

KOLONUN PREKANSERÖZ LEZYONLARI* KOLON KANSERİ HİSTOPATOLOJİSİ

Özden Tulunay**

Kolon mukozası villus içermeyen, tubuler Lieberkühn bezlerinden oluşur. Mukoza çok aktif bölünmeyle 2-6 günde yenilenir. Kript 1/3 basaltindeki bölünme kript yüzeyine hücre göçüyle devam eder. Dökülen epiteli yeniler. Yüzeye giderken, GOBLET, ABSORPTİF hücreye differansiye olur.

Bölünme ve dökülme arasındaki denge bozulursa, hücre akümü-lasyonuyla mukozal kabartı-POLİP- meydana gelir. Asemptomatik ki-şilerde % 25-50 oranında 1-3 mm lik mukozal lezyon izlenir ve bunun ve bunun % 95 inin Hiperplastik polip olduğu tesbit edilir.

De Novo karsinom, normal epitelden veya bezden karsinomatöz değişikliğe tek basamaklı geçiştir. Kolon kanserlerinde böyle bir ge-lişme hemen hiç yoktur. Bussey, Familial Polipozisli vakalarda normal mukozadaki seri incelemelerde, 1-3 glandı ilgilendirecek kadar küçük odaklarda adenomatöz değişiklikler görmüştür. De Novo karsinom tesbit etmemiştir. Minnesota Üniversitesinde, 25 yıllık sigmoidoskopik çalışmalarda De Novo gelişme olmadığı desteklenmiştir. Böylece ko-lon kanserleri prekanseröz lezyonlardan gelişmektedir.

KOLONUN PREKANSERÖZ LEZYONLARI

1. İzole adenomalar
2. Familial polipozis
3. Ülseratif kolitis
4. Juvenil polipozis
5. Peutz-Jeghers sendromu
6. Hiperplastik polip
7. Crohn hastalığı
8. Şistozomiazis
9. Operasyonlar

* AÜTF tarafından 8-9 Nisan 1988 tarihlerinde düzenlenen Multidisipliner Kolorektal Kanser Kursu Konuşmasıdır.

** AÜTF Patoloji ABD

İlk üç patoloji en önemli prekanseröz lezyonları oluşturmaktadır.

Juvenil polipozis juvenil tipte birçok polibin bulunmasıyla karakterlidir. İnce barsak ve midede de benzer lezyonlar bulunabilmektedir. Otozomal dominant geçişi telkin etmek üzere ailevi vakalar üç jenerasyon boyunca yayınlanmıştır. Kolorektal kanser riskinin % 10 olabileceği ileri sürülmüştür. Bu da beklenen rakamın en az üç mislidir. **Peutz-Jeghers sendromunda** gelişen kolorektal kanserle ilgili yayınlar da mevcuttur. **Hiperplastik polipte** de maligniteden bahsedilmişse de genellikle böyle potensleri yok gibidir. Normal müköz membranla aynı renkte, 5 mm den küçük lezyonlardır. Bilhassa rektumda ve ayrıca kanser çevresinde gelişirler. **Operasyonlar** içinde, ureterosigmoidostomi, kolesistektomi ve gastrektomi gibi operasyonlar prekanseröz etkiye sahip bulunmuşlardır. Mikroçevreyi değiştirmek suretiyle etkili oldukları düşünülmektedir.

ADENOMA

Adenoma sınırlı bir displastik epitel foküsüdür. Neoplastik bir gelişmedir. Genellikle iki tip hücreye differansiyasyon yoktur. Hiperplastik polipte mitoz normal mukozadaki gibi 1/3 kript distalinde sınırlı kalmışken, adenomalarda tüm bez boyunca, yüzey epiteli dahil mitozla iştirak vardır. Hücreler neoplastik, bahçe çiti görünümündedir. Erkeklerde daha sıktır. Adenom geliştirmeye hassasiyetin genetik faktörlerle, bunlarda büyüme, displazi ve karsinomatöz gelişmenin ise, çevresel faktörlerle sağlandığı düşünülmektedir. Adenomaların üç tipi vardır.

