

بسمه تعالی



معاونت تحقیقات و فناوری*

"طرح پیشنهادی تحقیق"

عنوان فارسی طرح: شناسایی بیماران و افراد در معرض خطر پولیپوز آدنوماتوز فامیلی و پیامدهای بالینی ناشی از بیماری در یک جامعه ایرانی ۱۳۹۳

عنوان انگلیسی طرح: Identify patients and those at risk for familial adenomatous polyposis and clinical outcomes in a Iranian society from the disease in ۱۳۹۳

کد رهگیری پژوهان: ۶۰۶۹۶

نام و نام خانوادگی مجری / استاد راهنمای اول: محمد حسین صومی

نوع طرح: کاربردی، بنیادی

۱. غیر پایاننامه

۲. پایاننامه

محل اجرای طرح: دانشکده: مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد مرکز تحقیقاتی:**

* نشانی: تبریز - دانشگاه علوم پزشکی تبریز - سازمان مرکزی شماره ۲ - معاونت تحقیقات و فناوری - تلفن: ۳۳۳۵۷۳۱۴
 ** در صورتی که طرح تحقیقاتی پایاننامه ای، در یکی از مراکز تحقیقاتی دانشگاه انجام خواهد شد قبل از ارسال طرح به دانشکده مربوطه، تایید اولیه مرکز ذیربط ضروری است. بدیهی است ذکر آدرس دقیق مرکز تحقیقات محل اجرای طرح برای نفر اول یا نویسنده مسئول مقاله / مقالات حاصل الزامی است.

قسمت اول

۱- اطلاعات مربوط به مجری / استاد راهنما :

نام و نام خانوادگی	محمد حسین صومی
نام پدر	محمد علی

کد ملی	۵۶۷۹۸۳۹۵۵۵
نشانی و تلفن محل کار	مرکز آموزشی درمانی امام رضا (ع) -
مرتبه علمی	استاد
رشته تحصیلی و تخصصی	دکتری تخصصی PhD - گوارش و کبد بالغین
تاریخ دریافت تاییدیه کار با حیوانات آزمایشگاهی (مدت اعتبار ۵ سال)	
شماره حساب بانک رفاه	۱۴۰۸۱۳۵۰
تلفن همراه	۰۹۱۴۳۱۳۶۴۶۰
پست الکترونیک	mhosseinsina@yahoo.com

۲- جدول مشخصات دانشجوی (در صورتی که طرح پایاننامه است تکمیل جدول زیر الزامی است)

نام و نام خانوادگی دانشجوی	سید کاظم میری نژاد
مقطع و رشته تحصیلی	دکتری تخصصی PhD - ژنتیک پزشکی
دانشکده	بیماری های گوارش و کبد مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد
دانشگاه	دانشگاه علوم پزشکی تبریز
تلفن همراه	۰۹۱۴۱۰۰۱۴۵۲
پست الکترونیک	mirinezhad@gmail.com

۳- راهنمای تکمیل طرح پیشنهادی تحقیق را مطالعه کردم و آنها را رعایت میکنم.

[Link راهنمای تکمیل طرح پیشنهادی تحقیق](#)

۴- لیست پژوهش های مرتبط با موضوع طرح پیشنهادی که مجری / استاد راهنما در آن مشارکت داشته است:

عنوان طرح	نام مجری	نوع مشارکت	زمان شروع	درصد پیشرفت کار	ملاحظات
-----------	----------	------------	-----------	-----------------	---------

قسمت دوم

۱- خلاصه مشخصات طرح

نام و نام خانوادگی مجری / استاد راهنما:	محمد حسین صومی
نوع مطالعه	بررسی مقطعی (Cross Sectional)
اولویت طرح	پیشگیری و اپیدمیولوژی سرطان های شایع
نوع طرح	کاربردی، بنیادی
عنوان طرح: شناسایی بیماران و افراد در معرض خطر پولیپوز آدنوماتوز فامیلی و پیامدهای بالینی ناشی از بیماری در یک جامعه ایرانی ۱۳۹۳	
Title: Identify patients and those at risk for familial adenomatous polyposis and clinical outcomes in a Iranian society from the disease in ۱۳۹۳	

محل یا محل های اجرای طرح (دانشکده/مرکز تحقیقاتی):	بیماری های گوارش و کبد
مدت اجرای طرح (بر حسب ماه):	۴۸ ماه
هزینه کلی طرح (به ریال):	۱۵۰,۰۰۰,۰۰۰ ریال

خلاصه روش اجرا:

پرونده تمام بیماران با تشخیص پولیپهای متعدد و سرطان کولو رکتال مراجعه کننده به مراکز در مانی در طی سالهای ۱۳۸۵ تا آخر سال ۱۳۹۴ بمدت ۱۰ سال مطالعه و از بین آنها با موارد مشکوک و یا تشخیصی پولیپوز آدنوماتوز فامیلی مصاحبه انجام گرفته و شجره نامه رسم خواهد شد . و سپس اقدام به مشاوره با بستگان درجه یک بیمار و اخذ شرح حال خواهد شد و جهت شناسایی پیشگیری دعوت به آندوسکوپی و کولونوسکوپی خواهند شد و همزمان بعد از کسب رضایتنامه اخلاقی ۳ CC خون دریافت شده پس از استخراج DNA وانجام واکنش PCR ، تعیین توالی نمونه و در نهایت آنالیز سکانسها انجام خواهد شد. افراد مبتلا جهت درمان و یا معاینات دوره ای معرفی و تا اتمام زمان مطالعه پیگیری خواهند شد.

