

대장암의 조기진단

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 외과학교실
김 진 천

=Abstract=

Early Detection in the Colorectal Carcinoma

Jin Cheon Kim

Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center

Colorectal carcinoma increases with aging and 94% of them occur after 6th decade. Five-year survival rate in the localized lesion has shown to be 91% in colonic and 84% in rectal carcinoma, while decreased to 60% and 50% respectively in the carcinoma with regional infiltration. Digital rectal examination, fecal occult blood test and sigmoidoscopy have been proven as effective screening tools to detect early or precancerous lesion, and sigmoidoscopy could be recommendable after 6th decade. Screening in the moderate risk group needs to meet several requirement, e.g., non-invasiveness, good compliance, low false-positive and false-negative with good predictability, and costs lower than total expense in treating advanced carcinoma. The American Cancer Society recommends to begin annual digital rectal examination and fecal occult blood testing at age forty, and flexible sigmoidoscopic examination every three or five year after two normal annual examinations at age fifty. This guideline can be also effective and applicable in Korean population considering recent increase in colorectal carcinoma, though the beginning of screening may be delayed for five or ten years later. Screening in the high risk group must be performed as a regular base considering respective prevalence and risk in the family members.

Key Words: Colorectal carcinoma, Screening

I. 서 론

미국인의 대장암에 의한 사망은 1992년 Boring 등
의 보고에 의하면 58,300명이며 매년 156,000명의
신환이 발생하여 미국인 20명당 1명정도 발생되어
가장 빈번한 소화기암으로서 여전히 증가추세에 있
다! 우리나라에서도 최근 식이습관과 환경변화와 함

께 대장암발생이 최근 수년간 증가추세이며, 1991년
7월부터 1992년 6월까지 보건사회부 암등록조사자
료에 의하면 신환이 3,743명 보고되어 남녀 공히 암
발생순위상 4위에 해당한다. 대장암은 대체로 70%
에서 수술적 절제가 가능하여 전체환자의 35%에서
완치되지만 65%에서는 재발 및 재발의 위험을 가지
며 결국 1/3에서 대장암으로 사망하게 된다. 조기대
장암은 점막과 점막하층에 국한되어 림프절등 영역

침윤이 없는 경우로 근치적 절제시 95%이상의 생존율을 보이므로 이를 발견함으로서 근치를 기대할 수 있겠다. 대장암의 조기발견을 위해서 복부 및 전신성 비특이적증상을 포함한 접액변, 혈변, 배변내용 및 습관장애환자에서 적절한 진단과 대장암의 위험이 높은 인구군에 대한 선별검사로 가능하겠다. 대장암의 위험군 혹은 전암병변으로 대장용종증, 가족성용종증, 비특이적 염증성장질환, 대장암병력등이 있으며 이외 전체대장암의 5%에서 유전성비용종성 대장암으로 발견되며 이를 포함한 20%의 대장암이 유전성으로 확인된다(Table 1). 개별위험군에 대한 적절한 선별검사로 조기발견이 가능하지만 현재까지 적극적인 감시체계의 미비와 적절한 진단도구의 부족으로 우리나라의 경우 조기대장암은 전체대장암의 5%미만으로 매우 낮은 실정이다. 본 논문에서는 선별검사의 방법과 그 적용을 위해 병인을 살피고, 선별검사의 여러가지 방식을 비교 및 검토하여 대장암 조기발견을 위한 적절한 감시체계를 고찰하고자 한다.

Table 1. Factors recognized as precancerous or high risk for colorectal carcinoma.