1. Tubuler Adenoma (Adenomatöz Polip)
2. Villöz Adenoma (Villöz Papilloma)
3. Tubulovillöz Adenoma (Villoglanduler- Papiller- Adenoma)

TUBULER ADENOMA : Ekseri 1 cm nin altında olan, neoplastik poliptir. İrregüler yüzeyli, karnıbahar görünümünde, saplı poliptir. En sık rektumda, 60 yaşta hemen her 5 kişiden 1 kişide mevcuttur. Tümör büyüdükçe, sap uzar, multipl olabilir, bu taktirde malignite riski artar. Genellikle displazik yapı şiddetli değildir. Şiddetli olduğunda, 1/4 malignite söz konusudur. Boyut 2 cm yi geçerse, 1/3 malignite ihtimali vardır. Displazinin belirginliğinde tek tip hücre vardır. Papiller kıvrıntıları olan sıkışık tubuluslar mevcuttur. Horizontal tomurcuklanmayla gelişir.

VİLLÖZ ADENOMA : Ekseri büyük ve hemen daima sesildir. Bazen 10 cm yi bulur. Her iki cinsde, en sık rektumdadır. En sık 6-7. dekaddadır. Yüzey kadifemsi, parlak, yumuşaktır. Genellikle hafif displazi ve mukus hücresinden zenginlik söz konusudur. Buna bağlı aşırı mukus sekresyonu dehidrasyon ve elektrolit (K) kaybı nedeni olabilir. Hücrelerin lümenine vertikal büyümesi, bezlerde direkt muskularis mukozaya oturma söz konusudur. İnce kıvrıntılı villuslar görülür. Sıklıkla adenomatöz poliple birlikte olabilir.

TUBULOVİLLÖZ ADENOMA : Her iki adenomaya benzer özellikleri bir arada içerir.

FAMİLYAL POLİPOZİS : Otozomal dominant geçişli, her iki cinsde eşit görülen bir hastalıktır. Kolon müköz membranında, Yüzler, binlerce polip gelişir. Çoğunluğu adenomatöz tiptedir. Villöz adenoma nadirdir. Kolektomiyle tedavi edilmediği taktirde, 15-20 yılda % 50 oranında ve en sık rektumda malignite gelişir. Malignite multipldir. Hastalığın ortalama tanı yaşı 27, kanserli polipozis tanısı yaşı 39 dur. Böylece malignite için 12 yıl gibi bir süre geçtiği anlaşılmaktadır. Ornithine decarboxylase'ın tanıda marker olarak kullanılabileceğinden bahsedilmiştir.

Adenomlarda çeşitli özelliklerine bağlı olarak sıklığı değişmek üzere malignite geliştiği bilinmektedir. Gelişi güzel seçilmiş adenomlar ele alındığında, malignleşmenin % 0.1 olduğu, büyük adenomalarda ise bunun % 10 olduğu görülmektedir.

	sıklık	Malignite
Tubuler Adenoma	% 75	% 5
Villöz Adenoma	% 10	% 40
Tubulovillöz Adenoma	% 15	% 22

Yukarda görülen ortalama sıklık ve malignite riskinin bazı faktörler eşliğinde arttığı gözlenmektedir. Bunlar : **VİLLÖZ LEZYON, MULTİPL ADENOM, ŞİDDETLİ DİSPLAZİ, BÜYÜK BOYUT** şeklindedir. Ldenomaları takiben kanser gelişimi söz konusu olduğundan, bu durum ADENOM-KANSER olarak isimlendirilen bir seyir şeklinde ifade edilmiştir. Ancak her adenom displastik bir epitel foküsü olduğundan, DİSPAİZİ-KANSER şeklinde bir seyirden bahsetmek daha doğru olacaktır.

