

M2-PK széklet szűrővizsgálat az invazív és a pre-invazív stádiumban lévő vastag és végbélrák esetében: 4854 önkéntes vizsgálatán alapuló becsült specificitás és eredmények az életkor függvényében

Carolin Tonus, Gero Neupert, Kai Witzel

Bevezetés

A széklet M2-PK szinteket nagy létszámú, tünetmentes, szűrővizsgálaton részt vevő személyek csoportjában mértük meg, hogy meghatározzuk a vizsgálat specificitását és a mért értékek életkor szerinti eloszlását. A vizsgálatot szendvics - ELISA teszttel végeztük 4854 önkéntesnél. A mért értékek a 4 U/L határ alatt voltak 4425 fő esetében. Ez azt jelentette, hogy az általunk vizsgált emberek 91,2%-ának az M2-PK értéke az egészséges tartományban volt. A pozitív eredményű személyek aránya a 30-39 éves korosztály 6,9 %-os értékétől a 70-79 éves korosztály 16 %-os értékéig emelkedett. A teszt becsült specificitása a prevalencia adatokat és a jelen tanulmány eredményeit felhasználva 0,93-0,96 volt. Ez az eredmény alátámasztja az M2-PK székletteszt hasznosságát, mint a colorectális rák noninvazív, egyszerű, gyors és gazdaságos szűrővizsgálati módszerét.

Évente világszerte körülbelül 1 millió embernél diagnosztizálnak vastag és végbélrákot és közel 529 ezren meg is halnak ebben a daganatban. (1) A kór lassú kialakulása miatt a vastagbélrákszűrés különösen nagy jelentőséggel bír. A rendszeres szűrővizsgálatok nagymértékben csökkenthetik a halálozást. Erre vonatkozóan számos módszertani leírást publikáltak különböző országokban, beleértve a széklet vérteszteket, szigmoidoszkópiát, kolonoszkópiát vagy kettős kontrasztos irrigoszkópiát. (2-5)

Habár a kolonoszkópia a colorectális rák és a rákmegelőző állapotok felismerésének gold standardja, van néhány hátránya. A vizsgálat invazív, drága, kockázatokkal kell számolni (6) és alacsony az elfogadottsága a lakosság körében. Például Németországban a Nemzeti Rákszűrő Program keretében a jogosultak 1,7%-a vette igénybe a kolonoszkópiát. (7)

A kolonoszkópiával ellentétben a széklet vérteszt (FOBT) széles körben elfogadott és alkalmazott. (3-5) Ez a teszt azon a feltevésen alapul, hogy a polipusok és a malignus daganatok többet véreznek mint a normális nyálkahártya. (8) Következésképpen a nem vérző, vagy a bélcsatornába nem elegendő és állandó mennyiségű vért juttató daganatokat vagy polipokat sem a guaiac, sem az immunológiai vértesztek nem látják. Tehát ezeknek a teszteknek a szenzitivitása limitált. A guaiac alapú FOBT szenzitivitása a vastagbélrákra kevesebb, mint 30% és az adenómákra kevesebb mint 15%. (9,10) Továbbá szükség van étrendi megszorításra és bizonyos gyógyszerek elhagyására, mert például a vörös hús és bizonyos nyers ételek, zöldségek, vagy aszpirin és C-vitamin fals pozitív eredményhez vezethetnek. Ennek rossz hatása van a guaiac alapú teszt specificitására. (11) Mindamellet a guaiac alapú teszt a korlátai ellenére 15-33%-kal csökkentette a halandóságot a megszárt populációban. (12,13) Bár a vizsgálatot megelőző diétázás kellemetlenségét legyőzték a költségesebb immunológiai FOBT kidolgozásával, az intermittálóan vérző rosszindulatú béldaganatok és polipusok kimutatásának problémája továbbra is fennáll. Annak érdekében, hogy a szűrővizsgálatokon résztvevők számát növeljék, egy noninvazív, gyors és gazdaságos szűrőmódszer bevezetése szükséges. Továbbá nem szabad az occult vér jelenlétén alapulnia, valamint magas szenzitivitással és specificitással kell rendelkeznie. A tumor M2-PK ilyen szempontból figyelemreméltó, mint az adenómák és a vastagbélrák kimutatására irányuló szűrőteszt.

