

## 대장용종의 임상적 중요성

동국대학교 의과대학 외과학교실

배태석 · 정기훈 · 이준희 · 오민구 · 정병욱 · 배성한 · 안우섭

### Clinical Significance of the Colorectal Polyps

Tae Seok Bae, M.D., Ki Hoon Jung, M.D., Joon Hee Lee, M.D.  
Min Gu Oh, M.D., Byung Ook Chung, M.D., Sung Han Bae, M.D.  
and Woo-Sup Ahn, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Dongguk University, Kyungju, Korea

**Purpose:** The aim of this study was to investigate the association of colorectal polyps with carcinoma of the colon and rectum. **Methods:** Between January 1995 and December 1998, 203 consecutive patients with 423 colorectal polyps retrospectively documented at the Department of General Surgery and College of Medicine in Dongguk University. **Results:** The peak age group of the colorectal polyp was in the fifth decades (33.5%). The proportions of malignant polyps were as follows: for size, 5.2% of polyps less than 1.0 cm and 19.5% of polyps larger than 1 cm ( $P < 0.05$ ); for morphology, 2.6% in polyps of Yamada type I, II and 18.5% in polyps of Yamada type III, IV ( $P < 0.05$ ); for location, 13.4% of the polyps located in rectum and sigmoid colon and 7.6% of the polyps located in descending to ascending colon ( $P > 0.05$ ); for number of polyp, 4.5% in cases of single polyp and 25.0% in cases of multiple polyps ( $P < 0.05$ ); for underlying histology, 9.2% in cases of tubular adenoma and 19.2% in cases of villous adenoma ( $p < 0.05$ ). The presence of distal adenomatous polyp was increased the risk of presence of the proximal adenomas (59.7%), whereas the presence of hyperplastic polyp did not (16.7%). **Conclusions:** The malignant potential of colorectal polyps are correlated with size, histologic type, morphologic shape, multiplicity and distal location. The presence of hyperplastic polyp should not be indication for colonoscopy because they are not associated with proximal adenoma when adjusting for patient characteristics and presence of distal adenoma. (JKSCP 2000;16:247-253)

**Key Words:** Colorectal polyps, Malignant potential

### 서 론

대장암은 과거 서구에서 호발하는 암으로 알려져 왔으나, 최근 우리 나라의 경우 전체 암 발생 중 위암, 간암, 폐암에 이어서 네 번째로 호발하는 암으로 꾸준히 증가하고 있는 추세를 보이고 있다. 대장암 발생기전으로 제시되고 있는 학설은 1951년 Jackman과 Mayo<sup>1</sup>에

의해 발표된 '선종-암종 전환'과 1962년 Spratt와 Ackerman<sup>2</sup>에 의한 '산발성 발암'의 두 가지 가설이 있으나 최근에는 대장암의 발생원인이 '산발성 발암'보다는 '선종-암종 전환'으로 생각되어 지고 있다. 따라서 대장암과 대장용종간의 관계에 대한 연구와 지속적인 관심을 필요로 하고 있다.

용종이란 주변 점막의 표면에서부터 융기된 모든 병변을 포함한다. 용종에 대한 분류는 학자에 따라 다소 차이가 있으나 크게 두 종류로 구분한다. 즉 증식성용종과 선종성용종이다. 선종성용종은 유두상 구조의 비율, 장생화 등에 기준을 두어 관상선종, 용모성선종, 관용모성선종의 셋으로 구분한다. 이외에 유종양병변에 속하는 것으로는 연소성정체용종, 과오성용종, 염증성

책임저자 : 배태석, 경북 경주시 석장동 1090-1  
동국대학교 의과대학 일반외과(우편번호: 780-714)  
(Tel: 054-770-8471, 054-288-2163, Fax: 054-770-8218)  
2000년 춘계학술대회에서 포스터 발표하였음.

