

Polip a rak jelita grubego

Colon polyps and colon cancer

Iwona Niedzielska¹, Tomasz Orawczyk², Krzysztof Szaniewski², Krzysztof Ziaja²

¹Klinika Chirurgii Czaszkowo-Twarzowo-Szczękowej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (Department of Craniomaxillofacial Surgery, Silesian Medical University, Katowice, Poland)

²Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach (General and Vascular Surgery Department, Silesian Medical University, Katowice, Poland)

Streszczenie

Wśród różnych patologii rozrostowych jelita grubego szczególne miejsce zajmują polipy. Powszechnie wiadomo, że pewien odsetek polipów gruczolakowatych ulega progresji do raka inwazyjnego, ale jak dotąd nie ma wiarygodnych metod badawczych pozwalających na wyselekcjonowanie grupy tych chorych. Ryzyko rozwoju raka w polipie jest większe w przypadku polipów kostkowych, większych niż 2 cm oraz przysadzistych.

Wiadomo, że we wczesnym etapie przemiany gruczolaka w raka następuje mutacja prowadząca do aktywacji protoonkogenu K-ras. Innym bardzo dobrze poznanym genem, który najczęściej ulega mutacji w przypadku wystąpienia nowotworu złośliwego u ludzi, także w raku jelita grubego, jest gen *p53*.

Współczesna nauka posiada również pewne wiadomości na temat czynników apoptotycznych, proliferacyjnych i zapalnych, których aktywność badano w polipach nienowotworowych, gruczolakowatych i rakach jelita grubego. W badaniach stwierdzono, że ilość metyloproteinaz MMP-2, MMP-9 i tkankowych inhibitorów MMP (TIMP-1, TIMP-2) wzrasta wraz z nabyciem zdolności nowotworzenia, uzyskując największe wartości w stadium raka gruczołowego. W polipach gruczołowych, polipach hiperplastycznych oraz w zdrowej tkance jelita grubego stwierdzono różną aktywność takich czynników związanych ze szlakiem śmierci apoptotycznej komórki, jak CD95 (fas), Bcl2, bax.

Słowa kluczowe: polip jelita grubego, rak jelita grubego, gen *p53*, protoonkogen k-ras, apoptoza, zapalenie, proliferacja

Chirurgia Polska 2008, 10, 30–34

Abstract

Among the various pathologies of the large intestine, special attention should be paid to polyps of the colon. Although the ability of polyps to progress from benign tissue to invasive malignancy is a very well known phenomenon, diagnostic tools allowing to identify suspicious specimens have not been developed so far. The risk of cancer development is higher in villous lesions greater than 2 cm in diameter and in squat polyps. In the early stages of neoplastic transformation a K-ras mutation takes place. Another well-known gene which becomes mutated very often in carcinogenesis, especially in colorectal cancer, is the *p53* gene.

At present some important data concerning apoptosis, proliferation and inflammatory factors in colorectal cancers as well as in polyps have been collected. Recent findings suggest that the quantity of metyloproteinase matrix (MMP-2, MMP-9) and tissue MMP inhibitors (TIMP1 TIMP2) increases together with a cell's ability to carcinogenesis, reaching the highest levels in adenocarcinomatous tissue. The activity of apoptotic factors (CD95, bcl, bax) is different in hyperplastic polyps, adenomatous polyps and in normal mucosa.

Key words: colon polyp, colon cancer, *p53* gen, k-ras gen, apoptosis, inflammation, proliferation

Polish Surgery 2008, 10, 30–34

Wstęp

W piśmiennictwie dużo uwagi poświęca się procesowi przejścia polipów gruczolakowatych jelita grubego w raka. Często spotyka się określenie: sekwencja gruczolak–rak jelita grubego. Zgromadzono liczne wiadomości na temat karcynogenezy raka jelita grubego, poznano również funkcje wybranych genów odpowiedzialnych za ten proces. Jednak brak szczegółowej wiedzy na temat powstawania polipów, szybkości ich wzrostu, skłonności do nawrotów po usunięciu, przekształcania w zmiany złośliwe motywuje do podejmowania nowych badań, szczególnie z wykorzystaniem nowoczesnych technik molekularnych.