چکیده انگلیسی طرح:

Identify patients and those at risk for familial adenomatous polyposis and clinical outcomes in a Iranian society from the disease in 1393

نوآوری و ضرورت اجرای طرح:

سرطان روده بزرگ به عنوان یک بیماری شایع و کشنده و در عین حال یکی از معدود سرطان های کاملاً قابل پیشگیری بوده و دومین علت مرگ در اثر سرطان ها را به خود اختصاص داده است(۱) که در بسیاری از کشورهای پیشرفته ، موارد بروز و مرگ سرطان روده بزرگ در اثر غربالگری های منظم این بیماری کاهش داشته است (۲) . آمارها نشان می دهد شیوع سرطان روده بزرگ در کشور ما رو به افزایش بوده و به عنوان یکی از مهمترین سرطان ها در هر دو جنس مطرح است(۳). و در استان آذربایجانشرقی سرطان کولون و رکتوم پنجمین سرطان شایع در هر دو جنس میباشد (۴). اکثر موارد سرطان روده بزرگ از نوع تک گیر بوده و بعد از ۵۰ سالگی بروز می کند (۵). ولی بعضی موارد ارثی است از جمله پولیپوز آدنوماتوز فامیلیال (اتوزومال غالب) که با منشاء ژنتیکی و در سنین پائین تر افراد را مورد تهدید قرار می دهند و حدود ۱ درصد سرطان های روده بزرگ را در کشورهای غربی تشکیل می دهد (۶,۷). با در نظر گرفتن اینکه درمان این نوع بیماریها هزینه های بالایی را مطلبد و همچنین پیش آگهی خوبی نیز ندارد در نتیجه ، پیشگیری تنها راه کنترل این بیماری در وضعیت موجود میباشد. با توجه به محدودیت منابع ، بنظر ، شناسایی و پیشگیری ، در گروهی از این بیماران (FAP) میتواند از تعداد افراد مبتلا به سرطان روده بزرگ و همچنین از بار این بیماری هر چند

اندک در منطقه کاهش دهد. با این هدف مطالعه حاضر بر شناسایی افراد بیمار و در معرض خطر و معرفی راه کارهای درمانی برای بیماران مبتلا به پولیپوز آدنوماتوز فامیلی در این استان طراحی شده است.

۲- مشخصات افراد

نام و نام خانوادگی	شغل	درجه علمی و رشته تحصیلی	نقش*	نحوه همکاری**	کل ساعات کار برای طرح	حق الزحمه در ساعت (ریال)	جمع (ریال)	گواهی شرکت در کارگاه های اخلاق	تاریخ دریافت تاییدیه کار با حیوانات آزمایشگاهی (مدت اعتبار ۵ سال)	امضا
مجری و همکاران طرح										
محمد حسین صومی		دکتری فوق تخصصی بالینی - گوارش و کبد بالغین	استاد راهنمای اول (آموزشی)	طراحی مطالعه، انتخاب بیماران، درمان بیماران، آندوسکوپی و کولونوسکوپی بیماران، کمک در نوشتن مقاله	۱۵۰	۰	۰	مشاهده		
مرتضی جبارپور بنیادی		دکتری تخصصی PhD - ژنتیک پزشکی	مشاور		۲۰	۰	۰	مشاهده		
سوسن میرنجدگرامی		کارشناسی ارشد - بیوشیمی	همکار اصلی		۱۰۰	۴۰,۰۰۰	۴,۰۰۰,۰۰۰	مشاهده		
سید کاظم میری نژاد		دکتری تخصصی پژوهشی محور - ژنتیک پزشکی	دانشجوی مالک پایان نامه		۶۰۰	۰	۰	مشاهده		

		مشاهده	۰	۰	۲۰		مشاور	دکتری فوق تخصصی بالینی - گوارش و کبد بالغین		سید یعقوب مودب
سایر افراد										
			۵,۲۰۰,۰۰۰	۴۰,۰۰۰	۱۳۰			-		کارشناس آزمایشگاه
			۵,۴۰۰,۰۰۰	۴۰,۰۰۰	۱۳۵			-		بایگان مدارک پزشکی
جمع هزینه (ریال): ۱۴,۶۰۰,۰۰۰			<p>* نقش: در طرح پایاننامه ای: استاد راهنما / یا مشاور / دانشجو و در طرح غیر پایاننامه ای: مجری / همکار اصلی / همکار مشخص شود.</p> <p>**نحوه همکاری: بطور دقیق و به تفکیک برای هر یک از افراد در ارتباط با اجرای طرح / پایاننامه ذکر گردد.</p>							

۳- مقدمه، بیان مسئله و ضرورت اجرای طرح:

سرطان روده بزرگ به عنوان یک بیماری شایع و کشنده و در عین حال یکی از معدود سرطان های کاملاً قابل پیشگیری بوده و دومین علت مرگ در اثر سرطان ها را به خود اختصاص داده است (۱) که در بسیاری از کشورهای پیشرفته ، موارد بروز و مرگ سرطان روده بزرگ در اثر غربالگری های منظم این بیماری کاهش داشته است (۲) . آمارها نشان می دهد شیوع سرطان روده بزرگ در کشور ما رو به افزایش بوده و به عنوان یکی از مهمترین سرطان ها در هر دو جنس مطرح است (۳). و در استان آذربایجان شرقی سرطان کولون و رکتوم پنجمین سرطان شایع در هر دو جنس میباشد (۴).

اکثر موارد سرطان روده بزرگ از نوع تک گیر بوده و بعد از ۵۰ سالگی بروز می کند (۵). ولی بعضی موارد ارثی است از جمله پولیپوز آدنوماتوز فامیلیال (اتوزومال غالب) که با منشاء ژنتیکی و در سنین پائین تر افراد را مورد تهدید قرار می دهند و حدود ۱ درصد سرطان های روده بزرگ را در کشورهای غربی تشکیل می دهد (۶,۷). با در نظر گرفتن اینکه درمان این نوع بیماریها هزینه های بالایی را مطالبه و همچنین پیش آگهی خوبی نیز ندارد در نتیجه ، پیشگیری تنها راه کنترل این بیماری در وضعیت موجود میباشد. با توجه به محدودیت منابع ، بنظر ، شناسایی و پیشگیری ، در گروهی از این بیماران (FAP) میتواند از تعداد افراد مبتلا به سرطان روده بزرگ و همچنین از بار این بیماری هرچند اندک در منطقه کاهش دهد. با این هدف مطالعه حاضر بر شناسایی افراد بیمار و در معرض خطر و معرفی راه کارهای درمانی برای بیماران مبتلا به پولیپوز آدنوماتوز فامیلی در این استان طراحی شده است.