- Adenomas
- Family history of colorectal carcinoma
- Hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (HNPCC)
- Familial adenomatous polyposis and variants
- Inflammatory bowel disease
- Previous history of colorectal carcinoma

II. 대장암의 병인

대장암을 조기에 발견하기 위해서는 암의 성장과 진행에 관한 임상적, 생물학적, 유전학적 특성과 관련하여 병인을 파악해야 한다. 이러한 지식으로부터 조기암의 발견과 진단도구의 개발 및 유용성을 관찰할 수 있겠다. 대장암의 종양화에는 크게 환경적요인 및 유전적소인을 포함하는 세포 및 아세포구조의 단계적인 변화로 이해되고 있다. 환경적요인으로는 대장강내 환경의 변화를 일으키는 식이와의 관련이

가장 중요하다. 식이에서 주로 지방, 섬유소 및 미세영양소에 관해 주로 연구되었는데 지방의 경우 식이 자료상 지방과 동물성단백의 유의한 관련을 보고하였다². 역학적 연구상 1959년~1985년에 걸친 일본인의 식이변화에서 지방섭취의 180%증가와 대장암의 관련을, 그리고 하와이이민 일본인에서 높은 대장암발생을 보고한 것이 특징적이다^{3,4}. 실험적 연구로는 고지방식이를 투여한 쥐류군에서 대장암의 증가를 관찰하였으며 고지방에의한 분변내 2차담즙산의 농도상승이 적합한 기전으로 이해되고 있다⁵. 이러한 결과는 지방이 종양의 초기화보다 항진단계에 관련됨을 시사한다. 현재까지 대장암예방에 강조되는 섬유소식이의 관련은 Burkitt 등⁶의 연구가 대표적이며 서구식이 즉 저섬유소식이는 대장암발생을 증가시킨다고 하였다. 섬유소의 성질(수용성 혹은 비수용성), 형태에 따라 효과가 다르지만 섬유소식이는 배변양 및 횟수의 증가, 대장통과시간감소, 대장내용물의 희석, 미생물의 성장향진 및 에너지대사의 변화, 담즙산수산화의 감소, 수소, 메탄, 이산화탄소, 단쇄지방산 생성의 증가, 지방흡수의 감소 등에 의한 기전으로 이해된다⁷. 저에너지 섬취가 대장암발생을 감소시킨다고 하며 칼슘, 비타민 A,C,D,E, 셀레니움, indole, 단백효소억제제 등은 억제시키며 알코올, 소화물내 변이유발인자 등은 촉진시킨다고 한다. 오랜 역학연구에서 대장암은 복합적인 경과로부터 성장됨이 확인되었는데 최근 병변을 유발하는 잠재력있는 유전자가 클로닝 및 배열화를 통해 확인되고 있으며 이를 유전자생성물의 존재와 기능이 밝혀지고 있다⁸. 이러한 연구결과 대장암발생의 분자구조적 규명에서 단독유전자로는 대장암이 유발되지 않으며, 유전자의 복합작용을 통해 대장상피세포의 성장 및 조절에 관련된 신호형질도입(signal transduction)을 변화시킴으로서 발생한다. 이러한 조절과정은 대장상피세포의 신생물화에 대한 종양생물학적인 인식을 가능하게 하며 특히 선종-선암경과가 잘 이해되고 있다^{9,10}. 대부분의 대장암은 선종-선암 경과를 가지며 이는 치료되지 않은 선종의 침습성선암으로의 변화 및 용종절제술에 의한 암발생감소로부터 증명되었다. 선종과 선암은 특정유전자의 특성을 나타내며 일반적으로 ras유전자변이는 선종의 63%, 선암의 47%에서, 5번염색체의 대립유전자 소실은

각각 29%, 36%에서, 그리고 18번염색체의 변이는 각각 47%, 73%에서 나타난다¹¹. 대장선종과 선암의 유전자변이는 우성과 열성으로 나뉘며 우성은 원시 성종양유전자(protooncogene)를 열성은 종양억제유전자(tumor suppressor gene)로 나타나며 ras종양유전자 및 가족성용종증의 5번염색체의 장완은 각각 이들의 대표적인 예이다. 악성화의 유전자변이는 5번염색체의 장완, 12번염색체에 위치한 ras유전자, 18번염색체의 장완에 위치한 DCC(Deleted in colon cancer)유전자, 17번염색체의 P53의 결손이 단계적으로 작용하는 것으로 여겨지며^{12,13}, 1991년에는 5번염색체의 장완에 위치한 특정유전자인 MCC(mutated in colorectal cancer)유전자가 확인되어 산발성대장암의 대표적인 유전자로 추측되며 이는 가족성용종증에 관련된 APC(adenomatous polyposis coli)유전자에 근접해 있다(Fig. 1).