A vizsgálat a tumor metabolizmus egyik kulcsenzimének kimutatásán alapul (10, 14-21) és független a széklethez az occult vér jelenlététől. A tumor M2-PK a glikolízisben részt vevő piruvát kináz (PK) izoenzim M2-es típusának a dimer formája. (22, 23) Ez az enzim felelős a glikolízis utolsó lépcsőjének katalizálásáért, ahol foszfoenolpiruvát alakul át laktáttá miközben ATP termelődik. Sokféle tumor enzimatikus vizsgálata során kiderült, hogy a tumorgenezis a piruvát kináz szintjének emelkedésével jár. Ugyanakkor változás figyelhető meg az egyes PK izoenzim arányában az M2-PK javára és a szövetspecifikus formák (L-PK máj és vese, M1-PK izom és agy, R-PK vörösvértestek) rovására. (24-27)

Az M2-PK fokozott expresszióját a ras és az SP1 és HIF-1 transzkripciós faktorok kontrollálják. A ras és a HIF-1 következetesen megváltoznak a gasztrointesztinális daganatokban. (28-31) Az M2-PK előfordulhat tetramer formában, amit magas affinitás jellemez a szubsztrátjához a foszfoenolpiruváthoz (PEP), és egy dimerikus formában, alacsony affinitással a PEP-hez. A tetramer:dimer arány megszabja az energiatermelésre (tetramer) és a szintetikus felhasználásra (dimer) kerülő szénhidrátok arányát. A rákos sejtekben az M2-PK nagyrészt a dimerikus formában található olyan onkofehérjékkel való közvetlen kölcsönhatás következtében, mint a pp60v-src kináz és HPV – 16 E7. (22, 31, 32) Adenoma vagy malignus daganat esetében az M2-PK a vérbe és székletbe ürül. Az EDTA-plazmából végzett tesztekben emelkedett M2-PK szint mutatkozott nem csak a tápcsatornában található rák esetén, hanem sok már daganatnál is. (pl.: tüdő, vese, mell, méhnyak). Az EDTA-plazma teszt rendkívül alkalmas a páciensek monitorozására. (33-40) Az M2-PK székleteszt, mint szűrővizsgálat adenómák és vastagbélrák kimutatására vonatkozó jó specificitása és szenzitivitása széles körben bizonyításra került. (10, 14-20)

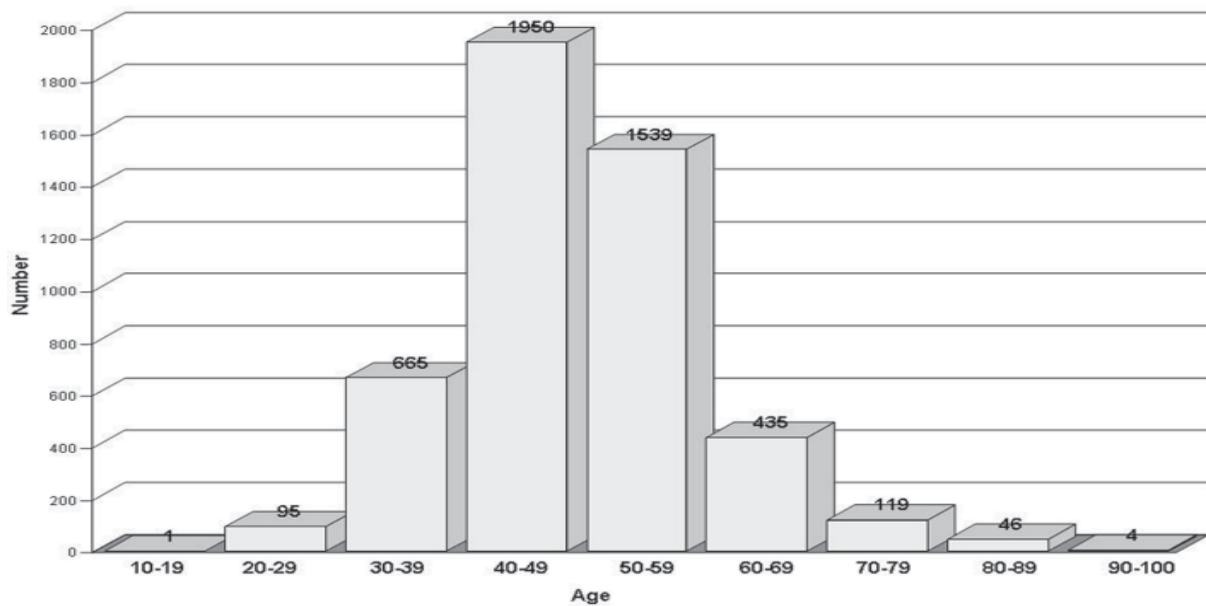
A különböző eddig megjelent tanulmányokban a colorectalis rákra vonatkozó specificitás 0.71 és 0.98 között változott. (10, 16-20, 41-44) A résztvevők száma 55-től 982-ig terjed. A kontroll csoportok létszáma tanulmányról tanulmányra változott és olyan tünetmentes és/vagy tünetes személyekből állt, akik (a) alávetették magukat kolonoszkópiának (16-18, 42) vagy kolonoszkópiának és oesophago-gastro-duodenoszkópiának (10) bármilyen kóros eltérés nélkül, (b) olyan személyek, akiknél tünetek alapján fennállt a gyanú gyulladással járó bélbetegségekre vagy daganatra, valamint vastagbélrák szűrésen vettek részt és kolonoszkópiát végeztek, (43) (c) idős emberek, akik egy olyan tanulmányban vettek részt, aminek a célja új módszerek értékelése volt a krónikus betegségek megelőzése, korai felfedezése és gyógyítása terén. Ez utóbbi csoport nem vett részt kolonoszkópián. (44)