• اپیدمیولوژی پولیپوز آدنوماتوز فامیلی (FAP)

تخمین زده می شود که از هر ۱۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰ تولد زنده یک نفر مبتلا به این بیماری باشد. و مسئول نزدیک به ۱٪ از تمام سرطانهای روده بزرگ در ایالات متحده بوده و توزیع آن در سراسر جهان بین دو جنس یکسان میباشد(۸).

• ژنتیک

بیماری ژنتیکی با الگوی اتوزومی غالبی است که نفوذ تقریباً صد درصد دارد و در نتیجه جهش در سلولهای دودمان جنسی (Germ-line cells) در ژن آدنوماتوز پولیپوزیس کلی (APC) رخ می دهد. ژن APC بر روی بازوی بلند کروموزوم ۵(q۲۱-q۲۲) واقع شده و ۱۵ اگزون و ۸۵۳۸ نوکلئوتید داراست. ژن APC یک ژن سرکوبگر تومور میباشد و پروتئینی با ۲۸۴۳ اسیدامینه تولید میکند. این پروتئین نقش مهمی در چسبندگی سلولها، انتقال سیگنالها و فعالیت نسخه برداری دارد. جهش در این ژن در ۸۰ تا ۹۰ درصد خانواده های دارای FAP گزارش شده است(۹).

• تظاهرات بالینی

این بیماری با حضور بیش از یکصد پولیپ آدنوماتوزی در روده بزرگ و رکتوم شناخته می شود. و بیماران معمولاً با خونریزی از دستگاه گوارش ، درد شکم و اسهال مراجعه میکنند اما اکثراً بدون علامت بوده و زمانی که علائم سرطان روده بزرگ بروز کند ، شناخته میشوند(۱۰).

پولیپوز آدنوماتوز فامیلی کلاسیک - FAP کلاسیک با حضور بیش از ۱۰۰ پولیپ آدنوماتوز مشخص میشود و در صورت پیشرفت تعداد پولیپها میتواند تا صدها هزار پولیپ در کولورکتال افزایش یابد. این افزایش معمولاً در دهه دوم و سوم زندگی اتفاق میافتد. متوسط سن ظهور پولیپ در ۱۶ سالگی است اما میتوان بین سن ۸ تا ۳۴ سالگی نیز مشاهده نمود. سرطان روده بزرگ در صورت عدم تشخیص بیماری در ۱۰۰ درصد موارد تا سن ۴۵ سالگی اتفاق میافتد. با توجه به وجود پولیپهای فراوان در سنین پائین خطر ابتلا به سرطان روده افزایش داشته و همواره در طول زمان یک یا چند عدد از این پولیپها سرطانی میشوند (۱۱).

پولیپوز آدنوماتوز فامیلی ضعیف شده - این گروه در واقع یک نوع ملایم تر از FAP هستند با میانگین سن تشخیص ۴۴ سال ، که تعداد پولیپهای روده بزرگ آنها بیش از ۱۰ تا ۲۰ عدد کمتر از ۱۰۰ عدد می باشد (۱۶-۱۲). در این افراد نیز خطر ایجاد سرطان روده بزرگ بسیار زیاد است (۸۰ درصد) اما در مقایسه با نوع کلاسیک متوسط سن ابتلا به سرطان در این نوع بالا (۵۶ سال) میباشد. اینها در معرض خطر ایجاد پولیپهای معده و اثنی عشر نیز می باشند (۱۸-۱۶).

تظاهرات خارج رودهای -

هیپر تروفی مادرزادی پوشش رنگی شبکیه :

Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium

در مطالعه گارزون و همکاران هیپرتروفی مادرزادی اپیتلیوم رنگدانه ای شبکیه در ۲۳ نفر از ۵۵ نفر (۶۵.۷٪) وجود داشت. یعنی از بین تظاهرات خارج رودهای فقط بین فونوتیپ هیپرتروفی مادرزادی اپیتلیوم رنگدانه ای شبکیه و ژنوتیپ ارتباط آماری وجود داشت. و نشان داده شد که ثبت بیماران با تشخیص بالینی (علامت دار) ، تشخیص ژنتیکی افراد در معرض خطر را تسهیل کرده و فرصت اقدامات پیشگیرانه را فراهم مینماید و در نتیجه باعث کاهش ابتلا به سرطان کولورکتال و افزایش میزان بقا خواهد بود. (۱۹).

، تومورهای دسموئیدی (Desmoid tumors) ، آدنوما (Adenoma) و کارسینوما (Carcinoma) در معده ، هپاتوبلاستوما (Hepatoblastoma) ، تومورهای استخوانی ، تومورهای بافت نرم و تومورهای سایر اندامها میباشد (۲۰).

• **واریانهای پولیپوز آدنوماتوز فامیلی**

سندرم گاردنر - حالتی را که در آن پولیپوز آدنومایی فامیلی با تشکیل تومورهای خوش خیم در سایر نواحی بدن، (شامل تومورهای دسموئید ، کیست سباسه یا اپیدرموئید کیست ، لیپومها ، استئوما - بخصوص در فک پائین ، ضایعات بافت نرم بخصوص فیبروماتوزیس ، اختلالات دندان از جمله دندان های اضافی ، پولیپ غده ای تنه معده و هیپر تروفی مادرزادی پوشش رنگی شبکیه) همراه باشد 'سندرم گاردنر' گویند(۲۱).

سندرم تروکات - افراد مبتلا به این سندروم علاوه از ویژگیهای FAP تومور مغزی نیز دارند.

