس مشاهده نشد. با توجه به مراتب فوق بنظر میرسد که نتایج مرگبار در گروه با سرطان زودرس نتیجه مراحل پیشرفته‌تر بیماری در ابتدای تشخیص آن باشد و این خود اهمیت توجه ویژه به بیماران جوان‌تر و انجام بررسی‌های لازم و کامل تشخیصی در آنها را بیش از پیش مشخص می‌کند.

## غربالگری

کشف زودتر بیماری کاهش مرگ و میر را بطور قابل ملاحظه‌ای در پی دارد. با وجود نتایج خوب و مطلوب غربالگری در افراد ۵۰ سال و بالاتر فقط ۶۸/۸ درصد از افراد موردنظر در آمریکا تحت غربالگری قرار می‌گیرند. موانع این امر عبارتند از عدم اطلاع افراد از نتایج مطلوب غربالگری، عدم امکان مراجعه افراد به مراکز درمانی یا پزشکان، عدم توصیه به آنان به انجام کولونوسکوپی و کراهت دودلی افراد به انجام آن. غربالگری در افراد بی‌بضاعت یا فاقد بیمه خدمات درمانی و گروه‌های اقلیت‌های مختلف کمتر انجام می‌گیرد.

انتخاب‌های متنوعی برای غربالگری در افراد با ریسک متوسط ابتلا به سرطان کولورکتال وجود دارد که شامل تست ایمپوهیستوکمیکال مدفوع (FIT) تست DNA مدفوع از نوع چند منظوره، کولونوسکوپی، سیگمونیدوسکوپی تنها و یا همراه با FIT و تست گایاک می‌باشد. تهاجمی‌ترین روش کولونوسکوپی است که مرجع طلایی در این مورد است و بعلاوه در طی آن می‌توان ضایعات پیش سرطانی پولیپی را هم از کولون خارج کرد.

تاکنون سن توصیه شده برای غربالگری در افراد با خطر متوسط سرطان کولورکتال در ایالات متحده و بیشتر کشورها پنجاه سال بود. با توجه به افزایش بروز این سرطان در افراد جوان‌تر توصیه به انجام آن در افراد ۴۵ تا ۴۹ ساله تقلیل یافته است این توصیه از نقطه نظرهای مختلف مورد ایراد و اشکال قرار گرفته است یکی اینکه با وجود بالاتر رفتن ریسک بطور متوسط در گروه جوان‌تر بروز سرطان بطور مطلق یعنی تعداد بیمار در این گروه کمتر است. تقریباً بیش از نیمی از بیماران با کانسر زودرس سنی کمتر از ۴۵ سال دارند و بنابراین غربالگری فوق شامل حالشان نمی‌شود. مسائل لوجستیکی که در نتیجه افزایش تعداد افراد برای انجام آزمایش‌ها و معاینات بوجود می‌آیند از نظر نیروی انسانی، مکان و بودجه باید بررسی شوند و اقدامات مناسب در این زمینه انجام شود. اگر این توصیه‌ها انجام نشود امکان‌ات غربالگری برای افراد ۵۰ سال به بالا که در آنها

نتایج مطلوب غربالگری به اثبات رسیده است محدودتر خواهد شد و در نتیجه مشکلات حاصله به اختلالات مربوطه اضافه خواهد شد و بالاخره طبقات محروم ممکن است بیش از پیش از امکانات محدودی که برایشان وجود داشته است بی بهره شوند.