Figure 1. A genetic model for colorectal tumorigenesis.

*HP, hyperproliferating epithelium; DNA hypomethylation occurs on early adenoma stage. Incited from Fearon ER, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 61: 763, 1990.

Chromosome: 5q	12p	18q	17p
Alteration: mutation/loss	mutation	loss	loss
Gene:	FAP	K-ras	DCC? p53
↓	↓	↓	↓
Normal ⇒ HP* ⇒ Early ⇒ Intermediate ⇒ Late ⇒ Carcinoma			
Adenoma	Adenoma	Adenoma	

이들의 개별 기능은 본 논문의 성질상 생략한다. 이러한 증명된 유전자의 결손과 유전자생성률은 향후 환자의 대장점막 및 밀초혈액에서 임상적인 선별검사의 유용한 방식으로 적용되리라 기대되고 있다. 표현형물질로는 sucrase-isomaltase, sialyl Lewis^x, mucin, 암태아성항원(CEA) 및 integrin, laminin, collagen등의 합착분자, protease, cathepsin, collagenase, urokinase 등의 단백분해효소가 종양의 발생과 성장에 관련된다. 이외 대장암의 전암병변으로서 비특이적염증성장염이 이형성-선암의 경과에 중요하며 궤양성대장염의 경우 10년이상 이환시 매년 1%의 암

발생증가를 보여 20년 병력시 16%에서 발생한다. 그리고 좌측결장염시 호발하며 궤양성직장염으로 국한될 경우 위험이 낮고 조직검사상 종종이형성을 보이는 경우 약 30%에서 대장암이 동반된다¹⁴. 크론병에서는 20년이상 병력시 7%정도에서 대장암발생을 보이지만 일반적으로 궤양성대장염에 비해서 낮다. 염증성장염에 속발하는 대장암은 진행암이 많으며 일반인구군보다 발견연령이 낮은 50세미만에서 흔히 발견된다.

III. 선별검사

대장암의 생존을 향상시키기 위해서 조기암의 발견이 필수적이며 이를 위해 적절한 선별검사가 요구된다. 선별검사는 대장암을 오진하는 경우가 없고, 효용성이 높아야하며 이는 민감도, 특이도, 예측도 및 암발견율로 판단되는데 일반적으로 특이도와 예측도는 다소 낮더라도 민감도와 암발견율이 높아야 한다. 그러나 현재까지 이들 조건을 모두 만족시킬 이상적인 검사와 일정한 지침이 드물다. 현재까지 사용되는 선별검사로 직장수지검사, 대변잠혈반응, 에스상결장경, 바륨조영술, 대장내시경 등이 중요하며 이외 조기암의 진단과는 관련이 적으나 컴퓨터단층촬영, 자기공명영상, 경직장초음파, 생화학적표식자 및 이를 이용한 방사선동위원소주사 등이 있다. 선별검사의 보편적인 지침으로는 우선 대변잠혈반응을 검사후 양성반응시 바륨조영술을 포함하는 에스상결장경, 대장내시경을 적용하는 것이다.

이러한 지침은 시행가능성, 경비, 기술에 대한 접근성이 및 환자와 의사의 지침에 대한 이해가 복합되어 결정되는데 개별선별검사에 대한 부작용의 고려가 필수적이다.