Polipy jelita grubego

Polipy są to patologiczne rozrosty ściany jelita grubego uwypuklające się ponad powierzchnię błony śluzowej jelita grubego (okrężnicy lub odbytnicy) i wystające do światła jelita. Polipy są jedną z najczęściej spotykanych zmian okrężnicy i odbytnicy, występują u 15–20% populacji dorosłych [1–3]. We współczesnym nazewnictwie medycznym pojęcie „polip” jest odnoszone wobec:

- polipa zapalnego (*polypus inflammatorius*);
- polipa gruczolakowatego (*polypus adenomatosus, adenoma polyposum*);
- polipa rozrostowego (*polypus hyperplasticus*);
- polipa z zaburzeń rozwojowych (*polypus hamartomaticus*);
- pseudopolipa;
- zmian podśluzówkowych [1, 4, 5].

Ze względu na potencjalną możliwość przejścia w raka, największym zainteresowaniem cieszą się polipy gruczolakowate. Na podstawie dostępnych badań diagnostycznych gruczolaki w około 80% przypadków znajdują się w odbytnicy i esicy. Z kolei, na podstawie badań autopsyjnych stwierdzono, że rozmieszczenie gruczolaków w jelicie jest równomierne, natomiast w lewej części okrężnicy znajdują się częściej gruczolaki większe, przekraczające 10 mm średnicy [2].

Mając na uwadze wygląd makroskopowy, wyróżnia się polipy siedzące, półuszypułowane, uszypułowane i gruczolaki płaskie (płaskie wyniosłe; płaskie zapadnięte) [1–3]. Biorąc pod uwagę badanie histopatologiczne, gruczolaki można podzielić na: gruczolaki cewkowe (65–85%), gruczolaki cewkowo-kosmkowe (16–27%) i gruczolaki kosmkowe (3–9%).

Gruczolaki cewkowe (*adenoma tubulare*) mogą lokalizować się w obrębie całej okrężnicy. W 40% przypadków umiejscawiają się po prawej stronie okrężnicy, w 40% po stronie lewej, w 20% występują w odbytnicy. Zmiany te są najczęściej małe, do 10 mm średnicy i występują w grupach. W badaniach sekcyjnych stwierdza się je u 30–38% osób. Rak w gruczolaku cewkowym występuje w 5–10%. Gruczolak kosmkowy (*adenoma villosum, papilloma villosum*) występuje najczęściej u osób starszych jako pojedynczy polip esicy lub odbytnicy. Makroskopowo w 90% przypadków ma postać sie-

Introduction

In the literature, very much attention is paid to neoplastic transformation of colorectal adenomatous polyps. The adenoma-carcinoma sequence is a common consequence of this transformation.

Various and numerous data concerning colorectal carcinogenesis have been gathered recently. In addition, the function of various genes responsible for neoplastic transformation have been clearly documented. However, there is little evidence of the process of polyp formation, their rapid growth, likelihood of recurrence or promotion of carcinogenesis. These facts have motivated researchers to use state-of-the-art techniques, including modern molecular biology solutions.

Polyps of the colon

Colorectal polyps are the abnormal growth of tissue projecting from a mucous membrane into the intestinal lumen. This pathology is one of the most common in humans affecting 15–20% of the adult population [1–3].

In the medical terminology the term polyp may have different meanings eg.:

- inflammatory polyp (*polypus inflammatorius*);
- adenomatous polyp (*polypus adenomatosus, adenoma polyposum*);
- hyperplastic polyp (*polypus hyperplasticus*);
- hamartomatous polyp (*polypus hamartomaticus*);
- pseudopolyp,
- submucosal lesions [1, 4, 5].

Due to their ability to carcinogenesis, the most interesting from scientific point of view are adenomatous polyps. According to the results of popular diagnostic methods, about 80% of lesions can be found in the mucosa of the rectum or sigmoidum. In post-mortem findings however, the distribution of polyps in the large intestine has turned out to be more or less uniform, with lesions of greater diameter (sometimes exceeding 10 mm) located mostly in the left colon [2].

From the morphological point of view one can distinguish between flat (elevated or depressed), squat, semi-pedunculated and pedunculated lesions [1–3]. According to polyp histology, tubular (65–85%), villous (16–27%) and tubulovillous (3–9%) lesions can be found.

Tubular adenomas may be located all along the colon (40% right colon, 40% left colon, 20% rectum). These lesions are usually small, up to 10 mm in diameter. In autopsy material, tubular polyps can be found in 30–38% of population, while cancer is found in 5–10% of cases.

Villous adenomas usually affect elderly populations, as a single squat tumor (90%) of the sigmoidum or rectum, with a malignancy rate of between 29 to 70%. The tubulovillous form is usually a pedunculated polyp with a 19% malignancy rate [1–3].

dzącą. Odsetek zezłośliwienia ocenia się na 29–70%. Gruczolak cewkowo-kosmkowy (*adenoma tubulovillosum*) jest najczęściej duży i uszypułowany. Odsetek zezłośliwienia wynosi 19% [1–3].