섬유양용종 등을 들 수 있다. 신중성용종은 진성종양이며 악성화 인자로 현재까지 밝혀진 것은 크기, 조직학적 형태, 상피세포의 이형성 정도로서 각각 크기가 클수록, 용모성일수록, 그리고 고도 이형성이 동반될수록 악성화율이 높은 것으로 알려져 있다.

대장에 발생한 용종은 대장경의 발달로 인하여 진단 및 치료목적으로 조직의 생검 및 절제술이 용이하여짐에 따라 흔히 접할 수 있게 되었다. 그러나 용종의 조직학적 유형에 따라 악성으로 전환되는 빈도에 차이를 보이고 대장내 다른 부위에 용종과 악성종양이 동반되는 경우가 관찰되므로, 단순히 용종의 절제만으로 완전히 치료가 되었다고 판단하기에는 무리가 있는 문제에 접하게 됨에 따라 오래전부터 악성화와 용종간의 상호관계에 많은 관심이 있어 왔다.<sup>3</sup> 이에 저자들은 조직학적으로 용종을 분류하고 용종의 악성화에 관련된 예측인자, 대장내 다른 부위에 용종의 동반 여부 등을 임상기록 및 문헌고찰과 함께 연구, 분석하여 악성변화와의 상관관계를 검토하였다.

**방 법**

**1) 대상**

1995년 1월부터 1998년 12월까지 동국대학교 부속병원에서 대장경을 시행한 환자 312명 중 회맹관까지 관찰하지 못한 경우, 용종 중 80% 이상 내시경적 절제를 하지 못한 경우, 병리학적 결과가 누락된 경우 및 결과가 확실하지 않은 109명을 제외한 환자 203을 대상으로 내시경적 용종 절제술로 제거된 423개의 용종을 대상으로 후향적으로 분석하였으며 대장용종을 가진 환자의 평균연령은 55.1세(22~85세)였으며 악성용종을 가진 환자의 평균연령은 58.6세(36~74세)로 양 군간에 차이는 없었다.

**2) 방법**

환자의 성별, 연령 등을 확인하고 병발된 악성종양 유무를 조사하였다. 대장경 소견 및 육안적 검사소견을 종합하여서 용종의 위치와 육안적 형태, 크기, 수를 검토하였다. 육안적 형태는 Yamada 분류에 따라 주위점막과 뚜렷한 경계 없이 융기된 경우를 I형, 주위점막과 예각을 이루면서 구별이 되는 경우를 II형, 주위점막과 뚜렷한 경계가 지어지면서 경을 만드는 경우를 III형, 확실히 경이 있는 경우를 IV형으로 구분하였다.<sup>4</sup> 조직학적 검사는 통상적인 10% 중성 포르말린 고정과 파라인 포매 후 hematoxylin eosin염색을 시행하였다.

**3) 통계**

통계학적 처리는 SPSS 8.0/win을 이용하였으며 연령의 비교에는 Wilcoxon's rank sum test를 시행하였고, 이외에 양군 비교시는 chi-square 및 student t-test를 이용해 검정하였다. P값은 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의성이 있다고 판단하였다.

**결 과**

**1) 연령 및 성별**

연령별 분포를 보면 대장용종의 경우(평균연령 55.1세)는 50대, 40대, 60대 순으로, 악성용종의 경우(평균연령 58.6세)는 60대, 50대, 40대순으로 나타났으나 악성용종 발생률은 60대(33.3%), 70대(15.0%), 40대(11.1%)

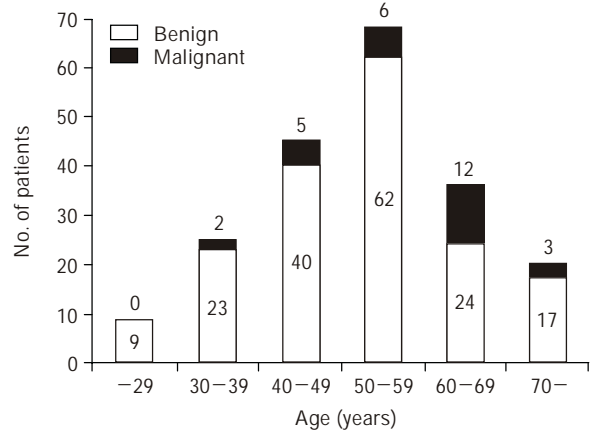


Fig. 1. Age distribution. There was no statistical difference in prevalence according to age groups ( $P > 0.05$ ).