1. 직장수지검사

직장수지검사는 가장 용이한 검사이지만 검사자의 숙련에 의한 정확한 인식이 필요한 주관적인 검사이다. 근래 대장암의 근위화(우측이동)현상으로 과거에 비해 그 중요성에 대한 인식이 낮아졌지만 약 10%의 대장암에서 죽지가 가능하므로 일차선별검사로 중요하다.

2. 대변잠혈반응

대장암은 양의 차이는 있지만 초기로부터 진행암에 걸쳐 출혈을 보이므로 분변내 잠혈의 확인이 시행되고 있다. 측정방법으로는 guaiac test, leuko-dye test가 있으며 근래 면역학적정량과 혈색소로부터 유도되는 porphyrin에 대한 확인방식이 있다. 상품으로는 Hemoccult, Fecatest, HemoFec, Coloscreen,

Colo-Rect, Hemacheck, Quick-Cult, Haemoscreen, Hemotest 등이 있다. 대부분 임상연구상 위양성율이 진양성을 능가하지만 최근의 대단위 연구에서 대장암에 대한 민감도 66%, 특이도 97%, 양성예측율 9%정도를 나타내고 있다(Table 2).

Table 2. Results of Hemoccult screening for colorectal carcinoma.

	Funen Denmark	Göteborg Sweden	Nottingham England	Minnesota USA	New York USA
Population	30,970	13,759	52,258	31,378	11,000
Compliance, %	67	66	53	86	75
Age(yr)	45~74	60~64	50~74	50~80	40<
Sensitivity, %	48	50	74	88	70
Specificity, %	99	96	98	96	98
PPV*, %	17(58)	4.6(22)	10(53)	5.5(31)	7.5(30)
Detection rate					
Effectiveness	0.001	0.001	0.001	0.002	0.002
Efficacy	0.002	0.002	0.002	0.002	0.003

*PPV, positive predictive value for cancer; (), positive predictive value for both adenoma and carcinoma in the other cohort with larger population size.

1991년 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center의 Hemoccult test 결과¹⁵ 암발견율은 0.002로 나타나며 10년 추적조사결과 43%의 유의한 대장암특이성 사망의 감소($P=0.053$)를, 1993년 Mayo병원¹⁶의 보고에서는 33%의 감소를 보고하고 있다. 그리고 대변잠혈반응으로 확인된 대장암의 경우 65%~80%에서 뉴크병기상 A 혹은 B의 초기암으로 대조군의 41%에 비해 초기병변의 발견이 팔목할만 하다^{16,17} 근래 정량적인 방법으로 형광성 porphyrin으로 반응하는 Hemoquant test의 경우 장관내상주세균에 의해서 이미 변형된 헤모글로빈을 정량할수 있어 Hemoccult test에 비해 민감도는 높지만 가격에서 결점이 있다. 종양특이성 및 전반적 사망율의 감소를 위해서 조기암 뿐아니라 선종발견이 필요하며 선종발견은 대변잠혈반응검사로는 1,000명당 4명~8명정도 발견되어 대장내시경의 22%~25%의 발견율과 대조적인데 이는 대변잠혈반응의 높은 위음성을로서 이해된다¹⁸. 40세이후 무증상군에서 대변잠혈반응으

로 확인되는 대장암은 1,000명당 2명정도이며 지속적인 추적시 1명의 추가발견을 보이지만 전반적인 생존율의 개선은 보이지 않고 있다.

3. 에스상결장경

에스상결장경은 그 형태에 따라서 경성에스상결장경 및 유연성에스상섬유결장경이 있으며 민감도는 85%이상이다. 에스상결장경의 효용성에 관한 추적조사결과 시행군 및 대조군에서 치명적 대장암발생은 각각 8.8%, 24.2%($P<0.001$)이며 암특이성 사망이 각각 1,000명당 2.3명, 5.2명이 있었다¹⁹. 선별검사에의한 대장암발견율은 대체로 0.001~0.002이며 일반적으로 초기암이 80%이상으로 64~88%의 5년 생존율을 보인다. 근래 유연성에스상섬유결장경의 적용이 권장되는데 비민곡부위까지의 상방확인이 가능하여 40~60%의 선종 및 선암의 진단과 생검 및 용종절제 등이 가능하기 때문이다. 결론적으로 에스상결장경을 통한 선별검사는 민감도, 특이도 및 예

측도에서 아직 미흡한 점이 있지만 에스상결장경의 일차선별에 의해 생존의 증가를 보이며 향후 유연성 에스상선험결장경의 보급으로 불편감이 적고 유용성 있는 검사로 향상된 결과가 기대된다.