Az eddigi tanulmányok alapján csak limitált információk álltak rendelkezésünkre az M2-PK székleteszt specificitásával kapcsolatban. Jelen munkánk célja az volt, hogy a szűrővizsgálatokra jellemző tünetmentes, nem szelektált nagy létszámú csoport vizsgálata révén meghatározzuk a Tumor M2-PK székleteszt specificitását valamint megvizsgáljuk az M2-PK szintek eloszlását a különböző korcsoportokban.

Anyagok és módszerek

Páciensek

4854 önkéntes vett részt a tanulmányunkban, 19-94 éves korúak, akik közül 2461 férfi és 2393 nő volt. (1. ábra)



Mindenki egy munkáltató által szervezett bélrákszűrő programon vett részt 2005 és 2006 márciusa között. Semmiféle speciális diétára nem volt szükség.

Széketminta

Minden résztvevő kapott egy Quick-Prep™ dobozt (ScheBo® • Biotech AG, Giessen, Germany) és az utasítások szerint mintát vett a székletéből. Papír mintavevő segédeszközt azért kellett használni, hogy a széklet ne érintkezzen a vízzel. A székletminták maximum 48 órán keresztül voltak szobahőmérsékleten.

Széket Tumor M2-PK koncentráció mérés

A minták feldolgozása kereskedelmi forgalomban kapható ELISA teszttel történt meg. Ez két különböző antitesten alapul, amelyek felismerik az M2-PK dimer formáját. (ScheBo® • Biotech AG, Giessen, Germany).

A pozitív eredmény a gyártó által megadott 4 U/l-t meghaladó M2-PK koncentráció volt. Minden mérést ugyanaz a laboratórium végezte standardizált körülmények között.

Specifitás becslése

A specificitás kiszámításához a standard 4*4-es táblát használjuk, ahol a= valós pozitív, b=fals pozitív, c=fals negatív, d=valós negatív.

	Betegség státusza		
Vizsgálat eredménye	Betegség fennáll	Betegség nem áll fenn	összesen
Pozitív	a	b	a+b
Negatív	c	d	c+d
összesen	a+c	b+d	a+b+c+d

1. táblázat

A specificitás a negatív eredmény valószínűsége egy egészséges emberben és a $d/(b+d)$ formulával számoljuk. A szenzitivitás a pozitív eredmény valószínűsége egy beteg ember esetében és az $a/(a+c)$ képlettel számoljuk. A 4845 ember vizsgálatából rendelkezésünkre álló adat az összes pozitív (a+b) és az összes negatív(c+d) eset száma. Bár azoknak a

személyeknek, akiknél emelkedett M2-PK szintet mértünk ajánlottuk a kolonoszkópia elvégzését, az adatok hiányát okozza, hogy az egyénre maradt a döntés, hogy elvégezteti-e a vizsgálatot. Az önkéntességre tekintettel nem ragaszkodhattunk ahhoz sem, hogy az elvégzett kolonoszkópia eredményét megküldjék a szervezőknek.