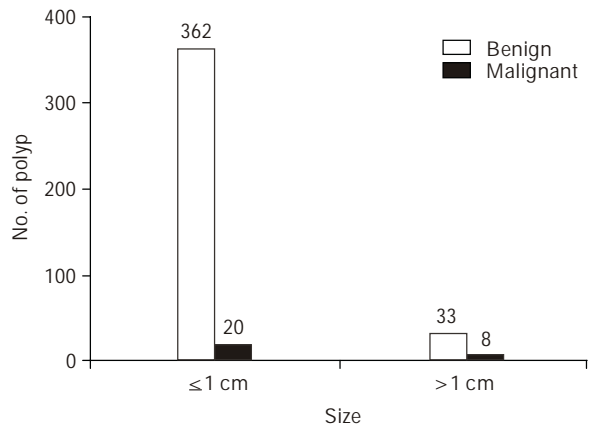


Fig. 2. Comparison of the malignant potential of size of polyps ( $P < 0.05$ ).

의 순으로 나타났다(Fig. 1). 남녀 발생빈도는 남자 113명(55.7%), 여자는 90명(44.3%)이었고 악성용종의 경우는 남자가 21명, 여자 7명으로 두 군간에 차이가 없었다.

2) 용종의 크기 및 형태별 분류

용종의 크기가 1.0 cm 이하인 경우 악성용종은 총 382개 중 20개(5.2%)로 나타났으며 1.0 cm보다 큰 경우는 총 41개 중 8개(19.5%)로 나타나 크기가 1.0 cm보다 큰 경우 악성용종의 가능성이 유의하게 높았다( $P < 0.05$ ) (Fig. 2). Yamada씨 분류법에 따른 육안적 형태로 분류하여 보면 I, II형인 경우 악성용종은 각각 3개, 5개였고, Yamada III형, IV형이 각각 11개, 9개로 나타나 I형, II형보다 III형, IV형인 경우 악성화율이 각각 2.6%, 18.5%로 유의하게 높았다( $P < 0.05$ )(Fig. 3). 관상선종 중 2개는 정확한 형을 알 수 없어 분석에서 제외하였다.

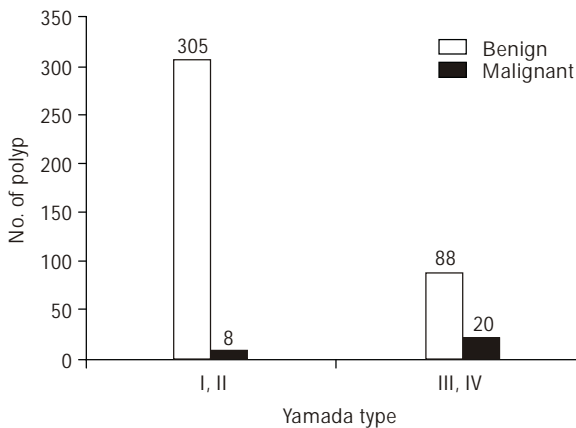


Fig. 3. Comparison of the malignant potential between Yamada type I, II and type III, IV ( $P < 0.05$ ).

3) 위치별 분포

총 423개 중 S상결장 및 직장에 223개(52.7%)가 위치하였고 상행결장에서 85예(20.1%), 횡행결장과 하행결장은 각각 54예(12.8%), 61예(14.4%)로 나타났다(Table 1). 원위부에 분포하는 경우 악성용종은 16개, 근위부에 분포하는 경우는 12개로 나타나 원위부에서 악성용종의 빈도가 높았으나 원위부와 근위부의 악성용종 발생률이 각각 13.4%, 7.6%로 통계학적 유의성은 없었다( $P > 0.05$ )(Table 2).