Występowanie licznych polipów gruczolakowatych w jelicie grubym jest charakterystyczne dla zespołu polipowatości rodzinnej (poprawniej: gruczolakowatości rodzinnej jelita grubego). Rozpoznaje się ją, jeśli liczba rozrostów o charakterze polipa przekracza 100 w całym jelicie. Jest to genetycznie uwarunkowany zespół, predysponujący do występowania raka jelita grubego (100% nieleczonych chorych w ciągu 20 lat). Innymi nowotworowymi polipowatościami jelita grubego są: zespół Turcota, zespół Gardnera, zespół Oldfielda, zespół Zanca, zespół Lynch.

W jelicie grubym występują także mnogie polipy w polipowatościach związanych z zaburzeniami rozwojowymi. Do takich zespołów należą: zespół Peutza-Jeghersa, zespół Cronkhite-Canada, zespół Cowdena, zespół Gorlina [1–3].

Ryzyko zachorowania na raka jelita grubego wynosi około 6% i w większości przypadków choroba ta rozwija się na podłożu gruczolaka jelita grubego. Czas przemiany gruczolaka w raka ocenia się na 5–15 lat [2]. Ryzyko rozwoju raka w polipie wiąże się z jego budową histopatologiczną, ale też z jego kształtem, wielkością i liczbą. Wśród gruczolaków cewkowych odsetek polipów z utkaniem raka wynosi około 5%, a wśród kosmkowych około 40%. Ryzyko wykrycia ognisk raka w polipie o średnicy poniżej 1 cm wynosi około 1%. Ryzyko to wzrasta do 10% w przypadku polipów o średnicy 1–2 cm i do 45% w polipach o średnicy powyżej 2 cm. Kształt polipa i jego lokalizacja mają często istotny wpływ na stosowaną metodę leczenia i jej radykalność. W poszukiwaniu czynników prognostycznych bada się wiele cech polipów złośliwych [6–8].

Niekorzystne cechy prognostyczne to:

- endoskopowa resekcja niekompletna lub „po kawałku”;
- polip „siedzący” lub z bardzo krótką szypułką;
- polip większy niż 2 cm;
- naciek podśluzówki lub ściany jelita;
- rak słabo zróżnicowany;
- rak większy niż połowa polipa;
- naciek naczyń żylnych lub limfatycznych;
- linia cięcia niepewna lub zawierająca komórki raka.

W przypadku stwierdzenia raka w polipie należy określić stopień zezłośliwienia, obecność komórek nowotworowych w naczyniach oraz głębokość nacieku raka, najlepiej według skali Haggita — tabela I [2].

Badania molekularne w procesie metaplazji

Wiadomo, że we wczesnym etapie przemiany gruczolaka w raka następuje mutacja prowadząca do aktywacji protoonkogenu K-ras. Aktywujące mutacje K-ras występują w 35–42% raków jelita grubego [9–13] i z podobną częstością w przypadku dużych gruczolaków [13–15]. Innym bardzo dobrze poznanym genem, który najczęściej ulega mutacji w przypadku wystąpienia nowotworu złośliwego u ludzi, także w raku jelita grubego, jest

Tabela I. Klasyfikacja stopnia zaawansowania raka w polipie
Table I. Classification of cancer advancement (in the polyp)

Stopień wg Haggita <i>Level</i>	Kryterium histopatologiczne <i>Histopathology</i>
0	Naciek dochodzi do warstwy mięśniowej śluzówki <i>Infiltration near muscular mucosa not exceeding it</i>
1	Naciek obejmuje warstwę mięśniową śluzówki głowy polipa <i>Infiltration of muscular mucosa in the polyp head</i>
2	Naciek obejmuje szyję polipa, ale bez jego podstawy <i>Infiltration of muscular mucosa in the polyp neck but not the base</i>
3	Naciek obejmuje szyję i podstawę polipa <i>Infiltration of the neck and base</i>
4	Naciek obejmuje błonę podśluzową jelita <i>Infiltration of submucosa</i>

Multiple polyps of the colorectum may suggest a case of FAP (familial adenomatous polyposis) — a hereditary syndrome in which more than 100 polyps can be found in large intestine mucosa, while the risk of malignant transformation is 100% within a 20-year period. Other known syndromes caused by inherited genetic abnormalities are: Lynch’s syndrome, Gardner’s syndrome, Turcot’s syndrome, Oldfield’s syndrome as well as Zanc’s syndrome.