Annak érdekében, hogy az összes pozitív eredményű vizsgálat (táblázatban a+b) ál és valódi pozitivitás közötti megoszlását megbecsüljük a kolorektális carcinoma gyakoriságát (50/100 000 fő) (45) valamint a rákelőző állapotok gyakoriságát (330/100 000 fő) (46) vettük alapul. A két állapot együttes gyakorisága összesen 380/100 000 fő

Tekintettel arra, hogy ez csak egy becsült érték, a specificitásra vonatkozó számításainkat a 200-500/100000 fő tartományra is kalkuláltuk.

Feltételezzük, hogy a negatív tesztek egyikében sem volt jelen a betegség, mivel erre vonatkozó adat nem áll rendelkezésünkre, azaz a táblázatban a c cella értéke =0. Hangsúlyozzuk, hogy számításaink eredménye csak becslésnek tekinthető.

Eredmények

Az M2-PK értékek 4425 esetben a 4 U/L határérték alatt maradtak, ami azt jelenti, hogy a vizsgált önkéntesek 91,2%-ának normális értékű M2-PK szintje van. Az M2-PK szintek 3537 esetben 2 U/L alatt voltak és 888 esetben 2-4 U/L-es tartományba estek. 429 esetben mértünk 4 U/L szintnél magasabb értéket, ebből 252 esetben 4 és 6 U/L között, 177 esetben pedig 6-85,5 U/L-ig terjedt.

M2-PK érték és a kor összefüggése

A 4854 mérés átlagos eredménye 1,6 U/L, <2-től egészen 85.5 U/L-ig terjedő értékekkel. (Részletes adatokat táblázatban és grafikonon lásd az eredeti angol nyelvű cikkben)

A nők és férfiak között nem mutatkozott nagy eltérés a kor és az M2-PK szint összefüggésében. Jelentős különbség figyelhető meg a 20-49 és az 50-79 évesek eredményei között. Az átlag a fiataloknál 1,49, míg az idősebbeknél 1, 82. Az átlagtól való eltérés is különböző: a 20-49 éveseknél plusz-mínusz 2.93, míg az 50-79 éveseknél plusz-mínusz 3,72. (4. ábra)

A specificitás becslése

A 0.93-0.96-os specificitásra vonatkozó adatokat a következő táblázat tartalmazza.

Becsült gyakoriság 100000 ember esetében	429 pozitív eset cellaértékei (l. 1. táblázat)		Becsült specificitás
	a	b	
2.0	97	332	0.93
3.8	184	245	0.95
5.0	243	186	0.96

Diszkusszió

A tumor M2-PK elnevezés az M2-es típusú glikolitikus piruvát kináz izoenzim dimer formájának a szinonimája. (22, 23)Ez az enzim minden proliferáló sejt anyagcseréjére jellemző. A colorektális adenoma vagy rák esetében a tumor M2-PK a székletbe kerül és ott mennyisége könnyen meghatározható egy kereskedelmi forgalomban rendelkezésre álló szendvics ELISA reagenssel. (10, 14-20)

A Tumor M2-PK székletteszt mint vastag és végbélrákra illetve adenomára vonatkozó jó érzékenységgű és specificitású szűrővizsgálat már korábbi tanulmányokban bemutatásra került. (10, 14-20)

Ezekben a munkákban a béldaganatokra vonatkozó specificitás értéke 0.71 és 0.98 között mozgott, (10, 16-20, 41-44) de a résztvevők száma 55 és 982 között volt, ami sokkal kevesebb, mint a jelen vizsgálatunkban szereplő 4845 fő. Az általunk mért 0.93-0.96-os érték közel jár az eddig publikált érték maximumához. Nem ideális, hogy nem állt rendelkezésünkre minden esetben visszajelzés a kolonoszkópia eredményéről, de ez másrészt nem meglepő, hiszen igen sok emberről van szó, és tekintetbe kell vennünk, hogy valamennyien önkéntesek voltak. Mindazonáltal az eredményeink alátámasztják hogy a tumor M2-PK székletteszt a colorektális rák noninvazív, egyszerű, gyors és gazdaságos szűrővizsgálata.