4. 바륨조영술

바륨조영술은 치료 및 조직학적 진단의 장점을 갖는 대장내시경의 등장으로 그 적용빈도가 감소하였으며 대체로 선암의 경우 18~20%, 선종의 경우 40%의 오진을 보인다고 하지만²⁰ 이는 단순바륨조영술에 의한 결과이다. 이중바륨조영술을 제대로 시행할 경우 악성화가 문제되는 1cm이상의 선종 및 선암의 90%이상에서 진단이 가능하며 대장의 개별적인 해부 및 생리학적 특성(대장의 중복성 혹은 경련등)으로 인해 대장내시경의 적용이 불가능한 경우 적절한 진단방법일수 있다. 그 적용으로는 대변내침혈, 35세이상의 위험인구군, 궤양성 및 육아종성대장염, 가족성용종증, 가드너증후군, 환자 및 환자가족의 선종 및 선암병력 등이다. 바륨조영술의 오진 및 실패의 원인으로는 불충분한 관장, 관독오류, 기술결함 등이 있으며 해부학적 구조상 에스상결장에서 높게 나타난다. 1986년 미국암학회의 평가²¹에서 바륨조영술의 대장내시경에 비한 저렴한 경비, 낮은 합병증 등을 고려하여 대체로 동등한 유용성이 인정되고 있다 (Table 3). 요약하면 선별검사시 대장내시경과 상호 보완적으로 사용되는 것이 바람직하며 관독의 오류를 최소화 함으로서 좋은 결과를 보일수 있겠다.

Table 3. Comparative features of colonoscopy and double-contrast barium enema.(DCBE)

	Colonoscopy	DCBE
Preparation	Same	Same
Examination time, min	40~60	20~40
% incomplete study	26	<2
Perforation rate, %	0.20	0.01
Mortality, %	0.02	0.002
Sensitivity in polyps, %	88	88
Cost, \$	544~664	193

5. 대장내시경

대장내시경은 이제까지의 진단방법에 비해 그 절차가 복잡하고, 잠재적인 천공 및 용종질제후 출혈이 각각 0.3~0.8%, 1.4~2.0% 까지 있으며, 경비면에서 비싸므로 선별검사시 순용도가 낮은 편이지만 대변침혈반응양성, 에스상결장경으로 확인되지 않는 병변에 대한 이차선별검사로는 현재까지 가장 확실한 방법이다. 한편 대변침혈반응음성군에 대한 대장암발견율은 0.01정도로 보고되어²² 일반적인 무증상 군의 대장암유병율과 같다. 대장신생물의 병력 가족 성용종증, 궤양성대장염 등의 대장암 고위험군에 대한 대장내시경의 일차선별검사는 유용하며, 유전성 비용종성대장암에서 1도가계내 암이환율이 50%까지 나타나는데 이들의 대장암발생이 대부분 에스상결장경으로 확인되지 않는 근위부에서 발견되므로 대장내시경에 의한 선별이 중요하다 하겠다. 1도가계내 2명이내의 대장암발생을 보이는 가계에 대한 대장내시경의 시행에는 논란이 있으나 대장암의 빈도가 낮은 우리나라의 경우 이에 대한 고려가 요망된다. 대장내시경조사시 장관의 중복성, 만곡부의 심한 예각, 팽기부 혹은 판막근위부, 염증후 유착 및 고정, 부분폐쇄 등이 있는 경우 시행이 어려워 실패율 26%, 미확인 7~15%정도 보고되고 있다²³ 최근 대장내시경에 의한 선별검사는 대장암병력, 10mm이상의 세관성선종, 크기와 무관한 세관-융모성 혹은 융모성선종에서 국한하여 강조되고 있다.

