

## **ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКА РАКА. Часть 1.**

**Белялова Н.С., Белялов Ф.И.**

Клиническая медицина 2005;11:17-21.

### *Резюме*

Возникновению рака способствует воздействие факторов – как внешних (курение, химические канцерогены, радиация, инфекционные возбудители, алкоголь, ультрафиолетовое излучение), так и внутренних (гормоны, иммунная система). В 5–10% случаев предрасположенность к раку наследуется, и тогда рак выявляется в более молодом возрасте. Три четверти всех случаев рака диагностируется после 55 лет. Таким образом, основным фактором риска рака любой локализации является возраст. В статье обсуждаются факторы риска и возможные меры профилактики рака наиболее распространенных локализаций: легкого, колоректальной области и желудка.

### *Summary*

Cancer is caused by both external factors (tobacco, chemicals, radiation, infectious organisms, alcohol, ultraviolet radiation) and internal factors (inherited mutations, hormones, immune conditions). Predisposition to certain cancer inherits only in 5-10% cases. Then cancer is diagnosed in younger age. About three-fourth of all cancer cases are verified at age 55 and older. Thus the main risk factor of cancer is age. Risks factors and possible preventive measures the most common cancers (lung, gaster and colorectal cancer) are discussed in the article.

Key words: risk factors of cancer, cancer prevention, lung cancer, gastric cancer, colorectal cancer.

Ежегодно более 10 млн человек во всем мире заболевают раком и 6 млн человек умирают от рака ежегодно, что составляет 12% от умерших во всем мире.

Злокачественное новообразование возникает в результате генетических повреждений в одной клетке. Единичного генетического повреждения, как правило, недостаточно для превращения клетки в опухолевую. Лишь накопление 5–10 мутаций в течение продолжительного времени, часто многих лет, приводит к злокачественному новообразованию. Генетические нарушения способствуют либо активации протоонкогенов, стимулирующих пролиферацию клеток, либо подавлению генов – супрессоров опухолевого роста, тормозящих пролиферацию. Неправильная работа генов, контролирующих рост и деление клеток вызывает неконтролируемую клеточную пролиферацию.

Только около 5–10% случаев рака являются наследственными, а остальные случаи рака являются результатом мутаций, возникающих в течение жизни в соматических клетках. Но даже при наследственной передаче предрасположенности к раку злокачественное новообразование возникает только в результате дополнительных соматических мутаций.

Возникновение мутаций происходит вследствие воздействия либо внешних факторов (курение, химические вещества, радиация, инфекционные агенты, солнечное излучение, алкоголь), либо внутренних (гормоны, иммунная система, наследуемые мутации). Причинные факторы могут действовать совместно или поочередно, вызывая или активизируя карциногенез.

Опухолевую трансформацию в эпителиальных клетках делят на несколько стадий: гиперплазию, аденому, дисплазию, рак *in situ*, инвазивный рак. Вероятность злокачественных новообразований резко увеличивается с возрастом: до 39 лет заболевает 1 из 58 мужчин и 1 из 52 женщин, в возрасте 40–59 лет – 1 из 13 мужчин и 1 из 11 женщин, в возрасте 60–79 лет 1 из 3 мужчин и 1 из 4 женщин (1). Около 76% всех случаев рака выявляются после 55 лет (2).

Существенный вклад в развитие ряда онкологических заболеваний вносит курение. С курением связывают 87% смертности от рака легкого и большую часть заболеваний раком гортани, ротовой полости, пищевода и мочевого пузыря. Кроме того, имеется тесная ассоциация курения с развитием и смертностью от рака почки, поджелудочной железы, шейки матки, печени,

носовой полости и колоректального рака. Курение наносит вред здоровью не только курящим – пассивное курение также значительно повышает риск рака легких.

Малоподвижный образ жизни связывают с развитием рака молочной железы, толстого кишечника, предстательной железы и эндометрия.

Некоторые виды рака связывают с инфекционными агентами: вирусами гепатита В и С (рак печени), вирусом папилломы человека типа 16 и 18 (рак шейки матки, лимфомы, саркома Капоши), вирусом иммунодефицита человека (рак шейки матки, лимфомы, саркома Капоши), геликобактером (рак желудка), описторхозом (рак желчных протоков), шистосомозом (рак мочевого пузыря). Перечисленные возбудители относятся к наиболее опасной группе канцерогенов для человека.