• ویژگیهای آزمایشگاهی

بیماران مبتلا به FAP هیچ یا فته غیر طبیعی آزمایشگاهی ندارند اما برخی به علت خونریزیهای گوارشی دچار آنمی فقر آهن میشوند(۲۲).

• تشخیص

پولیپوز آدنوماتوز فامیلی با وجود بیش از ۱۰ عدد پولیپ روده بزرگ در کولونوسکوپی تشخیص داده میشود صرف نظر از اینکه کولونوسکوپی برای شناسایی و یا بدنبال تظاهرات بالینی از جمله خونریزی از دستگاه گوارش ، درد شکم و یا اسهال ویا برای پی گیری انجام گرفته باشد.

بیماران با FAP ضعیف شده در سنین بالاتر نسبت به FAP شناخته میشوند و ممکن است بدون علامت بوده و در طی شناسایی و پیگیری تشخیص داده شوند. برای تشخیص قطعی پولیپوز آدنوماتوز فامیلی یافتن جهش در سلولهای دودمان جنسی (Germ-line)

cells) مورد نیاز است . این آزمایش برای افرادی که در طول عمر خود ۱۰ عدد و یا بیشتر پولیپ داشته باشند نیز مورد نیاز است (۲۳-۲۵).

داشتن تعداد زیاد پولیپ و سابقه فامیلی قوی از پولیپوزیس احتمال وقوع FAP را زیاد میکند. مشاوره ژنتیک باید قبل از آزمایش ژنتیکی انجام شده باشد (۲۶). اگر هیچ جهشی یافته نشود دیگر ژن های همراه از جمله MUYHH باید مد نظر باشد (۲۷). اگر جهشی پیدا شود ، تست ژنتیکی خاص همان جهش باید در افراد در معرض خطر نیز انجام گیرد که شامل دو نسل میباشد (F۲،F۱) . علاوه بر این ، بستگان درجه دوم را نیز در صورتی که فرد واسط بین دو نسل به هر علتی آزمایش نشده باشد و یا در قید حیات نباشد میتوان مورد ارزیابی ژنتیکی قرار داد. در کودکان در معرض خطر آزمایش ژنتیکی را از حدود سن ۱۰ سالگی میتوان انجام داد (۲۵). انجام آزمایش ژنتیکی قبل از ۱۰ سالگی توصیه نمیشود زیرا در مدیریت بالینی بیماری تغییری نخواهد داد. مگر در حالت استثنا زمانی که در خانواده ای مورد نادر FAP ویا سرطان روده بزرگ زیر ۲۰ سال سن وجود داشته باشد در این گونه موارد توصیه میشود که شروع آزمایش ژنتیک ۱۰ سال قبل از ابتلا یا تشخیص مورد (پرو باند) انجام گیرد (۲۸). آزمایش ژنتیک قبل از تولد و تشخیص ژنتیکی پیش از لانه گزینی به طور خاص (PGD) باید به عنوان گزینه های در بیماران FAP در سن باروری مورد بحث قرار گیرد (۲۹).

:Multiple adenomatous polyposis (MAP)

در پولیپهای آدنوم چندگانه ایکه (MAP) همراه آن جهش ژن MUTYH وجود دارد تعداد پولیپ از چند عدد تا چند صدتا میتواند باشد اما در این مورد سابقه خانوادگی پولیپ یا سرطان روده بزرگ معمولاً الگوی اتوزومال غالب را نشان نمی دهد زیرا MAP یک بیماری با الگوی توارث اتوزومال مغلوب میباشد. افراد با پولیپ آدنوماتوز خانوادگی ضعیف شده (AFAP) ویا پولیپ آدنوم چند گانه (MAP) را به سختی از سندرم لینچ یا آدنوم تک گیر (اسپورادیک) میتوان در بالین تشخیص داد. تنها با آزمایش ژنتیک بطور قطعی می توان در بین این سه بیماری تشخیص افتراقی داد ، اگر چه الگوی اتوزومال غالب در MAP بعید است. در آزمایش ژنتیک بیماران FAP توسط جهش سلولهای دودمان جنسی در ژن APC و در بیماران MAP با جهش دو آلی در ژن MUTYH، و در سندروم لینچ جهش سلولهای دودمان جنسی در ژن ترمیم جفت ناجور (DNA (Miss Match Repair) مشخص میشوند (۲۸) .

Shilpa Grover و همکاران در یک مطالعه مقطعی به منظور تعیین فراوانی جهش ژن APC و MUTYH در ۸۶۷۶ نفر با سابقه قبلی و یا فامیلی مطرح کننده سندرم پولیپوز تحت آزمایش کلینیکی ژنتیکی قرار گرفتند. نتایج شرح ذیل بود:

Polyp	APC mutation %	MUTYH mutation %	NO mutation %
(classic polyposis) > 1000	80	2	-
100 to 999 (classic polyposis)	56	8	34
(attenuated polyposis) 20 to 99	10	7	81
10 to 19	5	4	-

در تعداد قابل توجهی از افراد با آدنوم متعدد روده بزرگ هیچ جهش در APC و یا ژن MUTYH، دیده نمیشود و این همراهی ژن ناشناس در ارتباط با آدنوم کولورکتال چندگانه را نشان می دهد (۲۸).

۴- ذینفعان نتایج طرح (بیمار/ صنعت/ جامعه/ سیاستگزاران /.....) بصورت کامل توضیح داده شود.

۵- تعریف واژه های اختصاصی:

فنوتیپ: خصوصیات قابل مشاهده یا صفت یک ارگانیسم است.
ژنوتیپ: اطلاعاتی است که در ژنوم سلول های موجودات زنده وجود دارد. این اطلاعات بر روی کروموزوم های داخل هسته یوکاریوت ها وجود دارد.
(PCR (Polymerase Chain Reaction): تکثیر گزینشی یک قطعه ی ویژه از DNA یا توالی بازی مشخصی است.
تعیین توالی: تعیین نمودن ترتیب قرارگیری کدهای ژنتیکی کروموزومها است .
جهشهای ژنتیکی: یک جهش به عنوان یک تغییر وراثتی یا تغییر در مواد ژنتیکی تعریف می شود.