6. 생화학적표식자

대장암의 생화학적표식자는 대부분 단클론성항체를 통해 임상적으로 확인하고 있으며 이외 immunoblotting, Northern 및 Southern blot 등이 이용되지만 현재까지 대부분의 종양표식자는 민감도 및 특이도가 문제시되어 임상적인 적용은 아직 미흡하다. 가장 보편적으로 이용되는 항암태아성항원항체의 경우 민감도는 25~96%이며 최근 방사면역측정으로 3.9×10^4 의 종양세포까지 확인되지만 낮은 특이도때문에 조기진단보다는 재발암의 확인에 주로 이용되고 있다. ornithine decarboxylase(ODC)는 polyamines 생결합에 관련된 속도조절효소로서 대장선종 및 선암에서 높게 측정되어 종양화예측을 시사하지만²⁴ ODC활성도를 선별검사로 적용하기에는 일정한 결론이 없다. 이 외 ^{3}H - thymidine, bromodeoxyur-

idine(BrdU), 분화성세포핵항원(proliferating cell nuclear antigen, PCNA), lectin 등으로 대장선화기저부의 분화성세포의 핵분열활성도를 관찰하거나 flow cytometer를 통한 핵DNA의 양상으로부터 종양화 혹은 악성도를 예측하고자 시도되지만 특이성결여로 조기대장암의 선별검사로는 아직 미흡하다. 그러나 향후 유전자결손을 갖는 개인에 대한 분자구조분석을 시행하거나 혹은 고위험군에서 종양억제유전자의 개별인자를 확인함으로서 고위험군을 증명하여 이제까지의 진단도구를 통해 유효한 조기암의 발견이 가능할수 있겠다.

IV. 결 론

대장암발생은 고령화에 따라 증가하며 90%이상이 50세이후에 발생한다. 국한된 병기에서 결장암 91%, 직장암 84%의 5년 생존율 보이지만 영역침범이 있는 경우 각각 60%, 50%로 저하된다. 그러므로 대장암의 생존향상을 위해서는 조기진단과 적절한 선별검사가 필수적이며 선별검사로는 직장수지검사, 대변암혈반응, 에스상결장경이 보편적인 방법이다. 대장암의 일반위험군에 대한 선별검사는 절차가 비관찰적이고, 위양성도 및 위음성도가 낮으며 예측도가 높아야 하며, 비용면에서 조기암의 발견경비가 진행암의 치료비보다 낮아야 한다. 미국암학회의 일반위험군에 대한 추천을 요약하면 40세이후 매년 직장수지검사와 대변암혈반응을, 50세이후 유연성에스상섬유결장경으로 2년연속 정상판정후 매 3~5년간격으로 시행할 것을 권장하며 우리나라에서도 최근 대장암의 증가추세를 고려할때 시작연령에서 5~10년 자연시킬수는 있겠지만 동일한 필요성이 인정된다 하겠다. *대장암의 고위험군에 대한 선별검사는 가족성용종증의 경우 10~12세부터 시작하며 우선 안저검사상 땅막색소상피선천성비대를 확인하고 35세까지 매년 유연성에스상섬유결장경과 바륨조영술 혹은 대장내시경을 시행하며 이후 매 3년간격의 추적검사가 필요하다. 궤양성대장암의 경우 10년이상 전대장염을 갖거나 20년이상 좌측대장염의 병력이 있는 경우 대장내시경이 필수적이다. 대장암병력환자에서는 2년간 연속확인후 매 3~5년 간격의 추적검사가 필요하다. 가족성비용종성대장암에 대한 선

별검사는 25세부터 시작해서 최소한 60세까지 매 1~2년간격으로 전대장을 확인하는 것이 필요하다.