Дозозависимые отношения существуют между потреблением алкоголя и риском рака ротовой полости, пищевода, гортани, печени и молочной железы. Курение потенцирует влияние алкоголя, и оба они относятся к наиболее опасной группе канцерогенов.

Риск рака тела матки, рака молочной железы у женщин в постменопаузе, рака толстой кишки у мужчин и женщин и рака предстательной железы пропорционален степени ожирения. У женщин с ожирением по мужскому типу риск рака молочной железы в постменопаузе значительно повышен и не зависит от степени ожирения. Предрасположенность к раку тела матки и раку молочной железы при ожирении объясняется избыточным образованием эстрогенов в жировой ткани (1).

В настоящее время доказан повышенный риск некоторых форм рака среди родственников пациентов первой (родители, дети, братья и сестры (сibsы)) и второй (бабушки, дедушки, тети, дяди, внуки, племянники, племянницы) степеней родства. Для врожденных видов рака характерно: развитие поражения в парных органах, ранний возраст заболевания, высокая пенетрантность (частота проявления заболевания у носителей мутаций), вертикальная передача (от родителей к детям) и связь с другими типами опухолей (3). Благодаря успехам молекулярной генетики выделены гены, связанные с врожденной подверженностью раку, разработаны рекомендации по скринингу пациентов и семей с повышенным риском рака.

При изучении факторов риска используется понятие относительного риска, измеряющего силу связи между факторами риска и определенным раком. Относительный риск отражает отношение вероятности рака у человека с определенным фактором к вероятности рака у человека с отсутствием этого фактора. Например, относительный риск рака у курящего мужчины равен 20, что означает, что вероятность развития рака у него в 20 раз выше, чем у некурящего.

Первичная профилактика рака заключается в выявлении генетических, биологических и окружающих факторов, играющих этиологическую или патогенетическую роль в развитии рака с тем, чтобы впоследствии воздействовать на карциногенез у здорового человека и предупредить развитие злокачественного новообразования. К первичной профилактике относятся борьба с курением, нормализация питания и другие меры по изменению образа жизни, а также медикаментозная профилактика. Задача вторичной профилактики – своевременно выявить злокачественное новообразование и предотвратить его рост. К вторичной профилактике относятся массовые обследования и химиопрофилактика. В данной статье представлены факторы риска и возможные меры профилактики рака некоторых наиболее распространенных локализаций. К ним относятся у мужчин – рак легкого, желудка, кожи, колоректальной области и предстательной железы, а у женщин – рак молочной железы, колоректальной области, кожи, желудка, тела и шейки матки.

### **Рак легкого**

*Возраст.* К числу основных факторов риска относится возраст, пик заболеваемости раком легкого приходится на 55–65 лет.

*Курение* является основным фактором риска рака легкого. Свыше 90% всех случаев рака у мужчин и 78% у женщин связаны с курением (4). Пассивное курение также повышает риск рака легкого. Есть данные о большем влиянии курения на риск рака легкого у женщин.

*Химические вещества.* Существуют дозозависимое отношение между воздействием асбеста и риском рака легкого. Есть данные о том, что находящийся в помещении радон вызывает около 10% всех смертей от рака легкого и около 30% смертей от рака легкого у никогда не куривших (5). Асбест и радон обладают синергизмом с курением по отношению к раку легкого.

*ХОБЛ.* У пациентов с ХОБЛ риск рака легкого повышен независимо от курения (6,7).

*Семейный анамнез.* Наследственная предрасположенность играет роль в возникновении рака легкого. У родственников первой степени родства (в том числе у некурящих) риск рака легкого повышен в 2–3 раза. К генетически обусловленным ассоциациям рака относят рак легкого и ретинобластому (мутация генов RB1); саркому, карциному надпочечника, опухоль головного мозга и рак легкого (пациенты с синдром Ли–Фраумени, мутация гена TP53) (1).

*Индивидуальный анамнез рака.* У пациентов с раком легкого, пищевода, головы и шеи риск рака легкого повышен (8).

*Идиопатический фиброзирующий альвеолит.*

### **Профилактика рака легкого**

*Данные рандомизированных исследований:*

*Курение.* Наиболее эффективным методом профилактики рака легкого является отказ от курения. Превентивный эффект прекращения курения зависит от длительности и интенсивности курения, а также от времени, прошедшего с момента прекращения курения. После 10 лет с момента прекращения курения риск смерти от рака легкого снижался на 30–50% (9).