Another group of malignancy pathologies related to congenitive defects are the Peutz-Jeghers, Crokhite-Canada, Gorlin or Cowden syndromes [1–3].

The risk of developing colorectal cancer is approximately 6%, and in the vast majority of cases the disease develops on the base of an existing polyp. The average time of adenoma-carcinoma sequence is 5–15 years [2]. The chance of malignant transformation in the polyps is related to tumor morphology, histology and the number of polyps in the colon mucosa. In tubular lesions the malignancy rate is about 5% and in villous tumors the risk of cancer reaches 40%.

The malignancy rate in tumors less than 1 cm in diameter is approximately 1% while in cases of diameters 1–2 cm and exceeding 2 cm, cancer has been diagnosed in 10% and 45%, respectively. The lesion’s shape and location may also influence treatment methods and success rates [6–8].

Unfavourable prognostic factors are as follows:

- incomplete or piecemeal endoscopic resection,
- squat or short pedunculated polyp,
- lesion diameter > 2 cm,
- mucosal and submucosal infiltration,
- low carcinomatous tissue differentiation,
- cancer cell volume exceeding more than 50% of the polyp tissue,
- infiltration of the venous and lymphatic vessels,
- positive or unclear surgical margin.

In cases of a positive diagnosis of cancer in the excised polyp, the histological grading, vessel infiltration and the infiltration depth (Haggit level) of the cancer tissue should be evaluated (Table I).

gen *p53*. Produktem tego genu jest białko określane mianem strażnika genomu z uwagi na zdolność hamowania proliferacji komórkowej w przypadku uszkodzenia DNA, pobudzenia procesów naprawczych DNA i indukowania apoptozy [16]. Mutacje w zakresie genu *p53* stwierdza się w 4–26% gruczolaków [13–15, 17–21], w około 50% ognisk raka inwazyjnego w obrębie polipów gruczolakowatych [20, 21] i w 50–75% przypadków stwierdzenia raków gruczolowych [12, 13, 17, 19, 22, 23].

Współczesna nauka posiada również pewne wiadomości na temat czynników apoptotycznych, proliferacyjnych i zapalnych, których aktywność badano w polipach nienowotworowych, gruczolakowatych i rakach jelita grubego. W badaniach stwierdzono, że ilość metaloproteinaz matrix — MMP-2, MMP-9 — i tkankowych inhibitorów MMP — TIMP-1, TIMP-2 — wzrasta wraz z nabyciem zdolności nowotworzenia, uzyskując największe wartości w stadium raka gruczolowego [24]. W polipach hiperplastycznych i prawidłowych komórkach nabłonkowych tkanki śluzowej jelita grubego ilość metaloproteinaz matrix jest nieznaczna [24]. Stwierdzono także, że w rakach gruczolowych występuje znaczna ilość białka szoku cieplnego 60 (HSP60), natomiast w prawidłowej tkance i w hiperplastycznych polipach nie stwierdzono obecności tego białka [25].

Czynniki apoptotyczne, takie jak CD95 (*fas*), Bcl-2, bax, mają różną aktywność w polipach gruczolowych, polipach hiperplastycznych oraz w zdrowej tkance jelita grubego. Ekspresja genu *bax* znacznie wzrasta w gruczolakach kosmkowych i cewkowych, natomiast zmniejsza się w polipach hiperplastycznych. Ekspresja genu *fas* występuje w sposób rozproszony w prawidłowej tkance śluzówkowej i gruczolakach cewkowych, natomiast w formie zredukowanej występuje w gruczolakach kosmkowych i polipach hiperplastycznych [26–28].

Ekspresja genu *bcl-2* wzrasta sporadycznie w polipach hiperplastycznych, natomiast jej wzrost jest znaczny we wszystkich gruczolakach, bez względu na stopień dysplazji [27–29]. W procesach zapalnych jelita grubego (włączając w to chorobę Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego), w polipach hamartomatycznych oraz w prawidłowej błonie jelita grubego nie stwierdza się wzrostu ekspresji genu *bcl-2* [29]. Jeśli chodzi o stadium raka, ekspresja tego genu jest znacznie mniejsza w porównaniu z gruczolakiem [27, 28].