۶- فرضیات طرح :

۱. فراوانی بیماران مبتلا به FAP در جامعه پژوهش چقدر است؟

۲. فراوانی موتاسیون ژن APC در بیماران با پولیپهای متعدد روده بزرگ در جامعه پژوهش چقدر است؟

۳. فراوانی سرطان کولورکتال در افراد مبتلا به FAP چقدر است؟

۴. میزان بقا ۵ ساله افراد مبتلا به FAP چند درصد است؟

۵. فراوانی FAP در افراد در معرض خطر چقدر است؟

۷- اهداف طرح (با توجه به مقدمه و بصورتی که قابل ارزیابی و اندازه گیری باشند، مشخص شود).

الف) هدف کلی طرح (اصولاً در برگرنده کل عنوان طرح است):

شناسایی بیماران و افراد در معرض خطر پولیپوز آدنوماتوز فامیلی و پیامدهای بالینی ناشی از بیماری در یک جامعه ایرانی
۱۳۹۳

ب) اهداف اختصاصی طرح :

۱. تعیین فراوانی FAP در جامعه پژوهش.

فراوانی جهش ژن FAP در افراد با تشخیص کلینیکی APC.

۱. فراوانی سرطان کولورکتال در افراد مبتلا به FAP.

میزان بقا ۵ ساله افراد مبتلا به FAP

۱. فراوانی FAP در افراد در معرض خطر

۸- روش اجرا (جمعیت هدف، معیارهای ورود و خروج، توصیف دقیق گروههای مورد مطالعه، حجم نمونه و روش نمونه گیری / گردآوری، روش تحلیل داده ها):

جمعیت هدف، معیارهای ورود و خروج (Inclusion, Exclusion Criteria)، توصیف دقیق گروههای مورد مطالعه، حجم نمونه و روش نمونه گیری (Sampling)

مطالعه پیش رو از نوع توصیفی-تحلیلی و کوهورت است که شامل بررسی پرونده ها (گذشته نگر)، بیماران مراجعه کننده و افراد در معرض خطر (آینده نگر) خواهد بود.

پرونده تمام بیماران با تشخیص پولیپهای متعدد و سرطان کولو رکتال مراجعه کننده به مراکز در مانی طی سالهای ۱۳۸۴ تا آخرسال جاری (۱۳۹۳) مطالعه و از بین آنها با موارد مشکوک و یا تشخیصی پولیپوز آدنوماتوز فامیلی مصاحبه انجام گرفته و شجره نامه رسم خواهد شد. سپس اقدام به مشاوره با بستگان درجه یک بیمار و اخذ شرح حال خواهد شد و جهت شناسایی پیشگیری دعوت به آندوسکوپی و کولونوسکوپی خواهند شد و همزمان بعد از کسب رضایتنامه اخلاقی ۳cc خون دریافت شده پس از استخراج DNA و انجام واکنش PCR، تعیین توالی نمونه و در نهایت آنالیز سکانسها انجام خواهد شد. افراد مبتلا جهت درمان و یا معاینات دوره ای معرفی و تا اتمام زمان مطالعه پیگیری خواهند شد.

معیارهای ورود به مطالعه :

• وجود 10 یا بیشتر پولیپ در کولورکتال

- وجود یک سابقه فامیلی FAP و پولیپهای متغییر

معیارهای خروج از مطالعه :

- عدم رضایت در مشارکت طرح
- تعداد پولیپ کمتر از 10 عدد و نداشت سابقه فامیلی سرطان کلورکتال و پولیپوز آدنوماتوز فامیلی

تعیین حجم نمونه - بصورت تمام شماری خواهد بود یعنی تمام بیماران ۸ سال گذشته و ۲ سال پیش رو مراجعه کنندگان به مراکز درمانی با تشخیص پولیپهای متعدد و افراد در معرض خطر (بستگان بیمار) وارد مطالعه خواهند شد. تخمین زده میشود که حداقل ۱۰۰ مورد جمع آوری گردد.

۹- توضیحات تکمیلی اهداف اختصاصی:

- برای هر کدام از اهداف اختصاصی با روش اجرا، متغیرها و یا روش آنالیز آماری یکسان، متن و جدول مشترک آورده شود در غیر اینصورت جداگانه نوشته شود.

عنوان هدف اختصاصی شماره یک :

۱. تعیین فراوانی FAP در جامعه پژوهش.

الف) خلاصه روش اجرا هدف اختصاصی یک: (توصیف دقیق گروههای مورد مطالعه، تعداد نمونه هر گروه، نحوه انجام تحقیق یا آزمایش):

پرونده تمام بیماران با تشخیص پولیپهای متعدد و سرطان کولو رکتال مراجعه کننده به مراکز در مانی طی سالهای ۱۳۸۴ تا آخر سال جاری (۱۳۹۳) مطالعه و از بین آنها با موارد مشکوک و یا تشخیصی پولیپوز آدنوماتوز فامیلی مصاحبه انجام گرفته و شجره نامه رسم خواهد شد . سپس اقدام به مشاوره با بستگان درجه یک بیمار و اخذ شرح حال خواهد شد و جهت شناسایی پیشگیری دعوت به آندوسکوپی و کولونوسکوپی خواهند شد

جدول متغیرهای هدف اختصاصی یک (Variables): پیرو مصوبه شورای پژوهشی دانشگاه، در پروپوزال پایان نامه ها و طرح های تحقیقاتی وارد نمودن جدول متغیرها مورد نیاز نمی باشد.