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108
2. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. Cancer screening in the United States, 2007: a review of current guidelines, practices, and prospects. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 90-104.
3. Schmiegel W, Pox C, Adler G et al. Deutschen Gesellschaft für Verdauungs – und Stoffwechselkrankheiten; Deutschen Krebshilfe; Deutschen Krebsgesellschaft; Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie; Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin; Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie; Deutschen Gesellschaft für Pathologie; Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie; Deutschen Gesellschaft für Viszeralchirurgie; Deutschen Röntgengesellschaft; Deutschen vereinten Gesellschaft für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. [S3-guideline conference „Colorectal Cancer“ 2004] *Dtsch Med Wochenschr* 2005 ; 130 Suppl 1: S5-53. Review. German.
4. Rhodes JM. Colorectal cancer screening in the UK: Joint Position Statement by the British Society of Gastroenterology, The Royal College of Physicians & The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. *Gut* 2000; 46: 746-8.
5. Australian Cancer Network Colorectal Cancer Guidelines Revision Committee. *Guidelines for the Prevention, Early Detection and Management of Colorectal Cancer*. Sydney: The Cancer Council Australia & Australian Cancer Network, 2005.
6. Waye JD, Kahn O, Auerbach ME. Complications of colonoscopy and flexible sigmoidoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6: 343-7.
7. Darmkrebs – wenig Resonanz auf Angebot zur Früherkennung. *Ärztezeitung*. 27.10.2004.
8. Macrae FA, St.John DJB. Relationship between patterns of bleeding and hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology* 1982; 82: 891-8.
9. Lieberman DA, Harford WV, Ahnen DJ et al. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001; 345: 555-60.
10. Koss K, Maxton D, Jankowski JA. Faecal dimeric M2 pyruvate kinase in colorectal cancer and polyps correlates with tumour staging and surgical

intervention. *Colorectal Dis* 2008; 10: 244-8.

11. Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: a background paper. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997; 126: 811-22.

12. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE et al. Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-7.

13. Mandel J, Church TR, Ederer F, Bond JH. Effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 434-7.

14. Ewald N, Toepler M, Akinci A et al. Pyruvatkinase M2 (Tumor M2-PK) im Stuhl als Screeningparameter for kolorektale Neoplasien. Eine

Figure 4. Faecal tumour M2-PK levels of volunteers for two age groups 20-49 & 50-79 years

37e

Übersicht über bisher publizierte Daten. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 1313-7.

15. Hardt PD, Toepler M, Ngoumou B et al. Measurement of fecal pyruvate kinase type M2 (Tumor M2-PK) concentrations in patients with gastric cancer, colorectal cancer, colorectal adenomas and controls. *Anticancer Res* 2003; 23(2A): 851-3.

16. Hardt PD, Mazurek S, Toepler M et al. Faecal tumour M2 pyruvate kinase: a new, sensitive screening tool for colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 980-4.

17. McLoughlin R, Shiel E, Sebastian S et al. Tumor M2-PK, a novel screening tool for colorectal cancer. In: Poster Abstracts & Trade Exhibition Book: NCRI Cancer Conference; 2005 Oct 2-5; Birmingham, United Kingdom. London: Callisto, 2005: 202.

18. Tonus C, Neupert G, Sellinger M. Colorectal cancer screening by noninvasive metabolic biomarker fecal tumor M2-PK. *World J Gastroenterol*. 2006, 12: 7007-11.

19. Ewald N, Schaller M, Bayer M et al. Fecal pyruvate kinase-M2 (tumor M2-PK) measurement: a new screening concept for colorectal cancer. *Anticancer Res* 2007; 27: 1949-52.

20. Kumar Y, Tapuria N, Kirmani N et al. Tumour M2-pyruvate kinase: a gastrointestinal cancer marker. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 265-76, review.

21. Hathurusinghe HR, Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Current status of tumor M2 pyruvate kinase (tumor M2-PK) as a biomarker of gastrointestinal malignancy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2714-20, review.

22. Eigenbrodt E, Reinacher M, Scheefers-Borchel U et al. Double role for pyruvate kinase type M2 in the expansion of phosphometabolite pools found in tumor cells. *Crit Rev Oncogenesis* 1992; 3: 91-115.

23. Christofk HR, Van der Heiden MG, Wu N et al. Pyruvate kinase M2 is a phosphotyrosine-binding protein. *Nature* 2008; 452: 181-6.

24. Reinacher M, Eigenbrodt E. Immunohistological demonstration of the same type of pyruvate kinase isoenzyme (M2-PK) in tumors of chicken and rat. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1981; 37: 79-88.