4) 용종의 개수

단일용종과 다발성용종의 발생비는 1.21 : 1로 비슷하였고 단일용종인 경우 악성용종은 5예(4.5%)인 반면 다발성용종인 경우는 23예(25.0%)로서 다발성용종인 경우 악성화율이 유의하게 높았다( $P < 0.05$ )(Fig. 4).

5) 용종의 조직학적 유형

총 423개 용종 중 악성종양은 28개(6.6%)가 관찰되었고 관상선종이 250개 중 23개(9.2%), 용모성선종이 26개 중 5개(19.2%)로 조사되었고 수적으로는 관상선종이

Table 2. Comparison of the malignant potential of location of polyps ( $P > 0.05$ )

Location	Adenomatous polyp	Malignant polyp (%)
Distal*	119	16 (13.4)
Proximal	157	12 (7.6)
Total	276	28 (10.1)

\* = up to 60 cm from anal verge

Table 1. Site of polyps

Histologic type	A.C	T.C	D.C	S.C	R	Total
Hyperplastic polyps	8	3	0	25	26	62
Tubular adenoma	60	45	49	60	36	250
Villous adenoma	1	1	1	8	15	26
Retention polyps	3	0	0	1	5	9
Hamartomatous polyps	0	0	0	3	0	3
Inflammatory fibroid polyps	13	5	11	15	29	73
Total (%)	85 (20.1)	54 (12.8)	61 (14.4)	112 (26.5)	111 (26.2)	423 (100)

A.C = Ascending colon; T.C = Transverse colon; D.C = Descending colon; S.C = Sigmoid colon; R = Rectum.

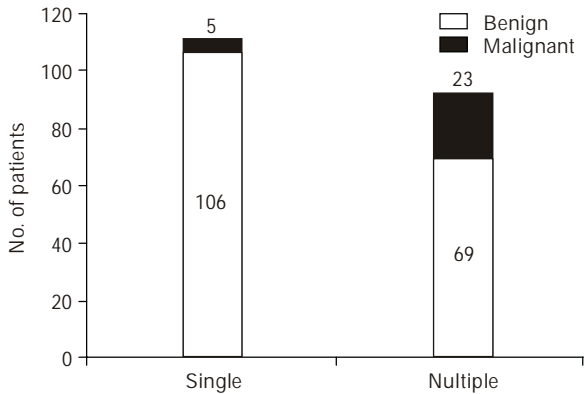


Fig. 4. Comparison of the malignant potential of multiplicity of polyps (P<0.05).

가장 많았고 악성으로 전환율은 용모성선종이 가장 높았다(P<0.05)(Table 3).

6) 원위부 용종과 근위부 용종의 연관관계

항문연에서 상부 60 cm까지 증식성용종과 선종성용종이 존재하는 환자 각각 30예, 62예를 대상으로 원위부 용종과 근위부 용종의 관계를 분석한 결과 항문연에서 상부 60 cm까지 증식성용종이 존재시에 60 cm 이상 상부에 선종이 존재한 경우는 30예 중 5예(16.7%)였고 항문연에서 상부 60 cm까지 선종이 존재시에 60 cm 이상 상부에 선종이 존재한 경우는 62예 중 37예(59.7%)로 전자에 비해 높았다(P<0.05)(Table 4).

