

Hiperplastik Poliplere Yaklaşım

Burak UZ¹, Cansel TÜRKAY²

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Genel bilgi ve tanımlamalar

Kolon polipleri tanım olarak kolon mukozasından lümeneye doğru gelişen kabarıklıkları ifade eder. Bu polipler genellikle asemptomatik olmakla birlikte; rektal kanama, karın ağrısı ya da çok iri boyutlara ulaştığı takdirde intestinal obstrüksiyona neden olabilir.

Kolonda en sık rastlanan nonneoplastik polip türü hiperplastik olanlardır. En sık rektosigmoid bölgede görülür. Yaş ile sıklığı artar. 50 yaş ve yukarındaki asemptomatik bireylerde %9-10 oranında görülür. Otopsi serilerinde görülme sıklığı %20-35 arasında değişmektedir ve erkeklerde daha fazladır. Bunların makroskopik olarak adenomatöz poliplerden ayrılmaları son derece güç olmasına karşın, mikroskopik düzeyde displazi göstermemeleri ve karakteristik olarak stellat görünüm taşımaları kolayca tanınmalarını sağlar. Görüntü olarak adenomatöz poliplerden ayırt etmek zor olduğundan, sıklıkla bu nedenle rezeke edilir (1).

Hiperplastik polipler tipik olarak sol kolonda, splenik kıvrımın distalinde yerleşir ve boyutları genellikle 5 mm'den küçüktür. Bunların malign potansiyel taşımadıklarına inanılmakla birlikte, hiperplastik polip prevalansı ile kolorektal kanser riski arasında çok belirgin olmayan bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu

ilişki muhtemelen hiperplastik poliplerin %13'ünde bulunan adenomatöz komponentten kaynaklanmaktadır.

Hiperplastik polipler yerleşim açısından sadece kolona sınırlı olmayıp, midede de görülebilirler. "Gastrik hiperplastik polipler" in malign dönüşüm oranı çok düşük olup, yalnızca %1.5-3 oranında olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastalar klinik pratikte karşımıza üst gastrointestinal sistem kanaması, karın ağrısı veya gastrik çıkış tıkanıklığı ile gelebilirler. Büyük olanlar veya komplikasyon geliştirenler endoskopik yolla veya cerrahi olarak çıkarılabilir. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) hiperplastik gastrik poliplerle yakından ilişkilidir ve neredeyse bu hastaların tamamında bulunur. *H. pylori* eradikasyonu yapılanlarda gastrik hiperplastik polipler %40-71 oranında kaybolur (2). Bu durum literatürde başka çalışmalarla da desteklenmiştir (3, 4).

Tıpkı kolorektal adenomlar ve kanserler gibi, diette yüksek oranda yağ ve düşük oranda posa bulunması ya da kişinin tütün kullanması hiperplastik polip gelişme riskini arttırmaktadır.

Adenomların 3 formu bulunmaktadır:

1. Tübüler adenom
2. Tübülovillöz adenom
3. Villöz adenom

Villöz adenomlar daha büyük olma eğiliminde olup, daha fazla oranda kanserleşme olasılığı taşırlar(5).

Yapılan çalışmalarla 3 tane daha ek adenom tipi tanımlanmıştır. Bunlar:

1. Düz / deprese
2. Serrate (testere dişi gibi) adenom
3. Düz serrate adenom

Düz olanları adenomların kötü aktörü olarak anılmaktadır, çünkü küçük olmalarına rağmen yüksek derecede displazi içerme eğilimindedirler. Ayrıca polipoid lezyonlardan daha sık olarak anöploidirler ve benzer boyuttaki polipoid adenomlara oranla kanser geliştirme sıklığı daha yüksektir (5-7).

Miks tip polipler hem hiperplastik hem de adenomatöz poliplerin özelliklerini birlikte içerirler. Bu polipler varolan bir hiperplastik polibin yayılmakta olan bir adenomun içine çekilmesiyle veya bir adenomun ilerlemiş kenarındaki mukozal hiperplazide gelişebilirler, bir diğer olasılık hiperplastik polip içinden adenom gelişmesiyle oluşabilirler (8). Miks lezyonlarda her komponent diğerinden histolojik olarak ayrıdır. Miks poliplerin varolan hiperplastik lezyonlardan mı geliştiği, ya da neoplastik ve hiperplastik özelliklerin bağımsız süreçlerden mi kaynaklandığı net değildir.