25. Board M, Humm S, Newsholme EA. Maximum activities of key enzymes of glycolysis, glutaminolysis, pentose phosphate pathway and tricarboxylic acid cycle in normal, neoplastic and suppressed cells. *Biochem J* 1990;

265: 503-9.

26. Hacker HJ, Steinberg P, Bannasch P. Pyruvate kinase isoenzyme shift from L-type to M2-type is a late event in hepatocarcinogenesis induced in rats by a choline-deficient/DL-ethionine-supplemented diet. *Carcinogenesis* 1998; 19: 99-107.
27. Christofk HR, Van der Heiden MG et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature* 2008; 452: 230-3.
28. Discher DJ, Bishopric NH, Wu X et al. Hypoxia regulates α -enolase and pyruvate kinase promoters by modulating Sp1/Sp3 binding to conserved GC element. *J Biol Chem* 1998; 273: 26087-93.
29. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O₂ homeostasis. *Curr Opin Genet Dev* 1998; 8: 588-94.
30. Mazurek S, Zwerschke W, Jansen-Durr P et al. Metabolic cooperation between different oncogenes during cell transformation: interaction between activated ras and HPV-16 E7. *Oncogene* 2001; 20: 6891-8.
31. Nishikawa T, Maemura K, Hirata I et al. A simple method of detecting K-ras point mutations in stool samples for colorectal cancer screening using one-step polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism analysis. *Clin Chim Acta* 2002; 318: 107-12.
32. Mazurek S, Boschek B, Hugo F et al. Pyruvate kinase type M2 and its role in tumor growth and spreading. *Semin Cancer Biol* 2005; 15: 300-8.
33. Oremek GM, Teigelkamp S, Kramer W et al. The Pyruvate Kinase Isoenzyme Tumor M2 (Tu M2-PK) as a Tumor Marker for Renal Carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 19: 2599-602.
34. Wechsel HW, Petri E, Bichler KH et al. Marker for renal cell carcinoma (RCC); the dimeric form of pyruvate kinase type M2 (Tu M2-PK). *Anticancer Res* 1999; 19: 2583-90.
35. Lueftner D, Mesterharm J, Akrivakis C et al. Tumor Type M2 Pyruvate Kinase expression in advanced breast cancer. *Anticancer Res* 2000; 20: 5077-82.
36. Schneider J, Morr H, Velcovsky HG et al. Quantitative detection of Tumor M2-pyruvate kinase in plasma of patients with lung cancer in comparison to other lung diseases. *Cancer Detect Prev* 2000; 24: 531-5.
37. Kaura B, Bagga R, Patel FD. Evaluation of the Pyruvate Kinase isoenzyme tumor (Tu M2-PK) as a tumor marker for cervical carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30: 193-6.
38. Ventrucci M, Cipolla A, Racchini C et al. Tumor M2-pyruvate kinase, a new metabolic marker for pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1149-55.
39. Zhang B, Chen JY, Chen DD et al. Tumor type M2 pyruvate kinase expression in gastric cancer, colorectal cancer and controls. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1643-6.
40. Goonetilleke KS, Mason JM, Siriwardana P et al. Diagnostic and prognostic value of plasma tumor M2 pyruvate kinase in periampullary cancer: evidence for a novel biological marker of adverse prognosis. *Pancreas* 2007, 34: 318-24.
41. Naumann M, Schaum B, Oremek GM et al. Faecal pyruvate kinase type M2--a valid screening parameter for colorectal cancer? Preliminary results from a multicenter comparative study. *Dtsch Med Wochenschr*

2004; 129: 1806-7.

42. Vogel T, Driemel C, Hauser A et al. Comparison of different stool tests for the detection of cancer of the colon. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 872-7.

43. Shastri YM, Naumann M, Oremek GM et al. Prospective multicenter evaluation of fecal tumor pyruvate kinase type M2 (M2-PK) as a screening biomarker for colorectal neoplasia. *Int J Cancer* 2006; 119: 2651-6.

44. Haug U, Rothenbacher D, Wentz MN et al. Tumour M2-PK as a stool marker for colorectal cancer: comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2007; 96: 1329-34.

45. Segnan N, Senore C, Andreoni B et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy" – SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1743-72.

46. Liu HH, Wu MC, Peng Y, Wu MS. Prevalence of advanced colonic polyps in asymptomatic Chinese. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4731-4.

Received: 13 August 2008

Accepted: 13 September 2008