DİSPLAZİ : Epitelyal atipidir. Epitelin atipisi tek tip hücreye diferansiyasyon nedeniyle mukus sekresyonunun kaybı ve nubleer patolojiyle karakterlidir. Nukleer patolojiyi nukleusların büyümesi, pleomorfizmi, polaritelerinin kaybı, stratifikasyonları, sık mitoz ve atipik mitoz içermeleri oluşturur. Bu özelliklerin oranlarına göre hafiften, şiddetliye giden displaziden söz edilebilir. Adenomadan karsinom gelişiminin en kısa 5, en uzun 25 yıl içinde olduğu ve ortalama 10-15 yıl sürdüğü tesbit edilmektedir. Ayrıca, % 20 kadar vakada bir adenoma tesbit edildiğinde, senkron benign veya malign bir başka gelişmenin bulunduğu görülmektedir. Diğer taraftan, % 10 oranında da sonradan malign veya benign multipl gelişmenin söz konusu olduğu tesbit edilmektedir. Bu gelişmenin 8 yıl gibi bir süre alabileceği de göz önünde tutulursa, adenomlu hastaların o an veya müteakiben multipl lezyon yönünden araştırılmalarının önemi ortaya çıkmaktadır.

Bugüne kadarki incelemeler aşağıdaki nedenlerle adenomların PREKANSERÖZ olduklarını ortaya koymaktadır.

1. Büyük adenoma ve karsinoma aynı yeri seçer (Sol kolon, rektum).
2. Şiddetli displazi ve karsinom aynı yeri seçer (Sol kolon, rektum).
3. Daha küçük ve daha seyrek adenom gelişen ülkelerde kolorektal Ca. insidansı düşüktür.
4. Kolorektal Ca. riski yüksek toplumlarda adenomlar daha büyüktür.
5. Kolorektal Ca. materyelleri erken evrelerde daha muhtemel olmak üzere rezidüel adenom içerir.
6. Adenom serileri Ca. in-situ dahil, bütün displazi evrelerini içerir.
7. Kolorektal Ca. materyellerindeki en sık diğer patoloji adenomadır.
8. Adenomların çıkartılması kolorektal Ca. insidansını düşürür.
9. De Novo Ca. bildirileri çok nadirdir.
10. Adenomlu hasta yaşı, karsinomlu hasta yaşından 5 yaş küçüktür.
11. Adenomlu hastalarda yeni primer Ca. riski yüksektir.

St. Mark's Hospital'daki uzun süreli (1957-1968) bir dönem içinde yapılan malign tümör rezeksiyonlarında, en az 2/3 oranında bir adenomadan gelişme tesbit edilmiştir. Tümörün yayılmasının artmasıyla, adenomla devamlılığının tesbiti azalmaktadır (% 7-60).

Tümü displazik epitelden oluşan adenomlarda, bunun şiddetli olması halinde, patoloji **Karsinoma in-situ**dur. Ancak bu tanı hekimi alarme ederek, gereğinden radikal operasyonlara yol açabileceğinden, bu terimden kaçınılması genellikle tavsiye edilmektedir. Bu tanı, muskularis mukoza üzerinde kalan adenomatöz displastik epiteli ifade etmektedir ki, metastaz yapma yeteneğinin yokluğuyla birlikte. Muskularis mukozanın aşıldığı durumlarda bu yetenek kazanılır.