Hiperplastik poliplerle ilgili kesin bir tanımlama ya da sınıflandırma yapmak için gerekli bilgi birikimi henüz tam olarak oluşmuş değildir. Bununla birlikte Barbara ve arkadaşlarının yaptığı sınıflandırmaya göre şu tanımlamalar yapılabilir (9).

Serrate adenom: Bir polip, adenomla ilişkili sitolojik değişiklikleri (uzamış, yalancı tabakalanma gösteren, yüksek nükleer sitoplazmik oranlar içeren irregüler çekirdekler) içeren neoplastik epitelden oluştuğunda ve tipik hiperplastik polibin serrate konfigürasyonunda bulunduğu "serrate adenom" adını alır.

Miks polip: Klasik hiperplastik polipten ayrılamayan ayrık sahaların ve diğer neoplastik epitelin bitişik olduğu, bunların tek bir polip oluşturduğu durumdur. Burada neoplastik epitel klasik adenom veya serrate adenoma benzeyebilir.

Hiperplastik polipozis: Hiperplastik polip kavramının ortaya atılmasını takiben, daha fazla sayıda hiperplastik polibin bir arada bulunduğu "hiperplastik polipozis" kavramı ilk olarak 1980'de Williams ve ark. tarafından tanımlanmıştır (10). Çok düşük bir oranda malignleşme potansiyeli olan veya hiç olmadığı kabul edilen, genç erkeklerde görülmesi daha olası, nadir bir durum olarak rapor edilmiştir. Daha sonra hiperplastik polipli hastalarda kolorektal kanser geliştiğine dair yayınlar rapor edilmeye başlanmıştır (11-14). Bu hastalar hiperplastik polipozis ve karsinom için aile öyküsü pozitif olan kişilerdir. Bazı hastalar ayrıca adenom ve miks hiperplastik polipler/adenomlara sahiptir (13, 15). İlerleyen yıllarda hiperplastik polipozisteki poliplerin esasen serrate adenomlar olduğu ve isimlendirmenin "serrate adenomatöz polipozis" olarak değiştirilmesi önerilmiştir (15). Jass ve Burt tarafından hiperplastik polipozisin şu şekilde tanımlanmıştır (16).

- Sigmoid kolon proksimalinde ikisi 10 mm çapından büyük, histolojik olarak tanı konmuş en az 5 adet hiperplastik polip olması.
- Birinci derece akrabalarında hiperplastik polipozis olan bir insanın, sigmoid kolon proksimalinde herhangi sayıda hiperplastik poliplerinin olması.
- Kolon boyunca herhangi bir yerde, herhangi bir boyutta, 30'dan fazla hiperplastik polip olması.

Atipik kript odağı (AKO)

Hiperplastik poliplere ve mikroadenomlara histolojik olarak benzeyen AKO'lar kendilerine has özellikleri ve mukozanın metilen mavisi solüsyonuyla boyandıktan sonra tanınabilen oluşumlar olarak tanımlanmıştır (17). Çevredeki kriptlerden ayrılabilir, çünkü mukozal yüzeylerden belirgin olarak çıkıntılıdır ve çevre mukozadan daha koyu boyanır. Ayrıca kriptleri normalden daha büyüktür ve aralarındaki mesafeler daralmıştır. Bu lezyonlar ailesel adenomatöz polipozisli veya sporadik kolorektal kanserli hastaların kolonunda oluşur ve benzeri kolon kaynaklı hastalığı olan vakaların %38'inde bulunurlar (18).

AKO'lar hiperplastik poliplere hem makroskopik hem de moleküler düzeyde benzerler. Mesela bu lez-

yonlar da yüksek sıklıkta ras mutasyonu insidansına sahiptirler (%69-100). Ayırıcı tanıda bazı histolojik boyanma özellikleri ve kinetik çalışmalar kullanılabilir (19).

Hiperplastik poliplerin moleküler özellikleri: Hiperplastik polipler moleküler düzeyde de bazı farklılıklar gösterirler. Örneğin yüksek sıklıkta ras mutasyonu ve p53 overekspresyonuna sahip oldukları anlaşılmış olup, ayrıca atipik ve heterojen bcl 2 ekspresyon paterni de gösterebilirler (19, 20). Bu konu ile ilgili olarak Otori ve arkadaşları hiperplastik poliplerin %47'sinde K-ras mutasyonu olduğunu buldular ve bunun bir neoplazi prekürsörü olabileceğini öne sürdüler (21).