참고문헌

- Boring CC, Squires TS, Tong T : Cancer statistics. CA 1992 ; 42 :19-38.
- Newberne PM, Sahaphong S : Dietary fat and colorectal cancer: Experimental evidence for tumor production. In Colorectal Cancer(ed. Seitz HK, Simanowski UA, Wright NA), 1st Ed. New York, Springer-Verlag, 1989 ; 89-111.
- Willett W : The search for the causes of breast and colon cancer. Nature 1989; 338: 389-394.
- Stemmermann GN : Geographic epidemiology of colorectal cancer: the role of dietary fat. In Colorectal Cancer(ed. Seitz HK, Simanowski UA, Wright NA), 1st Ed. New York, Springer-Verlag, 1989 ; 3-23.
- Wynder EL : The epidemiology of large bowel cancer. Cancer Res 1975 ; 35 : 3388-3394.
- Burkitt DP, Walker ARP, Painter NS : Dietary fiber and disease. JAMA 1974 ; 229 : 1068-1074.
- 김진천, 홍성국, 김우호, 김용일, 이해성 : 백서에서 셀룰로즈 함유식이에 의한 대장통과시간과 대사성변화가 1,2-dimethylhydrazine 유발대장암에 미치는 영향에 관한 연구. 대한외과학회지 1989 ; 37 : 545-562.
- Foulds L : The natural history of cancer. J Chron Dis 1958 ; 8 : 2-37.
- Muto T, Bussey HJR, Morson BC : The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 1975 ; 36 : 2251-2276.
- Hoff G, Foerster A, Vatn MH, et al. : Epidemiology of polyps in the rectum and colon. Recovery and evaluation of unresected polyps 2 years after detection. Scand J Gastroenterol 1986 ; 21 : 853-862.
- Nowell PC : Mechanisms of tumor progression. Cancer Res 1986 ; 46 : 2203-2207.

12. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, et al. : Chromosome 17 deletion and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 1989 ; 244 : 217–221.
13. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, et al. : Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 1990 ; 247 : 49–56.
14. Lennard-Jones JE, Morson BC, Ritchie JK, et al. : Cancer in colitis: assessment of the individual risk by clinical and histological criteria. *Gastroenterol* 1977 ; 73 : 1280–1289.
15. Winawer SJ, Schottenfeld D, Flehinger BJ : Colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 1991 ; 83 : 243–253.
16. Ahlquist DA, Wieand HS, Moertel CG, et al. : Accuracy of fecal occult blood screening for colorectal neoplasia. a prospective study using Hemoccult and HemoQuant tests. *JAMA* 1993 ; 269 : 1262–1267.
17. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. : Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1365–1371.
18. Solomon MJ, Mcleod RS : Screening strategies for colorectal cancer. *Surg Clin N Am* 1993 ; 73 : 31–45.
19. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, et al. : A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 653–657.
20. Reilly JC, Rusin LC, Theurekauf FT : Colonoscopy: its role in cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1982 ; 25 : 532–538.
21. Dodd GD : The role of the barium enema in the detection of colonic neoplasms. *Cancer(supp)* 1992 ; 70 : 1272–1275.
22. Johnson DA, Gurney MS, Volpe RJ, et al. : A prospective study of the prevalence of colonic neoplasms in asymptomatic patients with an age-related risk. *Am J Gastroenterol* 1990 ; 85 : 969–974.
23. Gilbert DA, Shaneyfelt SL, Silverstein FE : The national ASGE colonoscopy survey: analysis of colonoscopic practices and yield. [abstract] *Gastrointestinal Endosc* 1984 ; 30 : 143.
24. Liberman DA : Targeted colon cancer screening: a concept whose time has almost come. *Am J Gastroenterol* 1992 ; 87 : 1085–1093.