ÜLSERATİF KOLİTİS VE KANSER

Ülseratif kolitiste kanser riski çok yüksek tesbit edilmemektedir. Tüm vakalar için % 3-5 oranında bir malignite söz konusudur. Ancak bu riski yükselten durumlar söz konusudur. **Total ve şiddetli hastalık, Erken başlama yaşı, Uzun süren hastalık** kanser riskini % 16 ya çıkarmaktadır. Hastalığın 10-20 yıl sürmesi, genel popülasyondan 23 defa yüksek kanser gelişmesiyle sonlanmaktadır. Değişik derecelerde displazik epitel gelişimi, polipoid mukozal hiperplaziler görülebilir. Displazi adenomlardaki gibi, goblet hücre azlığı veya kaybıyla birlikte gider. Genel özellikleri içinde, **düz yüzeyli** malignite vardır. Bu nedenle lümene doğru büyüme olmaz. Bu da bir diğer özelliğin gelişmesinde önemli bir faktördür. Malignite çok uzun süre sessiz kalır. Düz (flat) yüzey gösteren malignite geliştirmesi aynı zamanda, **diffüz infiltratif** gelişmeyle birlikte gider. Bu özellik beraberinde, müs-sinöz ve az differansiye karsinomların sıklığını da getirmektedir. Bütün bu özelliklere bu vakalarda **multipl malignite** sıklığının da yüksek oluşu eklenince, tüm hastalık grubu için yüksek olmayan malignite insidansına rağmen bu riskine verilen aşırı önemin nedeni anlaşılabilir. Bu aşırı önemdeki etkenlerden bir diğeri, bu hasta grubunda malignite gelişme yaşının ortalama 40-45 olmasıdır. Diğer kolon karsinomlarına göre oldukça erken bir yaş olması, ailelerine bakmak, çocuk yetiştirmek gibi önemli sorumlulukları olan bu kişilerde alınacak bazı kararları daha kritik ve önemli hale getirmektedir. Yüksek risk grubunun dikkatli takibi, kabulü zor bazı operasyonların uygulanacağı kişileri en kesin ve erken tesbite olanak verebilecektir.

KOLON KANSERLERİ

Değişik külkelerde farklı kolorektal karsinom insidansı tespit edilmekle birlikte, İngiltere'nin de dahil olduğu Kuzey Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da sık gelişen malignitelerdendir. İngiltere'de solunum

kanserlerini takiben 2. sırada yer alır ki, mide kanserleriyle takip edilir. Japonya'da seyrek olmakla birlikte, Hawai'ye göç eden Japonlar-da artmaktadır.

Ortalama gelişme yaşı 60 ve en sık geliştiği cins erkeklerdir. Kolon kanserleri için 2/1, rektum kanserleri için 3/1 erkek sıklığı tesbit edilir. Vakaların 1/2 rektumda, 1/4 sigmoidde, 1/4 diğer kolon bölümlerinde geliştiği görülür. Rektum bölümlerinde dağılım eşit izlenirken, kolonun çıkan, transvers ve inen bölümlerinde de eşit dağılım söz konusudur.

Kolon kanserinde % 5 oranında, senkron veya eş zamanlı olmayan multipl malignite gelişimi söz konusudur. Bu da vakaların operasyon sırasında ve sonraki takipte bu yönden incelenme gereğini ortaya koymaktadır. Multipl malignite ihtimali en yüksek patolojiler familyal polipozis ve ülseratif kolitistir.

Kanserlerde en sık tesbit edilen **MAKROSKOBİ** karsinomatöz görünümde ülserdir. Bu kabarık lezyonun daha çok ortasında belirgin ülser görünüm ve ülser kenarlarında kabarık görüntü şeklindedir. Adenomlardan sık geliştiği göz önüne alınırsa, polipoid görüntü de sıktır. Bu görüntü çok ilerlemiş vakalarda kaybolacaktır. Nadir olmak üzere düz infiltratif görünüm mevcuttur. Genelleme yapılacak olursa, süratli büyüyen yüksek maligniteli tümörler düz ve infiltran, yavaş büyüyenler, protuberan olacaklardır. Adenomadan gelişme % 90 oranındadır. Bu görüntülere **String** karsinom görüntüsünü de ilave etmek gerektir. Daha çok çıkan ve transvers kolon bölümlerinde görülen bu makroskobik tipte, kolon bir iple boğulmuş görünümündedir. Buna bağlı olarak o bölgede anuler bir darlık söz konusudur. Özellikle geliştiği bölümlerde feçes henüz sıvı vasıfta olduğundan tıkanmağa yol açmadan, geçmesine olanak verir. Darlık üzerinde dilatasyon gelişir. Linitis plastika tarzında, midede sık görülen makroskobik kolorektal karsinomlarda olağandışıdır. Bunun tesbiti halinde, okkult bir mide kanserinden metastaz ihtimalinin daha ön planda düşünülmesinin uygun olacağı belirtilmektedir. Kolorektal karsinomların ancak % 10 kadarında makroskobik olarak musinöz görüntü verecek bir müsinde zenginlik mevcuttur. Kolloid karsinom görüntüsüne yol açan oranda zenginlik de oldukça seyrekir. Soluk mavi-beyaz sekresyon içeren jelatinö bir görüntü ile karakterlidir.