Moleküler seviyede hiperplastik polipler şu özellikleri taşımaktadırlar: (19, 21-24)

1. Bu polipler normal mukoza ile adenom/karsinom arasında yer alıp, neoplastik değişimin özelliklerini içerirler.
2. Proliferatif aktivite
3. p53 overekspresyonu
4. c-myc geninin hipometilasyonu
5. Genellikle karsinogenezin erken dönemlerinde olduğu kabul edilen ras mutasyonu sıklığının yüksek oluşu

Genetik mutasyonlar ve karsinoma ilerleme: Çeşitli otörler sağ yerleşimli hiperplastik poliplerin sporadik ve özellikle mikrosatellit instabiliteli (MSI+) kolorektal karsinoma yatkınlık oluşturduğunu öne sürmüşlerdir (31, 32). Bu modele göre sağ yerleşimli hiperplastik polipler kolorektal karsinoma bir seri genetik ve patolojik değişikliklerle ilerler. Bu değişiklikler:

- hMLH1 promotör metilasyonu
- hMLH1 kaybı
- MSI

olarak sayılmıştır (25, 26).

Kodon 12'de K-ras geninin mutasyonları, kromozom 1 ve 18q'daki heterozigosite kaybı sıklıkla kolorektal kanserde görülmektedir (27-29).

Libby ve arkadaşlarının çalışması, hiperplastik poliplerin MSI (+) kolorektal karsinomların olduğu bir yolaktaki öncül lezyonlar olabileceği noktasındaki hipoteze epidemiyolojik kanıt sağlayabilir (30). Çünkü kolorektal hiperplastik poliplerin, adenomların ve kanserlerin benzer risk faktörleri olması nedeniyle, bazı hiperplastik poliplerin neoplastik potansiyele sahip olabileceği yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır.

Risk faktörleri: Hiperplastik polipler, adenomlar ve karsinomlar ile ortak risk faktörlerini taşırlar. Libby ve ark.'na göre erkek cinsiyet, alkol ve sigara kullanımı riski arttırırken; düzenli NSAID kullanımı (en az 1 yıl boyunca, haftada en az 1 tablet), hormon replasman tedavisi (HRT) ve artmış Ca alımı polip riskini azaltmaktadır.

Yaş adenomatöz polipler için kuvvetli bir faktör iken, hiperplastik polipler için önemsizdir. Kadın cinsiyet hiperplastik ve adenomatöz polipler için azalmış bir risk faktörüdür. Erkekler için artmış beden kitle indeksi (BKİ) ve bel-kalça oranı (BKO) yine her iki polip türü için artmış riski beraberinde getirir. Buna karşın kadınlarda artmış BKİ polip riskiyle ilişkisiz bulunurken, artmış BKO hiperplastik polip riskini artırabilmektedir (30). Önceki çalışmalardan adenom ve fiziksel aktivite arasında ilişki olduğu (özelikle >1 cm olan büyük adenom riski) bilinmektedir. Libby ve arkadaşlarının çalışmasında bu ilişkinin daha az oranda olduğu belirtilmiş ve polip boyutuna değinilmemiştir. Martinez ve arkadaşları ise hiperplastik polipler ve fiziksel aktivite arasında kuvvetli ters bir ilişki tespit ettiler. Aynı çalışmada fiber alımı ve Ca alımının riski belirgin şekilde azalttığı da saptanmıştır (31).

Distal kolorektal poliplerin önemi: Distal kolorektal poliplerin önemi 2 faktöre bağlıdır. Bunlar:

- Poliplerin proksimal ileri neoplazi (PIN) ile ilişkili olup olmamaları
- Poliplerin ilerlemiş neoplazinin histolojik özelliklerini taşıyıp taşımadıklarıdır (villöz karakter) (32).

Stryker ve arkadaşları çıkartılmamış büyük poliplerin (>10 mm) yılda yaklaşık olarak %1'lik bir hızda

kolorektal kansere ilerlediğini rapor etseler de, ilerlemiş neoplazinin histolojik özelliklerini taşıyan küçük poliplerin benzer bir doğal seyir izleyip izlemediği henüz belli değildir (33).