Jak dotąd wiedza na temat roli interferonu γ i jego podjednostek w powstawaniu polipów, ich wznowy po usunięciu oraz szybkości wzrastania, a także transformacji nowotworowej jest niewielka. W badaniach przeprowadzonych przez Jacobson-Brown i Neuman dowiedziono, że w wyniku przemiany nowotworowej polipa w raka dochodzi do pobudzenia układu immunologicznego organizmu — wzrostu aktywności limfocytów Tc, CD8+ i limfocytów Th CD4+, w wyniku czego następuje wydzielanie IL-2, IL-12, INF- γ i TNF- α , które mają działanie cytotoksyczne i apoptotyczne [30].

Dotychczasowa wiedza na temat molekularnych podstaw metaplazji polipów w raka jelita grubego nie jest w pełni wyjaśniona i wymaga kontynuowania badań.

Molecular investigation in the process of metaplasia

It is a known fact is that in the early stages of the adenoma-carcinoma sequence a mutation of the K-ras protooncogene takes place. Active K-ras mutations are present in 35–40% of colorectal cancer cases [9–13], with a similar incidence in cases of large adenomas [13–15]. Another well-known genetic condition leading to carcinogenesis is a *p53* mutation. A product of *p53* is a phosphoprotein called "the genome guard" due to its ability of apoptosis induction, proliferation suppression and stimulation of the genome repair process in cases of DNA damage [16].

These *p53* mutations are present in 4–26% of adenomas [13–15], in nearly 50% of *carcinoma invasivum* foci found in adenomatous polyps tissue [20, 21] and in 50–75% of colorectal cancer cases [12, 13, 17, 19, 22, 23].

In addition, some important data concerning apoptosis, proliferation and inflammatory factors in colorectal cancers have been collected. Recent findings suggest that the quantity of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9) and tissue MMP inhibitors (TIMP-1 TIMP-2) increases together with a cell's ability to carcinogenesis, reaching the highest levels in adenocarcinomatous tissue [24]. In normal mucosa, as well as in hyperplastic polyps, the quantity of matrix metalloproteinases is minimal [24]. Another interesting phenomenon is the expression of human heat shock protein 60 (HSP60) in the adenocarcinoma cells and its absence in normal mucosa and hyperplastic polyps [25].

Apoptotic factor activity (CD95, Bcl-2, bax) is different in hyperplastic polyps, adenomatous polyps and in normal mucosa. Bax gene expression increases significantly in villous and tubular adenomas, but decreases in hyperplastic lesions. Fas gene expression is dispersed in normal mucosa and in tubular adenomas, but in hyperplastic polyps and in villous adenomas it can be found in a reduced form [26–28].

Bcl-2 expression increases sporadically in hyperplastic polyps, but its significant increase is observed in all other kinds of lesions, regardless of the dysplasia level. In contrast, *bcl-2* activity was not observed in inflammatory conditions (Crohn's disease, colitis ulcerosa), hamartomatous polyps as well as in normal mucosa [29]. In colorectal cancer *bcl-2* expression is significantly lower than in adenomatous tissue [27, 28].

So far, evidence of the importance of interferone-gamma and its subunits in polyp formation, growth dynamic, neoplastic transformation and the recurrence process is insignificant. Jacobson-Brown and Neuman have reported that in the adenoma-carcinoma sequence the immune system is activated — the activity of Tc, CD-8+ and Th CD4+ lymphocytes increases, leading to IL-2, IL-12, INF- γ , and TNF- α production, which have cytotoxic and apoptotic features [30].

Present knowledge about the molecular basis of colorectal adenoma metaplasia is not yet complete and further investigation and research is needed.

Piśmiennictwo (References)