Kolorektal karsinomların **MİKROSKOBİ**'si % 90-95 oranında adenokarsinoma gösterir. % 5-10 oranında, diğer tipler gelişir. Bu tiplere müsinöz, taşlı yüzük hücreli karsinom, indifferansiye ve anaplastik karsinom, endokrin ve adenoskuamöz karsinom dahildir. Adenokarsinomanın diferansiyasyon derecesine göre GRADE tayininin yapılması çok öneme sahiptir. Çünkü diferansiyasyon derecesi ile değerlendirilen vakaların lenf ganglionuna ulaşma ve yaşam süreleriyle ilgili değerlendirmeler DUKES evrelemesine paralel, eş sonuçlar vermektedir. Böylece vakanın prognozu konusunda kolaylıkla bir fikir sahibi olabilme imkanı vermektedir. Buna göre :

Adenokarsinoma	sıklık	Lenf N	5 yıl y
Kötü differansiye	% 20	% 80	% 30
Orta differansiye	% 60	% 50	% 60
İyi differansiye	% 20	% 25	% 80
Taşlı yüzük hücreli Ca. : 2 yılda % 100 fatal			

KANSERDE YAYIM

İleri displastik adenomların muskularis mukozayı geçmeleri halinde invaziv malignite gelişmektedir ki, metastaz yapma yeteneği artık kazanılmıştır. Karsinomda ilk yayılma duvar anatomik yapıları boyunca submukoza, muskuler tabaka, seroza ve komşu anatomik yapılar şeklinde gelişir. Bütün bu sıranın tamamlanmasından önce, lenfatik ve venlere girerek, lenf ganglionlarına ve organlara yayılmak da mümkün olabilecektir. Submukoza ve seroza gibi gevşek dokularda yayılma, bir engelle karşılaşmaksızın kolaydır. Ancak muskuler tabaka yayılmağa direnç gösterir. Kasda yayılma ilk planda damar ve sinir pleksusları çevresindeki gevşek doku yoluyla olur. Periton da yüksek direnç gösteren bir anatomik sınırı oluşturur. Periton altında kümelenen hücre gruplarıyla kabarmış bölgeler halinde tesbit edilmeleri nadir değildir. Ancak bu barrierin aşılması halinde yaygın peritoneal metastazlar beklenecek ve hasta için oldukça kötü prognoz ifadesi olan sonuçlardır.

Gevşek dokularda malignitenin yayılması kolay olmakla birlikte, kolorektal karsinomlarla mideye hiç de benzemeyen şekilde submukozal yolla aşağı ve yukarı yayılma mutad dışıdır. Bu nedenle tümör genellikle makroskopik görülen sınırlar dahilinde bir derin invazyon gösterir şekilde tesbit edilir. Bunun istisnası kötü differansiye rektal karsinomlarda aşağı yayım şeklinde tesbit edilebilir. Devamlılık tarzındaki lokal yayılmanın prognozla yakın ilişkisinden bahsedilmek-

tedir. Düzeltilmiş 5 yıllık yaşam, hafif yayılmada % 90, orta yayılmada % 80, derin yayılmada % 57 olarak bildirilmektedir. Yayın şiddeti aynı zamanda differansiyasyonla da ilişkili görünmektedir. Şiddetli lokal yayım gösterenlerde, kötü differansiye tümör insidansı yüksek tesbit edilmektedir.