*Химиопрофилактика.* Химиопрофилактика рака легкого исследовалась в 5 рандомизированных исследованиях среди здоровых пациентов и в 5 рандомизированных исследованиях среди пациентов с раком. Ни в одном из исследований не обнаружена эффективность тестируемых препаратов, включавших ретинол (витамин А), бета-каротин, N-ацетилцистеин и селен (8). Более того у интенсивно курящих, получавших бета-каротин в фармакологических дозах (20-30 мг/день), риск рака легкого и смертность от рака легкого повышались (10,11).

*Данные когортных и “случай–контроль” исследований:*

*Питание.* Диета с высоким содержанием овощей и фруктов ассоциируется со снижением риска рака легкого (12,13).

Таким образом, самым эффективным средством по первичной профилактике рака легкого является борьба с курением. Исключение контакта с асбестом и радоном, высокое потребление овощей и фруктов также снижают риск рака легкого.

### **Колоректальный рак**

Колоректальный рак развивается на фоне следующих факторов риска: семейный анамнез (15–20%), наследственный неполипозный колоректальный рак (3–8%), семейный аденоматозный полипоз (1%), воспалительные заболевания кишечника (1%). В 75% случаев рака факторы риска не идентифицируются (14).

*Семейный анамнез.* Клинические критерии, позволяющие заподозрить наследственную предрасположенность к раку толстого кишечника и направить пациента на генетическое тестирование:

1. Явный семейный анамнез рака и/или полипов.
2. Генетически обусловленные сочетания рака различных локализаций (колоректальный рак и рак эндометрия).
3. Первично–множественные новообразования у пациента с колоректальным раком.
4. Ранний возраст диагностики заболевания.

В крупном исследовании близнецов получены данные о том, что 35% всех случаев рака толстой кишки возникают вследствие наследственных факторов и 65% - вследствие действия факторов окружающей среды (15).

Семейный анамнез колоректального рака или аденоматозного полипа повышает риск колоректального рака в 1.5-4 раза. При наличии одного родственника с колоректальным раком

1 степени родства риск повышается в 2.4 раза, при наличии двух – в 4.2 раза, при наличии аденоматозного полипа у родственника 1 или 2 степеней родства – в 1.5–1.9 раза (16).

*Семейный аденоматозный полипоз.* Это аутосомно-доминантный синдром, вызванный мутациями в гене APC с пенетрантностью, превышающей 90%, и распространенностью 1:10 000. Заболевание диагностируется у 80% родственников. Здоровые пациенты старше 40 лет не являются носителями генных мутаций. У большинства пациентов развивается более 100 аденом. Средний возраст появления аденом составляет 16 лет, а средний возраст развития рака – 39 лет. При данном заболевании повышен риск рака других локализаций, особенно двенадцатиперстной кишки. При ослабленном семейном аденоматозном полипозе рак развивается на 10 лет позднее, с тенденцией к формированию аденом в правой половине толстого кишечника – обычно в количестве 20–100.

Генетическое тестирование может быть целесообразным у пациентов со спонтанной мутацией (впервые диагностированной в данной семье) или в небольших семьях, а также среди детей пациентов с семейным аденоматозным полипозом в возрасте 10–12 лет. Отсутствие мутации гена у ребенка позволит избежать ежегодной скрининговой колоноскопии, но не однократного тестирования в возрасте 18–25 лет.

*Наследственный неполипозный колоректальный рак (ННКР) или синдром Линча* также относится к аутосомно-доминантным расстройствам с высокой пенетрантностью. К 70 годам у носителей гена ННКР колоректальный рак развивается в 82% случаев, рак эндометрия – в 60%, рак желудка – в 13%, яичников – в 12%, рак других локализаций – в 2–4% случаев каждый (16).

Амстердамские критерии ННКР включают следующие признаки:

1. Три и более родственника с раком, ассоциированным с ННКР (колоректальный рак и рак эндометрия, тонкого кишечника, уретры или почечной лоханки).
2. Два родственника состоят в кровном родстве первого порядка.
3. Рак толстой кишки у одного или более родственников, диагностированный до 50 лет.
4. Рак у представителей двух поколений.
5. Семейный аденоматозный полипоз исключен во всех случаях колоректального рака.
6. Опухоль подтверждена гистологически (17).

Полезность генетического тестирования не доказана. Кроме того, если мутация в результате тестирования не обнаружена, семьи, удовлетворяющие Амстердамским критериям, следует вести как имеющие ННКР ввиду возможного наличия еще неизвестной мутации. Результаты генетического тестирования положительны в 50–70% случаев при исследовании пациентов, удовлетворяющих Амстердамским критериям.