고 찰

현재 대장암의 발생기전으로 제시되고 있는 학설에는 첫째로 정상 조직으로부터 벗어나기 시작하는 가장 초기의 변화를 aberrant crypt foci (ACF)라 하며 이러한 ACF에서 육안적으로 식별이 가능한 선종으로 발전한다. 이렇게 생긴 선종이 자라서 용종을 형성하고 이 용종이 악성으로 변화한다는 것이 '선종-암종 전환' 학설이다. 1951년 Jackman<sup>1</sup>은 이 학설을 제일 먼저 발표한 이래 역학조사를 포함한 연구에서 간접적으로 이 가설에 대한 증거를 제시하고 있다. 즉, 선종성용종과 대장암의 해부학적 분포가 비슷하고 대장암 빈도가 많은 곳에 용종의 빈도가 높고 선종의 크기가 1 cm 이상인 경우 악성 변화한 선종이 많고 선종성용종과 대장암이 동시에 있는 경우가 많으며 용종을 제거했을 경우 대장암 발생 빈도를 줄일 수 있었다는 등의 보고와 최근 선종성용종에서 대장암일때 나타나는 것과 비슷한 생화학

Table 3. Comparison of the malignant potential of histologic type of polyps (P<0.05)

Histologic type	No. of polyp (%)	Malignant polyp (%)
Hyperplastic polyps	62 (14.7)	0
Tubular adenoma	250 (59.1)	23 (9.2)
Villous adenoma	26 (6.1)	5 (19.2)
Retention polyps	9 (2.1)	0
Hamartomatous polyps	3 (0.7)	0
Inflammatory fibroid polyps	73 (17.3)	0
Total	423	28

Table 4. Correlation between distal and proximal polyps (P<0.05)

Finding in distal 60 cm	No. of patients with proximal adenomatous polyp (%)
Hyperplastic polyps (n=30)	5 (16.7)
Adenomatous polyps (n=62)	37 (59.7)

적인 변화 및 유전자 변이와 특히 대립형질 결손을 포함한 유전학적 변화를 보인다는 등의 근거들이 이 가설을 뒷받침해 주고 있다.<sup>5</sup> 둘째로, 1962년 Spratt<sup>2</sup>은 크기가 2 cm 이하인 20개의 작은 원발성 대장암을 조사해 본 결과 모두가 대장점막에서 원발성으로 생긴 선암종이 있으며 모두가 주위에 선종성용종을 찾아볼 수 없었다고 하면서, 대장암은 대장점막에서 바로 암조직이 생긴다는 '산발성 발암' 학설을 처음 주장하였다. 최근 일본을 중심으로 비폴립성 종양이 고도의 이형성을 형성하는 것이 많고 그중 일부는 선종성 조직이 없는 de novo cancer라는 다수의 보고를 하고 있다.<sup>6,7</sup> 분자 생물학의 최근 진보로 특히 폴립성 종양에서 '선종-암종 전환'의 유전적 변이를 명백하게 하였고 비폴립성 종양에서 유전적 변이는 폴립성 종양과는 차이가 있다. 소위 '산발성 발암'시 유전적 변이를 명백하게 하였다.<sup>8</sup> Shimoda<sup>9</sup>은 수술한 대장암조직을 조사해본 결과 80%가 산발성 발암에 해당하다고 보고하면서 산발성 발암이 많다고 주장하였다.

Nusko<sup>10</sup>은 선종의 45%가 0.5 cm 이하였고 31%가 0.6~1.5 cm, 24%가 1.5 cm 이상으로 보고하였다. 또한 아주 작은 0.5 cm 이하의 선종에서는 침윤성 악성종양을 결코 볼 수 없었고 용종의 크기가 증가할수록 악성