متغیر ها	نوع مقیاس	نوع متغیر	روش کنترل / ارزیابی	تعریف علمی متغیر(در صورت نیاز)
----------	-----------	-----------	---------------------	--------------------------------

ب) توضیح کامل روش تجزیه و تحلیل آماری داده ها هدف اختصاصی یک:

داده های بدست از مطالعه با استفاده از روشهای آمار توصیفی (فراوانی – درصد و میانگین -انحراف معیار) و آزمون مقایسه نسبتها با استفاده از نرم افزار SPSS.17 مورد بررسی و تجزیه تحلیل آماری قرار خواهد گرفت. در این مطالعه مقدار p کمتر از 0.05. از لحاظ آماری معنی دار تلقی خواهد شد.

عنوان هدف اختصاصی شماره دو:

فراوانی جهش ژن FAP در افراد با تشخیص کلینیکی APC.

الف) خلاصه روش اجرا هدف اختصاصی دو: (توصیف دقیق گروههای مورد مطالعه، تعداد نمونه هر گروه، نحوه انجام تحقیق یا آزمایش):

پرونده تمام بیماران با تشخیص پولیپهای متعدد و سرطان کولو رکتال مراجعه کننده به مراکز در مانی طی سالهای ۱۳۸۴ تا آخر سال جاری (۱۳۹۳) مطالعه و از بین آنها با موارد مشکوک و یا تشخیصی پولیپوز آدنوماتوز فامیلی مصاحبه انجام گرفته و شجره نامه رسم خواهد شد. سپس اقدام به مشاوره با بستگان درجه یک بیمار و اخذ شرح حال خواهد شد و جهت شناسایی پیشگیری دعوت به آندوسکوپی و کولونوسکوپی خواهند شد

ب) توضیح کامل روش تجزیه و تحلیل آماری داده ها هدف اختصاصی دو:

داده های بدست از مطالعه با استفاده از روشهای آمار توصیفی (فراوانی – درصد و میانگین -انحراف معیار) و آزمون مقایسه نسبتها با استفاده از نرم افزار SPSS.17 مورد بررسی و تجزیه تحلیل آماری قرار خواهد گرفت. در این مطالعه مقدار p کمتر از 0.05. از لحاظ آماری معنی دار تلقی خواهد شد.

عنوان هدف اختصاصی شماره سه:

۱. فراوانی سرطان کولورکتال در افراد مبتلا به FAP.

الف) خلاصه روش اجرا هدف اختصاصی سه: (توصیف دقیق گروههای مورد مطالعه، تعداد نمونه هر گروه، نحوه انجام تحقیق یا آزمایش):

پرونده تمام بیماران با تشخیص پولیپهای متعدد و سرطان کولو رکتال مراجعه کننده به مراکز در مانی طی سالهای ۱۳۸۴ تا آخر سال جاری (۱۳۹۳) مطالعه و از بین آنها با موارد مشکوک و یا تشخیصی پولیپوز آدنوماتوز فامیلی مصاحبه انجام گرفته و شجره نامه رسم خواهد شد. سپس اقدام به مشاوره با بستگان درجه یک بیمار و اخذ شرح حال خواهد شد و جهت شناسایی پیشگیری دعوت به آندوسکوپی و کولونوسکوپی خواهند شد

ب) توضیح کامل روش تجزیه و تحلیل آماری داده ها هدف اختصاصی سه:

داده های بدست از مطالعه با استفاده از روشهای آمار توصیفی (فراوانی – درصد و میانگین -انحراف معیار) و آزمون مقایسه نسبتها با استفاده از نرم افزار SPSS.17 مورد بررسی و تجزیه تحلیل آماری قرار خواهد گرفت. در این مطالعه مقدار p کمتر از 0.05. از لحاظ آماری معنی دار تلقی خواهد شد.

عنوان هدف اختصاصی شماره چهار :

میزان بقا ۵ ساله افراد مبتلا به FAP

الف) خلاصه روش اجرا هدف اختصاصی چهار: (توصیف دقیق گروههای مورد مطالعه، تعداد نمونه هر گروه، نحوه انجام تحقیق یا آزمایش):

پرونده تمام بیماران با تشخیص پولیپهای متعدد و سرطان کولو رکتال مراجعه کننده به مراکز در مانی طی سالهای ۱۳۸۴ تا آخر سال جاری (۱۳۹۳) مطالعه و از بین آنها با موارد مشکوک و یا تشخیصی پولیپوز آدنوماتوز فامیلی مصاحبه انجام گرفته و شجره نامه رسم خواهد شد. و سپس اقدام به مشاوره با بستگان درجه یک بیمار و اخذ شرح حال خواهد شد و جهت شناسایی پیشگیری دعوت به آندوسکوپی و کولونوسکوپی خواهند شد

ب) توضیح کامل روش تجزیه و تحلیل آماری داده ها هدف اختصاصی چهار:

تحلیل بقا با استفاده از نمودارهای کاپلان مایر و مقایسه میانگینها با استفاده از آزمون Breslow یا آزمون Log rank مورد بررسی و تجزیه تحلیل آماری قرار SPSS.17 و گزارش نسبت شانس با ۹۵٪ فاصله اطمینان و با استفاده از نرم افزار 05. کمتر از p خواهد گرفت. در این مطالعه مقدار از لحاظ آماری معنی دار تلقی خواهد شد.

عنوان هدف اختصاصی شماره پنج :

۱. فراوانی FAP در افراد در معرض خطر

الف) خلاصه روش اجرا هدف اختصاصی پنج: (توصیف دقیق گروههای مورد مطالعه، تعداد نمونه هر گروه، نحوه انجام تحقیق یا آزمایش):

پرونده تمام بیماران با تشخیص پولیپهای متعدد و سرطان کولو رکتال مراجعه کننده به مراکز در مانی طی سالهای ۱۳۸۴ تا آخر سال جاری (۱۳۹۳) مطالعه و از بین آنها با موارد مشکوک و یا تشخیصی پولیپوز آدنوماتوز فامیلی مصاحبه انجام گرفته و شجره نامه رسم خواهد شد. و سپس اقدام به مشاوره با بستگان درجه یک بیمار و اخذ شرح حال خواهد شد و جهت شناسایی پیشگیری دعوت به آندوسکوپی و کولونوسکوپی خواهند شد

ب) توضیح کامل روش تجزیه و تحلیل آماری داده ها هدف اختصاصی پنج:

داده های بدست از مطالعه با استفاده از روشهای آمار توصیفی (فراوانی – درصد و میانگین -انحراف معیار) و آزمون مقایسه نسبتها با استفاده از نرم افزار SPSS.17 مورد بررسی و تجزیه تحلیل آماری قرار خواهد گرفت. در این مطالعه مقدار p کمتر از 05. از لحاظ آماری معنی دار تلقی خواهد شد.