Перспективное 15-летнее исследование показало снижение риска рака толстой кишки на 62% и отсутствие смертности от рака толстой кишки в группе, подвергшейся скринингу при помощи колоноскопии с интервалом в 3 года (18).

Кроме генов, ассоциированных с редкими синдромами рака толстой кишки, выделено несколько генов, которые играют роль в развитии наследственного рака толстой кишки, имеющего меньшую пенетрантность, но большую распространенность в популяции. Генетическое тестирование для определения этих генов не рекомендуется для рутинного использования.

*Индивидуальный анамнез аденоматозного полипа.* Известно, что более, чем в 80% случаев колоректальный рак возникает из аденоматозных полипов. Данные рандомизированного исследования показали, что полипэктомия приводит к снижению более чем на 75% случаев колоректального рака (19,20).

*Индивидуальный анамнез колоректального рака.* Риск колоректального рака повышается после первого эпизода колоректального рака. Впоследствии рак также развивается из аденоматозных полипов. Рак, рецидивирующий из анастомоза, развивается лишь в 2% случаев рака толстой кишки и, как правило, является неоперабельным (21). Поэтому целью скрининговой колоноскопии является обнаружение аденом, а не рецидива рака.

*Хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона).* При воспалительном заболевании кишечника риск колоректального рака возрастает с каждым годом на 0.5-1%, достигая через 25 лет 8-30% (1).

*Уретеросигмостомия.* Вероятность развития рака составляет 5-10% через 15-30 лет после операции (2).

*Бактеремия, обусловленная Streptococcus bovis.*

*Питание.* В ряде исследований выявлена связь повышенного потребления животных жиров, белка, алкоголя, мяса, высококалорийной пищи, а также недостатка кальция и фолатов с повышенной частотой колоректального рака. Полагают, что животные жиры повышают количество анаэробных бактерий в кишечнике, способствующих образованию канцерогенов из желчных кислот (22).

*Курение.* Большинство проведенных исследований “случай-контроль” показали, что курение повышает риск аденом и колоректального рака. Смертность от колоректального рака была наибольшей у курящих, промежуточной – у бросивших курить и наименьшей – у никогда не куривших. Риск повышался при курении в течение 20 лет и более. У курящих более 1 пачки в день риск колоректального рака повышался на 50% в сравнении с никогда не курившими (22).

*Алкоголь.* По данным исследований “случай-контроль”, употребление алкоголя ассоциируется с повышением риска аденом и колоректального рака, а употребление пива у мужчин – с повышением риска рака прямой кишки. В мета-анализе связь алкоголя и колоректального рака оказалась слабой (22).

*Малоподвижный образ жизни* ассоциировался с повышенным риском колоректального рака в некоторых исследованиях (23).

### **Профилактика колоректального рака**

*Данные рандомизированных исследований:*

*Нестероидные противовоспалительные средства.* Прием нестероидных противовоспалительных средств (пироксикам, сулиндак и аспирин) может предупредить формирование аденом или вызвать регресс заболевания при семейном аденоматозном полипозе (24,25). Хотя когортные исследования показали снижение заболеваемости колоректальным раком и смертности от него в пределах 30–40% вследствие приема аспирина и других нестероидных противовоспалительных средств, данные рандомизированного исследования и мета-анализ исследований, проведенных за 12 лет, не подтверждают эти результаты, что может быть связано с низкими дозами аспирина и относительно коротким периодом наблюдения (22,26–28).

*Питание.* Хотя несколько когортных и “случай-контроль” исследований показали снижение риска колоректальных аденом при потреблении растительных волокон, углеводов и/или клетчатки, в 2 рандомизированных контролируемых исследованиях такой связи не обнаружено (29,30). Возможно, это объясняется коротким сроком проведения (3–4 года).

*Скрининг.* Регулярный массовый скрининг колоректального рака с последующей колоноскопией и удалением аденоматозных полипов относится к мерам первичной профилактики и позволяет снизить риск колоректального рака на 66–80% (19).

*Данные когортных и “случай-контроль” исследований:*

*Заместительная гормонотерапия в постменопаузе.* Лечение эстрогенами и прогестинами в постменопаузе снижает риск рака толстой кишки, но не рака прямой кишки (31).