종양으로 전환비율이 높아진다고 하였으며 1.5 cm 이상일 경우에 선종의 크기에 비례하여 악성종양의 위험도가 현저히 증가한다고 하였다. Chantereau등<sup>11</sup>도 선종크기가 가장 중요한 악성종양 전환위험요소라 하였으며 0.5 cm 이상이 되지 않은 작은 선종은 암으로의 전환위험이 없다고 하였다. 이 연구와 유사하게 여러 연구에서 용종의 위치에 관계없이 용종의 크기가 0.5 cm 이상일 경우에는 내시경적 또는 수술적 절제를 권유하고 있다.<sup>12</sup> 본 연구에서도 1.0 cm보다 클 경우가 41개였고 악성용종 확률이 19.5%로 나타났다. 크기가 1 cm 미만인 용종의 경우 악성화 잠재력은 매우 드문 것으로 되어 있으나, 본 연구에서도 악성용종 28개 중 20개가 1 cm 미만으로 나타나 크기가 작은 용종에도 많은 관심이 필요할 것으로 생각된다. Yamada등<sup>4</sup>은 X-소견과 내시경에서 볼 수 있는 육안소견을 기초로 하여 용종을 네가지 유형으로 분류하고 악성종양의 상관관계를 연구하였다. 본 연구에서는 제III, IV형의 악성용종 확률이 각각 22.7%로 제I, II형에 비해서 높았다.

호발 부위를 보면 수년 전만 해도 대장내 악성종양의 상당수가 직장이나 S상결장에 호발했으나, 최근에는 점차 우측에서 발생하는 빈도가 증가하여 S상결장의 근위부에서 진단되는 경우가 많다.<sup>13</sup> 이외에도 대장용종 및 악성종양의 분포에 있어서 선종의 크기가 3.5 cm 이상인 경우에 악성종양 발생위험도가 원위부에서 근위부 대장으로의 이동은 여러 연구에서 발표되었다.<sup>14</sup> 이와 같은 현상의 원인을 아직까지 완전히 설명되지 않지만 대장용종 및 암의 선별검사와 진단에 있어서 상당한 의미를 가진다고 할 수 있다. 또한 25~60%의 경우 S상결장경으로 관찰 가능한 비만곡부의 원위부에서 용종의 발견이, 근위부에서만 악성종양이 발견되고 있는 것을 볼 때<sup>15</sup> S상결장경에 비해서 전체 대장경이 효과적인 것은 사실이다. 하지만 비경제적이며 위험부담이 높고 환자들이 부담스러워하는 등의 문제로 인해 선별 검사로는 아직 수용되지 않고 있는 실정이다. 증식성용종은 악성으로의 변환 가능성이 없는 병소로 생각되어지지만 증식성용종이 선종과 함께 존재시 결국 선암의 전구가 된다. 이것은 증식성용종-선종-선암의 변화과정이 대장암의 발생에 중요하다는 것을 의미한다.<sup>16,17</sup> Otor등<sup>18</sup>은 19예의 증식성용종 중 9예(47%)에서 K-ras 유전자 변이를 발견하였고 이것은 일부 증식성용종은 진정한 종양성병변이고 악성종양의 전구인자라고 하였다. 본 연구에서는 증식성용종 62개 중 악성종양의 발생을 보인 예는 없었다. 하지만 일부에서 증식성용종의 악성화를 보인 예가 있었으나 이것이 선종과 혼재한 것을 포함한

것일 가능성이 많고 충분한 검증이 필요할 것 같아 연구대상에서 제외하였다. 일반적으로 증식성용종은 그 자신은 악성화 될 능력이 없다고 믿고 있다. 그러나 아직 명확하지 않은 것은 증식성용종이 종양성 선종으로 변화할 수 있는지 없는지의 문제이다. 용종의 다발성과 악성화의 관계는 가족성다발성다용종증에서 볼 수 있듯이 서로 밀접한 연관성이 있다는 것을 알 수 있다. 선종성용종의 수가 세 개 이상일 때 악성변화와 관계된 인자로 보고한 연구도 있으며,<sup>19</sup> 본 연구에서도 다발성용종인 경우에 단일용종보다 악성변화가 각각 28.1%, 4.5%로 더 잘 발생하는 것으로 나타났다.