جدول متغیرهای مشترک بین اهداف (Variables): پیرو مصوبه شورای پژوهشی دانشگاه، در پروپوزال پایان نامه ها و طرح های تحقیقاتی وارد نمودن جدول متغیرها مورد نیاز نمی باشد.

متغیرها	نوع مقیاس	نوع متغیر	روش کنترل / ارزیابی	تعریف علمی متغیر(در صورت نیاز)
---------	-----------	-----------	---------------------	--------------------------------

۱۰- ملاحظات اخلاقی (هر طرحی بسته به نوع مطالعه، ملاحظات خاص خود را دارد که بر اساس دستور العمل کمیته منطقه ای اخلاق بایستی مد نظر قرار گیرد- در صورت نیاز فرم رضایتنامه آگاهانه تکمیل گردد لازم به ذکر است شروع مراحل اجرایی پژوهش تنها پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق میسر خواهد بود)

توضیحات مجری:

□ راهنمای کدهای اخلاق در پژوهش را مطالعه کردم و آنها را رعایت میکنم.
[Link](#) به کدهای مربوطه اخلاق در پژوهش های علوم پزشکی

۱۱- جدول زمانی مراحل اجرا طرح (GANTT CHART)

ردیف	شرح هر یک از فعالیتهای اجرایی طرح به تفکیک	طول مدت (ماه)
------	--	---------------

۱۲- هزینه آزمایشها و خدمات تخصصی که توسط موسسات دیگر صورت می گیرد:

موضوع آزمایشات و یا خدمات تخصصی	مرکز ارائه دهنده خدمات	تعداد کل دفعات	هزینه برای هر دفعه (ریال)	جمع (ریال)
تهیه پرایمر، تعیین توالی	آزمایشگاه تشخیص ژنتیک	۱۵۰	۳۵۰,۰۰۰	۵۲,۵۰۰,۰۰۰
جمع هزینه های آزمایشات و خدمات تخصصی (ریال):				۵۲,۵۰۰,۰۰۰

۱۳- جدول هزینه های وسایل و مواد:

نام وسایل و یا مواد مصرفی	نام محل تهیه	تعداد یا مقدار لازم	مبلغ واحد (ریال)	کل مبلغ (ریال)
میکرو تیوپ ۰.۲، ۰.۵، ۱.۵		۲۰۰	۲,۲۰۰,۰۰۰	۴,۴۰۰,۰۰۰
سر سمپلر زرد، آبی، کریستالی		۱۰۰	۲,۰۰۰,۰۰۰	۲,۰۰۰,۰۰۰
لکل ۱۰۰ درصد		۱۰۰	۴,۰۰۰,۰۰۰	۴,۰۰۰,۰۰۰
نوکلئوتید dNTP		۱۰۰	۴,۰۰۰,۰۰۰	۴,۰۰۰,۰۰۰
پرایمر		۳۰۰	۳۰,۰۰۰	۹۰,۰۰۰
آنزیم DNA Polymeras		۱۰۰	۳,۰۰۰,۰۰۰	۳,۰۰۰,۰۰۰
Protein ladder		۱۰۰	۵,۵۰۰,۰۰۰	۵,۵۰۰,۰۰۰
آگارز		۱۰۰	۱۰,۰۰۰,۰۰۰	۱۰,۰۰۰,۰۰۰
اتیدیوم بروماید		۱۰۰	۴,۰۰۰,۰۰۰	۴,۰۰۰,۰۰۰
Safe Stain		۲۰۰	۵۰۰,۰۰۰	۱,۰۰۰,۰۰۰
جمع کل (ریال)				۳۷,۹۹۰,۰۰۰

۱۴- سایر هزینه ها:

موضوع هزینه	توضیح در باره کمیت و یا کیفیت موضوع هزینه	کل مبلغ (ریال)
هزینه مسافرت		۰
هزینه تایپ، تکثیر، تقاضای patent، ...		۴۴,۹۱۰,۰۰۰
هزینه های متفرقه (داوطلبین، ...)		۰
جمع هزینه (ریال):		۴۴,۹۱۰,۰۰۰

۱۵- جمع هزینه های طرح:

نوع	مبلغ (ریال)
پرسنلی	۱۴,۶۰۰,۰۰۰
آزمایشات و خدمات تخصصی	۵۲,۵۰۰,۰۰۰
وسایل و مواد	۳۷,۹۹۰,۰۰۰
سایر	۴۴,۹۱۰,۰۰۰
کل اعتبار طرح	۱۵۰,۰۰۰,۰۰۰
اعتبار تامین شده خارج از دانشگاه	۰
جمع کل هزینه های طرح (ریال):	۱۵۰,۰۰۰,۰۰۰

۱۶- منابع علمی (متن کامل حداقل سه منبع اصلی مرتبط با موضوع ضمیمه شود):

منابع فارسی:

منابع انگلیسی:

- 1- Parkin DM (2004). International variation. *Oncogene*. 23(38), 6329-40.
- 2- Barrow, P., Khan, M., Lalloo, F., et al (2013). Systematic review of the impact of registration and screening on colorectal cancer incidence and mortality in familial adenomatous polyposis and Lynch syndrome. *Br. J. Surg.*, 100, 1719-1731.
- 3- Rex DK, Sledge GW, Harper PA, et al (1993). Colonic adenomas in asymptomatic women with a history of breast cancer. *Am J Gastroenterol*, 88(12), 2009-14.
- 4- Somi M H, Farhang S, Mirinezhad S K, et al (2008). Cancer in East Azerbaijan, Iran: Results of a Population-based Cancer Registry. *Asian Pac J Cancer Prev*, 9, 327-30.