Thomas ve arkadaşları 1994 hastada PIN'in görece riskini ve distal bulgulara göre büyük proksimal neoplazilerin (>10 mm) riskini araştırmışlardır. Buna göre hastaların %78.4'ünde (1564 hasta) distal kolonda polip saptanmadı. Distal kolonda hiperplastik polipler %10.1, tübüler adenomlar % 8.4 ve ilerlemiş neoplaziler %3.1 oranında bulunmaktaydı. Erkekler kadınlara nazaran hiperplastik polip, tübüler adenom ve ilerlemiş neoplaziye sahip olma açısından daha yatkındılar. Distal kolonda polibi bulunmayan 1564 hasta arasında proksimal neoplazi prevalansı %1 iken, distal hiperplastik polipli hastalarda bu oran %4, tübüler adenomlu hastalarda %7.1 ve ilerlemiş neoplazili hastalarda %11.5 olmak üzere lineer olarak artmaktaydı. Çok önemli bir bulgu ise PIN saptanan 50 hastanın 23'ünde (%46) distal kolonda polibin bulunmamasıydı. PIN riski distal lezyonların histolojik özellikleri ile ilişkiliydi. Sadece distal adenomun boyutu PIN riski ile ilişkili değildi. Yaş, 50 ve 80 yaşları arasında birbirini izleyen her 5 yılda PIN riski ile anlamlı derecede ilişkili idi (32).

Kısaca 50 yaş ve üzerindeki insanlarda, erkek cinsiyet ve distal kolonda poliplerin varlığı PIN için bağımsız risk faktörleridir ve çok önemli bir nokta olarak PIN'li hastaların neredeyse yarısında distal lezyonun olmamasıdır.

Hiperplastik poliplerin önemi

Artan bilgi birikiminin ışığı altında günümüzde hiperplastik polip tanısı daha sık konmaktadır. Bu lezyonlar saptandığında genellikle çıkarılması önerilmektedir. Fakat benign/malign olup olmadıkları veya çıkarıldıklarında hangi sıklıkla endoskopi yapılabileceği netlik kazanmamıştır.

Çoğu araştırmacılara göre hiperplastik polipler zararsız, kolorektal kanser gelişmesiyle ilişkisiz, non-neoplastik lezyonlardır (34), diğer taraftan bazılarına göre de kolorektal kanserlerin olası öncülleridir (30-32).

2005'te Otto ve arkadaşları distal hiperplastik polipli hastalarda kolonda neoplazi sıklığını bir metaanalizle araştırdılar. Çalışmaya kolorektal karsinoma öyküsü olanlar, inflamatuvar barsak hastalığı bulunanlar, polipozis veya herediter non-polipozis kolorektal sendrom hikayesi olanlar dahil edilmedi. Sonuçta 21 çalışma ve 20402 katılımcının kriterleri karşılaştırıldı. Bu çalışmalarda gruplar arasında proksimal neoplazi sıklığı araştırıldı. Analize alınan 20402 katılımcının 11367'sinde distalde hiperplastik/non-neoplastik polip yoktu, 4216'sında yalnızca distal hiperplastik polipler, 4819'unda en az bir adet distal tübüler adenom bulunmaktaydı. Yirmibir çalışmanın 12'sinde araştırmacılar distal hiperplastik poliplerin, kolonda proksimal neoplazi için bir marker olduğu sonucuna vardılar. Çünkü proksimal neoplazi prevalansı; distal hiperplastik polipli hastalarda, distal tübüler adenomalı hastalara benzer şekilde belirgin olarak yüksekti (%25.97). Diğer 9 çalışmada ise bu sonuca ulaşamadı. Ayrıca yaş, aile öyküsü ve distal polip boyutu saptanan sonuçlarla ilişkisiz bulundu (35).

Hiperplastik polipler saptandığında ne yapılmalı?

Güncel pratikte fleksible sigmoidoskopi saptanan küçük poliplere çeşitli yaklaşımlar vardır. Dave yaptığı meta analizde 18 çalışmanın sonuçlarını özetlemiş ve distal hiperplastik polipli hastalarda proksimal neoplazi prevalansını %21-25, proksimal ilerlemiş neoplazi (PIN) prevalansını % 4-5 olarak bulmuştur. Bu sonuç proksimal kolonun incelenmesini haklı göstermektedir (36). Lewis ve ark. 6 çalışmanın sonuçlarını incelediklerinde distal hiperplastik polipli hastalarda proksimal neoplazi riskini artmış fakat istatistiksel olarak anlamsız bulmuşlardır (37). Distal hiperplastik polipler ile proksimal neoplazi arasında net bir ilişkinin olmaması nedeniyle bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

Ne sıklıkta tarama yapılmalı?

Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin kolorektal kanser önleme grubu 50 yaş ve üzeri tüm katılımcıların kolonoskopik olarak incelenmesini öngörmektedir (38). Amerikan Kanser Cemiyeti erken kanser saptama grubu 2001'de yayınladıkları bildiriye 5 yıl-

da bir fleksible sigmoidoskopi yapılmasının (yıllık gaitada gizli kan bakılması ile birlikte) 10 yılda bir kolonoskopi yapmak kadar kabul edilebilir olduğunu savunmaktadır (39). Ardından 2006'da küçük rektal hiperplastik polipli hastaların normal kolonoskopileri olabileceği göz önünde bulundurulduğunda endoskopik takip aralığının 10 yıl olabileceği bildirilmiştir. Hiperplastik polipozis sendromu bu durumun bir istisnasını teşkil eder. Çünkü bu hastalar adenom ve kolorektal kanserler açısından yüksek riskli olduklarından daha yakın takipleri gerekmektedir. Yalnız bir veya iki küçük (<1.0 cm) düşük dereceli displazili tübüler adenoma sahip hastaların bir sonraki takip kolonoskopileri 5-10 yıl arasında olabilir. Kesin zamanlama bazı diğer klinik faktörlere dayanmaktadır. Bunlar önceki kolonoskopi bulguları, aile öyküsü,

hastanın tercihleri ve doktorun kararı olarak sayılabılır (40).

SONUÇ

Hiperplastik poliplerin varlığı dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Literatürdeki çalışmalara göre çıkarılması ve hastaların endoskopik takibe alınmaları önerilmektedir. Bununla birlikte hiperplastik polipozis vakaları dışında hiperplastik poliplerin sık aralıklarla takibinden vazgeçilmiştir. Gelişen teknolojinin ürünü olan kromoendoskopi, magnifiye endoskopi ve BT kolonografi takipte etkinlikleri kanıtlanmış modaliteler değildir. Ayrıca gaitada gizli kan tetkikinin yapılması da önerilmemektedir. Bu konudaki bilgi açığının hızla kapatılabilmesi için geniş çaplı ve ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Göral V. Kolorektal polipler ve polipozis sendromları. Güncel Gastroenteroloji 2003; 3: 32-40.
2. Ji F, Wang ZW, Ning JW, Wang QY, et al. Effect of drug treatment on hyperplastic gastric polyps infected with *Helicobacter pylori*: A randomized, controlled trial. World J Gastroenterol 2006; 21; 12 (11): 1770-3.
3. Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*. Ann Intern Med 1998; 129(9): 712-5.
4. Isomoto H, Furusu H, Ohnita K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric hyperplastic polyposis in Cowden's disease. World J Gastroenterol 2005; 11(10): 1567-9.
5. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Lantz PE, Stemmermann GN, et al. Gastrointestinal pathology an atlas and text, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999.
6. Losi L, Roncucci L, Di gregorio C, et al. K-ras and p53 mutations in human colorectal aberrant crypt foci. J Pathol 1996; 178: 259-63.
7. Rubio Ca, Rodensjo M. p53 overexpression in flat serrated adenomas and flat tubular adenomas of the colorectal mucosa. J Cancer Res Clin Oncol 1995; 121: 571-6.
8. Jass JR, Cottier DS, Pokos V, et al. Mixed epithelial polyps in association with hereditary nonpolyposis colorectal cancer providing an alternative pathway of cancer histogenesis. Pathology 1997; 29: 28-33.
9. Barbara A, Leggett, Benedict Devereaux, et al. Hyperplastic polyposis: Association with colorectal cancer. Am J Pathol 2001; 25 (2): 177-84.
10. Williams GT, Arthur JF, Bussey HJR, et al. Metaplastic polyps and polyposis of the colorectum. Histopathology 1980; 4: 155-70.
11. Jeevaratnam P, Cottier DS, Browett PJ, et al. Familial giant hyperplastic polyposis predisposing to colorectal cancer: a new hereditary bowel cancer syndrome. J Pathol 1996; 179: 20-5.
12. Jorgensen H, Mellon Mogensen A, Svendsen LB. Hyperplastic polyposis of the large bowel. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 825-30.
13. Orii S, Nakamura S, Sugai T, et al. Hyperplastic (metaplastic) polyposis of the colorectum associated with adenomas and an adenocarcinoma. J Clin Gastroenterol 1997; 25: 369-72.
14. Place RJ, Simmang CL. Hyperplastic-adenomatous polyposis syndrome. J Am Coll Surg 1999; 188: 503-7.
15. Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. Gastroenterology 1996; 110: 748-55.
16. Jass JR, Burt R. Hyperplastic polyposis. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. WHO International Classification of Tumors (3rd edition): Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Berlin: Springer-Verlag, 2000: 135-6.
17. Otori K, Sugiyama K, Haseve T, et al. Emergence of adenomatous aberrant crypt foci (ACF) from hyperplastic ACF with concomitant increase in cell proliferation. Cancer Res 1995; 55: 4743-6.
18. Yokota, Sugano K, Kondo H, et al. Detection of aberrant crypt foci by magnifying colonoscopy. Gastrointest Endosc 1997; 46: 61-5.
19. Otori K, Oda Y, Sugiyama K, et al. High frequency of K-ras mutations in human colorectal hyperplastic polyps. Gut 1997; 40: 660-3.
20. 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: 969-74.
21. Polyak K, Hamilton SR, Vogelstein B, et al. Early alteration of cell-cycle-regulated gene expression in colorectal neoplasia. Am J Pathol 1996; 149: 381-7.