대장의 원위부 증식성용종이 근위부 대장의 선종성용종을 예견할 수 있는가에 대한 연구가 최근까지 계속되고 있다. Sciallero등<sup>20</sup>은 원위부 선종이 존재시에 근위부 선종의 발견율이 의미 있게 증가한 반면에 원위부 증식성용종의 경우에는 근위부 선종의 발견이 의미 있게 증가하지 않는 것을 보고하고 있다. 이것은 원위부 증식성용종의 수, 크기, 위치와 근위부 선종과의 연관성이 적다는 것을 보여주고 있다. Provenzole등<sup>21</sup>은 원위부 증식성용종의 유무에 따라 근위부 선종의 동반비율이 각각 31.9%, 23.0%로 의미 있게 차이를 보이지 않았지만 한편으로 원위부 선종을 가진 환자들에서는 원위부 선종이 없는 경우에 비해서 근위부 선종의 동반비율이 3배 이상 높았다고 보고하였다. 무증상 환자에서 대장경을 시행하여 용종과 암의 유병률과 위치를 연구한 데서 원위부 60 cm까지 용종이 없는 경우, 증식성용종이 존재시, 선종이 존재시에 근위부 대장에 선종의 발견율이 각각 28%, 29%, 42%라는 보고도 있다.<sup>22</sup> 반면, 증식성용종 또는 선종성용종이던 원위부 대장용종은 근위부 종양의 지표가 될 수 있으므로 원위부 용종이 있는 모든 환자에서 용종의 조직학적 유형과 크기에 관계없이 대장경을 시행하여야 한다는 주장도 있다.<sup>23,24</sup> 본 연구에서도 S결장경이 도달할 수 있는 항문연에서 상부 60 cm까지 증식성용종이 존재할 경우 60 cm 상부에 선종이 존재한 경우는 30예 중 5예(16.7%)인 반면에 항문연에서 상부 60 cm까지 선종이 존재할 경우 60 cm 이상 상부에 선종이 존재한 경우는 62예 중 37예(59.7%)로 전자에 비해 높았다. 이러한 결과는 증식성용종은 원위부 선종의 존재 및 환자의 특성에 맞추어 볼 때 근위부 선종과 연관성이 유의하지 않기 때문에 원위부 증식성용종의 존재는 전 대장에 대한 대장경검사의 지표가 될 수 있을지 더 많은 연구, 분석이 필요할 것으로 생각한다.

이상의 연구들과 본 예를 종합하여 볼 때 대장용종과 대장암의 연관관계를 보면 악성종양의 호발연령보다 용

종이 약간 낮았으며 대장용종, 특히 선종이 대장암과 밀접한 관계가 있었다. 이와 같이 대부분의 악성종양이 선종성 조직과 관계가 있으며 선종을 조기에 발견하여 악성으로의 변화 전에 적절한 처치를 하면 대장암으로 인한 이환율과 사망률을 줄일 수 있을 것이다. 이렇게 대장암으로 인한 사망률과 이환율을 줄이기 위해서는 선종이 어떤 경우에 많이 생기고 대장암 발생이 어떤 경우에 많은가에 대해 지속적인 연구와 어떤 검사가 도움이 되는지에 대한 연구가 지속되어야 할 것으로 사료된다.

## 결 론

대장에서 용종과 악성종양의 연관 관계를 보면 용종의 호발 연령은 악성 종양의 호발 연령보다 낮았으나 유의성은 없었으며 크기가 클수록, 조직학적인 분류상 용모성 부분이 많은 경우에 악성화가 잘 발생하는 것 이외에도 용종의 수가 다발성인 경우, 형태상 Yamada 제Ⅲ이나 IV형인 경우 악성화가 잘 일어났다. 또한 원위부 선종성용종은 근위부 선종성용종의 존재 예전에 통계학적 유의성이 있었으나 원위부 증식성용종은 그렇지 않았다. 이에 대해 대장용종과 대장암의 상호관계에 대해서 향후 지속적인 연구와 추적관찰이 요구되며 진단방법에 대한 연구가 지속되어야 할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