- 5- Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L, et al (1979). Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey. *Cancer*, 43(5), 1847-57.
- 6- DiSario JA, Foutch PG, Mai HD, et al (1991). Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic, average-risk men. *Am J Gastroenterol*, 86(8), 941-5.
- 7- Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH et al (2000). Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med*, 343(3), 162-8.
- 8- Wennstrom J, Pierce ER, McKusick VA(1974). Hereditary benign and malignant lesions of the large bowel. *Cancer* , 34,suppl:850.
- 9- Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L(1995). Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* , 46:371.
- 10- Ahnen DJ, Axell L, Rutgeerts P (Sep 2014). Clinical manifestations and diagnosis of familial adenomatous polyposis. *UpToDate*.
- 11- Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al(2003). Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* , 348:791.
- 12- Spirio L, Olschwang S, Groden J, et al (1993). Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* , 75:951.
- 13- Brensinger JD, Laken SJ, Luce MC, et al(1998). Variable phenotype of familial adenomatous polyposis in pedigrees with 3' mutation in the APC gene. *Gut*, 43:548.
- 14- Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, et al (1995). Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer*, 76:2427.
- 15- Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, et al (2004). Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology*, 127:444.
- 16- Sieber OM, Segditsas S, Knudsen AL, et al (2006). Disease severity and genetic pathways in attenuated familial adenomatous polyposis vary greatly but depend on the site of the germline mutation. *Gut*, 55:1440.
- 17- Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG (2002). Attenuated familial adenomatous polyposis: an evolving and poorly understood entity. *Dis Colon Rectum*, 45:127.
- 18- Giardiello FM, Brensinger JD, Luce MC, et al (1997). Phenotypic expression of disease in families that have mutations in the 5' region of the adenomatous polyposis coli gene. *Ann Intern Med*, 126:514.
- 19- Garzón-Benavides M, Pizarro-Moreno A, García-Lozano R, et al (2010) Andalusian Registry for familial adenomatous polyposis. Analysis of patients included. *Rev Esp Enferm Dig* 102(11):653–657
- 20- Touriño R, Conde-Freire R, Cabezas-Agrícola JM, et al (2004). Value of the congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in the diagnosis of familial adenomatous polyposis. *Int Ophthalmol*, 25:101.
- 21- GARDNER EJ, RICHARDS RC(1953). Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet*, 5:139-47.
- 22- Croner RS, Brueckl WM, Reingruber B, et al(2005). Age and manifestation related symptoms in familial adenomatous polyposis. *BMC Cancer*, 5:24.
- 23- NCCN colorectal cancer screening practice guidelines(1999). National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Williston Park)*, 13:152.
- 24- Burt R, Neklason DW (2005). Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology*, 128:1696.
- 25- American Gastroenterological Association(2001). American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing.

Gastroenterology, 121:195.

26-Robson ME, Storm CD, Weitzel J, et al (2010). American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. J Clin Oncol, 28:893.

27-Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, et al(2003). Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. N Engl J Med, 348:791.

28-Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, et al(2012). Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. JAMA, 308:485.

29-Kastrinos F, Stoffel EM, Balmaña J, Syngal S(2007). Attitudes toward prenatal genetic testing in patients with familial adenomatous polyposis. Am J Gastroenterol, 102:1284.

PB.pdf-۳۱۱۲-۱۰۸۷۴-۱

bjs۹۳۱۶.pdf

original۵.pdf

mirinezhad ۱۳۹۴.۳.۱۶.docx

Committee of Ethics License.PDF

۱۷- آیا منبع دیگری (به غیر از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه) در تامین هزینه طرح مشارکت خواهد داشت ؟

خیر بله

لطفاً میزان مشارکت و چگونگی آن توضیح داده شود:

میزان اعتبار	توضیحات مشروح در خصوص اعتبار	شرایط تخصیص	زمان تخصیص	نوع مرکز	محل تخصیص
--------------	------------------------------	-------------	------------	----------	-----------

۱۸- آیا این طرح در محل دیگر (دانشگاه و خارج از دانشگاه) نیز ارائه شده است؟

خیر بله

اگر بلی: نام محل: نتیجه ارائه: تصویب عدم تصویب

نوع تحقیق فوق از جهت آزمایشگاهی و نوع مطالعه بر روی حیوانات یا انسانی بودن استفاده را مشخص نمایید؟ سایر توضیحات اضافی مجری/استاد راهنما:

۱۹- در صورتی که طرح پایاننامه است بند زیر تکمیل و امضا شود:

این طرح پایاننامه ای در شورای گروه در مورخه به تصویب رسید.

امضای مدیر گروه / معاون پژوهشی

۲۰- ناظران پیشنهادی

نام و نام خانوادگی ناظر پیشنهادی	رشته تخصصی/تحصیلی	مرتبۀ علمی یا میزان تحصیلات	پست الکترونیک	تلفن تماس
----------------------------------	-------------------	-----------------------------	---------------	-----------

۲۱- راهنمای تکمیل طرح پیشنهادی تحقیق را بدقت مطالعه، ضمن موافقت با آن، صحت مطالب مندرج در آن را تأیید می نمایم.

نام و نام خانوادگی و امضای مسئول محل یا
محل‌های اجرای طرح/ پایان‌نامه:

نام و نام خانوادگی و امضای
مجری طرح / استاد راهنما:

عنوان تعهد	توضیحات
رضایت آگاهانه	
پرسشنامه	

[Propsal Nahayi.docx](#)
[FAP FORM ۹۳.۱۲.۰۲.pdf](#)
[Informed Consent Form.doc](#)
[eslahyieh davaran.docx](#)
[kod akhlag.PDF](#)