22. Kang M, Mitomi H, Sada M. ki-67, p53, and Bcl-2 expression of serrated adenomas of the colon. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 417-23.
23. Kaklamanis L, Savage A, and mortenson N. Early expression of bcl-2 protein in the adenoma-carcinoma sequence of colorectal neoplasia. *J Pathol* 1996; 179: 10-14.
24. Kikuchi Y, Dinjens W. N, and Bosman F. T. Proliferation and apoptosis in proliferative lesions of the colon and rectum. *Virchows Arch* 1997; 431: 111-7.
25. Hawkins N. J, Ward R. L. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polyps and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1307-13.
26. Jass J. R, Iino H, Ruzskiewicz A, et al. Neoplastic progression occurs through mutator pathways in hyperplastic polyposis of the colorectum. *Gut* 2000; 47: 43-9.
27. Spirio L, Nelson L, Ward K, et al. A CA-repeat polymorphism close to the adenomatous polyposis (APC) gene offers improved diagnostic testing for familial APC. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 286-96.
28. Bardi G, Pandis N, Fenger C, et al. Deletion of 1p36 as a primary chromosomal aberration in intestinal tumorigenesis. *Cancer Res* 1993; 53: 1895-8.
29. Jen J, Kim H, Piantadosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 213-21.
30. Libby M, Morimoto, Polly A, Newcomb, et al. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: Evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiology* 2002; 11: 1012-18.
31. Martinez M. E, McPherson R. S, Levin B, and Glober G.A. A case control study of dietary intake and other life style risk factors for hypertplastic polyps. *Gastroenterology* 1997; 113: 423-9.
32. Thomas F. Imperiale, M.D., David R. Wagner, et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2005; 343: 169-74.
33. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, et al. Natural history of untreated colonic polyps, *Gastroenterology* 1987; 93:1009-13.
34. Rex DK, Emith JJ, Ulbright TM, Lehman GA. Distal colonic hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas in asymptomatic average-risk subjects. *Gastroenterology* 1992; 102: 317.
35. Otto S. Lin, MSc; Lauren B. Gerson, MD, et al. Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps. *Arch Intern Med* 2005;165: 382-90.
36. Dave S, Hui S, Kroenke K, et al. Is the distal hyperplastic polyp a marker for proximal neoplasia? *J Gen Intern Med* 2003; 18: 128-37.
37. Lewis JD, Ng K, Hung KE, et al. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med* 2003; 163: 413-20.
38. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, et al. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 2: 1-8.
39. Smith RA, von Eschenbach, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal and endometrial cancers. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 38-75.
40. Smith R. A., Cokkinides V., Harmon J. et al. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 11-25.