1. Jackman RJ, Mayo CW. The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1951;93:327-33.
2. Spratt JS, Ackerman LV. Small primary adenocarcinomas of the colon and rectum. *JAMA* 1962;179:337-46.
3. Fenoglio CM, Pascal RR. Colorectal adenomas and cancer; pathologic relationships. *Cancer* 1982;50:2601-8.
4. Yamada, Fukutomy. Polypoid lesion of the stomach. *Stom Intest* 1966;1:43-8.
5. Lee RG. Benign tumor of the colon. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, editors, *Bockros Gastroenterology*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1995. p. 1715.
6. Wolber RA, Owen DA. Flat adenoma of colon. *Hum Pathol* 1991;22:70-4.
7. Adachi M, Muto T, Morioka Y, Ikenaga T, Hara M. Flat adenoma and flat mucosal carcinoma (IIB type)-a new precursor of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1988;1:236-43.
8. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR. Genetic alteration during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-32.
9. Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, Mastsui T, Aizawa S, Ishikawa E. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. *Cancer* 1989;64:1138-46.
10. Nusko G, Mansmann U, Altendorf-Hofman A, Groitl M, Wittekind C, Hahn EG. Risk of invasive carcinoma in colorectal adenomas assessed by size and site. *Int J Colorect Dis* 1997;12:267-71.
11. Chanterreau MJ, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Arveux P, Bedenne L, et al. Epidemiology, management, and prognosis of malignant large bowel polyps within a defined population. *Gut* 1992;33:259-63.
12. Winawer SJ, St. John DJ, Band JH, Rozen P, Burt RW, Wayne DJ, et al. Prevention of colorectal cancer; guidelines based on new data. *Bulletin of the World Health Organization* 1995;73:7-10.
13. Neugut AI, Jacobson JS, Rella VA. Prevalence and incidence of colorectal adenomas and cancer in asymptomatic persons. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1997;7:387-99.
14. Butcher D, Hassanein K, Dudgeon M. Female gender is a major determinant of changing subsite distribution of colorectal cancer with age. *Cancer* 1985;56:714-6.
15. Dinning JP, Hixson LJ, Clark LC. Prevalence of distal colonic neoplasia associated with proximal colon cancers. *Arch Intern Med* 1994;154:853-6.
16. Franzin G, Zamboni G, Scarpa A, Dina R, Iannucci A, Novelli P. Hyperplastic (metaplastic) polyps of the colon; a histologic and histochemical study. *Am J Surg Pathol* 1984;8:687-98.
17. Urbanski SJ, Kossakowska AE, Marcon N, Bruce WR. Mixed hyperplastic adenomatous polyps-an under diagnosed entity. *Am J Surg Pathol* 1984;8:551-6.
18. Otori K, Oda Y, Sugiyama K, Hasebe T, Mukai K, Fujii T, et al. High frequency of K-ras mutation in human colorectal hyperplastic polyps. *Gut* 1997;40:660-3.
19. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1993;328:901-6.
20. Sciallero S, Costantini M, Bertinelli E, Castiglione G, Onotri P, Aste H, et al. Distal hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas; results from a multicentric study of colorectal adenomas. *Gastrointest Endos* 1997;46:124-30.
21. Provenzale D, Garrett JW, Conden SE, Sandler RS. Risk for colorectal adenomas in patients with rectosigmoid hyperplastic polyps. *Ann Intern Med* 1990;113:760-3.
22. David A, Smith FW. Screening for colon malignancy with colonoscopy. *Am Coll Gastroenterol* 1991;86:946-

- 51.
23. Marco P, Arrigo A, Mauro R, Mauro S, Francesco PR. Small rectosigmoid polyps as markers of proximal neoplasms. *Dis Colon Rectum* 1993;36:1121-5.
24. Pennazio M, Arrigani A, Rislo M, Spandre M, Rossini FP. Small rectosigmoid polyps as markers of proximal neoplasms. *Dis Colon Rectum* 1993;36:8-9.
-