*Физическая активность.* Большинство исследований показали обратную зависимость между риском рака и уровнем физической активности. Средний относительный риск составил в среднем 40-50% (32,33). Умеренные или интенсивные физические нагрузки в течение 45 минут или более, 5 или более раз в неделю могут в наибольшей степени уменьшить риск колоректального рака (34). В этих исследованиях, однако, не оценивались сопутствующие факторы (избыточное потребление жиров, повышенная масса тела у лиц с низким уровнем физической активности), которые могли оказать большее влияние на риск рака.

*Питание.* В некоторых из проведенных исследований показано обратное соотношение между риском колоректального рака и употреблением кальция, витамина Е, фолиевой кислоты и витамина Д (22).

Таким образом, к наиболее действенным мерам первичной профилактики колоректального рака относятся отказ от курения, регулярные физические нагрузки, ограничение потребления животных жиров, заместительная гормонотерапия в постменопаузе и регулярный скрининг. В настоящее время изучаются возможности использования нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве первичного профилактического средства колоректального рака. Нерешенные вопросы о дозах, продолжительности использования и соотношении пользы профилактики и риска побочных эффектов препятствуют широкому внедрению этих препаратов. В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать ограничение алкоголя в качестве меры первичной профилактики колоректального рака. Кроме того, влияние умеренного употребления алкоголя на снижение риска ИБС может перевешивать риск рака у мужчин старше 50 и у женщин старше 60 лет.

### **Рак желудка**

*Предраковые заболевания* включают хронический атрофический гастрит с кишечной метаплазией, пернициозную анемию и аденоматозные полипы. В нескольких наблюдательных исследованиях показано, что у лиц с пернициозной анемией риск рака желудка повышен в 2-3 раза (35).

Высокий риск рака желудка свойственен болезни Менетрие, хотя вследствие редкости этого заболевания силу связи определить трудно. Имеется много данных о повышенном риске рака желудка среди пациентов с аденоматозными полипами желудка. Размер аденом и степень дисплазии влияют на степень злокачественности.

*Питание.* Исследования “случай-контроль” показали, что избыточное потребление соли повышает риск рака желудка (36,37). Употребление соленых, сушеных, копченых и плохо консервированных продуктов связано с повышенным риском рака желудка. Такие продукты содержат большое количество нитритов и нитратов, которые превращаются под действием анаэробных бактерий в нитрозосоединения, обладающие канцерогенными свойствами. Большое количество этих бактерий содержится в пище с истекшим сроком годности. Анаэробные бактерии также колонизируют желудки пациентов с атрофическим гастритом и кишечной метаплазией.

*Курение.* В нескольких когортных и “случай-контроль” исследованиях показано повышение риска рака желудка среди курящих в 1.5–3 раза (35).

*Инфекция Helicobacter pylori.* Анализ данных из 13 стран выявил связь между раком желудка и инфекцией Helicobacter pylori (38). В проспективных исследованиях риск рака желудка у инфицированных лиц был выше в 3-6 раз (по данным серологических исследований) (35). В настоящее время Helicobacter pylori относят к наиболее опасной группе канцерогенов для человека. Тем не менее, рак желудка развивается только у небольшого процента инфицированных лиц.

*Семейный анамнез.* Как показано в исследованиях “случай-контроль”, у родственников первой степени родства риск заболевания повышен в 2–3 раза. Влияние генетических факторов подтверждают сообщения о повышенном риске рака желудка, особенно диффузном, у пациентов с 0(A) группой крови (35).

*Гастроэзофагеальный рефлюкс* в течение длительного времени повышает риск аденокарциномы кардиального отдела желудка (39).

*Язвенная болезнь ДПК* связана с меньшим риском рака желудка (40).

*Другие факторы.* Низкий социально-экономический уровень и ННКР повышают риск рака желудка. Высокая заболеваемость раком желудка наблюдается в Японии, Китае, Корее, Южной и Центральной Америке, странах Европы, Скандинавских странах, а также в России. У иммигрантов из этих стран повышенный риск рака желудка сохраняется. В то же время у их потомков заболеваемость снижается и соответствует стране проживания. Это свидетельствует об этиологической роли окружающей среды и наиболее существенным из этих факторов, по-видимому, являются питание.

## Профилактика рака желудка

Данные когортных и “случай–контроль” исследований:

Повышенное содержание в рационе свежих овощей и фруктов, а также цельных злаков, каротиноидов и зеленого чая ассоциируется со снижением риска рака желудка. Возможный защитный эффект оказывают бета-каротин и витамин С (36). Добавка в рацион бета-каротина, витамина Е и селена приводит к снижению смертности от рака желудка (40).