Lenfatiklerin tutulması birbirini yakından, uzağa doğru takip eden progressif bir ilerleme şeklinde seyrederek. Şöyle ki, regional lenf ganglionu tutulmadan daha uzaktakilerin tutulması olağan dışıdır. Lenf ganglionlarına atlama en kısa yolu takip eder. Birbirini takip eden tutulmalarla lenfatiklerin dolması, retrograd lenf ganglionu tutulmasına neden olur. Böylece inguinal ganglionlar tutulur. St. Mark's vaka serisinde inguinal lenf ganglionu tutulması % 2 dir. Rektumun 1/3 alt bölümüne ait karsinomlarda bu oran % 7 ye çıkmaktadır. Özellikle hemoroidal lenf ganglionlarının tutulması halinde bu tutulma da artmaktadır. Lenf ganglionu metastazının sayısal değeri de yaşam süresiyle ilişki göstermektedir. Tutulan ganglion sayısı arttıkça, 5 yıllık yaşam azalmaktadır.

Kolorektal karsinomlarda nadir görüntü olmakla birlikte, papiller yapı olması daha iyi seyirle birlikte. Tümör sınırlarının infiltratif olması kötü, düzgün ve iter tarzda büyüme iyi prognoz işareti olabilmektedir.

Lenf diseksiyonu yapılan malign vakalarda ayıklanan lenf ganglionlarının 1/3 oranında sinüs histiositozis gösterdiği tesbit edilmektedir. Konağın direncini gösteren bir bulgudur. Aynı şekilde, tümör çevresinde de lenfositten zengin bir sınırlama görülebilir. Bu şekilde reaksiyon iyi prognoz işareti kabul edilmektedir.

Peritoneal yayılma halinde overlerin en sık olarak metastaz yeri olduğu görülmektedir (Krukenberg tümörü). Peritoneal dokunun tutulması makroskobik fark edilebilir bir görüntü verebileceği gibi, sadece mikroskopiyle tesbit edilebilir özellikte olabilir.

VENÖZ YAYIM ekseri venöz tutulma gelişirken, bunun metastazla sonlanmaması şeklinde bir özellik gösterir. İncelemeler venler içindeki tümör alanlarının trombüs veya granülasyon dokusu ile örtülü hale gelebileceğini göstermektedir. Böylece vene ulaşabilen birçok tümör metastaza yol açmayabilecektir. Bunun bir konak cevabı olduğu ve malign emboliyi engellediği kabul edilmektedir. Tümörün plasminojen aktivatör meydana getirmesi halinde metastaz potansiyelinin artacağı ileri sürülmektedir.

İMLANTASYON da sağlam veya hasarlı mukozada gelişebilen, aynı zamanda abdominal insizyon, kolostomi çevresi, anastomoz hattı boyunca da görülebilecek olan bir yayılma şeklidir. İmplantasyonun ayrıca çoğu rekürrensin de nedeni olduğu düşünülmektedir.

Diğer tip karsinomlar büyük tümör sayısı içinde oldukça az bir pay almaktadırlar. Musinöz karsinom bol musin sekresyonuyla karakterli adenokarsinom özelliğindedir. Taşlı yüzük hücreli karsinom ise, musin gölcükleri içinde yüzen taşlı yüzük hücrelerinden oluşmaktadır. Çoğu defa bu iki tip birarada görülür. Süratli seyirle birliktedir. İndifferansiye karsinom bez yapmayan tek tip hücrelerden meydana gelir. Bu görünüme sahip tümör ayrıca sık mitoz ve çok aşırı pleomorfizm içerirse, anaplastik olarak isimlendirilmesi uygundur. Karsinoid tümörler ise, çoğu defa mukoza altında noduler tümör olarak gelişirler. Adenoskuamöz tipler hem bez yapıları hem de yassı hücreli karsinom alanları içerir.