یک روش مورد به مورد شروع غربالگری برای سرطان کولورکتال بر مبنای سابقه خانوادگی توصیه شده است. با این روش افرادی که در خانواده خویشاوند طبقه اول مبتلا به سرطان کولورکتال یا آدنومای پیشرفته پیش از ۶۰ سالگی دارند و یا خویشاوند درجه اول مبتلا در هر سنی داشته باشند باید از ۴۰ سالگی و یا ۱۰ سال زودتر از سن ابتلای خویشاوندان هر کدام زودتر باشد غربالگری را شروع کنند. بین بیمارانی که کانسر کولورکتال زودرس بین ۴۰ تا ۴۹ سالگی دارند فقط ۲۵ درصد معیار وجود خویشاوند در خانواده با سرطان کولورکتال را برای غربالگری دارند. اگر در این افراد غربالگری زودتر شروع شود سرطان یا ضایعات پیش سرطانی زودتر تشخیص داده خواهد شد. در مدل‌های دیگر برای غربالگری زودتر اخذ سابقه خانوادگی مشروح‌تر بعلاوه درجه ریسک ژنتیکی و نحوه گذران افراد در نظر گرفته می‌شود. متأسفانه بیشتر افراد از سابقه خانوادگی وجود سرطان کولورکتال بی‌خبرند و گاهی پزشکان این اطلاعات را از بیماران نمی‌پرسند.

## راهبردهایی برای کاهش سرطان کولورکتال زودرس

چالش‌ها و موانع پیشرو برای اجرای غربالگری در افراد جوان و همینطور افراد ۵۰ ساله و بالاتر با ریسک متوسط باید مورد توجه بیمار و پزشک قرار گیرد. مهم‌ترین عامل آگاهی پزشک و توصیه او به بیمار است. می‌توان غربالگری را با روشهای غیرتهاجمی شروع کرد. گرفتن شرح حال مخصوصا از نظر سابقه خانوادگی سرطان از طرف پزشک بسیار مهم است که می‌تواند غربالگری را با آن اطلاعات متناسب کند. انجام تمام و کمال تست‌های مهم برای سندرم لینچ در سرطان‌های کولورکتال و همینطور انجام تست‌های مولتی ژنیک germline برای تمام سرطان‌های کولورکتال زودرس لازم است. یک روش غربالگری جدید بررسی DNA تومور در پلاسمای خون برای تشخیص زودرس کانسر کولورکتال است. اگر این روش در مطالعات بالینی موفقیت‌آمیز از آب درآید غربالگری راحت‌تر انجام‌پذیر می‌شود.

## نتیجه‌گیری

پیش‌بینی می‌شود بروز سرطان کولورکتال زودرس بطور پیگیر افزایش یابد و تا سال ۲۰۳۰ دو برابر شود. تشخیص دیر هنگام در بیماران جوان و مراجعه‌شان با تابلوی پیشرفته بیماری، توجه بیشتر عموم را به وجود این مسئله در مردم و پزشکان الزام‌آور کرده است. آگاهی دادن به بیماران از طرف جامعه پزشکی عامل قطعی در تشویق بیماران به انجام غربالگری و پیگیری آن می‌باشد. مدل‌های قابل اجراتر و آسان‌تری برای غربالگری بر مبنای عوامل خطرزا در بیماران لازم است جستجو شود. توجه مخصوصا به موارد منفرد (sporadic) لازم است چون سندرم‌های ارثی فقط ۲۵ درصد از موارد سرطان‌های زودرس را تشکیل می‌دهند که سندرمک لینچ مهم‌ترین آنان می‌باشد.

در دسترس بودن پانل‌های مولتی ژنیک برای تست‌های germline امکان تشخیص بهتر و زودتر سندرم‌های ارثی را در اختیار پزشکان می‌گذارد. گرچه علت یا علل اساسی افزایش بروز سرطان پیشرفته فعلا مشخص نیست ولی عوامل خطرزا مشابه آنچه در سرطان‌های کولورکتال دیررس گفته شده شامل رژیم غذایی نوع غربی، که می‌تواند میکروبیوم روده را مختل کند و باعث دیسبیوز و التهاب روده شود، رژیم‌های غذایی نامطلوب دیگر، چاقی، عدم تحرک بدنی مخصوصا در جوانان باید مد نظر قرار گیرد. رژیم غذایی سالم‌تر مخصوصا سرشار غذاهای گیاهی میکروبیوم روده را بطور مطلوبی دگرگون می‌کند و می‌تواند خطر بروز سرطان کولورکتال را کاهش دهد. در نهایت عوارض پیدایش سرطان کولورکتال زودرس در مبتلایان از جمله اختلالات عصبی اجتماعی و کاهش کیفیت زندگی حاصله هم باید بحساب درآید.