Предполагается, что снижение заболеваемости раком желудка в высокоразвитых странах на 75% связано с улучшением условий хранения (долгосрочное замораживание) и методов консервирования пищи, а также снижением содержания нитритов и нитратов в пище.

В настоящее время недостаточно данных о влиянии эрадикации *Helicobacter pylori* на риск рака желудка. Эффективность массового скрининга в качестве вторичной профилактики не доказана. Снижение заболеваемости раком желудка в Японии вследствие массового скрининга не подтверждают предварительные результаты когортного исследования.

Таким образом, к мероприятиям по профилактике рака желудка относятся: высокое потребление овощей, фруктов и цельных злаков, ограничение соленой и консервированной пищи, правильное хранение продуктов, борьба с курением и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

## Литература

1. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. Под ред. Э.Фаучи и др. В двух томах. Пер. с англ.- М.:Практика, 2002.
2. Cancer Facts & Figures 2004. ACS 2004. <http://www.cancer.org/>.
3. Lynch HT, Watson P, Conway TA et al. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1990;15:63-71.
4. Screening for Lung Cancer. National Cancer Institute 2004. <http://www.cancer.gov/>.
5. Lubin JH, Boice JD Jr: Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(1):49-57.
6. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986;105(4):503-507.
7. Tockman MS, Anthonisen NR, Wright EC, et al. Airways obstruction and the risk for lung cancer. *Ann Intern Med* 1987;106(4):512-518.
8. Kelley MJ, McCrory DC. Prevention of Lung Cancer. Summary of Published Evidence. *Chest* 2003;123:50-59.
9. Prevention of Lung Cancer. National Cancer Institute 2004. <http://www.cancer.gov/>.
10. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994;330(15):1029-1035.
11. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al.: Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88 (21):1550-1559.
12. Jansen MC, Bueno-de-Mesquita HB, Rasmussen L, et al.: Cohort analysis of fruit and vegetable consumption and lung cancer mortality in European men. *Int J Cancer* 2001;92(6):913-918.
13. Holick CN, Michaud DS, Stolzenberg-Solomon R, et al.: Dietary carotenoids, serum beta-carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156 (6):536-547.
14. 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.
15. 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.

16. Colorectal Cancer Screening and Surveillance: Clinical Guidelines and Rationale - Update Based on New Evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-560.
17. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-1456.
18. 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.
19. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al.: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329(27):1977-1981.
20. 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.
21. 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.
22. Prevention of Colorectal Cancer. National Cancer Institute 2004. <http://www.cancer.gov/>.
23. Genetics of Colorectal Cancer. National Cancer Institute 2004. <http://www.cancer.gov/>.
24. Baron JA, Cole BF, Sandler RS et al. A Randomized Trial of Aspirin to Prevent Colorectal Adenomas. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348:891-899.
25. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al.: Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993;328(18):1313-1316.
26. Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, et al.: Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993;53(6):1322-1327.
27. Gridley G, McLaughlin JK, Ekblom A, et al.: Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(4):307-311.
28. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al.: Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994;121(4):241-246.
29. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, et al.: Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med* 2000;342(16):1149-1155.
30. Alberts DS, Martínez ME, Roe DJ, et al.: Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. *N Engl J Med* 2000;342(16):1156-1162.
31. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ: Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 106 (5): 574-82, 1999.
32. Slattery ML, Schumacher MC, Smith KR, et al.: Physical activity, diet, and risk of colon cancer in Utah. *Am J Epidemiol* 1988;128(5):989-999.
33. White E, Jacobs EJ, Daling JR: Physical activity in relation to colon cancer in middle-aged men and women. *Am J Epidemiol* 1996;144(1):42-50.
34. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures 2004. ACS 2004. <http://www.cancer.org/>.
35. Fuchs CS, Mayer RJ: Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995;333(1):32-41.
36. Buiatti E, Palli D, Decarli A, et al.: A case-control study of gastric cancer and diet in Italy: II. Association with nutrients. *Int J Cancer* 1990;45(5):896-901.
37. Stomach. In: World Cancer Research Fund., American Institute for Cancer Research.: Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: The Institute, 1997, pp 148-175.
38. The Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-1362.
39. Screening for Gastric Cancer. National Cancer Institute 2004. <http://www.cancer.gov/>.
40. Prevention of Gastric Cancer. National Cancer Institute 2004. <http://www.cancer.gov/>.