ÖZET

Kolon ve rektum mukozasının yenilenme ve dökülmesi arasındaki dengenin bozulması halinde Polip denilen mukoza kabartıları gelişir. Bunlardan Metaplastik polip olarak bilinen tip, nonneoplastik olup, çok yüksek oranda gelişir. Neoplastik olan polipler ise prekanseröz özellik taşıyan poliplerdir ve Adenomatöz polip, villöz adenom, tubulovillöz adenom olmak üzere tiplere sahiptir. Bu polipler prekanseröz kolorektal lezyonların başında gelir. Ayrıca familyal polipozis, ülseratif kolitis gibi, yüksek oranda prekanseröz olan lezyonlar ve daha seyrek prekanseröz olan çeşitli lezyonlar mevcuttur. Poliplerin tipi, büyüklüğü, multipl ve tek oluşu, displazi derecesi malignite geliştirme-lerinde etken olan faktörlerdir. De novo karsinom gelişimi kolorektal karsinomlarda hemen hiç kabul edilmemektedir. Karsinomların en sık adenokarsinom tipinde geliştiği, poliplere göre daha geç yaşta, vakaların yarısında rektumda geliştiği görülmektedir. Multipl malignite söz konusu olabilmekte, Dukes sınıflamasına göre yaygınlığının değerlendirilmesi gerekmektedir. Submukozal yolla lezyon devamındaki bölgelere uzanma gastrik kanserlerden farklı olarak pek mevcut değildir. Önce bölgesel, sonra uzak lenf ganglionlarına yayılır. Lenfatik yayımdan başka, venöz ve implantasyon yayımı söz konusudur.

KAYNAKLAR

1. Alford, JE, Falsetti, DF : Multiple cancers of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 13 : 316, 1970.
2. Bussey, HJR : Familial polyposis coli. *Pathol Annu* 14 : 61, 1979.
3. Deschner, EE, Lipkin, M : Proliferative patterns in colonic mucosa in familial polyposis. *Cancer* 35 : 413, 1975.
4. Ekelund, GR, Phil, B : Multiple carcinomas of the colon. *Cancer* 33 : 1630, 1974.
5. Estrada, RG, Spjut, HJ : Hyperplastic polyps of the large bowel. *Am Surg Pathol* 4 : 127, 1980.
6. Fenoglio, CM, Kaye, GI, Lane, N : Distribution of human colonic lymphatics in normal hyperplastic and adenomatous tissue. *Gastroenterology* 64 : 51, 1973.
7. Goldman, H, Ming S-C, Hickok, DF : Nature and significance of the hyperplastic polyps of the human colon. *Arch Pathol* 89 : 349, 1970.
8. Haenszel, W, Correa, P : Cancer of the colon and rectum in adenomatous polyps. *Cancer* 28 : 14, 1971.
9. Lane, N, Fenoglio, CM : The adenoma-carcinoma sequence in the stomach and colon. *Gastrointest Radiol* 1 : 111, 1976.
10. Morson, BC : Alimentary tract. *Systemic Pathology*, 3rd Ed. Vol. 3, Churchill Livingstone, London, 1987.
11. Orringer, MB, Eggleston, JP : Papillary (villous) adenomas of the colon and rectum. *Surgery* 72 : 378, 1972.
12. Rotterdam, H, Sommers, SC, Wayne, JD : *Biopsy diagnosis of the digestive tract*. Raven Press, New York, 1981.
13. Spjut, HJ, Estrada, RG : The significance of epithelial polyps of the large bowel. *Pathol Annu* 12 : 147, 1977.
14. Symonds, DA, Vickery, AL Jr : Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 37 : 1891, 1976.
15. Travieso, CR, Knoepp, IF Jr, Hanley, PH : Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum *Dis Colon Rectum* 15 : 1, 1972.
16. Yardley, JH, Morson, BC, Abell, MR : *The gastrointestinal tract*. Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1977.