1. Góral R. Chirurgia okrężnicy i odbytnicy. Polski Zakład Wydawnictw Lekarskich Warszawa 1993.
2. Jawień A., Tojek K., Banaszkiwicz Z. Gruczolaki jelita grubego. *Przew Lek.* 2002; 5 (4): 34–36.
3. Bond J.H. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with nonfamilial colorectal polyps. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 836–841.
4. Lewis B. The only good polyp. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90: 1–6.
5. Norfleet R.G., Ryan M.E., Wyman J.B. Adenomatous and hyperplastic polyps cannot be reliably distinguished by their appearance through the fiberoptic sigmoidoscope. *Dig Dis Sci.* 1988; 33: 1175–1179.
6. Gilinsky N.H., Ulrich C.D. Colonic tumors. *Endoscopy* 1996; 28: 83–106.
7. Wayne J.D. Polyps large and small. *Gastrointest Endosc.* 1992; 38: 391–396.
8. Gschwantler M., Kriwanek S., Langner E. *et al.* Dysplazja dużego stopnia i rak inwazyjny w gruczolakach jelita grubego; statystyczna analiza wielowymiarowa wpływu cech gruczolaka i charakterystyki pacjentów. *Gastroenterol Hepatol.* 2003; 6: 18–23.
9. Andreyev H.J.N., Norman A.R., Cunningham D. *et al.* Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter 'RASCAL' study. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 675–684.
10. Bos J.L., Fearon E.R., Hamilton S.R. *et al.* Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature* 1987; 327: 293–297.
11. Forrester K., Almoguera C., Han K. *et al.* Detection of high incidence of K-ras oncogenes during human colon tumorigenesis. *Nature* 1987; 327: 298–303.
12. Hardingham J.E., Butler W.J., Roder D. *et al.* Somatic mutations, acetylator status, and prognosis in colorectal cancer. *Gut* 1998; 42: 669–672.
13. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R. *et al.* Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988; 319: 525–532.
14. Rashid A., Zahurak M., Goodman S.N., Hamilton S.R. Genetic epidemiology of mutated K-ras proto-oncogene, altered suppressor genes, and microsatellite instability in colorectal adenomas. *Gut* 1999; 44: 826–833.
15. Scott N., Bell S.M., Sagar P. *et al.* p53 expression and K-ras mutation in colorectal adenomas. *Gut* 1993; 34: 621–624.
16. Lane D.P. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992; 358: 15–16.
17. Darmon E., Cleary K.R., Wargovich M.J. Immunohistochemical analysis of p53 overexpression in human colonic tumors. *Cancer Detect. Prev.* 1994; 18: 187–195.
18. De Benedetti L.M., Varesco L., Pellegata N. *et al.* Genetic events in sporadic colorectal adenomas: K-ras and p53 heterozygous mutations are not sufficient for malignant progression. *Anticancer Res.* 1993; 13: 667–670.
19. Kaklamanis L., Gatter K.G., Mortensen N. *et al.* p53 expression in colorectal adenomas. *Am J Pathol.* 1993; 142: 87–93.
20. Ohue M., Tomita N., Monden T. *et al.* A frequent alteration of p53 gene in carcinoma in adenoma of colon. *Cancer Res.* 1994; 54: 4798–4804.
21. Yamaguchi A., Makimoto K., Goi T. *et al.* Overexpression of p53 protein and proliferative activity in colorectal adenoma. *Oncology* 1994; 51: 224–227.
22. Boland C.R., Sato J., Appelman H.D. *et al.* Microallelotyping defines the sequence and tempo of allelic losses at tumour suppressor gene loci during colorectal cancer progression. *Nat Med.* 1995; 1: 902–909.
23. Kaserer K., Schamus J., Bethge U. *et al.* Staining patterns of p53 immunohistochemistry and their biological significance in colorectal cancer. *J Pathol.* 2000; 190: 450–456.
24. Tomita T., Iwata K. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in colonic adenomas-adenocarcinomas. *Dis Colon Rectum.* 1996; 39: 1255–1264.
25. Cappello F., Bellafiore M., Palma A. *et al.* 60KDa chaperonin (HSP60) is over-expressed during colorectal carcinogenesis. *Eur J Histochem.* 2003; 47: 105–110.
26. Isbister W.H. Hyperplastic polyps. *Aust N Z J Surg.* 1993; 63: 175–180.
27. Nakamura T., Sakai T., Nariya S. Cell death in colorectal polyps as evaluated by in situ 3'-tailing reaction and its relationship to BCL-2 expression. *Pathol Int.* 1995; 45: 721–728.
28. Tateyama H., Li W., Takahashi E. *et al.* Apoptosis index and apoptosis-related antigen expression in serrated adenoma of the colorectum: the saw-toothed structure may be related to inhibition of apoptosis. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 249–256.
29. Bronner M.P., Culin C., Reed J.C., Furth E.E. The bcl-2 proto-oncogene and the gastrointestinal epithelial tumor progression model. *Am J Pathol.* 1995; 146: 20–26.
30. Jacobson-Brown P., Neuman M.G. Colon polyps and cytokines: emerging immunological mechanisms. *Rom J Gastroenterol.* 2003; 12: 207–214.

Adres do korespondencji (Address for correspondence):

Dr med. Tomasz Orawczyk
Klinika Chirurgii Ogólnej i Naczyń, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Ziłłowa 45/47, 40–635 Katowice

Praca wpłynęła do Redakcji: 27.03.2008 r.